

**Referenzbegutachtung als Instrument der Qualitätssicherung in der  
hämatopathologischen Diagnostik**

-

**Konkordanzraten am Universitätsklinikum Leipzig in den Jahren 2013 – 2018**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

eingereicht von: Astrid Monecke

geboren am / in: 09.11.1980, Wolfen (jetzt Bitterfeld-Wolfen)

angefertigt an: Medizinische Fakultät der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. C. Wittekind

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom: 17.11.2020

## Danksagung

Folgenden Personen, welche mich auf unterschiedlichen Wegen während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, möchte ich ausdrücklichen Dank aussprechen.

- Prof. Dr. med. C. Wittekind für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Betreuung durchzuführen, seine Hilfe dabei, sie zu strukturieren und seine konstruktive, inhaltliche Kritik.
- Prof. Dr. med. H. Bläker für seine mir gegenüber gebrachte Wertschätzung und die fortwährende Ermutigung zur Fertigstellung dieser Arbeit.
- Heike Müller für ihre unermüdliche Unterstützung, Geduld und Aufopferungsbereitschaft.
- den Kolleginnen und Kollegen des Instituts für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig, insbesondere Sabine Opitz für die hilfreiche fachliche Zusammenarbeit und die mentale Unterstützung im Zuge der Entstehung dieser Arbeit.
- den Kolleginnen und Kollegen der Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie für den konstruktiven Diskurs und die immer freundliche und hinsichtlich klinischer Aspekte sehr lehrreiche Zusammenarbeit.
- meiner Familie für ihr immerwährendes Vertrauen in meine Fähigkeiten.

## Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	1
Inhaltsverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einführung.....	6
1.1 Qualitätssicherung in der Pathologie.....	7
1.1.1 Präanalytik.....	7
1.1.2 Analytik.....	8
1.1.3 Postanalytik.....	8
1.1.4 Aspekte der Qualitätssicherung in der Hämatopathologie.....	9
1.2 Rationale für die pathologische Zweitbegutachtung.....	13
1.2.1 Lymphatische Neoplasien.....	13
1.2.2 Myeloische Neoplasien.....	16
2. Aufgabenstellung.....	18
3. Materialien und Methoden.....	19
4. Ergebnisse.....	24
4.1 Häufigkeiten.....	24
4.2 Fälle mit Primärdiagnose.....	25
4.2.1 B-Zell-Lymphome.....	25
4.2.2 T-Zell-Lymphome.....	34
4.2.3 Hodgkin-Lymphome.....	39
4.2.4 Myeloische Neoplasien.....	42
4.2.5 Reaktive Läsionen.....	45
4.2.6 Übrige Fälle.....	47
4.3 Fälle mit primär mehreren Differentialdiagnosen.....	49
4.3.1 B-Zell-Lymphome.....	49
4.3.2 T-Zell-Lymphome.....	51

4.3.3	Hodgkin-Lymphome .....	52
4.3.4	Myeloische Neoplasien .....	53
4.3.5	Reaktive Läsionen.....	53
4.3.6	Übrige Fälle.....	53
4.4	Zusammenfassende Auswertung .....	54
5.	Diskussion.....	65
5.1	Literaturrecherche, Diskordanzraten .....	65
5.2	B-Zell-Lymphome .....	68
5.3	T-Zell-Lymphome.....	74
5.4	Hodgkin-Lymphome .....	77
5.5	Myeloische Neoplasien .....	79
5.6	Reaktive Läsionen.....	80
5.7	Übergeordnete Aspekte .....	82
5.7.1	Gesamtdiskordanzraten, Chronologie .....	82
5.7.2	Einsendematerial.....	83
5.7.3	Indikation zur Verschickung .....	85
5.7.4	Unklare Fälle in der Referenz .....	85
6.	Zusammenfassung.....	87
	Tabellenverzeichnis.....	89
	Abbildungsverzeichnis.....	91
	Anlagen.....	92
	Literaturverzeichnis.....	97
	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit .....	107

## Abkürzungsverzeichnis

### A

ABVD.....	<i>Adriamycin / Bleomycin / Vinblastin / Dacarbazin</i>
AHNMD.....	<i>Assoziierte hämatologische Nichtmastzellerkrankung</i>
AITL.....	<i>Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom</i>
ALCL.....	<i>Großzellig anaplastisches T-Zell-Lymphom</i>
ALK.....	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>

### B

B-ALL.....	<i>Akute lymphatische Leukämie der B-Zell-Reihe</i>
BEACOPP.....	<i>Bleomycin / Etoposid / Adriamycin / Cyclophosphamid / Vincristin / Procarbazin / Prednisolon</i>
BL.....	<i>Burkitt-Lymphom</i>
BPDCN.....	<i>Neoplasie der blastären plasmazytoiden dendritischen Zellen</i>
BR.....	<i>Bendamustin / Rituximab</i>

### C

CALR.....	<i>Calreticulin</i>
CHBoP.....	<i>Cyclophosphamid / Hydroxydaunorubicin / Bortezomib / Prednison</i>
CHOEP.....	<i>Cyclophosphamid / Doxorubicin / Vincristin / Prednisolon / Etoposid</i>
CHOEP14/21.....	<i>CHOEP in 14- beziehungsweise 21-tägigem Rhythmus</i>
CHOP.....	<i>Cyclophosphamid / Hydroxydaunorubicin / Vincristin / Prednisolon</i>
ClbObi.....	<i>Chlorambucil / Obinutuzumab</i>
CNL.....	<i>Chronische Neutrophilenleukämie</i>
CR.....	<i>Complete Remission (komplette Remission)</i>
CVP.....	<i>Cyclophosphamid / Vincristin / Prednisolon</i>

### D

DHAP.....	<i>Dexamethason / hochdosiertes Cytarabin / Cisplatin</i>
DLBCL.....	<i>Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom</i>

### E

ESMO.....	<i>European Society of Medical Oncology</i>
ET.....	<i>Essentielle Thrombocythaemie</i>

### F

FCR.....	<i>Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab</i>
FDC.....	<i>Follikuläre dendritische Zellen</i>

FL.....	<i>Follikuläres Lymphom</i>
FNA.....	<i>Feinnadelaspirat</i>
<b>G</b>	
GMALL.....	<i>German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia</i>
<b>H</b>	
HL.....	<i>Hodgkin-Lymphom</i>
HPF.....	<i>High-Power-Field</i>
<b>I</b>	
Ig.....	<i>Immunglobulin</i>
<b>M</b>	
MDS.....	<i>Myelodysplastisches Syndrom</i>
MDS/MPN.....	<i>Myelodysplastische / myeloproliferative Neoplasie</i>
MGUS.....	<i>Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz</i>
MZL.....	<i>Marginalzonenlymphom</i>
<b>N</b>	
NHL.....	<i>Non-Hodgkin-Lymphom</i>
NLPHL.....	<i>Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom</i>
NOS.....	<i>Not otherwise specified</i>
<b>P</b>	
PET.....	<i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>
PR.....	<i>Partial Remission (partielle Remission)</i>
PTCL, NOS.....	<i>Peripheres T-Zell-Lymphom, NOS</i>
PV.....	<i>Polycythaemia vera</i>
<b>R</b>	
R.....	<i>Rituximab</i>
R-miniCHOP.....	<i>Rituximab / CHOP dosisreduziert</i>
<b>T</b>	
TCR.....	<i>T-Zell-Rezeptor</i>
T-LGL.....	<i>T-Zell-Leukämie mit großen granulären Lymphozyten</i>
<b>Z</b>	
ZNS.....	<i>Zentrales Nervensystem</i>

## 1. Einführung

Dem Fach Pathologie kommt eine zentrale Bedeutung in der Diagnostik und Therapie insbesondere maligner Erkrankungen zu, da die korrekte Diagnose eines Tumorleidens und des Stadiums der Tumorausbreitung die Grundlage für die weiterführende Therapie darstellt. Durch intensive fachinterne Fortbildung, langjährige Erfahrung in der Routinediagnostik sowie eine institutsinterne konsiliarische Mitbeurteilung von schwierigen Fällen kann die diagnostische Genauigkeit jedoch nicht in allen Fällen sichergestellt werden. Dies gilt vor allem für seltene Erkrankungen, beziehungsweise Erkrankungen von Organsystemen, welche nicht dem routinemäßigen Einsendespektrum zugehörig sind. In solchen Fällen kann eine Versendung des Materials an spezialisierte Referenzzentren erfolgen, um die Diagnose zu sichern und somit eine adäquate und zeitgerechte Therapie zu ermöglichen. Die Referenzzentren verfügen über eine größere Expertise in Bezug auf bestimmte Erkrankungen sowie ein breiteres beziehungsweise spezialisierteres Spektrum an Untersuchungsmethoden mittels Immunhistochemie oder Molekularpathologie. Die konsiliarische Mitbeurteilung stellt somit einen zentralen Bestandteil der Qualitätssicherung in pathologischen Instituten dar. Darüber hinaus ist sie hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Therapieerfolgen für klinische Studien unabdingbar und wird aufgrund dessen von klinisch tätigen Ärzten gefordert. Referenzzentren existieren zum Beispiel für Knochen- und Weichgewebstumoren (Münster, Berlin), maligne Lymphome (Berlin, Würzburg, Kiel), Lungen- und Pleuratumoren (Bochum) und kindliche Knochenmarkserkrankungen (Böblingen).

Maligne Lymphome und myeloische Neoplasien gehören aufgrund ihrer morphologischen Ähnlichkeit und ihrer Seltenheit im Vergleich zu anderen Tumorentitäten im routinediagnostischen Spektrum zu den am schwierigsten zu diagnostizierenden Tumorerkrankungen. Die WHO unterscheidet mehr als 70 Lymphomentitäten [1], welche sich in ihrer biologischen Entstehung, ihrer morphologischen und molekularbiologischen Charakteristika, ihrer Prognose und therapeutischen Implikationen unterscheiden. In früheren Tumorklassifikationen stand vor allem die Morphologie im Zentrum der Diagnose [2]. Seit den letzten zwei Updates der WHO-Klassifikation 2008 und 2016 hat die Reproduzierbarkeit von Lymphomdiagnosen durch die Implikation von immunhistochemischen und zunehmend auch molekularpathologischen Methoden deutlich zugenommen [3]. Die pathologische Diagnostik von myeloischen Neoplasien ist eine kumulative Diagnostik, welche sich aus zytologischen, morphologischen, immunhistochemischen und gegebenenfalls molekularpathologischen Methoden zusammensetzt. Im Gegensatz zu Lymphomerkkrankungen, welche oft alleinig an Knochenmarkbiopsien oder Lymphknotenexstirpaten diagnostiziert werden können, bedarf es bei myeloischen Neoplasien der Zusammenschau von zytologischen und morphologischen Befunden des

peripheren Blutes und Knochenmarkes sowie nicht zuletzt der Klinik [4]. Darüber hinaus fußt die Klassifikation myeloischer Neoplasien in weit höherem Maße als bei den Lymphomen auf molekularen Veränderungen. Die entsprechenden Untersuchungen werden in peripheren pathologischen Instituten oft nicht vorgehalten, was die Diagnose erschweren kann.

Über die Qualitätssicherung hinaus ist die Referenzbefundung ein Instrument, welches eine spezialisierte histopathologische und molekularpathologische Diagnostik ermöglicht [5]. Im Folgenden sollen qualitätssichernde Aspekte in der Routinediagnostik beleuchtet werden.

## 1.1 Qualitätssicherung in der Pathologie

### 1.1.1 Präanalytik

Analog zur Labormedizin unterscheidet man im Prozess der pathologischen Diagnostik Phasen der Präanalytik, Analytik und Postanalytik, wobei in Prä- und Postanalytik die meisten Fehler auftreten [6,7]. Die Präanalytik beinhaltet alle Schritte vor der eigentlichen Diagnostik wie Gewebeentnahme, Transport, Fixation und Dokumentation [8]. Fehler in der Präanalytik umfassen somit zum Beispiel eine falsche beziehungsweise mangelhafte Beschriftung und Zuordnung von Proben, ungeeignete Fixationsmedien oder auch fehlende oder falsche klinische Angaben auf dem Einsendeschein. Roque et al. [6] haben in einer Studie von 10.574 Fällen eine Prävalenz präanalytischer Fehler von 3,1% festgestellt, wobei die meisten Fehler in fehlerhaft ausgefüllten Anforderungsscheinen bestanden (65,5%). Fehler in der Präanalytik, welche sich auf den Zustand des Materials auswirken, spielen in der Hämatopathologie eine besondere Rolle, da nahezu alle Präparate immunhistochemischen oder molekularpathologischen Untersuchungen unterzogen werden müssen und somit ein guter Erhalt des Materials essentiell für die weitere Diagnostik ist [9]. Ein wichtiger Parameter ist dabei der Fixationszustand des Gewebes. Zu kurze oder zu lange Fixation führen zu Veränderungen der Morphologie und zu einem schlechten Erhalt der Oberflächenantigene und somit zu einer verringerten Anfärbbarkeit in der Immunhistochemie [10,11]. Darüber hinaus spielt die Größe der Biopsie eine entscheidende Rolle. Kleine Biopsien limitieren Zusatzuntersuchungen und unterliegen stärkeren, mechanischen, entnahmebedingten Alterationen [9]. Präanalytische Fehler können mittels standardisierter Einsendemodalitäten, zum Beispiel mittels Fixativ vorbefüllten Einsendegefäßen, verringert werden. Für onkologische Präparate geben S3-Leitlinien klare Vorgaben hinsichtlich der zu erfüllenden Qualität [12].

### 1.1.2 Analytik

Die Analytik stellt den eigentlichen diagnostischen Prozess dar [13]. Sie umfasst sowohl die makroskopische und mikroskopische Beurteilung im Rahmen von Schnellschnitten und konventioneller Aufarbeitung als auch die hierfür erforderlichen labortechnischen Arbeitsschritte. Immunhistochemische als auch molekularpathologische Untersuchungen sind Teil des analytischen Prozesses. Dieser ist im Gegensatz zur Labormedizin nicht vollständig automatisierbar, sondern ist, was die Befundung betrifft, in großen Teilen in der Hand des Arztes [14]. In der analytischen Phase treten weniger Fehler auf als in der präanalytischen Phase [7]. Fehler können auf technischer Ebene entstehen, zum Beispiel hinsichtlich der Schnittqualität, der korrekten Beschriftung von Schnittpräparaten, oder des Pipettierens immunhistochemischer Antikörper oder auf der diagnostischen Ebene [13]. Die Schritte der Analytik kulminieren im abschließenden Befund. Qualitätssichernde Maßnahmen lassen sich auf allen Ebenen der Diagnostik installieren und beinhalten zuvorderst eine Standardisierung von Arbeitsabläufen; vom TNM- beziehungsweise leitliniengerechten Zuschnitt der Präparate, über die strukturierte Herangehensweise bei der mikroskopischen Befundung bis zur vollautomatisierten Immunhistochemie beziehungsweise Molekularpathologie. Die Qualität pathologischer Diagnosen wird mit dem Begriff der Ergebnisqualität zusammengefasst [12], welche sich anhand von internen und externen Faktoren messen lässt. Zu den internen Faktoren gehört die Korrelation von Diagnosen zwischen Biopsie und Hauptresektat, Schnellschnitthistologie und Histologie am Paraffinschnitt sowie Zytologie und normaler Histomorphologie [12]. Auch die Re-Evaluation von vorangegangenen Einsendungen, wenn spätere Einsendungen die primäre Diagnose in Frage stellen ist zu den internen Faktoren zu zählen. Zu den externen Faktoren gehören Peer-Review-Verfahren, Referenzzentren oder die Teilnahme an Ringversuchen. Letztere sind vor allem in den Bereichen der Immunhistochemie und Molekularpathologie etabliert. Ziel von Ringversuchen ist es, die Qualität und Reproduzierbarkeit pathologischer Diagnosen für die Institute überprüfbar zu machen [15] und die Expertise den klinisch tätigen Ärzten zu spiegeln. Auf die Praxis des Versendens von Proben an Referenzzentren ist bereits eingegangen worden.

### 1.1.3 Postanalytik

Die Postanalytik beinhaltet das Diktieren und Schreiben von Befunden der makroskopischen und mikroskopischen Beurteilung von Präparaten ebenso wie die Befundkorrektur, Transkription und Befundübertragung [16]. Dabei steht die zeitgerechte und vollständige Befundübermittlung im Vordergrund. Hinsichtlich der Vollständigkeit von pathologischen Befunden onkologischer Präparate geben S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen

Krebshilfe [17] klare inhaltliche Vorgaben zum Beispiel bezüglich der Tumorgraduierung, der TNM-Klassifikation und der chirurgischen Resektionsränder. Diese Angaben bilden die Grundlage für die stadiengerechte Therapie des Patienten. Eine weitere Fehlerquelle in der postanalytischen Phase stellt die Bearbeitungszeit dar, an der sich zu großen Teilen die Einsenderzufriedenheit misst [16].

#### 1.1.4 Aspekte der Qualitätssicherung in der Hämatopathologie

Die bisher genannten Fehlerquellen treten in der hämatopathologischen Diagnostik natürlich ebenso auf, im Folgenden soll jedoch auf die Besonderheiten eingegangen werden. Die am häufigsten eingesandten Präparate mit gezielter Fragestellung nach einer hämatologischen Systemerkrankung sind Lymphknotenbiopsien und -extirpate, sowie andere „klassische“ Organe des Immunsystems wie die Milz und Tonsillen sowie Knochenmarkbiopsien und -aspirate. Darüber hinaus können sich an allen eingesandten Präparaten hämatopathologische Fragestellungen und Diagnosen ergeben.

##### 1.1.4.1 Knochenmarkbiopsien und Knochenmarkaspirate

Der diagnostische Nutzen von Knochenmarkbiopsien im Vergleich zu Knochenmarksaspiraten variiert in Bezug auf die Grunderkrankung. Knochenmarkbiopsien sind dann indiziert, wenn die Beurteilung der Topographie des Knochenmarkes vonnöten ist, eine Faservermehrung im Knochenmark vorliegt, oder wenn Tumorzellen schwer aspirabel sind (Hodgkin-Lymphom, Plasmozytom, follikuläres Lymphom, Metastasen u.a.) [18]. Knochenmarkbiopsien sollten bestimmte Mindestanforderungen erfüllen, um eine optimale Beurteilbarkeit zu gewährleisten. Dies umfasst eine Mindestlänge und eine Mindestanzahl von auswertbaren Markräumen [19–21]. Es sollten standardmäßig Sonderfärbungen zum Beispiel zur Beurteilung des Fasergerüsts (Versilberung), der Topographie der Hämatopoese (NASD (Naphthol-AS-D-Chloracetatesterase), PAS (Periodsäure-Schiff-Reaktion)) oder des Speichereisens (Berliner Blau) durchgeführt werden [22].

Bei der Beurteilung von Reifungsstörungen der Hämatopoese ist die Knochenmarkaspiration der Knochenmarkbiopsie überlegen. Dies betrifft vor allem das myelodysplastische Syndrom (MDS). Hier stellt die Knochenmarkszytologie in Kombination mit der Zytologie des peripheren Blutes und der Zytogenetik den diagnostischen Goldstandard dar [23]. Hinsichtlich des Blastengehaltes des Knochenmarkes sind die Knochenmarkbiopsie und die -ausstriche in der Zusammenschau zu beurteilen [24].

Die Beurteilung von Knochenmarkbiopsien und -ausstrichen von Kindern erfordert die explizite Kenntnis der normalen kindlichen Knochenmarksmorphologie sowie von pädiatrischen Krankheitsbildern.

Weitere spezifische Fragestellungen, welche eine referenzpathologische Zweitbegutachtung erforderlich machen können, ergeben sich nach Stammzelltransplantationen. Hier stehen Fragen nach einem Rezidiv der Grunderkrankung, beziehungsweise des Engraftments im Vordergrund.

#### 1.1.4.2 Lymphknoten

Bei Verdacht auf eine Lymphomerkkrankung sollte die Exstirpation eines kompletten Lymphknotens erfolgen. Am vollständigen Lymphknoten kann die lymphombedingte Architekturstörung von lymphatischem Gewebe und lymphomspezifische Infiltrationsmuster besser beurteilt werden als an Lymphknotenbiopsien. In Biopsien ist naturgemäß nur ein kleiner Teil einer womöglich heterogenen Läsion erfasst (zum Beispiel Hodgkin-Lymphome). Aktuelle Guidelines der *European Society of Medical Oncology (ESMO)* bezüglich B-Zell-Lymphomen und des klassischen Hodgkin-Lymphoms empfehlen eine bildmorphologisch unterstützte Lymphknotenstanzbiopsie im Falle eines höheren Operationsrisikos oder bei kritisch kranken Patienten, wobei die Stanzbiopsie als weniger komplikationsträchtig angesehen wird [25]. Johl et al. vom Lymphknotenregister Kiel untersuchten an 1510 Fällen Vor- und Nachteile von Lymphknotenbiopsien im Vergleich zu Lymphknotenexstirpaten [25]. Sie fanden, dass für die Diagnostik an Stanzbiopsien tendenziell mehr immunhistochemische Untersuchungen nötig waren als an Lymphknotenexstirpaten. Darüber hinaus führten sie in ca. 4-mal mehr Fällen nicht zu einer endgültigen Diagnose im Vergleich mit Lymphknotenexstirpaten und waren weniger geeignet, eine Transformation eines indolenten Lymphoms in ein aggressiveres Lymphom darzustellen, wenngleich dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war. Somit können sich an Lymphknotenbiopsien unklare Befunde ergeben, welche eine Zweitmeinung erfordern.

#### 1.1.4.3 Immunhistochemie

Mittels Immunhistochemie können Zellen anhand von Oberflächen-, zytoplasmatischen oder nukleären Antigenen klassifiziert werden. Der Nachweis dieser Antigene beruht dabei auf der Affinität der Antikörper zu bestimmten Gewebebestandteilen, wie Aminosäuregruppen oder Oligosacchariden im Sinne einer Antigen-Antikörper-Reaktion [26]. In der Hämatopathologie kommt der Immunhistochemie eine besondere Bedeutung zu – nahezu alle Präparate müssen immunhistochemisch untersucht werden.

Potentielle Fehler ergeben sich aus einem mangelnden Verständnis von Antikörperreaktionen, dem inadäquaten Gebrauch von Positiv- und Negativkontrollen, einer Überalterung von Reagenzien [9] oder einer aberranten Expression von Markern im Tumor. Daraus können Fehlinterpretationen von Antikörperreaktionen oder falsch-negative oder -positive Ergebnisse entstehen, wie die folgenden zwei Beispiele zeigen.

Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) mit CD23-Expression (Fall 162): Die Koexpression von CD23 führte zur Diagnose eines Follikulären Lymphoms.

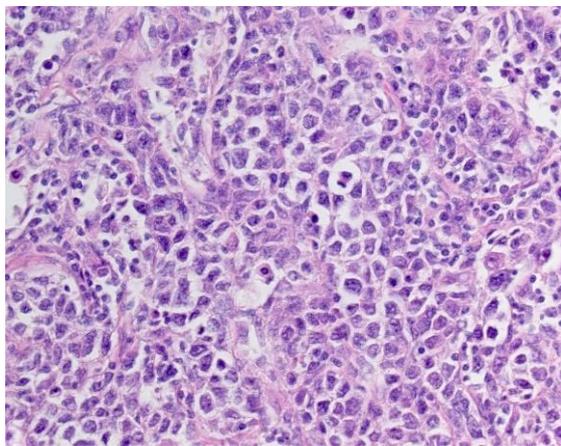


Abbildung 1: DLBCL, HE 40x

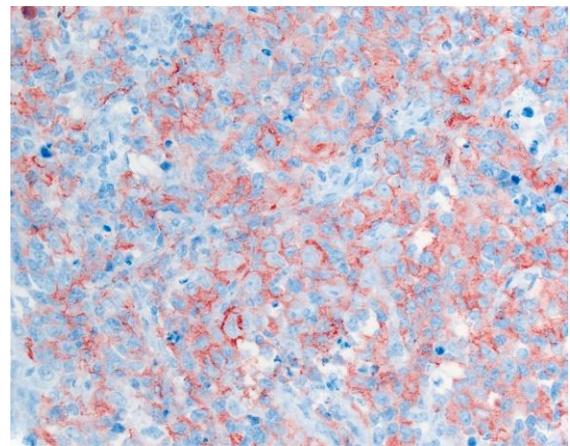


Abbildung 2: DLBCL, CD23 40x

Follikuläres Lymphom mit aberranter Expression von Cyclin D1 (Fall 304): Die Expression von Cyclin D1 führte zur Diagnose eines Mantelzelllymphoms.

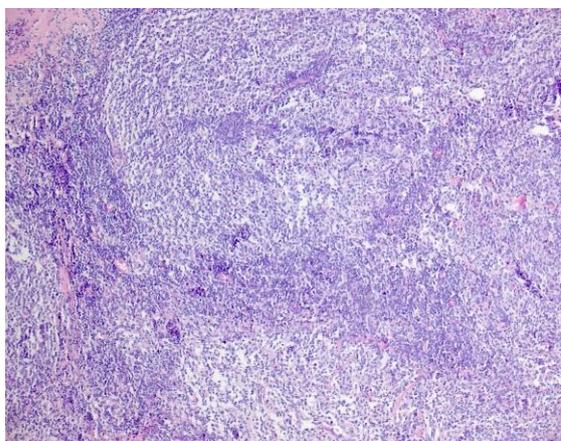


Abbildung 3: Follikuläres Lymphom, HE 10x

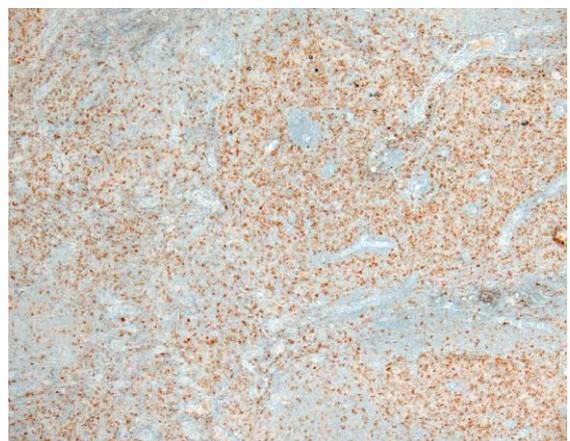


Abbildung 4: Follikuläres Lymphom, Cyclin D1 10x

Tabelle 51 im Anhang gibt einen Überblick über häufige Probleme in der Interpretation immunhistochemischer Ergebnisse.

Referenzzentren verfügen über ein breiteres Spektrum an immunhistochemischen Antikörpern und die größere Routine in der Interpretation derselben.

#### 1.1.4.4 Molekularpathologie

Molekularpathologische Zusatzuntersuchungen werden zur Diagnosefindung seltener gebraucht als immunhistochemische Untersuchungen. Die häufigsten Untersuchungen am *Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig* im Hinblick auf hämatologische Erkrankungen sind B-Zell-Klonalitätsanalysen gefolgt von JAK2-Mutationsanalysen und T-Zell-Klonalitätsanalysen. Klonalitätsanalysen dienen dem Nachweis einer klonalen Lymphozytenproliferation und basieren auf dem Nachweis eines klonalen Immunglobulin (Ig)- beziehungsweise T-Zell-Rezeptor (TCR)-Rearrangements mittels Multiplex-PCR auf Basis der BIOMED-2 / EuroClonality-Protokolle [27]. Das Ergebnis der Klonalitätsuntersuchung muss in den klinischen Kontext und den Kontext der übrigen pathologischen Untersuchungen gestellt werden, um reaktive, klonale Lymphoproliferationen nicht als Lymphom fehlzuinterpretieren. Weitere Limitationen der Methode sind Pseudoklonalitäten, selektive Amplifikationen bei geringer Lymphozytendichte oder falsch-negative Ergebnisse aufgrund von aberranten IGH-Rearrangements oder extensiven somatischen Mutationen in Ig-Genen [27]. Darüber hinaus kann die DNA-Qualität beim Einsatz formalinfixierten Materials einen limitierenden Faktor darstellen [28].

Bei der Polycythaemia vera (PV) findet sich die Mutation p.V617F im Exon 14 des JAK2-(Janus-Kinase-2-) Gens in 95% der Fälle, bei der essentiellen Thrombocythaemie (ET) und Primären Myelofibrose in 50% der Fälle [29]. Der Nachweis der Mutation unterstützt bei entsprechender Morphologie und Klinik somit die Diagnose einer myeloproliferativen Neoplasie (MPN). Selten finden sich Mutationen im Exon 12 des JAK2-Gens [29]. In den letzten Jahren sind (zusätzlich zur JAK2-Mutation) Mutationen im Calreticulin-(CALR)Gen und im MPL-Gen (p.W515K und p.W515L) als Drivermutationen für MPNs entdeckt worden [30]. 10-15% der MPNs sind so genannte triple-negative MPNs [31], welche keine Mutationen in den genannten Genen aufweisen, so dass die negative Mutationsanalyse eine MPN nicht ausschließt.

Für myelodysplastische Syndrome beziehungsweise Erkrankungen aus dem Formenkreis MDS/MPN ist das Spektrum relevanter Mutationen und anderer genetischer und zytogenetischer Alterationen, welche diagnostischen oder prognostischen Wert haben, deutlich höher [32]. Die Einordnung myeloischer und lymphatischer Neoplasien basiert immer stärker auf molekularen Charakteristika. Die

Untersuchungsmethoden umfassen PCR-Methoden inklusive des Next Generation Sequencing, In-situ-Hybridisierungen sowie Karyotypisierungen [33]. Molekulare Zusatzuntersuchungen sind in Referenzzentren aufgrund deren Spezialisierung in größerem Umfang möglich.

## 1.2 Rationale für die pathologische Zweitbegutachtung

### 1.2.1 Lymphatische Neoplasien

Maligne Lymphome sind Tumoren, die von T- und B-Lymphozyten unterschiedlicher Differenzierungsstufen und Reifegrade hervor gehen. Es werden Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und Hodgkin-Lymphome (HL) unterschieden. Non-Hodgkin-Lymphome können in Lymphome der B- oder T-Zellreihe unterschieden werden. B-Zell-Lymphome kommen deutlich häufiger vor als T-Zell-Lymphome und werden nach klinischen Gesichtspunkten in indolente, prognostisch günstige, und aggressive, prognostisch ungünstige Lymphome eingeteilt. Bei den T-Zell-Lymphomen unterscheidet die WHO mehr als 20 distinkte Entitäten, von denen bei kaukasischen Patienten das häufigste das periphere T-NHL, not otherwise specified (NOS) mit ca. 34% ist [34]. Im Gegensatz zu den B-Zell-Lymphomen sind T-NHLs selten durch spezifische genetische Alterationen definiert. Die Diagnose basiert weitgehend auf morphologischen Kriterien und dem Immunphänotyp [35].

Fehlerquellen in der Lymphomdiagnostik können sich aus der fehlerhaften Interpretation der Morphologie, fehlenden klinischen Informationen oder, wie in Abschnitt 1.1.4.3 beschrieben, fehlerhaften Beurteilung beziehungsweise aberranten Expression immunhistochemischer Antikörper ergeben. Im Folgenden soll auf häufige Fehlerquellen in der Routinediagnostik von lymphatischen Neoplasien eingegangen werden.

#### 1.2.1.1 B-Zell-Lymphome

Die Diagnostik der Lymphome beruht zum Teil auf der Zytomorphologie und dem Infiltrationsmuster. Sie sind entscheidend für die Eingrenzung der Differentialdiagnosen. So zeigen folliculäre Lymphome, welche von Keimzentrums-B-Zellen ausgehen, in der Regel ein knotiges Infiltrationsmuster, es sind jedoch auch diffuse Varianten beschrieben [36]. Morphologische Überschneidungen ergeben sich mit dem Marginalzonenlymphom, wenn das folliculäre Lymphom (FL) eine Marginalzonendifferenzierung aufweist beziehungsweise mit plasmazytoid differenzierten Lymphomen wie dem Lymphoplasmozytischen Lymphom wenn eine plasmazytoide Differenzierung vorliegt [37]. Das folliculäre Wachstumsmuster eines FL kann durch Marginalzonenlymphome und Mantelzelllymphome

durch die Besiedelung reaktiver Follikel und durch die chronische lymphatische Leukämie durch die Ausbildung von Proliferationszentren imitiert werden.

Folikuläre Lymphome bestehen aus kleinen Zentrozyten, großen Zentroblasten sowie follikulären dendritischen Zellen. Der Anteil an Zentroblasten variiert und ist prognostisch bedeutsam, wobei mehrere Studien zeigen, dass blastenreiche Lymphome ein aggressiveres Verhalten zeigen [38,39]. Dies hat zu einer zentroblastenabhängigen Graduierung in Grad I (0-5 Zentroblasten per High-Power-Field (HPF)), Grad II (6-15 Zentroblasten per HPF), Grad IIIA (Zentrozyten noch vorhanden) und Grad IIIB (Blastenrasen) geführt [40]. Für das Grading müssen 10 zufällig ausgewählte Hauptgesichtsfelder ausgezählt und der Durchschnitt der Zentroblastenzahl errechnet werden [41]. Entsprechend der WHO-Klassifikation 2016 soll eine Unterscheidung zwischen Grad I-II und Grad III beziehungsweise Grad IIIA und Grad IIIB erfolgen [40]. FL Grad IIIB werden als aggressive Lymphome betrachtet und mit Therapiestrategien entsprechend des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms behandelt [42], während FL Grad I-IIIa als indolente Lymphome eingeordnet werden. Die prognostische Bedeutung und die biologische Einordnung von Grad IIIA und IIIB wird jedoch kontrovers diskutiert [37,39]. Die Interobserver-Variabilität hinsichtlich des follikulären Lymphoms Grad I und II ist niedrig [43], nimmt aber beim FL Grad III zu [43]. Rimsza et al. [43] untersuchten daher 497 Fälle von follikulären Lymphomen hinsichtlich des Grades. In 10,8% der Fälle musste dieser korrigiert werden, überwiegend (83,3% der Fälle) im Sinne eines Downgrading von FL Grad IIIA zu Grad I-II. Als mögliche Ursachen wurden morphologische Kriterien wie große Zentrozyten, Sklerose mit alterierter Architektur und eine hohe Anzahl an follikulären dendritischen Zellen, welche den Eindruck eines Zentroblastenreichtums vermitteln, diskutiert. Die Ergebnisse unterstützten den Eindruck der hohen Interobserver-Variabilität bei follikulären Lymphomen Grad III. Sie legen nahe, dass im Falle eines vermuteten Grad III FL eine Zweitbeurteilung durch ein Referenzzentrum erfolgen sollte.

Bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen ergeben sich gelegentlich diagnostische Schwierigkeiten bei der Abgrenzung eines FL Grad IIIB und dem DLBCL beziehungsweise dem DLBCL und dem Burkitt-Lymphom (BL). Während die Therapie des FL Grad IIIB sich an den Leitlinien für das DLBCL orientiert [44], ist beim Burkitt-Lymphom eine aggressivere Therapie als beim DLBCL vonnöten [9] und die Unterscheidung der Entitäten entsprechend von hoher Bedeutung.

Bestimmte B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome weisen mit anderen B-NHLs, T-NHLs und Hodgkin-Lymphomen überlappende morphologische und immunhistochemische Eigenschaften auf, was in der Vergangenheit unter dem Begriff der Grauzonenlymphome zusammengefasst wurde. In der WHO-Klassifikation von 2016 ist mit diesem Begriff eine B-Zell-Neoplasie mit überlappenden Eigenschaften von Hodgkin-Lymphom und mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom gemeint. Es gibt jedoch auch

morphologische und immunhistochemische Überschneidungen von T-Zell- und histiozytenreichem B-Zell-Lymphom und nodulärem lymphozytenprädominantem Hodgkin-Lymphom oder diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom und Burkitt-Lymphom. Diese Überschneidungen sind Ausdruck eines Kontinuums der Entwicklung von Lymphozyten beziehungsweise Tumorentitäten [45]. Die Inzidenz solcher Neoplasien ist niedrig und begegnen dem Pathologen in der Routinediagnostik entsprechend selten.

