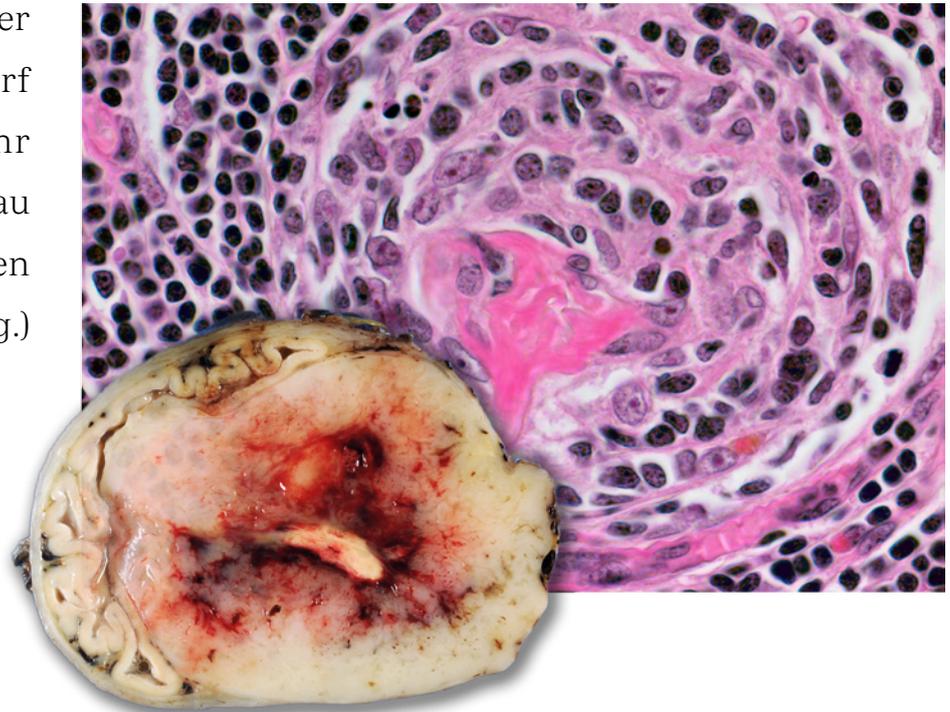


Qualitätsrichtlinien SGPath

St. Dirnhofer
L. Bubendorf
H.-A. Lehr
B. Landau
H.-R. Zenklusen
(Hrsg.)



Impressum

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie
Dr. P. A. Diener, Sekretariat
Institut für Pathologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St. Gallen

Telefon 0041 (0)71 494 21 05
Telefax 0041 (0)71 494 28 94
E-Mail p.a.diener@kssg.ch
oder info@sgpath.ch

Nachbestellungen

Nachbestellung sind möglich, wenden Sie sich an oben stehende Adresse.

Copyright / Urheberrecht

Alle Rechte vorbehalten.
Das vorliegende Werk ist urheberrechtlich gesch tzt.
Das Kopieren, Vervielfältigen, Reproduzieren oder Verbreiten des Werks ist nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung der SGPath/SSPath erlaubt.

  2011, SGPath, Prof. Dr. med. Stephan Dirnhofer

Zeichnungen und Umschlaggrafiken

zVG, Prof. Dr. med. Stephan Dirnhofer

Gestaltung und Druck

lebensart003
Print- und Webdesign
Baslerstrasse 15
4310 Rheinfelden
www.lebensart003.com

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen

Die letzte Aktualisierung der Qualitätsleitlinien der SGPath liegt nun fast 10 Jahre zurück und viel hat sich in dieser Zeit getan. Es war also höchste Zeit, die Leitlinien zu aktualisieren. Die Qualitätskommission der SGPath hat die Herausgeberfunktion übernommen. Alle Kapitel wurden vollständig überarbeitet bzw. neu geschrieben. Mehrere Kapitel kamen völlig neu hinzu, sowohl im allgemeinen Teil (Molekularpathologie, juristische Rahmenbedingungen und Qualitätskontrolle) als auch im organspezifischen Teil (Haut, Leber, Plazenta, Knochenmark, endokrine Organe).

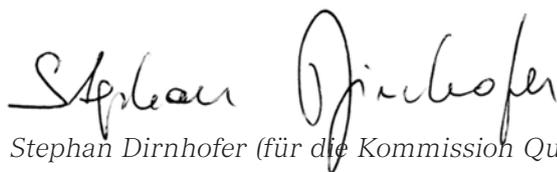
Die kontinuierliche Subspezialisierung hat auch vor der Pathologie nicht Halt gemacht und es ist wohl so, dass kein Pathologe mehr alle Gebiete so kompetent überblicken kann, wie es für die Verfassung der Leitlinien nötig wäre. Wir sind aus diesem Grund dazu übergegangen sind, Autoren oder Autorentams zu bitten, die Leitlinien in Ihren jeweiligen Spezialgebieten zu verfassen.

Richtlinien bzw. Leitlinien sind Empfehlungen, aber keine Gesetze. Bei unserer täglichen Arbeit sollten wir uns aber verbindlich an diese Richtlinien halten und persönliche Präferenzen oder lokale Traditionen zurückstellen. So sichern wir die nachhaltige Qualität unserer Arbeit und dokumentieren diese auch gegenüber unseren Einsendern, klinischen Kollegen und nicht zuletzt natürlich auch unseren Patienten.

Durch den wissenschaftlichen Fortschritt sind derartige Richtlinien natürlich einem steten Wandel unterworfen und so manches ist bereits bei Drucklegung nicht mehr ganz aktuell. Sie sind daher herzlich eingeladen, konstruktive Kritik, Verbesserungsvorschläge oder Aktualisierungen, entweder über die einzelnen Arbeitsgruppen oder sonst direkt an die Kommissionsmitglieder einzubringen.

Somit möchten wir uns abschliessend bei allen Autorinnen und Autoren für die grosse, zusätzliche Arbeit herzlich bedanken. Grosser Dank gebührt auch Hans-Anton Lehr und Claude Genton für die vollständige Übersetzung aller Kapitel in die französische Version.

Wir hoffen, dass diese Leitlinien Sie in Ihrer täglichen Arbeit unterstützen.



Stephan Dirnhofer (für die Kommission Qualitätssicherung der SGPath)

Basel, Februar 2011

Inhaltsverzeichnis

| Seite | Kapitel | Thema |
|-------|---------|--|
| 3 | I | Molekularpathobiologie |
| 9 | II | Autopsien |
| 19 | III | Zytologie |
| 33 | IV | Chirurgische Pathologie |
| 50 | V | Juristische Rahmenbedingungen und Qualitätskontrolle |
| 61 | 1 | Haut |
| 76 | 2 | Kolon & Rektum |
| 89 | 3 | Magen |
| 103 | 4 | Ösophagus |
| 116 | 5 | Exokrines Pankreas |
| 120 | 6 | Leber |
| 125 | 7 | Milz |
| 130 | 8 | Neuropathologische Biopsiediagnostik |
| 133 | 9 | Muskel- und Nervenbiopsien |
| 136 | 10 | Knochenmark |
| 141 | 11 | Hoden |
| 146 | 12a | Ovar |
| 150 | 12b | Tuba uterina |
| 154 | 13 | Uterus |
| 169 | 14 | Mamma |
| 185 | 15 | Lymphknoten |
| 190 | 16 | Lunge |
| 201 | 17 | Prostata |
| 208 | 18 | Harnblase |
| 224 | 19 | Nieren |
| 232 | 20 | Weichteilsakrome bei Erwachsenen |
| 240 | 21 | Skelett |
| 246 | 22 | Vulva/Vagina |
| 251 | 23 | Plazenta |
| 257 | 24 | Endokrine Organe |
| 269 | 25 | ORL |

D. Zimmermann

Molekularpathologie

Einleitung

Molekularpathologische Untersuchungen werden heute mehrheitlich zum Nachweis genetischer Veränderungen in Tumoren, zur Detektion erregerspezifischer Nukleinsäuren und zur Klonalitätsbestimmung von Zellproliferationen eingesetzt. Molekularbiologische Spezialanalysen haben rasch an Bedeutung zur Ergänzung der histo- und zytopathologischen Diagnostik gewonnen und werden immer häufiger auch zur Prognose des Krankheitsverlaufs und zur Prädiktion von Zielmolekülgerichteten Therapien eingesetzt. Die Analysen sind oftmals sehr komplex und erfordern eine enge Zusammenarbeit von medizinisch- und molekularbiologisch-geschulten Fachkräften. Gemeinsam mit der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie sorgt die Schweizerische Gesellschaft für Molekularpathologie (www.sgmp.uzh.ch) für die Festlegung von Ausbildungs- und Qualitätssicherungs-Richtlinien und für den institutsübergreifenden Informationsaustausch.

Rechtsgrundlagen für die Durchführung molekulargenetischer respektive molekularpathologischer Untersuchungen

Die Berechtigung zur Durchführung molekulargenetischer Analysen wird durch das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) geregelt. Welche Untersuchungen bewilligungspflichtig sind, welche Bedingungen für die Bewilligung erfüllt werden müssen und welche bestehenden Untersuchungen in der Pathologie durchgeführt werden dürfen sind in der entsprechenden Verordnung (GUMV) und den dazugehörigen Merkblättern festgelegt (www.bag.admin.ch/themen/medizin/00683/02724/index.html?lang=de). Die Erläuterungen in Merkblatt-D sind besonders relevant hinsichtlich der molekulargenetischen Analysen im Rahmen der Molekularpathologie. Hier zwei Auszüge aus dem GUMG respektive aus Merkblatt-D:

- **GUMG:** Der Begriff «genetische Untersuchungen» bezeichnet zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen zur Abklärung ererbter oder während der Embryonalphase erworbener Eigenschaften des Erbguts des Menschen sowie alle weiteren Laboruntersuchungen, die unmittelbar darauf abzielen, solche Informationen über das Erbgut zu erhalten
- **Merkblatt-D:** Genetische Untersuchungen an Läsionen – d. h. an pathologisch veränderten Geweben, Zellen oder Körperflüssigkeiten – fallen nicht unter das Gesetz und sind nicht bewilligungspflichtig, weil sie ohne weitere Untersuchung von gesundem Gewebe, Zellen oder Körperflüssigkeiten keine abschliessende Aussage über ererbte oder während der Embryonalphase erworbene Eigenschaften des Erbguts der betroffenen Person erlauben

Hingegen fallen alle anderen genetischen Untersuchungen an gesundem Material der untersuchten Person sowie von Familienangehörigen unter das Gesetz und sind bewilligungspflichtig.

Personelle Struktur

Molekularpathologische Laboratorien sollten in der Regel von einer/m erfahrene/n Molekularbiologin/en oder von einem Facharzt bzw. einer Fachärztin für Pathologie mit fundierter molekularbiologischer Weiterbildung (Mindestanforderung: Schwerpunkt Molekularpathologie FMH) geleitet werden. Besondere Ausnahme dazu bildet die Leitung für genetische Untersuchungen, die unter das Gengesetz fallen. Sie muss zwingend in den Händen eines Facharztes bzw. einer Fachärztin für Pathologie mit Schwerpunkt Molekularpathologie FMH oder eines Spezialisten/in für medizinisch-genetische Analytik FAMH liegen (ein gesetzlich anerkannter Molekularpathologie-Titel für Naturwissenschaftler existiert derzeit noch nicht).

Jedes Labor soll zusätzlich zum Leiter/in eine/n Stellvertreter/in mit entsprechender Fachkompetenz bezeichnen.

Die für die labortechnische Durchführung zuständigen Mitarbeiter müssen eine abgeschlossene Ausbildung als biomedizinische/r Assistent/in, als Biologielaborant/in oder als Biologe/in vorweisen können und zusätzlich labor-intern gezielt in der molekularpathologischen Analytik geschult werden.

Verantwortlichkeiten

Der/die Laborleiter/in (bei Abwesenheit deren Stellvertreter/in) ist für die Planung Etablierung, Validierung, Interpretation und Befundung der molekularpathologischen Untersuchungen verantwortlich und bürgt für eine konstant hohe Qualität der Analyse. Die Pathologie-Fachärzte/innen sind zuständig für die Auswahl repräsentativen Untersuchungsgutes und für die Einordnung der molekularpathologischen Analyseergebnisse in die Gesamtschau der pathologischen Abklärungen.

Die Laborleiter/innen beraten gemeinsam mit den Pathologie-Fachärzten/innen die internen und externen Auftraggeber und beteiligen sich an der Aus- und Weiterbildung von Ärzten und Laborfachpersonal.

Die Labor-Mitarbeiter führen die Untersuchungen nach validierten Arbeitsabläufen durch und sind für die vollständige Rückverfolgbarkeit der Untersuchungen mitverantwortlich. Zudem sorgen sie für die Aufrechterhaltung der Labor-Infrastruktur und den einwandfreien Unterhalt des Geräteparkes.

Räumliche Struktur/Trennung der Arbeitsschritte

Laboratorien, die Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (wie z.B. PCR oder RT-PCR) für Untersuchungszwecke verwenden, müssen eine strikte räumliche Trennung der Verfahrensschritte vor und nach der Amplifikation vornehmen, um Kontaminationsartefakte unter allen Umständen zu vermeiden.

Separate Räume sind für folgende Teile der Untersuchungen vorzusehen:

- Prä-PCR-Schritte (1 bis 2 Räume für Extraktion und Reagenzienvorbereitung)
- Thermocycling-Schritt
- Post-PCR Produkte-Verarbeitung/Sequenzierung

DNA- respektive RNA-Extraktionen müssen im Prä-PCR-Raum in UV-bestrahlbaren und umgebungsgeschützten Werkbänken (vorzugsweise biologischen Sicherheitswerkbenken der Klasse II) durchgeführt werden. Fertig vorbereitete PCR-Ansätze dürfen nur in geschlossenen Reaktionsgefässen aus den Werkbänken im Prä-PCR-Raum entfernt und in die Thermocycler überführt werden. Die Weiterverarbeitung der Reaktionen darf ausschliesslich im Post-PCR-Bereich erfolgen. Unter keinen Umständen dürfen Amplifikationsprodukte, konzentrierte Plasmidpräparationen oder sonstige Lösungen aus Post-PCR-Räumen zurück in den Prä-PCR-Bereich gebracht werden.

Reagenzien und Chemikalien, sowie Werkzeuge (z.B. Pipetten, Heizblöcke, Zentrifugen) und Arbeitskleidung der Prä- und der Post-PCR-Bereiche sind ausschliesslich an den für sie vorgesehenen Örtlichkeiten zu verwenden. Bei allen Verfahrensschritten müssen Wegwerfhandschuhe getragen werden. Ein regelmässiger Wechsel der Handschuhe (z.B. zwischen der Verarbeitung von zwei verschiedenen Patientenproben) ist für die kontaminationsfreie Arbeit von grösster Bedeutung.

Gewebeverarbeitung

Häufigstes Untersuchungsgut in der Molekularpathologie sind Formalin-fixierte und Paraffin-eingebettete oder schockgefrorene Gewebe oder Zellblöcke. Die DNA- bzw. RNA-Moleküle werden für die Untersuchungen in den meisten Fällen aus 5 bis 20 µm dicken Schnitten, welche direkt in Reaktionsgefässe überführt werden, extrahiert. Bei unsachgemässer Anfertigung dieser Schnitte können bereits zu diesem Zeitpunkt Nukleinsäuren von einer Patientenprobe auf eine andere übertragen werden. Um derartige Kontaminationen zu vermeiden, sollten speziell für diese Anwendung vorgesehene Mikrotome im Prä-PCR-Bereich verwendet werden und nach jeder Probenverarbeitung gründlich dekontaminiert werden (Zerlegen des Messerhalters, Entfernung der Paraffinreste, Reinigung mit DNA-degradierendem Mittel, Klingelwechsel). Anschnitte der Blockoberfläche sollten verworfen werden.

Für Mutationsuntersuchungen ist oftmals eine Mikrodissektion repräsentativer Gewebebereiche erforderlich. Bei diesem vorgängigen Verfahrensschritt gilt zu beachten, dass von wiederholt verwendeten Wasserbädern, Färbelösungen oder von ungereinigten Gewebestanden ein beträchtliches Kontaminationsrisiko ausgeht. Einmalige Verwendung der Lösungen und gründliche Reinigung des Stanzmessers (z.B. durch mehrmaliges Stanzen eines nukleinsäurefreien Leerblockes) sind unumgänglich für aussagekräftige Ergebnisse. Um Sampling Errors zu vermeiden ist die Gewebeselektion mittels Mikrostanze oder Laser-Capture-Mikrodissektion nach Abschluss zu verifizieren.

Nukleinsäure-Extraktion

Für die Extraktion von Nukleinsäuren müssen strahlensterilisierte Einwegreaktionsgefäße, Aerosoldichte Filtertips und speziell für den Arbeitsplatz vorgesehene Pipetten verwendet werden. Es sind nukleinsäurefreie Reagenzien zu verwenden. Frisch hergestellte Extraktionspuffer sollten vor ihrem Einsatz mittels PCR auf Kontamination geprüft werden. Die Qualität und Konzentration der extrahierten DNA soll an einem Aliquot des Extraktes abgeschätzt werden.

Es empfiehlt sich, bei jedem Extraktionsansatz eine Leerprobe (ohne Zugabe von Gewebe oder Zellen) zur Kontrolle der Extraktionsreagenzien mitzuverarbeiten.

Amplifikation

Exponentielle Amplifikationsverfahren wie die Polymerase Kettenreaktion ermöglichen die Vermehrung spezifischer DNA-Abschnitte ausgehend von weniger als 10 Ausgangsmolekülen. Bei gut etablierten Bedingungen können in der Regel nach 35 bis 40 PCR-Zyklen spezifische Fragmente in Mengen im oberen Nano- oder gar unteren Mikrogrammbereich generiert werden. Höhere Zykluszahlen bringen meist keine weitere Verbesserung der Ausbeute und sollten daher nach Möglichkeit vermieden werden. Ebenfalls vermieden werden sollten sogenannte «nested PCR» Verfahren, in denen zwei konsekutive PCR-Amplifikationsschritte durchgeführt werden. Insbesondere Protokolle, die eine Öffnung der Reaktionsgefäße zwischen den zwei Amplifikationsschritten erfordern, weisen ein massiv erhöhtes Kontaminationsrisiko auf. Das Prinzip der sauberen räumlichen Trennung der methodischen Teilschritte lässt bei dieser Art der Amplifikation kaum realisieren. Der Ausschluss einer Übertragung von Patientenprobe zu Patientenprobe, kann zudem nicht mehr durch Mitführen einer einfachen Reagenzien-Negativkontrolle gewährleistet werden.

Eine stochastische Abschätzung der minimal erforderlichen DNA-/RNA-Ausgangsmenge ist für die Amplifikationsuntersuchung vorzunehmen.

Kontrollen

Für jeden PCR-Ansatz muss mindestens eine externe Positivkontrolle sowie eine Reagenzien-Negativkontrolle (siehe Extraktionsleerprobe unter Punkt 7) mitgeführt werden. Die externen Positivkontrollproben sollten erst ausserhalb des Prä-PCR Bereichs zur vorbereiteten Reaktionslösung zugegeben werden (z. B. im Thermocycler Raum) und präferentiell auch dort gelagert werden.

Untersuchungen, die nur in bestimmten Fällen ein Amplifikat ergeben (z. B. Erreger- oder Translokationsnachweise), erfordern zudem eine interne Kontroll-Amplifikation eines humanen Genabschnittes beziehungsweise eines ubiquitär-exprimierten humanen Kontroll-Transkriptes pro Extrakt. Diese interne Kontrolle ist absolut notwendig zur Vermeidung falsch negativer Ergebnisse, da nur so eindeutig geprüft werden kann, ob die Patientenprobe tatsächlich amplifizierbare Nukleinsäuren enthält.

Analyse der Produkte

Amplifikationsprodukte müssen auf ihre Spezifität geprüft werden. Folgende Kriterien (nach aufsteigender Aussagekraft geordnet) können dazu angewandt werden:

- Basenpaarlänge des DNA Produktes
- Fragmentgrößen nach spezifischem Restriktionsverdau
- Hybridisierung mit interner Sonde
- Sequenzierung des DNA Produktes

Kleinste Sequenzunterschiede (z. B. bei der Detektion von Punktmutationen in Tumoren) sind jeweils durch einen zweiten, unabhängigen Amplifikationsansatz zu bestätigen, um technische Artefakte der Polymerasekettenreaktion auszuschliessen. Zudem sollten DNA-Sequenzanalysen generell Untersuchungen beider Stränge beinhalten.

Berichterstattung und Archivierung

Die Berichterstattung folgt in Bezug auf Patienten-, Proben-, Klinik- und verarbeitungsrelevanten Daten den allgemeinen Richtlinien histo- und zytopathologischer Berichte. Ergebnisse von separaten molekularpathologischen Untersuchungen enthalten ausserdem eine Befundzusammenfassung (Diagnose), eine technische Beschreibung von Methodik und Resultaten und einen Kommentarteil mit Interpretation, Angaben über technische Limitierungen und allenfalls einen Hinweis auf wichtige Fachartikel.

Als Referenz für genetische Veränderungen und Erreger-spezifische Nukleinsäuren sollten die Datenbanken folgender Projektorganisationen verwendet werden:

- International Nucleotide Sequence Database Collaboration
(www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank)
- Genome Reference Consortium (www.ensembl.org/Homo_sapiens)
- Universal Protein Resource (www.uniprot.org)
- Catalogue of Somatic Mutations in Cancer
(www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic)

Die Berichterstattung von vererbaren und somatischen Mutationen muss unter Verwendung der international gängigen Nomenklatur erfolgen. Neben der hauptsächlich für die Kliniker relevanten Angabe zur Mutation auf Proteinebene sollte die Abweichung von der Normalsequenz im Bericht auch auf Nukleinsäureebene beschrieben werden.

Restliche DNA-Proben und die Laborunterlagen der Untersuchungen sollten für mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden, die Untersuchungsberichte müssen für mindestens 30 Jahre verfügbar sein (gemäss Gengesetzverordnung).

Qualitätsmanagement

Das Qualitätsmanagement molekularpathologischer Untersuchungen richtet sich nach den Vorgaben des Gengesetzes respektive nach den Akkreditierungsnormen ISO/IEC 17020 (1998), ISO/IEC 17025 (2005) und ISO/IEC 15189 (2007) zur Akkreditierung medizinischer Laboratorien.

Darin enthalten ist die Verpflichtung der Laboratorien zur Teilnahme an externen Ringversuchen. Ringversuche für molekularpathologische Untersuchungen werden von der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) und seit kurzem auch von der Europäischen Gesellschaft für Pathologie (ESP) angeboten.

Literatur

Guidelines for Accreditation of Swiss Medical Laboratories Performing Nucleic Acid-Based Diagnostic Procedures (2004) SAS Document 323e.

www.seco.admin.ch/sas/00032/00069/00175/index.html?lang=de.

Bundesgesetz vom 8. Oktober 2004 über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) SR 810.12.

Verordnung vom 14. Februar 2007 über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV) SR 810.122.1.

Verordnung des EDI vom 14. Februar 2007 über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV-EDI) SR 810.122.122.

Swiss Society of Medical Genetics. Best practice guidelines on reporting in molecular genetic diagnostic laboratories in Switzerland (2003). www.ssgm.ch.

den Dunnen, J. T. & Antonarakis, S. E.: Nomenclature for the description of human sequence variations. (2001) Hum Genet. 109:121–124.

M. J. Mihatsch, S. Dirnhofer

Autopsien

Die Autopsie ist die umfassende Methode der Qualitätssicherung der klinischen Medizin. Sie schafft Sicherheit für Ärzte und Angehörige. Auch für Lehre und Forschung ist die Autopsie heute unersetzlich.

Indikation für die Durchführung einer Autopsie

Die Indikationen für die Durchführung von Autopsien sind vielfältig. Im Vordergrund steht heute die Qualitätssicherung der klinischen Medizin, ihrer Diagnostik und Therapie auch der intravital erfolgten histo-, zyto- und molekularpathologischen Diagnostik.

Die Autopsie kann durch keine klinische Qualitätssicherungsmaßnahme ersetzt werden.

Es ist demzufolge eine hohe Autopsiefrequenz in öffentlichen und privaten Spitälern, Alters- und Pflegeheimen anzustreben. In öffentlichen Spitälern sollte die Autopsiefrequenz 30 % der Verstorbenen nicht unterschreiten.

Die wichtigsten Indikationen für die Autopsie sind:

- Qualitätssicherung der klinischen Diagnostik und Therapie(n) sowie der zytologischen und histopathologischen Diagnostik
- Abklärung der Todesursache
- Korrelation bildgebender Verfahren mit dem pathologisch-anatomischen Befund
- Nachweis einer Komplikation einer chirurgischen, Strahlen- oder medikamentösen Behandlung
- Nachweis eines Behandlungserfolges oder -misserfolges
- Nachweis einer kriminellen Handlung (Auftrag an Rechtsmedizin)
- Nachweis einer ansteckenden Krankheit
- Nachweis einer Erbkrankheit
- Nachweis einer Berufskrankheit oder umweltbedingten Krankheit
- Abklärung neu aufgetretener Krankheiten
- Wunsch der Angehörigen
- Epidemiologische Untersuchungen (Krebsregister etc.)
- Aus-, Fort- und Weiterbildung der Ärzte (aber auch von Pflege- und Laborpersonal)
- Rechtssicherheit und Forschung für alle an der Diagnostik und Behandlung beteiligten Ärzte

Rechtliche Grundlagen

Die rechtlichen Grundlagen für die Durchführung einer Autopsie sind in den verschiedenen Kantonen unterschiedlich. Grundsätzlich können zwei Regelungen unterschieden werden:

- **Zustimmungslösung:** Hierbei muss das Einverständnis zur Autopsie bei den Angehörigen aktiv eingeholt werden. In seltenen Fällen gibt der Patient selbst die Einwilligung zur Autopsie vor seinem Tod.
- **Widerspruchslösung:** Eine Autopsie muss unterbleiben, wenn der Verstorbene (vor seinem Tod) oder seine nächsten Angehörigen von sich aus Einspruch gegen die Autopsie erheben. Es besteht dabei keine Verpflichtung des Arztes, die Angehörigen zu befragen. Dies setzt aber voraus, dass die Allgemeinheit, speziell die Spitalpatienten (via Spitalbroschüre) orientiert sind, dass in öffentlichen Spitälern in der Regel eine Autopsie durchgeführt wird.

Bei Verdacht auf einen aussergewöhnlichen Todesfall oder eine die Allgemeinheit bedrohende ansteckende Krankheit kann von der zuständigen Behörde (Staatsanwaltschaft) eine Autopsie auch gegen den Willen der Angehörigen angeordnet werden. Diese wird dann in der Regel vom zuständigen Institut für Rechtsmedizin durchgeführt.

Treten während einer Autopsie Befunde zu Tage, die auf einen aussergewöhnlichen Todesfall schliessen lassen, muss die Autopsie unterbrochen und die zuständigen Stellen (Staatsanwalt, Polizei oder Amtstatthalter) zugezogen werden.

Anforderung der Autopsie

Sofern der Patient oder die Angehörigen der Autopsie zugestimmt, oder keinen Einspruch erhoben haben, erteilt der behandelnde Arzt den Auftrag zur Autopsie.

Der behandelnde Arzt übermittelt dem Pathologen ein Auftragsformular.