#### *1.2.1.2 T-Zell-Lymphome*

T-Zell-Lymphome sind hinsichtlich ihrer Morphologie und des Immunphänotyps heterogen [46].

Die peripheren T-Zell-Lymphome werden von den primär leukämischen T-NHLs wie der T-Zell-Leukämie mit großen granulären Lymphozyten (T-LGL), den primär kutanen T-NHLs und den unreifen lymphoblastischen T-NHLs abgegrenzt. Zu den peripheren T-NHLs gehören das periphere T-NHL NOS, das angioimmunoblastische T-NHL, die großzellig anaplastischen T-Zell-Lymphome und seltenere Subtypen wie das enteropathieassoziierte oder hepatosplenische T-Zell-Lymphom. Das periphere T-Zell-Lymphom, NOS (PTCL, NOS) hat mit 25% den größten Anteil an den peripheren T-NHLs [47]. Es lässt sich weder immunhistochemisch, molekularpathologisch noch klinisch einer spezifischeren Gruppe zuordnen [47]. Die Diagnose PTCL, NOS stellt in Abwesenheit eines spezifischen Immunphänotyps oder klinischen Aspekten somit eine Ausschlussdiagnose dar. Der Immunphänotyp ist entsprechend variabel. Der Nachweis eines Antigenverlustes von pan-T-Zellmarkern wie CD2, CD3, CD5 oder CD7 gegebenenfalls in Kombination mit dem molekularpathologischen Nachweis einer klonalen T-Zell-Population ist für die Diagnose des PTCL, NOS und die Abgrenzung reaktiver Läsionen entscheidend [34].

Einzelne T-Zell-Lymphome zeichnen sich durch eine spezifischere immunhistochemische Markerkonstellation aus. Das ALK-positive großzellig anaplastische T-Zell-Lymphom (ALCL), weist, zusätzlich zur Expression von CD30, eine für die Entität typische Expression des ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)-Proteins auf. Das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL) exprimiert Marker von T-follikulären Helfer-Zellen, zum Beispiel CD10, bcl6, PD1 und ICOS [35]. AITLs bestehen aus neoplastischen T-Zellen und einem gemischten Infiltrat aus Plasmazellen, welche dominant sein können, proliferierenden follikulären dendritischen Zellen und oft einem blastären B-Zell-Infiltrat.

Aufgrund der Seltenheit von T-Zell-Lymphomen, der durch oftmals fehlenden spezifischen Markern anspruchsvollen Diagnose und den entsprechenden therapeutischen Konsequenzen, sollte die Sicherung der Diagnose durch ein Referenzzentrum erfolgen [48].

### 1.2.1.3 Hodgkin-Lymphome

Hodgkin-Lymphome sind Neoplasien der B-Zell-Reihe. Die Ätiologie ist unklar. Es werden Infektionen, insbesondere EBV-Infektionen und Infektionen mit Retroviren wie HIV, und angeborene oder iatrogene Immunsuppression als ätiologische Faktoren diskutiert [49]. Das klassische Hodgkin-Lymphom mit seinen histologischen Subtypen muss vom nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom unterschieden werden. Bei beiden Formen des Hodgkin-Lymphoms können sich morphologische und immunhistochemische Überschneidungen mit anderen B-Zell-Lymphomen oder T-Zell-Lymphomen ergeben. Klassische Hodgkin-Lymphome haben durch die epigenetische Repression von B-Zell-Genen und die verminderte Expression von B-Zell-typischen Transkriptionsfaktoren einen charakteristischen reduzierten B-Zell-Phänotyp mit Herabregulation von CD20 und anderen B-Zell-Markern [50]. Eine Koexpression der Tumorzellen von CD30 und CD15 ist typisch. Hiervon abweichende Expressionsmuster, zum Beispiel die Expression von CD20 oder die Negativität von CD15 sind beschrieben [51]. In der Regel nehmen Hodgkin- beziehungsweise Sternberg-Reed-Zellen als eigentliche neoplastische Zellpopulation vor dem Hintergrund eines ausgeprägten Begleitinfiltrates nur einen Bruchteil der Tumormasse ein. Dies ist insbesondere bei der Beurteilung von Lymphknotenstanzbiopsien, in denen naturgemäß nur wenige Tumorzellen vorhanden sein können, von Bedeutung. In der S3-Leitlinie vom April 2019 wurde eine starke Empfehlung für die Sicherung der Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms durch ein Referenzzentrum ausgesprochen [52].

### 1.2.2 Myeloische Neoplasien

Myeloische Neoplasien gehen von maligne entarteten, klonal expandierten Stammzellen aus. Sie können einzelne oder mehrere hämatopoetische Zellreihen betreffen. Die WHO gliedert die myeloischen Neoplasien folgendermaßen [53]:

- Myeloproliferative Neoplasien
- Mastozytosen
- Myeloische / Lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und genetischem Rearrangement
- Myelodysplastische / Myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN)
- Myelodysplastische Syndrome (MDS)
- Myeloische Neoplasien mit Keimbahnmutation
- Akute myeloische Leukämien
- Myelosarkom
- Myeloische Proliferationen mit Assoziation zum Down-Syndrom
- Neoplasie der blastären plasmazytoiden dendritischen Zellen

Myeloproliferative Neoplasien bedürfen selten einer Zweitbegutachtung. Bei unsicherer Diagnose, beispielsweise im Rahmen eines frühen Stadiums der Erkrankung, im Setting der Stammzelltransplantation oder bei fehlendem Nachweis von Drivermutationen kann eine Referenzbegutachtung jedoch sinnvoll sein.

Bei myelodysplastischen Syndromen ist die Abgrenzung reaktiver nicht neoplastischer Veränderungen von zentraler Bedeutung, da die Myelodysplasie nicht nur ein Hallmark der MDS ist, sondern auch Ausdruck anderer, vorübergehender Störungen der Hämatopoese sein kann, wie zum Beispiel eine Medikamententoxizität, nutritive Faktoren oder immunologische Einflüsse [54]. Die zytologische Befundung erfordert hier eine besondere Expertise. Diese umfasst zum einen das Erkennen von Myelodysplasiezeichen und zum anderen das Einordnen in den Kontext zusammen mit klinischen Informationen und molekularen Befunden, sofern ausreichend Informationen vorliegen.

Myeloische Neoplasien wie das MDS sind bei Kindern selten. Das kindliche myelodysplastische Syndrom nimmt nur 5% der kindlichen myeloischen Neoplasien ein; deutlich weniger als bei Erwachsenen [55]. Die juvenile myelomonozytäre Leukämie ist mit einer Inzidenz von 1-9/1.000.000 [56] extrem selten. Myeloproliferative Neoplasien treten abgesehen von der chronischen myeloischen Leukämie etwa 100fach weniger häufig bei Kindern auf als bei Erwachsenen [57]. In Studien (zum Beispiel EWOG MDS 2006 [58]) wird versucht, die Diagnostik myeloischer Neoplasien bei Kindern und Jugendlichen zu präzisieren, was ein standardisiertes Vorgehen inklusive Referenzbeurteilung der Morphologie einschließt. Die Zweitbeurteilung von Knochenmarkbiopsien und / oder Ausstrichpräparaten durch Referenzzentren wird daher seitens der klinisch tätigen Ärzte gefordert und erfolgt in nahezu allen Fällen im Rahmen der Erstdiagnose beziehungsweise Verlaufskontrolle.

## 2. Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war die Auswertung der gesamten durch das *Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig* versandten hämatopathologischen Konsiliarfälle der Jahre 2013-2018. Es sollte ein Vergleich der Primärdiagnose und der Referenzdiagnose sowie eine Auswertung hinsichtlich von konkordanten und diskordanten Diagnosen erfolgen. Diskordante Befunde wurden im Hinblick auf ihre therapeutische und prognostische Bedeutung, sofern möglich, gewichtet. Dabei sollten alle Fälle berücksichtigt werden, welche dem hämatopathologischen, diagnostischen Spektrum zuzuordnen sind. Das Ziel war, herauszuarbeiten, ob diskordante Diagnosen bei einzelnen Tumorentitäten oder Erkrankungsgruppen häufiger zu finden waren, welche Ursache sie hatten und wie sich die Diskordanzraten über den ausgewerteten Zeitraum entwickelten. Es sollte eine Gegenüberstellung der ermittelten Diskordanzraten mit vergleichbaren Publikationen erfolgen.

### 3. Materialien und Methoden

Es wurden 569 hämatopathologische Referenzfälle der Jahre 2013 bis 2018 identifiziert. Diese wurden von insgesamt 6 Referenzzentren zweitbegutachtet (Würzburg, Kiel, Hannover, Böblingen, Berlin, Tübingen). Die Auswahl der Referenzzentren orientierte sich an der Grunderkrankung (Lymphome, Hodgkin-Lymphom, myeloische Neoplasien, kindliche myeloische Neoplasien). Drei Fälle wurden ausgeschlossen, da die Biopsien (Wirbelkörper und Knochenmarkbiopsie) nicht repräsentativ waren beziehungsweise seitens des Referenzpathologen als nicht auswertbar eingeschätzt. Ein Fall wurde ausgeschlossen, da im Verlauf weder klinisch noch referenzpathologisch eine eindeutige Diagnose gestellt werden konnte und eine Einordnung als konkordant oder diskordant somit nicht möglich war. Ein Fall wurde ausgeschlossen, da aus Gründen der Materialschonung primär keine umfassende Diagnostik erfolgte. Zwei weitere Fälle wurden ausgeschlossen, bei denen auch die referenzpathologische Begutachtung keinen Hinweis auf die Genese der Veränderungen geben konnte und die Diagnose zwingend im klinischen Kontext gestellt werden musste. Ein Fall wurde bei bekannter Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms lediglich zur PD-L1-Testung verschickt, da der Antikörper zum Zeitpunkt der Diagnostik im Institut nicht vorgehalten wurde. Es wurden 561 Fälle ausgewertet. Die auszuwertenden Fälle wurden folgenden Gruppen zugeordnet:

- B-Non-Hodgkin-Lymphom
- T-Non-Hodgkin-Lymphom
- B-Non-Hodgkin-Lymphom + T-Non-Hodgkin-Lymphom
- Hodgkin-Lymphom
- Hodgkin-Lymphom + Non-Hodgkin-Lymphom
- Myeloische Neoplasie
- Lymphom + myeloische Neoplasie
- Reaktiv
- Unklar

Fälle mit mehreren Tumorentitäten wurden in gesonderten Gruppen erfasst (zum Beispiel B-NHL und T-NHL, Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom), um eine doppelte Auswertung zu vermeiden. Bei den B- und T-Non-Hodgkin-Lymphomen erfolgte die Auswertung entsprechend Tabelle 1 für die häufigsten Entitäten jeweils separat. Seltener Entitäten bildeten jeweils eine gemeinsame Gruppe der

„anderen“ B- beziehungsweise T-Non-Hodgkin-Lymphome. Klassische Hodgkin-Lymphome und das noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom wurden ebenfalls getrennt betrachtet.

Tabelle 1: Separat untersuchte Lymphomentitäten

B-Non-Hodgkin-Lymphome	T-Non-Hodgkin-Lymphome	Hodgkin-Lymphome
Follikuläres Lymphom	Peripheres T-Zell-Lymphom, NOS	Klassisches Hodgkin-Lymphom
Marginalzonenlymphom	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom
Mantelzelllymphom	ALK-negatives großzellig anaplastisches T-Zell-Lymphom	
Chronische lymphatische Leukämie	ALK-positives großzellig anaplastisches T-Zell-Lymphom	
Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom	Anderes T-Non-Hodgkin-Lymphom	
Burkitt-Lymphom	Mehrere Differentialdiagnosen	
Anderes B-Non-Hodgkin-Lymphom		
Mehrere Differentialdiagnosen		

Entzündliche Läsionen oder andere nicht neoplastische Veränderungen wie Mb. Castleman oder das EBV-positive mukokutane Ulkus wurden in der Gruppe der reaktiven Läsionen zusammengefasst. Fälle, bei denen die Einordnung des Befundes vollends offen blieb, gingen als „unklare“ Fälle in die Auswertung ein.

Befunde wurden als konkordant gewertet, wenn sie mit der Referenzdiagnose übereinstimmten. Befunde wurden als diskordant gewertet, wenn sie nicht mit der Referenzdiagnose übereinstimmten und / oder sich daraus eine Änderung der Therapiestrategie oder der Prognose ergab. Dabei erfolgte eine Wichtung in Diskrepanzen höherer (major) und niedrigerer (minor) Wertigkeit. Hinsichtlich der aktuellen Therapieleitlinien erfolgte eine Literaturrecherche.

In der Gruppe der Diskordanzen höherer Wertigkeit wurden Situationen definiert, welche zu einer stark abweichenden Therapiestrategie oder Prognose führen können. Diese wurden wie folgt festgelegt:

- Kategorie A: benigne ↔ maligne
- Kategorie B: Non-Hodgkin-Lymphom ↔ Hodgkin-Lymphom
- Kategorie C: B-Non-Hodgkin-Lymphom ↔ T-Non-Hodgkin-Lymphom
- Kategorie D: höher maligne ↔ niedriger maligne
- Kategorie E: Vorhandensein einer Zweitneoplasie

Als Diskordanz niedriger Wertigkeit wurden Fälle gewertet, die den genannten Kategorien A bis E nicht zugeordnet werden konnten und bei denen sich durch die abweichende Referenzdiagnose keine schwere therapeutische Relevanz ergab. Dies betraf zum Beispiel Fälle bei denen indolente Lymphome in andere indolente Lymphome oder reaktive Läsionen hinsichtlich ihrer Genese umklassifiziert wurden. Ungenaue Diagnosen, zum Beispiel Verdacht auf niedrig malignes B-NHL, wurden als leichtgradig diskordant gewertet, sofern der Referenzbefund nicht deutlich abwich (zum Beispiel diffus großzelliges B-NHL).

Fälle bei denen primär keine dezidierte Diagnose gestellt oder gar mehrere Differentialdiagnosen genannt wurden, bereiteten größere klassifikatorische Schwierigkeiten. In ähnlichen Studien wurden diese Fälle entsprechend der aggressiveren Entität klassifiziert [48], ausgeschlossen [59,60] oder separat ausgewertet [61].

Von den hier untersuchten Fällen erhielten 48,3% (n=271) der Patienten keine explizite primäre Diagnose, wobei zum Teil mehrere Differentialdiagnosen genannt wurden und zum Teil beschreibende Befunde erstellt wurden. Die Fälle mit zwei oder mehreren Differentialdiagnosen (n=54) wurden separat ausgewertet, da eine Klassifikation als konkordant oder diskordant nicht eindeutig möglich war, sie jedoch auch nicht aus der Auswertung ausgeschlossen werden sollten. Die Fälle mit beschreibenden Befunden gingen in die Gruppe der diskordanten Diagnosen mit niedrigerer Wertigkeit ein. Darüber hinaus konnten bei 13% der Patienten (n=73) auch seitens der Referenzpathologen keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Für die Einordnung in konkordant und diskordant wurde in diesen Fällen die seitens der Referenzpathologen favorisierte Diagnose herangezogen.

Abbildung 5 fasst die generelle Auswertung der untersuchten Fälle zusammen.

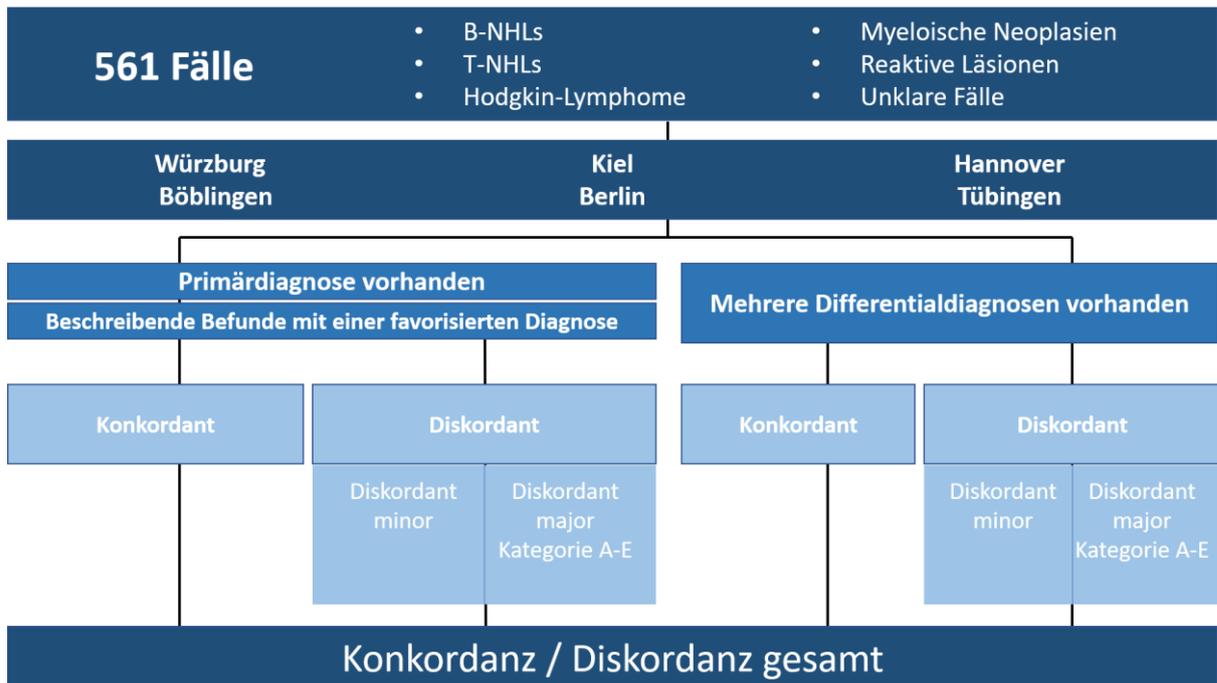


Abbildung 5: Fallauswertung

Über die Ermittlung von Konkordanz / Diskordanz hinaus erfolgte eine Auswertung der Fälle nach folgenden Gesichtspunkten:

- Material (Lymphknotenexstirpate, anderes lymphatisches Gewebe, Lymphknotenstanzbiopsien, Knochenmarkbiopsien, parenchymatöse Organe, Hautbiopsien, anderes)
- Endgültige Primärdiagnose seitens des Versenders (ja, nein)
- Primär mehrere Differentialdiagnosen (ja, nein)
- Endgültige Diagnose seitens des Konsiliars (ja, nein)
- Indikation zur Verschickung (Diagnosefindung, klinischer Wunsch, Studie, Hodgkin-Lymphom, nicht dokumentiert)

Ziel der Auswertung der zusätzlichen Variablen war, herauszuarbeiten, ob signifikante Unterschiede im Grad der Konkordanz beziehungsweise Diskordanz in Bezug auf das Einsendegut oder die Indikation zur Verschickung vorlagen. Darüber hinaus sollte festgestellt werden, mit welcher Häufigkeit auch seitens der Referenzpathologen diagnostische Unsicherheiten bestanden.

Eine gesonderte Auswertung hinsichtlich der WHO-Klassifikationen hämatologischer Neoplasien von 2008 und 2016 erfolgte nicht, da sich in den Diagnosen ab 2016 bezüglich des Diagnosenspektrums von Seiten der Referenzpathologen keine wesentliche Änderung ergab.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels *SPSS Statistics 24* (IBM). Prozentuale Anteile innerhalb von Entitäten oder Gruppen wurden mit einer Nachkommastelle errechnet. Die statistische Signifikanz wurde in Abhängigkeit von der Fallzahl mittels des Chi-Quadrat-Tests beziehungsweise des exakten Tests nach Fisher berechnet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Häufigkeiten

Die Häufigkeiten der untersuchten Entitäten können [Tabelle 2](#) entnommen werden. Die Verteilung der Fälle und Erkrankungsgruppen auf die Referenzzentren ist in [Abbildung 6](#) dargestellt. Die zugehörigen Werte sind in [Tabelle 52](#) im Anhang zusammengefasst.

Tabelle 2: Verteilung der Fälle auf die Erkrankungsgruppen

Gruppe	Anzahl	Prozent
Non-Hodgkin-Lymphom	246	43,9
Hodgkin-Lymphom	136	24,2
Reaktiv / Unbestimmt	134	23,9
Myeloische Neoplasie	38	7,0
Non-Hodgkin-Lymphom und Hodgkin-Lymphom	7	1,2
Gesamt	561	100

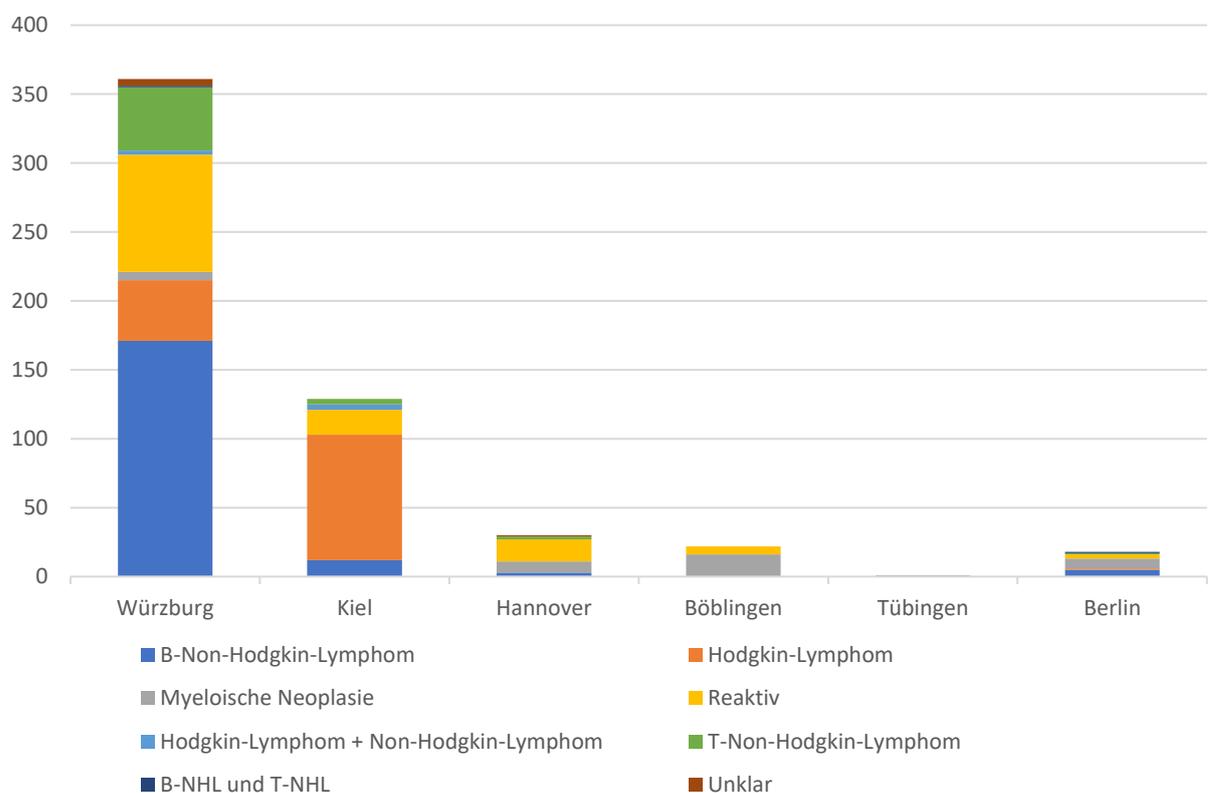


Abbildung 6: Verteilung der Fälle auf die Referenzzentren

Die am häufigsten versandten Fälle betrafen Non-Hodgkin-Lymphome mit 246 Fällen (43,9%), gefolgt von Hodgkin-Lymphomen mit 136 Fällen (24,2%) und der Gruppe der reaktiven / unbestimmten Läsionen mit 134 Fällen (23,9%). B-Non-Hodgkin-Lymphome waren mit 191 Fällen häufiger als T-Non-Hodgkin-Lymphome mit 53 Fällen. Die Gesamtzahl der Fälle pro Jahr schwankte dabei zwischen 78 (2017) und 111 (2015).

Tabelle 3: Häufigkeiten Erkrankungsgruppen nach Jahren

Gruppe	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Ges.
B-Non-Hodgkin-Lymphom	50	22	39	31	26	23	191
Hodgkin-Lymphom	29	17	21	25	15	29	136
Reaktiv	19	30	25	19	20	15	128
T-Non-Hodgkin-Lymphom	5	13	6	10	8	11	53
Myeloische Neoplasie	1	4	17	7	7	2	38
B-NHL und T-NHL	0	0	1	0	0	1	2
Hodgkin-Lymphom + Non-Hodgkin-Lymphom	0	0	2	2	1	2	7
Unbestimmt	2	1	0	0	1	2	6
Gesamt	106	87	111	94	78	85	561

## 4.2 Fälle mit Primärdiagnose

### 4.2.1 B-Zell-Lymphome

Aufgrund der Therapieempfehlungen für FL Grad I-III A und Grad III B [62] wurden in dieser Arbeit folliculäre Lymphome Grad I bis Grad III A als konkordant gewertet, Grad I - III A und Grad III B als diskordant mit höherer Wertigkeit. Folliculäre Lymphome Grad III B und diffus großzellige B-Zell-Lymphome wurden als diskordant mit niedrigerer Wertigkeit klassifiziert, da die Therapie der FL Grad III B analog den diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen erfolgt [62]. Im Falle einer fehlenden primären Subgraduierung wurde der Befund als konkordant gewertet.

Die folliculären Lymphome, diffus-großzelligen B-Zell-Lymphome und Marginalzonenlymphome stellten die prozentual am häufigsten vertretenen Lymphome dar. In der Gruppe der anderen B-Zell-Lymphome wurden 7 primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphome, 3 plasmoblastische Lymphome, 4 T-Zell- und histiozytenreiche B-Zell-Lymphome, 4 Plasmozytome, 1 EBV-positives großzelliges B-Zell-Lymphom, 2 indolente plasmozytoide B-Zell-Lymphome (NOS), 1 Haarzellleukämie und 2 Fälle mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz sowie 1 fragliches lymphoblastisches

Lymphom eingeschlossen. In 9% der Fälle wurden durch die Referenzpathologen mehrere mögliche Differentialdiagnosen genannt.

Tabelle 4: Häufigkeiten B-Zell-Lymphome

Entität	Häufigkeit	Prozent
Folikuläres Lymphom	46	27,7
Diffus-großzelliges B-NHL	39	23,5
Anderes B-Zell-Lymphom	25	15,1
Marginalzonenlymphom	24	14,5
Mehrere Differentialdiagnosen / Entitäten	15	9,0
Mantelzelllymphom	8	4,8
Chronische lymphatische Leukämie	5	3,0
Burkitt-Lymphom	4	2,4
Gesamt	166	100

Insgesamt konnte bei den B-Zell-Lymphomen mit vorhandener Primärdiagnose eine Konkordanz der Befunde von 64,5% festgestellt werden. Diskordanzen niedriger Wertigkeit traten in 23,5% der Fälle auf, Diskordanzen höherer Wertigkeit in 12%; dies entspricht 20 Fällen. Die Diskordanzen höherer Wertigkeit waren am häufigsten der Kategorie D (höher maligne ↔ niedriger maligne) zuzuordnen.

Tabelle 5: Konkordanzen / Diskordanzen B-Zell-Lymphome mit Primärdiagnose

	Häufigkeit	Prozent
Konkordant	107	64,5
Diskordant minor	39	23,5
Diskordant major Kategorie A	5	3,0
Diskordant major Kategorie B	5	3,0
Diskordant major Kategorie C	2	1,2
Diskordant major Kategorie D	8	4,8
Gesamt	166	100

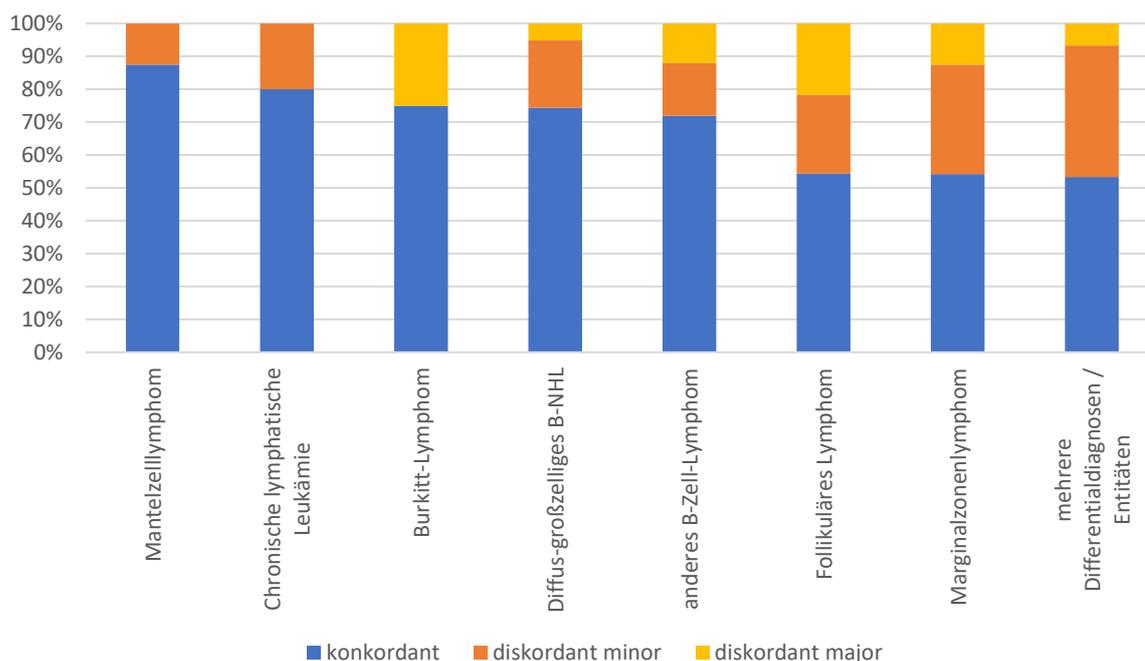


Abbildung 7: Verteilung Konkordanz / Diskordanz B-NHL mit Primärdiagnose

Gemessen an der Gesamtfallzahl der einzelnen Lymphomentitäten waren die meisten Diskordanzen höherer Wertigkeit mit 25% beim Burkitt-Lymphom zu finden, wobei jedoch lediglich 4 Fälle verschickt wurden. Von diesen war einer als diffus großzelliges B-Zell-Lymphom diagnostiziert worden (Fall 89) entsprechend einer Diskordanz höherer Wertigkeit, Kategorie D (höher maligne vs. niedriger maligne). Nach dem Burkitt-Lymphom hatte das Follikuläre Lymphom mit 21,7% (n=10) der versandten Fälle ebenfalls einen relativ hohen Anteil an Diskordanzen höherer Wertigkeit innerhalb der Entität. Bei den FL war Kategorie D mit 5 Fällen häufiger vertreten als die Kategorien A, B, C oder E.

Tabelle 6: Diskordanzen höherer Wertigkeit, Follikuläres Lymphom

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Diskordanz major
115	Kein sicherer Anhalt für Malignität	Follikuläres Lymphom Grad II	A
391	Entzündung	Follikuläres Lymphom	A
60	Klassisches Hodgkin-Lymphom	Follikuläres Lymphom Grad I - II	B
214	V.a. klassisches Hodgkin-Lymphom	Follikuläres Lymphom Grad II	B
275	V.a. T-Zell-Neoplasie	Follikuläres Lymphom Grad I - II	C
37	Diffus-großzelliges B-NHL	Follikuläres Lymphom, Grad II	D

7	Folikuläres Lymphom Grad IIIA mit diffus-großzelligem B-NHL	Folikuläres Lymphom Grad II und Grad IIIA	D
17	Folikuläres Lymphom Grad IIIA und IIIB	Folikuläres Lymphom Grad II-III A	D
290	Folikuläres Lymphom Grad IIIB	Folikuläres Lymphom Grad IIIA	D
362	Folikuläres Lymphom Grad II und Grad IIIB	Folikuläres Lymphom, Grad II	D

Es ist zu erkennen, dass in allen Fällen der Kategorie D das Lymphom primär als höher maligne eingeordnet wurde, nämlich entsprechend eines diffus-großzelligen B-Zell-Lymphoms oder eines Grad IIIB-FL anstatt eines Grad II-FL. Zwei Fälle waren primär als nicht maligne eingeschätzt, weitere zwei Fälle waren als klassisches Hodgkin-Lymphom eingeordnet worden. Die beiden letzteren Fälle wiesen prominente, CD30-positive, teils multinukleäre Blasten auf (siehe [Abbildung 8](#) und [Abbildung 9](#)).

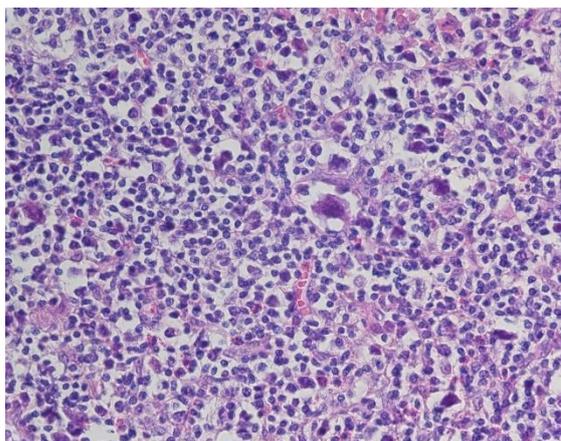


Abbildung 8: Fall 60, HE 40x

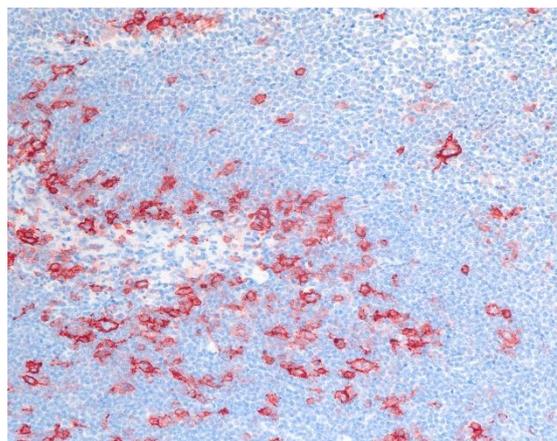


Abbildung 9: Fall 60, CD30 20x

In einem Fall bestand primär der Verdacht auf ein Non-Hodgkin-Lymphom der T-Zell-Reihe. Hinsichtlich der Diskordanzen niedrigerer Wertigkeit (n=11) überwogen die ungenauen Primär Diagnosen mit Verdachtsdiagnosen und beschreibenden Befunden (n=10). In einem Fall (Fall 304) zeigte ein follikuläres Lymphom eine aberrante Expression von Cyclin D1, weswegen primär ein Mantelzelllymphom diagnostiziert wurde (siehe [Abbildung 3](#) und [Abbildung 4](#), Abschnitt 1.1.4). Die Umklassifizierung von indolenten B-Zell-Lymphomen in andere indolente B-Zell-Lymphome wurde bei fehlender signifikanter therapeutischer Konsequenz als Minordiskordanz eingeordnet. Hinsichtlich der Therapiestrategien erfolgte eine Literaturrecherche. Die Ergebnisse hinsichtlich der Erstlinientherapie von Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphomen sind in [Tabelle 53](#) im Anhang zusammengetragen.