Dieses muss enthalten:

Allgemeine Angaben:

- Die Personalien des Patienten mit Geburtsdatum
- Die Daten des Spitaleintrittes und des Todes
- Die Empfänger des Autopsieberichtes
- Wünsche betreffend Autopsie (vollständig oder partiell)
- Name und Adresse des Auftraggebers

Klinische Informationen:

- Kurze Zusammenfassung von Anamnese und Verlauf
- Die wichtigsten Daten bildgebender Verfahren
- Wichtige Laborbefunde
- Hinweise auf das Vorliegen einer infektiösen Krankheit, bekannter therapiebedingter Resistenzen oder vorausgegangener Strahlenbehandlung
- Bei Totgeburten: Angabe der Schwangerschaftsdauer
- Bei Tod in der Perinatalperiode: Geburtszeit

- Liste der klinischen Diagnosen und/oder Verdachtsdiagnosen
- Hinweise auf besondere oder unklare Befunde
- Formulierung von Fragen an den Pathologen
- Heute stehen häufig die klinischen Angaben online bzw. elektronisch zur Verfügung, was die Vorabinformation vor der Autopsie optimiert

Durchführung der Autopsie

Die Autopsie wird von einem Facharzt für Pathologie durchgeführt. An Instituten mit einem Weiterbildungsauftrag wird üblicherweise die Autopsie durch einen Assistenzarzt unter Mithilfe eines hierfür speziell ausgebildeten Präparators und unter der Kontrolle und der Verantwortung eines Fachpathologen vorgenommen.

Die Autopsietechnik richtet sich nach dem in den entsprechenden Fachbüchern beschriebenen Prozedere, ergänzt oder modifiziert durch die lokale Tradition und angepasst an die Erfordernisse der zu erwartenden Befunde.

Spezielle Techniken (besondere Organkonservierungen, besondere Präparations-techniken, Materialentnahme für Bakteriologie, Toxikologie, Immunhistochemie, Elektronenmikroskopie und Molekularbiologie) sind in institutsinternen schriftlichen Anleitungen zu regeln.

Bei unklarem makroskopischem Befund sollen Organe oder Organteile in Formalin fixiert und bis zum Abschluss des Falls aufbewahrt werden.

Das Autopsieprotokoll

Alle Befunde sind zu beschreiben, entweder als freier Text, an Hand eines vordruckten Formulars oder besser noch in einem EDV gestützten Protokoll. Wichtige Befunde sind zu fotografieren und/oder in Skizzen (ad hoc oder in Schemata) festzuhalten.

Masse und Gewichte werden in das Protokoll integriert oder auf einem separaten Blatt festgehalten. Obligat: Körpergrösse (und -gewicht). Hirngewicht, Gewicht und Masse von Herz (Wanddicke der Ventrikel), Leber, Milz und beider Nieren.

Histologische Untersuchung

Das Ausmass der histologischen Untersuchung richtet sich nach der Komplexität der Autopsie, dient aber auch der Dokumentation.

- Fälle ohne besondere Fragestellung oder die bereits aufgrund der makroskopischen Befunde eindeutig sind: Histologische Untersuchung jeweils einer Gewebsprobe der wichtigsten Organe
- Bei Fällen mit malignem Tumor: Primärtumor und – wenn vorhanden – mindestens eine Metastase histologisch untersuchen
- Aetiopathogenetisch unklare Fälle: erweiterte gezielte histologische Dokumentation

Eine Beschreibung der histologischen Befunde ist fakultativ, eine Kurzdiagnose jedoch obligat. Alle histopathologischen Befunde müssen bei der Formulierung der definitiven Diagnose berücksichtigt werden. Besondere histologische Befunde inkl. Immunhistochemie, Elektronenmikroskopie, Mikrobiologie, etc. müssen schriftlich festgehalten und in der Schlussdiagnose berücksichtigt werden.

Die formalinfixierten Gewebeproben müssen bis zur Formulierung der endgültigen Diagnose aufbewahrt werden. Die schriftlichen Unterlagen, Schnitte und Blöcke aller Autopsien müssen mindestens so lange aufbewahrt werden, wie es kantonally vorgeschrieben ist. Bezüglich Eigentum der Dokumente sind kantonale Bestimmungen massgebend.

Die Autopsiediagnose

Die Autopsiediagnose ist an den Auftraggeber und die Kopieempfänger zu richten. Hierbei ist besonders darauf zu achten, dass die Hausärzte (soweit bekannt) ebenfalls informiert werden. Grundsätzlich ist es auch sinnvoll, dass die in Diagnostik und Behandlung des Verstorbenen involvierten Ärzte informiert werden. Dabei ist aber auf die lokale Datenschutzregelungen zwingend Rücksicht zu nehmen.

Am Anfang des Dokumentes stehen folgende Angaben:

- Name, Adresse, Telefon- und Fax-Nummer des Institutes
- Autopsienummer (für jedes Jahr fortlaufend)
- Name (bei Frauen auch Mädchenname), Vorname und vollständiges Geburtsdatum der/des Verstorbenen
- Tag und Zeitpunkt der Autopsie
- Obduzent und verantwortlicher Fachpathologe
- Auflistung der Empfänger der Autopsiediagnose
- Abschlussdatum für vorläufige und definitive Diagnose
- Die **vorläufige Autopsiediagnose**, die auf makroskopischen Befunden und den Vorbefunden beruht, sollte innerhalb von 2 Tagen den Auftraggebern vorliegen
- Die **definitive Diagnose** stellt eine *Synthese* aller makroskopischen, mikroskopischen und klinisch relevanten Befunde dar
 - Sie enthält eine Auflistung aller Befunde (inkl. geheilter Tumoren) in einer ätiopathogenetischen Gliederung und Gewichtung
 - Eine Auflistung aller Befunde in alphabetischer Reihenfolge oder von cranial nach caudal ist abzulehnen
- Die definitive Autopsiediagnose sollte innerhalb eines Monats vorliegen, sollten nicht aufwändige Zusatzuntersuchungen (z. B. neuropathologische Untersuchungen) notwendig sein

Ein Kommentar zur Diagnose ist angezeigt, wenn ...

- sich die Beantwortung der Fragen des Kliniklers nicht aus der Autopsiediagnose ergibt
- die Todesursache unklar ist
- die Autopsie eine relevante Diskrepanz zu bioptischen oder zytologischen Vorbefunden ergibt
- ungewöhnliche morphologische Befunde eine Erklärung notwendig machen
- klinisch unbekannt und/oder für den Krankheitsverlauf relevante Diagnosen gestellt werden

Interne Qualitätskontrolle

- Es wird empfohlen, institutsintern jährlich bei mindestens 10 % der Autopsien, proportional auf die Supervisoren verteilt, eine Qualitätskontrolle durchzuführen und das Ergebnis im Staff zu diskutieren (Siehe Anhang)

Klinisch-pathologisch-anatomische Demonstrationen

- Wünschbar ist eine Demonstration und Diskussion der pathologisch-anatomischen Befunde mit den an der Behandlung und Diagnostik beteiligten klinischen Ärzten unmittelbar im Anschluss an die Autopsie. Wenn dies nicht möglich ist, muss eine telefonische Orientierung der Klinikler erfolgen
- Von grossem Nutzen für die Qualitätssicherung (für Klinikler und Pathologen) sowie für die Weiter- und Fortbildung sind wöchentliche Demonstrationen bei Anwesenheit der Ärzte der Kliniken und der Pathologie. Hierfür können Organe oder Organteile aufbewahrt oder allenfalls konserviert werden. Geeignet sind auch Photodokumente oder Videobilder, die von makroskopischen und mikroskopischen Befunden erstellt wurden. Falls Organe demonstriert werden, muss die Möglichkeit zu einer nachträglichen Einäscherung und Beisetzung in einem Anonymengrab gegeben sein

Vorsichtsmassnahmen bei Autopsien

Siehe dazu auch SUVA-Broschüren, Arbeitsmedizin Nr. 25, Bestell-Nr. 2869/25d und Nr. 30, Bestell-Nr. 2869/30d.

- Bei jeder Autopsie besteht eine potentielle Infektionsgefahr. In der Regel genügt aber sauberes, ruhiges Arbeiten mit Handschuhen, Maske, wasserdichter Schürze und wasserdichten Schuhen. Verletzungen müssen sofort mit Wasser und Seife ausgewaschen und anschliessend desinfiziert werden. Personen mit offenen Wunden sollen sich nicht an Autopsien beteiligen
- Das Autopsiepersonal muss gegen Hepatitis B geimpft sein

- Bei blutübertragbaren Infektionskrankheiten, insbesondere Hepatitis C, HIV und Creutzfeldt-Jakob Krankheit sind bei der Autopsie und histologischen Aufarbeitung besondere Vorsichtsmassnahmen notwendig. Falls es zu keinen penetrierenden Verletzungen mit kontaminierten Gegenständen kommt, besteht praktisch keine Ansteckungsgefahr. Liegt eine blutübertragbare Infektionskrankheit vor, darf die Autopsie nicht durch eine schwangere Ärztin vorgenommen werden

Beachte: Im Autopsiesaal müssen gut zugänglich die speziellen Anweisungen für Autopsien infizierter Patienten vor allem HIV- und Creutzfeldt-Jakob Erkrankung aushängen. Gleiches gilt für Sofortmassnahmen bei akzidentellen Verletzungen bei üblichen und Risikoautopsien. Alle Mitarbeiterinnen- und Mitarbeiter-Ärzte und medizinisch technisches Personal müssen in regelmässigen Abständen auf die Sofortmassnahmen bei Verletzungen hingewiesen werden. Abweichungen von den Vorschriften für Risikoautopsien dürfen nicht toleriert werden.

Autopsie bei vermutetem oder diagnostiziertem HIV-Infekt

- Separater Sezierraum (falls vorhanden)
- Erfahrener Obduzent
- Kleidung aller an der Autopsie unmittelbar Beteiligten: Kopfhaut, Schutzbrille, FP2 oder FP3 Mundschutz gemäss SUVA, doppelte Handschuhe und/oder Kettenhandschuhe, wasserdichte Schürze, Bluse und Hosen (Einwegmaterial), wasserundurchlässige Schuhe
- Hilfskraft für Protokoll, Transportdienste, Fotografieren, etc. Diese darf nicht mit der Leiche, deren Blut, Sekreten, Exkreten oder Samenflüssigkeit in Kontakt kommen, dies zur Vermeidung der Kontamination von Transportgefässen
- Obduzent und Präparator bleiben während der ganzen Dauer der Autopsie am Autopsietisch
- Öffnung der Schädelkalotte mit Handsäge oder einer elektrischen Oszillations-säge mit entsprechender Absaugvorrichtung
- Keine Nadeln oder Skalpelle verwenden
- Sezieren der Organe in der Regel in der Leiche und diese in der Leiche belassen. «Blinde» Präparation der Hals- und/oder Beckenorgane sollte wenn möglich unterbleiben. Organe in der Leiche oder allenfalls auf dem Obduktionstisch fotografieren
- Verzicht auf eine klinische Demonstration oder erst nach Organfixation
- Am Schluss der Autopsie Kleidungsstücke als infektiöses Material entsorgen
- Leiche mit 80 %-igem Äthylalkohol abwaschen
- Benützte Instrumente und Seziertisch mechanisch reinigen, dann mit 80 %-igem Alkohol abwaschen. Instrumente 12 Std. in Gigasept (Alkoholgemisch) einlegen

Autopsie bei vermuteter oder diagnostizierter Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Das vom BAG bestimmte Referenzzentrum für übertragbare spongiforme Enzephalopathien befindet sich beim Institut für Neuropathologie des Departements Pathologie des Universitätsspitals Zürich. Es wird empfohlen, das Referenzzentrum bei der autoptischen Abklärung spongiformer Enzephalopathien konsiliarisch

zuzuziehen, dies auch im Hinblick auf Zusatzuntersuchungen (PrP-Genanalyse und biochemischer Nachweis des PrP^{sc}-Proteins).

Eine neuropathologische Untersuchung ist für eine sichere Diagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und anderer spongiformer Enzephalopathien erforderlich. Die Autopsie darf deshalb nicht verweigert werden. Sie muss nötigenfalls durch eine entsprechende Amtsstelle verfügt werden.

- Um eine Kontamination des Autopsietisches zu vermeiden, soll die Leiche auf einer nicht permeablen Plastikfolie oder ähnlichem Material seziiert werden
- Eröffnung des Schädeldachs mit Handsäge oder einer elektrischen Oszillations-säge mit entsprechender Absaugvorrichtung. Vorher Unterlage dick mit Zellstoff abdecken
- Herausnahme und makroskopische Beurteilung des Gehirns in üblicher Weise
- Asservierung von unfixiertem, schockgefrorenem Material nach Absprache mit dem Referenzzentrum
- Fixation in gepuffertem 4 %-igem Formalin. Gehirn- und Fixationslösung sind infektiös (Behälter kennzeichnen)
- Übrige Autopsie unter den gleichen Vorschriftsmassnahmen wie bei HIV-Infekten durchführen

Dekontamination

- Verbrennung von Zellstoff und Einwegmaterial. Autoklavierbares Material im Vakuumverfahren
- Instrumente und Oberflächen durch 2 N NaOH (80 g/l) oder Javelwasser über 1 Stunde

Verarbeitung des Gehirns bei Creutzfeldt-Jakob-Krankheit für die histologische und immunhistochemische Untersuchung

- Das Personal soll Sicherheitshandschuhe tragen; besondere Sorgfalt zur Vermeidung akzidenteller penetrierender Verletzungen ist angezeigt
- Das Formalin-fixierte Gehirn wird auf einem mit einer Plastikfolie geschützten Autopsietisch und darauf liegenden Zellstofflagen zerlegt. Folie und Zellstoff sind als infektiöser Spitalabfall zu verbrennen
- Untersuchung von mindestens vier Grosshirnarealen und Kleinhirn. Gewebe für 1 Std. in 100 %-ige Ameisensäure und anschliessend 48 Std. in frisches Formalin einlegen. Das Gewebe wird dadurch etwas spröde und schwieriger für die histologische Bearbeitung. Ohne diesen Schritt können aber die Paraffinblöcke noch infektiös bleiben
- Alle Instrumente, Handschuhe, etc. mit potentiell infektiösem Material müssen dekontaminiert werden. Instrumente, die mit Formalin-fixiertem Material ohne Ameisensäurevorbehandlung in Berührung kamen, werden nicht durch Autoklavieren, sondern durch Einlegen in 2 N NaOH für 1 Std. dekontaminiert
- Gewebsreste, Schnittabfälle und kontaminierte Formalin-Lösungen sollen in einem Plastikbehälter als infektiöser Krankenhausmüll durch Verbrennung entsorgt werden

Literatur

- Bauer, T.M., Potratz, D., Goller, T., Wagner, A., Schafer, R.:* Quality control by autopsy. How often do the postmortem examination findings correct the clinical diagnosis? *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116: 801–807.
- Bove, K.:* The challenge of using autopsy information for quality improvement. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 11–12.
- Budka, H., Aguzzi, A., et al:* Konsensusbericht: Die Gewebsbehandlung bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und andere spongiforme Enzephalopathien (Prionen-Krankheiten) des Menschen. *Pathologe* 1996; 17: 171–176.
- Durning, S., Cation, L.:* The educational value of autopsy in a residency training program. *Arch Intern Med* 2000; 997–999.
- McPhee, S.J.:* Maximizing the benefits of autopsy for clinicians and families. What needs to be done. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 743–748.
- Moore, G.W., Hutchins, G.M.:* The persistent importance of autopsies. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 557–558.
- Rastan, A.J., Gummert, J.F., Lachmann, N., Walther, T., Schmitt, D.V., Falk, V., Doll, N., Caffier, P., Richter, M.M., Wittekind, Ch., Mohr, F.W.:* Significant value of autopsy for quality management in cardiac surgery. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1292–1300.
- Shojania, K.G., Burton, E.C., McDonald, K.M., Goldman, L.:* Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time. A systematic review. *JAMA* 2003; 289: 2849–2856.
- Sonderegger-Iseli, K., Burger, S., Muntwyler, J., Salomon, F.:* Diagnostic errors in three medical areas: a necropsy study. *Lancet* 2000; 355: 2027–2031.
- Steiner-Giertz, S., Zimpfer, A., Dirnhofer, S., Ludwig, Ch.:* Nicht jeder Lungentumor ist ein Bronchuskarzinom. *Schweiz MedForum* 2007; 7: 462–464.
- Zarbo, R.J., Baker, P.B., Howanitz, P.J.:* Quality assurance of autopsy permit form information, timeliness of performance, and issuance of preliminary report. A College of American Pathologists Q-Probes study of 5434 autopsies from 452 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 346–352.

Akzidentelle Verletzungen bei Risikoautopsie

- Wunde während einigen Minuten bluten lassen, dann mit Seife gründlich reinigen und anschliessend mit 80 %-igem Äthylalkohol oder Sterillium desinfizieren
- Nicht penetrierende Hautverletzungen bei übertragbaren spongiformen Enzephalopathien mit frischer, 2,5 %-iger Natrium-Hypochloridlösung (muss im Sezierraum bereitstehen) desinfizieren.
- Bei Kontamination von Augen oder Schleimhäuten kontaminierte Stelle gründlich abwaschen. Augen längere Zeit am fliessenden Wasser oder mit Augendusche reinigen
- Meldung an den Vorgesetzten und den personalärztlichen Dienst aus medizinischen und versicherungstechnischen Gründen

Massnahmen zur Aufrechterhaltung hoher Autopsiefrequenz

- Information der Kliniken über neue Publikationen zum Thema Autopsie
- Jährliche Dokumentation der Klinikleiter über die Autopsiefrequenz ihrer Klinik im Vergleich zu anderen Kliniken
- Regelmässige Vorträge für Pflegepersonal und Assistenz- und Oberärzte zum Thema «Autopsie»
- Verteilung einer Publikumsbroschüre zum Thema Autopsie in den Kliniken
Angebot an die Kliniken, die Angehörigen über die Resultate der Autopsie zu informieren

Autopsie-Qualitätskontrolle

Autopsie Nr. _____ Geschlecht W/M Alter _____

Klinik _____

Autopsiedatum _____

Obduzent _____ Supervision _____

Hauptkrankheit: _____

Todesursache: _____

| | | Punkte *) | Verzögerung in Tagen |
|--|--|-----------|----------------------|
| 1. | Wurde die vorläufige Diagnose innerhalb von 1Woche abgegeben? | | |
| 2. | Wurde die definitive Diagnose innerhalb von 1 Monat abgegeben? | | |
| 3. | Sind die makroskopischen Befunde genügend klar beschrieben? | | |
| 4. | Ist das Protokoll vollständig? | | |
| 5. | Sind alle relevanten histologischen Befunde in der Autopsiediagnose integriert? | | |
| 6. | Sind alle relevanten klinischen Diagnosen in der Autopsiediagnose integriert? | | |
| 7. | Epikrise: Sind die klinisch-pathologisch-anatomischen Korrelationen vollständig und richtig interpretiert? | | |
| 8. | Ist die Zahl der histologischen Schnitte adäquat? | | |
| 9. | Ist die Zahl der Spezialfärbungen adäquat? | | |
| Total Punkte | | | |
| *) 1 = ungenügend 2 = ausreichend 3 = gut (mögliche Punkte 8–24) | | | |

Reviewer: _____

Es wird empfohlen institutsintern jährlich bei mind. 10% der Autopsien, proportional auf die Fachpathologen verteilt, diese Qualitätskontrolle durchzuführen und das Ergebnis mit den ärztlichen MitarbeiterInnen zu diskutieren.

L. Bubendorf, B. Bode-Lesniewska, R. Schönegg,
P. Dalquen, C. Duc, M. Arnaboldi

Zytologie

Definitionen **Vorsorgezytologie:** Im Wesentlichen heute angewendet in der Prävention des Zervixkarzinoms. Der klinische Teil der Untersuchung liegt in den Händen der Gynäkologen. Der zytomorphologische Teil ist den Fachärzten für Pathologie mit Schwerpunkt Zytopathologie bzw. im Sinne der Besitzstandswahrung auch den Fachärzten für Gynäkologie, speziell gynäkologische Zytologie vorbehalten.

Klinische Zytopathologie: Breite Anwendung in der Diagnostik der neoplastischen und nicht-neoplastischen Erkrankungen (diagnostische Zytopathologie). Sie sollte aus Gründen der Qualitätssicherung in den Händen von Fachärzten für Pathologie mit Schwerpunkt Zytopathologie liegen.

Abkürzungen

| | |
|-----------------|--|
| BMA: | Biomedizinische Analytikerin/Biomedizinischer Analytiker mit Zusatzausbildung in Zytologie |
| SGZ: | Schweizerische Gesellschaft für Zytologie |
| SGPath. | Schweizerische Gesellschaft für Pathologie |
| IAC: | International Academy of Cytology |
| Zytopathologe / | Synonym für Facharzt bzw. Fachärztin für Pathologie mit |
| Zytopathologin: | Schwerpunkttitel Zytopathologie |

Räumliche Struktur

- Zytologische Laboratorien sollen an einem kliniknahen, für Patienten und Kliniker gut zugänglichen Ort eingerichtet sein, damit die Vorteile der zytologischen Untersuchung als «bedside»-Methode ausgeschöpft werden können
- Intraoperative zytologische Schnelluntersuchungen sollen möglich sein
- Gynäkologische Vorsorgezytologie und klinische Zytopathologie sollen personell und räumlich möglichst nicht getrennt sein
- Abteilungen für Zytopathologie und für Histopathologie eines Instituts sollen möglichst im selben Gebäude untergebracht sein
- Ungeachtet der wünschenswerten Integration der Zytologie in ein Institut für Pathologie wird eine räumliche und personelle Trennung zwischen zytologischer und histologischer Abteilung innerhalb des Instituts empfohlen, um die für das Qualitätsmanagement notwendige Unabhängigkeit der Diagnosestellung zu wahren

- Die räumliche Ausstattung einer zytologischen Abteilung umfasst:
 - Materialannahme, Registratur
 - Laborplatz für Präparation und Färbung
 - Screeningraum, getrennt von Präparation und Färbung
 - Schreibsekretariat
 - Archivraum für Berichte und Präparate
 - Aufenthaltsraum
 - Optional: Feinnadelpunktions-Ambulatorium (evtl. mit einem Ultraschallgerät* – wie Fussnote bei Punkt 7 – ausgestattet)

Personelle Struktur

- Jedes zytologische Labor soll von einem Facharzt bzw. einer Fachärztin für Pathologie mit Schwerpunkt Zytologie geleitet werden. Die Berechtigung zur Weiterbildung richtet sich nach den FMH-Kriterien.
- Gynäkozytologische Laboratorien, die nicht von einem Facharzt bzw. einer Fachärztin für Pathologie mit Schwerpunkt Zytologie geleitet werden, fallen nicht in den Verantwortungsbereich der SGPath
- Für Laboratorien, die nicht unter der Leitung eines hauptamtlich tätigen Facharztes bzw. einer Fachärztin, sondern unter der nebenamtlichen fachärztlichen Beratung durch einen Zytologen bzw. einer Zytologin stehen, soll die Verantwortlichkeit des beratenden Zytologen bzw. der beratenden Zytologin für die Aufrechterhaltung eines anerkannten Qualitätsstandards vertraglich festgelegt sein
- Fachärztliche Stellvertretung des Zytologen bzw. der Zytologin muss gewährleistet sein
- Laboratorien mit mehr als drei BMA sollen eine TeamleiterIn haben, die über eine mindestens dreijährige Berufserfahrung verfügt und vorzugsweise das IAC-Examen für BMA besitzt
- Labortechnische Arbeiten sollen vor allem in der Hand von im Screening beschäftigten BMA liegen. Eine Beteiligung aller BMA an technisch-präparatorischen Arbeiten wird empfohlen

Aufgaben des Zytologen bzw. der Zytologin

- Medizinisch-fachliche Leitung des Labors/der Abteilung
- Kontrolle **aller verdächtigen und tumorpositiven Befunde** (Zumutbare Arbeitsbelastung: ca. 6000 Proben/Jahr)
- Kommunikation mit den einsendenden Ärzten
- Verantwortlichkeit für sämtliche Diagnosen
- Weiterbildung von Ärzten/Ärztinnen in Zytologie (im Rahmen der Facharztbildung Pathologie und der Weiterbildung zum Schwerpunkt Zytologie)
- Ausbildung von BMAs. Kann teilweise an erfahrene BMA delegiert werden
- Fortbildung der MitarbeiterInnen
- Qualitätsmanagement

Aufgaben der/des TeamleiterIn

- Organisation aller zytotechnischen Arbeitsabläufe
- Unterstützung der ärztlichen Leitung in der Aus- und Weiterbildung von BMA
- Teilnahme am Screening (5000 Ausstriche/Jahr) und an technischen Laborarbeiten
- Qualitätssicherung im zytotechnischen Bereich (Präparation, Färbung, Screening)
- Supervision aller Laborarbeiten

Anforderungen an BMA

- Die am Primärscreening beteiligten BMA sollen bevorzugt im Besitz eines Befähigungsnachweises sein. Dazu zählen: Abschlussnote in Zytologie von lokalen Laborschulen oder Zytologieschulen des In- und Auslandes (z.B. École Suisse de Cytologie, Genève). Ein(e) BMA soll durchschnittlich 40–60 Ausstriche/Tag (= 7500 bis 10000 Ausstriche/Jahr) durchmustern (screenen). Kurzfristig werden bis zu 70 Ausstriche/Tag als zumutbar erachtet, sofern eine Gesamtzahl von 10000 Ausstrichen pro BMA und Jahr nicht überschritten wird
- Für das Durchmustern von 10 Ausstrichen soll durchschnittlich 1 Stunde zur Verfügung stehen. Ein Viertel der Arbeitszeit soll für anderweitige Laborarbeiten verwendet werden
- Diese Mengen- und Zeit-Vorgaben für das Durchmustern der Präparate gelten gleichermaßen in der gynäkologischen Vorsorgezytologie wie in der klinischen Zytologie
- Alle BMA sollen Gelegenheit zur Fortbildung erhalten und mindestens alle drei Jahre an einem Fortbildungskurs teilnehmen
- Alle als Supervisoren (Sekundärscreening) tätigen BMA sollen möglichst das IAC-Examen haben
- Ein Auffrischungstraining und häufigere Screening-Kontrollen sollte erfolgen, wenn ein/eine BMA länger als drei Monate nicht mehr im Primärscreening tätig war
- Die Kosten für die minimal geforderte Fortbildung sind integraler Bestandteil der Labor- und Screeningkosten und sollten vom Institut getragen werden

Screening und Rescreening

- Grundsätzlich werden alle zytologischen Präparate, auch die Präparate aus dem extragenitalen Bereich einschliesslich Feinnadelaspiraten, durch BMA vorgemustert
- Die Verantwortlichkeit für Screening und abschliessenden Bericht (Arzt/Ärztin, BMA) wird registriert
- BMA können im Auftrage des verantwortlichen Arztes unauffällige und nichtneoplastische Befunde in der gynäkologischen Vorsorgezytologie und in der klinischen Exfoliativzytologie dem Einsender direkt mitteilen. Die Verantwortlichkeit für die Diagnose bleibt trotzdem beim Zytopathologen bzw. bei der Zytopathologin (Arzt/Ärztin)

- Alle tumorpositiven und pathologischen Befunde sollen vom Arzt bzw. der Ärztin abschliessend beurteilt werden. Alle Feinnadelaspirate werden grundsätzlich durch den Arzt bzw. die Ärztin abschliessend beurteilt
- Empfohlen wird eine Supervision des Screening von BMA mit weniger als dreijähriger Berufserfahrung durch die/den TeamleiterIn oder durch andere BMA mit entsprechender Qualifikation
- Die Organisation der Supervision bleibt den einzelnen Laboratorien überlassen
- Bezüglich des maschinellen Screenings gynäkozytologischer Präparate folgt die SGPath den Empfehlungen der US-amerikanischen Federal Drug Agency (FDA). Derzeit sind von der FDA folgende zwei Systeme zugelassen: ThinPrep Imaging System (Hologic) und FocalPoint (Tripath Imaging).
- Die bei der Nachmusterung erhobenen Befunde werden in ein EDV-System aufgenommen

Laboraüstung

Die minimale apparative Laboroüstung umfasst:

- Gedeckter Arbeitsplatz mit Abzugsvorrichtung für die Bearbeitung von flüssigen Proben und Sekreten sowie für die Färbung
- Zentrifugen inklusive Zytozentrifuge
- Färbeautomat*, Filtriereinrichtung
- Eindeckautomat*
- Monolayer-Präparations-Automat*
- Hellfeldmikroskope
- Fluoreszenzmikroskop*
- Mehrfachbetrachter-Diskussionsmikroskop

Die Arbeitsprozesse und die im Labor routinemässig angewendeten präparatorischen Methoden sollen in einem jederzeit zugänglichen Laborordner dokumentiert sein.

Die notwendigen Informationen hinsichtlich Sekretariatsarbeit und IQM sind ebenfalls in einem Ordner schriftlich niedergelegt.

Archivierung der Ausstriche

Die zytologischen Ausstriche werden von Institut/zytologischer Abteilung/zytologischem Labor, in dem sie hergestellt wurden, verwaltet und archiviert. Sofern auf kantonaler Ebene nicht anders geordnet, gelten für die Aufbewahrungsdauer der zytologischen Präparate folgende Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie:

| | |
|---------------------------------|----------|
| 1. Negative gyn Zyt | 10 Jahre |
| 2. Positive/verdächtige gyn Zyt | 20 Jahre |
| 3. Klinische Zytologie | 20 Jahre |

mit * bezeichnete Geräte sind nicht unbedingt erforderlich

Konsiliarische Befundung

- Auf Verlangen der Patientin/des Patienten oder des behandelnden Arztes/Ärztin werden die Präparate einem von ihr/ihm benannten Zytopathologen zur Einsichtnahme und Zweitbeurteilung leihweise überlassen
- Über alle zur konsiliarischen Beurteilung zugesandten Präparate wird ein schriftlicher Bericht zuhanden des Erstbeurteilers abgegeben. Eine Kopie dieses Berichtes wird dem behandelnden Arzt nicht automatisch, sondern nur in Absprache mit dem Erstuntersucher zugestellt
- Der Konsiliarius ist zu einer sachgemässen Behandlung (Lichtschutz/Abdeckung der nach Papanicolaou gefärbten Präparate) und Rückgabe der ihm anvertrauten Präparate verpflichtet
- Vom behandelnden Arzt oder vom Patienten verlangte Konsiliaruntersuchungen sind grundsätzlich honorarpflichtig. Die Kosten werden in der Regel dem Patienten berechnet

Datenerfassung

- Alle zytologischen Laboratorien sollen über ein EDV-System verfügen
- Empfohlen wird eine Computer-Software, die es erleichtert, retrospektiv histologische und zytologische Diagnosen im Sinne des IQM zu vergleichen
- Alle mit zytologischen Untersuchungen in Zusammenhang stehenden klinischen Informationen (Rückantworten, auswärtige histologische Befunde) werden zusammen mit den übrigen Daten eines Patienten archiviert
- Für die Datenspeicherung gelten dieselben Grundsätze wie für die Datenspeicherung auf anderen Teilgebieten der Pathologie (Histologie, Autopsie). Erfasst werden ausser Patientendaten Entnahmedatum, Topographie, Diagnose, Abgabedatum, Zweitberichte, korrigierte Berichte, Angaben zur Materialqualität

Zytologischer Bericht

Für die Berichterstattung gelten dieselben Regeln wie für die histologische Befundung. Die Berichte sind klar gegliedert und enthalten je eine gesonderte Rubrik für:

- Patientenidentifikation
- Klinische Angaben
- Datum des Proben-Eingangs
- Datum der Berichterstattung bzw Untersreibung des Berichts
- Topographie (Entnahmeort des Materials)
- Makroskopische Beschreibung mit Anzahl der angefertigten Objektträger
- Mikroskopische Beschreibung
- Diagnose
- Kommentar
- Kurze separate Beurteilung von Materialqualität, Sicherheit der Diagnose, Dignität (gutartig/bösartig)

Allgemeine Empfehlungen

- Bei der Abfassung des Berichtes sollen frühere Befunde/Präparate vorliegen und mitberücksichtigt werden
- Alle Diagnosen werden als Klartextdiagnosen formuliert
- Bei der Abfassung der zytologischen Diagnosen wird grundsätzlich die auch in der Histologie übliche Terminologie verwendet
- Nachträglich erhobene Befunde werden in einem ergänzenden Zweitbericht dem Einsender mitgeteilt
- Ergeben sich neue Aspekte, die eine Korrektur eines Berichtes erforderlich machen, ergeht an den Einsender ein korrigierter Bericht
- Für die kodierte Befundspeicherung im EDV-System wird SNOMED empfohlen, das individuelle Anpassungen zulässt
- Mit Ausnahme der unauffälligen Befunde in der gynäkologischen Vorsorgezytologie sollen alle Berichte von Arzt/Ärztin unterschrieben werden
- Bei unauffälligen Befunden in der gynäkologischen Vorsorgezytologie wird die Signatur des Berichtes durch eine(n) zur Supervision des Screening berechnigte(n) BMA als ausreichend betrachtet
- Die Verantwortung für den Inhalt der Berichte liegt in jedem Falle beim Arzt bzw. bei der Ärztin

Spezielle Empfehlungen zur gynäkologischen Zytologie

- In der gynäkologischen Zytologie wird die Klassierung der Befunde nach Bethesda 2001 empfohlen. Fakultativ kann zusätzlich die Klassifikation nach München II und/oder nach Papanicolaou (modifiziert) angegeben werden. Empfehlungen für Nachkontrollen und HPV Untersuchungen gemäss publizierten Empfehlungen (siehe Bethesda Consensus Guidelines 2006 und aktualisierte Empfehlungen der SGGG 2004)
- NB: Die Bethesda-Klassifikation (z. B. LSIL/HSIL) gilt nur für die Zytologie und soll nicht für histologische Veränderungen verwendet werden

Qualitätsmanagement**Zytologische Diagnose**

- Um den Vergleich zwischen zytologischem und histologischem Befund zu erleichtern, sollen zytologisches und histologisches Untersuchungsmaterial wenn möglich an dasselbe Institut/Labor gesandt werden
- Wo dies nicht möglich ist, soll für die Kontrolle von positiven Zytologiebefunden vom Einsender eine Kopie der nachfolgenden histologischen Befunde angefordert werden
- Dem zytologischen Laboratorium sollen die zur Kontrolle der zytologischen Befunde notwendigen histologischen Schnitte auf Anforderung zur Verfügung gestellt werden
- Bei Nichtübereinstimmung von zytologischer und histologischer Diagnose sollen alle relevanten zytologischen Präparate nachuntersucht werden
- Durch die Nachprüfung aufgedeckte Diskrepanzen werden dem Kliniker mitgeteilt
- Jede relevante klinische Information soll vom Einsender an das Zytologielabor weitergeleitet werden

- Klinisches Feed-Back und auswärts erhobene histologische Befunde werden regelmässig in das EDV-System eingegeben und stehen für das IQM zur Verfügung

Prüfung des labortechnischen Standards

- Fixation, Ausstrichtechnik und Färbequalität sollen durch TeamleiterIn/ CheflaborantIn oder durch Arzt/Ärztin regelmässig und standardisiert überprüft werden
- Teilnahme an externen Ringversuchen (zum Beispiel zur Qualitätsüberprüfung von immunzytochemischen Färbungen) wird empfohlen
- Das Ergebnis soll protokolliert und der jährlich zu erstellenden QM-Dokumentation angefügt werden
- Die Bearbeitungsdauer (Eingangs- bis Berichtsdatum) sind mittels EDV-System abruf- und überprüfbar

Jährlicher Qualitätsreport

Jedes Labor ist gehalten, alljährlich einen Qualitätsreport zu erstellen.

Dieser soll enthalten:

- Zahl der MitarbeiterInnen (Ärzte/Ärztinnen, BMA, andere)
- Zahl der zytologischen Einsendungen
- Zahl der bearbeiteten Ausstriche
- Anzahl Spezialuntersuchungen
- Liste der gestellten Diagnosen
- Protokolle der regelmässigen Prüfungen der Laborstandards
- Liste der festgestellten Mängel und Massnahmen zu ihrer Beseitigung. Die IQM-Dokumentation wird für mindestens 10 Jahre aufbewahrt
- Falsch-positive und falsch-negative Diagnosen sollen an dem Mehrfachbetrachter-Mikroskop mit allen BMA gemeinsam besprochen werden

Anforderungen an den Einsender

Vom Einsender sind folgende Daten zu verlangen:

- Adresse der Klinik/Praxis, Telefonnummer
- Patientenidentifikation (Name, Mädchenname, Vorname, vollständiges Geburtsdatum, Geschlecht, Privatanschrift, Krankenkasse)
- Entnahmedatum, Topographie, Art des Materials.
- Adressaten von Berichtskopien
- Angaben zur Anamnese
- Angaben über frühere zytologische oder histologische Untersuchungen
- Chemo-, Radiotherapie
- Relevante Daten bildgebender Verfahren
- Klinische Diagnose, Differentialdiagnose
- Fragestellung

Für gynäkozytologische Untersuchungen sind zusätzlich folgende

Angaben notwendig:

- Letzte Menstruation
- Blutungsanamnese
- Vorausgegangene Hormonbehandlung, Intrauterin-Pessar
- bei Gravidität Schwangerschaftswoche

Checkliste zur Herstellung zytologischer Ausstriche und spezielle Hinweise

Die Sensitivität der zytologischen Untersuchung hängt ab von

- Qualität der Ausstriche (Fixation!)
- Qualität des Screening
- Repräsentativität des Materials
- Anzahl der Ausstriche

Für die verschiedenen zytologischen Materialproben gelten folgende Minimalanforderungen:

Gynäkologische Abstriche

- Für den Abstrich Verwendung eines Spatels oder einer Bürste
- Bei Jahreskontrollen endo- und ektozervikale Fraktion auf einem Ausstrich
- Bei Wiederholungsabstrichen wegen eines pathologischen Befundes Abstrich der äusseren Portio und aus der Endozervix getrennt
- Technik: konventionelle Ausstriche oder flüssigkeitsbasierte Präparation
- Flüssigkeitsbasierte Präparation (z. B. ThinPrep™, Surepath™)
- Vorteile: Standardisierung. Erlaubt reflexartige HPV Testung. Weniger nicht beurteilbare Abstriche
- Nachteile: höhere Kosten. Derzeit nicht obligat vergütet durch Krankenkassen
- Färbung: Papanicolaou

Sputum

- 2–4 Ausstriche aus verschiedenen Stellen der Sputumprobe
- Färbung: Papanicolaou. Zusatzfärbungen siehe Bronchialsekret
- Deckglas 24 × 50 mm

Bronchialsekret

- Flüssigkeiten von Bronchialspülungen zuerst zentrifugieren
- Drei Ausstriche. Getrennt eingesandte Proben eines Patienten müssen getrennt behandelt werden
- Färbung: Zum Tumorzellnachweis Papanicolaou. Zusätzlich je nach Fragestellung Spezialfärbungen: Grocott (Pilze und Pneumozysten), Ziehl-Neelsen (Mykobakterien), MGG (Bakterien und eosinophile Granulozyten), Gram (Bakterien) der Berliner Blau (Eisen; auch noch nachträglich über Papanicolaou möglich)
- Deckglas 24 × 50 mm

Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

- Zentrifugation, Herstellung einer Zellsuspension aus dem Sediment
- Bestimmung der Zellzahl in der Suspension

Konventionelle Untersuchungen

- Zwei konventionelle Ausstriche Papanicolaou, 1 Ausstrich MGG
- Bei Infektsuche zusätzlich 2 Papanicolaou-Ausstriche, 1 Ausstrich Grocott, 1 Ausstrich Ziehl-Neelsen (ZN geht auch an vorher Papanicolaou-gefärbten Präparaten), evtl. weitere Ausstriche für CMV-Nachweis etc.
- Deckglas 24 × 50 mm
- Differentialzellbild

Spezialuntersuchungen:

- Zytospinpräparate (Aufbewahrung bei -70° C)
- Bei entsprechender Fragestellung Differenzierung von Lymphozytensubpopulationen mittels Immunzytochemie: z.B. CD1a, CD2, CD3, CD4, CD8, CD20). Alternative: FACS (fluorescence activated cell sorting)
- Immunfluoreszenz für Erregerdiagnostik, z.B. Pneumocystis, CMV, RSV, Legionella pneumophila
- Fluoreszenzfärbung Auramin/Rhodamin: Mykobakterien (weniger aufwändig als ZN-Färbung)

Ergusspunktate

- Auf der Einsendung des gesamten Punktats bestehen
- Grosse Punktate in 2 Schritten zentrifugieren
- 2–3 Ausstriche Papanicolaou, ev. 1 Ausstrich MGG. Eventuell auch mehr Ausstriche für immunzytochemische Untersuchung herstellen; diese nicht nach MGG färben!
- Deckglas 24×50 mm
- Restsediment bei vermuteter oder bekannter Pleurakarzinose zu einem Zellblock verarbeiten (s. unten)

Urin und Harnblasenspülflüssigkeit

- Je nach Menge 1 oder $2 \times$ zentrifugieren
- Zwei Zytospinpräparate. Alternativ (bei viel Sediment): zwei Ausstriche
- Färbung: Papanicolaou. Für statische Zytometrie Feulgen
- Deckglas 24×50 mm

Liquor cerebrospinalis

- 1–2 Zytospinpräparate
- Färbung: In der Regel MGG. Papanicolaou für nachfolgende Immunzytochemie besser geeignet

Feinnadelpunktate

- Technik: siehe Film (Die Feinnadelpunktion, CD-ROM, EMH Schweizerischer Ärzteverlag 2004, Dauer: 12 Min.; ISBN 978-3-7965-2160-7)
- Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn die FNPs von Zytopathologen selbst durchgeführt werden, nach Möglichkeit ultraschallgesteuert
- Empfohlen ist die Instruktion der punktierenden Kliniker anderer Fächer (Radiologen, Gynäkologen, ORL-Ärzte) und Unterstützung bei Anfertigung der Ausstriche durch BMAs
- Färbung: Papanicolaou, evtl MGG (Schilddrüse, Lymphknoten) oder DiffQuick (Speicheldrüsen, Weichteilneoplasien – metachromatische Reaktion der extrazellulären Grundsubstanz)
- Fixation: Generell ist vor Papanicolaou-Färbung sofortige Immersionsfixation in Delaunay'scher Lösung (Aceton + 100% Alkohol 1:1, Zusatz von 0,5 ml 1 M Trichloressigsäure ad 1000.0) der Sprayfixation vorzuziehen. Sie ist leichter und rascher zu handhaben, vermeidet Trocknungsartefakte und ist in den meisten Fällen die beste Voraussetzung für nachträgliche immunzytochemische Reaktionen. – MGG-Färbung geht auch an trocken fixierten Präparaten

- Deckglas 24 × 50 mm
- Optional: Anfertigung von Zellblöcken aus einem Teil des Punktates («Ministanze»). Ermöglicht breite Palette an Zusatzuntersuchungen (siehe unten).

Zusatztechniken für spezielle Fragestellungen

Laser Mikrodissektion

- Anreicherung von Tumorzellen für PCR-basierte Untersuchungen (z. B. EGFR Gensequenzierung bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen)
- Arcturus System (Arcturus Engineering, Mountain View, CA). Prinzip: Transfer von Zellen mittels Hitze auf einen «Stempel» am Röhrchendeckel
- PALM MicroLaser Technologies AG (Zeiss): Prinzip: Zellen werden mit Laser disseziert und in den Deckel eines Eppendorfröhrchens katapultiert

Zellblocktechnik

- Fixation von Zellsedimenten in Formalin und Verarbeitung zu einem Paraffinblock

Vorteile:

- Ermöglicht weites Spektrum an immunhistochemischen Untersuchungen an Serienschnitten, analog zur Histologie
- Archivierbarkeit mit optimalem Zellerhalt für nachträgliche Untersuchungen (z. B. prädiktive Markeruntersuchungen)
- Archivmaterial für retrospektive Forschungsprojekte

Die Zellblocktechnik ist eine ergänzende Technik zur konventionellen Zytologie und bietet sich vor allem für zytologische Materialien mit ausreichend Restsediment an (v.a. Ergüsse). Die Zellblocktechnik ist keine Alternative und kein Ersatz für die konventionelle Zytologie. Sie kann vor allem dort eingesetzt werden, wo umfangreiche immunzytochemische Untersuchungen absehbar sind oder wo eine Archivierung von Tumormaterial für spätere diagnostische oder prädiktive Bedürfnisse sinnvoll erscheint.

Schnellbeurteilung vor Ort («rapid on-site evaluation», ROSE)

Die rasche Schnellbeurteilung von zytologischen Ausstrichen kann den diagnostischen Ertrag von Feinnadelpunktaten in ausgewählten Situationen erheblich verbessern. Anhand einer Schnellfärbung (bevorzugt Papanicolaou oder Hämatoxylin-Eosin) kann die Repräsentativität der Präparate noch während der Punktionssitzung bestimmt oder (bei Verfügbarkeit eines Zytologen / einer Zytologin) bereits eine affirmative Diagnose gestellt werden. ROSE wird vor allem bei endoskopischen, ultraschallgesteuerten FNPs empfohlen. Für die Schnellbeurteilung der Repräsentativität können erfahrene BMAs eingesetzt werden.

Flüssigkeitsbasierte Zytologie (liquid-based cytology; LBC) in der extragenitalen Zytologie

Die LBC kann auch in der extragenitalen Zytologie eingesetzt werden. Ein genereller Einsatz wird nicht empfohlen. Ihre Vor- und Nachteile sind im Einzelfall gegeneinander abzuwägen:

Vorteile:

- Einfacher Transport von Proben externer Einsender
- Bessere Standardisierung, weniger Fixationsartefakte, weniger Präparate, sauberer Präparatehintergrund
- Restmaterial verfügbar für molekulare Zusatzuntersuchungen (Immunzytochemie, FISH, PCR)
- Zellen bleiben in der Lösung bei Raumtemperatur 3 Wochen (CytoRich® Lösung) bis 3 Monate (PreservCyt® Lösung) gut erhalten

Nachteile:

- Veränderte Zytomorphologie und Zellarchitektur im Vergleich zum konventionellen Präparat
- Verlust von diagnostisch relevantem Hintergrundmaterial (z. B. Kolloid, Nekrosematerial)
- Keine sofortige on-site Beurteilung möglich
- Höhere Kosten

Die LBC kann vor allem in folgenden Situationen sinnvoll sein:

- Absehbare Zusatzuntersuchungen (FNP Lymphknoten bei Lymphomverdacht, ER/PR Immunzytochemie auf ER/PR beim Mammakarzinom)
- Bei Einsendern mit qualitativ minderwertigen konventionellen Ausstrichen (z. B. ungenügend fixierte FNPs von Mamma oder Schilddrüse)

Immunzytochemie

- Indikationen: grundsätzlich dieselben wie in der Histologie
- Material: Ausstriche, Zytospins, flüssigkeitsbasierte Präparate (LBC), Papanicolaou gefärbt oder ungefärbt (je nach Fragestellung und Antikörper)

Immunphänotypsierung mittels Fluorescence activated cell sorting (FACS)

- Charakterisierung von nicht-blastären lymphatischen Proliferationen an Zellsuspensionen von FNPs (hauptsächlich Lymphknoten) und Flüssigkeiten (Ergüsse, BAL, Liquor)
- Unterscheidung zwischen reaktiven Prozessen und neoplastischen B-Zell-Proliferationen mittels Antikörperreaktionen gegen die oberflächlichen Lambda und Kappa Immunglobulin-Leichtketten
- Klonalitätsnachweis für die Diagnose von B-Zell-Lymphomen. Bestimmung des Lymphomtyps anhand des CD5, CD10 und CD23 Expressionsprofils oft möglich (CLL/lymphozytisches Lymphom, Mantelzelllymphom, follikuläres Lymphom, Marginalzonenlymphom)

- Besonders wertvoll zum Ausschluss eines indolenten Lymphoms und in der Diagnostik der Lymphomrezidiven, aber auch in der Primärdiagnostik einsetzbar
- FACS Analyse ungeeignet für die Diagnostik von blastären Lymphomen, Morbus Hodgkin und T-Zell-Lymphomen

Quantitative DNS Zytometrie

Indikationen:

- Als Prognoseparameter und für ein objektives Grading bei malignen Tumoren (z.B. Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Urothelkarzinom, Schilddrüsenkarzinome)
- Zur Prognosebeurteilung (Beurteilung des Aggressionspotentials) bei Ovar-tumoren von borderline Malignität und Schilddrüsenneoplasien
- Dignitätsbestimmung oder Objektivierung der zytomorphologischen Malignitätsdiagnose von atypischen Zellen (Differentialdiagnose zu reaktiven Zellveränderungen) aus dem Plattenepithel (z.B. Bürstenabstriche der Mundhöhle, Zervix uteri) und Zylinderepithel (z.B. Gallengänge, Pankreasgang, Barrett-Oesophagus)

FISH (Fluoreszenz in situ Hybridisierung)

- Grundsätzlich gelten in der Zytologie dieselben Indikationen wie in der Histologie
- Dazu gehören u. a. die Untersuchung auf Translokationen (Lymphome und Sarkome) und Amplifikationen (z.B. HER2 beim Mammakarzinom und NMYC beim Neuroblastom)

Spezielle FISH Anwendungen in der Zytologie:

- UroVysion® in der Harntraktzytologie. Hauptindikation: Abklärung von unklaren zytologischen Atypien (z. B. nach intravesikaler BCG Behandlung)
- LA Vysion® in der Lungenzytologie. Indikation: Abklärung von unklaren zytologischen Atypien

HPV Diagnostik in der gynäkologischen Vorsorgezytologie

- Technik: Polymerase Kettenreaktion (PCR) oder Hybrid Capture® 2 DNA Test
- Indikation: Empfohlen bei ASC (ASC-US und ASC-H) und AGC.
Fakultativ: bei Frauen >30–35 Jahre mit LSIL

Literatur**Extragenitale Zytologie**

Spieler, P., Ammann, M., Schöneegg, R.: Die Feinnadelpunktion. Kleiner Eingriff – grosse diagnostische Aussagekraft. Aspekte einer minimal invasiven Diagnosemethode. *Pathologe*. 2007 Sep;28(5):325–33.

Coindre, J. M., Blanc-Vincent, M. P., Collin, F., Mac Grogan, G., Balaton, A., Voigt, J. J.: FNCLCC; Standards, Options and Recommendations; Ligue Contre le Cancer; Fédération Hospitalière de France; FNCHRU; Fédération Française de Cancérologie. [2001 Standards, Options and Recommendations: practice guidelines for difficult diagnoses in surgical pathology or cytopathology in cancer patients. *Ann Pathol*. 2003 Oct;23(5):460–70.

Layfield, L. J., Elsheikh, T. M., Fili, A., Nayar, R., Shidham, V.: Papanicolaou Society of Cytopathology. Review of the state of the art and recommendations of the Papanicolaou Society of Cytopathology for urinary cytology procedures and reporting: the Papanicolaou Society of Cytopathology Practice Guidelines Task Force. *Diagn Cytopathol*. 2004 Jan;30(1):24–30.

SGPath: Empfehlungen der SGPath bezüglich Besitzverhältnisse des Untersuchungsgutes, Archivierung und Datenschutz (Beschluss 18.1.1994). Erhältlich durch Sekretär der SGPath (1994).

Brit Soc Clin Cyt: Recommended code of practice for laboratories providing a cytopathology service 1997. *Cytopathology* 8, Suppl. 1, 1–26 (1997).

Zweifel, R., Stamm, B.: Erfahrungen mit dem Zellblock in der zytologischen Routinediagnostik. *Schweiz Med Forum* 2007;7:548–551.

Hoda, R. S.: Non-gynecologic cytology on liquid-based preparations: A morphologic review of facts and artifacts. *Diagn Cytopathol*. 2007 Oct;35(10):621–634.

Ylagan, L. R., Zhai, J.: The value of ThinPrep and cytospin preparation in pleural effusion cytological diagnosis of mesothelioma and adenocarcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2005 Mar;32(3):137–44.

Bubendorf, L., Grote, H. J., Syriänen, K. Molecular Techniques. In: *Comprehensive Cytopathology*, 3rd Edition. Marluce Bibbo and David Wilbur (Eds). Elsevier, London. In Press.

Savic, S., Bubendorf, L.: Fluoreszenz in situ Hybridisierung: eine neue diagnostische Dimension in der Zytologie. *Pathologe*. 2007 Sep;28(5):384–392.

Diacon, A. H., Schuurmans, M. M., Theron, J., Louw, M., Wright, C. A., Brundyn, K., Bolliger, C. T.: Utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirates. *Respiration*. 2005 Mar–Apr;72(2):182–8.

Eloubeidi, M. A., Tamhane, A., Jhala, N., Chhieng, D., Jhala, D., Crowe, D. R., Eltoun, I. A.: Agreement between rapid onsite and final cytologic interpretations of EUS-guided FNA specimens: implications for the endosonographer and patient management. *Am J Gastroenterol*. 2006 Dec;101(12):2841–7.

Zhu, W., Michael, C. W.: How important is on-site adequacy assessment for thyroid FNA? An evaluation of 883 cases. *Diagn Cytopathol*. 2007 Mar;35(3):183–6.

Böcking, A.: Standardisierte Befunderstellung in der extragenitalen Zytologie. *Pathologe* 19, 235–258 (1998).

Gynäkologische Zytologie

Wright, T. C. Jr., Massad, L. S., Dunton, C. J., Spitzer, M., Wilkinson, E. J., Solomon, D.: For the 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis*. 2007 Oct;11(4):201–22.

Arbeitsgruppe «Guideline Zervixabstriche» der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Guideline zum Vorgehen bei suspektem und positivem zytologischem Abstrich der Cervix Uteri. *Schweizerische Ärztezeitung* 2003;84:82–92. Überarbeitete Fassung 2004, Version 2.4 www.sggg.ch/D/guidelines/index.asp

Jones, B. A.: Rescreening in gynecologic cytology. Rescreening of 8096 previous cases for current low-grade and indeterminate-grade squamous intraepithelial lesion diagnoses – a College of American Pathologists Q-Probes study of 323 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 120, 519–22 (1996).

Diehl, A. R., Prolla, J. C.: Rapid rescreening of cervical smears for internal quality control. *Acta Cytol* 42, 949–53 (1998).

URL's mit Empfehlungen anderer Gesellschaften

NCI Bethesda 2001 System Web Atlas: <http://nih.techriver.net/>

Bethesda 2001 terminology: <http://bethesda2001.cancer.gov/terminology.html>

Papanicolaou Society of Cytopathology: <http://www.papsociety.org>

American Society of Cytopathology: <http://www.cytopathology.org>

Société Française de Cytologie Clinique: http://www.francesfcc.org/recommandations_049.htm

H. R. Zenklusen

Chirurgische Pathologie

Entnahme, Asservierung, Identifikation und Transport des Materials

Eine qualitativ optimale pathologisch-anatomische Untersuchung ist abhängig von einer korrekten chirurgischen oder endoskopischen Biopsieentnahme. In Merkblättern, die den Klinikern abgegeben werden, soll über die Art der Biopsieentnahme, Fixation, Markierung des Materials, Beschriftung, Vorschriften für den Transport und notwendigen klinischen Angaben informiert werden.

Entnahme und Markierung des Materials

Eine Gewebsentnahme für eine histopathologische Untersuchung soll nach Möglichkeit repräsentativ für die klinisch beobachtete Läsion sein. Das Material soll nicht fragmentiert oder eingeschnitten werden und vollständig an den Pathologen geschickt werden. Falls ein Teil des Materials für Forschungszwecke oder spezielle Untersuchungen an ein anderes Laboratorium gehen soll, muss die Aufteilung des Materials im Pathologischen Institut durch einen Pathologen erfolgen. Für Forschungszwecke abgegebenes Material muss von der Untersuchungsstelle zurückgefordert werden können, falls der Fall wegen Unvollständigkeit des Untersuchungsmaterials nicht abgeschlossen werden kann.