Tabelle 7: Diskordanzen niedriger Wertigkeit, Follikuläres Lymphom

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose
258	V.a. B-NHL	FL Grad I
47	Indolentes B-NHL	FL Grad I
404	Lymphom nicht auszuschließen	FL Grad II
157	V.a. B-NHL DD Marginalzonenlymphom	FL Grad II
46	V.a. Lymphom	FL Grad II
520	Lymphom nicht auszuschließen	FL Grad II
304	Mantelzelllymphom	FL Grad II und IIIA
33	B-Zelllymphom	FL Grad II und IIIA
102	Beschreibender Befund	FL Grad II und IIIA
129	Beschreibender Befund	FL, bcl2-negativ
396	Kleinzelliges B-NHL	FL

Das Marginalzonenlymphom ging mit 24 Fällen in die Auswertung ein. Das entspricht 14,5% der versandten B-Zell-Lymphome. In 54,2% der Fälle (n=13) wurde die primäre Diagnose bestätigt, in 12,5% der Fälle (n=3) lagen Diskordanzen hoher Wertigkeit vor, welche den Kategorien A, B und D zugeordnet werden konnten. Damit hat das Marginalzonenlymphom zusammen mit der Gruppe der „anderen B-NHLs“ mit vorhandener Primärdiagnose den zweitgrößten Anteil an den schwergradig diskordanten Diagnosen.

Bei einem Fall (Fall 2) führte, analog wie bereits bei einem Follikulären Lymphom beschrieben, das Vorhandensein CD30-positiver Blasten zur Diagnose eines klassischen Hodgkin-Lymphoms.

Ein weiterer Fall (Fall 278) wurde aufgrund einer morphologisch blastären Komponente und einer erhöhten proliferativen Aktivität primär als diffus-großzelliges B-NHL diagnostiziert und nach der referenzpathologischen Mitbeurteilung als proliferationsaktives Marginalzonenlymphom reklassifiziert.

Tabelle 8: Diskordanzen hoher Wertigkeit, Marginalzonenlymphom

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Diskordanz major
278	V.a. reaktive Läsion	Marginalzonenlymphom	A
2	Klassisches Hodgkin-Lymphom	Marginalzonenlymphom	B
42	Diffus-großzelliges B-NHL	Proliferationsaktives Marginalzonenlymphom	D

Bei einem Drittel der Marginalzonenlymphome (n=8, 33,3%) kam es zu Diskordanzen niedrigerer Wertigkeit. Hier standen vor allem ungenaue Primär Diagnosen (n=5, 62%) im Vordergrund. Zweimal wurden atypische, monoklonale Plasmazellen gesehen, welche zur Verdachtsdiagnose einer Plasmazellneoplasie führte.

Tabelle 9: Diskordanzen niedriger Wertigkeit, Marginalzonenlymphom

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose
95	V.a. B-NHL	Marginalzonenlymphom
62	Beschreibender Befund	Marginalzonenlymphom
85	V.a. Lymphom	Marginalzonenlymphom
151	V.a. Lymphom	Marginalzonenlymphom
234	V.a. Follikuläres Lymphom	Marginalzonenlymphom
456	Follikuläres Lymphom, Grad II	Marginalzonenlymphom
210	V.a. Plasmazellneoplasie	Plasmozytoid differenziertes Marginalzonenlymphom
390	Atypische Plasmazellen mit Leichtkettenrestriktion	Proliferationsaktives Marginalzonenlymphom

Diffus-großzellige B-Zell-Lymphome waren mit 39 Fällen (23,5%) hinter den FL die zweitgrößte Gruppe der B-NHLs. Davon waren 29 (74,4%) der Primär Diagnosen konkordant zur Referenzdiagnose. Zwei Fälle (5,2%) waren als diskordant mit höherer Wertigkeit einzuordnen. Diese entsprachen den Kategorien B und C. Fall 305 wurde aufgrund einer T-Zell- und histiozytenreichen Komponente als T-Zell-Lymphom fehlgedeutet. Fall 542 (Ovar) zeigte eine einzelzellige Tumordinfiltration, was zur favorisierten Diagnose eines klassischen Hodgkin-Lymphoms führte.

Tabelle 10: Diskordanzen höherer Wertigkeit, diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Diskordanz major
542	V.a. klassisches Hodgkin-Lymphom	pauzicelluläres diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom	B
305	T-NHL, V.a. LGL	Diffus-großzelliges B-NHL, teils T-Zell- und histiozytenreiches B-NHL	C

Acht Befunde waren diskordant mit niedriger Wertigkeit (20,5%). Hier dominierten ebenfalls Befunde, bei denen primär zwar der Verdacht auf ein B-Zell-Lymphom bestand, dieses aber nicht genau eingeordnet werden konnte. Ein Fall wurde primär als EBV-positiv eingeordnet, durch die Referenz jedoch EBV-negativ. Bei Fall 473 und Fall 478 kam es zu einer Reklassifizierung eines aggressiven B-

Zell-Lymphoms (Plasmoblastisches Lymphom beziehungsweise Follikuläres Lymphom Grad IIIB) als diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom.

Tabelle 11: Diskordanzen niedriger Wertigkeit, Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose
59	B-Zell-Lymphom	Diffus-großzelliges B-NHL
73	B-Zell-Lymphom	Diffus-großzelliges B-NHL
257	B-Zell-Lymphom	Diffus-großzelliges B-NHL
293	V.a. EBV-assoziierte Lymphoproliferation der B-Zell-Reihe	Diffus-großzelliges B-NHL mit Hodgkin-ähnlichen Blasten DD Transdifferenzierung
272	Diffus-großzelliges B-NHL, EBV-positiv	Diffus-großzelliges B-NHL, EBV-negativ
416	High grade B-NHL	Diffus-großzelliges B-NHL
473	Plasmoblastisches Lymphom	Diffus-großzelliges B-NHL
478	Follikuläres Lymphom Grad IIIB	Diffus-großzelliges B-NHL, möglicherweise aus follikulärem Lymphom

Burkitt-Lymphome waren mit 4 Fällen im Zeitraum selten. Die Konkordanz lag bei 75% (n=3), ein Fall war schwer diskordant und der Kategorie D (höher maligne ↔ niedriger maligne) zuzuordnen, da er primär als diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom diagnostiziert wurde. In der Referenz wurde die charakteristische t(8q24) (14q32) -Translokation nachgewiesen. Minorabweichungen traten nicht auf.

Tabelle 12: Diskordanzen höherer Wertigkeit, Burkitt-Lymphom

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose
89	Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom	Burkitt-Lymphom

Mantelzelllymphom und CLL waren mit 7 respektive 4 Fällen ebenfalls seltener vertreten. Bei beiden Entitäten traten keine schweren Diskordanzen zwischen dem Primär- und dem Referenzbefund auf. 87,5% beziehungsweise 80% der Befunde waren konkordant, jeweils ein Fall wurde diskordant mit geringerer Wertigkeit beurteilt. Fall 107 war zwar als B-Zell-Lymphom eingeordnet worden, die endgültige Diagnose blieb jedoch aufgrund der Negativität für Zyklin D1 primär unsicher (siehe [Abbildung 10](#) und [Abbildung 11](#)).

Tabelle 13: Diskordanzen niedriger Wertigkeit, MCL und CLL

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose
107	V.a. B-NHL	Mantelzelllymphom (Zyclin D1 negativ)
292	Kleinzelliges B-NHL	Chronische lymphatische Leukämie

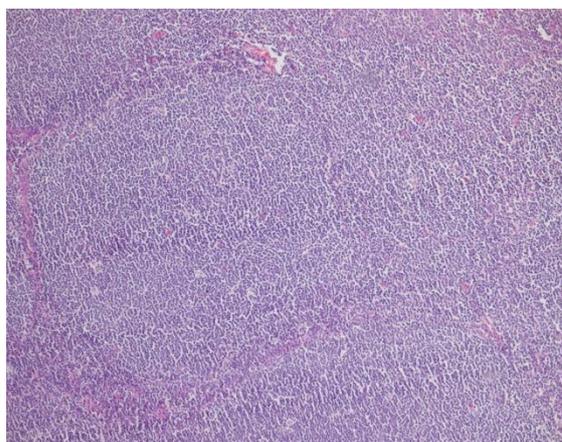


Abbildung 10: Fall 107, HE10x

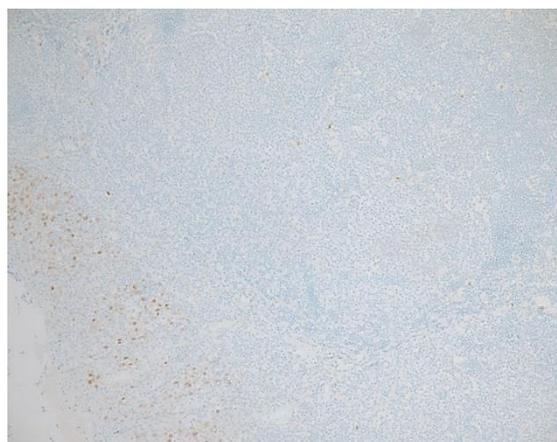


Abbildung 11: Fall 107, Cyclin D1, 5x

Die Gruppe der „anderen B-Zell-Lymphome“ umfassten 25 Fälle, wie an anderer Stelle beschrieben (siehe Seite 25). 72% der Befunde waren konkordant zur Referenzdiagnose. Von den 7 diskordanten Befunden (28%) waren 3 schwergradig diskordant (12%) und den Kategorien A (n=2) und B (n=1) zuzuordnen. In zwei Fällen wurde die Diagnose eines lymphoplasmazytischen Lymphoms / Immunozytoms gestellt, welches nach der referenzpathologischen Zweitbegutachtung in eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) umklassifiziert wurde. Da die MGUS zwar eine Vorläuferläsion für ein Multiples Myelom (IgA, IgG), einen Mb. Waldenström (IgM) oder andere lymphoproliferative Erkrankungen darstellt [63], per se jedoch nicht mit einer manifesten hämatologischen Neoplasie im Sinne eines Lymphoms gleichzusetzen ist, erfolgte die Einordnung in Kategorie A. In beiden Fällen wurde eine begleitende B-Zell-Reaktion als lymphoide Komponente eines lymphoplasmazytischen Lymphoms fehlgedeutet. Im Fall 203 lag eine Hodgkin-Lymphom-ähnliche Morphologie vor; die Expression von B-Zellmarkern durch die Tumorzellen veranlasste die Referenzpathologen jedoch, ein EBV-positives diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom des älteren Menschen zu favorisieren.

Tabelle 14: Diskordanzen hoher Wertigkeit, andere B-Zell-Lymphome

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Diskordanz major
138	Immunozytom	MGUS	A
189	Immunozytom	MGUS	A
203	EBV-ass. Lymphoproliferation, V.a. Hodgkin-Lymphom	EBV-pos. diffus großzelliges B-NHL des älteren Menschen	B

Bei 4 Fällen (16%) wurden Diskordanzen geringer Wertigkeit gefunden. Diese können [Tabelle 15](#) entnommen werden.

Tabelle 15: Diskordanzen niedriger Wertigkeit, andere B-Zell-Lymphome

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose
221	V.a. high grade B-NHL	Primär mediastinales großzelliges B-NHL
169	Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom	Plasmoblastisches Lymphom
329	Marginalzonenlymphom	Haarzelleukämie
503	CD30-pos. Lymphoproliferation der B-Zell-Reihe	Primär mediastinales B-NHL

Es wurden 15 Fälle wurden aus der obigen Auswertung ausgenommen, da seitens der Konsiliare mehrere Differentialdiagnosen genannt wurden, oder mehrere Lymphomentitäten im Präparat diagnostiziert wurden. Primärdiagnose und Referenzdiagnose waren aufgrund dessen nur eingeschränkt vergleichbar. Die Fälle, bei denen die primäre Diagnose auch in der Zweitbegutachtung in Erwägung gezogen wurde, wurden dabei als konkordant gewertet.

Tabelle 16: Mehrere Differentialdiagnosen / Entitäten, B-NHLs

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Konkordanz / Diskordanz
110	V.a. Marginalzonenlymphom	Marginalzonenlymphom DD FL	Konkordant
409	CLL	CLL DD Marginalzonenlymphom	Konkordant
35	DLBCL	DLBCL DD FL	Konkordant
430	Niedrig malignes B-NHL	Marginalzonenlymphom DD CLL	Konkordant

352	V.a. plasmozytoid differenziertes B-NHL	V.a. plasmozytoid differenziertes B-NHL DD schleimhautassoziiertes Plasmozytom	Konkordant
63	Marginalzonenlymphom	Marginalzonenlymphom DD FL	Konkordant
183	Marginalzonenlymphom	Marginalzonenlymphom DD FL	Konkordant
475	Burkitt-Lymphom DD DLBCL	Burkitt-Lymphom DD DLBCL	Konkordant
197	V.a. Haarzelleukämie-Variante	FL DD DLBCL	Diskordant minor
407	B-NHL	FL DD DLBCL	Diskordant minor
322	Kleinzelliges B-NHL mit partieller plasmozytoider Differenzierung	(splenisches) Marginalzonenlymphom und Plasmozytom	Diskordant minor
232	V.a. high grade B-NHL	FL Grad II und IIIa, DD Übergang DLBCL	Diskordant minor
83	FL Grad IIIa und IIIb	FL Grad IIIa + DLBCL	Diskordant minor
303	High grade B-NHL	FL Grad II mit Übergang in IIIA und diffus-großzelliges B-NHL	Diskordant minor
201	V.a. plasmoblastisches Lymphom	Schleimhautassoziiertes Plasmozytom DD plasmozytoides Marginalzonenlymphom	Diskordant major, Kategorie D

B-Zell-Lymphome wurden zum größten Teil an Lymphknoten oder anderen lymphatischen Organen (Waldyer'scher Rachenring, Milz usw.) diagnostiziert (44,5%), seltener an Knochenmarkbiopsien (9,6%) oder parenchymatösen Organen (8,4%). 34,5% der Einsendungen entsprachen Weichgewebsbiopsien oder Biopsien, welche möglicherweise ebenfalls Lymphknotenbiopsien entsprachen, jedoch nicht als solche benannt wurden (zum Beispiel mediastinal, retroperitoneal).

#### 4.2.2 T-Zell-Lymphome

Die therapeutischen Strategien der First-Line-Therapie der peripheren T-Zell-Lymphomen sind mit Ausnahme der NK/T-Zell-Lymphome, bei denen, zumindest in lokalisierten Stadien, die Bestrahlung im Vordergrund steht [64], sehr ähnlich. Es existieren Protokolle für periphere T-Zell-Lymphome NOS, das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL) und das großzellig anaplastische T-Zell-Lymphom (ALCL) [64]. Die Therapie basiert dabei jeweils auf einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon und Etoposid (CHOEP) in Kombination mit einer involved field Bestrahlung [64]. Aufgrund der fehlenden schweren therapeutischen Konsequenz wurden abweichende Diagnosen bei systemischen T-Zell-Lymphomen daher als konkordant gewertet.

In der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome mit vorhandener primärer Diagnose stellten die T-Non-Hodgkin-Lymphome mit 47 Fällen lediglich ein Viertel der Non-Hodgkin-Lymphome. Die prozentual am häufigsten vertretenen T-NHLs waren das Angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom, gefolgt vom peripheren T-Zell-Lymphom, NOS und den großzellig anaplastischen T-Zell-Lymphomen. Neun T-Zell-Lymphome entsprachen selteneren Entitäten (19,1%). In diese Gruppe fielen 3 Mycosis fungoides, 1 subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom, 1 CD4-positives klein- bis mittelgroßzelliges T-Zell-Lymphom, 1 T-Zell-Leukämie mit großen granulären Lymphozyten (LGL), 2 extranodale NK/T-Zell-Lymphome vom nasalen Typ sowie 1 T-lymphoblastisches Lymphom.

Bei 5 Fällen wurden seitens der Konsiliare mehrere Differentialdiagnosen genannt (10,6%). Fünf Fälle (10,6%) blieben auch nach der Zweitbegutachtung unklar. Es wurde jeweils ein (frühes) T-Zell-Lymphom vermutet, die Diagnose konnte jedoch nicht endgültig gestellt werden.

Tabelle 17: Häufigkeiten T-Zell-Lymphome

Entität	Häufigkeit	Prozent
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	11	23,4
Anderes T-Zell-Lymphom	9	19,1
Peripheres T-NHL, NOS	6	12,8
ALK-negatives großzellig anaplastisches T-Zell-Lymphom	6	12,8
ALK-positives großzelliges anaplastisches T-Zell-Lymphom	5	10,6
Mehrere Differentialdiagnosen / Entitäten	5	10,6
Unklar	5	10,6
Gesamt	47	100

In 70,2% der Fälle waren die Primärbefunde konkordant zum Referenzbefund. Minor-Diskrepanzen traten in 17% der Fälle auf und Diskordanzen mit höherer Wertigkeit in 12,8%.

Tabelle 18: Konkordanzen / Diskordanzen T-Zell-Lymphome gesamt

	Häufigkeit	Prozent
Konkordant	33	70,2
Diskordant minor	8	17,0
Diskordant major Kategorie A	1	2,1
Diskordant major Kategorie B	2	4,3
Diskordant major Kategorie C	2	4,3
Diskordant major Kategorie D	1	2,1
Gesamt	47	100

Die Hälfte (50%) der schwergradig diskordanten Befunde innerhalb der T-Zell-Lymphome entfielen auf das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom, welches 23,4% der T-NHLs einnahm. Von 11 AITL, welche primär als solche diagnostiziert wurden, wurden 45,5% bei der Zweitbegutachtung bestätigt. Die schwer- und leichtgradigen Abweichungen teilten sich dabei zu jeweils 50% auf: es lagen 3 Minor- und 3 Major-Diskordanzen vor. Letztere entsprachen in 2 Fällen der Kategorie B, ein Fall war der Kategorie C zuzuordnen. In der Majorität der therapie relevanten Abweichungen lag somit eine Reklassifikation eines klassischen Hodgkin-Lymphoms in das AITL vor. In beiden Fällen war dies der Fehlinterpretation einer CD30-positiven, partiell CD15-koexprimierenden Blastenpopulation der B-Zell-Reihe, wie sie im Hodgkin-Lymphom gesehen wird, geschuldet. Bei Fall 217 wurde aufgrund des besonderen Reichtums an (EBV-positiven), molekularpathologisch monoklonalen B-Blasten initial ein B-NHL favorisiert. Dabei wurde seitens der Referenzpathologen der Übergang in ein (in einem AITL entstandenen) B-Zell-Lymphom zwar diskutiert, jedoch nicht bestätigt.

Tabelle 19: Diskordanzen höherer Wertigkeit, angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Diskordanz major
180	Klassisches Hodgkin-Lymphom, Mischtyp	Angioimmunoblastisches T-NHL	B
313	V.a. klassisches Hodgkin-Lymphom	Angioimmunoblastisches T-NHL	B
217	V.a. B-NHL	Angioimmunoblastisches T-NHL	C

Weitere 3 Fälle zeigten Abweichungen, welche als niedriggradig eingeordnet wurden. Auch hier lag ein Fall mit koexistenter, klonaler B-Zellpopulation vor, welche die Diagnose des AITL erschwerte.

Tabelle 20: Diskordanzen niedriger Wertigkeit, angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose
156	V.a. Lymphom	Angioimmunoblastisches T-NHL
493	Beschreibender Befund	Angioimmunoblastisches T-NHL
514	Monoklonale B- und T-Zellproliferation, V.a. Lymphom	EBV-positive Lymphoproliferation bei angioimmunoblastischem T-NHL

Die peripheren T-Zell-Lymphome, NOS waren in der Gruppe von T-NHLs mit Primärdiagnose mit 6 Fällen vertreten. Diese wurden in 83,3% der Fälle (n=5) primär richtig diagnostiziert. Schwerwiegend diskordante Diagnosen traten nicht auf. Ein Fall wurde als diskordant mit niedriger Wertigkeit eingeordnet. Hier lag neben dem peripheren T-NHL, NOS eine B-blastäre Lymphozytenpopulation vor,

welche referenzpathologisch als suspekt auf den Übergang in ein B-NHL gewertet wurde. Dies wurde im Primärbefund nicht berücksichtigt.

Tabelle 21: Diskordanzen niedriger Wertigkeit, peripheres T-Zell-Lymphom, NOS

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose
346	Peripheres T-NHL, NOS	Peripheres T-NHL, NOS mit B-Blasen evtl. mit Übergang in B-NHL

ALK-negative großzellig anaplastische T-NHLs waren mit 6, ALK-positive großzellig-anaplastische T-Zell-Lymphome mit 5 Fällen vorhanden. Die ALK-positiven ALCL wurden zu 100% korrekt diagnostiziert. Bei den ALK-negativen ALCL war ein Befund schwerwiegend diskordant mit dem Referenzbefund. Bei diesem Fall (Fall 364, Hautbiopsie) bestand Unsicherheit hinsichtlich der Linienzugehörigkeit bei Negativität für die B-Zell-Marker und Negativität für die T-Zell-Marker CD3, CD5, CD4 und CD8 wobei in der Zweitbegutachtung der Marker CD5 als schwach positiv eingeschätzt wurde, was die Diagnose eines ALCL unterstützte. Bei den übrigen ALK-negativen ALCL waren Primär- und Referenzdiagnose konkordant (83,3%)

Bei den selteneren Entitäten wurden 6 von 9 Lymphomen korrekt eingeordnet (66,7%). Zwei Befunde waren in der Diagnose ungenau und somit diskordant mit geringerer Wertigkeit.

Tabelle 22: Diskordanzen niedriger Wertigkeit, andere T-Zell-Lymphome

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose
144	Suspekte T-Zellpopulation	LGL
155	V.a. Lymphom	CD4-positives klein- bis mittelgroßzelliges T-NHL

Ein Befund (Fall 449) wich therapeutisch relevant vom Referenzbefund ab. Hier wurde das junge Alter des Patienten bei den differentialdiagnostischen Erwägungen nicht berücksichtigt, so dass ein peripheres T-Zell-Lymphom, NOS diagnostiziert wurde. Der Befund musste nach der Zweitbegutachtung als lymphoblastisches Lymphom revidiert werden. Dieser Fall ist der Kategorie D zugeordnet worden (höher maligne ↔ niedriger maligne).

Tabelle 23: Diskordanzen höherer Wertigkeit, andere T-Zell-Lymphome

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Diskordanz major
449	Peripheres T-NHL, NOS	T-lymphoblastisches Lymphom	D

Analog zu den B-NHLs gab es bei den T-NHLs eine Gruppe von Fällen, bei denen referenzpathologisch mehrere Differentialdiagnosen im Endbefund genannt wurden, so dass sie nicht den bisher genannten Fallgruppen zugeordnet werden konnte. Dies betraf 5 von 47 Fällen mit Primärdiagnose (10,6%). Die Primärbefunde waren zu 80% (n=4) konkordant mit den Referenzbefunden.

Tabelle 24: Mehrere Differentialdiagnosen / Entitäten, T-NHLs

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Konkordanz / Diskordanz
187	T-NHL DD Mycosis fungoides	T-NHL DD Mycosis fungoides	Konkordant
337	ALK-negatives ALCL	ALK-negatives ALCL DD enteropathieassoziiert	Konkordant
437	Transformierte Mycosis fungoides	Transformierte Mycosis fungoides DD primär kutanes ALCL	Konkordant
477	EATL DD peripheres T-NHL DD intestinales T-NHL NOS	EATL DD peripheres T-NHL DD intestinales T-NHL NOS	Konkordant
212	V.a. Lymphom	V.a. initiales T-NHL DD perifollikulär DD AITL	Diskordant minor

Die restlichen Fälle (n=5, 10,6%) blieben in der Referenz unklar. Bei Fall 146 (Lymphknotenexstirpat) ergaben sich mit Nachweis einer klonalen T-Zellpopulation und den morphologischen Gesichtspunkten harte Kriterien für die Diagnose eines frühen T-Zell-Lymphoms, welche zur endgültigen Einordnung hinsichtlich der Dignität jedoch zwingend in den klinischen Kontext gestellt werden sollte. Bei Fall 96 (Hautbiopsie) konnte insbesondere aufgrund eines atypischen Immunphänotyps referenzpathologisch eine diskrete Infiltration durch ein T-NHL nicht sicher ausgeschlossen werden. Bei polyklonalem Amplifikat in der Klonalitätsanalyse ließ sich der Verdacht jedoch nicht erhärten. Im Vergleich der beiden Fälle erschien der erstgenannte hinsichtlich der therapeutischen und prognostischen Relevanz der abweichenden Diagnose bedeutender, weswegen hier die Diskordanz als schwerwiegend (Kategorie A) eingeordnet wurde. Im ersten Fall ließ sich der weitere klinische Verlauf nicht eruieren. Im zweiten Fall waren die Folgebiopsien im Verlauf unauffällig.

Tabelle 25: Unklare Diagnosen, T-NHLs

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Konkordanz / Diskordanz
44	T-NHL nicht auszuschließen	T-NHL nicht auszuschließen	Konkordant
419	V.a. T-NHL	V.a. T-NHL	Konkordant
450	V.a. T-NHL	V.a. T-NHL	Konkordant
96	Reaktiv	T-NHL nicht auszuschließen	Diskordant minor
146	Reaktiv, EBV-assoziert	V.a. frühes T-NHL (monoklonal) mit EBV-assoziierter B-Zell-Proliferation	Diskordant major Kategorie A

Das am häufigsten vertretene Einsendegut waren, analog zu den B-Zell-Lymphomen, Lymphknoten (42,6%). Darüber hinaus wurden T-NHLs relativ häufig an Hautbiopsien (23,4%) diagnostiziert. Knochenmarkbiopsien waren mit 6,4% im Rahmen der Primärdiagnostik seltener.

#### 4.2.3 Hodgkin-Lymphome

Hodgkin-Lymphome umfassten insgesamt 136 Fälle. Davon wurden 120 Fälle mit der Primärdiagnose Hodgkin-Lymphom versandt. Neben den Non-Hodgkin-Lymphomen stellten sie die zweitgrößte Erkrankungsgruppe in der Untersuchung dar. Es wurden die klassischen Hodgkin-Lymphome (HL; n=108) und das noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL; n=12) separat erfasst. Befunde wurden als konkordant gewertet, wenn sie dem Referenzbefund entsprachen.

Bei den klassischen HL lag die Übereinstimmung von Primär- und Referenzbefund bei 89,8%, beim NLPHL bei 50%, was einem signifikanten Unterschied (exakter Test nach Fisher,  $p=0,002$ ) entsprach.

Tabelle 26: Konkordanzen / Diskordanzen Hodgkin-Lymphome gesamt

	Klassisches Hodgkin-Lymphom n=	Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom n=	Gesamt n=
Konkordant	97	6	103
Diskordant	11	6	17
Gesamt	108	12	120

Tabelle 27: Verteilung Konkordanz/Diskordanz Hodgkin-Lymphome

		Klassisches Hodgkin- Lymphom	Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom	Gesamt
Konkordant	n=	97	6	103
	%	89,8	50,0	85,8
Diskordant minor	n=	3	2	5
	%	2,8	16,7	4,2
Diskordant major Kategorie A	n=	3	2	5
	%	2,8	16,7	4,2
Diskordant major Kategorie B	n=	5	2	7
	%	4,6	16,7	5,8
Gesamt	n=	108	12	120
	%	100	100	100

Bei den Hodgkin-Lymphomen ergaben sich Diskordanzen höheren Grades durch die primäre Diagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms (Kategorie B) oder einer benignen, reaktiven Läsion, welche in ein Hodgkin-Lymphom (Kategorie A) umklassifiziert wurde. Bei beiden Entitäten lagen absolut mehr schwere Abweichungen als geringe Abweichungen vor. Die Diskordanzen verteilten sich dabei wie in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 28: Diskordanzen Hodgkin-Lymphome

Entität	Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Diskordanz	Kategorie
<b>Klassisches Hodgkin Lymphom</b>	557	CD30-positive Lymphoproliferation, eher benigne	Klassisches HL	<b>Major</b>	A
	114	Reaktiv	Klassisches HL		A
	402	V.a. reaktive Läsion	Klassisches HL		A
	65	ALK-neg. ALCL	Klassisches HL		B
	101	ALK-neg. ALCL	Klassisches HL		B
	188	V.a. T-NHL, NOS	Klassisches HL		B
	195	Plasmoblastisches Lymphom	Klassisches HL		B
	289	V.a. AITL	Klassisches HL		B
	315	Beschreibender Befund	Klassisches HL	<b>Minor</b>	
	505	V.a. klass. Hodgkin- Lymphom, nicht zu beweisen	Klassisches HL		
	534	V.a. Lymphom	Klassisches HL		

Nod. Lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom	94	Keine Malignität	NLPHL	Major	A
	11	V.a. reaktive Läsion	NLPHL		A
	80	T-Zell- und histiozytenreiches großzelliges B-NHL	NLPHL		B
	551	V.a. kleinzelliges B-NHL	NLPHL		B
	26	Beschreibender Befund	NLPHL	Minor	
	248	V.a. Lymphom	NLPHL		

Bei den abweichenden Fällen der Kategorie B handelte es sich bei den klassischen HL überwiegend um Diagnosen von T-Zell-Lymphomen, insbesondere dem ALK-negativen anaplastischen T-Zell-Lymphom und dem angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphom, wie der [Tabelle 28](#) zu entnehmen ist. Bei Fall 65 führte die Expression des zytotoxischen Markers Perforin zur Diagnose eines ALK-negativen großzellig anaplastischen T-Zell-Lymphoms (siehe [Abbildung 12](#) und [Abbildung 13](#)).

In einem Fall wurde bei Nachweis einer suspekten Blastenpopulation mit Expression von CD30 und fehlenden B-Zell-Markern primär ein plasmoblastisches Lymphom favorisiert. Beim NLPHL waren die schwergradig abweichenden Diagnosen auf Kategorie A und B gleich verteilt, wobei innerhalb der Kategorie B eher Diagnosen von B-Zell-Lymphomen auftraten, wie dem T-Zell- und histiozytenreichen B-Zell-Lymphom.

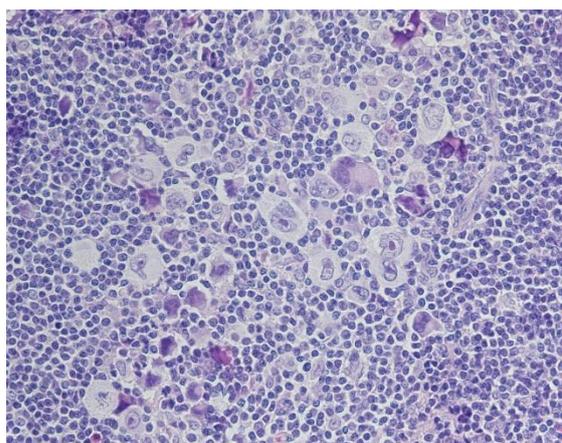


Abbildung 12: Fall 65, HE 40x

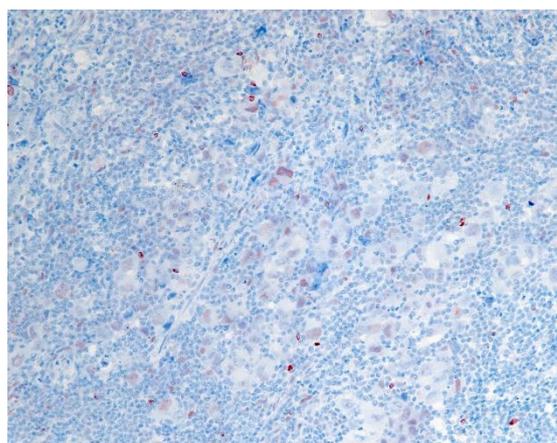


Abbildung 13: Fall 65, Perforin 20x

Bei den Hodgkin-Lymphomen gab es signifikant weniger diskordante Diagnosen (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,000$ ) als bei den B-Zell-Lymphom einerseits und den T-Zell-Lymphomen andererseits (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,020$ ). Dies ist in erster Linie Ausdruck der Tatsache, dass die Fälle mit Verdacht auf Hodgkin-Lymphom am *Institut für Pathologie* zu einem großen Teil (hier 53 von 120; 44,2%) automatisch zur

Zweitbeurteilung geschickt werden, da die meisten Patienten in Studien eingeschlossen werden, wofür eine Zweitbeurteilung gefordert wird. Damit wurden auch viele primär unstrittige Fälle versandt, während bei den Non-Hodgkin-Lymphomen das Gros der Fälle (139 von 216; 64,4%) aufgrund diagnostischer Schwierigkeiten zur Zweitbeurteilung verschickt wurde. Bei den Hodgkin-Lymphomen waren dies nur 47,5% der ausgewerteten Fälle.

#### 4.2.4 Myeloische Neoplasien

Im Zeitraum 2013 - 2018 wurden 37 Fälle mit myeloischen Neoplasien ausgewertet. Die Häufigkeit pro Jahr ist dabei mit Ausnahme von 2015 mit 1 bis 8 Fällen sehr niedrig. Lediglich im Jahr 2015 gab es mit 15 Fällen eine Häufung, was mit Verlaufsbeurteilungen mehrerer Patienten zu erklären ist. Hauptsächlich handelte es sich um Knochenmarkbiopsien (n=27, 73%). Die übrigen Einsendematerialien waren Hautbiopsien (n=2), Lymphknoten (n=2), Biopsien anderer lymphatischer Organe (n=2) oder anderes (n=4).

Die Konkordanzrate lag insgesamt bei 48,6% (n=18). In 29,7% der Fälle (n=11) waren leichte Abweichungen zu beobachten, in 21,6% der Fälle (n=8) schwere Abweichungen.

*Tabelle 29: Verteilung Konkordanz/Diskordanz myeloische Neoplasien*

	<b>Anzahl</b>
Konkordant	18
Diskordant minor	11
Diskordant major Kategorie A	5
Diskordant major Kategorie D	2
Diskordant major Kategorie E	1
<b>Gesamt</b>	<b>37</b>

Tabelle 30 sind die Fälle mit Majordiskordanzen zu entnehmen. Es dominierten Fälle, welche primär als benigne eingeordnet wurden (Kategorie A, n=5). Darunter waren drei Fälle, bei denen referenzpathologisch ein MDS favorisiert (Fälle 121, 152) beziehungsweise diagnostiziert wurde (Fall 309). In zwei Fällen wurde eine extramedulläre Blastenpopulation im Sinne eines Chloroms nicht erkannt, darunter eine Tonsillenbiopsie (Fall 401), bei der eine aberrante Expression epithelialer Marker in der Blastenpopulation zu sehen war. Beim zweiten Fall (Fall 424) wurde eine polymorphe Zellpopulation als extramedulläre Hämatopoese fehlinterpretiert, konnte in der Referenz bei Reaktivität für CD34 jedoch als Chlorom diagnostiziert werden (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15).