Für gezielte Gewebsentnahmen oder solche, die eine räumliche Orientierung erlangen, muss der Chirurg das Exzizat markieren, z. B. mit verschiedenen langen Fäden, um so dem Pathologen eine dreidimensionale Orientierung am Präparat zu ermöglichen. Die Markierungen müssen vom Chirurgen auf dem Einsendeformular beschrieben oder auf einer Skizze eingezeichnet werden.

Asservierung / Fixation

Für gewisse Spezialuntersuchungen (Molekularbiologie, Immunfluoreszenz, Zytogenetik, Zytometrie etc.) muss das Material frisch und unfixiert an das Institut für Pathologie geschickt werden. In einem Merkblatt sollen die besonderen Situationen, bei denen solche Zusatzuntersuchungen angezeigt sind, für den Kliniker aufgelistet werden. Dieses soll auch den Namen einer kompetenten Kontaktperson enthalten, die den Einsender über die Indikationen einer Spezialuntersuchung und die hierfür notwendigen Voraussetzungen orientieren kann.

Wenn das Material gleich nach Entnahme fixiert wird, ist auf ein optimales Verhältnis zwischen Fixationslösung (10 Volumenteile) und Gewebe (1 Volumenteil) zu achten. Das Standard-Fixationsmittel ist 4 %iges gepuffertes Formalin. Für gewisse Biopsien (z. B. Niere, Hoden) sind spezielle Fixationslösungen notwendig. Diese sind auf dem Merkblatt für den Einsender aufzuführen.

Falls Gewebeproben falsch fixiert, unfixiert (NaCl), fixiert statt frisch oder umgekehrt eingeschickt werden, muss dies bei der Annahme vermerkt werden. Im histopathologischen Bericht muss darauf eingegangen und der Einsender auf das korrekte Prozedere aufmerksam gemacht werden.

Transport

Die Modalitäten für einen Transport von unfixiertem Frischgewebe (spitalinterner Transportdienst, Rohrpost, Taxi etc.) müssen zwischen dem Einsender und dem Pathologen abgesprochen sein. Die Verantwortung für einen möglichst raschen Transport liegt beim Einsender. Bei Material, das zu spät eintrifft, müssen Datum und die genaue Ankunftszeit im Institut registriert werden.

Identifizierung des Materials

Die Verantwortung für eine korrekte Bezeichnung des Materials liegt beim Einsender, der die Gewebsentnahme vorgenommen hat. Jeder Behälter mit Gewebeproben muss mit folgenden Angaben etikettiert werden:

- Name, Vorname(n)
- Vollständiges Geburtsdatum
- Bei mehreren Proben vom gleichen Patienten alphabetischer oder numerischer Index
- Entnahmestelle (ausgeschrieben)

Im Einsendeformular muss jede Probe mit dem gleichen Buchstaben oder der gleichen Zahl, wie sie auf dem Behälter angeschrieben wurde, unter Angabe der Art der Gewebeprobe aufgeführt sein.

Angaben des Auftraggebers (Auftragsformular)

Zu jeder pathologisch-anatomischen Untersuchung gehört ein vollständig ausgefülltes Einsendeformular (Auftragsformular für eine pathologisch-anatomische Untersuchung). Falls für eine Untersuchung mehrere Gewebeproben entnommen werden, genügt ein Formular. Jede einzelne Probe muss aber eindeutig identifiziert, numeriert und auf dem Einsendeformular erwähnt werden. Alle Informationen auf dem Einsendeformular müssen mit den Angaben auf den Behältern übereinstimmen.

Das Einsendeformular muss folgende Angaben enthalten:

- Name (auch Mädchenname) und Vorname des Patienten
- Geschlecht
- Vollständiges Geburtsdatum
- Patientennummer (bei Spitalpatienten)

- Privat- und Spitaladresse des Patienten
- Datum und Uhrzeit der Gewebsentnahme
- Angaben zu Anamnese, Klinik und Labor
- Klinische Diagnose oder Differentialdiagnose
- Entnahmestelle und Art des Materials
- Resultate früherer histopathologischer oder zytologischer Untersuchungen
- Fragestellung an den Pathologen
- Erwähnung allfälliger infektiöser Risiken (spezielle Kennzeichnung des Formulars)
- Name, Adresse und Telefonnummer des Einsenders
- Name des oder der behandelnden Aerzte

Die Einsendeformulare müssen solange archiviert werden, wie es die kantonalen Vorschriften verlangen.

Empfang und Übernahme des Materials durch den Pathologen

Die Annahmezeiten müssen geregelt sein und den Auftraggebern auf entsprechenden Merkblättern bekannt gegeben werden. Annahmen von Untersuchungsmaterial ausserhalb der regulären Oeffnungszeiten müssen zwischen dem Einsender und einem Pathologen für den Einzelfall abgesprochen werden.

Nach Empfang des Untersuchungsmaterials an einem hierfür klar bezeichneten Ort, ist der Pathologe für dieses verantwortlich. Er kann jedoch die Annahme verweigern, wenn die oben erwähnten Bedingungen nicht erfüllt sind (z. B. kein oder unvollständig ausgefülltes Einsendeformular, Material ungenügend gekennzeichnet oder Behälter nicht oder ungenügend beschriftet). Die Entscheidung eine Annahme zu verweigern, muss von einem Pathologen getroffen werden. Vorgängig soll der Auftraggeber informiert werden. Falls die gewünschten Informationen nicht geliefert werden, wird das Material an den Einsender zurückgeschickt. Fälle, deren Annahme verweigert wurde, müssen unter Angabe der Gründe registriert werden.

Sobald der Fall akzeptiert ist, wird er mit einer Nummer (Probennummer) versehen. In der Regel erhält jede Entnahmestelle eine eigene Probennummer. Pro Patient können deshalb mehrere Nummern vergeben werden. Datum und Zeit des Eingangs im Institut müssen registriert werden.

Qualitätskontrolle der Einsendungen

Alle Fälle, die in Bezug auf Art der Entnahme, Fixation, Transport oder Identifikation beanstandet werden müssen, sollten gesondert registriert werden.

Die Einsendeformulare müssen systematisch in Bezug auf ihre Vollständigkeit überprüft werden. Falls vom gleichen Einsender wiederholt ungenügende Angaben gemacht werden, soll dieser durch den Institutsvorsteher schriftlich darüber orientiert werden. Der Einsender muss infektiöse Krankheiten (HIV, Hepatitis, Tuberkulose, etc.) speziell vermerken.

Schnellschnittuntersuchungen

Indikation

Die Indikationen sind:

- Histopathologische Diagnose während der Operation, um das operative Vorgehen festzulegen
- Untersuchung von Resektionsflächen in Bezug auf Tumorfreiheit
- Entscheid ob das eingesandte Material in Bezug auf Quantität und Qualität für eine spätere definitive Diagnose am Einbettschnitt genügt
- Gewinnung von Frischmaterial für Spezialuntersuchungen
- Gewebeidentifizierung

Das Resultat einer Schnellschnittuntersuchung ist abhängig von einer korrekten Indikationsstellung, der Qualität der klinischen Information, einer klaren Fragestellung des Auftraggebers, der Qualität des entnommenen Gewebes und der fachlichen Kompetenz des Pathologen.

Das Vorgehen bei einer Schnellschnittuntersuchung soll im Institut schriftlich festgehalten sein. Dazu gehören Anweisungen für die Identifikation und Wahl der zu untersuchenden Gewebprobe(n) sowie Gefrieren, Schneiden und Färben des Materials. Es soll auch angegeben werden, wie das Resultat der Untersuchung schriftlich festzuhalten und dem Einsender mitzuteilen ist.

Entnahme, Asservierung, Identifikation und Transport des Materials

In Bezug auf die **Entnahme** gilt das oben Gesagte. Die Angaben des Chirurgen sind in Bezug auf Orientierung am Exzusat und Wahl der zu untersuchenden Gewebspartie(n) durch den Pathologen besonders wichtig. Das Material für eine Schnellschnittuntersuchung sollte nach Möglichkeit kein Knochengewebe enthalten.

Die für eine Schnellschnittuntersuchung bestimmten Gewebe müssen im Frischzustand möglichst rasch in das Institut für Pathologie geschickt werden. Wenn der Transport länger als ein paar Minuten dauert, soll das Gewebe trocken in einem Behälter auf schmelzendem Eis transportiert werden. Unsachgemäß eingeschicktes Material muss protokolliert werden.

In Bezug auf den Transport gilt das oben Gesagte: Der Auftraggeber notiert die Abgangszeit der Probe aus dem Operationsaal, der Empfänger die Ankunftszeit in der Pathologie. Abnorm lange Transportzeiten werden registriert.

In Bezug auf die Identifikation des Materials gilt das oben Gesagte: Ein vollständig ausgefülltes Einsendeformular gemäss den Empfehlungen muss in jedem Fall das Untersuchungsmaterial begleiten. Auf dem Formular muss ausdrücklich vermerkt werden, dass es sich um eine Schnellschnittuntersuchung handelt. Es kann hierfür auch ein speziell konzipiertes Einsendeformular geschaffen werden (**siehe Anhang 1**).

Für jede Schnellschnittuntersuchung sind folgende Angaben unerlässlich:

- Anamnese und klinische Diagnose
- präzise Fragestellung des Chirurgen
- Angabe über ein mögliches Infektionsrisiko
- Frühere pathologisch-anatomische (inkl. zytologische) Untersuchungen/Diagnosen
- Telefonnummer des Auftraggebers

Der Pathologe kann die Durchführung einer Schnellschnittuntersuchung verweigern, falls die oben erwähnten Bedingungen nicht erfüllt sind (z. B. kein oder unvollständig ausgefülltes Einsendeformular, Untersuchungsmaterial ungenügend bezeichnet oder Behälter ungenügend etikettiert, falsche Indikationsstellung). In diesem Fall nimmt er sofort mit dem Einsender Kontakt auf, um sich die fehlenden Informationen zu beschaffen oder die Indikationsstellung zu diskutieren. Der Entschluss auf eine Schnellschnittuntersuchung zu verzichten muss gemeinsam vom Pathologen und dem Auftraggeber gefasst werden. Fälle, bei denen eine Schnellschnittuntersuchung verweigert wurde, müssen unter Angabe der Gründe registriert werden.

Die Voraussetzungen, die für die Annahme einer Schnellschnittuntersuchung während und ausserhalb der Oeffnungszeiten des Instituts erfüllt sein müssen, sollen definiert und dem Einsender bekanntgegeben werden (z. B. durch Versand eines entsprechenden Merkblattes).

Arbeitsplatz

Für die Schnellschnittuntersuchungen muss ein hierfür geeigneter, sauberer und genügend grosser Arbeitsplatz mit guter Beleuchtung zur Verfügung stehen. Die Arbeitsfläche darf nicht porös sein und muss leicht desinfiziert werden können. Das Instrumentarium umfasst ein Dissektionsbesteck, Massstab, Waage, eine Gefrier-einrichtung, einen Kryostaten und Färbelösungen. Kulturmedien und Fixationslösungen für Spezialuntersuchungen (z. B. Glutaraldehyd) sollen in Reichweite sein. Der Arbeitsplatz wird von einer hierfür verantwortlichen Person regelmässig gewartet und desinfiziert. Diese kontrolliert auch das Instrumentarium auf Vollständigkeit. In einem Arbeitsheft wird laufend notiert, wann die Reinigung des Arbeitsplatzes und des Kryostaten und die Erneuerung der Färbelösungen (in der Regel einmal täglich) erfolgte.

Makroskopische Beurteilung von Schnellschnittmaterial

Die Beschreibung des makroskopischen Befundes erfolgt durch einen erfahrenen Pathologen. Diese ist Bestandteil des definitiven Berichtes. Der verantwortliche Pathologe entscheidet, ob aufgrund des makroskopischen Befundes eine sichere Diagnose abgegeben werden kann. In diesem Fall erfolgt anstelle der Schnellschnittuntersuchung eine übliche histologische Aufarbeitung.

Der verantwortliche Pathologe entscheidet, ob ein Teil des Materials für Spezialuntersuchungen (z. B. Mikrobiologie, Molekularpathologie, Elektronenmikroskopie etc.) asserviert werden soll. Bei Bedarf erstellt der Verantwortliche Pathologe Tupfpräparate für zytologische Untersuchungen und/oder für spezielle Zusatzanalysen (z. B. Zytometrie).

Kryostatschnitte

Die Kryostatschnitte müssen durch eine erfahrene Person hergestellt werden. Der Pathologe beurteilt die Qualität der Schnitte und entscheidet, ob weitere Schnitte auf gleichem Niveau oder tiefer (Stufenschnitte) erforderlich sind.

Auf Objektträgern mit Gefrierschnitten einer Schnellschnittuntersuchung müssen mittels einer nicht abwischbaren Schrift die Probennummer (und allenfalls der Patientennamen) angebracht werden. Es ist besonders darauf zu achten, dass es zu keiner Verwechslung von Proben kommt.

Mikroskopische Beurteilung der Schnellschnitte

Die Beurteilung erfolgt durch einen erfahrenen Pathologen, der über die klinischen und – falls vorhanden – auch über frühere histopathologische oder zytologische Befunde orientiert ist. Letztere müssen ihm unbedingt vom Einsender mitgeteilt werden. Wenn die Beurteilung unsicher ist, soll ein zweiter erfahrener Pathologe zugezogen werden, falls ein solcher im gleichen Haus vorhanden ist (allenfalls auch durch moderne «telepathologische Konsultation»). Eine Diagnose soll nur abgegeben werden, wenn in Bezug auf die Interpretation keine Zweifel bestehen. Ist diese unsicher, muss die definitive Diagnose zurückgestellt werden. In diesem Fall wird dem Einsender mitgeteilt, weshalb keine sichere Diagnose gestellt werden kann. An ihrer Stelle wird eine deskriptive Diagnose oder Differentialdiagnose abgegeben.

Übermittlung des Resultates

Das Resultat der Schnellschnittuntersuchung muss raschmöglichst direkt dem Chirurgen und nicht via Personal des Operationssaales mitgeteilt werden. Falls der Chirurg nicht direkt erreichbar ist, kann das Resultat einem anderen an der Operation beteiligten Arzt (z. B. Anästhesie-Arzt) mitgeteilt werden. Die Mitteilung kann direkt mündlich, per Telefon oder Interphon, erfolgen. Der Pathologe, der das Resultat durchgibt, gibt seinen Namen bekannt. Er nennt den Namen des Patienten, die Art des untersuchten Gewebes und die Diagnose. Der Chirurg gibt seinen Namen ebenfalls bekannt und bestätigt den Empfang der Mitteilung, indem er die durchgegebene Diagnose wiederholt.

Die Diagnose der Schnellschnittuntersuchung, der Name des Berichtempfängers und die Zeit zu welcher diese abgegeben wurde, werden sofort auf dem Auftragsformular notiert. Die Schnellschnittdiagnose muss auch im definitiven Bericht erwähnt werden.

Archivierung

Die histologischen Schnittpräparate einer Schnellschnittuntersuchung werden nach den gleichen Prinzipien archiviert, wie dies für die definitiven gilt. Der Rest des gefrorenen Materials wird fixiert und für die definitive Beurteilung in Paraffin eingebettet.

Qualitätskontrolle (siehe auch Extrakapitel)

Die Qualität der Schnellschnittuntersuchung muss in Bezug auf korrekte Indikationsstellung, Dauer der Untersuchung und Qualität der Diagnose beurteilt werden.

Die Indikationen für eine Schnellschnittuntersuchung sind unter B1 aufgeführt. Der Chirurg ist verantwortlich für eine korrekte Indikationsstellung. Der Pathologe hat darüber zu wachen, dass sich der Chirurg an die genannten Kriterien hält. Eine Schnellschnittuntersuchung kann vom Pathologen verweigert werden, wenn dadurch eine definitive Diagnose gefährdet oder verunmöglicht wird oder wenn keinerlei Aussicht besteht, dass eine für den Chirurgen unmittelbar nützliche Diagnose gestellt werden kann.

Eine systematisch und periodisch durchzuführende Kontrolle muss auch folgende Punkte erfassen:

- Korrekte Indikationsstellung durch den Chirurgen, besonders im Hinblick darauf, ob das zu erwartende Resultat einen Einfluss auf die Operationstaktik hätte haben können
- Ob der Pathologe durch die Annahme und Durchführung einer Schnellschnittuntersuchung allenfalls eine definitive Diagnosestellung verunmöglichte

Es ist schwierig festzulegen, wie lange eine Schnellschnittuntersuchung dauern darf. Die Zeit zwischen Ankunft des Materials und Durchgabe der Diagnose soll jedoch periodisch kontrolliert werden. Starke Abweichungen vom mittleren Zeitbedarf müssen abgeklärt und gegebenenfalls präventive Massnahmen ergriffen werden.

Folgende Punkte müssen periodisch und systematisch überprüft werden:

- Stimmen Schnellschnittdiagnose und definitive Diagnose überein oder besteht eine Diskrepanz?
- War eine Diskrepanz von klinischer Bedeutung (relevant oder irrelevant)?
- Was war die Ursache einer relevanten Diskrepanz?
- War ein Hinausschieben der Diagnose gerechtfertigt?

Die häufigsten Ursachen für eine Diskrepanz zwischen Schnellschnittdiagnose und definitiver Diagnose sind:

- Inadäquate Probenentnahme durch den Chirurgen
- Ungenügende klinische Informationen
- Probleme bei der Identifikation des Materials (Verwechslung der Proben im Operationssaal oder im Institut für Pathologie)
- Inadäquate Auswahl der zu untersuchenden Gewebspartie(n) durch den Pathologen (Läsion makroskopisch nicht erkannt, schlechte Auswahl der Probe, Läsion ungenügend erfasst)
- Qualität des Gefrierschnittes ungenügend oder zu wenig tief angeschnitten
- Probleme der Färbung
- Ungenügende oder falsche Interpretation des Befundes durch den Pathologen

Die Diskrepanzen in Bezug auf ihre Auswirkungen auf den Patienten und seine Behandlung können folgendermassen klassiert werden:

- Gering und ohne Konsequenzen für die Behandlung des Patienten
- Gross oder relevant für den Patienten und seine Behandlung

Ein Beispiel für die Qualitätskontrolle der Schnellschnittuntersuchungen findet sich im **Anhang 2**.

Makroskopische und mikroskopische Untersuchung sowie Entnahme von Gewebeblöcken

Grundsätzlich soll alles von einem Patienten stammende Material pathologisch-anatomisch untersucht werden. Die wichtigsten Ausnahmen sind:

- Prothesen und anorganische harte Fremdkörper, die nicht histologisch untersucht werden können
- Zähne (in indizierten Ausnahmefällen nach langer Entkalkung möglich)
- Normales Gewebe, das bei plastischen Operationen entfernt wurde

Makroskopische Untersuchung

Die makroskopische Beurteilung ist ein sehr wichtiger Teil der pathologisch-anatomischen Untersuchung. Sie beinhaltet die Beschreibung des eingesandten Materials, die Wahl der histologisch zu untersuchenden Gewebspartien und der anzuwendenden Techniken. Hierfür brauchen der Pathologe und das technische Hilfspersonal geeignete Räumlichkeiten und technische Mittel, welche den Ergonomie- und Sicherheitsnormen genügen. Schriftliche Instruktionen für den persönlichen Schutz und die Sicherheit am Arbeitsplatz müssen vorhanden sein. Es empfiehlt sich, hierfür die SUVA-Broschüre Arbeitsmedizin Nr. 25 «Verhütung von Berufskrankheiten in pathologisch-anatomischen Instituten und histologischen Laboratorien», Dezember 1993 zu benutzen (Bestell-Nr. 2869/25d). Am Arbeitsplatz muss ein Ventilationsystem für die Eliminierung der Formalindämpfe installiert sein. Es muss eine Liste der für die Untersuchung notwendigen Instrumente und Apparate vorhanden sein. Installationen, Apparate und Instrumente müssen unter der Verantwortung eines Laborchefs periodisch kontrolliert, gereinigt und unterhalten werden. Durchgeführte Kontrollen, Reinigungen und Unterhaltsarbeiten sollen registriert werden.

Die makroskopische Untersuchung muss durch einen erfahrenen Pathologen oder unter seiner Verantwortung durch einen Assistenten durchgeführt werden. Einsendungen bei denen die makroskopische Beurteilung kein spezialisiertes Fachwissen voraussetzt, können von erfahrenen Laboranten/innen verarbeitet werden (z. B. Nadelbiopsien, Prostataresektionsschnitzel).

Schriftliche Anleitungen für die Beschreibung und Aufarbeitung der Operationspräparate sowie für die Entnahme der zu untersuchenden Gewebeproben müssen vorhanden sein. In Check-Listen werden die Minimalanforderungen festgehalten. Diese Anleitungen müssen datiert sein und regelmässig aktualisiert werden. Sie sollen auch Angaben über spezielle Fixationstechniken und die Indikationen für Spezialuntersuchungen (z. B. Immunhistochemie, Elektronenmikroskopie, Zytogenetik etc.) enthalten.

Vor der Aufarbeitung des Materials muss dieses identifiziert und mit den Angaben auf dem Auftragsformular verglichen werden. Wenn eine Diskordanz besteht oder Unklarheiten vorhanden sind, muss der Einsender kontaktiert werden. Nachträglich erhaltene Zusatzinformationen müssen auf dem Einsendeformular schriftlich festgehalten werden.

Die **makroskopische Beschreibung** einer Einsendung muss enthalten:

- Genaue Masse der Exzisate und evtl. vorhandener zusätzlicher Fragmente
- Gewicht (endokrine Organe, Tumoren, Hysterektomiepräparate etc.)
- Anatomische Lokalisation einer Läsion
- Grösse der Läsion
- Beziehung der Läsion zu bestimmten anatomischen Strukturen
- Beschaffenheit der Ober- und Schnittfläche, der Form, Farbe und Konsistenz der Läsion
- Die Art wie eine Läsion anatomische Strukturen verändert
- Beziehung der Läsion zu den Resektionsrändern

Der/die Laborant/in notiert auf einem Laborbegleitformular oder gibt direkt in das EDV-System ein:

- Probennummer
- Entnahmestelle
- Anzahl Gewebepartikel pro Probe
- Vom Pathologen angeordnete Spezialfärbungen
- Untersuchungsmaterial teilweise (es bleibt Restmaterial) oder vollständig eingebettet
- Asservierung von Gewebe für Spezialuntersuchungen
- Fotografische Dokumentation

Es empfiehlt sich interessante, ungewöhnliche oder seltene Präparate für Aus- und Fortbildung sowie im Hinblick auf Publikationen zu fotografieren. Von komplizierten Operationspräparaten sollen Skizzen, Fotokopien oder Fotografien hergestellt werden, auf denen die Entnahmestellen der Gewebeproben eingezeichnet werden können.

Die Gewebeproben sollen in hierfür geeigneten Dimensionen korrekt fixiert werden. Die Qualität der Fixationslösungen muss durch den Laborchef dauernd überwacht werden.

Ort und Anzahl der zu entnehmenden Gewebelöcke aus einem Resektat richten sich nach dem Ziel, sämtliche makroskopisch beschriebenen Befunde sowie die in den Organlisten aufgeführten Mindestanforderungen wie zum Beispiel TNM-Klassifikation und Resektionsränder zu dokumentieren. Die Anzahl Gewebelöcke hängt von der klinischen Fragestellung und Vorgeschichte ab und kann deshalb erheblich variieren (Einfache Reduktionsplastik der Mamma versus Reduktion bei kontralateral diagnostiziertem Mammakarzinom oder präkanzerösen Läsionen). Deshalb wurde in den Organlisten auf eine Empfehlung der Anzahl zu entnehmender Blöcke bewusst verzichtet.

Histologietechnik

Es muss ein Labor zur Verfügung stehen, das über die notwendigen technischen Mittel verfügt um Gewebeproben einzubetten, zu schneiden, zu färben und auf Objektträger aufzuziehen. Diese Einrichtungen müssen den gültigen Ergonomie- und Sicherheitsnormen genügen. Von den Apparaten und Instrumenten des histologischen Labors muss ein Inventar erstellt werden. Die Installationen, Apparate und Instrumente müssen unter der Verantwortung eines Laborchefs periodisch kontrolliert, gereinigt und unterhalten werden. Durchgeführte Kontrollen, Reinigungen und Unterhaltsarbeiten werden registriert.

Alle technischen Anleitungen sollen in einem Laborbuch zusammengefasst werden, welches auch die Empfehlungen für Schutz und Sicherheit am Arbeitsplatz enthalten soll. Potentiell toxische und/oder brennbare Reagenzien/Lösungen müssen als solche bezeichnet und entsprechend den feuerwehrpolizeilichen Vorschriften gelagert werden. Das Personal muss über die Gefährlichkeit der Reagenzien/Lösungen und über einzuhaltende Vorsichtsmassnahmen bei deren Umgang orientiert sein. Die Qualität der Reagenzien/Lösungen muss unter der Verantwortung des Laborchefs dauernd überwacht werden. Beschränkt haltbare Lösungen müssen das Herstell- und Verfalldatum tragen.

Die Qualität des Einbettungsprozesses inkl. Orientierung der Gewebstücke, der Schnitte (Dicke, Artefakte) und der Färbungen muss einer dauernden internen Kontrolle unterzogen sein. Laborchef und Pathologe tragen hierfür gemeinsam die Verantwortung. Die Teilnahme an einer externen Qualitätskontrolle, wie sie z. B. die Schweiz. Gesellschaft für Histotechnik und NEQUAS in England (siehe Kapitel «externe Qualitätskontrollen») anbieten, wird empfohlen.

Mikroskopische Untersuchung

Die histologische Untersuchung muss durch einen erfahrenen Pathologen oder unter seiner Supervision erfolgen. Die Block- und Schnittnummern müssen mit den Nummern des Laborbegleitformulars übereinstimmen. Die **Beschreibung des mikroskopischen Befundes** ist fakultativ. Sie kann aber unter folgenden Gesichtspunkten nützlich oder sogar notwendig sein:

- Objektive Befunderhebung, die einen Vergleich zu früheren histologischen Untersuchungen und eine Interpretation durch einen Zweitbeurteiler gestattet
- Erklärt die Kriterien, die zur Diagnose führen
- Zählt die morphologischen Elemente auf, die für eine Gradierung, ein Staging oder eine andere Methode mit prognostischer Aussagekraft gebraucht werden

Spezialtechniken

Die Anwendungen von Spezialtechniken (Immunhistochemie, Elektronenmikroskopie, in situ-Hybridisierung, Zytogenetik, Molekularbiologie, Durchflusstytometrie, Histochemie) ist bei verschiedenen Fragestellungen zur Diagnosesuche, Sicherung der Diagnose oder für prognostische Aussagen angezeigt. Diese können im eigenen Labor durchgeführt oder einem externen Labor in Auftrag gegeben werden. Es gelten auch hier die unter Histologietechnik (C 2) aufgeführten Empfehlungen.

Die Interpretation der Resultate von Spezialtechniken muss durch hierfür qualifizierte Personen, vorzugsweise durch spezialisierte Pathologen, vorgenommen werden. Die Resultate müssen in den histopathologischen Schlussberichten integriert werden.

Die Indikationen für die Anwendung von Spezialtechniken müssen definiert sein. Es muss periodisch überprüft werden, ob die Indikationsstellungen korrekt waren.

Konsilien

Interne oder externe Konsilien sind angezeigt:

Bei ungewöhnlichen Fällen oder solchen von besonderem Interesse

- Bei unsicherer oder umstrittener (nicht allgemein anerkannter) Diagnose
- Bei institutsinternen Meinungsverschiedenheiten in Bezug auf die Diagnose
- Auf Wunsch des Patienten oder des Kliniklers

Das Resultat eines Konsiliums muss im definitiven Bericht schriftlich festgehalten und in die Diagnose integriert werden. Bei einem internen Konsilium muss der konsultierte Pathologe den Bericht mitunterzeichnen oder im Bericht erwähnt werden. Bei einem externen Konsilium kann eine Kopie des konsiliarischen Berichtes dem definitiven Bericht beigelegt werden. Eine fortlaufende Registrierung aller Konsiliarfälle wird empfohlen (siehe Anhang).

Interne oder externe Konsilien können auch auf Wunsch anderer Pathologen oder Klinikler erfolgen. In diesem Fall organisiert der primär verantwortliche Ortspathologe das Konsilium. Das Resultat wird in einem ergänzenden oder revidierten Bericht übermittelt.

Definitive Diagnose und Kommentar

Für jede untersuchte Gewebprobe muss eine eigene Diagnose gestellt werden (Ausnahme: mehrere Proben aus der gleichen Lokalisation). Die Nomenklatur soll für das ganze Institut und wenn möglich auch unter verschiedenen Instituten einheitlich sein. Sie muss mit anerkannten Klassifikationen (z.B. WHO und FIGO) konformgehen. In gewissen Situationen kann es angezeigt sein, für ein bestimmtes Institut oder Spital eine eigene Nomenklatur zu gebrauchen, unter der Voraussetzung, dass diese vom Kliniker verstanden und korrekt interpretiert werden kann. Ausser dem histologischen Befund müssen in die Diagnose je nach Fall auch der klinische Kontext, frühere histopathologische Diagnosen, der makroskopische Befund, die Lokalisation und das Resultat von Spezialuntersuchungen integriert sein. Der Bericht sollte die in den Organlisten aufgeführten Parameter enthalten. Ob negative Befunde wie fehlende Lymphangiosis carcinomatosa in der Diagnose, Kommentar oder in der histologischen Beschreibung abgehandelt werden, hängt vor allem von lokalen bewährten Formen der Berichterstattung zwischen Pathologie und Klinik ab. Histologische Beschreibungen empfehlen sich bei aussergewöhnlichen Befunden und malignen Tumoren. Anstatt Begriffen wie «im Gesunden» reseziert, hat sich die Praxis bewährt die minimale Distanz eines Tumors zu den Resektionsrändern unter Berücksichtigung der Makro- und Mikroskopie in der Diagnose zu beschreiben und mit einem ergänzenden Satz wie «Kein Tumorgewebe an den Resektionsrändern nachgewiesen» zu ergänzen. Resektion im «Gesunden»

impliziert eine Aussage, die selbst nach vollständiger Einbettung eines Resektates und kompletter Aufarbeitung der Blöcke in Stufenschnitten nicht möglich wäre, da mikroskopische Tumorherde abgesetzt als Skipläsionen im Patienten vorliegen und zum Rezidiv führen können.

Ein **Kommentar** zu einer Diagnose ist angezeigt für:

- Interpretation der Resultate von Spezialuntersuchungen
- Vergleich des aktuellen mit einem früheren histologischen Befund
- Diskussion einer Differentialdiagnose
- Erklärung einer Mehrdeutigkeit eines Befundes oder des Sicherheitsgrades einer Diagnose
- Erklärung der Gründe, die zu einer Diskrepanz zwischen Schnellschnitt- und definitiver Diagnose führten
- Erklärung einer Diskrepanz zwischen früherer und aktueller histologischer Diagnose oder zwischen pathologisch-anatomischer und klinischer Diagnose

Codierung

Ein Codierungssystem auf EDV soll vorhanden sein. Es dient folgenden Zwecken:

- Suche von Vergleichsfällen für die Beurteilung aktueller Fälle
- Suche interessanter Einzelfälle für die kontinuierliche Weiterbildung und den Unterricht
- Retrospektive Studien
- Statistische Erhebungen
- Leistungsausweis für Pathologen in Ausbildung (Logbuch)

Berichterstattung

Ein histopathologischer Bericht muss definiert sein als:

- **Definitiv**
- **Provisorisch** (vorläufig), wenn eine Verspätung für die Abgabe eines definitiven Berichtes voraussehbar ist, Spezialuntersuchungen durchgeführt werden müssen, frühere Schnitte eingesehen werden müssen oder ein externes Konsilium eingeholt werden muss
- **Revidiert**, wenn die Schlussdiagnose aufgrund neuer Aspekte, einer Spezialuntersuchung oder eines externen Konsiliums geändert werden muss
- **Ergänzend**, wenn durch zusätzliche Untersuchungen oder zusätzliche klinische Informationen eine Diagnose ohne substanzielle Änderung präzisiert oder vervollständigt werden kann
- **Korrigiert**, wenn der Bericht wegen Fehlern in Orthographie, Grammatik oder in Bezug auf numerische Angaben modifiziert werden muss, ohne dass die definitive Diagnose eine Änderung erfährt

Ein pathologisch-anatomischer Bericht muss enthalten:

- Untersuchungsnummer
- Demografische Angaben über den Patienten (Name inkl. Mädchenname, Vorname, vollständiges Geburtsdatum)
- Patientennummer (bei Spitalpatienten)
- Name und Adresse des einsendenden Arztes
- Liste der Kopieempfänger (behandelnde Ärzte)
- Klinische Angaben (inkl. spätere z. B. telefonisch eingegangene Angaben)
- Art und Entnahmestelle des eingesandten Untersuchungsmaterials
- Empfangsdatum und Datum der Berichtabgabe
- Makroskopische Beschreibung
- Mikroskopische Beschreibung (falls notwendig)
- Histopathologische Diagnose (vorläufige oder definitive)
- Unterschrift (manuell oder elektronisch)

Je nach Fall zusätzlich:

- Schnellschnittdiagnose
- Resultat eines internen oder externen Konsiliums
- Resultate und Interpretation zusätzlicher Spezialuntersuchungen
- Vergleich mit den Resultaten früherer Untersuchungen
- Kommentar
- Literaturangaben zum Fall

Archivierung

Es müssen archiviert werden:

- Auftragsformulare der histopathologischen Untersuchungen
- Vom Auftraggeber gelieferte zusätzliche Dokumente, die den Patienten betreffen (Endoskopie- und Operationsberichte, klinische oder frühere auswärtige pathologisch-anatomische Berichte, erklärende Skizzen zur Gewebsentnahme etc.)
- Paraffinblöcke
- Histologische Schnittpräparate (Schnellschnittpräparate und definitive)
- Dokumente und Material durchgeführter Spezialuntersuchungen
- Histopathologische Berichte

Die oben erwähnten Dokumente müssen mindestens so lange aufbewahrt werden wie es die kantonalen Vorschriften verlangen.

Das von histopathologischen Untersuchungen übrig bleibende Restmaterial muss mehrere Tage über die Abgabe der definitiven Diagnose hinaus aufbewahrt werden. Bei Einwänden gegen die Diagnose von Seiten des Einsenders oder dem Wunsch nach zusätzlichen Informationen können daraus weitere Proben entnommen werden.

Dokumente und Material müssen so archiviert sein, dass sie auf einfache und schnelle Art gefunden werden können. Sie müssen leihweise oder in Kopien an andere Institute abgegeben werden, falls diese bei der Beurteilung einer Einsendung auf die Daten früherer Untersuchungen angewiesen sind. Das Material bleibt jedoch im Besitz des Erstuntersuchers und muss diesem zurückerstattet werden.

Auftrag für eine Schnellschnittuntersuchung

Patient

Name: _____ Vorname: _____

Geschlecht: m/w Geburtsdatum: _____

Patientennummer: _____

Art der gewünschten Untersuchung

Schnellschnittuntersuchung Makroskopische Beurteilung

Klinische Angaben

Klinische Diagnose: _____

Genaue Entnahmestelle der Probe(n): _____

Aspekt und Ausdehnung der Läsion: _____

Vorgeschichte (insbesondere Tumoranamnese): _____

Frühere histopathologische oder zytologische Diagnosen: _____

Infektionsrisiko: nein ja, welches: _____

Genaue Fragestellung(en): _____

Datum: _____ Zeit der Gewebsentnahme: _____

Einsender (Arzt): _____

Telefonnummer für die Durchgabe der Diagnose: _____

Pathologisch-anatomische Untersuchung

Ankunftszeit im Institut: _____ Probennummer: _____

Makroskopische Beschreibung: _____

Entnahmen für mikroskopische Untersuchung: _____

Entnahmen für Spezialuntersuchungen (Hormonrezeptoren, Tiefkühlung, Mikrobiologie, Elektronenmikroskopie etc.): _____

Histopathologische Schnellschnitt-Diagnose:

Zeitpunkt der Durchgabe der Diagnose: _____ Pathologe: _____

Arzt, dem die Diagnose mitgeteilt wurde: _____

Protokoll für die Qualitätskontrolle von Schnellschnitten

Fallnummer: _____ Verantwortlich: _____

Reviewer: _____

Schnellschnitt-Diagnose: _____

Definitive Diagnose: _____

Diskordanz zwischen Schnellschnitt und definitiver Diagnose: ja nein

relevant

nicht relevant

Gründe für die Diskrepanz (falls relevant):

Schlechte Probenauswahl durch den Chirurgen

Angaben des Chirurgen ungenügend

Probleme der Materialidentifikation

Schlechte Probenentnahme durch den Pathologen

Schnittproblem

Problem der Färbung

Beurteilungsproblem

Anderes

Dauer der Untersuchung in Minuten: _____

Qualität der klinischen Angaben: gut genügend ungenügend

Bemerkungen: _____

Evaluationsprotokoll Histopathologie

Fallnummer: _____ Verantwortlich: _____

Reviewer: _____

Art des Materials:

Kleine endoskopische Biopsie

Biopsie

Operationspräparat

Zeitdauer (Tage) bis zum definitiven Bericht: _____

Technik:

Qualität der Schnitte genügend ja nein

Qualität der Färbungen genügend ja nein

Technische Leistungen genügend ja nein

Ärztliche Leistungen:

| | ja | nein |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Bearbeitungszeit dem Schwierigkeitsgrad der Probe adäquat | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Adäquate makroskopische Beschreibung | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Probenentnahmen adäquat und in genügender Menge | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Auswahl der Zahl der Spezialfärbungen richtig | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Auswahl und Zahl der Spezialtechniken richtig | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mikroskopische Beschreibung (falls indiziert) adäquat | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Schlussdiagnose richtig | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diagnosekodierung richtig | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tarifikodierung richtig | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ärztliche Leistung genügend | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Bemerkungen: _____

Qualität der klinischen Angaben: gut genügend ungenügend

H.-A. Lehr

Juristische Rahmenbedingungen und Qualitätskontrolle

Die Arbeit des Pathologen unterliegt den weitgehend gleichen juristischen Rahmenbedingungen wie sie für alle anderen Fachdisziplinen gelten. Diese sind zum Teil vom Bundesgesetz, zum Teil aber auch von kantonalen Gesetzen geregelt.

Aufbewahrung / Archivierung von humanem Untersuchungsgut

Mit den Möglichkeiten, mittels immunhistochemischer und molekularer Techniken aus immer älterem archiviertem Material diagnose- und therapieentscheidende Informationen zu gewinnen, ergibt sich für Pathologen die Notwendigkeit, dieses Material länger und sorgfältiger aufzubewahren. Der hohe Platzbedarf, insbesondere auch die besonderen Anforderungen an die Statik des Aufbewahrungsortes durch die schweren Glaspräparate und die feuerschutztechnischen Voraussetzungen bei der Lagerung von Paraffinblöcken stehen einer unlimitierten Archivierung entgegen. Auch darf nicht vergessen werden, dass der Pathologe als Treuhänder des ihm anvertrauten Gewebes Sorge zu tragen hat, dass dieses nicht in Hände Unbefugter fallen kann:

- Als Aufbewahrungszeiten werden vorgeschlagen: (I) für Frischmaterial in Formalin: 2–4 Wochen nach Abschluss der Untersuchungen (Datum der Befundunterschrift); (II) für histologische Schnittpräparate 10 Jahre (keine Aufbewahrungspflicht für ungefärbte Leerschnitte); (III) für paraffin-eingebettetes Blockmaterial 20 Jahre; (IV) für Blöcke kindlicher Tumoren 40 Jahre. Sofern dies logistisch einfach umgesetzt werden kann (beispielsweise durch eine geeignete IT-Lösung), kann eine Triage der Blöcke im Hinblick auf archivierwürdige (Tumore, Verlaufskontrollen bei Colitis, Barrett-Ösophagus, Nieren- und Transplantatbiopsien, etc.) und nicht-archivierwürdige Gewebe (Gallenblasen, Blindärme, Tonsillen, Magen-Darmbiopsien ohne Befund, etc.) sinnvoll sein
- Befundkopien in Leitzordnern sind im Zeitalter digitaler Verwaltungsprogramme hinfällig. Dagegen ist Sorge zu tragen, dass engmaschig digitale Sicherungskopien angefertigt werden und Befunde auch noch über einen langen Zeitraum von mindestens 20 Jahren hinweg abrufbar sind. Begutachtungsaufträge müssen nicht zwingend aufbewahrt werden, doch empfiehlt es sich im Interesse des Pathologen, diese für eine Zeitdauer von ca. einem Jahr aufzubewahren, um mögliche Missverständnisse besser aufklären zu können, die aus der unvollständigen/inkorrekten Übermittlung klinischer Informationen oder zweifelhafter/unleserlicher Lokalisationsangaben erwachsen können

- Paraffineingebettetes Blockmaterial muss unter Verschluss behalten werden (Schlüssel, Codekarte, o. ä.), sodass ein unbefugter Zugriff verhindert wird. Gleiches gilt für Frischmaterial, welches in der Regel in Gefässen mit Patientennamen gelagert wird, sowie kryoasserviertes Gewebe in Kühltruhen und Stickstoffcontainern. Schnittpräparate können aufgrund der weniger immanenten Missbrauchsmöglichkeit durchaus in den Kellerfluren gelagert werden, sofern diese nicht öffentlich zugänglich sind
- Zu- und Abgänge von Block- und Schnittmaterial muss vom Sekretariat bzw. einem Archivar lückenlos dokumentiert werden. Diese Pflicht gilt sowohl für diagnostische Fragestellungen (Zweitbegutachtung, Spezialuntersuchungen), als auch für wissenschaftliche Fragestellungen. In letzterem Fall ist der Pathologe verpflichtet, auf die Einhaltung der Regelungen zum Umgang von humanem Gewebe für wissenschaftliche Fragestellungen zu achten bzw. die das Gewebe einfordernden Wissenschaftler zur Einhaltung dieser Regeln zu verpflichten <http://www.samw.ch/de/Ethik/Richtlinien/Aktuell-gültige-Richtlinien.html> (Biobanken: Gewinnung, Aufbewahrung und Nutzung von menschlichem biologischem Material für Ausbildung und Forschung; 2006)

Dokumentation von FISH-Untersuchungen

Die Signalintensität eines Fluoreszenzmarkers lässt mit der Zeit allmählich nach, um dann schliesslich völlig zu verblassen. Es wird empfohlen, repräsentative Ausschnitte fotografisch zu dokumentieren, idealerweise in Anbindung an ein digitales Archivierungsprogramm. Alternativ kann eine Dokumentation der Signalzählung auf einem Formblatt der Dokumentierungspflicht genügen. Neuere Methoden zur Visualisierung des Hybridisierungsergebnisses mittels Chromogen (CISH) oder Versilberung (SISH) umgehen dieses Problem und eignen sich für eine langfristige Archivierung.

Dokumentation von Manipulationen an Operationspräparaten

Sämtliche Manipulationen an Gewebeproben und Operationspräparaten müssen mit Angabe von Datum, Zeitpunkt und Namen des Verursachers dokumentiert werden. Insbesondere muss die Kryoasservierung von Tumor- und Normalgewebe (sowohl für diagnostische als auch für mögliche wissenschaftliche Zwecke) dokumentiert werden, wobei insbesondere die Zeitdauer zwischen Entgegennahme des Präparates und der Kryoasservierung festgehalten werden muss. Diese Dokumentation kann handschriftlich auf dem Begutachtungsauftrag erfolgen, sofern dieser zunächst für eine bestimmte Zeitdauer archiviert wird. Diese handschriftliche Dokumentation sollte im Wortlaut unverändert in den Befund diktiert werden, wobei sich hierfür die Rubrik «Makroskopische Beschreibung» anbietet. Wichtig ist auch die geeignete Archivierung von Schemazeichnungen, wenn diese die alleinige (oder aber bestmögliche) Orientierung des Operationspräparates, die Zuordnung der entnommenen Gewebelöcher oder eine allfällige Tuschemarkierung der Resektatränder darstellen. Im Idealfall sollten diese Schemazeichnungen fotodokumentiert und in digitaler Form dem Patientendossier zugeordnet werden.

Welche Untersuchungen müssen von Pathologen selbst ausgeführt und welche können an nicht-ärztliche Mitarbeiter (MTAs, Präparatoren) delegiert werden?

Der makroskopische Zuschnitt eines Operationspräparates zur Blockauswahl ist eine medizinische Tätigkeit, die nicht ohne weiteres an nicht-medizinisches Personal delegiert werden kann. Dagegen ist es durchaus gerechtfertigt, bestimmte routinemässig wiederkehrende Tätigkeiten (z.B. die Präparation von Lymphknoten aus einem Mesenterialanhang, die Einbettung eines Blinddarmes, die Eröffnung eines Darmresektates vor Formalinfixierung) von medizinisch-technischem Personal durchführen zu lassen. Auch die Auszählung der Fluoreszenzsignale einer FISH Untersuchung zur Amplifikationsdiagnostik kann nach entsprechender Anleitung und unter regelmässigen Kontrollen medizinisch-technischem Personal anvertraut werden. Das zytologische Screening, beispielsweise von Muttermundastrichen durch Zytologieassistent(inn)en ist ein gutes Beispiel für eine diagnostische Leistung, wie sie offiziell routinemässig von nicht-ärztlichem Personal durchgeführt werden kann. Um Missverständnisse zu verhindern, muss die telefonische Übermittlung von Befunden, beispielweise im Rahmen einer Vorabdiagnose oder auch insbesondere einer Schnellschnittdiagnose nur von Arzt zu Arzt erfolgen. Eine Befundübermittlung an Arzhelferin oder OP-Springer ist nur in besonderen Ausnahmefällen denkbar und muss explizit dokumentiert werden.

Welche Tätigkeiten dürfen an Assistenten delegiert und welche müssen von Fachärzten ausgeführt werden?

Assistenzärzte sind voll-approbierte Kollegen. Sie agieren unter der Verantwortung von Fachpathologen. Sollten die verantwortlichen Fachpathologen zur Überzeugung gelangt sein, dass einem bestimmten, in der Regel fortgeschrittenen Assistenten die diagnostische Verantwortung übertragen werden kann, besteht von Gesetzes wegen kein Hindernis, diesen Kollegen in die volle diagnostische Verantwortung zu stellen und ihn beispielsweise Schnellschnittuntersuchungen selbstständig befunden zu lassen. Gegenüber den meisten klinischen Fächern, in denen erfahrene Assistenten in bestimmten klinischen Situationen (z. B. nachts) eigenverantwortlich therapeutische Entscheidungen treffen, besteht in der Pathologie grundsätzlich die Möglichkeit, Befunde von Assistenten stets durch einen Fachpathologen nachzusehen und gegenzuzeichnen. Dies sollte jedoch nicht verhindern, dass Assistenten allmählich mehr und mehr Eigenverantwortung für Ihre diagnostische Tätigkeit übernehmen.

Befundübermittlung

Befunde können handschriftlich oder elektronisch signiert per Post übermittelt werden. Auch eine Übermittlung via sicherer Internetverbindung oder per Fax ist dann denkbar, wenn der Empfänger sicherstellt, dass keinen unbefugten Personen Zugriff auf eingehende Befunde haben (z.B. Fax-Empfängergerät im Büro des Arztes, Passwortschutz des Internetzugangs). Gegebenenfalls kann es angezeigt erscheinen, sich vor einer Fax-Übermittlung von Befunden telefonisch zu versichern, dass am Fax-Empfängergerät eine befugte Person die Befunde entgegennehmen kann. Für die telefonische Befund-Übermittlung sollte eine konsequente Identifizierung des

telefonischen Gegenübers erfolgen. Sofern der Kollege dem Pathologen nicht bereits durch persönlichen Kontakt bekannt ist und dieser seine Stimme zweifelsfrei erkennt, ist es empfehlenswert, den Kollegen direkt (auf eine bekannte Krankenhaus- oder Praxisnummer), besser noch via persönlichem «Pager» zurückzurufen und so erst den möglicherweise sensiblen Befund durchzugeben. Auch wenn dies keine letzte Sicherheit darstellt, dass ein histopathologischer Befund nicht in falsche Hände gelangt, so würde eine weitreichendere Einschränkung der effektiven Kommunikation in einem grossen Klinikum mit stets wechselnden Assistenten und Kollegen im Wege stehen. Es sollte an dieser Stelle die Praxis als «rechtskonform» statuiert werden, dass der Pathologe telefonisch Befunde nicht nur an die auf dem Begutachtungsauftrag offiziell namentlich erwähnten einsendenden Kollegen weitergeben darf, sondern auch an andere Ärzte, sofern diese in die Behandlung des Patienten eingeschlossen sind oder werden (z. B. Assistenten, die die Stationsarbeit erledigen, während der einsendende Chirurg im OP steht).

Ärztliche Schweigepflicht

Der Pathologe ist durch den Begutachtungsauftrag in den Kreis der behandelnden Ärzte und damit auch in die Schweigepflicht eingebunden. In klinisch-pathologischen Konferenzen, in der die Patienten von verschiedenen klinischen Kollegen diskutiert werden, tritt eine besondere Situation ein, die den Pathologen und alle anderen anwesenden Kliniker automatisch in die ärztliche Schweigepflicht einschliesst. Eine Anonymisierung der vorgestellten Patienten (z. B. durch Kürzel aus dem ersten Buchstaben des Vor- und Nachnamens), wie sie auf wissenschaftlichen Vorträgen üblich ist, ist bei klinisch-pathologischen Konferenzen nicht zu empfehlen, da dem Patientennamen eine wichtige Bedeutung zukommt um Verwechslungen zu vermeiden.

Einverständniserklärung

Ein Chirurg fragt seinen Patienten nicht, ob er mit der Übersendung einer Gewebeprobe in ein pathologisches Institut einverstanden ist. Dies wird stillschweigend angenommen. Im Hinblick auf die Notwendigkeit zur Einhaltung der Empfehlungen der SAMW sollte jedoch eine Information der Patienten bezüglich der möglichen Verwendung des Überschussgewebes für wissenschaftliche Zwecke erfolgen. Dies kann beispielsweise in einem Generalkonsens erfolgen, wie ihn die Patienten zum Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung erteilen könnten. Die SAMW hat unlängst Musterdokumente für **Patienteninformation** und **Einwilligung** veröffentlicht, die von einer Arbeitsgruppe aus Juristen, Klinikern, Pathologen, Vertretern von Bio-banque Suisse und SAMW, sowie Datenschutzbeauftragten der Kantone Zürich und Basel-Stadt erarbeitet wurden. Bezüglich der Aufklärung und Einverständniseinholung durch die Angehörigen zu einer Autopsie sollten die gleichen Mindestanforderungen gelten. Es wird empfohlen, weitestgehende Transparenz walten zu lassen und Angehörige insbesondere darüber zu informieren, dass gegebenenfalls Organe im Rahmen der weiteren diagnostischen Aufarbeitung sowie im Interesse der Weiterbildung von Studenten und Assistenten zurückgehalten und nicht

mit dem Körper bestattet werden können. Entsprechende Einverständnisformulare sollten den klinischen Kollegen zur Verfügung gestellt werden (beispielsweise auf der Homepage des Institutes). Siehe auch Richtlinien der SAMW: Verwendung von Leichen und Leichenteilen in der medizinischen Forschung sowie Aus-, Weiter- und Fortbildung (2008) <http://www.samw.ch/de/Ethik/Richtlinien/Aktuell-gueltige-Richtlinien.html> sowie Ausführungen im Kapitel 2 «Autopsie».

Qualitätskontrolle

Externe Qualitätskontrolle

Zahlreiche Möglichkeiten zur Teilnahme an gut organisierten Schnittseminaren werden von verschiedenen professionellen Organisationen angeboten, die zumeist mit der Möglichkeit zur Erlangung von CME Punkten (continuous medical examination) verbunden sind. Es soll hier genügen, einige wenige Beispiele in Form von links anzugeben.

- United States and Canadian Academy of Pathology:
<http://www.uscapeacademy.org/index.htm?apecs.asp>
- American Society of Clinical Pathology:
<http://www.ascp.org/LongDescriptions/AnatomicPathologyAP.aspx>

Bezüglich der Qualitätskontrolle immunohistochemischer Untersuchungen wird in erster Linie auf die Aktivitäten des **United Kingdom National External Quality Assessment Service** (UKNEQAS) verwiesen (<http://www.ukneqas.org.uk/content/PageServer.asp?S=1037779197&C=1252&AID=16&IID=5>). Erwähnt werden soll an dieser Stelle besonders auch die Qualitätssicherungs-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Pathologie «QuIP», die sich zum Ziel gesetzt hat, die Qualität immunohistochemischer und molekularpathologischer Untersuchungen durch Ringversuche zu evaluieren und zu unterstützen (<http://www.ringversuch.de>).

Interne Qualitätskontrolle

Diverse institutsinterne Qualitätskontrollmechanismen wurden von den Direktoren der anatomisch-pathologischen Institute der USA in einem Statuspapier vorgeschlagen (Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, 2006). Es werden darin zwar keine Qualitätskontrollmechanismen verbindlich eingefordert, doch legen die Autoren den Verantwortlichen der anatomisch-pathologischen Institute nahe, feste Algorithmen für eine Qualitätskontrolle der histopathologischen wie auch der immunohistochemischen und molekularen Diagnostik zu etablieren. In Hinblick auf eine bestehende oder in Zukunft anzustrebende Zertifizierung/Akkreditierung ist es ferner sinnvoll, dieses Engagement und seine Ergebnisse konsequent zu dokumentieren und einer statistischen Auswertung zuzuführen (Kennzahlen). Qualitätskontrolle muss in einer «Fehlerkultur» erfolgen, in der Fehlerdetektion nicht als Schuldzuweisung verstanden wird, sondern als integraler Bestandteil unserer intellektuellen und oft subjektiven Interpretation unterlegenen diagnostischen Leistung. Eine stets fehlerfreie Diagnostik ist eine Vision, doch Pathologen sind Menschen und als solche fehlbar, Tagesformen unterlegen, von Erwartungshaltungen voreingenommen (z. B. durch klinische Informationen und/oder Vorbefunde), und

gelegentlich auch nicht immer auf dem neuesten Stand der sich rasch ändernden Erkenntnisse und diagnostischen Standards. Es besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass ein kleiner Prozentsatz an Fehlern wohl allgemein hin akzeptiert werden muss (*Raab et al., 2005; Cooper, 2006*). Ferner ist eine systemische Fehlersuche nur dann sinnvoll, wenn sie adäquat kommuniziert und an geeignete Instrumente der «Lehre» und der Qualitätsverbesserung gekoppelt ist. Im Folgenden sollen exemplarisch einige Qualitätskontrollmechanismen dargestellt werden, sowie Ideen, wie diese Mechanismen in der diagnostischen Routine konkret umgesetzt werden können.