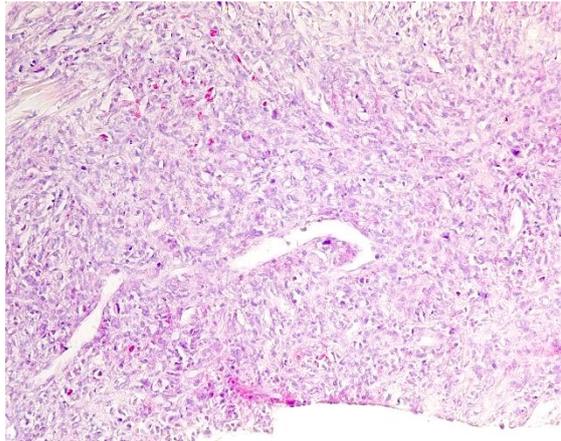


Abbildung 14: Fall 424, HE 20x

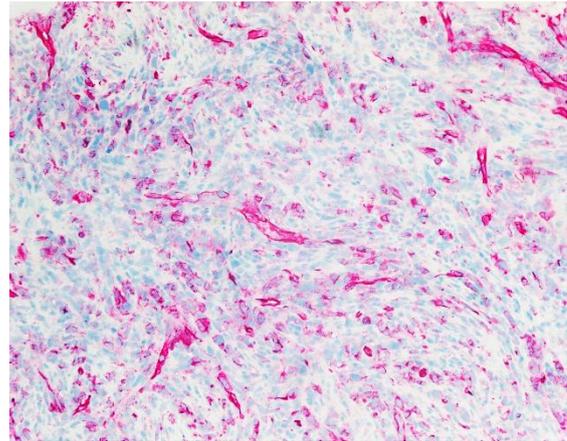


Abbildung 15: Fall 424, CD34 20x

Die Kategorie D im Sinne einer Diagnose einer höhergradig malignen Neoplasie war zweimal vertreten, wobei in beiden Fällen eine akute myeloische Leukämie nicht als solche diagnostiziert wurde. Im ersten Fall (Fall 20) war eine myeloische Zellpopulation mit CD117-Reaktivität bei Fehlen weiterer blastärer Marker als Mastzellpopulation interpretiert worden. Bei Fall 471 wurde initial der Verdacht auf ein myelodysplastisches Syndrom geäußert, während das Referenzzentrum bei Negativität für die Blastenmarker CD117 und CD34, aber morphologisch vermehrtem Blastennachweis der erythroiden Reihe, eher eine akute myeloische Leukämie favorisierte.

Ein Fall höhergradig abweichender Befunde war als Kategorie D zu klassifizieren (Diagnose einer Zweitneoplasie). Hier wurde eine assoziierte Nichtmastzellerkrankung im Rahmen einer systemischen Mastozytose primär verneint, in der Referenz jedoch als CMML beziehungsweise atypische CML diskutiert.

Tabelle 30: Diskordanzen höherer Wertigkeit, myeloische Neoplasien

Entität	Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Diskordanz major
<b>Myeloische Neoplasien</b>	401	Beschreibender Befund, eher reaktiv	Chlorom	A
	309	Kein sicheres MDS	Refraktäre Zytopenie	A
	424	Extramedulläre Hämatopoese	Chlorom	A
	121	Kein sicheres MDS	V.a. MDS	A
	152	Toxischer Knochenmarkschaden	V.a. sMDS	A
	20	V.a. atypische Mastzellpopulation	AML	D
	471	V.a. MDS	V.a. AML	D
	262	Systemische Mastozytose, keine assoziierte hämatolog. Nichtmastzellerkrankung (AHNMD)	Systemische Mastozytose mit CMML DD atypische CML	E

Die Abweichungen niedrigerer Wertigkeit sind der [Tabelle 31](#) zu entnehmen. Zwei Fälle betrafen myeloproliferative Neoplasien (MPN; Fall 206, Fall 349). Davon entsprach ersterer einer Erstdiagnose einer MPN, welche nach der Zweitbegutachtung von einer PV in eine PMF umklassifiziert wurde. Der zweite Fall entsprach einer Verlaufskontrolle bei bekannter, initial JAK2-positiver, therapierter MPN mit Zustand nach allogener Stammzelltransplantation. Morphologisch ergaben sich hier keine Kriterien für ein Rezidiv der bekannten MPN. In der Zweitbegutachtung konnte jedoch im Rahmen molekularpathologischer Zusatzuntersuchungen eine geringe Allellast der JAK2-Punktmutation p.V617F nachgewiesen werden, so dass ein Rezidiv der Grunderkrankung diagnostiziert wurde. Primär wurde bei Fehlen morphologischer Kriterien auf Zusatzuntersuchungen verzichtet. Im Fall 297 (Lymphknotenexstirpat) war eine sarkomatoide Zellpopulation mit Expression myeloischer Marker gesehen und als Lymphknotenmetastase eines histiozytären Sarkoms gewertet worden. Aufgrund des Markerprofils favorisierte die Referenz die Diagnose eines Sarkoms der folliculären dendritischen Zellen. Bei Fall 438 lag eine Mastzellerkrankung vor, welche mit einer myeloischen Zweitneoplasie vergesellschaftet war. Primär wurde hier eine chronische Neutrophilenleukämie (CNL) favorisiert. Die molekularpathologischen Untersuchungen im Referenzzentrum ergaben jedoch ein Mutationsprofil (ASXL1, SETBP1, SRSF2), welches eher in Erkrankungen aus dem Formenkreis MDS/MPN gesehen wird, im Speziellen einer atypischen CML oder chronischen myelomonozytären Leukämie. Die Veränderungen der Hämatopoese waren dabei in erster Linie mit einer atypischen chronischen myeloischen Leukämie in Einklang zu bringen.

Insgesamt war bei den Abweichungen niedrigerer Wertigkeit ein hoher Anteil seltener Erkrankungen vertreten, die dem Formenkreis der myeloischen Neoplasien zuzuordnen sind, wie histiozytäre Sarkome oder Neoplasien der blastären plasmazytoiden dendritischen Zellen.

Tabelle 31: Diskordanzen niedriger Wertigkeit, myeloische Neoplasien

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose
206	Polycythaemia vera	Primäre Myelofibrose
349	Kein sicherer Anhalt für MPN	Minimale Residuen der therapierten MPN
222	Beschreibender Befund	Vereinbar mit MDS
526	V.a. MDS/MPN	CMML und JAK2-positive MPN
378	V.a. BPDCN	Chlorom
254	V.a. histiozytäres Sarkom	Maligne spindelzellige Neoplasie, NOS
297	V.a. Metastase histiozytäres Sarkom	Sarkom follikulärer dendritischer Zellen
395	Suspekte Proliferate follikulärer dendritischer Zellen	Low grade Sarkom ausgehend von follikulären dendritischen Zellen
357	V.a. Lymphom	Neoplasie der blastären plasmazytoiden dendritischen Zellen (BPDCN)
438	Systemische Mastozytose mit AHNMD, V.a. CNL	Systemische Mastozytose mit AHNMD, atypische CML
517	Myeloische Neoplasie, V.a. Chlorom	Mastzellsarkom

#### 4.2.5 Reaktive Läsionen

Der Gruppe der reaktiven Läsionen mit vorhandener Primärdiagnose konnten 124 Fälle zugeordnet werden. Das Spektrum umfasste:

- Reaktive Lymphknotenveränderungen
- Spezifische Lymphadenitiden (zum Beispiel Mykobakterieninfektion)
- EBV-assoziierte Läsionen (EBV-Lymphadenitiden, EBV-positive mukokutane Ulzera)
- Mb. Castleman
- Reaktive Knochenmarksveränderungen
- Inflammatorischer Pseudotumor

Eine Auswertung hinsichtlich von Untergruppen reaktiver Veränderungen oder Materialarten unterblieb aus Gründen der Übersichtlichkeit.

Die Konkordanzrate lag bei 83,9% (n=104). Die Rate diskordanter Befunde lag bei 16,1%, wobei schwergradig abweichende Fälle der Kategorie A (n=16, 12,9%) gegenüber den Diskordanzen niedriger Wertigkeit (n=4, 3,2%) deutlich dominierten. Abweichende Befunde betrafen also insgesamt überwiegend Fälle, bei denen primär ein maligner Tumor in Erwägung gezogen wurde. Mit 11 Fällen wurde am häufigsten primär ein NHL in Betracht gezogen.

Tabelle 32: Diskordanzen höherer Wertigkeit, reaktive Läsionen

Fall	Material	Primärdiagnose	Referenzdiagnose
81	Lymphknoten	V.a. T-Zell- und histiozytenreiches B-Zell-Lymphom	EBV-assoziierte B-Zell-Proliferation
178	Tonsille	DLBCL	Nekrotisierende EBV-Tonsillitis
109	Lymphknoten	Klassisches Hodgkin-Lymphom	Reaktiv
127	Knochenmarkbiopsie	V.a. MDS	Reaktiv, ITP
374	Knochenmarkbiopsie	V.a. monoklonale B-Zell-Lymphozytose	Reaktiv
294	Biopsien mediastinal	V.a. B-NHL	Reaktiv
373	Knochenmarkbiopsie	V.a. klonale Plasmazellpopulation	Reaktiv
408	Lymphknoten	Klassisches Hodgkin-Lymphom	Reaktiv
502	Biopsie Rektum	DLBCL	Reaktiv
515	Schleimhautbiopsie HNO-Trakt	V.a. Plasmazellneoplasie	Reaktiv
132	Lymphknoten	Histiozytäres Sarkom	Histiozytäre Randreaktion
317	Stanzbiopsie retroperitoneal	Histiozytäres Sarkom	Histiozytäre Reaktion
160	Stanzbiopsie Lymphknoten	V.a. T-NHL	Histiozytär nekrotisierende Lymphadenitis
154	Knochenmarkbiopsie	LGL	Schwere aplastische Anämie
354	Stanzbiopsie Lymphknoten	V.a. T-NHL mit zytotoxischer Differenzierung	Lymphadenitis Kikuchi (siehe <a href="#">Abbildung 16</a> und <a href="#">Abbildung 17</a> )
372	Schleimhautbiopsie HNO-Trakt	V.a. Lymphom	Leishmaniose

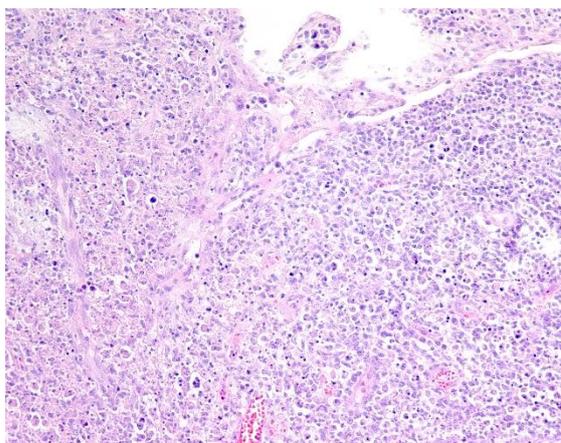


Abbildung 16: Fall 354, HE 20x

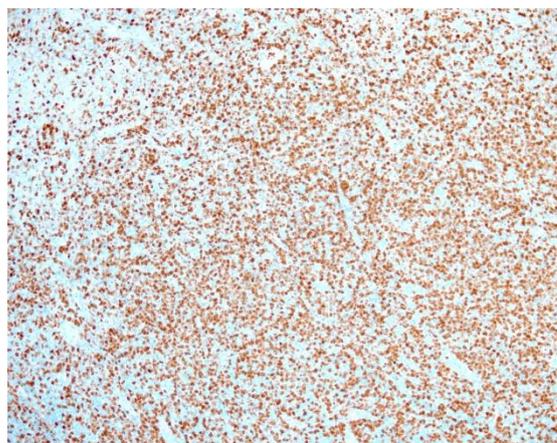


Abbildung 17: Fall 354, MIB-1 10x

Lymphknotenexstirpat mit hochgradig proliferativ aktiver (siehe Abbildung 17, MIB-1) blastärer, zytotoxisch (nicht dargestellt) differenzierter T-Zell-Population bei Kikuchi-Lymphadenopathie

Als diskordant geringerer Wertigkeit wurden Fälle eingestuft, in denen ein nicht maligner Prozess in einen anderen nicht malignen Prozess umklassifiziert wurde. Dies betrifft 4 Fälle, von denen zwei Fälle primär als suspekt auf einen Mb. Castleman eingeordnet wurden.

Tabelle 33: Diskordanzen niedriger Wertigkeit, reaktive Läsionen

Fall	Material	Primärdiagnose	Referenzdiagnose
8	Biopsie Orbita	V.a. Lymphom	Reaktiv
149	Lymphknoten	V.a. Mb. Castleman	Kein Mb. Castleman
318	Lymphknoten	V.a. Mb. Castleman	Kein Mb. Castleman
468	Lymphknoten	IgG4-assoziierte Entzündung	Unspezifische Entzündung

#### 4.2.6 Übrige Fälle

In 13 Fällen war eine Zuordnung zu den oben genannten Kategorien beziehungsweise Entitäten nicht möglich. Dabei handelte es sich um Fälle, bei denen an einem Material mehrere Tumoren diagnostiziert wurden oder die Diagnose unklar blieb. Die Zusammensetzung der Fälle ist in [Tabelle 34](#) dargestellt. Major-Abweichungen ergaben sich dabei ausschließlich aus der fehlenden Diagnose der Zweitneoplasie, wobei Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination häufiger zu finden war als ein synchrones B- und T-NHL. Hodgkin-Lymphome waren dabei zweimal mit einem angioimmunoblastischen T-NHL und dreimal mit einem B-NHL assoziiert, wobei sich hier keine

Häufung hinsichtlich einer bestimmten Entität zeigte. Als Minor-Abweichungen wurde gewertet, wenn eine Neoplasie bei primär reaktivem Befund in der Zweitbegutachtung zwar vermutet wurde, jedoch nicht gesichert werden konnte. Insgesamt konnte eine Konkordanz von 53,8% gefunden werden. 30,8% der Befunde waren diskordant mit höherer Wertigkeit, 15,4% mit geringerer Wertigkeit.

Tabelle 34: Konkordanzen / Diskordanzen, übrige Fälle mit Primärdiagnose

Entität	Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Konkordanz / Diskordanz	Kategorie
Hodgkin-Lymphom + Non-Hodgkin-Lymphom	382	AITL	Klass. HL und AITL	Diskordant major	E
	547	Klass. Hodgkin-Lymphom	Klass. Hodgkin-Lymphom und CLL		E
	251	T-Zell- und histiozytenreiches B-NHL	Klass. HL DD T-Zell- und histiozytenreiches B-NHL	Konkordant	
	347	Klass. HL und AITL	Klass. HL und AITL		
	447	NLPHL mit Transformation in DLBCL	NLPHL mit Transformation in DLBCL		
B-NHL und T-NHL	296	V.a. T-NHL	CD4-positives klein- bis mittelgroßzelliges T-NHL und kleinzelliges B-NHL	Diskordant major	E
	489	EBV-pos. diffus-großzelliges B-NHL	EBV-positives diffus-großzelliges B-NHL auf dem Boden eines AITL		E
unklar	10	Reaktiv	Reaktiv, Lymphom nicht auszuschließen	Diskordant minor	
	415	Reaktiv	Atypische Lymphoproliferation der T-Zell-Reihe nicht zu sichern		
	53	V.a. Lymphom, nicht zu beweisen	V.a. Lymphom, nicht zu beweisen	Konkordant	
	190	Lymphom nicht auszuschließen	Lymphom nicht auszuschließen		
	494	Atypische Zellpopulation, Dignität unklar	Atypische Zellpopulation, Dignität unklar		
555	Lymphom nicht zu sichern	Lymphom nicht zu sichern			

### 4.3 Fälle mit primär mehreren Differentialdiagnosen

Bei 54 Fällen wurden primär mehrere Differentialdiagnosen genannt. Sie wurden separat ausgewertet. Die meisten Fälle betrafen in der Referenz gesicherte B-Non-Hodgkin-Lymphome (n=25, 46,3%), während T-NHLs nur mit 6 Fällen (11,1%) vertreten waren. Analog zur Gesamthäufigkeit der Tumorentitäten war die zweithäufigste Tumorentität das Hodgkin-Lymphom. Die übrigen Fälle verteilen sich wie in [Tabelle 35](#) dargestellt.

*Tabelle 35: Verteilung von Fällen mit mehreren Differentialdiagnosen*

Gruppe	Häufigkeit	Prozent
B-Non-Hodgkin-Lymphom	25	46,3
Hodgkin-Lymphom	16	29,6
T-Non-Hodgkin-Lymphom	6	11,1
Reaktiv	4	7,4
Hodgkin-Lymphom + Non-Hodgkin-Lymphom	2	3,7
Myeloische Neoplasie	1	1,9
Gesamt	54	100

Die Zuordnung zu den Entitäten erfolgte dabei wie auch bei den Fällen mit Primärdiagnose anhand der Referenzdiagnose. Die Befunde wurden als konkordant gewertet, wenn die Referenzdiagnose in den Differentialdiagnosen enthalten war und als diskordant, wenn dies nicht der Fall war. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um eine abschließende, alle Fälle umfassende Auswertung zu ermöglichen. Hinsichtlich der Diskordanzen wurden die gleichen Klassifikationskriterien angewandt wie bei den Fällen, bei denen primär eine Diagnose vorhanden war.

#### 4.3.1 B-Zell-Lymphome

Das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom hatte innerhalb der B-NHLs mit n=7 den größten Anteil in dieser Fallgruppe. Dabei herrschte vor allem Unsicherheit in der Abgrenzung von diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom und dem Burkitt-Lymphom beziehungsweise diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom und follikulärem Lymphom. Bei den follikulären Lymphomen (FL) wurde am häufigsten (n=2) differentialdiagnostisch ein Marginalzonenlymphom (MZL) in Betracht gezogen. Als Grund hierfür wurden in beiden Fällen nicht auswertbare immunohistochemische Färbungen für CD10 genannt. Demgegenüber lag beim Fall 67 eine CD10-negative B-Zell-Neoplasie mit follikulärem Charakter vor, welche die Differentialdiagnosen eines CD10-negativen follikulären Lymphoms beziehungsweise eines

Marginalzonenlymphoms aufwarf. Bei den Marginalzonenlymphomen war keine Häufung bestimmter Differentialdiagnosen zu beobachten. Es fiel vielmehr auf, dass das differentialdiagnostische Spektrum besonders breit war und B-NHLs, T-NHLs als auch ein Hodgkin-Lymphom in Betracht gezogen wurde. In einem Fall (Fall 244) führte eine verstärkte Proliferation innerhalb eines Marginalzonenlymphoms mit blastären Elementen zu einer erschwerten Diagnose. Bei den selteneren B-Zell-Lymphomen war das T-Zell- und histiozytenreiche B-Zell-Lymphom und das plasmoblastische Lymphom mehrfach vertreten. Bei vier Fällen konnte auch in der Zweitbegutachtung keine eindeutige Diagnose getroffen werden. Es lag eine Konkordanz von 76% vor. Diskordante Befunde umfassten 24%, wobei die abweichenden Befunde mit geringerer Wertigkeit (n=5) gegenüber denen mit höherer Wertigkeit (n=1, Kategorie C) überwogen.

Tabelle 36: Fälle mit primär mehreren Differentialdiagnosen, B-NHLs

Entität	Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Konkordanz / Diskordanz
FL	5	FL DD Marginalzonenlymphom	FL Grad II und Grad IIIa	Konkordant
	84	FL DD Marginalzonenlymphom	FL Grad II	Konkordant
	550	FL DD CLL	FL	Konkordant
MZL	319	Plasmozytoides B-NHL DD extramedulläres Plasmozytom	MALT-Lymphom	Konkordant
	67	FL DD Marginalzonenlymphom	Marginalzonenlymphom	Konkordant
	106	V.a. Lymphom DD reaktiv	Marginalzonenlymphom	Diskordant minor
	244	T-Zell- und histiozytenreiches B-Zell- Lymphom DD Angioimmunoblastisches T-NHL DD Hodgkin- Lymphom	Proliferationsaktives Marginalzonenlymphom	Diskordant major, Kategorie C
CLL	245	CLL DD Marginalzonenlymphom	CLL	Konkordant
DLBCL	23	DLBCL DD Burkitt- Lymphom	DLBCL	Konkordant
	162	FL DD DLBCL	DLBCL	Konkordant
	385	DLBCL DD intermediate Lymphom	DLBCL	Konkordant
	392	FL Grad IIIB DD DLBCL	DLBCL	Konkordant
	458	DLBCL DD Burkitt- Lymphom	DLBCL	Konkordant
	476	DLBCL DD Burkitt- Lymphom	DLBCL	Konkordant
	524	DLBCL DD Burkitt- Lymphom	DLBCL	Konkordant

Andere	87	V.a. T-Zell- und histiozytenreiches B-NHL DD klass. HL	T-Zell- und histiozytenreiches B-NHL	Konkordant
	184	Plasmoblastisches Lymphom DD CD20-negatives DLBCL	Plasmoblastisches Lymphom	Konkordant
	223	V.a. Plasmozytom DD T-Zell- und histiozytenreiches B-NHL	V.a. Plasmozytom	Konkordant
	490	Plasmoblastisches Lymphom DD DLBCL	Plasmoblastisches Lymphom	Konkordant
	325	T-Zell- und histiozytenreiches B-NHL DD klass. HL	EBV-positives großzelliges Lymphom des älteren Menschen	Diskordant minor
	9	T-Zell- und histiozytenreiches B-Zell-Lymphom DD Hodgkin-Lymphom DD lymphomatoide Granulomatose	EBV-assoziiertes großzelliges Lymphom des älteren Menschen	Diskordant minor
Unklar	13	Immunozytom DD Marginalzonenlymphom	CLL DD Marginalzonenlymphom	Konkordant
	163	Atypische CLL DD Marginalzonenlymphom	Immunozytom DD Marginalzonenlymphom	Konkordant
	298	V.a. Lymphom DD reaktiv	FL Grad IIIa DD DLBCL	Diskordant minor
	552	Klass. HL DD T-Zell- und histiozytenreiches B-NHL	Marginalzonenlymphom DD FL	Diskordant minor

#### 4.3.2 T-Zell-Lymphome

Bei 6 Fällen von T-Zell-Lymphomen waren primär mehrere Differentialdiagnosen genannt worden. Dies betraf vor allem das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL; n=3). Das periphere T-Zell-Lymphom, NOS (PTCL, NOS), das ALK-negative großzellig anaplastische T-NHL und ein frühes T-Zell-Lymphom, NOS waren mit einem Fall vertreten. Es lag nach den beschriebenen Kriterien eine 100%ige Konkordanz mit den Referenzbefunden vor.

Tabelle 37: Fälle mit primär mehreren Differentialdiagnosen, T-NHLs

Entität	Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Konkordanz / Diskordanz
PTCL, NOS	312	PTCL, NOS DD AITL	PTCL, NOS	Konkordant
AITL	140	T-NHL DD klass. HL	AITL	Konkordant
	460	Lymphomsuspekt, Zweitneoplasie oder AITL	AITL	Konkordant
	544	Klass. HL DD AITL DD T-Zell- und histiozytenreiches B-NHL	AITL	Konkordant
ALK-negatives ALCL	421	ALK-negatives ALCL DD peripheres T-NHL, NOS	AITL	Konkordant
andere	194	NLPLH DD AITL	Frühes T-NHL	Konkordant

### 4.3.3 Hodgkin-Lymphome

In 14 Fällen eines klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) und zwei nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphomen (NLPHL) wurden primär mehrere Differentialdiagnosen diskutiert. Bei den klassischen Hodgkin-Lymphomen wurde in 7 Fällen differentialdiagnostisch an ein aggressives B-Zell-Lymphom gedacht, wobei jeweils eine partielle Reaktion der Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen für CD20 beschrieben wurde. Insbesondere wurden das Grauzonenlymphom als B-NHL mit überlappenden Eigenschaften eines diffus-großzelligen B-NHLs und dem klassischen Hodgkin-Lymphom und das T-Zell- und histiozytenreiche B-Zell-Lymphom in Betracht gezogen. Trotz des untypischen Markerprofils wurde dennoch seitens der Referenz das klassische Hodgkin-Lymphom favorisiert.

Beim nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom stand das klassische Hodgkin-Lymphom differentialdiagnostisch im Vordergrund, wobei bei einem Fall (Fall 436) auch ein angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom erwogen wurde. Bei Fall 427 ist zu erwähnen, dass die Blasten des AITL eine CD15-Koexpression zeigten, was generell ein typisches immunphänotypisches Merkmal des klassischen Hodgkin-Lymphoms darstellt.

Insgesamt war ein Fall als diskordant mit niedrigerer Wertigkeit einzuordnen (Fall 510), die übrigen Fälle (93,8%) waren konkordant.

Tabelle 38: Fälle mit primär mehreren Differentialdiagnosen, Hodgkin-Lymphome

Entität	Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Konkordanz / Diskordanz
cHL	25	Klass. HL DD EBV-pos. Großzelliges Lymphom des Älteren	Klass. HL	Konkordant
	143	Klass. HL DD T-NHL	Klass. HL	Konkordant
	237	Klass. HL DD AITL	Klass. HL, noduläre Sklerose	Konkordant
	291	Klass. HL DD T-NHL	Klass. HL, Mischtyp	Konkordant
	383	Klass. HL DD T-NHL	Klass. HL	Konkordant
	420	ALK-negatives ALCL DD blastenreiches HL	Klass. HL	Konkordant
	166	Klass. HL DD T-Zell- und histiozytenreiches B-NHL	Klass. HL	Konkordant
	256	Klass. HL DD T-Zell- und histiozytenreiches B-NHL	Klass. HL	Konkordant
	394	Klass. HL DD DLBCL	Klass. HL, noduläre Sklerose	Konkordant
	310	Klass. HL DD Grauzonenlymphom DD diffus-großzell. B-NHL	Klass. HL, noduläre Sklerose	Konkordant
	249	Klass. HL DD Grauzonenlymphom	Klass. HL	Konkordant
	379	Klass. HL DD Grauzonenlymphom DD diffus-großzell. B-NHL	Klass. HL, Mischtyp	Konkordant
	462	Klass. HL DD lymphomatoide Granulomatose	Klass. HL	Konkordant
	510	CD30-positive Lymphoproliferation DD T-NHL	Klass. HL	Diskordant minor

NLPHL	427	Klass. HL DD NLPHL	NLPHL	Konkordant
	436	AITL DD reaktiv DD klass. HL DD NLPHL	NLPHL	Konkordant

#### 4.3.4 Myeloische Neoplasien

Lediglich ein Fall einer myeloischen Neoplasie trat auf, bei der initial mehrere Differentialdiagnosen diskutiert wurden. Es handelte sich dabei um eine Knochenmarkbiopsie (Fall 440), bei der eine Neoplasie der blastären plasmazytoiden dendritischen Zellen beziehungsweise eine akute myeloische Leukämie in Frage kam. Hier wurde in der Zweitbegutachtung eine akute myeloische Leukämie diagnostiziert. Der Fall wurde als konkordant klassifiziert.

#### 4.3.5 Reaktive Läsionen

Vier Fälle mit reaktiven Läsionen kamen zur Auswertung. Davon musste ein Fall (Fall 431) als diskordant mit höherer Wertigkeit klassifiziert werden. Differentialdiagnostisch wurde aufgrund des Blastenreichtums ein T-Zell- und histiozytenreiches B-NHL beziehungsweise ein Hodgkin-Lymphom in Erwägung gezogen. Die Blasten wurden in der referenzpathologischen Zweitbegutachtung jedoch eher als reaktiv / immunoblastär eingeordnet.

Tabelle 39: Fälle mit primär mehreren Differentialdiagnosen, reaktive Läsionen

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Konkordanz / Diskordanz
70	Reaktiv DD follikuläres Lymphom	Reaktiv	Konkordant
111	V.a. klass. HL DD reaktiv	Dermatopathische Lymphadenopathie	Konkordant
426	EBV-positive Lymphoproliferation DD EBV-pos. Großzelliges B-NHL	EBV-positives mukokutanes Ulkus	Konkordant
431	T-Zell- und histiozytenreiches B-Zell-Lymphom DD NLPHL DD klass. HL	Reaktiv	Diskordant major, Kategorie A

#### 4.3.6 Übrige Fälle

Zwei Fälle konnten den oben genannten Gruppen nicht zugeordnet werden, da auch nach Meinung der Referenzpathologen mehrere Differentialdiagnosen in Frage kamen. Diese sind in [Tabelle 40](#) dargestellt. Beide Befunde waren als konkordant zu werten.

Tabelle 40: Fälle mit primär mehreren Differentialdiagnosen, übrige Fälle

Fall	Primärdiagnose	Referenzdiagnose	Konkordanz / Diskordanz
219	Klass. HL DD diffus-großzelliges B-NHL	Grauzonenlymphom diffus-großzelliges B-NHL und klass. HL	Konkordant
481	FL und Zweitneoplasie DD Transformation	FL und klass. Hodgkin-Lymphom	Konkordant

#### 4.4 Zusammenfassende Auswertung

Über alle Entitäten hinweg, die Fälle mit primärer Diagnose und jene mit primär mehreren Differentialdiagnosen zusammengenommen (n=561), lag eine Konkordanz der Befunde von 74,5% (n=418) vor. Abweichungen ohne schwerwiegende therapeutische oder prognostische Relevanz umfassten 13,4% (n=75), schwerwiegende Abweichungen 12,2% (n=68). Bei Letzteren überwogen mit 5,9% (n=33) die Abweichungen der Kategorie A (benigne ↔ maligne). Abweichungen der Kategorie B (Non-Hodgkin-Lymphom ↔ Hodgkin-Lymphom) waren in 2,5% (n=14) der Fälle nachzuweisen, Abweichungen der Kategorie D (höher maligne ↔ niedriger maligne) in 2% (n=11). Abweichungen der Kategorie C (B-NHL ↔ T-NHL) und E (Vorhandensein einer Zweitneoplasie) waren mit jeweils 0,9% (n=5) eher selten vertreten.

Die relative Häufigkeit der diskordanten Diagnosen insgesamt in den Fallgruppen ist in [Abbildung 18](#) beziehungsweise [Tabelle 41](#) dargestellt.

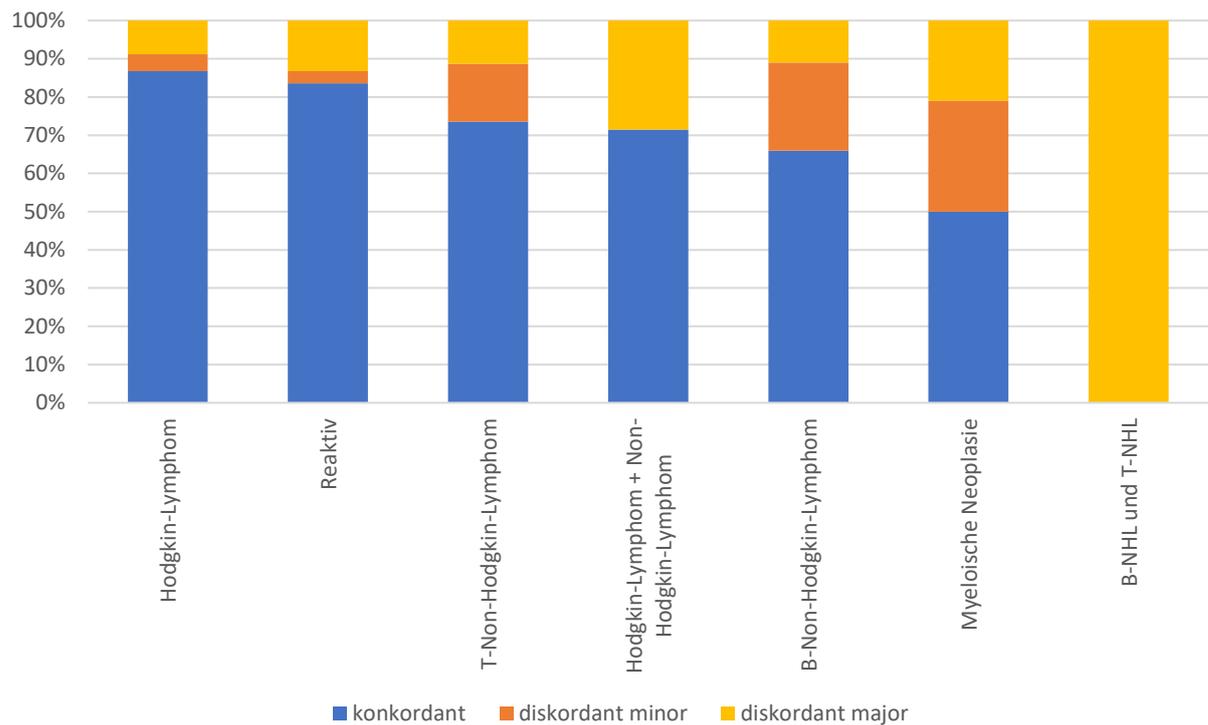


Abbildung 18: Major- und Minordiskordanzen, gruppenbezogen

Tabelle 41: Erkrankungsgruppen, Konkordanz und Diskordanz gesamt

		Konkordant	Diskordant minor	Diskordant major	Gesamt
B-NHL	n=	126	44	21	191
	%	66,0	23,0	11,0	100
Hodgkin-Lymphom	n=	118	6	12	136
	%	86,8	4,4	8,8	100
Myeloische Neoplasie	n=	19	11	8	38
	%	50,0	28,9	21,1	100
Reaktiv	n=	107	4	17	128
	%	83,6	3,1	13,3	100
Hodgkin-Lymphom + Non-Hodgkin-Lymphom	n=	5	0	2	7
	%	71,4	0	28,6	100
T-NHL	n=	39	8	6	53
	%	73,6	15,1	11,3	100
B-NHL und T-NHL	n=	0	0	2	2
	%	0	0	100,0	100
Unklar	n=	4	2	0	6
	%	66,7	33,3	0	100
Gesamt	n=	418	75	68	561
	%	74,5	13,4	12,1	100

Betrachtet man die 5 am stärksten vertretenen Fallgruppen (B-NHLs, T-NHLs, Hodgkin-Lymphome, myeloische Neoplasien, reaktive Läsionen) lässt sich ablesen, dass bei den B-NHLs, den myeloischen Neoplasien und den T-NHLs relativ viele diskordante Befunde auftraten. Vergleicht man die prozentualen Anteile der schwer- und leichtgradig diskordanten Befunde, zeigt sich, dass bei den B-NHLs und den T-NHLs die leichten Abweichungen überwogen, während zum Beispiel bei den Hodgkin-Lymphomen und den reaktiven Läsionen die schweren Diskordanzen vergleichsweise häufiger vertreten waren, was vor allem an den Auswertemodalitäten liegt. Fehler in der Diagnose eines (klassischen) Hodgkin-Lymphoms implizieren in aller Regel eine Verwechslung mit Non-Hodgkin-Lymphomen oder reaktiven Läsionen, was als schwere Diskordanz gewertet wurde. Reaktive Läsionen werden häufig dann zweitbegutachtet, wenn eine reaktive Läsion zwar vermutet, Morphologie, Immunhistochemie oder Klinik jedoch inkongruent sind, so dass im Falle von diskordanten Diagnosen diese häufig einer Verwechslung mit neoplastischen Läsionen entspricht. Direkt vergleichbar erscheinen somit lediglich B-NHLs und T-NHLs. Im Vergleich von B-NHLs und T-NHLs waren bei den B-NHLs insgesamt relativ häufiger Diskordanzen nachzuweisen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,294$ ). Auch hinsichtlich der Häufigkeit der schweren Abweichungen ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen B- und T-NHLs feststellen (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,872$ ). Auch bei den gemischten Läsionen aus B-NHL und T-NHL überwogen schwere Diskordanzen, da der Fehler in der Regel darin bestand, dass die Zweitneoplasie nicht erkannt wurde.

Bei den myeloischen Neoplasien erscheinen die prozentualen Anteile von leichteren und schweren Abweichungen ausgeglichen.

In der [Abbildung 19](#) ist gruppenübergreifend die Verteilung von Konkordanzen und Diskordanzen der gesondert ausgewerteten Entitäten dargestellt.