Kommunikation von Fehlern

Fehler sollen als solche benannt werden. Es sollte in einem Institut klare Anweisungen geben, in welcher Form Diagnostikfehler kommuniziert werden. Die Nomenklatur der Zusatzbefunde sollte entsprechend gewählt werden (korrigierte Befunde, revidierte Befunde, siehe auch Kapitel «Chirurgische Pathologie»). Es empfiehlt sich, in jedem korrigierten/revidierten Bericht zu vermerken, auf welche Weise der diagnostische Fehler erkannt wurde (*z. B. infolge der Diskussion des Falles im Rahmen einer klinisch-pathologischen Konferenz, in der zusätzliche klinische Informationen vermittelt wurden*). In jedem Fall muss der/die Unterzeichner/in des vorausgegangenen, fehlerhaften Befundes über die Korrekturdiagnose informiert werden. Er/sie sollte den Korrekturbefund mit unterzeichnen. Entsprechend der Vereinbarungen mit der jeweiligen Klinikdirektion ist es darüberhinaus sinnvoll, dass letztere automatisch über solche diagnostischen Fehler informiert werden sollte, bei denen ein Schaden der betroffenen Patienten nicht ausgeschlossen werden kann. Es empfiehlt sich ferner, klinische Kollegen und externe Einsender über neu etablierte Qualitätskontrollmechanismen zu informieren, da diese unumgänglich zu einer Zunahme der Frequenz von korrigierten/revidierten Befunden führen werden, was sonst leicht als «plötzlicher» Verlust (statt dem effektiv erreichten Zugewinn) an Qualität in der Diagnostik missverstanden werden könnte.

Schnellschnittdiagnostik

Bei der Abschlussbefundung nach vorausgegangener Schnellschnittuntersuchung sollte stets eine Gegenüberstellung der jeweiligen Diagnosen erfolgen und das Ergebnis dieser Gegenüberstellung kommentiert werden. Im Fall einer Übereinstimmung zwischen Schnellschnittdiagnose kann beispielsweise der Zusatz «*die Schnellschnittdiagnose wurde bestätigt*» zum Einsatz kommen – umgekehrt sollen aber auch Abweichungen von der Schnellschnittdiagnose in einem Kommentar erwähnt und interpretiert werden. Dafür bieten sich Textbausteine an (*z. B. «aufgrund der Diskrepanz zwischen dem Schnellschnittbefund eines tumorfreien Lymphknotens und der endgültigen Diagnose einer Lymphknotenmikrometastase wurden die Schnellschnittpräparate nochmals reevaluiert. Diese zeigen auch retrospektiv keine metastatischen Tumorzellverbände, sodass die Diskrepanz der Befunde einer zufälligen Schnittführung während des Schnellschnittes zuzuschreiben ist»*). Von der retroaktiven phraseologischen «Anpassung» der Schnellschnittbefunde an die endgültige Diagnose kann

nicht genug gewarnt werden, da dies unweigerlich zum Vertrauensverlust bei den chirurgischen Kollegen führen muss und im schlimmsten Fall juristische Konsequenzen provoziert.

Kritische Diagnosen

Es wird die Etablierung einer Institutspolitik zur Kommunikation von kritischen Diagnosen empfohlen, wie dies in der Labormedizin seit langem Gang und Gäbe ist. Ohne dass derzeit diesbezüglich ein definitiver Konsens vorliegt, soll hier auf einen von den Direktoren der anatomisch-pathologischen Institute der USA vorgeschlagenen Katalog für die allgemeine Pathologie verwiesen werden (*Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, 2006*), sowie auf einen separaten Katalog für die Kinderpathologie (*Coffin et al., 2007*).

Qualitätskontrollgremium

Qualitätskontrolle sollte keine Individualaufgabe sein, sondern von einem Gremium orchestriert werden, zu dem neben dem Grossteil der diagnostischen Kollegen auch Vertreter der Assistenten sowie medizinisch-technisches und auch administratives Personal (z. B. Vertreter des Sekretariats und der Buchhaltung) gehören können. Die Aufgabe dieses Gremiums ist es, sich regelmässig zu treffen, Qualitätskontrollmechanismen vorzuschlagen und festzulegen, die gewonnenen Erkenntnisse zu sichten und zu diskutieren, sowie strategische Konsequenzen vorzuschlagen und deren Umsetzung zu überwachen.

Konkrete Vorschläge für Qualitätskontrollmechanismen

In Anlehnung an das Empfehlungsschreiben der Direktoren der US-amerikanischen Pathologieinstitute wird empfohlen, Qualitätskontrollmechanismen nach den folgenden 5 Hauptgruppen zu unterscheiden: Präanalytik, Analytik, Postanalytik, Laufzeitanalyse, und strukturierte externe Rückmeldungen. Es ist nicht nötig, dass sämtliche Kenngrößen unablässig kontrolliert werden. Wenn eine der genannten Größen ohne offensichtliche Probleme *funktioniert*, so kann durchaus eine gelegentliche Zufallskontrolle genügen. Wichtig erscheint jedoch, klare Dokumentationsrichtlinien zu erarbeiten und geeignete Personen mit der kontinuierlichen Erfassung des reibungslosen Verlaufes bzw. von Auffälligkeiten zu betrauen (z. B. das Personal der Rezeption in Fragen der Gewebeübersendung und Gewebeidentifikation, wie auch der Beurteilung von Präservierung- bzw. Fixierungszustand der eingesandten Proben).

Sekundäre Fallkontrollen

Wie eingangs erwähnt, sind Qualitätskontrollmechanismen insbesondere dann sinnvoll, wenn sie an institutsinterne Lern- und Weiterbildungsprozesse gekoppelt sind. In der Pathologie bietet sich hier wie selten in einem anderen klinischen Fach die Fallbesprechung am Diskussionsmikroskop an. Als sinnvolle Szenarien wären zu nennen:

- Gegenüberstellung zytologischer und histologischer Befunde (insbesondere seltener, typischer, oder diskrepanter Diagnosen)
- Korrelation von Schnellschnittbefunden mit den endgültigen Diagnosen. Eine institutsinterne Kontrolle von Schnellschnittuntersuchungen ist insbesondere dann sinnvoll, wenn Schnellschnittuntersuchungen für Pathologen an Institute mit weitgehender Subspezialisierung das letzte, allmählich aber verblassende Relikt eines einstmals breiten Facharztwissens darstellen, und auch dann, wenn der endgültige Befund von einem Kollegen unterzeichnet wird (was an sich bereits als ein Instrument der Qualitätskontrolle gewertet werden kann)
- Tägliche oder spontan zusammengerufene Konferenzen zur Diskussion diagnostisch schwieriger Fälle
- Zweitsignatur folgenreicher und schwieriger Befunde (Erstbefund von Malignomen, Dysplasiegrad beim Barrettösophagus, etc.), aber auch systemische Zweitbefundung in zertifizierten Organzentren (Mammastanzbiopsien, Prostatabiopsien, etc.)
- Regelmässige Vorstellung von Fällen aus definierten Organsystemen (z. B. endokrine Tumore, Mammopathologie, etc.)
- Vorstellung von seltenen oder besonderen Fällen vor und nach externer Konsultation
- Klinisch/pathologische Konferenzen, in denen histopathologische Diagnosen den klinischen Kollegen präsentiert werden. Hier erfährt der Pathologe häufig erstmals wichtige klinische Informationen, die ihm bislang vorenthalten oder gar falsch oder nur partiell vermittelt worden waren und die er nun in Einklang mit seiner Diagnose bringen muss. Insofern kann die klinisch-pathologische Konferenz als Qualitätskontrollinstrument nicht hoch genug geschätzt werden
- Zahlreiche Institute praktizieren als Qualitätskontrollinstrument die regelmässige Nachsicht eines kleinen, zufällig ausgewählten Teils der zurückliegenden Fälle. Da hier jedoch statistisch gesehen viele normale Magenbiopsien und Blinddärme nachgesehen werden, ist unter allen gezielten Fallkontrollen diese Form der routinemässigen Qualitätskontrolle als wenig effizient anzusehen. Dagegen ist die regelmässige Nachsicht von Vorbefunden bei ausgewählten Verlaufskontrollen (z. B. einer Kolitistherapie, einer Barrettdysplasie, einer Organabstossungsreaktion) ein sinnvolles Instrument der Qualitätskontrolle, insbesondere auch von Biopsiematerial am Vortag vor Tumoroperationen mit angekündigten Schnellschnittuntersuchungen

Standardbefunde

Als Instrumente der Qualitätskontrolle sind Standardarbeitsanweisungen und Standardbefunde zu sehen, wobei es nicht reicht, solche Muster zur Verfügung zu stellen, sondern auch deren konsequente Verwendung zu kontrollieren (*Leong et al., 2001*). Bei malignen Tumorbefunden ist die Angabe der TNM Klassifikation heute Standard, stellt diese Klassifikation doch ein wichtiges Instrument der Qualitätskontrolle in der Übertragung der histologischen Diagnostik in etablierte Krankheitsstadien dar. Die R Klassifikation sollte nur nach Rücksprache und im Einklang mit den klinischen Kollegen routinemässig angewandt werden, wenngleich auch diesem Instrument eine durchaus sinnvolle Rolle in der Qualitätskontrolle – diesmal jedoch überwiegend der chirurgischen Kollegen – zukommt. Die letzte Ausgabe der TNM Klassifikation (*TNM Classification of Malignant Tumors, 7th Edition, 2009*) enthält erstmals expressis verbis die Möglichkeit, die R Klassifikation auf die lokoregionäre Situation des Primärtumors zu beziehen (für einen tumorfreien Resektatrand eines Mammkarzinoms kann dann R0 eingesetzt werden, selbst wenn bei der Patientin eine Leber- oder Hirnmetastase nicht bekannt ist oder nicht sicher ausgeschlossen werden kann). Sollte die R Klassifikation in dieser «lokoregionären» Form eingesetzt werden, sollte dies jedoch klar ausgewiesen werden. In diesem Zusammenhang sollte betont werden, dass eine einheitliche und mit den klinischen Kollegen abgestimmte Nomenklatur (z. B. konsequente Verwendung von cm statt alternierend cm, mm, oder μm) ein wichtiges Instrument der Qualitätskontrolle darstellt, welches Verwechslungen und möglicherweise folgenschwere Missverständnisse verhindern helfen kann (*Attanoos et al., 1996*).

Qualitätskontrolle der medizinisch-technischen Leistungen

Hier soll auf die entsprechenden Dokumentation und die Angebote zur strukturierten Qualitätskontrolle der Schweizerischen Gesellschaft für Histotechnik verwiesen werden (<http://www.swisshistotech.ch/swisshistotech-home-d.htm>). Es sollte jedoch bedacht werden, dass die Qualitätskontrolle der medizinisch-technischen Leistungen ganz wesentlich auch auf dem Engagement der Pathologen beruht, welcher Fehler, Verwechslungen, technische Mängel, oder sonstige Auffälligkeiten (inadäquat angeschnittene Blöcke, etc.) in geeigneter Form an das Labor zurückmelden, beispielsweise unter Verwendung eines standardisierten Formblattes.

Welchen Teil der Qualitätskontrollen kann die EDV leisten?

Sinnvoll und in der täglichen Routine hilfreiche Instrumente sind die Identifikation überfälliger Befunde, wobei das Zeitfenster individuell festgelegt werden kann (und derartige Umstände wie beispielsweise das Vorhandensein eines strukturierten Assistentenweiterbildungsprogramms berücksichtigt werden sollte). Auch systematisch Befunde zu identifizieren, bei denen Zusatzuntersuchungen angekündigt wurden, mag ein sinnvolles Instrument der Qualitätskontrolle darstellen. Die Einführung definierter Codes kann mittels moderner Diagnostikmanagementsysteme erheblich erleichtert werden, wie auch deren statistische Auswertung, wobei es

durchaus möglich sein kann, die Validierung von Befunden von einer erfolgten Kodierung abhängig zu machen. Schliesslich ist die Dokumentation der mittleren Laufzeit zwischen Befundübersendung und Befundunterschrift sowie die Zeitdauer von Schnellschnittuntersuchungen durchaus als Qualitätskriterium einer histopathologischen Diagnostik – zumindest aus Sicht der klinischen Kollegen (*Zarbo et al., 2003*) – zu sehen, und in diesem Zusammenhang kann deren regelmässige Kontrolle und die damit einhergehende Identifikation von Verzögerungsursachen als Qualitätskontrollinstrument gewertet werden, welche durch eine automatisierte EDV-Lösung geleistet werden kann.

Welche Rolle spielt die histopathologische Diagnostik in der Qualitätskontrolle der Arbeit unserer Einsender?

In der Zytologie ist die Erwähnung diagnostisch unzureichenden Materials bereits seit langem etabliert. Dadurch soll verhindert werden, dass negative – jedoch allein aufgrund unzureichenden Untersuchungsmaterials nicht hinreichend aussagefähige – Befunde klinisch relevante Läsionen übersehen lassen. Auch in der histologischen Diagnostik sind derartige Informationen integraler Bestandteil von Befunden, wie beispielsweise die Dokumentation der endo-ektozervikalen Übergangzone in Biopsien des Muttermundes oder die Dokumentation von relevantem Mikrokalk in Mammotomstanzen. Es ist auch durchaus als Qualitätskontrollmechanismus (und nicht als Schuldzuweisung) zu werten, wenn in einem histopathologischen Befund die Unvollständigkeit, Unrichtigkeit, oder schlichtweg Unleserlichkeit der übermittelten klinischen Informationen kommentiert werden bzw. der inadäquate Erhaltungszustand und/oder die schwierige/unmögliche Orientierung von Operationspräparaten.

Autopsie

Eine Abhandlung über die Qualitätskontrolle durch die Pathologie wäre selbstverständlich unvollständig ohne die Erwähnung der zentralen Rolle der medizinischen Autopsie in der Qualitätskontrolle der Klinik, doch wird diesbezüglich auf das entsprechende Kapitel dieses Dokumentes und auf einschlägige Literatur verwiesen.

Literatur

- Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for quality assurance and improvement in surgical and autopsy pathology. *Hum Pathol* 37: 985–988, 2006.
- Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Critical diagnoses critical values in anatomical pathology. *Am J Surg Path* 30: 897–899, 2006.
- Attanoos, R.L., Bull, A.D., Douglas-Jones, A.G., Fliegelstone, L.J., Semararo, D.:* Phraseology in pathology reports. A comparative study of interpretation among pathologists and surgeons. *J Clin Pathol* 49: 79–81, 1996.
- Coffin, C.M., Spilker, K., Lowicjhik, A., Zhou, H., Nielson, K., Erickson, L., Pysher, T.J.:* Critical values in pediatric surgical pathology. *Am j Clin Pathol* 128: 1035–100, 2007.
- Cooper, K.:* Errors and error rates in surgical pathology. *Arch Pathol lab Med* 130: 607–609, 2006.
- Fowkes, F.G.R.:* Diagnostic vigilance. *The Lancet* March 1, 1986, 493–494.
- Kalra, J., Masey, K.L., Mulla, A.:* Disclosure of medical error : policies and practise. *J Royal Soc Med* 98: 307–309, 2005.
- Raab, S.S., Grzybicki, D.M., Janosky, J.E., Zarbo, R.J., Meier, F.A., Jensen, C., Geyer, S.J.:* Clinical impact and frequency of anatomic pathology errors in cancer diagnoses. *Cancer* 104: 2205–2213, 2005.
- Zarbo, R.J., Nakleh, R.E., Walsh, M.:* Quality satisfaction in anatomic pathology. A college of american pathologists Q-Probes study of 3065 physician surveys from 94 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 127: 23–29, 2003.

K. Glatz, D. Mihic, B. Paredes

Haut

Haut, nicht neoplastische Läsionen

Biopsieentnahme und klinische Angaben

Indikationen für die dermatohistologische Untersuchung [8]:

- Unklare klinische Bilder
- Chronischen Erkrankungen, die eine längere, nebenwirkungsreiche Therapie nach sich ziehen
- Therapie- und Verlaufskontrollen
- Medizinisch-legale Fragen (Gutachten)

Klinische Angaben [7]:

- Alter und Geschlecht
- Anamnese
- Bisherige topische oder systemische Therapien
- Klinische Beschreibung (Effloreszenzen und deren Verteilung)
- Lokalisation der Biopsie
- Entnahmetechnik
- Frühere Biopsieentnahmen
- Differentialdiagnose

Biopsieentnahme

- Unklare entzündlich Hauterkrankungen in unterschiedlichen Entwicklungsstadien, polymorphe Läsionen oder Erythrodermie: multiple Biopsien
- Verdacht auf Pannikulitis, Vaskulitis oder Lymphom: ausreichende Länge (mindestens 2–3 cm) und Tiefe des Präparates
- Anuläre, zentrifugal wachsende Dermatitis, Atrophien, Ulzera und blasenbildende Hauterkrankungen: Inzisionsbiopsie im rechten Winkel zum Randgebiet mit Zentrum und Peripherie der Läsion unter Einschluss der gesunden Haut
- Monomorphe Läsionen in disseminierter Verteilung: Eine repräsentative Biopsie
- Bullöse Hauterkrankungen: Exzisionsbiopsien kleiner intakter Blasen mit angrenzendem Saum gesunder Haut (Abb. 1 oben). Bei grossen Blasen Randanteil der Blase mit Übergang zu intakter Haut biopsieren (Abb. 1 unten). Für die direkte Immunfluoreszenzuntersuchung (DIF) zweite Biopsie aus periläsionaler Haut (gesund erscheinende Haut in unmittelbarer Umgebung einer frischen Blase). Bei Verdacht auf leukozytoklastische Vaskulitis oder Lupus erythematodes zweite Biopsie aus läsionaler Haut

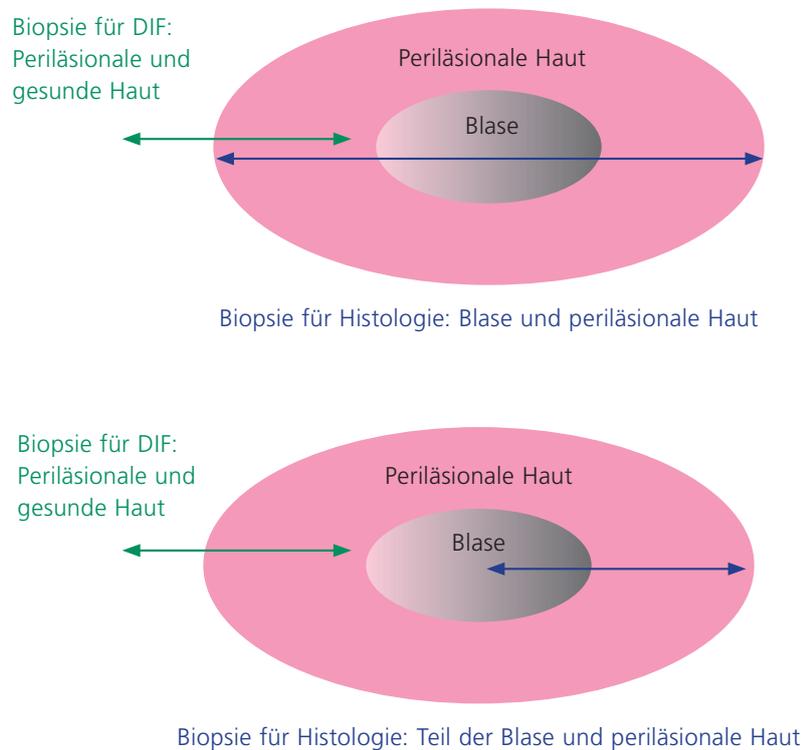


Abb. 1: Biopsieentnahme bei blasenbildenden Hauterkrankungen

Digitale Photographie

Die klinisch Pathologische Korrelation ist in der dermatopathologischen Diagnostik von zentraler Bedeutung. Dermoskopische oder makrofotografische Bilder können die Diagnostik wesentlich unterstützen. Die digitale Fotografie bietet mittlerweile alle nötigen technischen Voraussetzungen einer qualitativ guten Fotodokumentation des dermatologischen Status [5]. Aufgrund des unzureichenden Schutzes der Daten ist vor einem Versand via E-Mail abzuraten. Das Bildmaterial kann entweder auf einem USB Stick zusammen mit dem Biopsiematerial an das Labor geschickt werden oder über eine datenschutzkonforme Internetplattform.

Makroskopie

Länge und Durchmesser des Stanzzylinders bzw. die Masse der Hautspindel in drei Dimensionen. Veränderungen der Hautoberfläche oder der Schnittflächen.

Aufarbeitung des Gewebes

- Sofortige Fixation in Formaldehyd
- Fixiervolumen: 20-faches Volumen des Exzisesates
- Im Winter Vorfixierung bei Raumtemperatur für mindestens 6 h oder Zusatz von Alkohol zur Fixierlösung
- Jede Probe in einem separaten Probengefäß einsenden mit Bezeichnung der Entnahmestelle
- **Stanzbiopsien** nicht unfixiert teilen. Quetschartefakte mit der Pinzette oder Nadel beim Hochheben des Stanzzylinders vermeiden. Halbierete Stanzbiopsien von der Mitte her anschneiden
- **Spindelexzision** entzündlicher Hautläsionen entlang der Längsachse halbieren und von der Mitte her anschneiden
- **Mikrobiologische Untersuchungen:** Gewebe unfixiert in steriler Kochsalzlösung einsenden
- **Immunfluoreszenzoptische Untersuchungen:**
 - Biopsie der Blase in Formaldehyd fixieren
 - Periläsionale Haut in Michels Medium bei Raumtemperatur oder Präparat in Puffer spülen und dann in flüssigem Stickstoff gefrieren. Bei kurzen Transportstrecken (<1 h) und sofortiger Weiterbearbeitung im Labor Zusendung in einer mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Gaze möglich
- **Elektronenmikroskopie:** Fixation kleiner Gewebsmengen (1 mm Kantenlänge) in spezieller Fixationslösung auf der Basis von Glutaraldehyd
- **Molekularpathologische Untersuchung:** Frischmaterial

Zusatzuntersuchungen

Spezialfärbungen:

- Für die meisten Hautbiopsien ist die HE-Färbung ausreichend
- PAS oder Grocott: Ausschluss einer Pilzkrankung
- Elasticafärbung: Vaskulopathien, Sklerodermie, Morphea, Granulome, Narben
- Alcianblau-PAS oder Hale Färbung: Muzinosen, Lupus, Dermatomyositis, Granulome
- Giemsa: Mastozytose, Leishmanien
- Ziehl-Neelsen/Fite: Mykobakterien/Lepra
- Kongorot: Amyloid
- Masson-Fontana und Berlinerblau zur Differenzierung von Melanin- und Hämosiderinpigment

Direkte Immunfluoreszenz:

- Indikationen: blasenbildende Hauterkrankung, Lupus erythematodes, (Vaskulitis: nur bei Verdacht auf IgA-Ablagerungen und nur Läsionen, die weniger als 24 h alt sind)

Elektronenmikroskopie:

- Elektronenmikroskopie und Immunelektronenmikroskopie finden nur bei bestimmten Fragestellungen (Genodermatosen, Speicherkrankheiten, Ablagerungsphänomenen u. a.) und wissenschaftlichen Untersuchungen Anwendung und sollten spezialisierten Zentren vorbehalten sein

Molekulare Diagnostik:

- Die PCR wird zum Nachweis von Erregern eingesetzt. Geeignete Indikationen sind Leishmaniose, Borreliose, Mykobakteriose, Syphilis und Herpes-simplex- bzw. Varizella-zoster-Virus-Infektion [12]

Berichterstattung

Nach der Identifikation der allgemeinen Kategorie der pathologischen Veränderung (entzündliche Hauterkrankung, Hyperplasien, Neoplasien ...) werden Algorithmen und Kriterien angewendet, die zu einer Diagnose oder Differentialdiagnose führen [1]. Die Histologie ist in der Regel lediglich ein einzelner Befundbaustein, der zur endgültigen Diagnose führt. Einige Dermatitis sind aufgrund ihres Entwicklungsstadiums oder generell histologisch nicht eindeutig zu diagnostizieren (unspezifisches histologisches Muster). Bei unsicherer Diagnose Differentialdiagnose angeben und einen Kommentar formulieren.

Haut, neoplastische Läsionen

Biopsieentnahme und klinische Angaben**Klinische Angaben:**

- Alter und Geschlecht
- Anamnese
- Lokalisation der Biopsie
- Entnahmetechnik
- Frühere Biopsieentnahmen
- Differentialdiagnose

Biopsieentnahme:

- Ablative bzw. destruktive Laserbehandlungen oder Elektrochirurgie von pigmentierten Läsionen ohne vorausgehende repräsentative Probiopsien sind abzulehnen (kein histologisches Vergleichsmaterial bei Auftreten eines Lokalrezidivs. Stark erschwerte bis unmögliche Beurteilung der Dignität [3])
- Streifenförmige Nagelpigmentierungen: proximalen Nagelfalz freipräparieren und zurückklappen, damit die darunterliegende Nagelmatrix biopsiert werden kann (Abb. 2). Biopsiematerial aus dem Nagelbett oder extrahierte Nägel sind ungeeignet

- Schnittrandkontrollen bevorzugt an formalinfixiertem Gewebe [13]. Der Wundverschluss kann auch am nächsten Tag erfolgen
- Die Indikation für Schnellschnittuntersuchungen bei Hauttumoren ist sehr zurückhaltend zu stellen
- Schnellschnittuntersuchungen melanozytärer Läsionen sind abzulehnen (Leitlinien des Royal College of Pathologists [9])

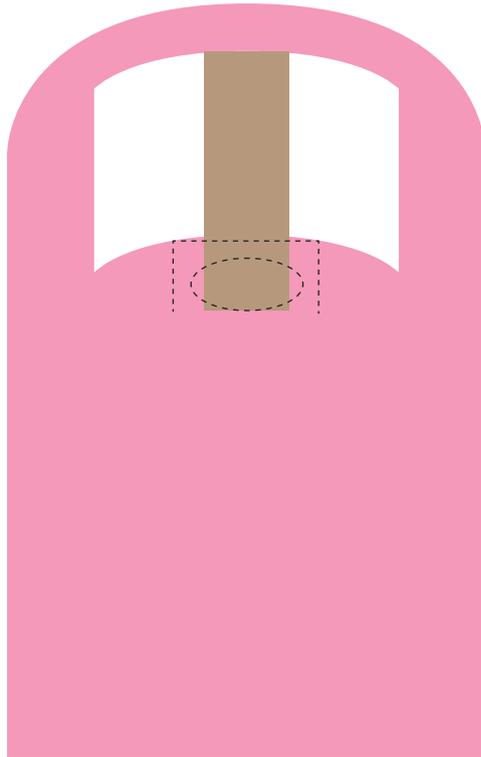


Abb. 2: Der proximale Nagelwall wird entlang der gestrichelten Linie eingeschnitten und zurückgeklappt, damit die darunterliegende Nagelmatrix (Oval) biopsiert werden kann.

Makroskopie

- Masse der Hautspindel in drei Dimensionen
- Beschreibung der Oberfläche und der Schnittfläche
- Tumoren nach der **ABCDE-Regel** beschreiben (**A**symmetrie, **B**egrenzung, **C**olour, **D**urchmesser, **E**xulzeration)
- Tumordicke und minimaler Abstand zu den Resektionsrändern.

Aufarbeitung des Gewebes

- Melanomverdächtige Läsionen und Biopsien unter 10 mm Durchmesser: vollständig histologisch untersuchen
- Exzisate von Basaliomen oder Plattenepithelkarzinomen > 10 mm Durchmesser: Sampling aus den Arealen der maximalen Tumordicke, von Ulzera und den tumornächsten Resektionsrändern [9]

- Makroskopisch unauffällige Nachresektate von im Gesunden entfernten Tumoren: Repräsentative Schnitte aus dem Zentrum der Exzisionsstelle sind in der Regel ausreichend. Beim Zuschnitt auf Satellitenmetastasen achten und ob die Narbe seitlich und zur Tiefe vollständig entfernt worden ist. War ein Resektionsrand befallen, muss das Exzisat so zugeschnitten werden, dass eine Aussage zur Vollständigkeit der Exzision möglich ist [6]

Für die histologische Beurteilung der Schnittträger gibt es mehrere Möglichkeiten [11, 13].

Welche Zuschnitttechnik vorzuziehen ist, muss im Einzelfall entschieden werden.

Serieschnitttechnik (Exzisate < 2 cm):

- Querschnitte von etwa 2 mm in Serie (Abb. 3a). Die beiden Seiten des Präparates können mit unterschiedlichen Farben markiert werden. Einfache Handhabung aber Randkontrolle lückenhaft. Tumor reicht in die Nähe der Spickelenden oder Läsion makroskopisch nicht sichtbar:
 - Spickelenden halbieren, separat einbetten und von außen anschneiden [10]

Randschnitttechnik (Exzisate > 2 cm):

- Randschnitte (Abb. 3b) zu allen Seiten und zur Tiefe des Präparates herstellen und von aussen anschneiden. Die seitlichen Ränder in Segmente aufteilen, um eine genaue Angabe zur Lokalisation randbildender Tumoranteile zu ermöglichen. Das Anschneiden der Resektionsfläche von der falschen Seite oder das Herstellen zahlreicher Schnittstufen, bis ein gewellter Resektionsrand vollständig angeschnitten ist, führt zu falsch positiven Resektionsrändern. Der Abstand von den Resektionsrändern lässt sich nicht genau quantifizieren.

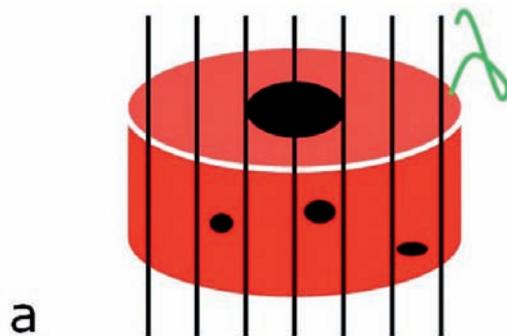


Abb. 3a: Serieschnitttechnik

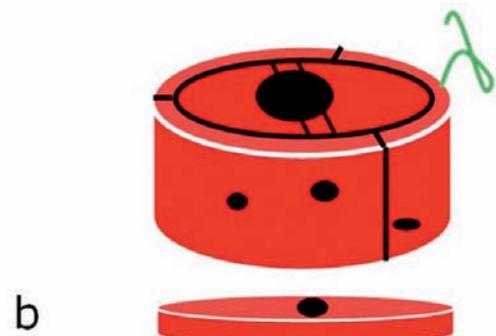


Abb. 3b: Randschnitttechnik

Zusatzuntersuchungen

Immunhistochemie:

- Obligat für die Diagnostik lymphomverdächtiger Läsionen [2] und atypischer spindelzelliger Tumoren in sonnengeschädigter Haut [4]
- Zurückhaltende Indikationsstellung für immunhistochemische Zusatzuntersuchungen bei unproblematischen melanozytären Läsionen, gutartigen Adnextumoren und gutartigen Weichteiltumoren

Molekularpathologie:

- FISH-Untersuchung: Nachweis chromosomaler Aberrationen beim sekundär kutanen Keimzentrumslymphom [t (14;18)], beim Dermatofibrosarcoma protuberans [t (17;22)(q22;q13)] und beim extraskelettalen Ewing-Sarkom [t (11;22)(q24;q12)]
- PCR Untersuchung zum Nachweis eines klonalen T-Zell Rezeptor Rearrangements: Verdacht auf T-Zell Lymphom. In Frühstadien der Mycosis fungoides (Patch und Plaque Stadium) ist diese Untersuchung aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität von beschränkter Aussagekraft und die Indikation zur molekularpathologischen Untersuchung mit Zurückhaltung zu stellen

Berichterstattung

- Bei malignen Neoplasien und benignen Neoplasien mit Rezidivrisiko Tiefenausdehnung, Lokalisation des Befalls von Resektionsrändern, nächste Abstände zu den Resektionsrändern in mm angeben
- **Basalzellkarzinom** (siehe Checkliste)
- **Plattenepithelkarzinom** (siehe Checkliste)
- **Malignes Melanom** (siehe Checkliste)
- Nicht eindeutig benigne oder maligne melanozytäre Tumoren diagnostizieren als atypische melanozytäre Neoplasie unklarer Dignität
- Unsicherheit der Dignitätsbeurteilung in einem Kommentar begründen
- Einholen einer konsiliarischen Zweitmeinung empfehlenswert

Referenzen

- Ackerman, A. B., Chongchitnant, N., Sanchez, J., Guo, Y.:* (1997) Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis. Williams & Wilkins, Baltimore. Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Hong Kong, Munich, Sydney, Tokyo, Wrocław.
- Cerroni, L., Gratter, K., Kerl, H.:* (2005) An illustrated guide to Skin Lymphoma. Blackwell Publishing, Massachusetts, Oxford, Victoria.
- Dummer, R., Kempf, W., Burg, G.:* (1998) Pseudo-melanoma after laser therapy. *Dermatology* (Basel, Switzerland) 197:71–73.
- Folpe, A. L., Cooper, K.:* (2007) Best practices in diagnostic immunohistochemistry: pleomorphic cutaneous spindle cell tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine* 131:1517–1524.
- Kutzner, H., Kempf, W., Scharer, L., Requena, L.:* (2007) Optimizing dermatopathologic diagnosis with digital photography and internet: The significance of clinicopathologic correlation. *Hautarzt* 58:760–768.
- Martin, H. M., Birkin, A. J., Theaker, J. M.:* (1998) Malignant melanoma re-excision specimens – how many blocks? *Histopathology* 32:362–367.
- Metze, D.:* (2007) From skin biopsy to diagnosis. *Hautarzt* 58:735–745.
- Paredes, B.:* (2003) Die Hautbiopsie und die Dermatopathologie für den Kliniker. *Schweiz Med Forum*:240–251.
- Standards and datasets for reporting cancers, <http://www.rcpath.org/index.asp?PageID=254>, Accessed on December 1st, 2007.
- Rapini, R. P.:* (1990) Comparison of methods for checking surgical margins. *Journal of the American Academy of Dermatology* 23:288–294.
- Smith-Zagone, M. J., Schwartz, M. R.:* (2005) Frozen section of skin specimens. *Archives of pathology & laboratory medicine* 129:1536–1543.
- Weyers, W.:* (2007) Micrographically controlled surgery: Goals and Reality]. *Hautarzt* 58:746–752.

Checkliste Plattenepithelkarzinom (Primärtumor)**Histologischer Tumortyp (WHO)****Entnahmeart**

- Nadelbiopsie, Stanzbiopsie, Shavebiopsie, Curettage ...
- PE
- Exzizat
- Nachexzizat
- Ektomie
- Andere: _____

Grad

- G1 G2 G3

Tumordicke

- _____ mm, gemessen vom Str. granulosum [1]

Invasionstiefe (beschreibender Text)

- In situ
- Infiltration der Subkutis
- Infiltration Knorpel, Knochen oder Muskel (pT4)

Tumordurchmesser

- _____ mm

Lymph/Blutgefässinvasion

- Ja nein unklar

Perineurale Ausbreitung

- Ja nein

Exzision – invasive Komponente:**Tumorfremie Resektionsränder**

- Minimaler Abstand der invasiven Komponente vom lateralen RR bei _____ mm
- Minimaler Abstand der invasiven Komponente vom tiefen RR bei _____ mm

Nicht im Gesunden

- Befall des seitlichen Resektionsrandes durch die invasive Komponente bei _____ mm
- Befall des tiefen Resektionsrandes durch die invasive Komponente bei _____ mm

Exzision – in situ Komponente:

- Aplasiefremie Resektionsränder
- Aplasie des Resektionsrandes (low/high grade) bei _____

Referenz

Petter, G., Haustein, U.F.: (2000) Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 26:521–530.

Checkliste**Basalzellkarzinom**

(Der alte synonyme Begriff Basaliom sollte nicht mehr verwendet werden)

Histologischer Tumortyp (WHO):

- Type histologique selon classification de l'OMS

Perineuralscheideninvasion

- Ja nein

Gefässinvasion

- Ja nein

Resektionsränder:**Tumorfremie Resektionsränder**

- Minimaler Abstand lateralen RR bei _____ mm
 Minimaler Abstand vom tiefen RR bei _____ mm

Nicht im Gesunden

- Befall des seitlichen Resektionsrandes
 Befall des tiefen Resektionsrandes

Referenz

Standards and datasets for reporting cancers, www.rcpath.org/index.asp?PageID=254, Accessed on December 1st, 2007.

Checkliste**Melanom****Primärtumor****Histologischer Tumortyp (WHO)****Entnahmeart**

- Nadelbiopsie, Stanzbiopsie, Shavebiopsie, Curettage ...
- PE
- Exzizat
- Nachexzizat
- Ektomie
- Andere: _____

Ulzeration

- Ja (Durchmesser in mm)
- Nein

Clark Level

- I In situ
- II Einzelzellen in papillärer Dermis
- III Melanomzellen füllen und expandieren die papilläre Dermis
- IV Infiltration der retikulären Dermis
- V Infiltration der Subkutis

Tumordicke nach Breslow

- _____ mm (mit Messokular gemessen)

Mitosen

- Pro mm² (nur invasive Komponente)

Satellitenherde:

- Vorhanden (>0,05 mm, > 100 Zellen, keine Verbindung zum Primärtumor)
- Keine

Tumorregression [4]

- >50 %
- <50 %
- Keine

Gefäßinvasion oder Angiotropismus

- Ja nein

Perineurale Ausbreitung oder Neurotropismus

- Ja nein

Exzision – invasive Komponente

- Ja nein

Tumorfremie Resektionsränder

- Minimaler Abstand der invasiven dermalen Komponente vom lateralen RR
bei _____ mm
- Minimaler Abstand der invasiven Komponente vom tiefen RR
bei _____ mm

Nicht im Gesunden

- Befall des seitlichen Resektionsrandes durch die invasive Komponente
- Befall des tiefen Resektionsrandes durch die invasive Komponente bei

Exzision – in situ Komponente:**Im Gesunden**

- Minimaler Abstand der in situ Komponente vom lateralen RR
bei _____ mm

Nicht im Gesunden

- Befall des seitlichen Resektionsrandes durch die in situ Komponente
bei _____ mm

Empfohlene Sicherheitsabstände [2]*

- Melanoma in situ: 0,5 cm
- Tumordicke < 2,0 mm 1,0 cm
- Tumordicke > 2,0 mm 2,0 cm

* Ausnahmen im Gesicht (Lentigo maligna) und am Nagelapparat

Naevusreste im Randbereich des Melanoms

- Ja (Subtyp)
- Nein

Excision du naevus

- Vollständig
- Unvollständig
- Befall des seitlichen Resektionsrandes bei _____ mm
- Befall des tiefen Resektionsrandes bei _____ mm
- Übrige Haut: _____

Checkliste**Lymphknoten**

_____ **Anzahl untersuchte Lymphknoten (n)**

_____ **Anzahl Lymphknotenmetastasen (n)**

Metastasengrösse (Durchmesser in mm)

- Mikrometastasen (<2 mm)
- Makrometastasen (>2 mm)
- Bei multiplen Metastasen nur Durchmesser der grössten angeben
- Lokalisation der Metastasen: Sinus vs. Parenchym

_____ **Anzahl Lymphknoten mit Tumoreinzelnzellen (n)**

Satelliten- oder in transit Metastasen

- Keine Satelliten oder in transit Metastasen
- _____ Metastasen
- Metastasendurchmesser bis _____ mm

Exzision der Lymphknoten-, Satelliten- oder in transit Metastasen:

- Exzision im Gesunden ja/nein
- Falls nein: Tumorbefall des Resektionsrandes bei _____ mm

Sentinel Lymphknoten:

Eine Sentinel Untersuchung ist indiziert ab Tumordicke >1 mm. Für die optimale Aufarbeitung von Sentinel Lymphknoten gibt es bis zum heutigen Zeitpunkt keinen international akzeptierten Standard. Die Schnellschnittuntersuchung wird aufgrund der stark verminderten Sensitivität nicht empfohlen und ist deshalb abzulehnen (Melanoma Research 2007, 17: 261–63).

Studienprotokoll der EORTC [1]

Der LK wird durch den Hilus, d.h. in seiner längsten Achse in zwei Hälften geteilt. Von jeder Hälfte werden 2 mm dicke Scheiben geschnitten und eingeblockt.

- 1. Stufe, H & E**, 1 pan melanoma cocktail, 2 Leerschnitte
- 2. Stufe (+ 50 µm) H & E**, 1 S-100 oder pan melanoma cocktail, 2 Leerschnitte
- 3. Stufe (+ 100 µm) H & E**, 1 pan melanoma cocktail, 2 Leerschnitte
- 4. Stufe (+ 150 µm) H & E**, 1 pan melanoma cocktail, 2 Leerschnitte
- 5. Stufe (+ 200 µm) H & E**, 1 pan melanoma cocktail, 2 Leerschnitte
- 6. Stufe (+ 250 µm) H & E**, 1 pan melanoma cocktail, 2 Leerschnitte

Verkürztes Protokoll [3]

Der LK wird durch den Hilus, d.h. in seiner längsten Achse in zwei Hälften geteilt. Von jeder Hälfte werden 2 mm dicke Scheiben geschnitten und eingeblockt

- 1. Stufe: H & E**
- 2. Stufe (+ 50 µm) Cocktail** oder HMB45 und S-100
- 3. Stufe (+ 100 µm) H & E**

Anzahl untersuchte Sentinellympknoten _____

Anzahl Metastasen

- Keine Metastasen
- Metastasen: Anzahl _____

Metastasengrösse

- Mikrometastasen von x-y mm Durchmesser (<2 mm)
- Makrometastasen von x-y mm Durchmesser (>2 mm)
- Bei multiplen Metastasen nur Durchmesser der Grössten angeben
- Lokalisation der Metastasen (Sinus vs. Parenchym)

Anzahl Sentinellymphknoten mit Tumoreinzellen (n)**Tumorklassifikation**

Gemäss TNM Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage

Références

Cook, M. G., Green, M. A., Anderson, B., et al.: The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol.* 2003;200:314–319.

Garbe, C., Eigentler, T. K.: Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res.* 2007; 17: 117–127.

Li L. X., Scolyer, R. A., Ka, V. S., et al.: Pathologic review of negative sentinel lymph nodes in melanoma patients with regional recurrence: a clinicopathologic study of 1152 patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:1197–1202.

Paredes, B. E.: Regression in malignant melanoma: Definition, etiopathogenesis, morphology and differential diagnosis. *Pathologe.* 2007;28:453–463.

A. Lugli, L. Tornillo, G. Cathomas, L. Terracciano

Kolon & Rektum

Neoplastische Erkrankungen

A. Polypen

Klinische Angaben

- Name, Alter und Geschlecht des/der Patienten/Patientin
- Name des verantwortlichen Klinikers
- Datum des Eingriffes
- Vorgängige Befunde:
 - Kolonadenom/Kolonkarzinom
 - Familiäre, adenomatöse Polypose (FAP)
- Andere Polyposen:
 - Juvenile Polypose
 - Peutz-Jeghers Syndrom
 - Cronkhite-Canada Syndrom
 - Cowden's Syndrom
 - Benigne lymphoide Polypose
 - Maligne, lymphomatöse Polypose
 - Inflammatorische, fibroide Polypose
 - Hereditäres, nicht polypöses Kolon Karzinom Syndrom (HNPCC)
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Kolitis ulzerosa, Morbus Crohn)
 - Relevante Befunde in den bildgebenden Verfahren
 - Relevante klinische und laborchemische Befunde

Makroskopie

- Anatomische Lokalisation
- Fragmentation: Ja/Nein
- Masse (dreidimensional)
- Maximaler Durchmesser der Abtragungsfläche
- Aussenfläche
- Gestielt vs. nicht-gestielt
- Stiellänge

3. Verarbeitung / Zuschnitt

- Polyp messen (Länge × Breite × Höhe)
- Tuschemarkierung der Resektionsfläche
- Auflamellieren
 - Gestielt (Stiel >6mm): Abtragungsrand quer, Polyp längs aus Zentrum und Peripherie
 - Nicht gestielt: Polypmitte mit Abtragungsfläche, Polyp-Peripherie

4. Berichterstattung

- Lokalisation
- Histologischer Typ
 - Adenomatöse Polypen
 - Tubulär
 - Tubulovillös
 - Villös
 - Gezahnte Polypen
 - Hyperplastischer Polyp
 - Sessiles gezahntes Adenom
 - Traditionelles gezahntes Adenom
 - Gemischter Polyp
- Grösse
- Vollständigkeit der Exzision
- Dysplasiegrad
 - Leichte und mittelschwere Dysplasie: Low grade
 - Schwere Dysplasie: High grade
- Karzinom im Adenom
 - Histologischer Subtyp und Differenzierungsgrad des Karzinoms
 - Invasionstiefe (nach Haggitt)
 - Lymphovaskuläre Invasion
 - Abstand zum Resektionsrand
 - pTNM

Anmerkung: Gemäss WHO-Klassifikation sollten Karzinome, die maximal in die Lamina propria infiltrieren, jedoch keine Invasion der Tunica submucosa aufweisen als «High grade intraepitheliale Neoplasie» bezeichnet werden. Die Begriffe «Carcinoma in situ» oder «intramukosales Karzinom» sollten wegen der Gefahr einer Uebertherapie vermieden werden.

B. Karzinom

Klinische Angaben

- Name, Alter und Geschlecht des/der Patienten/Patientin
- Name des verantwortlichen Kliniklers
- Datum des Eingriffes
- Vorgängige Befunde:
 - Kolonadenom/Kolonkarzinom
 - Familiäre, adenomatöse Polypose (FAP)
- Andere Polyposen:
 - Juvenile Polypose
 - Peutz-Jeghers Syndrom
 - Metaplastische Polypose
 - Cronkhite-Canada Syndrom
 - Cowden's Syndrom
 - Benigne lymphoide Polypose
 - Maligne, lymphomatöse Polypose
 - Inflammatorische, fibroide Polypose
- Hereditäres, nicht polypöses Kolon Karzinom Syndrom (HNPCC)
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Kolitis ulzerosa, Morbus Crohn)
- Relevante Befunde in den bildgebenden Verfahren
- Relevante klinische und laborchemische Befunde
- Art des chirurgischen Eingriffes
- Intraoperative Befunde
- Anatomische Lokalisation des chirurgischen Präparates
- Art des Präparates
- Präoperatives Stadium des Tumors (insbesondere beim Rektumkarzinom)
- Angabe zu einer allfälligen, vorausgegangenen Neoadjuvante Therapie (hier ist die Information über die ursprüngliche Tumorlokalisierung unerlässlich).

Makroskopie

- Zustand des Gewebes
 - Nativ/fixiert
 - Nicht eröffnet/eröffnet
- Zustand der mesorektalen Aussenfläche bei «Total Mesorectal Excision» (TME):
 - Inkomplett
 - Defekte der mesorektalen Aussenfläche reichen an die Muscularis propria
 - Nach Auflamellierung unregelmässige Aussenfläche
 - Beinahe komplett
 - Defekte der mesorektalen Aussenfläche tiefer als 5mm, reichen jedoch nicht an die Muscularis propria
 - Keine sichtbaren Areale der Muscularis propria

- Komplettd
 - Intakte, glatte mesorektale Aussenfläche
 - Nur vereinzelte, minimale, Unebenheiten der mesorektalen Aussenfläche
 - Defekte der mesorektalen Aussenfläche nicht tiefer als 5 mm
 - Nach Auflagellierung intakte Querschnitte

- Art des Gewebes
 - Resektat, Nachresektat, Ektomie
 - Länge des Dickdarmes und anderer, mitresezierter Strukturen (Terminales Ileum, Appendix vermiformis, Analkanal, adhärenle Strukturen, identifizierbare Gefässe)

- Tumorbeschreibung
 - Lokalisation im Dickdarm
 - Subtyp: Polypoid, annulär, ulzeriert, diffus
 - Grösse: Angabe in 3 Dimensionen
 - Abstand zum oralen (proximal), aboralen (distal) und tiefen Resektionsrand
 - Infiltrationstiefe
 - Beschreibung der Serosa
 - Angabe, ob Obstruktion und/oder Perforation vorhanden

 - Beziehung zur peritonealen Umschlagsfalte (an der anterioren Fläche zu beurteilen):
 - Komplettd auf der oralen Seite der peritonealen Umschlagsfalte
 - Im Bereich der peritonealen Umschlagsfalte
 - Komplettd auf der aboralen Seite der peritonealen Umschlagsfalte

 - Abstand zur Linea dentata

- Zusätzliche Angaben
 - Normale Kolonmukosa
 - Polypen
 - Divertikel
 - Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

- Anzahl der Lymphknoten
 - Gesamtzahl (mindestens 12)
 - Maximaler Durchmesser
 - Tumorverdächtig ja/nein

- Gewebe für Zusatzuntersuchungen
 - Tumorbank
 - Immunhistochemie

Verarbeitung / Zuschnitt

Grundsätzlich sollte pro cm Tumor 1 Block entnommen werden.

Die Entnahme der folgende Blöcke ist auf jeden Fall zu empfehlen:

- Pro cm Tumor / 1 Block:
 - Uebergang Tumor / Normale Mukosa
 - Tiefste Infiltrationsstelle
 - Beziehung zur Serosa
 - Tumormitte
 - Infiltrationsfront
 - Infiltration benachbarter Strukturen
- Oraler, aboraler und tiefer Resektionsrand
- Normale Mukosa
- Dokumentation aller makroskopischen Befunde (Polypen, Divertikel etc.)
- Perikolisches Fettgewebe
- Alle Lymphknoten

Für das Rektumkarzinom sollten speziell folgende Punkte beachtet werden:

- Minimaler Abstand Tumor / Zirkumferentieller Resektionsrand (3 Blöcke)
- Beziehung Tumor / Lumen (2 Blöcke)

Für die Bestimmung des Mikrosatellitenstatus sollte eine immunohistochemische und/oder PCR Analyse gemäss den «**Revised Bethesda Guidelines**» durchgeführt werden:

1. Colorectal cancer diagnosed before age 50 years
2. Multiple colorectal cancer or HNPCC-related cancers (a)
3. Colorectal cancer with MSI-related histology (b) diagnosed before age 60 years
4. Colorectal cancer or HNPCC-related cancer diagnosed in at least one first-degree relative before age 50 years
5. Colorectal cancer or HNPCC-related cancer diagnosed in at least 2 first- or second-degree relatives at any age

NOTE: Any criterion (1–5) can be met.

HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer.

(a) Includes cancer of endometrium, small bowel, pelviureter, biliary tract, stomach, ovary, pancreas, or brain (mainly glioblastoma multiforme).

(b) Tumor-infiltrating lymphocytes, Crohn's-like lymphocytic reaction, mucin/signet ring cell differentiation, medullary growth pattern.

Berichterstattung

- Art des Präparates (z.B. Hemikolektomie, Sigmoidektomie etc.)
- Histologischer Subtyp (WHO-Klassifikation)
 - Adenokarzinom
 - Muzinöses Adenokarzinom (>50 % muzinös)
 - Medulläres Karzinom
 - Siegelringzellkarzinom (>50 % siegelringzellig)
 - Kleinzelliges Karzinom
 - Plattenepithelkarzinom
 - Adenosquamöses Karzinom
 - Undifferenziertes Karzinom
 - Nicht spezifizierbar
- Tumorgrad (WHO-Klassifikation)
 - Grad 1: Hochdifferenziert (>95 % Drüsenformation)
 - Grad 2: Mässig differenziert (50–95 % Drüsenformation)
 - Grad 3: Wenig differenziert (<50 % Drüsenformation)
 - Grad 4: Undifferenziert (Keine Drüsenformation)

Gemäss der AJCC (American Joint Committee on Cancer) werden G1 und G2 als «low» und G3 und G4 als «high grade» bezeichnet.

- TNM Stadium: Gemäss der aktuell gültigen TNM Klassifikation der UICC.

Für pT1 Tumoren kann die Infiltrationstiefe weiter nach «Haggitt» (polypoiden Tumoren) oder nach Kikuchi (sessile/flache Tumoren) beurteilt werden:

Infiltrationstiefe der Submukosa bei flachen Tumoren (T1) nach Kikuchi

Sm 1: Infiltration des oberen Drittels der Tunica submukosa

Sm 2: Infiltration des mittleren Drittels der Tunica submukosa

Sm 3: Infiltration des unteren Drittels der Tunica submukosa

Infiltrationstiefe der Submukosa bei polypoiden Tumoren (T1) nach Haggitt

Level 1: Infiltration der Tunica submukosa im Kopfbereich der polypoiden Läsion

Level 2: Infiltration der Tunica submukosa im Halsbereich der polypoiden Läsion

Level 3: Infiltration der Tunica submukosa an jeglicher Stelle des Stielbereiches der polypoiden Läsion

Level 4: Infiltration der Tunica submukosa bis ausserhalb des Stielbereiches der polypoiden Läsion, aber nicht in die Tunica muscularis propria

- Resektionsränder
 - Abstand zum oralen, aboralen und tiefen Resektionsrand
 - Abstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand (Rektumkarzinom)

- Perineurale Invasion
 - Vorhanden
 - Nicht vorhanden
- Tumorfront Konfiguration
 - «Infiltrating»
 - «Pushing»
- Tumor Budding
 - Vorhanden
 - Nicht vorhanden
- Intratumorale / peritumorale lymphozytäre Infiltration
 - Keine
 - Leicht bis mässig
 - Schwer (mit «Crohn-like reaction»)
- Zusatzangaben
 - Polypen
 - Kolitis ulzerosa
 - Morbus Crohn
 - Dysplasie
 - Divertikel

Nicht-neoplastische Erkrankungen

Klinische Angaben

- Name, Alter und Geschlecht des / der Patienten / Patientin
- Name des verantwortlichen Klinikers
- Datum des Eingriffes
- Hauptsymptome
- Diarrhoe (wässrig, blutig)
- Dauer und Aktivität der Erkrankung
- Dauer des jetzigen Leidens
- Endoskopischer Befund:
 - Zustand der Mukosa
 - Erkrankungsmuster (fokal, diffus, kontinuierlich, diskontinuierlich)
- Art und Lokalisation des eingesandten Gewebes
- Klinische Differentialdiagnose
- Relevante laborchemische Befunde
- Zusatzinformationen
 - Vorausgegangene, gastrointestinale Eingriffe
 - Therapie
 - Resultate der Stuhlkultur
 - Vorausgegangene Transplantationen
 - Andere Erkrankungen

Makroskopie Resektat

- Zustand des Gewebes
 - Nativ/fixiert
 - Nicht eröffnet/eröffnet
- Art des Gewebes
 - Resektat, Nachresektat, Ektomie
 - Länge des Dickdarmes und anderer, mitresezierter Strukturen (Terminales Ileum, Appendix vermiformis, Analkanal, adhärenzte Strukturen, identifizierbare Gefässe)
- Befundsbeschreibung
 - Lokalisation im Dickdarm
 - Grösse der Läsion: Angabe in 3 Dimensionen
 - Abstand zum oralen (proximal) und aboralen (distal) Resektionsrand
 - Beschreibung der Serosa
 - Angabe, ob Obstruktion und/oder Perforation vorhanden
- Zusätzliche Angaben
 - Normale Kolonmukosa
 - Polypen
 - Tumoren

Biopsie

- Grösse
- Orientierbarkeit
- Fragmentierung

Verarbeitung/ Zuschnitt**Resektat**

Grundsätzlich sollte jeder pathologische Befund eingebettet werden. Die Entnahme der folgenden Blöcke ist auf jeden Fall zu empfehlen:

- Übergang Läsion/Normale Mukosa
- Läsion Mitte und peripher
- Oraler, aboraler und tiefer Resektionsrand
- Normale Mukosa
- Dokumentation aller makroskopischen Befunde
- Perikolisches Fettgewebe

Biopsie

Grundsätzlich sollten alle eingesandten kolorektalen Biopsien vollständig untersucht werden.