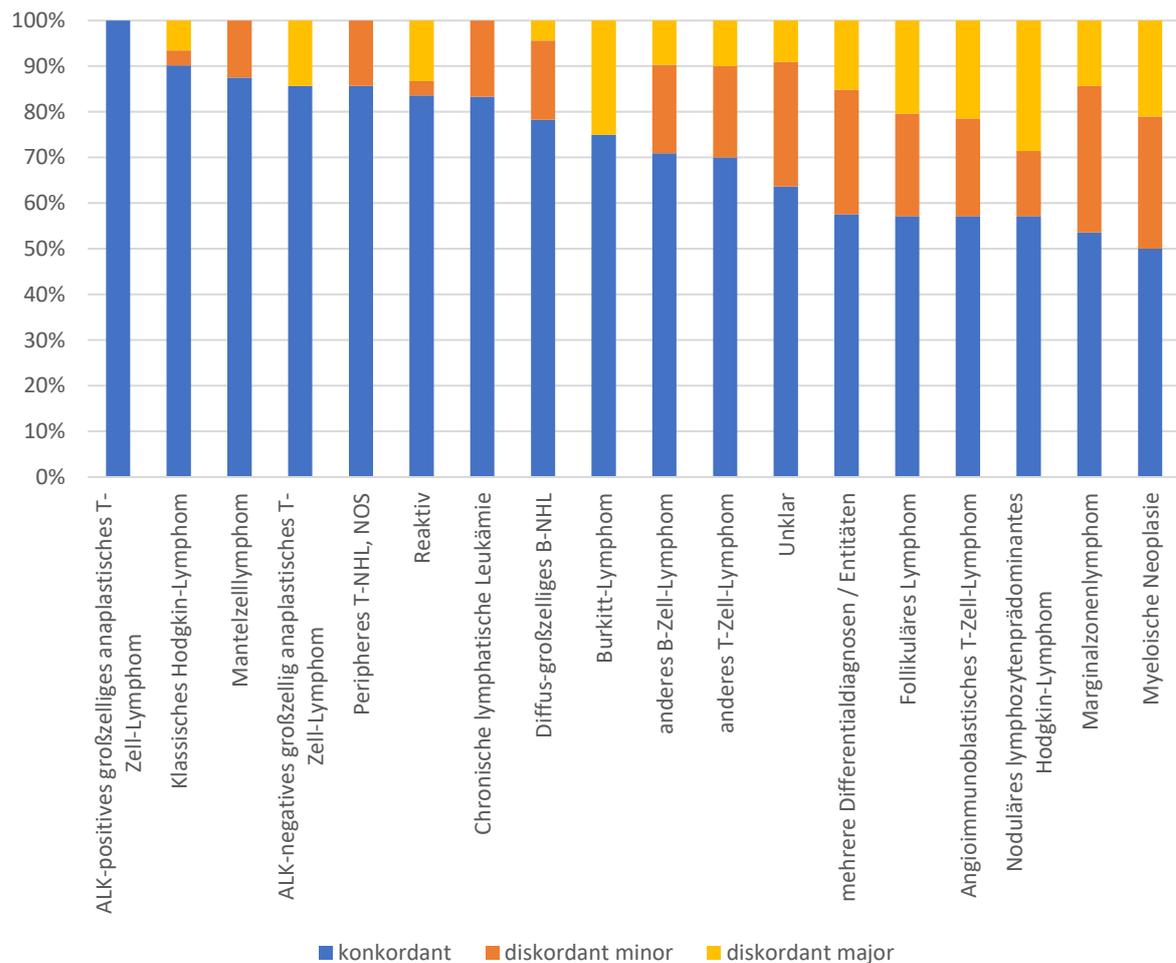


Abbildung 19: Diskordanzen entitätenbezogen, gruppenübergreifend

Abgesehen von den zusammen gefassten Gruppen wie „anderes B-Zell-Lymphom“ oder „mehrere Differentialdiagnosen / Entitäten“ waren die Entitäten mit den häufigsten diskordanten Diagnosen das follikuläre Lymphom, das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom, das noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom, das Marginalzonenlymphom und die myeloischen Neoplasien.

Im zeitlichen Verlauf ließ sich eine Zunahme des prozentualen Anteils konkordanter Diagnosen von 71,1% im Jahr 2013 auf 78,8% im Jahr 2018 erkennen. Der Anteil der schwergradig diskordanten Befunde ging kontinuierlich von 13,2% auf 8,3% zurück, was einer Reduktion um 37,1% entspricht. Die leichtgradig diskordanten Befunde konnten von 15,1% (2013) auf 12,9% (2018) um 14,6% reduziert werden. Hier zeigte sich im Zeitraum 2017 – 2018 ein Anstieg von 10,3% auf 12,9%. Im Jahr 2015 war ein Abfall der Konkordanz zu erkennen, welcher wiederum einem Anstieg der leichtgradig diskordanten Fälle geschuldet war. 2016 war diese Entwicklung wieder rückläufig. Die chronologischen Verläufe sind in [Abbildung 20](#) und [Abbildung 21](#) dargestellt.

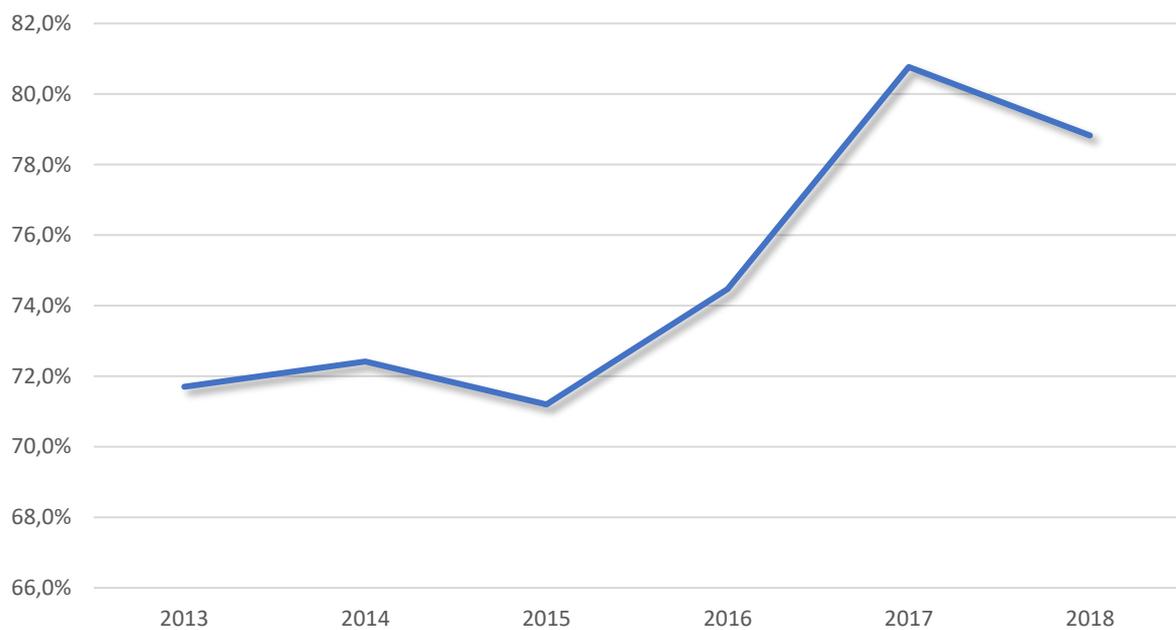


Abbildung 20: Konkordanzrate chronologisch

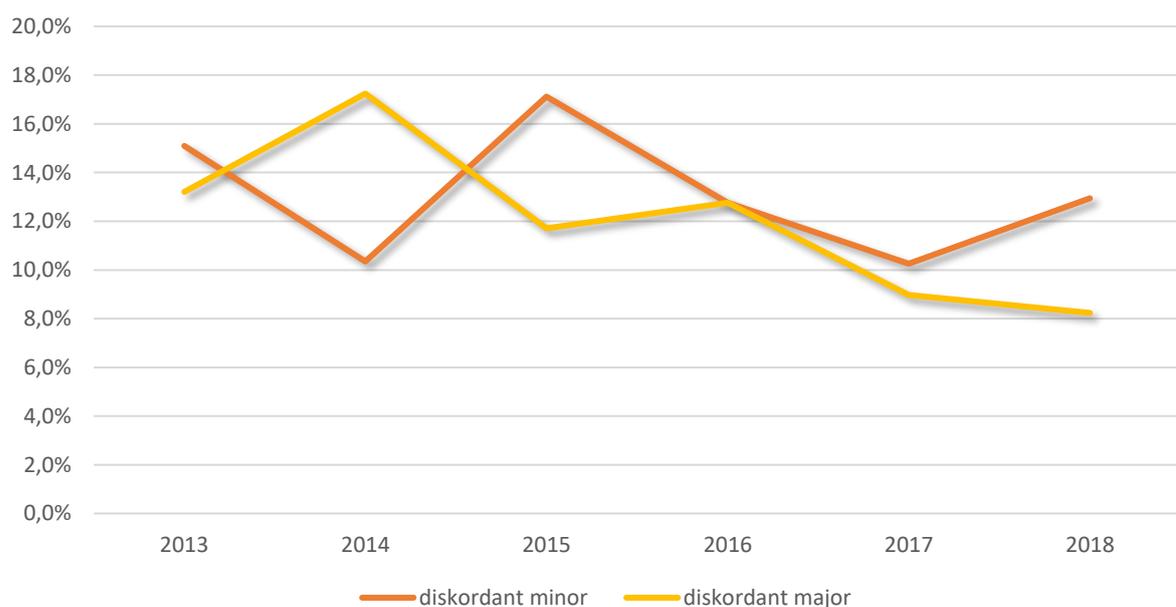


Abbildung 21: Diskordanzraten chronologisch

Die häufigsten Einsendungen waren Lymphknoten (45,1%, n=253) und Knochenmarkbiopsien (15,7%, n=88). Resektate anderer lymphatischer Organe (4,1%, n=23), Lymphknotenstanzbiopsien (3,7%, n=21) Hautbiopsien (4,5%, n=25) und Biopsien parenchymatöser Organe (4,6%, n=26) waren seltener vertreten. 125 Fälle (22,3%) konnten den genannten Gruppen nicht zugeordnet werden. Dazu gehörten nicht näher definierte Weichgewebsbiopsien.

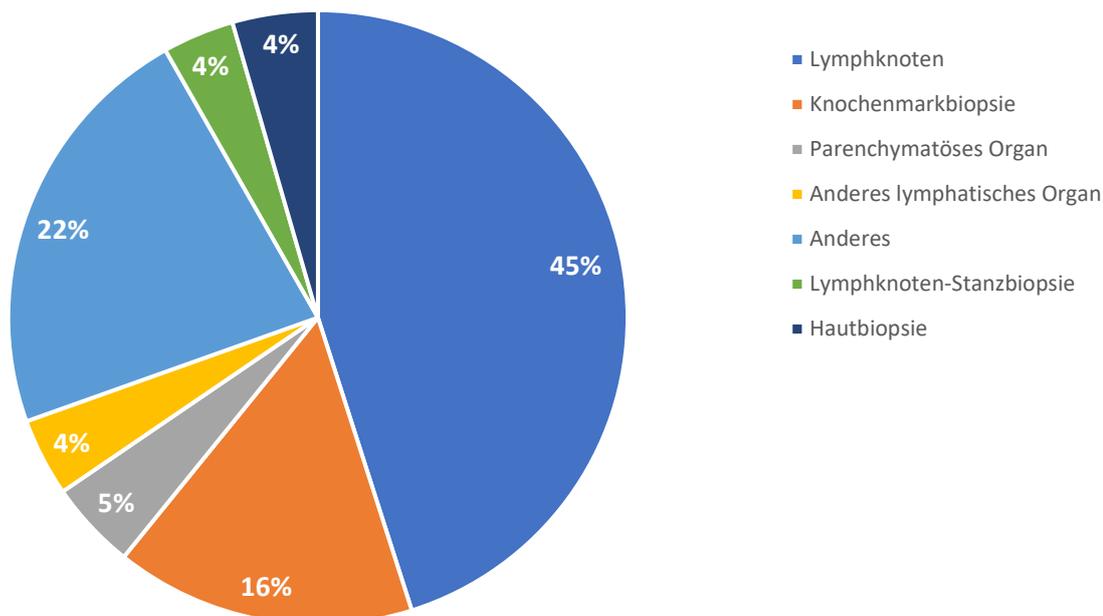


Abbildung 22: Prozentuale Verteilung der Untersuchungsmaterialien

Konkordanzen und Diskordanzen verteilten sich wie in [Tabelle 55](#) im Anhang und [Abbildung 23](#) dargestellt. Die höchste Konkordanzrate war bei Lymphknotenbiopsien mit 85,7% zu finden, die niedrigste Konkordanz bei Resektaten anderer lymphatischer Organe (60,9%), wo auch die meisten Minordiskordanzen auftraten. Die meisten Majorabweichungen traten bei Knochenmarkbiopsien auf (14,8%), die wenigsten bei Lymphknotenbiopsien mit 4,8%. Im Vergleich der konkordanten und gesamtdiskordanten Befunde von Lymphknotenexstirpaten und -biopsien ergab sich kein signifikanter Unterschied (exakter Test nach Fisher,  $p=0,424$ ). Auch hinsichtlich der Majorabweichungen lag kein signifikanter Unterschied vor (exakter Test nach Fisher,  $p=0,326$ ).

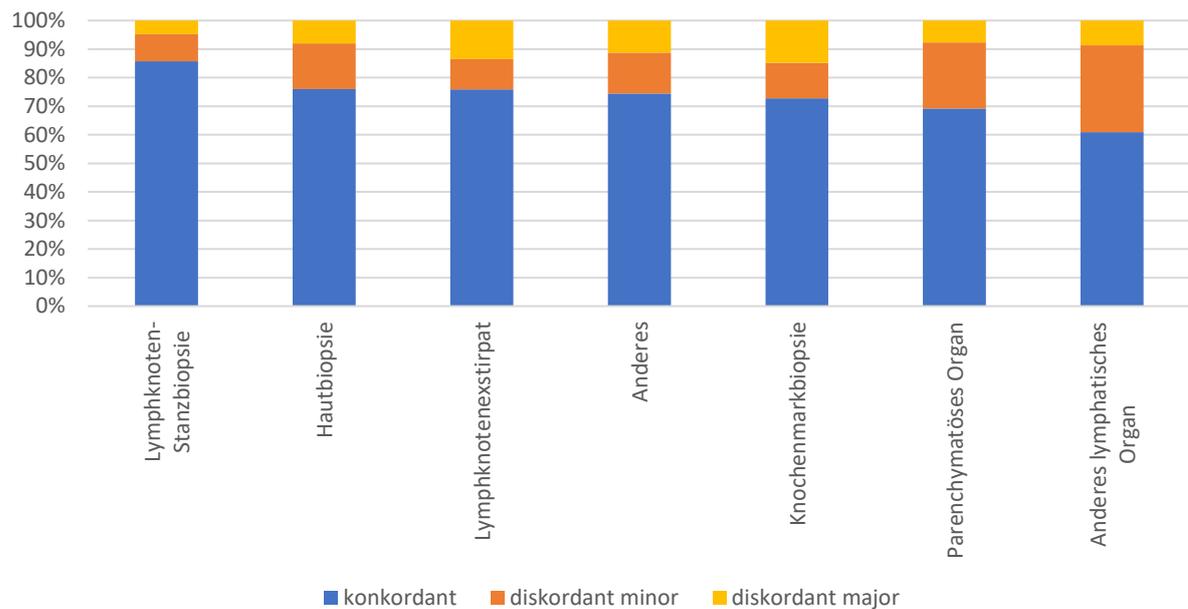


Abbildung 23: Prozentuale Verteilung diskordanter Fälle (gesamt) je Untersuchungsmaterial

Hinsichtlich der Indikation zur Verschickung dominierten die Fälle, welche aufgrund diagnostischer Schwierigkeiten versandt wurden (63,6%, n=357). 122 Fälle (21,7%) wurden auf klinische Bitte hin zweitbegutachtet. Warum klinischerseits eine Zweitbegutachtung gewünscht wurde war dabei in den meisten Fällen nicht dokumentiert. Zum Teil handelte es sich um klinisch unklare Fälle, kindliche Tumoren oder Patienten, welche in Studien eingeschlossen werden sollten. Die genauen Gründe für die Anforderung einer Zweitbegutachtung werden jedoch häufig nicht kommuniziert und daher auch selten im Befund genannt. Sollte klinischerseits der geplante Studieneinschluss als Grund für die Referenz angegeben worden sein, wurden diese Fälle separat erfasst. Da Hodgkin-Lymphome aufgrund der vielfältigen Studienlandschaft standardmäßig und in aller Regel auch ohne klinische Anforderung zweitbegutachtet werden, wurden diese Fälle ebenfalls in einer eigenen Gruppe erfasst, es sei denn, es wurde ein anderweitiger, vorrangiger Grund für die Referenz (zum Beispiel diagnostische Schwierigkeiten) genannt.

Tabelle 42: Indikation zur Zweitbegutachtung, Häufigkeit

	Häufigkeit	Prozent
Diagnosefindung	357	63,6
Klinischer Wunsch	122	21,7
Hodgkin-Lymphom	55	9,8
Nicht dokumentiert	22	3,9
Studie	5	0,9
Gesamt	561	100

Die höchste Konkordanz, nämlich 100%, war in der Gruppe der Studienfälle zu finden, welche jedoch nur 5 Fälle einschloss. In der Gruppe der auf klinischen Wunsch hin versandten Fälle lag die Konkordanz bei 80,3% (n=98), bei den primär unklaren Fällen waren 68,1% (n=243) der Befunde konkordant. Dieser Unterschied hinsichtlich Konkordanz und Diskordanz bei primär unklaren Fällen und auf klinischen Wunsch hin verschickten Fällen war signifikant (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,01$ ). Hinsichtlich abweichender Befunde zeigte sich bei den Fällen, welche auf klinischen Wunsch hin zweitbegutachtet wurden, eine Dominanz der schwergradig abweichenden Befunde von 11,6% (n=14) gegenüber den leichtgradigen Abweichungen, welche in 8,2% (n=10) der Fälle auftraten. Es überwogen dabei Diskordanzen der Kategorie A. Bei den Fällen, welche aus diagnostischen Gründen verschickt wurden traten vergleichbar viele schwere Abweichungen auf (13,9%, n=50) mit stärkerer Streuung hinsichtlich der Kategorien, wie in [Tabelle 43](#) dargestellt. 55 Fälle wurden standardmäßig in die Referenz geschickt, da ein Hodgkin-Lymphom diagnostiziert wurde. Hier lag die Konkordanz bei 96,4%.

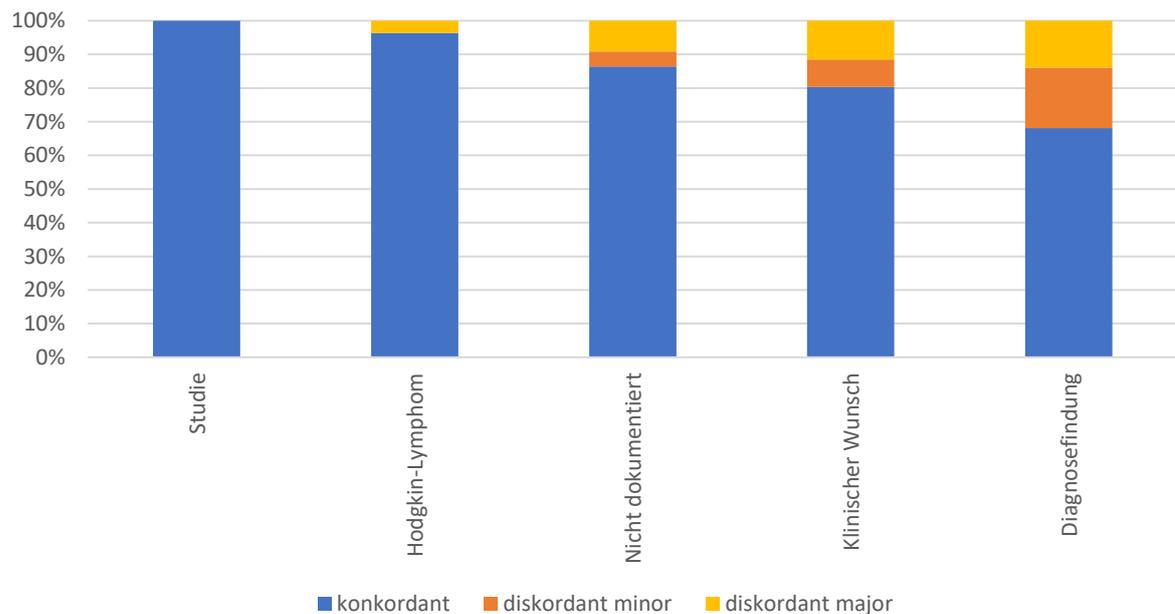


Abbildung 24: Prozentuale Verteilung diskordanter Fälle (gesamt) bezüglich Indikation zur Verschickung

Tabelle 43: Indikation zur Zweitbegutachtung, Konkordanz/Diskordanz

		Diagnose- findung	Klinischer Wunsch	Studie	Nicht- dokumentiert	Hodgkin- Lymphom
Konkordant	n=	243	98	5	19	53
	%	68,1	80,3	100	86,4	96,4
Diskordant minor	n=	64	10	0	1	0
	%	17,9	8,2	0	4,5	0
Diskordant major Kategorie A	n=	19	12	0	2	0
	%	5,3	9,8	0	9,1	0
Diskordant major Kategorie B	n=	13	0	0	0	1
	%	3,6	0	0	0	1,8
Diskordant major Kategorie C	n=	5	0	0	0	0
	%	1,4	0	0	0	0
Diskordant major Kategorie D	n=	9	2	0	0	0
	%	2,5	1,6	0	0	0
Diskordant major Kategorie E	n=	4	0	0	0	1
	%	1,1	0	0	0	1,8

In etwa der Hälfte der Fälle (n=290, 51,7%) lag vor der Versendung eine explizite Primärdiagnose vor. Die Konkordanz lag bei diesen Fällen bei 86,2%. Es überwogen schwergradig diskordante Befunde mit auch hier dominierender Kategorie A (benigne ↔ maligne). Diese Fälle wurden überwiegend aufgrund diagnostischer Unsicherheiten versandt (44,5%), seltener auf klinisches Verlangen hin (28,3%).

Tabelle 44: Fälle mit primärer Diagnose, Konkordanz/Diskordanz

	Häufigkeit	Prozent
Konkordant	250	86,2
Diskordant minor	9	3,1
Diskordant major Kategorie A	14	4,8
Diskordant major Kategorie B	7	2,4
Diskordant major Kategorie D	7	2,4
Diskordant major Kategorie E	3	1,0
Gesamt	290	100

Bei 73 Fällen (13%) konnte durch die Referenz keine eindeutige Diagnose gestellt werden, zum Beispiel weil eine Subtypisierung von Lymphominfiltraten nicht möglich war oder der Befund zwingend in Korrelation mit klinischen (nicht vorliegenden) Informationen interpretiert werden musste. Die relativen Häufigkeiten in Bezug auf die Gesamtfallzahlen sind in [Abbildung 25](#) dargestellt und waren bei den myeloischen Neoplasien (36,8%) und den T-NHLs (24,5%) sowie bei reaktiven Läsionen (11,7%)

am größten. Bei den kombinierten lymphatischen Neoplasien waren ebenfalls hohe diagnostische Unsicherheiten bei den Referenzzentren zu beobachten bei jedoch jeweils niedriger Fallzahl. Die genauen Daten können dem Anhang, [Tabelle 54](#), entnommen werden. Die relative Häufigkeit unklarer Diagnosen auch nach referenzpathologischer Begutachtung war bei T-Zell-Lymphomen größer als bei B-Zell-Lymphomen. Dieser Unterschied war signifikant (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,003$ ). Des Weiteren bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Non-Hodgkin-Lymphomen und myeloischen Neoplasien (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,000$ ). Die übergeordnete Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome schloss 2 kombinierte Fälle aus B- und T-NHL ein. Die Hodgkin-Lymphome wurden aufgrund des relativ geringen Anteils der klassischen HL, welche aus einer diagnostischen Unsicherheit heraus zweitbegutachtet wurden (53%), nicht in den Vergleich einbezogen.

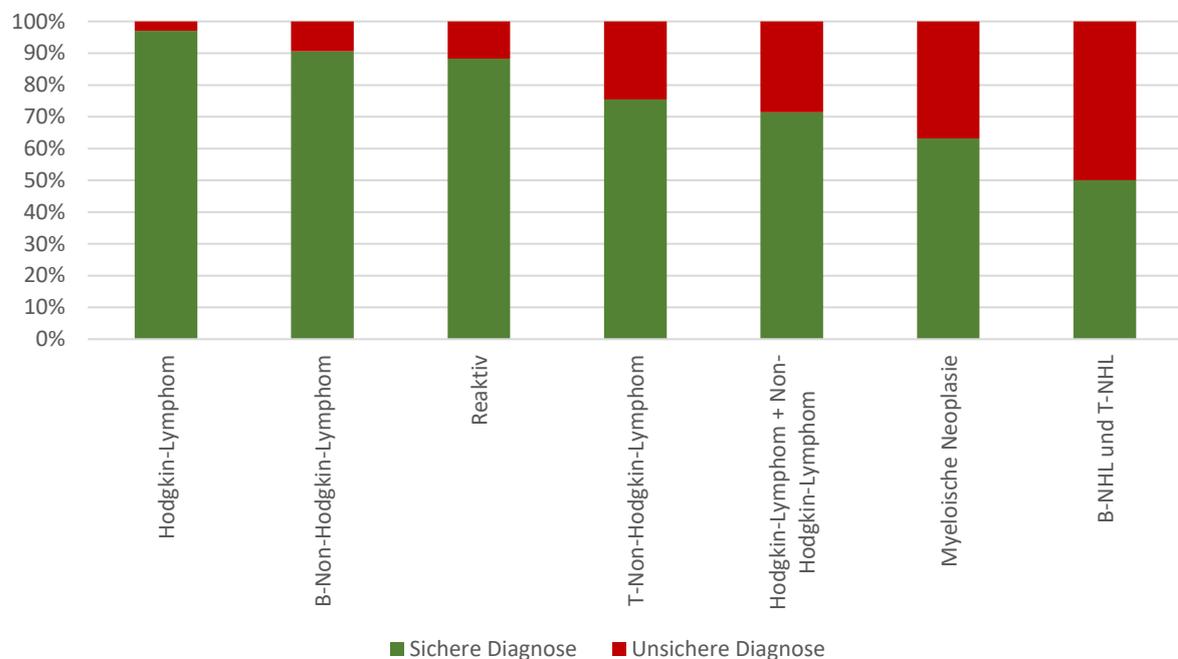


Abbildung 25: Relative Häufigkeiten unsicherer Diagnosen in der Referenz nach Fallgruppe

Tabelle 45: Häufigkeit unklarer Diagnosen in der Referenz, B-NHL / T-NHL

	Diagnose durch Referenz gesichert		Gesamt
	Ja	Nein	
B-Non-Hodgkin-Lymphom	173	18	191
T-Non-Hodgkin-Lymphom	40	13	53
Gesamt	213	31	244

Tabelle 46: Häufigkeit unklarer Diagnosen in der Referenz, NHL / myeloische Neoplasien

	Diagnose durch Referenz gesichert		Gesamt
	Ja	Nein	
Non-Hodgkin-Lymphom	214	32	246
Myeloische Neoplasie	25	14	39
Gesamt	239	46	285

## 5. Diskussion

Die pathologische Zweitbegutachtung von Fällen in spezialisierten Referenzzentren ist von großer Bedeutung für die institutsinterne Qualitätskontrolle, für die Prognoseabschätzung sowie die stadien- und leitliniengerechte Therapie der Patienten. Sie wird im Rahmen klinischer Studien zum Zwecke der Vergleichbarkeit gefordert. Das Ziel dieser Arbeit war die Auswertung der Ergebnisse hämatopathologischer Referenzfälle im Zeitraum 2013 – 2018.

Die Wichtigkeit der pathologischen Zweitbegutachtung wurde insbesondere hinsichtlich Hodgkin-Lymphomen und Non-Hodgkin-Lymphomen in verschiedenen Publikationen untersucht und als essentiell eingeordnet [3]. Die ermittelten Diskordanzraten schwankten deutlich zwischen 7% und 60%, wobei sich die Arbeit von Chang et al. [65] aus Taiwan mit einer Diskordanzrate von 60% deutlich von den restlichen ausgewerteten Publikationen aus den USA und Europa abhob, welche fehlerhafte Diagnosen von 7%-36% aufwiesen. Schwere Abweichungen wurden in 2,1% bis 17,4% der Fälle nachgewiesen.

Es sind wenige Publikationen zu finden, die sich über die Lymphome hinaus auch mit myeloischen Neoplasien beschäftigen. In der hier vorliegenden Auswertung nahmen die myeloischen Neoplasien zwar einen relativ hohen Anteil an diskordanten Befunden ein, durch die niedrige Fallzahl im Vergleich zu lymphatischen Neoplasien war der Einfluss auf die Gesamtdiskordanzrate jedoch eher gering (25,5% vs. 23,6%). Leichtgradige Abweichungen ohne prognostische und therapeutische Relevanz waren mit 13,4% häufiger nachzuweisen als schwergradige Abweichungen mit 12,2%. Im Verlauf gesehen konnten die schwergradigen Abweichungen von 2013 auf 2018 um 37,4% gesenkt werden, die leichtgradigen um 14,6%. Die Gesamtdiskordanzrate von 25,5% sowie der Anteil der stark abweichenden Befunde lagen im Rahmen der bereits publizierten Daten.

### 5.1 Literaturrecherche, Diskordanzraten

Die Diskordanzraten bei der Zweitbegutachtung von Lymphomen sind in mehreren Studien in unterschiedlichen Ländern untersucht worden [48,59–61,65–70] mit dem Ziel, besonders fehlerträchtige Lymphomentitäten und die Ursachen für diskordante Diagnosen zu identifizieren sowie die Wichtigkeit der pathologischen Zweitbegutachtung zu untersuchen. Einzelne Studien konzentrierten sich auf den Effekt der Einführung der WHO-Klassifikation im Jahr 2001 [67,70] auf die Diskordanzraten. Matasar et al. [67] sahen trotz genauerer Definition der Lymphomentitäten durch

die WHO-Klassifikation keine signifikante Reduktion der schweren und leichten diagnostischen Fehler in den Jahren 2001 und 2006. Strobbe et al. [70] sahen eine Reduktion der Fehlerquote von 14% im Zeitraum 2000-2001 auf 9% in den Jahren 2005-2006, kamen jedoch zu dem Schluss, dass die Fehlerquoten für einzelne Lymphomentitäten im Laufe der Zeit unverändert hoch beziehungsweise unverändert niedrig (Mantelzelllymphom, klassisches Hodgkin-Lymphom) sind. Die Diskordanzraten insgesamt variierten deutlich zwischen 7% [59] und 60% [65]. Eine größere Arbeit von LaCasce et al. [66] aus 2008 untersuchte die Fehlerquote in der Diagnose von B-Zell-Lymphomen an 731 Fällen und zeigte eine sehr niedrige Diskordanzrate von insgesamt 6%. Die Untersuchung beschränkte sich jedoch auf 10 Lymphomentitäten und schloss somit seltener, schwieriger zu diagnostizierende Entitäten aus. Da das Publikationsjahr mit der Aktualisierung der WHO-Klassifikation 2008 zusammenfiel und sich diese Arbeit auf den Zeitraum nach 2008 konzentrieren sollte, wurde sie in den Vergleich nicht mit aufgenommen.

Tabelle 47 und Tabelle 48 geben die Diskordanzraten der Publikationen und Entitäten wieder.

*Tabelle 47: Literaturrecherche, Diskordanzraten nach Publikation*

Studie	Land	Fallzahl	Untersuchte Entitäten	Diskordanzrate gesamt
Bowen et al., 2014 [60]	USA	1.010	B-NHL, T-NHL, HL, benigne Läsionen	17%, Majorabweichungen 14,8%
Matasar et al., 2012 [67]	USA	719	B-NHL, T-NHL, HL, benigne Läsionen	17,8% major, 6,6% minor (2001) 16,4% major, 8,7% minor (2006)
Herrera et al., 2014[48]	USA	131	T-NHL	36% insgesamt 11% major
Proctor et al., 2011 [61]	UK	1.949	B-NHL, T-NHL, HL, benigne Läsionen	27,4% insgesamt 2,1% major
Al-Maghrabi et al., 2012[59]	Saudi-Arabien	560	B-NHL, T-NHL, HL	9,5% insgesamt 7% major
Laurent et al., 2017[69]	Frankreich	31.910	B-NHL, T-NHL, HL, benigne Läsionen, myeloische Neoplasien	19,7% insgesamt 17,4% major
Chang et al., 2014 [65]	Taiwan	406	B-NHL, T-NHL, HL	60%

Strobbe et al., Niederlande 2014 [70]	714	B-NHL, T-NHL, HL	14% (2000-2001) 9% (2005-2006)
Naqvi et al., USA 2011 [71]	915	MDS	12%

Tabelle 48: Literaturrecherche, Diskordanzraten nach Entitäten

Entität	Diskordanzraten
<b>B-Zell-Lymphome</b>	
Follikuläres Lymphom	
Grad 1-2	14,5%[60]
Grad 3 (A und B)	53,7%[69]-59,3%[60]
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	6,8%[60]-25,8%[61]
Marginalzonenlymphom (extranodal / nodal / splenisch)	10%[60,66]-40,8%[69]
Chronische lymphatische Leukämie / Small cell lymphoma	5,1%[60]-21,9%[69]
Mantelzelllymphom	2,9%[60]-34,1%[61]
Burkitt-Lymphom	24%[60]-33,3%[69]
<b>Hodgkin-Lymphome</b>	
Klassisches Hodgkin-Lymphom	3,8%[61]-6,7%[69]
Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom	12,5%[60]-37,2%[69]
<b>T-Zell-Lymphome</b>	
Peripheres T-Zell-Lymphom, NOS	10%[60]-38%[48]
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	31,3%[69]-50%[48]
ALK-negatives großzellig anaplastisches T-Zell-Lymphom	9,1%[60]-52,8%[69]
ALK-positives großzellig anaplastisches T-Zell-Lymphom	0%[60]-17,7%[69]
<b>Myeloische Neoplasien</b>	
MDS	12%[71]
Myeloische Neoplasien gesamt	23%[69]
<b>Benigne Läsionen</b>	
Benigne Läsionen	0,4%[60]-17%[61]

Die Abweichungen beim Marginalzonenlymphomen (MZL) waren hinsichtlich der Subtypen (extranodal, nodal, splenisch) unterschiedlich, wobei eine gesonderte Untersuchung diesbezüglich nur

durch Laurent et al. [69] erfolgte. Hier differierte die Diskordanzrate beim MZL zwischen 17% (extranodales MZL), 20,4% (splenisches MZL) und 40,8% (nodales MZL).

Bei den Ergebnissen für die einzelnen Lymphomentitäten fand sich analog zur Gesamtdiskordanzrate eine starke Streuung der Anzahl abweichender Befunde in den unterschiedlichen Studien. Lediglich bei den folliculären Lymphomen Grad 1-2 und beim klassischen Hodgkin-Lymphom waren die Diskordanzen durchweg vergleichsweise niedrig. In beiden Studien, in denen klassisches Hodgkin-Lymphom und noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom verglichen wurden, waren beim klassischen HL die Diskordanzen geringer (7,2% vs. 12,5% bei Bowen et al., 6,7% vs. 37,2% bei Laurent et al.) als beim NLPHL.

In der Arbeit von Bowen et al. [60] zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Diskordanzrate zwischen exzisionalen Biopsien und anderweitigen Biopsien (17,9% vs. 9,6%), was in der Arbeit von Matasar et al. nicht gezeigt werden konnte [67].

Laurent et al. und Herrera et al. fanden einen signifikanten Unterschied der Diskordanzen bei Fällen, welche mit einer primären Diagnose zweitbegutachtet wurden gegenüber denen, bei denen vorab keine sichere Diagnose gestellt werden konnte (5,1% vs. 41,5% beziehungsweise 24% vs. 36%) [48,69].

Die meisten Publikationen bezogen sich auf Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome sowie auf benigne Läsionen. Laurent et al. [69] werteten auch myeloische Neoplasien aus, Naqvi et al. [71] untersuchten Abweichungen in der Diagnose des Myelodysplastischen Syndroms. Darüber hinaus waren in der Literatur seit 2008 keine weiteren Arbeiten zu finden, bei denen die diagnostische Genauigkeit in der Pathologie bei myeloischen Neoplasien untersucht wurden.

## 5.2 B-Zell-Lymphome

Die gesamten Diskordanzen verteilten sich wie in [Abbildung 26](#) dargestellt auf die Entitäten.

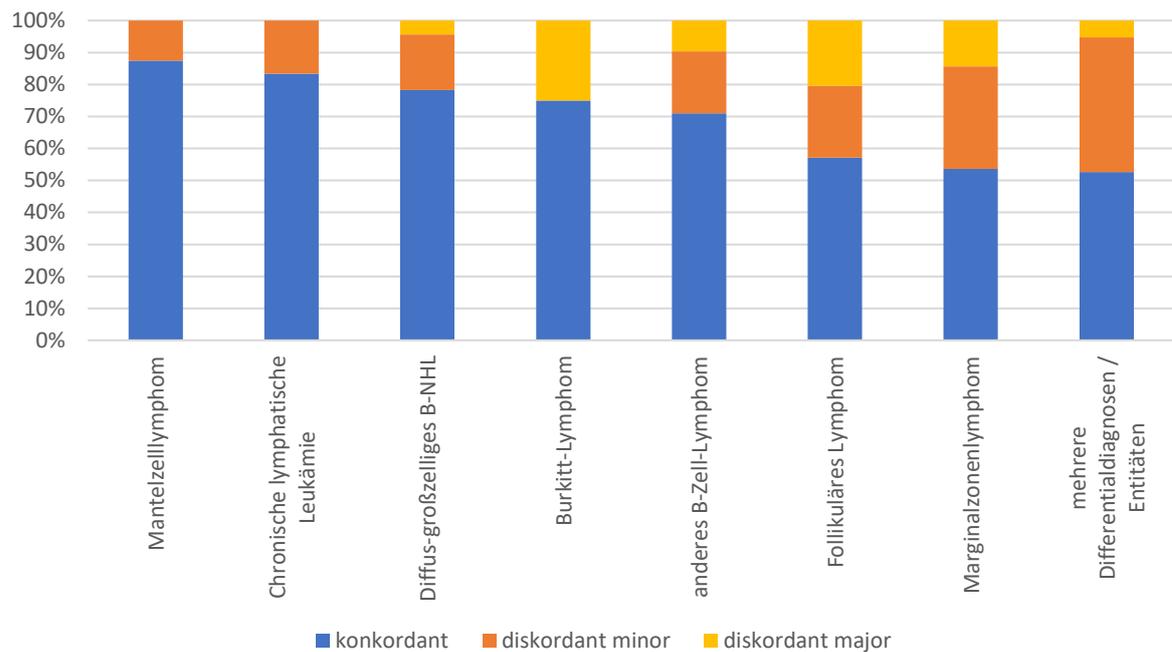


Abbildung 26: Major- und Minordiskordanzen B-Zell-Lymphome, gesamt

Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphome und reaktive Läsionen nahmen mit 81% den größten Anteil an zweitbegutachteten Fällen ein. B-NHLs waren unter diesen mit 34% aller Fälle die größte Gruppe. Follikuläre Lymphome wurden in Übereinstimmung mit den vorhandenen Publikationen mit 46% die am häufigsten zweitbegutachteten B-Zell-Lymphome und wiesen neben den Marginalzonenlymphomen die zweitgrößte Häufigkeit an schwergradig diskordanten Befunden unter den B-Zell-Lymphomen auf. Diagnostische Schwierigkeiten lagen vor allem im Grading und der Abgrenzung zu anderen indolenten B-Zell-Lymphomen, insbesondere dem Marginalzonenlymphom. Die Ergebnisse hinsichtlich des Gradings bestätigten den Eindruck von Rimsza et al. [43], dass die Tendenz besteht, follikuläre Lymphome höher zu graden. Immerhin 40% der Majordiskordanzen beim FL waren auf ein zu hohes Grading zurück zu führen. Ein zu niedriges Grading fand nicht statt. Bei niedriger Fallzahl ( $n=4$ ) ließ sich zwar keine signifikante Häufung von Fehlern in Bezug auf die einzelnen Grade ableiten, die Ergebnisse sprechen jedoch dafür, dass bei follikulären Lymphomen in Fällen der angenommenen prognostisch-therapeutischen Relevanz, also beim Grad IIIB und IIIA, eine Zweitbegutachtung angestrebt werden sollte. Dies wird unterstützt durch andere Konkordanzstudien, zum Beispiel von Laurent et al. [69], welche bei hoher Fallzahl von 3997 eine bessere Konkordanz für follikuläre Lymphome Grad I-II beziehungsweise IIIA (85,5%) als für follikuläre Lymphome Grad IIIB (46,3%) zeigten. Koch et al. [73] sahen bei 117 untersuchten Patienten ebenfalls eine hohe Interobserver-Variabilität mit abnehmendem Konsens vom FL Grad I-II (55%) gegenüber FL IIIA (38%) und FL IIIB (40%). Auch in der für die Arbeit erfolgten Literaturrecherche wichen die Konkordanzraten

für folliculäre Lymphome Grad I-II beziehungsweise Grad III (A und B) deutlich voneinander ab (siehe [Tabelle 48](#), Seite 67). Um die Reproduzierbarkeit des Gradings zu erhöhen wurden daher additive Untersuchungsmethoden in Studien untersucht. Die proliferative Aktivität, untersucht mittels immunhistochemischer Ki-67-Färbung oder der zum Teil immunhistochemisch (Phosphohistone H3 [39]) unterstützten Auszählung von Mitosen, konnte dabei als prognostisch signifikanter Wert ermittelt werden [39]. FL Grad I-II weisen meist eine Proliferation von <20% auf, während bei Grad III FL eine proliferative Aktivität von >20% zu erwarten ist [40]. In Studien konnten jedoch auch folliculäre Lymphome identifiziert werden, welche morphologisch einem Grad I-II entsprechen, jedoch eine höhere Proliferation aufwiesen [40,74,75]. Diese zeigten ein aggressiveres Verhalten, welches eher einem Grad III FL entsprach [75]. Die WHO empfiehlt daher die Ermittlung der proliferativen Aktivität als additiven prognostischen Wert neben dem histomorphologischen Grading, erachtet sie jedoch nicht als prinzipiell erforderlich [40]. Einschränkend ist dabei zu erwähnen, dass auch immunhistochemische Untersuchungen zum Beispiel aufgrund von Färbeartefakten einer gewissen Interobserver-Variabilität unterliegen. Somit liegt ein etabliertes Grading-System vor, welches in den therapeutisch-prognostischen Bereichen einer besonders hohen Interobserver-Variabilität unterliegt und welches mit in der Routinediagnostik anwendbaren zusätzlichen Untersuchungsmethoden nur eingeschränkt objektiviert werden kann. In Ermangelung eines alternativen Grading-Systems sollten entsprechende Fälle daher zumindest regelmäßig zur Zweitbeurteilung durch erfahrene Hämatopathologen versandt werden.

Bei zwei folliculären Lymphomen traten aufgrund des Auftretens CD30-positiver blastärer Elemente Verwechslungen mit dem klassischen Hodgkin-Lymphom auf. Angesichts der Tatsache, dass, im Gegensatz zu Zellen des folliculären Lymphoms, Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen einen reduzierten B-Zell-Phänotyp mit Verlust von CD20 und in der Regel CD79a aufweisen erschien dies ungewöhnlich. Dennoch sind seltene CD20- und CD79A-positiv klassische Hodgkin-Lymphome beschrieben [76], so dass die CD20-Reaktivität allein das klassische Hodgkin-Lymphom nicht ausschließt. Auch in Marginalzonenlymphomen, der chronischen lymphatischen Leukämie und anderen indolenten Lymphomen wurden Hodgkin-ähnliche Blasten beschrieben [77–79]. Abgesehen von den folliculären Lymphomen konnten zwei Fälle eines Marginalzonenlymphoms identifiziert werden, bei dem Reed-Sternberg-ähnliche Zellen ebenfalls zur Differentialdiagnose eines klassischen Hodgkin-Lymphoms geführt hatten. Beim Verdacht auf ein klassisches Hodgkin-Lymphom mit atypischem Immunphänotyp sollte somit die Diagnose kritisch hinterfragt und auch ein indolentes B-NHL in Betracht gezogen werden. Die Art der Expression immunhistochemischer Marker kann hier hilfreich sein. So exprimieren klassische Hodgkin-Lymphome in der Regel CD30 kräftig und B-Zell-

Marker wie CD20, CD79A und PAX5 eher schwach, während in B-Zell-Lymphomen eher eine schwache, inhomogene CD30-Reaktivität und eine kräftige Expression von B-Zell-Markern zu erwarten ist [78].

Betrachtete man die Fälle von folliculären Lymphomen und Marginalzonenlymphomen fiel auf, dass bei insgesamt 6 Fällen seitens der erstbefundenden Pathologen, teils auch seitens der Referenzpathologen, die Unterscheidung von folliculärem Lymphom und Marginalzonenlymphom schwerfiel. Als Gründe wurden in 3 Fällen abweichende Immunreaktionen gegen CD10 genannt. Entweder war die Färbung nicht auswertbar (n=2) oder negativ (n=1) bei einem CD10-negativen folliculären Lymphom. Zum anderen war die Fehleinschätzung auf einer abweichenden Interpretation anderer immunhistochemischer Marker wie bcl6 und CD23 zurückzuführen. Da, abgesehen von einem Fall, bei dem nur eine Stanzbiopsie entnommen wurde, jeweils reichlich Tumormaterial vorlag (Lymphknotenexstirpate, andere exzisionale Resektate zum Beispiel der Glandula parotis und Orbita), war die Fehleinschätzung offenbar weniger der eingeschränkten Beurteilbarkeit der Morphologie zuzuschreiben, wie es bei Stanzbiopsien der Fall sein kann. Dennoch legten die Ergebnisse nahe, dass (nodales) Marginalzonenlymphom und folliculäres Lymphom morphologische Charakteristika teilen, was zu diagnostischen Problemen führen kann. Dies ist besonders dann relevant, wenn die Immunhistochemie zu keinem klaren Ergebnis führt. Die Diagnose eines folliculären Lymphoms beruht auf dem Nachweis der Keimzentrumsdifferenzierung mittels CD10 und bcl6 in Kombination mit dem Nachweis atypischer Netzwerke folliculärer dendritischer Zellen (CD23), vor allem in diffusen Varianten, und einer Positivität für bcl2 zur Abgrenzung reaktiver (negativ) von neoplastischen (positiv) Follikeln. Da Marginalzonenlymphome keine spezifischen immunhistochemischen Marker exprimieren und es morphologische Überschneidungen mit dem folliculären Lymphom gibt, zum Beispiel im Sinne einer Marginalzonedifferenzierung beim FL beziehungsweise einer extensiven folliculären Kolonialisierung durch das Marginalzonenlymphom [80], kann es im Einzelfall problematisch sein, residuelle, lymphomüberwachsene Follikel (CD23, bcl6) im Marginalzonenlymphom von neoplastischen Follikeln des folliculären Lymphoms zu unterscheiden. Alternative immunhistochemische Marker wie LMO2 und HGAL als Marker für Keimzentrums-B-Zellen für das folliculäre Lymphom und IRTA1 für das Marginalzonenlymphom haben bisher nicht zu einer verbesserten Charakterisierung der heterogenen Gruppe der Marginalzonenlymphome geführt [81], so dass die Immunhistochemie dem bcl2-Translokationsnachweis beim folliculären Lymphom unterlegen bleibt [81]. Bei drei Fällen konnte in der Zweitbegutachtung die Diagnose gestellt werden. Bei den verbliebenen drei Fällen kam es zu keiner abschließenden Klärung. Es wurde auf die klinische Korrelation verwiesen.

Bei den Marginalzonenlymphomen, passend zum uncharakteristischen Immunphänotyp, traten gehäuft unklare Diagnosen auf, welche einen Großteil der minder schweren Diskordanzen bei den Marginalzonenlymphomen darstellten (n=4 von 8).

Diffus-großzellige B-Zell-Lymphome nahmen 24,1% der B-Zell-Lymphome und innerhalb der B-Zell-Lymphome 10% der Majordiskordanzen ein und waren somit eher selten Gegenstand gravierender Fehlinterpretationen. Diese traten vor allem dann auf, wenn die neoplastischen B-Zellen in der Minderzahl und durch das Begleitinfiltrat maskiert waren (Diagnose eines T-NHL beziehungsweise eines klassischen Hodgkin-Lymphoms). Auch bei einem Fall mit minder schwerer Abweichung war dies auf die geringe Zahl neoplastischer B-Zellen zurückzuführen. Differentialdiagnostisch müssen in tumorartigen Raumforderungen, welche ein pauzelluläres, blastäres B-Zell-Infiltrat aufweisen mehrere Tumorentitäten und auch reaktive, nicht neoplastische Läsionen in Betracht gezogen werden. Bei den B-Non-Hodgkin-Lymphomen sind vor allem das T-Zell- und histiozytenreiche B-Zell-Lymphom sowie das EBV-positive diffus großzellige B-Zell-Lymphom zu bedenken. Letzteres tritt in immunkompetenten Patienten auf und weist eine schlechtere Prognose auf als das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom NOS [82]. Bei den T-NHLs kommt insbesondere das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom in Frage, welches häufig EBV-assoziierte blastäre B-Zellen aufweist [83]. Letztlich ist die Gesamtkonstellation mit morphologischen Kriterien, immunhistochemischem Phänotyp und patientenbezogenen Daten (Alter, Immunsuppression, klinische Befunde) entscheidend für die Diagnose. Molekularpathologische Untersuchungen, insbesondere Klonalitätsanalysen, können bei der Identifikation neoplastischer Zellpopulationen hilfreich sein, sind jedoch nicht allein entscheidend für die Diagnose. So zeigen angioimmunoblastische T-Zell-Lymphome in bis zu 30% der Fälle IgH-Rearrangements [84]. Noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphome sind in der Klonalitätsanalyse häufig negativ [85], was in erster Linie der niedrigen Tumorzellzahl geschuldet ist.

Insgesamt traten bei den diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen mit 20,5% der diffus-großzelligen B-Zell-Lymphome) häufig Minordiskordanzen auf, welche überwiegend in ungenauen Diagnosen begründet waren.

Bei den Burkitt-Lymphomen lag eine Konkordanz von 75% vor. Aufgrund der Seltenheit und prognostischen als auch therapeutischen Implikationen wurden aggressive Lymphome mit Verdacht auf Burkitt-Lymphom generell zweitbegutachtet. Mit einer Anzahl von 4 Fällen war das Burkitt-Lymphom selten vertreten. Ein Fall aus dem Jahr 2013 wurde als diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom diagnostiziert. Die Diskordanzrate lag, bei geringer Fallzahl, mit 25% somit eher an der unteren Grenze der in der Literatur berichteten Diskordanzraten (24%-33,3%). Die Unterscheidung von diffus-großzelligem B-NHL und Burkitt-Lymphom beruht auf morphologischen, immunhistochemischen und

molekularpathologischen Kriterien. Morphologisch sind die BL gekennzeichnet durch monotone Blasten mit Apoptosenreichtum unter dem Bild eines sogenannten Sternenhimmels. Der Immunphänotyp entspricht einem Keimzentrumsphänotyp (CD10, bcl6) mit bcl2-Negativität und einer annähernd 100%igen Proliferation. Burkitt-Lymphome haben in 90% der Fälle ein Rearrangement im cMyc-Gen, klassischerweise eine t(8;14)(q24;q32)-Translokation mit Einbezug des cMyc- und des IgH-Gens [86]. Weitere Rearrangements, in der aktuellen WHO-Klassifikation beispielsweise auch 11q-Aberrationen, sind beschrieben. Die Gruppe der unklassifizierbaren B-Zell-Lymphome mit Merkmalen von diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen und Burkitt-Lymphomen (BCL-U) der WHO-Klassifikation 2008 und die neue Gruppe der high grade B-Zell-Lymphome, NOS der aktuellen WHO-Klassifikation spiegeln die Schwierigkeit der Klassifikation einer Gruppe aggressiver B-NHLs wider, welche morphologische und immunhistochemische Überschneidungen als auch molekularpathologische Überschneidungen zwischen beiden Entitäten aufweisen. Dazu gehören eine sehr hohe Proliferation oder Myc-Translokationen beim DLBCL oder ein abweichender Immunphänotyp beim Burkitt-Lymphom [9]. Die 2016 hinzugekommene Gruppe der aggressiven B-Zell-Lymphome mit Myc- und bcl2- und / oder bcl6-Rearrangement [87] hat hier zu einer besseren Charakterisierung aggressiver B-NHLs geführt.

Die separat untersuchten kleinzelligen Lymphome Mantelzelllymphom und chronische lymphatische Leukämie nahmen 4,2% respektive 3,1% der zweitbegutachteten Fälle ein mit einer geringen Fallzahl von 8 beziehungsweise 6 Fällen. Die geringe Fallzahl erklärt sich in erster Linie durch den charakteristischen Immunphänotyp der beiden Lymphomentitäten mit Expression von Cyclin D1 durch das Mantelzelllymphom und CD23 durch die CLL. Cyclin D1 wird in mehr als 95% der Mantelzelllymphome exprimiert [88], auch in denen, die CD5-negativ sind. Die Expression ist Ausdruck der t(11;14)(q13;q32)-Translokation mit Beteiligung des CCND1-Gens und dem IgH-Gen [88], welche für das Mantelzelllymphom charakteristisch ist. Der Marker ist nicht spezifisch für das Mantelzelllymphom; auch diffus-großzellige B-Zell-Lymphome oder folliculäre Lymphome können Cyclin D1 exprimieren [89,90] (siehe auch [Abbildung 3](#) und [Abbildung 4](#)) wenn auch selten. Dennoch wird Cyclin D1 häufig als Teil des immunhistochemischen Panels für kleinzellige Lymphome eingesetzt und führt dann schnell zur Diagnose des Mantelzelllymphoms. CD23 ist in Kombination mit der aberranten Expression von CD5 charakteristisch für die chronische lymphatische Leukämie. Auch hier liegt keine 100%ige Spezifität vor, da eine Expression beispielsweise auch in folliculären Lymphomen [91] und Mantelzelllymphomen [92] gesehen werden kann. Zudem exprimieren folliculäre dendritische Zellen des Keimzentrums CD23, was die Identifikation CD23-positiver Lymphomzellen mitunter erschwert. Die Diskordanzraten für das Mantelzelllymphom variieren trotz der vermeintlich spezifischen Marker in der Literatur zwischen 2,9% bei Bowen et al. [60] und 34,1% bei Proctor et al.

[61], wobei bei letztgenannten die hohe Rate an Abweichungen vor allem durch ungenaue Diagnosen zu erklären war. Hinsichtlich der chronischen lymphatischen Leukämie sind Diskordanzraten zwischen 5,1% (Bowen et al. [60]) und 21,9% (Laurent et al. [69]) dokumentiert. Bei niedriger Fallzahl konnte bei den hier untersuchten Fällen bei den Mantelzelllymphomen eine Konkordanzrate von 87,5%, bei den CLL von 83,3% erreicht werden.

### 5.3 T-Zell-Lymphome

Abbildung 27 zeigt die Verteilung der Diskordanzen unter allen T-Zell-Lymphomen, die Fälle mit und ohne primäre Diagnose eingeschlossen.

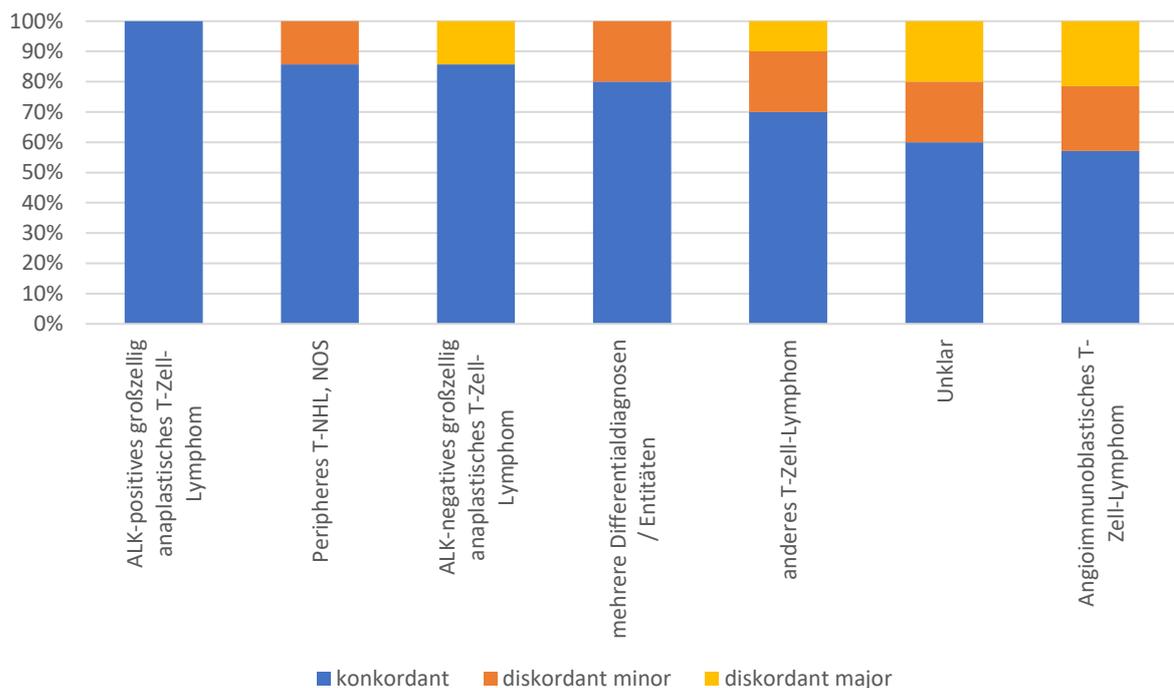


Abbildung 27: Major- und Minordiskordanzen T-Zell-Lymphome, gesamt

Das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom hatte mit 14 Fällen in der Untersuchung den größten Anteil an den T-Zell-Lymphomen. Sie wiesen zudem die höchste Gesamtdiskordanzrate unter den T-NHLs auf (42,9%). Dies deckte sich mit den Zahlen in der Literatur (siehe Tabelle 48, Abschnitt 5.1), welche bei den AITL die höchsten Diskordanzraten unter den T-NHLs zeigen (31,3% – 50%). Bei den diskordanten Fällen waren Minor- und Majorabweichungen mit jeweils 50% ausgeglichen. In 6 von 9

Fällen war die Identifikation der eigentlich neoplastischen Zellpopulation problematisch. Der Nachweis atypischer B-Zellen führte in 4 Fällen zur (Verdachts-) Diagnose eines klassischen Hodgkin-Lymphoms; in 3 Fällen wurde ein nicht näher spezifiziertes B-NHL beziehungsweise ein T-Zell- und histiozytenreiches B-Zell-Lymphom in Betracht gezogen. Die unklare Morphologie führte in einem Fall zu einer Klonalitätsanalyse, was den Nachweis einer monoklonalen B- als auch T-Zellpopulation erbrachte. Das AITL ist gekennzeichnet durch einen Anteil neoplastischer T-Zellen, in der Regel EBV-positiver B-Zellen, welche blastären Charakter haben können, eine Proliferation follikulärer dendritischer Zellen (FDC) als auch einer Proliferation von Venolen. Zusätzlich liegt ein wechselnd zellreiches gemischtes reaktives Infiltrat aus reaktiven Lymphozyten, Eosinophilen und oft zahlreichen Plasmazellen vor [93], welches die Lymphomzellen maskiert. Die Morphologie ist dabei hoch variabel. Die Lymphomzellen gehen auf T-follikuläre Helfer-Zellen zurück und sollten zwei, besser drei Marker T-follikulärer Helferzellen exprimieren, wie zum Beispiel CD10, bcl6, ICOS, PD1, SAP, CCR5, CXCL13 [93,94]. Oft zeigt sich ein aberranter Expressionsverlust von CD5 und / oder CD7 [95]. AITLs müssen von anderen T-NHLs mit follikulärem T-Helfer-Zell-Phänotyp wie dem nodalen peripheren T-Zell-Lymphom mit T-follikulärem T-Helfer-Zell-Phänotyp oder dem follikulären T-Zell-Lymphom abgegrenzt werden, welche in der WHO-Klassifikation von 2016 definiert wurden [93]. Aufgrund des ausgeprägten Begleitinfiltrates stellen die neoplastischen Zellen im AITL analog zum klassischen Hodgkin-Lymphom nur einen Bruchteil der Gesamttumormasse, etwa 5-30% [96], dar. Zudem zeigen sie kein einheitliches Wachstumsmuster sondern können diffuse oder follikuläre Formen mit eher abortiven, hypoplastischen oder hyperplastischen Follikeln [97] annehmen. Die Anzahl der nicht zweitbegutachteten AITLs ist nicht dokumentiert, erfahrungsgemäß bringen AITLs jedoch mehr diagnostische Unsicherheiten mit sich als zum Beispiel die peripheren T-Zell-Lymphome NOS, welche auch nur mit halb so vielen Fällen in die Untersuchung gingen, prinzipiell jedoch häufiger vorkommen. Die Ergebnisse zeigten, dass vor allem die im Infiltrat häufig vorhandenen CD30-positiven Immunblasten ins Auge fielen und bei Abwesenheit einer dominanten suspekten T-Zell-Population zur Diagnose eines B-NHLs oder Hodgkin-Lymphoms führten, wobei die CD20-Reaktivität der Blasten als aberrante CD20-Positivität vermeintlicher Hodgkin-Zellen angenommen wurde. Die Klonalitätsanalyse ist bei der Identifikation der Tumorzellpopulation ebenfalls nicht immer hilfreich, da das AITL mit monoklonalen B-Zell-Populationen, zum Beispiel einer monoklonalen Plasmazytose, assoziiert sein kann [98]. In der Re-Evaluation der untersuchten Fälle fiel zudem auf, dass bei allen Fällen lediglich CD10 als Marker T-follikulärer Helferzellen eingesetzt wurde, während das Referenzzentrum mehrere Marker einsetzte, in der Regel zusätzlich ICOS und PD1. CD10 wird jedoch lediglich in etwa 40% der AITLs exprimiert [99], weswegen das Fehlen des Markers das AITL nicht ausschließt. Ein breiteres immunhistochemisches Spektrum kann helfen, den T-Helfer-Zell-Phänotyp zu sichern und die Diagnose zu erleichtern und wird auch durch die WHO empfohlen [93]. Eine

fehlende Herabregelung von B-Zell-Markern könnte auf ein zugrundeliegendes AITL hindeuten und ein klassisches Hodgkin-Lymphom weniger wahrscheinlich machen. Zudem zeigen Hodgkin-beziehungsweise Sternberg-Reed-Zellen eine charakteristische Morphologie mit kräftigem eosinophilem Nukleolus, welche sie von reaktiven Immunoblasten unterscheidet. Klonalitätsanalysen können in der Identifikation der neoplastischen Lymphozytenpopulation hilfreich sein, der Nachweis einer klonalen B-Zell-Population schließt das AITL jedoch nicht aus.

Beim peripheren T-Zell-Lymphom (PTCL), NOS lag eine Diskordanzrate von 14,3% (Gesamtfallzahl n=7) vor mit lediglich einem minder schwer diskordanten Fall. Die Rate lag im unteren Bereich der ermittelten Daten (10%-38%). Die Anzahl der zur Zweitbegutachtung versandten Fälle erschien in Anbetracht der Heterogenität dieser Lymphome gering, war jedoch auch der geringen Inzidenz geschuldet und möglicherweise auch gerade eben der großen Gruppe der PTCL, NOS, der nicht näher einzuordnende T-Zell-Lymphome zugeordnet werden können.

Bei der Diagnose ALK-positiver großzellig anaplastischer T-Zell-Lymphome bestanden keine großen Schwierigkeiten: die Konkordanzrate lag bei 100%. Auch in der Literatur waren die Diskordanzraten mit 0% bis 17,7% eher niedrig. Dies liegt sicherlich vor allem an der oftmals typischen Morphologie; großzellig-anaplastische T-Zell-Lymphome zeigen häufig ein sinusoidales Infiltrationsmuster in Kombination mit einer ausgeprägten Polymorphie. Die Hallmarkzellen, anaplastische Tumorzellen mit typisch hufeisenförmigen Kernen und eosinophiler paranukleärer Region, sind in allen Fällen [100] im Infiltrat zu finden und exprimieren CD30, Perforin und, pathognomonisch, das ALK-Protein als Ausdruck einer chromosomalen Translokation des ALK-Gens. Die ALK-Expression als auch die Hallmarkzellen sind charakteristisch und auch in den morphologischen Varianten des ALK-positiven ALCL (lymphohistiozytäre, kleinzellige oder Hodgkin-ähnliche Variante) [101,102] zu finden. Aufgrund der CD30-Reaktivität der Tumorzellen und der anaplastischen Morphologie sind Ähnlichkeiten zu Sternberg-Reed-Zellen beziehungsweise Hodgkin-Zellen gegeben. Hinsichtlich der CD15-Reaktivität in Abgrenzung zu Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen, sind die Angaben in der Literatur unterschiedlich; CD15-positive ALK-positive ALCL scheinen jedoch, wenn auch selten, zu existieren [103].

Entsprechend der Auswertemodalitäten wurden die Fälle, bei denen primär ein PTCL, NOS diagnostiziert wurde als konkordant gewertet, wenn in der Referenz eher ein ALK-negatives ALCL favorisiert wurde. Dies war in zwei von insgesamt 7 ALK-negativen ALCL der Fall. Die Konkordanz lag bei 85,7%, bei publizierten Diskordanzraten zwischen 9,1% und 52,8% (siehe [Tabelle 48](#), Abschnitt 5.1). ALK-negative ALCL haben kein Rearrangement im ALK-Gen, zeigen jedoch in ca. 30% der Fälle ein DUSP22-Rearrangement [102,104], was in manchen Untersuchungen mit einer besseren Prognose assoziiert war [105,106]. In Kombination mit high risk Features wie hohes Alter, extranodale

Manifestation oder Knochenmarkbeteiligung nehmen jedoch auch DUSP22-rearrangierte Lymphome einen aggressiven Verlauf [107]. Die prognostische und therapeutische Einordnung bei den PTCL, NOS für diese Arbeit erschien somit gerechtfertigt. Der Immunphänotyp ALK-negativer ALCL entspricht dem ALK-positiver ALCL, was in manchen Fällen auch eine Herabregulierung von T-Zell-Antigenen beinhaltet. Dies führte in einem Fall (Fall 553) zur Verdachtsdiagnose eines plasmoblastischen Lymphoms. In einem zweiten Fall (Fall 499) konnte seitens des Referenzzentrums ein DUSP22-Rearrangement nachgewiesen werden, so dass die Diagnose eines peripheren T-NHLs, NOS revidiert werden musste. Die molekularpathologische Untersuchung mit Nachweis eines DUSP22-Rearrangements könnte somit die Diagnose unterstützen und prognostisch günstiger verlaufende Fälle identifizieren. Bei nur wenigen untersuchten Fällen von ALK-positiven (n=5) und -negativen (n=7) Fällen war die Diskordanzrate der ALK-positiven ALCL analog zur vorliegenden Literatur niedriger als bei den ALK-negativen ALCL.

#### 5.4 Hodgkin-Lymphome

Die Konkordanz der klassischen Hodgkin-Lymphome war im Vergleich zum nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom signifikant höher. Wie bereits erwähnt liegt dies an der generellen Zweitbegutachtung von klassischen Hodgkin-Lymphomen zum Zweck des Studieneinschlusses. Daraus folgt auch eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit anderen Entitäten.

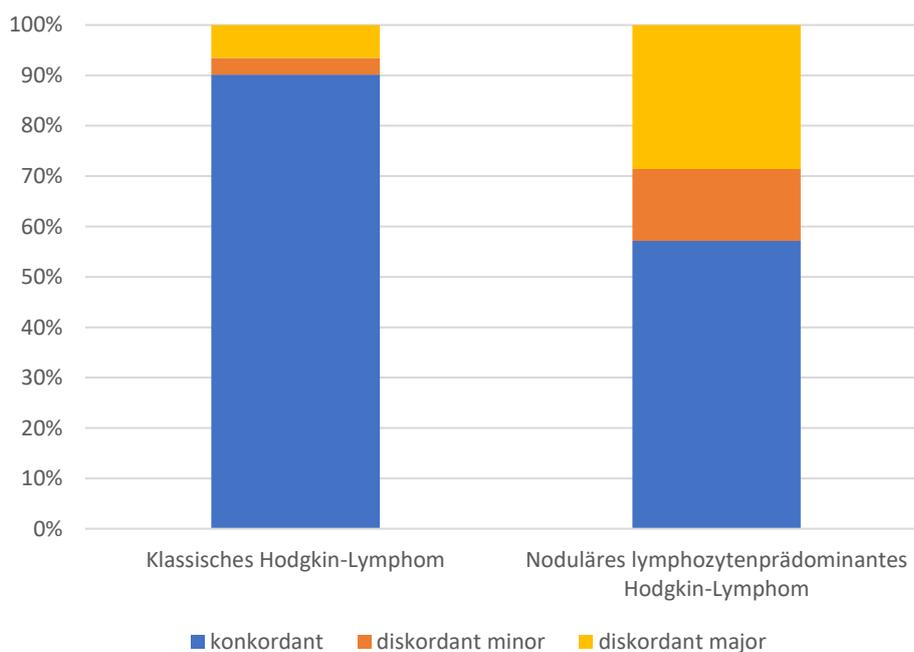


Abbildung 28: Major- und Minordiskordanzen Hodgkin-Lymphome, gesamt

Die Diskordanzrate von 9,8% bei den klassischen HL war höher als in der Literatur dokumentiert. Hier sind Werte von 3,8-6,7% [61,69] zu finden. Auch beim nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom weicht die Diskordanzrate deutlich von der in der Literatur berichteten ab (42,9% vs. 12,5%-37,2% [60,69]). Der initiale Verdacht, dass der Grund hierfür die 2013 noch geringere Erfahrung der befundenden Pathologen ist, bestätigt sich im chronologischen Vergleich der Gesamtdiskordanzen zunächst nicht. Hier zeigt sich im Verlauf eher ein Rückgang der Übereinstimmung von 91,3% auf 85,2% (siehe [Tabelle 49](#)). Betrachtet man die schwergradigen im Vergleich zu den geringgradigen Abweichungen lässt sich jedoch ablesen, dass die Majorabweichungen durchaus, mit einem Peak im Jahr 2014, abnehmen im Verlauf. Die Minorabweichungen nahmen jedoch 2018 wieder zu. Dies waren vor allem unsichere Diagnosen mit beschreibenden Befunden oder dem unklaren Verdacht auf eine Lymphomerkkrankung. Die Anzahl von 3 Fällen fiel dennoch recht gering aus. In zwei von drei Fällen (Fall 534 und Fall 510) zeigte das klassische HL dabei eine aberrante Expression der T-Zellmarker CD4 und / oder CD5, ein Phänomen, was in 5% der klassischen HL beschrieben ist [108].

Tabelle 49: Konkordanz / Diskordanz klassisches Hodgkin-Lymphom, chronologisch

		Jahr						
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	Gesamt
konkordant	n=	21	14	17	24	11	23	110
	%	91,3	87,5	89,5	96,0	91,7	85,2	90,2
diskordant minor	n=	0	0	0	1	0	3	4
	%	0	0	0	4,0	0	11,1	3,3
diskordant major	n=	2	2	2	0	1	1	8
	%	8,7	12,5	10,5	0	8,3	3,7	6,6
Gesamt	n=	23	16	19	25	12	27	122

Das Problem der aberranten Expression von immunhistochemischen Markern spiegelte sich dann auch in den Majorabweichungen wider. In zwei Fällen (Fälle 65, 101) lag eine Expression des zytotoxischen (T-Zell-)Markers Perforin vor, in einem Fall (Fall 188) eine Expression des T-Zell-markers CD4, in einem Fall eine Expression von CD20 (Fall 289). Somit erklären sich 50% der Majordiskordanzen (n=6 von 12) durch einen atypischen Immunphänotyp der Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen.

Auch bei den Fällen, bei denen primär mehrere Differentialdiagnosen genannt, und welche in 13 von 14 Fällen als konkordant gewertet wurden, da das klassische HL zumindest in Erwägung gezogen wurde, setzte sich dies fort. In ebenfalls 50% der Fälle (n=7) zeigten die Tumorzellen eine Expression von CD20, weswegen die Abgrenzung von B-Zell-Lymphomen erschwert wurde.

Es ließ sich somit feststellen, dass die aberrante Expression von T-Zellmarkern, zytotoxischen Markern oder von CD20 relativ häufig zu differentialdiagnostischen Problemen beim klassischen Hodgkin-Lymphom mit diskordanten Diagnosen oder zumindest zu Abgrenzungsschwierigkeiten gegenüber T-NHLs oder B-NHLs führen kann.

Beim nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom war die Diskordanz, wie bereits beschrieben, höher als in vergleichbaren Untersuchungen. Die Diagnosen reichten dabei von reaktiven Veränderungen / keine Malignität über kleinzelliges B-NHL bis hin zum T-Zell- und histiozytenreichen B-Zell-Lymphom, wobei letzteres morphologisch und immunhistochemisch starke Überschneidungen mit dem NLPHL aufweist und beide Entitäten auch synchron im Patienten vorliegen können. Ein systematischer Fehler, im Sinne gehäufte Diagnosen bestimmter anderer Lymphomentitäten, ließ sich aus den Ergebnissen nicht ableiten.

## 5.5 Myeloische Neoplasien

Myeloische Neoplasie respektive myelodysplastische Syndrome wurden bisher in Konkordanzstudien seltener untersucht als lymphatische Neoplasien. Laurent et al. [69] berichteten für die Gesamtheit der untersuchten myeloischen Neoplasien (n=314) eine Diskordanzrate von 23%, Naqvi et al. [71] für myelodysplastische Syndrome eine Diskordanzrate von 12% bei einer Fallzahl von n=915. In der Arbeit von Naqvi et al. wurden allerdings Diskordanzen in Bezug auf morphologische Kriterien untersucht, das heißt, dass die Diskordanzen in einer Umklassifizierung von MDS-Subtypen resultierte. Eine Umklassifizierung zum Beispiel in reaktive oder andere nicht maligne Veränderungen fand nicht statt. Die Vergleichbarkeit mit dieser Arbeit ist somit eingeschränkt. Die untersuchte Fallzahl war mit n=38 vergleichsweise gering und die Diskordanzrate von 50% (28,9% Minorabweichungen, 21,1% Majorabweichungen) sehr hoch. Auch der Anteil der schweren Diskordanzen der Kategorie A (benigne ↔ maligne) war mit 13,5% (n=5) hoch. Hiervon waren drei Fälle mit myelodysplastischen Syndromen und zwei Fälle mit extramedullären myeloischen Blasteninfiltraten im Sinne von Chloromen betroffen. Die Fälle mit Majorabweichungen wurden reevaluiert, um die Hintergründe für die abweichenden Diagnosen herauszuarbeiten. Zwei MDS-Fälle betrafen dieselbe Patientin (Fälle 121, 152, Knochenmarkbiopsie, periphere Blutaussstriche, Knochenmarkausstriche), bei der primär ein toxischer Knochenmarkschaden favorisiert und in der Referenz der Verdacht auf ein sekundäres MDS (nach chemotherapierter c-ALL) geäußert wurde. Hier wurde das MDS in späteren Biopsien nicht bestätigt. Fünf Monate später trat ein Rezidiv der c-ALL auf, welches mittels Chemotherapie und allogener Knochenmarkstransplantation therapiert wurde. Bei einem weiteren Fall (Fall 309)

bestätigte sich das MDS im Verlauf. Bei Fall 401 lag ein isoliertes Chlorom der Schleimhaut bei unauffälligem Knochenmark als Zweitneoplasie nach therapiertem Marginalzonenlymphom vor. Ein Rezidiv des Lymphoms konnte nicht gesichert werden und die Einordnung der als atypisch beschriebenen Zellpopulation gelang nicht. Im Fall 424 war eine myeloproliferative Neoplasie bekannt welche einen Progress mit blastärer Transformation und extramedullärem Myelosarkom zeigte. Fall 471 blieb letztlich unklar, da eine AML seitens der Referenz zwar vermutet, in der Folgebiopsie jedoch nicht bestätigt werden konnte. Klinische Informationen zum Verlauf lagen zum Zeitpunkt der Auswertung nicht vor. Bei Fall 262 wurde eine assoziierte hämatologische Nichtmastzellerkrankung (AHNMD) bei systemischer Mastozytose nicht erkannt.

Die Minorabweichungen erklärten sich zumindest zu einem Teil durch seltene Tumorentitäten wie das Mastzellsarkom, die Neoplasie der plasmazytoiden dendritischen Zellen oder das Sarkom follikulärer dendritischer Zellen (siehe [Tabelle 31](#), Seite 45).

Die Fallzahl an myeloischen Neoplasien war niedrig und es wurde keine vollständige entitätenbezogene Auswertung vorgenommen. Die Ableitung genereller Fehler im Hinblick auf einzelne Entitäten war daher auch in Anbetracht der Vielzahl und Heterogenität myeloischer Neoplasien nicht möglich, zumal die Diagnose neben den morphologischen Befunden auch die Integration klinischer, laborchemischer und molekulargenetischer Befunde erfordert. Gerade bei myelodysplastischen Syndromen sind häufig Verlaufsbeobachtungen mit Rebiopsien sowie der Ausschluss zahlreicher anderer Faktoren, welche eine Dysplasie bedingen können, nötig [109]. Auch die Referenzpathologen sind auf zusätzliche Informationen angewiesen, ohne die beispielsweise myelodysplastische Syndrome nicht mit ausreichender Sicherheit diagnostiziert werden können. Dies spiegelt auch die Tatsache wider, dass die myeloischen Neoplasien neben den kombinierten B-NHLs und T-NHLs die höchste relative Häufigkeit unsicherer Diagnosen seitens der Referenzpathologen (siehe [Abbildung 25](#), Seite 63) aufwiesen. Lediglich 10 von 24 Fällen konnten sicher diagnostiziert werden. In den verbleibenden 14 Fällen wurden im Befund Unsicherheiten geäußert.

## 5.6 Reaktive Läsionen

128 Fälle entsprachen reaktiven Läsionen; die Konkordanzrate betrug insgesamt 83,6% mit schwergradig abweichenden Diagnosen von 13,3% (n=17) bei denen primär ein maligner Tumor favorisiert wurde. Die Diskordanzrate lag im Rahmen der berichteten publizierten Abweichungen (0,4%-17% [60,61]). Letztere waren definiert als benigne Läsionen, welche als lymphatische Neoplasien

fehldiagnostiziert wurden und sind daher mit den hier erfassten schweren Diskordanzen vergleichbar. Die Gesamtdiskordanzrate, die minder schweren Abweichungen eingeschlossen, lag bei 16,4%. Die primären Diagnosen umfassten 8-mal BNHLs, 4-mal T-NHLs, 2-mal Hodgkin-Lymphome und 3-mal myeloische Tumoren.

Die Abgrenzung reaktiver von malignen Veränderungen kann in Einzelfällen problematisch sein. Häufige Beispiele in der Lymphknotenpathologie sind in [Tabelle 50](#) dargestellt:

*Tabelle 50: Reaktive Veränderungen / morphologisch ähnliche Malignome*

<b>Reaktive Veränderung</b>	<b>Malignom</b>
Immunoblastäre Aktivierung	Hodgkin-Lymphom, großzellige B-NHLs
Follikuläre Hyperplasie	Follikuläres Lymphom, großzellige B-NHLs vor allem in kleinen Biopsien
EBV-Infektion	Hodgkin-Lymphom, großzellige B-NHLs
Kikuchi-Lymphadenopathie	(zytotoxisches) T-Zell-Lymphom
Benigne sklerosierende Lymphknotenveränderungen	Klassisches Hodgkin-Lymphom

Zur Einordnung von Lymphknotenveränderungen müssen klinische Informationen, zum Beispiel über das Alter und die Anamnese des Patienten, sowie das Ausmaß von Lymphknotenschwellungen, quantitativ und qualitativ mit einbezogen werden. Ein Panel von wenigen immunhistochemischen Markern wie CD20, bcl2 und CD23 erlaubt die Beurteilung der Grundstruktur des Lymphknotens. Wiederkehrende Reaktionsmuster wie immunoblastäre Aktivierung, monozytoide B-Zell-Hyperplasie, follikuläre, interfollikuläre oder parakortikale Hyperplasie [110] müssen erkannt und deren immunphänotypische Präsentation richtig interpretiert werden. Die Kenntnis normaler Immunreaktionsmuster kann letztlich Aufschluss über atypische lymphatische Zellpopulationen geben. Molekularpathologische Untersuchungen zum Beispiel hinsichtlich der Klonalität von Lymphozytenpopulationen oder infektbedingter Veränderungen unterstützen die Diagnostik, sind im Zweifel jedoch nicht allein entscheidend.

Myeloische Tumoren wurden in 3 Fällen vermutet; dazu gehörte ein MDS (referenzpathologisch idiopathische thrombozytopenische Purpura) und zwei histiozytäre Sarkome (histiozytäre Randreaktion bei reaktiver Läsion).

## 5.7 Übergeordnete Aspekte

### 5.7.1 Gesamtdiskordanzraten, Chronologie

Die gesamte Konkordanz lag bei 74,5% mit Minorabweichungen von 13,4% und Majorabweichungen von 12,2%. Die größte Konkordanz war bei Hodgkin-Lymphomen und reaktiven Läsionen zu finden. Die Konkordanzraten der übrigen Erkrankungsgruppen (siehe [Tabelle 41](#) und [Abbildung 18](#), Seite 55) lagen unter dem Durchschnitt mit der größten Diskordanz bei den myeloischen Neoplasien von lediglich 50%. Bei der Bewertung von Major- und Minordiskordanz muss beachtet werden, dass bei bestimmten Entitäten (zum Beispiel Hodgkin-Lymphom, reaktive Läsionen) aufgrund der Definition der Kategorien von Majorabweichungen zwangsläufig mehr schwere Diskordanzen auftreten mussten.

Im chronologischen Verlauf konnten die schweren Abweichungen um 37,1%, die leichten Abweichungen um 14,6% reduziert werden. Letztere zeigten zudem stärkere Schwankungen im Verlauf. Die Gründe für die Reduktion diskordanter Diagnosen sind vielfältig. Die ausgewerteten Fälle wurden in 96,2% der Fälle von drei mit der Hämatopathologie betrauten Pathologen befundet. Die übrigen Fälle wurden von diesen zumindest gesehen. Diskrepante Fälle wurden gemeinsam besprochen. Die Spezialisierung führt dazu, dass der Pathologe häufiger mit typischen aber auch ungewöhnlichen Erscheinungsformen von Erkrankungen konfrontiert wird. Die diagnostische Sicherheit in der Interpretation von Morphologie, Immunhistochemie und Molekularpathologie nimmt dadurch im Laufe der Zeit zu, was durch die Interaktion mit den Referenzzentren gefördert wird. Dieser persönliche Lerneffekt dürfte am meisten zur Reduktion diskrepanter Befunde beigetragen haben. Darüber hinaus wurde das diagnostische Spektrum insbesondere hinsichtlich molekularpathologischer Untersuchungen im Laufe der Zeit erweitert. Dazu gehörten Klonalitätsanalysen von B- und T-Lymphozyten, Mutationsanalysen, wie zum Beispiel MYD88 (Mb. Waldenström), Calreticulin (myeloproliferative Neoplasien) und zytogenetische Untersuchungen wie MYC-Translokationen (Burkitt-Lymphom, diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom) als auch die EBER-in-situ-Hybridisierung bei EBV-assoziierten Lymphoproliferationen. Wenige molekulare Marker sind für eine Erkrankung spezifisch, molekularpathologische Untersuchungen helfen dennoch in der Einordnung lymphatischer oder myeloischer Läsionen. Das Spektrum immunhistochemischer Antikörper blieb im Verlauf des Untersuchungszeitraumes weitgehend gleich. Hier wurde lediglich der Calreticulin-Antikörper zur Diagnose myeloproliferativer Neoplasien hinzugewonnen.

Minordiskordanzen erklärten sich zu einem großen Teil durch ungenaue, beschreibende Befunde, vor allem bei den B-NHLs und den T-NHLs. Beschreibende Befunde werden in der Regel durch Kommentare ergänzt, welche die diagnostischen Unsicherheiten näher beschreiben.

Bracamonte et al. [111] untersuchten, welcher Grad der Unsicherheit durch einschränkende Befundkommentare (zum Beispiel „vereinbar mit“, „suspekt auf“, „nicht auszuschließen“) in pathologischen Befunden dem Leser transportiert wird. Es wurde festgestellt, dass, je ungenauer der Kommentar wurde, desto größer die Bandbreite der Interpretation durch klinisch tätige Ärzte war. Für den Ausdruck „vereinbar mit“ wurde darüber hinaus seitens der Pathologen eine prozentuale Sicherheit über die Diagnose zwischen 10% und 90% angegeben. Zudem nutzten Pathologen den Kommentarteil im Befund bevorzugt um Unsicherheiten zu kommunizieren, während dieser jedoch von nicht pathologisch tätigen Ärzten nur „manchmal“ gelesen würde. Andere Studien erzielten ähnliche Resultate [111–114]. Diagnosen sollten daher so genau wie die kumulierten pathologischen Untersuchungsergebnisse (Histologie, Immunhistochemie, Molekularpathologie) es zulassen kommuniziert und gegebenenfalls im direkten Kontakt mit den behandelnden Ärzten, zum Beispiel im Rahmen von Tumorboards oder per Telefon, erörtert werden. Eine grundlegende Analyse der Gründe für die diagnostischen Unsicherheiten, welche zu ungenauen Befunden führten, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt. Lediglich punktuell ließen sich die Ursachen nachvollziehen, wie beispielsweise die ungenügende immunhistochemische Charakterisierung von Marginalzonenlymphomen oder, wie ebenfalls bereits beschrieben, aberrante Immunphänotypen bei bestimmten Entitäten. Ein weiterer Faktor, welcher ungenaue Diagnosen fördert ist der Zeitfaktor. Immunhistochemische und auch molekularpathologische Untersuchungen können sich über mehrere Tage erstrecken, wobei bei schwierigen Diagnosen auch nach Ausnutzung aller zur Verfügung stehenden Mittel gelegentlich keine klare Diagnose erzielt wird, weswegen häufig bei schwierigen Fällen direkt der kürzere Weg über die Zweitbegutachtung gewählt wird.

### 5.7.2 Einsendematerial

Hinsichtlich der untersuchten Materialien waren die meisten Majorabweichungen an Knochenmarkbiopsien zu finden. Auf diesen Punkt wurde bereits im Abschnitt 4.4 eingegangen. Knochenmarkbiopsien und Lymphknotenexstirpate zeigten jeweils mehr Major- als Minordiskordanzen.

Die Verteilung von Konkordanzen und Diskordanzen in Bezug auf das eingesendete Material ist in Tabelle 55 im Anhang dargestellt. Es bestand zunächst die Erwartung, dass bei den Lymphknotenbiopsien mehr Minorabweichungen im Sinne von ungenauen Befunden auftreten werden im Vergleich zu den Lymphknotenexstirpaten, wie zum Beispiel bei Johl et al. berichtet [25] (siehe auch Abschnitt 1.1.4.2). Es fand sich bei den Minorabweichungen, in welche die ungenauen Befunde eingingen, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Lymphknotenbiopsien und

Lymphknotenexstirpaten ( $p=1$ , exakter Test nach Fisher). Darüber hinaus ließ sich auch kein signifikanter Unterschied bei den schweren Abweichungen ( $p=0,326$ , exakter Test nach Fisher) beziehungsweise in der Gesamtzahl an diskordanten Fällen ( $p=0,424$ , exakter Test nach Fisher) bei Lymphknotenexstirpaten und Lymphknotenbiopsien nachweisen. Die Ergebnisse hinsichtlich der Diskordanzen decken sich mit den Arbeiten von LaCasce et al. und Matasar et al. [66,67], welche ebenfalls keinen signifikanten Unterschied fanden. Im Gegensatz hierzu sahen Bowen et al. [60] sogar signifikant mehr Diskordanzen in exzisionalen Biopsien (17,9%) im Vergleich zu kleineren Biopsien (9,6%). Aufgrund mehrerer Faktoren erscheinen die hier vorliegenden Ergebnisse eingeschränkt aussagekräftig, was die diagnostische Sicherheit an Lymphknotenbiopsien betrifft. Zum einen waren die Fallzahlen gering; im Bestreben, eine klare Abgrenzung von Lymphknotenexstirpaten und -biopsien zu schaffen wurden lediglich die Biopsien als Lymphknotenbiopsien klassifiziert, welche explizit auf dem Materialeinsendeschein so benannt waren. Biopsien von zum Beispiel mediastinal, paraaortal oder retroperitoneal, welche vermutlich ebenfalls von Lymphknotenbulks oder zumindest in deren Nähe entnommen wurden, jedoch nicht genau eingeordnet werden konnten, flossen in die „anderen“ Biopsien ein. Dies kann zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben. Zum anderen waren dem Ziel der Arbeit entsprechend lediglich Fälle erfasst, welche zur Referenz versandt wurden. Über den größten Teil der in der Routinediagnostik befundeten Biopsien ist damit keine Aussage möglich. Eine weiterführende Auswertung etwa in Hinsicht auf Biopsiemenge und -größe, welche auf die diagnostische Sicherheit Einfluss haben [115,116], oder die Befunde von Biopsien oder Lymphknotenexstirpaten der jeweiligen Patienten im Verlauf erfolgte ebenfalls nicht. Insofern sind die Ergebnisse nicht geeignet, generelle Rückschlüsse über die Eignung von Lymphknotenbiopsien in der Lymphomdiagnostik zu ziehen. Frederiksen et. al [117] analysierten 42 Studien mit insgesamt 5572 Fällen der Jahre 1989 bis 2012, welche sich mit der Effektivität von Feinnadelaspiraten (FNA) und Lymphknotenbiopsien beschäftigten. Effektivität war dabei durch eine vorhandene Subklassifikation definiert, nicht jedoch durch die Richtigkeit der Diagnose. Über den untersuchten Zeitraum waren im Mittel 74% der FNA / Biopsien ausreichend für eine Lymphomsubklassifikation und somit den Therapiebeginn. Unter Berücksichtigung der Empfehlung, dass folliculäre Lymphome an Biopsien nicht gradet werden sollten, sank der Wert auf 66%. Es wurden dabei entsprechend dem Studienjahr und -land unterschiedliche Klassifikationssysteme zugrunde gelegt. Die Analyse zeigte, dass sich die diagnostische Effektivität an FNA / Lymphknotenbiopsien im Untersuchungszeitraum von 25 Jahren nicht wesentlich änderte, auch wenn zusätzliche diagnostische Instrumente (Molekularpathologie, Zytogenetik) eingesetzt wurden. Es wurde diskutiert, dass dies möglicherweise der zunehmenden Komplexität der Lymphomdiagnostik zuzuschulden sei. Es ist festzustellen, dass in dieser Arbeit und in mehreren Publikationen Lymphknotenbiopsien den -exstirpaten hinsichtlich der Konkordanz und Effektivität der Diagnosen bzw. Lymphomsubklassifikation angeht nicht prinzipiell unterlegen waren.

Shimizu et al. [118] zeigten zudem, dass die Lymphknotenbiopsie im Vergleich zur Exzision zu einer signifikanten Verkürzung der Dauer bis zur Therapieeinleitung führen kann. Zusammenfassend erscheint die Lymphknotenbiopsie ein probates Mittel in der Lymphomdiagnostik zu sein, sofern ausreichend Material gewonnen werden kann und mit den Einschränkungen, dass das Grading folliculärer Lymphome an Biopsien nicht erfolgen sollte [40] und pauzzelluläre Lymphome an Stanzbiopsien nur eingeschränkt beurteilbar sein können. Ungeachtet der hier und in anderen Studien vorliegenden Ergebnisse ist aus pathologischer Sicht dennoch die Lymphknotenexstirpation der Biopsie zu bevorzugen. Naturgemäß können von Stanzbiopsien weniger Paraffinblöcke als von Exstirpaten angefertigt werden, was das Material für immunhistochemische und molekularpathologische und letztlich auch referenzpathologische Untersuchungen limitiert.

### 5.7.3 Indikation zur Verschickung

Wie zu erwarten wurde die größte Konkordanz (100%) in der Gruppe der Studienfälle gesehen, also bei Fällen bei denen die Diagnose primär nicht strittig gewesen ist, gefolgt von den Hodgkin-Lymphomen (Konkordanz 96,4%), welche ebenfalls häufig zu Studienzwecken versandt werden, so dass die Abgrenzung der beiden Gruppen unscharf ist. In der Gruppe der durch die klinisch tätigen Ärzte hin veranlassten Referenzfälle lag die Konkordanz bei 80,3% mit jedoch dominierend Majorabweichungen (11,6%) im Falle einer Befundrevision, wobei zudem die Kategorie A (benigne ↔ maligne) dominierte (siehe [Tabelle 43](#), Seite 62). Offenbar handelte es sich hier um Fälle, bei denen der klinische Befund deutlich von der pathologischen Beurteilung abwich, weswegen eine Zweitmeinung erbeten wurde. Insgesamt lagen bei den auf klinischen Wunsch hin verschickten Fällen signifikant weniger diskordante Befunde vor ( $p=0,01$ , Chi-Quadrat-Test). Die Verteilung der Major- und Minordiskordanzen bei klinisch / pathologisch initiierten Referenzbeurteilungen war ähnlich, die Streuung bei den Kategorien der Majorabweichungen selbst initiierten Referenzen jedoch höher. Die Ergebnisse verdeutlichen die Wichtigkeit der Korrelation von pathologischem und klinischem Befund.

### 5.7.4 Unklare Fälle in der Referenz

In 73 Fällen (13%) wurde seitens der Referenz keine eindeutige Diagnose gestellt. Die Verteilung auf die Entitäten ist in [Tabelle 54](#) im Anhang aufgeführt. Die relative Häufigkeit unklarer Diagnosen in der Referenz war bei den myeloischen Neoplasien am häufigsten, gefolgt von den synchron auftretenden Neoplasien (NHL und Hodgkin-Lymphom beziehungsweise B-NHL und T-NHL) bei jedoch niedriger Fallzahl, und den T-Zell-Neoplasien. Eine gesonderte Auswertung erfolgte nicht, aber es ist zu vermuten, dass referenzpathologisch unklare Befunde in erster Linie dann entstehen, wenn die

Subklassifikation von Tumorerkrankungen (zum Beispiel systemisches T-NHL mit Hautmanifestation vs. primär kutanes T-NHL oder systemisches T-NHL vs. enteropathieassoziiertes T-NHL) von klinischen Befunden abhängt. In weniger häufigen Fällen dürften sie durch materialbedingte Limitierungen entstehen. Die Unsicherheiten waren bei den T-NHLs signifikant größer als bei den B-NHLs (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,003$ ) und bei den NHLs signifikant geringer als bei den myeloischen Neoplasien (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,000$ ). Am niedrigsten waren die Unsicherheiten seitens der Referenz beim Hodgkin-Lymphom.

## 6. Zusammenfassung

Diese Arbeit umfasst die Auswertung der Abweichungen von Primär- und Referenzdiagnosen des *Institutes für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig*, im Zeitraum 2013–2018. Es erfolgte die Klassifizierung nach Schweregrad der Diskordanzen in Majorabweichungen und Minorabweichungen. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der Entitäten, der Indikation zur Verschickung, der Einsendematerialien und der vorhandenen oder nicht vorhandenen abschließenden Diagnose seitens der Referenz ausgewertet.

Die Gesamtkonkordanz lag bei 74,5% mit Minordiskordanzen von 13,4% und Majordiskordanzen von 12,2% mit einer Schwankungsbreite der Konkordanz von 50% bei den myeloischen Neoplasien bis 86,8% bei den Hodgkin-Lymphomen. Die Gesamtkonkordanz nahm von 71,1% im Jahr 2013 auf 78,8% im Jahr 2018 zu. Majordiskordanzen konnten um 37,1% auf 8,3% gesenkt werden. Als Ursache hierfür wurde in erster Linie der Lerneffekt durch die Interaktion mit den Referenzzentren sowie Inhouse und ein erweitertes molekularpathologisches diagnostisches Spektrum identifiziert.

Minordiskordanzen nahmen um 14,6% auf 12,9% ab. Sie erklärten sich zu einem großen Teil aus unklaren Diagnosen (zum Beispiel „Verdacht auf B-NHL“), wobei die Gründe für unklare Diagnosen aberrante oder unspezifische Immunreaktionen sein können.

Es fand sich bei niedrigen Fallzahlen und damit eingeschränkter Beurteilbarkeit kein signifikanter Unterschied zwischen den Gesamtdiskordanzraten beziehungsweise den Minor- und Majordiskordanzraten zwischen Lymphknotenbiopsien und -extirpaten.

Bei Referenzen, die seitens der klinisch tätigen Ärzte (abgesehen von Referenzbeurteilungen zu Studienzwecken) initiiert wurden, waren die Diskordanzen signifikant geringer als bei seitens der Pathologen initiierten Zweitbeurteilung. Die Majorabweichungen konzentrierten sich auf Abweichungen der Kategorie A (benigne ↔ maligne).

Bei den B-Zell-Lymphomen waren folliculäre Lymphome die größte Gruppe. Eine häufige Fehlerquelle war, in Übereinstimmung mit der Literatur, das zu hohe Grading folliculärer Lymphome, was bei Grad III-FL zu einer referenzpathologischen Zweitbeurteilung führen sollte. Die Abgrenzung des folliculären Lymphoms vom Marginalzonenlymphom war in einigen Fällen auch in der Referenz schwierig. CD30-positive Blasten können bei indolenten B-NHLs zu Abgrenzungsschwierigkeiten gegenüber dem Hodgkin-Lymphom führen.

Bei diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen traten seltener schwergradig diskordante Diagnosen auf. Burkitt-Lymphome waren selten. Deren Unterscheidung von diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen ist essentiell. Aufgrund der morphologischen und immunhistochemischen Überschneidungen sollte bei entsprechendem Verdacht eine referenzpathologische Zweitbegutachtung erfolgen. CLL und Mantelzelllymphome führten selten zu Zweitbegutachtungen und zeigten gute Konkordanzraten.

Das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom führte bei den T-Zell-Lymphomen am häufigsten zur referenzpathologischen Zweitbegutachtung. Es wies die höchsten Raten schwerer Diskordanzen auf. Eine Ausweitung immunhistochemischer Untersuchungsmethoden kann zur besseren Charakterisierung der neoplastischen T-Zell-Population führen. Periphere T-Zell-Lymphome, NOS zeigten eine gute Konkordanzrate, wurden trotz erheblicher Heterogenität der Tumoren jedoch seltener zweitbegutachtet als das AITL. Die diagnostischen Unsicherheiten waren bei den T-NHLs in der Erst- als auch in der Zweitbegutachtung signifikant größer als bei den B-NHLs.

Befunde von Hodgkin-Lymphomen zeigten eine gute Konkordanz. Die Übereinstimmung war beim klassischen HL besser als beim nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom. Die Diskordanzrate bei den klassischen Hodgkin-Lymphomen war höher als in verschiedenen Studien publiziert, die Majorabweichungen konnten im Verlauf jedoch reduziert werden. Die aberrante Expression von CD20, T-Zell- oder zytotoxischen Markern war ein häufiger Grund für diagnostische Unsicherheiten. Die Differentialdiagnosen umfassten reaktive Läsionen, kleinzellige B-NHLs, Hodgkin-Lymphome und das T-Zell- und histiozytenreiche B-Zell-Lymphom.

Myeloische Neoplasien zeigten bei geringer Fallzahl eine hohe Diskordanzrate von 50% mit vielen schweren Diskordanzen der Kategorie A. Die Zahlen sind mit Vorsicht zu betrachten, da auch die Referenzpathologen lediglich eine Momentaufnahme im Knochenmark beurteilten und viele Informationen zur Diagnosestellung fehlten. Myeloische Neoplasien wiesen zudem die höchste Rate unsicherer Befunde seitens der Referenzpathologen auf. Dennoch wurden mehrere klare Fehldiagnosen gestellt. Die Zweitbegutachtung sollte daher im Zweifel angestrebt werden.

Reaktive Läsionen wurden 8-mal als BNHLs, 4-mal als T-NHLs, 2-mal als Hodgkin-Lymphome und 3-mal als myeloische Tumoren fehlgedeutet. In Anbetracht der Tatsache, dass bei klinischerseits initiierten Referenzbeurteilungen vermehrt Majordiskordanzen der Kategorie A zu finden waren, sollte bei klinisch abweichendem Befund (maligne vs. benigne) die Diagnose in Frage gestellt und eine Zweitmeinung eingeholt werden.

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: SEPARAT UNTERSUCHTE LYMPHOMENTITÄTEN.....	20
TABELLE 2: VERTEILUNG DER FÄLLE AUF DIE ERKRANKUNGSGRUPPEN .....	24
TABELLE 3: HÄUFIGKEITEN ERKRANKUNGSGRUPPEN NACH JAHREN .....	25
TABELLE 4: HÄUFIGKEITEN B-ZELL-LYMPHOME .....	26
TABELLE 5: KONKORDANZEN / DISKORDANZEN B-ZELL-LYMPHOME MIT PRIMÄRDIAGNOSE .....	26
TABELLE 6: DISKORDANZEN HÖHERER WERTIGKEIT, FOLLIKULÄRES LYMPHOM .....	27
TABELLE 7: DISKORDANZEN NIEDRIGER WERTIGKEIT, FOLLIKULÄRES LYMPHOM.....	29
TABELLE 8: DISKORDANZEN HOHER WERTIGKEIT, MARGINALZONENLYMPHOM .....	29
TABELLE 9: DISKORDANZEN NIEDRIGER WERTIGKEIT, MARGINALZONENLYMPHOM.....	30
TABELLE 10: DISKORDANZEN HÖHERER WERTIGKEIT, DIFFUS-GROßZELLES B-ZELL-LYMPHOM .....	30
TABELLE 11: DISKORDANZEN NIEDRIGER WERTIGKEIT, DIFFUS-GROßZELLES B-ZELL-LYMPHOM .....	31
TABELLE 12: DISKORDANZEN HÖHERER WERTIGKEIT, BURKITT-LYMPHOM .....	31
TABELLE 13: DISKORDANZEN NIEDRIGER WERTIGKEIT, MCL UND CLL.....	32
TABELLE 14: DISKORDANZEN HOHER WERTIGKEIT, ANDERE B-ZELL-LYMPHOME.....	33
TABELLE 15: DISKORDANZEN NIEDRIGER WERTIGKEIT, ANDERE B-ZELL-LYMPHOME .....	33
TABELLE 16: MEHRERE DIFFERENTIALDIAGNOSEN / ENTITÄTEN, B-NHLS .....	33
TABELLE 17: HÄUFIGKEITEN T-ZELL-LYMPHOME .....	35
TABELLE 18: KONKORDANZEN / DISKORDANZEN T-ZELL-LYMPHOME GESAMT .....	35
TABELLE 19: DISKORDANZEN HÖHERER WERTIGKEIT, ANGIOIMMUNOBLASTISCHES T-ZELL-LYMPHOM.....	36
TABELLE 20: DISKORDANZEN NIEDRIGER WERTIGKEIT, ANGIOIMMUNOBLASTISCHES T-ZELL-LYMPHOM .....	36
TABELLE 21: DISKORDANZEN NIEDRIGER WERTIGKEIT, PERIPHERES T-ZELL-LYMPHOM, NOS .....	37
TABELLE 22: DISKORDANZEN NIEDRIGER WERTIGKEIT, ANDERE T-ZELL-LYMPHOME .....	37
TABELLE 23: DISKORDANZEN HÖHERER WERTIGKEIT, ANDERE T-ZELL-LYMPHOME.....	38
TABELLE 24: MEHRERE DIFFERENTIALDIAGNOSEN / ENTITÄTEN, T-NHLS.....	38
TABELLE 25: UNKLARE DIAGNOSEN, T-NHLS .....	39
TABELLE 26: KONKORDANZEN / DISKORDANZEN HODGKIN-LYMPHOME GESAMT.....	39
TABELLE 27: VERTEILUNG KONKORDANZ/DISKORDANZ HODGKIN-LYMPHOME .....	40
TABELLE 28: DISKORDANZEN HODGKIN-LYMPHOME .....	40
TABELLE 29: VERTEILUNG KONKORDANZ/DISKORDANZ MYELOISCHE NEOPLASMIEN .....	42
TABELLE 30: DISKORDANZEN HÖHERER WERTIGKEIT, MYELOISCHE NEOPLASMIEN .....	44
TABELLE 31: DISKORDANZEN NIEDRIGER WERTIGKEIT, MYELOISCHE NEOPLASMIEN.....	45
TABELLE 32: DISKORDANZEN HÖHERER WERTIGKEIT, REAKTIVE LÄSIONEN.....	46
TABELLE 33: DISKORDANZEN NIEDRIGER WERTIGKEIT, REAKTIVE LÄSIONEN .....	47
TABELLE 34: KONKORDANZEN / DISKORDANZEN, ÜBRIGE FÄLLE MIT PRIMÄRDIAGNOSE .....	48
TABELLE 35: VERTEILUNG VON FÄLLEN MIT MEHREREN DIFFERENTIALDIAGNOSEN .....	49

TABELLE 36: FÄLLE MIT PRIMÄR MEHREREN DIFFERENTIALDIAGNOSEN, B-NHLS .....	50
TABELLE 37: FÄLLE MIT PRIMÄR MEHREREN DIFFERENTIALDIAGNOSEN, T-NHLS.....	51
TABELLE 38: FÄLLE MIT PRIMÄR MEHREREN DIFFERENTIALDIAGNOSEN, HODGKIN-LYMPHOME.....	52
TABELLE 39: FÄLLE MIT PRIMÄR MEHREREN DIFFERENTIALDIAGNOSEN, REAKTIVE LÄSIONEN .....	53
TABELLE 40: FÄLLE MIT PRIMÄR MEHREREN DIFFERENTIALDIAGNOSEN, ÜBRIGE FÄLLE .....	54
TABELLE 41: ERKRANKUNGSGRUPPEN, KONKORDANZ UND DISKORDANZ GESAMT.....	55
TABELLE 42: INDIKATION ZUR ZWEITBEGUTACHTUNG, HÄUFIGKEIT .....	60
TABELLE 43: INDIKATION ZUR ZWEITBEGUTACHTUNG, KONKORDANZ/DISKORDANZ .....	62
TABELLE 44: FÄLLE MIT PRIMÄRER DIAGNOSE, KONKORDANZ/DISKORDANZ .....	62
TABELLE 45: HÄUFIGKEIT UNKLARER DIAGNOSEN IN DER REFERENZ, B-NHL / T-NHL.....	63
TABELLE 46: HÄUFIGKEIT UNKLARER DIAGNOSEN IN DER REFERENZ, NHL / MYELOISCHE NEOPLASIE.....	64
TABELLE 47: LITERATURRECHERCHE, DISKORDANZRATEN NACH PUBLIKATION .....	66
TABELLE 48: LITERATURRECHERCHE, DISKORDANZRATEN NACH ENTITÄTEN .....	67
TABELLE 49: KONKORDANZ / DISKORDANZ KLASSISCHES HODGKIN-LYMPHOM, CHRONOLOGISCH .....	78
TABELLE 50: REAKTIVE VERÄNDERUNGEN / MORPHOLOGISCH ÄHNLICHE MALIGNOME .....	81
TABELLE 51: HÄUFIGE FEHLER IN DER INTERPRETATION IMMUNHISTOCHEMISCHER ANTIKÖRPER .....	92
TABELLE 52: VERTEILUNG DER FÄLLE AUF DIE REFERENZZENTREN .....	93
TABELLE 53: THERAPIESTRATEGIEN IN DER ERSTLINIE, LYMPHOME.....	94
TABELLE 54: RELATIVE HÄUFIGKEIT UNKLARER DIAGNOSEN IN DER REFERENZ .....	96
TABELLE 55: KONKORDANZEN / DISKORDANZEN NACH EINSENDEMATERIAL.....	96

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DLBCL, HE 40x.....	11
ABBILDUNG 2: DLBCL, CD23 40x.....	11
ABBILDUNG 3: FOLLIKULÄRES LYMPHOM, HE 10x.....	11
ABBILDUNG 4: FOLLIKULÄRES LYMPHOM, CYCLIN D1 10x .....	11
ABBILDUNG 5: FALLAUSWERTUNG .....	22
ABBILDUNG 6: VERTEILUNG DER FÄLLE AUF DIE REFERENZZENTREN.....	24
ABBILDUNG 7: VERTEILUNG KONKORDANZ / DISKORDANZ B-NHL MIT PRIMÄRDIAGNOSE .....	27
ABBILDUNG 8: FALL 60, HE 40x.....	28
ABBILDUNG 9: FALL 60, CD30 20x.....	28
ABBILDUNG 10: FALL 107, HE10x .....	32
ABBILDUNG 11: FALL 107, CYCLIN D1, 5x .....	32
ABBILDUNG 12: FALL 65, HE 40x.....	41
ABBILDUNG 13: FALL 65, PERFORIN 20x.....	41
ABBILDUNG 14: FALL 424, HE 20x.....	43
ABBILDUNG 15: FALL 424, CD34 20x.....	43
ABBILDUNG 16: FALL 354, HE 20x.....	47
ABBILDUNG 17: FALL 354, MIB-1 10x .....	47
ABBILDUNG 18: MAJOR- UND MINORDISKORDANZEN, GRUPPENBEZOGEN .....	55
ABBILDUNG 19: DISKORDANZEN ENTITÄTENBEZOGEN, GRUPPENÜBERGREIFEND .....	57
ABBILDUNG 20: KONKORDANZRATE CHRONOLOGISCH .....	58
ABBILDUNG 21: DISKORDANZRATEN CHRONOLOGISCH .....	58
ABBILDUNG 22: PROZENTUALE VERTEILUNG DER UNTERSUCHUNGSMATERIALIEN .....	59
ABBILDUNG 23: PROZENTUALE VERTEILUNG DISKORDANTER FÄLLE (GESAMT) JE UNTERSUCHUNGSMATERIAL .....	60
ABBILDUNG 24: PROZENTUALE VERTEILUNG DISKORDANTER FÄLLE (GESAMT) BEZÜGLICH INDIKATION ZUR VERSCHICKUNG .....	61
ABBILDUNG 25: RELATIVE HÄUFIGKEITEN UNSICHERER DIAGNOSEN IN DER REFERENZ NACH FALLGRUPPE .....	63
ABBILDUNG 26: MAJOR- UND MINORDISKORDANZEN B-ZELL-LYMPHOME, GESAMT.....	69
ABBILDUNG 27: MAJOR- UND MINORDISKORDANZEN T-ZELL-LYMPHOME, GESAMT .....	74
ABBILDUNG 28: MAJOR- UND MINORDISKORDANZEN HODGKIN-LYMPHOME, GESAMT .....	77

## Anlagen

Tabelle 51: Häufige Fehler in der Interpretation immunhistochemischer Antikörper

Entität	Anti-körper	Reaktion im Lymphom	abzugrenzende reaktive Veränderungen	Fehlerquelle
Folikuläres Lymphom	bcl2	positiv	reaktive Follikel negativ	bcl2-positive T-Zellen in reaktiven Follikeln bcl2-negative Follikuläre Lymphome (10% [119])
	CD10	positiv	reaktive Follikel und Stromazellen positiv	Überlagerung durch CD10-positive Stromazellen CD10-positives diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom
	bcl6	positiv	reaktive Follikel positiv	Fehlinterpretation als reaktive Follikel bcl6-positives diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom
Marginalzonen-lymphom	CD5	negativ	Beimischung durch CD5-positive T-Zellen	Fehlinterpretation als reaktives gemischtes Lymphozyteninfiltrat Fehlinterpretation im Sinne einer Koexpression
	CD138	positiv / negativ	reaktive Plasmazellen	Fehlinterpretation plasmazytoider Differenzierung als reaktive Plasmazytose
Mantelzell-lymphom	Cyclin D1	positiv	-	Cyclin D1-negative Mantelzelllymphome (<10%[120])
CLL	CD23	positiv	aktivierte Keimzentrums-B-Zellen	Fehlinterpretation reaktiver B-Zellen als neoplastisch
			follikuläre dendritische Zellen	Fehlinterpretation von FDCs als CD23-positiv B-Zellen Abgrenzung CD23-positiver follikulärer Lymphome
Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom	bcl6	positiv im GCB-Typ	-	Abgrenzung Follikuläres Lymphom
	MUM1	positiv im ABC-Typ	-	Abgrenzung Plasmoblastisches Lymphom
	CD30	20% positiv	-	Abgrenzung primär mediastinales großzelliges Lymphom

Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	CD30	positiv in B-Zell-Blasten	reaktive Immunoblasten	Abgrenzung EBV-positives B-Zell-Lymphom, NOS
	LMP	positiv in B-Zell-Blasten		Abgrenzung reaktive Läsionen
	CD10	positiv	Stromazellen	Fehlinterpretation von Stromazellen als neoplastische T-Zellen
Burkitt-Lymphom	MIB1/ Ki67	100%	-	Abgrenzung hoch proliferatives Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom
Klassisches Hodgkin-Lymphom	CD20	negativ	-	Übersehen von Tumorzellen und Interpretation der T-zelligen Begleitreaktion als T-Zell-Lymphom
	CD30	positiv	reaktive Immunoblasten	Fehlinterpretation als reaktive Läsion Fehlinterpretation als angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom mit B-Zell-Blasten
Akute myeloische Leukämie	CD34	positiv	reaktive Blasten	Fehlinterpretation von Regenerationsblasten als neoplastische Blastenvermehrung CD34-negative akute myeloische Leukämien

Tabelle 52: Verteilung der Fälle auf die Referenzzentren

	Anzahl	Prozent
<b>Würzburg</b>	361	64,3
<b>Kiel</b>	129	23,0
<b>Hannover</b>	30	5,3
<b>Böblingen</b>	22	3,9
<b>Tübingen</b>	1	0,2
<b>Berlin</b>	18	3,2
<b>Gesamt</b>	561	100

Tabelle 53: Therapiestrategien, Lymphome

<b>Non-Hodgkin-Lymphome</b>		
<b>Erstlinientherapie</b>		
<b>Follikuläres Lymphom [62,121]</b>		
Stadium I ohne Raumforderung	Radiatio (Grad I-IIIa) oder Rituximab	Watch and Wait möglich bei asymptomatischem Patienten
Stadium I mit Raumforderung oder Stadium II	Radiatio (Grad I-IIIa) oder Rituximab oder Immunchemotherapie	
Stadium III oder IV	Immunchemotherapie mit Rituximab oder Obinutuzumab + CHOP/Bendamustin/CVP	
Individuelle Therapie abhängig vom Allgemeinzustand		
<b>Extranodales Marginalzonenlymphom [121,122]</b>		
Lokalisiertes Stadium	HP-Eradikation, Radiatio, (OP); im Rezidiv oder Progress Radiatio oder (Immun-)Chemotherapie	Watch and Wait möglich bei asymptomatischem Patienten
Fortgeschrittenes Stadium	HP-Eradikation, im Rezidiv oder Progress Radiatio oder (Immun)Chemotherapie analog FL	
<b>Nodales Marginalzonenlymphom [123]</b>		
Analog zum follikulären Lymphom		
<b>Mantelzelllymphom [121,124]</b>		
Symptomatische Erkrankung	Altersabhängig R-CHOP / R-DHAP oder R-CHoP; R-Bendamustin, autologe Stammzelltransplantation (jüngere Patienten)	Watch and Wait möglich bei asymptomatischem Patienten
	Bei Non-Response / Rezidiv Immunchemotherapie + ggf. autologe (CR oder PR) oder allogene (Non-Response) Stammzelltransplantation	
	Ggf. Ibrutinib oder Lenalidomid	
<b>Chronische lymphatische Leukämie [121,125]</b>		
Symptomatische Erkrankung oder fortgeschrittenes Stadium (Rai III/IV oder Binet C)	Abhängig von Allgemeinzustand und Tumorbiologie Ibrutinib, FCR, BR oder ClObi	Watch and Wait möglich bei asymptomatischem Patienten
<b>Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom [121,126]</b>		
Alle Stadien	R-CHOP /R-CHOEP (junge Patienten mit hohem Internationalem Prognoseindex (IPI))	
	Im Progress Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder Immunchemotherapie	
	Ggf. allogene Stammzelltransplantation	
	Sehr alte Patienten R-miniCHOP oder R-Bendamustin	

<b>Burkitt-Lymphom [127]</b>	
	B-ALL-Protokoll nach GMALL
	Intensive Chemotherapie mit u.a. Hochdosis-Methotrexat und fraktioniertem Cyclophosphamid bzw. Ifosfamid; Rituximab
	ZNS-Prophylaxe mit Methotrexat intrathekal
<b>T-Zell-Lymphome</b>	
Peripheres T-Zell-Lymphom (PTCL, NOS, AITL) [64]	CHOEP14/21 + involved field Bestrahlung gefolgt von Hochdosis Therapie + autologe Stammzelltransplantation
NK/T-Zell-Lymphome [64]	Stadienabhängig Chemotherapie mit oder ohne Bestrahlung
	Im Rezidiv Chemotherapie gefolgt von Hochdosischemotherapie + autologe / allogene Stammzelltransplantation
Großzellig anaplastische T-Zell-Lymphome [64]	CHOEP14/21 + involved field Bestrahlung, bei ALK-negativem Lymphom gefolgt von Hochdosis Therapie + autologe Stammzelltransplantation
<b>Hodgkin-Lymphome</b>	
<b>Klassisches Hodgkin-Lymphom [121,128,129]</b>	
Stadium I und II A/B ohne Risikofaktoren	Chemotherapie und Radiatio, ABVD
Stadium I A/B, IIA mit Risikofaktoren, Stadium IIB mit Risikofaktoren <sup>1</sup>	Chemotherapie und Radiatio, BEACOPP eskaliert und ABVD
Stadium III/IV A/B und Stadium IIB mit Risikofaktoren <sup>2</sup>	Chemotherapie BEACOPP eskaliert, weitere Zyklen (4-6) BEACOPP eskaliert abhängig vom PET (Positronen-Emissions-Radiographie) und Radiatio
<sup>1</sup> ≥3 befallene Lymphknotenstationen und / oder erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit	
<sup>2</sup> großer Mediastinaltumor und / oder extranodaler Befall	
<b>Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom [129]</b>	
Stadium IA ohne Risikofaktoren	Bestrahlung
Andere Stadien	Analog zum klassischen Hodgkin-Lymphom

Tabelle 54: Relative Häufigkeit unklarer Diagnosen in der Referenz

	relative Häufigkeit %	Häufigkeit n=	Gesamtfallzahl n=
B-Non-Hodgkin-Lymphom	9,4	18	191
T-Non-Hodgkin-Lymphom	24,5	13	53
Hodgkin-Lymphom	2,9	4	136
Myeloische Neoplasie	36,8	14	38
Reaktiv	11,7	15	128
Hodgkin-Lymphom + Non-Hodgkin-Lymphom	28,6	2	7
B-NHL und T-NHL	50,0	1	2
Unklar	100,0	6	6
<b>Gesamt</b>		73	561

Tabelle 55: Konkordanzen / Diskordanzen nach Einsendematerial

Material		konkordant	diskordant		Gesamt
			minor	major	
<b>Lymphknoten</b>	n=	192	27	34	253
	%	75,9	10,7	13,4	100
<b>LK-Stanzbiopsie</b>	n=	18	2	1	21
	%	85,7	9,5	4,8	100
<b>Anderes lymphatisches Organ</b>	n=	14	7	2	23
	%	60,9	30,4	8,7	100
<b>Knochenmarkbiopsie</b>	n=	64	11	13	88
	%	72,7	12,5	14,8	100
<b>Parenchymatöses Organ</b>	n=	18	6	2	26
	%	69,2	23,1	7,7	100
<b>Hautbiopsie</b>	n=	19	4	2	25
	%	76,0	16,0	8,0	100
<b>Anderes</b>	n=	93	18	14	125
	%	74,4	14,4	11,2	100
<b>Gesamt</b>	n=	418	75	68	561
	%	74,5	13,4	12,1	100

## Literaturverzeichnis

1. WHO, editor. WHO Classification of Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Introduction and overview of the classification of lymphoid neoplasms. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017.
2. Lennert K, Feller AC. The Kiel Classification. In: Lennert K, Feller AC, editors. Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1992:13–52.
3. Rudelius M, Rosenwald A. Central review of lymphoma diagnosis: still a prerequisite for best patient care in 2014? *Leuk Lymphoma* 2014;973–4.
4. Fend F. Knochenmarkdiagnostik: integrative Befundung ist Pflicht. *Der Pathologe* 2012;33:479–80.
5. Kreipe HH, Röcken C. Qualitätssicherung und Referenzbeurteilung in der onkologischen Pathologie. *best practice onkologie* 2012:6–11.
6. Roque R, Herminio H, Aguiar P. Preanalytic errors in anatomic pathology: study of 10,574 cases from five Portuguese hospitals. *Diagnosis* 2015:181–8.
7. Steelman VM, Williams TL, Szekendi MK, Halverson AL, Dintzis SM, Pavkovic S. Surgical Specimen Management: A Descriptive Study of 648 Adverse Events and Near Misses. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1390–6.
8. Compton CC, Robb JA, Anderson MW, et al. Preanalytics and Precision Pathology: Pathology Practices to Ensure Molecular Integrity of Cancer Patient Biospecimens for Precision Medicine. *Arch Pathol Lab Med* 2019.
9. Wilkins BS. Pitfalls in lymphoma pathology: avoiding errors in diagnosis of lymphoid tissues. *J Clin Pathol* 2011;64:466–76.
10. Osterwalder, Esther. Immunohistochemie kompakt: Eine Einführung in die wichtigsten Grundlagen zu Theorie und Praxis. [www.histologietechnik.ch](http://www.histologietechnik.ch) [accessed March 24, 2019].
11. Buchwalow IB, Böcker W. Immunohistochemistry: Basics and Methods. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
12. Wittekind C. Verschiedene Aspekte des onkologischen Qualitätsmanagements in der Pathologie. *Onkologie* 2008;14:1268–75.
13. Santana MF, Ferreira LCdL. Errors in Surgical Pathology Laboratory. In: Zaman GS, editor. Quality Control in Laboratory: InTech; 2018.
14. Hoffmann, Georg, Egert, Gabriele. Automation und Informationsverarbeitung in der Pathologie: Zunehmende Digitalisierung. *Trilium Diagnostik* 2016.

15. Dietel M, Maas J, Bürrig K-F. Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie: QuIP® - Entwicklung der Qualitätssicherung in der Pathologie. *Der Pathologe* 2018;39:359–63.
16. Nakhleh RE. What is quality in surgical pathology? *J Clin Pathol* 2006;59:669–72.
17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe. Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/> [accessed November 3, 2019].
18. Bartsch R.; Lühr H.; Schalk E. Handbuch der Primärprobenentnahme: Hämatologisches Speziallabor, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.; 2017.  
[http://www.khae.ovgu.de/unimagdeburg\\_mm/Downloads/Kliniken/KHAE/haemalabor/HBPE\\_netz.pdf](http://www.khae.ovgu.de/unimagdeburg_mm/Downloads/Kliniken/KHAE/haemalabor/HBPE_netz.pdf).
19. WHO, editor. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: Introduction and overview of the classification of myeloid neoplasms. Lyon: IARC Press 2008.
20. Bain BJ. Bone marrow pathology, 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 2001.
21. Bishop PW, McNally K, Harris M. Audit of bone marrow trephines. *J Clin Pathol* 1992;45:1105–8.
22. Lee S-H, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int J Lab Hematol* 2008;30:349–64.
23. Hofmann, Wolf-Karsten; Platzbecker, Uwe; Götze, Katharina; Stauder, Reinhard; Passweg, Jakob; Germing, Ulrich. Myelodysplastische Syndrome; 2018.  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@view/html/index.html> [accessed April 3, 2019].
24. Orazi A. Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. *Pathobiology* 2007;74:97–114.
25. Johl A, Lengfelder E, Hiddemann W, Klapper W. Core needle biopsies and surgical excision biopsies in the diagnosis of lymphoma-experience at the Lymph Node Registry Kiel. *Ann Hematol* 2016;95:1281–6.
26. Lang G. Histotechnik: Immunhistochemie. Vienna: Springer Vienna; 2013.
27. Langerak AW, Groenen PJTA, Brüggemann M, et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia* 2012;26:2159–71.
28. Kottke-Marchant K, Davis BH. Laboratory hematology practice. Chichester, West Sussex, UK: Blackwell Pub; 2012.
29. Hsi ED, editor. Hematopathology, 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2012.

30. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369:2391–405.
31. Lengfelder, Eva; Griebshammer, Martin; Petrides, Petro E. Myeloproliferative Neoplasien (MPN) (früher: Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE)); 2019.  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myeloproliferative-neoplasien-mpn-frueher-chronische-myeloproliferative-erkrankungen-cmpe/@@guideline/html/index.html> [accessed October 23, 2019].
32. Haferlach T. The Molecular Pathology of Myelodysplastic Syndrome. *Pathobiology* 2019;86:24–9.
33. Nybakken GE, Bagg A. The Genetic Basis and Expanding Role of Molecular Analysis in the Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Design for Myelodysplastic Syndromes: The Journal of Molecular Diagnostics. *The Journal of Molecular Diagnostics* 2014;16:145–58.
34. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v108-15.
35. Quintanilla-Martinez L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasias. *Hematological Oncology* 2017;35:37–45.
36. Pease G, Eldibany M. Diffuse Pattern Follicular Lymphoma With Unique Presentation: t(14;18)-Negative, 1p36 deletion, and Solitary Anatomic Site Involvement. *Am J Clin Pathol* 2015;144:A121-A121.
37. Choi SM, Betz BL, Perry AM. Follicular Lymphoma Diagnostic Caveats and Updates. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:1330–40.
38. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019–32.
39. Khieu ML, Broadwater DR, Aden JK, Coviello JM, Lynch DT, Hall JM. The Utility of Phosphohistone H3 (PHH3) in Follicular Lymphoma Grading: A Comparative Study With Ki-67 and H&E Mitotic Count. *Am J Clin Pathol* 2019;151:542–50.
40. WHO, editor. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: Follicular Lymphoma. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017.
41. Lozanski G, Pennell M, Shana'ah A, et al. Inter-reader variability in follicular lymphoma grading: Conventional and digital reading. *J Pathol Inform* 2013;4:30.
42. Buske Christian; Dreyling, Martin; Herold, Michael; Lohri, Andreas; Neumeister, Peter; Willenbacher, Wolfgang. Follikuläres Lymphom; 2017.  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@view/html/index.html> [accessed March 27, 2019].

43. Rimsza LM, Li H, Brazier RM, et al. Impact of histological grading on survival in the SWOG S0016 follicular lymphoma cohort. *Haematologica* 2018;103:e151-e153.
44. Buske, Christian; Dreyling, Martin; Herold, Michael; Lohri, Andreas; Neumeister, Peter; Willenbacher, Wolfgang. *Follikuläres Lymphom*; 2017.  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html> [accessed August 3, 2019].
45. Zhao XF. Pitfalls in diagnostic hematopathology -- Part II. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;3:39–46.
46. Bellei M, Sabattini E, Pesce EA, et al. Pitfalls and major issues in the histologic diagnosis of peripheral T-cell lymphomas: results of the central review of 573 cases from the T-Cell Project, an international, cooperative study. *Hematological Oncology* 2017;35:630–6.
47. Broccoli A, Zinzani PL. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Blood* 2017;129:1103–12.
48. Herrera AF, Crosby-Thompson A, Friedberg JW, et al. Comparison of referring and final pathology for patients with T-cell lymphoma in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* 2014;120:1993–9.
49. Maggioncalda A, Malik N, Shenoy P, Smith M, Sinha R, Flowers CR. Clinical, molecular, and environmental risk factors for hodgkin lymphoma. *Adv Hematol* 2011;2011:736261.
50. Du J, Neuenschwander M, Yu Y, et al. Pharmacological restoration and therapeutic targeting of the B-cell phenotype in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;129:71.
51. Weiss LM. Atypical Phenotypes in Classical Hodgkin Lymphoma. *Surg Pathol Clin* 2013;6:729–42.
52. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; 2019 [accessed February 17, 2020].
53. WHO, editor. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017.
54. Natelson EA, Pyatt D. Acquired myelodysplasia or myelodysplastic syndrome: clearing the fog. *Adv Hematol* 2013;2013:309637.
55. Patrick Andrew Brown. Pediatric MDS. <https://www.aamds.org/interview/pediatric-mds> [accessed July 28, 2019].
56. Leukämie, juvenile myelomonozytäre. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=11747&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=jvenile-myelomonozytare-Leukämie&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Leukämie--juvenile-myelomonozytare&title=Leukämie,%20juvenile%20myelomonozytäre&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=11747&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=jvenile-myelomonozytare-Leukämie&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Leukämie--juvenile-myelomonozytare&title=Leukämie,%20juvenile%20myelomonozytäre&search=Disease_Search_Simple).

57. Teofili L, Foà R, Giona F, Larocca LM. Childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? *Haematologica* 2008;93:169–72.
58. Deutsches Register klinischer Studien. EWOG MDS 2006.  
[https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00003789](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00003789) [accessed July 28, 2019].
59. Al-Maghrabi JA, Sayadi HH. The importance of second opinion in surgical pathology referral material of lymphoma. *Saudi Med J* 2012;33:399–405.
60. Bowen JM, Perry AM, Laurini JA, et al. Lymphoma diagnosis at an academic centre: rate of revision and impact on patient care. *Br J Haematol* 2014;166:202–8.
61. Proctor IE, McNamara C, Rodriguez-Justo M, Isaacson PG, Ramsay A. Importance of expert central review in the diagnosis of lymphoid malignancies in a regional cancer network. *J Clin Oncol* 2011;29:1431–5.
62. Buske, Christian; Dreyling, Martin; Herold, Michael; Neumeister, Peter; Willenbacher, Wolfgang; Zenz, Thorsten. *Folikuläres Lymphom*; 2019.  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html> [accessed February 17, 2020].
63. van de Donk, Niels W.C.J., Palumbo A, Johnsen HE, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica* 2014;99:984.
64. Hopfinger, Georg; Herling, Marco; Krasniqi, Fatime; Reimer, Peter; Schmitz, Norbert; Wulf, Gerald. *Periphere T-Zell Lymphome*; 2019.  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@@guideline/html/index.html> [accessed February 17, 2020].
65. Chang C, Huang S-W, Su I-J, Chang K-C. Hematopathologic discrepancies between referral and review diagnoses: a gap between general pathologists and hematopathologists: *Leukemia & Lymphoma*. *Leuk Lymphoma* 2014;55:1023–30.
66. LaCasce AS, Kho ME, Friedberg JW, et al. Comparison of referring and final pathology for patients with non-Hodgkin's lymphoma in the National Comprehensive Cancer Network. *J Clin Oncol* 2008;26:5107–12.
67. Matasar MJ, Shi W, Silberstien J, et al. Expert Second Opinion Pathology Review of Lymphoma in the Era of the World Health Organization Classification. *Blood* 2007;110:3317.
68. Lester JF, Dojcinov SD, Attanoos RL, et al. The clinical impact of expert pathological review on lymphoma management: a regional experience. *Br J Haematol* 2003;123:463–8.

69. Laurent C, Baron M, Amara N, et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol* 2017;35:2008–17.
70. Strobbe L, van der Schans, Saskia A. M., Heijker S, et al. Evaluation of a panel of expert pathologists: review of the diagnosis and histological classification of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in a population-based cancer registry: *Leukemia & Lymphoma*. *Leuk Lymphoma* 2014;55:1018–22.
71. Naqvi K, Jabbour E, Bueso-Ramos C, et al. Implications of discrepancy in morphologic diagnosis of myelodysplastic syndrome between referral and tertiary care centers. *Blood* 2011;118:4690–3.
72. Koch K, Hoster E, Ziepert M, et al. Clinical, pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A: a joint analysis of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL. *Ann Oncol* 2016;27:1323–9.
73. Koster A, Tromp HA, Raemaekers JMM, et al. The prognostic significance of the intra-follicular tumor cell proliferative rate in follicular lymphoma. *Haematologica* 2007;92:184–90.
74. Wang SA, Wang L, Hochberg EP, Muzikansky A, Harris NL, Hasserjian RP. Low histologic grade follicular lymphoma with high proliferation index: morphologic and clinical features. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1490–6.
75. Gorczyca W. *Atlas of Differential Diagnosis in Neoplastic Hematopathology, Third Edition: Classical Hodgkin Lymphoma*, 3rd ed. Hoboken: Taylor and Francis; 2014.
76. van den Brand M, van Krieken, J Han J M. Recognizing nodal marginal zone lymphoma: recent advances and pitfalls. A systematic review; 2013 Jul.
77. Gomez-Gelvez JC, Smith LB. Reed-Sternberg-Like Cells in Non-Hodgkin Lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:1205–10.
78. Pervez S, Abro B, Shahbaz H. Small lymphocytic lymphoma with Reed Sternberg cells: a diagnostic dilemma. *BMJ Case Rep* 2017;2017.
79. van den Brand M, Balagué O, van Cleef PHJ, et al. A subset of low-grade B cell lymphomas with a follicular growth pattern but without a BCL2 translocation shows features suggestive of nodal marginal zone lymphoma. *J Hematop* 2016;9:3–8.
80. van den Brand M, Mathijssen JJM, Garcia-Garcia M, et al. Immunohistochemical differentiation between follicular lymphoma and nodal marginal zone lymphoma--combined performance of multiple markers. *Haematologica* 2015;100:e358-60.
81. Thiel S, Kollmeier J, Misch D, et al. EBV-assoziertes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) des Älteren – Zwei Fälle einer thorakalen Erstmanifestation. *Pneumologie* 2014;68.

82. Delfau-Larue M-H, Leval L de, Joly B, et al. Targeting intratumoral B cells with rituximab in addition to CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. A clinicobiological study of the GELA. *Haematologica* 2012;97:1594–602.
83. Kokovic I, Novakovic BJ, Cerkovnik P, Novakovic S. Clonality analysis of lymphoid proliferations using the BIOMED-2 clonality assays: a single institution experience. *Radiol Oncol* 2014;48:155–62.
84. Tapia G, Sanz C, Mate JL, Muñoz-Mármol AM, Ariza A. Improved clonality detection in Hodgkin lymphoma using the BIOMED-2-based heavy and kappa chain assay: a paraffin-embedded tissue study. *Histopathology* 2012;60:768–73.
85. Falco G de, Ambrosio MR, Fuligni F, et al. Burkitt lymphoma beyond MYC translocation: N-MYC and DNA methyltransferases dysregulation. *BMC Cancer* 2015;15:668.
86. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375–90.
87. WHO, editor. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: Mantle cell lymphoma. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017.
88. WHO, editor. WHO Classification of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: Diffuse large B-cell lymphoma, NOS. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017.
89. Rudzki Z, Jones T, Starczynski J, Clark F. A low-grade follicular lymphoma with strong expression of cyclin D1, but without evidence of CCND1 translocation or amplification. *J Clin Pathol* 2013;66:727–9.
90. Thorns C, Kalies K, Fischer U, et al. Significant high expression of CD23 in follicular lymphoma of the inguinal region. *Histopathology* 2007;50:716–9.
91. DiRaimondo F, Albitar M, Huh Y, et al. The clinical and diagnostic relevance of CD23 expression in the chronic lymphoproliferative disease. *Cancer* 2002;94:1721–30.
92. WHO, editor. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: Angioimmunoblastic T-cell-lymphoma. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017.
93. HUDNALL SD. Pocket guide to diagnostic hematopathology. [Place of publication not identified]: Springer; 2019.
94. Lunning MA, Vose JM. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: the many-faced lymphoma. *Blood* 2017;129:1095–102.
95. Iannitto E, Ferreri AJM, Minardi V, Tripodo C, Kreipe HH. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;68:264–71.

96. Bal M, Gujral S, Gandhi J, Shet T, Epari S, Subramanian PG. Angioimmunoblastic T-Cell lymphoma: a critical analysis of clinical, morphologic and immunophenotypic features. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53:640–5.
97. Kishimoto W, Takiuchi Y, Nakae Y, et al. A case of AITL complicated by EBV-positive B cell and monoclonal plasma cell proliferation and effectively treated with lenalidomide. *Int J Hematol* 2019;109:499–504.
98. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol* 2006;24:2472–9.
99. Ferreri AJM, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83:293–302.
100. WHO, editor. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017.
101. Kao EY, Lynch DT. StatPearls: Cancer, Lymphoma, ALK Negative Anaplastic Large Cell. Treasure Island (FL); 2019.
102. Gorczyca W. Atlas of Differential Diagnosis in Neoplastic Pathology: Anaplastic Large Cell Lymphoma. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group.
103. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood* 2014;124:1473–80.
104. Pedersen MB, Relander T, Lauritzsen GF, et al. The Impact of Upfront Autologous Transplant on the Survival of Adult Patients with ALCL and PTCL-NOS According to Their *ALK*, *DUSP22* and *TP63* Gene Rearrangement Status - a Joined Nordic Lymphoma Group and Mayo Clinic Analysis. *Blood* 2017;130:822.
105. Pedersen MB, Hamilton-Dutoit SJ, Bendix K, et al. *DUSP22* and *TP63* rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. *Blood* 2017;130:554–7.
106. Hapgood G, Ben-Neriah S, Mottok A, et al. Identification of high-risk *DUSP22*-rearranged ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol* 2019;186:e28-e31.
107. Tzankov A, Bourgau C, Kaiser A, et al. Rare expression of T-cell markers in classical Hodgkin's lymphoma. *Mod Pathol* 2005;18:1542–9.
108. Invernizzi R, Quaglia F, Della Porta MG. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015;7:e2015035.
109. Weiss LM, O'Malley D. Benign lymphadenopathies. *Modern Pathology* 2013;26:S88 EP -.

110. Bracamonte E, Gibson BA, Klein R, Krupinski EA, Weinstein RS. Communicating Uncertainty in Surgical Pathology Reports: A Survey of Staff Physicians and Residents at an Academic Medical Center. *Acad Pathol* 2016;3:2374289516659079.
111. Galloway M, Taiyeb T. The interpretation of phrases used to describe uncertainty in pathology reports. *Patholog Res Int* 2011;2011:656079.
112. Attanoos RL, Bull AD, Douglas-Jones AG, Fligelstone LJ, Semararo D. Phraseology in pathology reports. A comparative study of interpretation among pathologists and surgeons. *J Clin Pathol* 1996;49:79–81.
113. Christopher MM, Hotz CS. Cytologic diagnosis: expression of probability by clinical pathologists. *Vet Clin Pathol* 2004;33:84–95.
114. Matasar MJ, Shi W, Silberstien J, et al. Expert Second Opinion Pathology Review of Lymphoma in the Era of the World Health Organization Classification. *Blood* 2007;110:3317.
115. Demharter J, Neukirchen S, Wagner T, Schlimok G, Bohndorf K, Kirchhof K. Ist mittels sonografisch gesteuerter Lymphknoten-Stanzbiopsien die Subtypisierung maligner Lymphome möglich? *Rofo* 2007;179:396–400.
116. Burke C, Thomas R, Inglis C, et al. Ultrasound-guided core biopsy in the diagnosis of lymphoma of the head and neck. A 9 year experience. *Br J Radiol* 2011;84:727–32.
117. Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C, Burack WR. Systematic review of the effectiveness of fine-needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:245–51.
118. Shimizu I, Okazaki Y, Takeda W, et al. Use of percutaneous image-guided coaxial core-needle biopsy for diagnosis of intraabdominal lymphoma. *Cancer Med* 2014;3:1336–41.
119. Ochmann M, Copie-Bergman C, Baia M, et al. BCL2 Negative Follicular Lymphoma with BCL6 Gene Rearrangement Show Mutations of STAT6 DNA Binding Domain. *Blood* 2012;120:1559.
120. Narurkar R, Alkayem M, Liu D. SOX11 is a biomarker for cyclin D1-negative mantle cell lymphoma. *Biomark Res* 2016;4:6.
121. Honecker F, Claßen J, Preiß J, Dornoff W. *Taschenbuch Onkologie: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2018/2019*, 19th ed. Germering bei München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2018.
122. Raderer M.; Buske Christian; Dreyling, M., et al. Extranodales Marginalzonenlymphom; 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/extranodales-marginalzonen-lymphom-malt-lymphom/@@view/html/index.html> [accessed February 17, 2020].
123. Buske, Christian; Dreyling, Martin; Herold, Michael; Raderer, Markus; Zucca, Emanuele. *Nodales Marginalzonen Lymphom*; 2018.

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nodales-marginalzonen-lymphom/@@guideline/html/index.html> [accessed February 17, 2020].
124. Dreyling, M.; Buske, Christian; Drach, J.; Herold, Michael; Mey, U. J. M. Mantelzell-Lymphom; 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@view/html/index.html> [accessed February 17, 2020].
125. Wendtner, Clemens-Martin; Dreger, Peter; Eichhorst, Barbara, et al. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html> [accessed October 20, 2019].
126. Dührsen, Ulrich; Fridrik, Michael A.; Klapper, Wolfram; Schmitz, Norbert. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [accessed February 17, 2020].
127. Gökbuget N. Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen: Aktuelle Standardtherapie und neue Therapieansätze. *Arzneimitteltherapie* 2017;35:371–82.
128. Fuchs, M.; Greil, R.; Lohri, A.; Engert, E. Hodgkin-Lymphom; 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html> [accessed February 17, 2020].
129. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/018-029OLI\\_S3\\_Hodgkin-Lymphom\\_Erwachsene\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2019-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029OLI_S3_Hodgkin-Lymphom_Erwachsene_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2019-05.pdf) [accessed October 20, 2019].

## Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

15.05.2020

Datum



Unterschrift