Berichterstattung

- Lokalisation des Befundes
- Verteilungsmuster (kontinuierlich, diskontinuierlich)
- Grösse des Befundes
- Beurteilung der Präparatränder
- Mukosaoberfläche (flach, regelmässig, villöse Konfiguration)
- Kryptenarchitektur (normal, gestört)
- Kryptenanzahl (normal, reduziert)

- Zellularität der Lamina propria
 - Normal
 - Erhöht: Fokal, diffus
 - Zelltyp

- Kryptitis
- Kryptenabszesse
- Epitheliale Veränderungen (normal, abgeflacht, erosiv)
- Muzindepletion

- Epithel assoziierte Veränderungen
 - Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten
 - Verbreiterung des subepithelialen Kollagens

- Garnulome
 - Anzahl
 - Typ

Mögliche Einteilung der entzündlichen Kolonerkrankungen (nach Montgomery 2006)

Idopathische chronisch entzündliche Darmerkrankungen

- Kolitis ulzerosa
- Morbus Crohn
- «Indeterminate» Kolitis

Infektiöse Kolitis

Mechanisch bedingte Kolitis

- Divertikulitis
- Mukosaprolapssyndrom («solitary rectal ulcer syndrome»)

Vaskulär bedingte Kolitis (Hypoperfusion)

- Ischämische Kolitis
- Vaskulitis
- Nekrotisierende Enterokolitis

Iatrogen bedingte Kolitis

- Einläufe, Laxantien
- Medikamentös
- Strahlenkolitis
- Graft versus Host Disease (GvHD)
- Diversionskolitis

Spezifische Kolitis

- Chronisch granulomatöse Kolitis
- HIV bedingte Kolitis
- Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS)
- Morbus Behçet

Übrige Koliden

- Mikroskopische Kolitis (lymphozytäre Kolitis; Kollagenkolitis)
- Neutropenische Kolitis
- Eosinophile Kolitis
- Urämische Kolitis

Folgende zusätzliche Punkte sind bei der chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu beachten:

Bei einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (insbesondere Kolitis ulzerosa) kann eine Dysplasie in 3 Entitäten vorkommen:

- ALM (adenoma-like mass) innerhalb oder ausserhalb der Kolitis
- DALM (dysplasia-associated lesion and mass)
- Sporadisches Adenom

Generell empfiehlt es sich bei der Fragestellung einer DALM/ALM eine Zweitmeinung einzuholen (2. Spezialistin/Spezialist in Gastrointestinalpathologie in einem auswärtigen Institut).

Referenzen

- Abbruzzese, J. L., Evans, D. B., Willett, C. G., Fenoglio-Preiser, C.:* Gastrointestinal oncology. Oxford University Press. 1st edition. 2004.
- Adam, U., Mohamdee, M. O., Martin, I. G., Scott, N., Finan, P. J., Johnston, D. et al.:* Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707–711.
- AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. Philadelphia: Lipincott-Raven Press, 2002.
- Baxter, N. N., Virnig, D. J., Rothenberger, D. A., Morris, A. M., Jessurun, J., Virnig, B. A.:* Lymphnode evaluation in colorectal cancer patients: A population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:219–225.
- Bell, S. W., Mourra, N., Flejou, J. F., Parc, R., Tiret, E.:* Ex vivo sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:74–79.
- Chen, S., Wang, W., Lee, S., Nafa, K., Lee, J., Romans, K., Watson, P., Gruber, S. B., Euhus, D., Kinzler, K. W., Jass, J., Gallinger, S., Lindor, N. M., Casey, G., Ellis, N., Giardiello, F. M., Offit, K., Parmigiani, G.:* Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *Jama* 2006;296:1479–87.
- Compton, C. C., Greene, F. L.:* The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:295–308.
- Compton, C. C.:* Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003;16:376–88.
- Compton, C. C.:* Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:318–24.
- Compton, C. C.:* Optimal pathologic staging: defining stage II disease. *Clin Cancer Res* 2007;13:6862s–70s.
- Day, D. W., Jass, J. R., Price, A. B., Shepherd, N. A., Sloan, J. M., Talbot, I. C., Warren, B. F., Williams, G. T.:* Morson and Dawson's gastrointestinal pathology. Blackwell Publishing. 4th edition. 2003.
- Fenoglio-Preiser, C. M.:* Gastrointestinal Pathology. An atlas and text. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 3rd edition. 2008
- Friedman, S., Odze, R. D., Farraye, F. A.:* Management of neoplastic polyps in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:260–6.
- Goldstein, N. S.:* Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26:179–189.
- Goldstein, N. S., Turner, J. R.:* Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas. Markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000;88:2228–2238.
- Gospodarowicz, M. K., O'Sullivan, B., Sobin, L. H.:* UICC. Prognostic factors in cancer. Wiley-Liss. 3rd edition. 2006.
- Haggitt, R. C., Glotzbach, R. E., Soffer, E. E., Wruble, L. D.:* Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328–336.
- Hamilton, S. R., Aaltonen, L. A.:* World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Lyon: IARC Press, 2000.
- Howarth, S. M., Morgan, J. M., Williams, G. T.:* The new (6th edition) TNM classification of colorectal cancer: a stage too far. *Gut* 2004;53:A21.
- Jass, J. R., Love, S. B., Northover, J. M. A.:* A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet* 1987; i:1303–1306.
- Jass, J. R., O'Brien, J., Riddell, R. H., Snover, D. C.:* Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma: Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol* 2008;129:13–23.

Jenkins, M. A., Hayashi, S., O'Shea, A. M., Burgart, L. J., Smyrk, T. C., Shimizu, D., Waring, P. M., Ruszkiewicz, A. R., Pollett, A. F., Redston, M., Barker, M. A., Baron, J. A., Casey, G. R., Dowty, J. G., Giles, G. G., Limburg, P., Newcomb, P., Young, J. P., Walsh, M. D., Thibodeau, S. N., Lindor, N. M., Lemarchand, L., Gallinger, S., Haile, R. W., Potter, J. D., Hopper, J. L., Jass, J. R.: Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007;133:48–56.

Kelsen, D. P., Daly, J. M., Kern, S. E., Levin, B., Tepper, J. E., Van Cutsem, E.: Principles and practice of gastrointestinal oncology. Lippincott Williams & Wilkins . 2nd edition. 2008.

Kikuchi, R., Takano, M., Takagi, K., Fujimoto, N., Nozaki, R., Fujiyoshi, T. et al.: Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1286–1295.

Montgomery, E. A.: Biopsy interpretation of the gastrointestinal tract mucosa. Lippincott Williams & Wilkins. 1st edition. 2006.

Moore, J., Hewett, P., Penfold, J. C., Adams, W., Cartmill, J., Chapuis, P., Cunningham, I., Farmer, K. C., Hewett, P., Hoffmann, D., Jass, J., Jones, I., Killingback, M., Levitt, M., Lumley, J., McLeish, A., Meagher, A., Moore, J., Newland, R., Newstead, G., Oakley, J., Olver, I., Platell, C., Polglase, A., Waxman, B., et al.: Practice parameters for the management of colonic cancer I: surgical issues. Recommendations of the Colorectal Surgical Society of Australia. *Aust N Z J Surg* 1999;69:415–21.

Nagtegaal, I. D., van de Velde, C. J., van der Worp, E., Kapiteijn, E., Quirke, P., van Krieken, J. H.: Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20:1729–34.

Nagtegaal, I. D., Marijnen, C. A. M., Kranenbarg, E. K., van de Velde, C. J. H., van Krieken J. H. J. M.: Circumferential margin involvement is still important predictor of local recurrence in rectal carcinoma. Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350–357.

Nielsen, O. H., Vainer, B., Rask-Madsen, J.: Non-IBD and noninfectious colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:28–39.

Noffsinger, A., Fenoglio-Preiser, C., Maru, D., Gilinsky, N.: Atlas of nontumor pathology. Gastrointestinal diseases. AFIP/ARP. First series. Fascicle 5. 2007.

O'Connell, J. B., Maggard, M. A., Ko, C. Y.: Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1420–1425.

Odze, R. D., Goldblum, J. R., Crawford, J. M.: Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. Saunders. 1st edition. 2004. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2003;16:347–58.

Odze, R. D.: Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:533–52.

Odze, R. D., Wershil, B. K., Leichtner, A. M., Antonioli, D. A.: Allergic colitis in infants. *J Pediatr* 1995;126:163–70.

Petersen, V. C., Baxter, K. J., Love, S. B., Shepherd, N. A.: Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut* 2002;51:65–69.

Prall, F.: Tumour budding in colorectal carcinoma. *Histopathology*. 2007 Jan;50(1):151–62

Quirke, P., Sebag-Montefiore, D., Steele, R., Khanna, S., Monson, J., Holliday, A. et al.: Local recurrence after rectal cancer resection is strongly related to the plane of surgical dissection and is further reduced by preoperative short course radiotherapy: preliminary results of the Medical Research Council (MRC) CR07 trial. *J Clin Oncology* 2006;24:A3512.

Quirke, P., Williams, G. T., Ectors, N., Ensari, A., Piard, F., Nagtegaal, I.: The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate? *Lancet Oncol* 2007;8:651–7.

Quirke, P.: Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 2003;4:695–702.

Riddell, R. H., Petras, R. E., Williams, G. T., Sobin, L. H.: Atlas of tumor pathology. Tumors of the intestines. AFIP. 3rd Series. Fascicle 32. 2002.

Ruschoff, J., Aust, D., Hartmann, A.: [Colorectal serrated adenoma: diagnostic criteria and clinical implications]. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2007;91:119–25.

Rosen, L. S., Bilchik, A. J., Beart, R. W., Jr., Benson, A. B., 3rd, Chang, K. J., Compton, C. C., Grothey, A., Haller, D. G., Ko, C. Y., Lynch, P. M., Nelson, H., Stamos, M. J., Turner, R. R., Willett, C. G.: New approaches to assessing and treating early-stage colon and rectal cancer: summary statement from 2007 Santa Monica Conference. *Clin Cancer Res* 2007;13:6853s–6s.

Snover, D. C.: Serrated polyps of the large intestine. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:301–8.

Snover, D. C., Jass, J. R., Fenoglio-Preiser, C., Batts, K. P.: Serrated polyps of the large intestine: morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 2005;124:380–91.

Sobin, L. H., Wittekind, Ch.: UICC TNM Classification of malignant tumors (6th edition). New York: Wiley-Liss, 2002.

Talbot, I., Price, A., Salto-Tellez, M.: Biopsy pathology in colorectal disease. Hodder Arnold. 2nd edition. 2006.

Torlakovic, E., Snover, D. C.: Sessile serrated adenoma: a brief history and current status. *Crit Rev Oncog* 2006;12: 27–39.

Torlakovic, E. E., Gomez, J. D., Driman, D. K., Parfitt, J. R., Wang, C., Benerjee, T., Snover, D. C.: Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008;32:21–9.

Umar, A., Boland, C. R., Terdiman, J. P., et al.: Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261–268.

Umar, A., Boland, C. R., Terdiman, J. P., Syngal, S., de la Chapelle, A., Ruschhoff, J., Fishel, R., Lindor, N. M., Burgart, L. J., Hamelin, R., Hamilton, S. R., Hiatt, R. A., Jass, J., Lindblom, A., Lynch, H. T., Peltomaki, P., Ramsey, S. D., Rodriguez-Bigas, M. A., Vasen, H. F., Hawk, E. T., Barrett, J. C., Freedman, A. N., Srivastava, S.: Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261–8.

Wittekind, C., Henson, D. E., Hutter, R. V. P., Sobin, L. H.: TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use (2nd edition). New York, NY: Wiley-Liss, 2001.

Wittekind, C., Greene, F. L., Henson, D. E., Hutter, R. V. P., Sobin, L. H.: TNM Supplement. A commentary on uniform use. 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 2003.

L.Tornillo, A. Lugli, L.Terracciano

Magen

Neoplastische Erkrankungen

Karzinom

Klinische Angaben (Für Biopsien und/oder Resektate)

- Name, Alter und Geschlecht des/der Patienten/Patientin
- Name des verantwortlichen Kliniklers
- Datum des Eingriffes
- Vorgängige Befunde:
 - Vorgängige Billroth-Operation
 - HP-Gastritis
 - Autoimmungastritis
 - Reaktive Gastritis
 - Metaplasie
 - Dysplasie
 - Polypose
 - Hereditäres, nicht polypöses Kolon Karzinom Syndrom (HNPCC)
- Klinisch-radiologische Befunde
- Frühere Behandlungen (neoadjuvante Therapie)
- Andere relevante Erkrankungen

Resektat: Makroskopie

Zustand des Gewebes

- Nativ/fixiert
- Nicht eröffnet/eröffnet

Art des Gewebes

- Resektat, Nachresektat, Ektomie (Ösophagogastrrektomie, Gastrektomie, erweiterte Gastrektomie, Magenteilresektion etc.)
- Länge der grössen und kleinen Kurvatur und der anderen, mitresezierten Organe (z. B. Ösophagus oder Duodenum, wenn mehrere Stücke vorhanden, separat messen)
- Orientierung (wenn vom Kliniker angegeben)
- Schnellschnitt-Ergebnis (wenn vorhanden)

Tumorbeschreibung

- Lokalisation im Magen (siehe Anhang A)
- Subtyp nach Bormann: polypoid (I), pilzartig (II), ulzeriert und infiltrierend (III), diffus infiltrierend (linitis plastica) (auch kombinierte Typen). Der Subtyp kann prognostischen Wert haben
- Magenfrühkarzinom: Subtyp nach Murakami: vorgewölbt (I), erhaben (Iia), flach (Iib) und vertieft (Iic), exkaviert (III). Auch dieser Subtyp kann prognostischen Wert haben
- Grösse: Angabe in 3 Dimensionen (mm)
- Abstand zum oralen (proximal), aboralen (distal) und tiefen Resektionsrand (siehe Anhang B), ev. tuschemarkiert
- Infiltrationstiefe
- Beschreibung der Serosa
- Angabe, ob Obstruktion und/oder Perforation vorhanden

Zusätzliche Angaben

- Nicht-neoplastische Schleimhaut (z. B. Atrophie, Erosion, etc.)
- Ulzera
- Metaplasie
- Polypen
- Andere

Regionäre Lymphknoten

- Gesamtzahl (mindestens 12)
- Maximaler Durchmesser
- Tumorverdächtig ja/nein
- Lokalisation

Resektat: Aufarbeitung des Gewebes

- Frische oder partiell fixierte Resektate entlang der grossen Krümmung im anterioren Bereich eröffnen
- Tumor an der grossen Krümmung Präparat entlang der kleinen Krümmung (anterioren Bereich) eröffnen
- Gastro-Jejunostomie: Anastomose nicht durchschneiden; Jejunumschlinge separat longitudinal eröffnen
- Kardialtumoren: orale, zirkumferentielle Resektionsrand vor dem Eröffnen mit Tusche markieren (siehe Anhang B)
- Aufspannen des Präparates auf Kork- oder Styroporplatte und für 24–48 Stunden fixieren

Grundsätzlich pro cm Tumor 1 Block entnehmen

Auf jeden Fall:

- Pro cm Tumor/1 Block
 - Uebergang Tumor/Normale Mukosa
 - Tiefste Infiltrationsstelle
 - Beziehung zur Serosa
 - Tumormitte
 - Infiltrationsfront
 - Infiltration benachbarter Strukturen
 - Gewebe für Spezialmethoden (EM, Molekularbiologie, IHC)
- Oraler, aboraler und tiefer Resektionsrand (siehe Anhang B)
- Normale Mukosa
- Dokumentation aller makroskopischen Befunde
- Alle Lymphknoten
- Milz (Hilus), wenn vorhanden

Berichterstattung

- Art des Präparates (Totale, Subtotale Gastrektomie usw.)
- Histologischer Subtyp (WHO-Klassifikation **und** Laurèn-Klassifikation)
- Tumorgrad (WHO-Klassifikation)
- TNM Stadium
- Resektionsränder (Siehe auch Anhang B)
 - Abstand zum oralen, aboralen und tiefen Resektionsrand
 - Oral und aboral: makroskopisch gemessen
 - Tiefer RR mikroskopisch gemessen
- Lymphatische Invasion und Gefässinvasion
 - Vorhanden
 - Nicht vorhanden
 - Nicht beurteilbar
 - N.B.: bei unsicherer Invasion Immunhistochemie (D2-40 und ev. CD31)
- Zusatzangaben
 - Gastritis
 - Intestinale Metaplasie (komplett, inkomplett)
 - Dysplasie
 - Atrophie
 - Adenom und andere Polypen
 - Helicobacter pylori
 - Andere

Biopsien

Biopsie: Makroskopie

- Anatomische Lokalisation
- Fragmentation: Ja/Nein
- Zahl der Fragmenten
- Dimension der Fragmenten
- Lokalisation des Tumors (wenn sichtbar)
- Zustand des Gewebes (nativ/fixiert)

Biopsie: Aufarbeitung des Gewebes

- Tuschemarkierung der Resektionsfläche (für Excisionbiopsien)
- Läsion und Ränder wenn Excisionbiopsie
- Gewebe für Spezialmethoden (EM, Molekularbiologie, IHC)

Biopsie: Diagnostische Informationen

- Lokalisation
- Histologischer Typ (Siehe oben)
- Histologischer Grad (Siehe oben)
- Vollständigkeit der Exzision (Excisionbiopsie)
- Dysplasiegrad (wenn vorhanden) (siehe auch Anhang D):
 - Leichte und mittelschwere Dysplasie: Low grade
 - Schwere Dysplasie: High grade
- Zusätzliche Angaben:
 - Gastritis
 - Metaplasie
 - Helicobacter pylori
 - Andere

Endoskopische Schleimhautresektion

Endoskopische Schleimhautresektion: Makroskopie

- Anatomische Lokalisation
- Fragmentation: Ja/Nein
- Zahl der Fragmenten
- Dimension
- Lokalisation des Tumors (wenn sichtbar)
- Zustand des Gewebes (nativ/fixiert)

Aufarbeitung des Gewebes

- Tuschemarkierung der Resektionsfläche
- Ganzes Material Einbetten
- Ränder mit Orientierung

Endoskopische Schleimhautbiopsien: Diagnostische Informationen

- Lokalisation
- Histologischer Typ (Siehe oben)
- Histologischer Grad (Siehe oben)
- Vollständigkeit der Exzision (Ränder)
- Gefäßinvasion (wenn Submukosa vorhanden)

- Dysplasiegrad (wenn vorhanden) (siehe auch Anhang D)
 - Leichte und mittelschwere Dysplasie: Low grade
 - Schwere Dysplasie: High grade

- Zusätzliche Angaben
 - Gastritis
 - Metaplasie
 - Helicobacter pylori
 - Andere
 - N.B.: Neuroendokrine Tumoren siehe entsprechenden Richtlinien

Mesenchymale Tumoren

- Klinische Angaben, Makroskopie, Art des Gewebes, Tumorbeschreibung, Zusätzliche Angaben, Aufarbeitung des Gewebes: wie bei Karzinom (siehe oben)

Diagnostische Informationen

- Art des Präparates
- Histologischer Typ (WHO Klassifikation)
- Dignität
- Histologischer Grad: WHO, FGSLCC, etc. (je nach Tumortyp)
- Proliferationsindex (MIB-1)
- Invasion benachbarter Strukturen
- Vollständigkeit der Exzision (bei Resektate)
- Resektionsränder (Abstand messen)
- Venöse Invasion (siehe Karzinom)
- Lymphatische Invasion (Siehe Karzinom)
- Lymphknotenmetastasen
- Fernmetastasen

Lymphome (siehe auch entsprechenden Richtlinien)

- Klinische Angaben, Makroskopie, Art des Gewebes, Tumorbeschreibung, Zusätzliche Angaben, Aufarbeitung des Gewebes: wie bei Karzinom (siehe oben)

Diagnostische Informationen

- Art des Präparates
- Angabe, ob es um ein primäres Lymphom oder um eine sekundäre Infiltration handelt
- Histologischer Typ (WHO Klassifikation)
- Histologischer Grad: WHO (je nach Lymphomtyp)
- Invasion benachbarter Strukturen
- Stadium (WHO Klassifikation)
- Molekulare Untersuchungen (siehe Anhang C)

Nicht-neoplastische Erkrankungen

Klinische Angaben

- Name, Alter und Geschlecht des/der Patienten/Patientin
- Name des verantwortlichen Kliniklers
- Datum des Eingriffes
- Hauptsymptome
- Dauer und Aktivität der Erkrankung
- Dauer des jetzigen Leidens
- Endoskopischer Befund:
 - Zustand der Mukosa
 - Erkrankungsmuster (fokal, diffus, kontinuierlich, diskontinuierlich)
- Art und Lokalisation des eingesandten Gewebes
- Relevante klinisch-radiologische Befunde
- Zusatzinformationen:
 - Vorausgegangene chirurgische Operationen
 - Vorausgegangene Therapie
 - Andere Erkrankungen

Makroskopie

Resektat

- Zustand des Gewebes
- Nativ/fixiert
- Nicht eröffnet/eröffnet

Art des Gewebes

- Resektat, Nachresektat, Ektomie (Ösophagogastrektomie, Partielle Gastrektomie, subtotale Gastrektomie, totale Gastrektomie, erweiterte Gastrektomie)
- Länge der grössen und kleinen Kurvatur und der anderen, mitresezierten Organe (z. B. Ösophagus oder Duodenum, wenn mehrere Stücke vorhanden, separat messen)
- Orientierung (wenn vom Kliniker angegeben)

Befundbeschreibung

- Lokalisation im Magen
- Grösse der Läsion: Angabe in 3 Dimensionen
- Abstand zum oralen (proximal) und aboralen (distal) Resektionsrand
- Angabe, ob Obstruktion und/oder Perforation vorhanden

Zusätzliche Angaben

- Normale Mukosa
- Polypen
- Tumoren

Biopsie

- Grösse
- Orientierbarkeit
- Fragmentierung

Aufarbeitung des Gewebes

Resektat

Jeden pathologischen Befund einbetten

Empfehlungen:

- Uebergang Läsion/Normale Mukosa
- Läsion Mitte und peripher
- Oraler, aboraler und tiefer Resektionsrand
- Normale Mukosa
- Dokumentation aller makroskopischen Befunde

Biopsie

- Alle eingesandten Biopsien vollständig untersuchen

Diagnostische Informationen

- Lokalisation des Befundes
- Verteilungsmuster (kontinuierlich, diskontinuierlich)
- Grösse des Befundes
- Beurteilung der Präparatränder
- Mukosaoberfläche

- Zellularität der Lamina propria
 - Normal
 - Erhöht: Fokal, diffus
 - Zelltyp
- Epitheliale Veränderungen (normal, abgeflacht, erosiv, exulzeriert)
- Epithel assoziierte Veränderungen
 - Vermehrung der intraepithelialen Leukozyten
 - Metaplasie
 - Dysplasie (siehe Anhang C)
- Granulome
 - Anzahl
 - Typ
- Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Parasiten, Viren)

- Spezialfärbungen
 - Alcian-Pas (für die Diagnose des Barretts-Ösophagus)
 - Giemsa-C oder andere Spezialfärbungen (für Helikobakter-Gastritis)
 - Giemsa (für Mikroorganismen)
 - Warthin-Starry und andere Silberfärbungen (für Mikroorganismen)
 - PAS (für Mikroorganismen, z. B. Pilzen)
 - Ziehl-Nielsen oder ähnliche (bei Granulomen)
 - Grocott (Pilzen)

- Immunhistochemie:
 - Für die Bestätigung einer Autoimmungastritis (Neuroendokrine Marker wie Chromogranin A, NSE, Synaptophysin)
 - Bei Verdacht auf Infekt
- Molekuläre Biologie:
 - Als Bestätigung oder Ausschluss einer spezifischen Infektion

Referenzen

- Adachi, Y., Yasuda, K., Inomata, M., Sato, K., Shiraishi, N., Kitano, S.:* Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer* 2000;89:1418–24.
- Allum, W.H., Griffin, S.M., Watson, A., Colin-Jones, D.:* Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2002;50 Suppl 5:v1–23.
- Baba, H., Korenaga, D., Okamura, T., Saito, A., Sugimachi, K.:* Prognostic factors in gastric cancer with serosal invasion. Univariate and multivariate analyses. *Arch Surg* 1989;124:1061–4.
- Bacon, C.M., Du, M.Q., Dogan, A.:* Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists. *J Clin Pathol* 2007;60:361–72.
- Calvert, R., Group YCNP.:* Guidelines for the examination and reporting of upper gastrointestinal specimens. Leeds: NHS Yorkshire Cancer Network Arthington House Cookridge Hospital; 2005 January 2005.
- Carriaga, M.T., Henson, D.E.:* The histologic grading of cancer. *Cancer* 1995;75:406–21.
- Compton, C.C.:* Stomach. Montreal: Cancer Committee, College of American Pathologists; 2005 January 2005.
- Cunningham, D., Jost, L.M., Purkalne, G., Oliveira, J.:* ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of gastric cancer. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 1:i22–3.
- Dexter, S.P., Sue-Ling, H., McMahon, M.J., Quirke, P., Mapstone, N., Martin, I.G.:* Circumferential resection margin involvement: an independent predictor of survival following surgery for oesophageal cancer. *Gut* 2001;48:667–70.
- Dixon, M.F.:* Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51:130–1.
- Greene, F.L., Page, D.L., Fleming, I.D., editors:* AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer; 2002.
- Hamilton, S.R., Aaltonen, L.A., editors.:* Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2000.
- Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H., Vardiman, J.W., editors.:* Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
- Kajiyama, Y., Tsurumaru, M., Udagawa, H., Tsutsumi, K., Kinoshita, Y., Ueno, M., Akiyama, H.:* Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *J Clin Oncol* 1997;15:2015–21.
- Kim, D.Y., Joo, J.K., Park, Y.K., Ryu, S.Y., Kim, Y.J., Kim, S.K.:* Prognostic factors in gastric carcinoma with peritoneal dissemination. *Acta Chir Belg* 2006;106:665–8.
- Kim, D.Y., Seo, K.W., Joo, J.K., Park, Y.K., Ryu, S.Y., Kim, H.R., Kim, Y.J., Kim, S.K.:* Prognostic factors in patients with node-negative gastric carcinoma: a comparison with node-positive gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006;12:1182–6.
- King, P.M., Blazeby, J.M., Gupta, J., Alderson, D., Moorghen, M.:* Upper gastrointestinal cancer pathology reporting: a regional audit to compare standards with minimum datasets. *J Clin Pathol* 2004;57:702–5.
- Kodera, Y., Schwarz, R.E., Nakao, A.:* Extended lymph node dissection in gastric carcinoma: where do we stand after the Dutch and British randomized trials? *J Am Coll Surg* 2002;195:855–64.
- Lauren, P.:* The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. an Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31–49.
- Ludeman, L., Shepherd, N.A.:* Serosal involvement in gastrointestinal cancer: its assessment and significance. *Histopathology* 2005;47:123–31.
- Novelli, M.R.:* Dataset for the histological reporting of gastric carcinoma. London: The Royal College of Pathologists; 2007 January 2007.
- Okada, M., Kojima, S., Murakami, M., Fuchigami, T., Yao, T., Omae, T., Iwashita, A.:* Human gastric carcinoma: prognosis in relation to macroscopic and microscopic features of the primary tumor. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:275–9.
- Robert, M.E., Lamps, L., Lauwers, G.Y.:* Recommendations for the reporting of gastric carcinoma. *Hum Pathol* 2008;39:9–14.

- Roukos, D.H., Lorenz, M., Karakostas, K., Paraschou, P., Batsis, C., Kappas, A.M.: Pathological serosa and node-based classification accurately predicts gastric cancer recurrence risk and outcome, and determines potential and limitation of a Japanese-style extensive surgery for Western patients: a prospective with quality control 10-year follow-up study. *Br J Cancer* 2001;84:1602–9.
- Roy, P., Piard, F., Dusserre-Guion, L., Martin, L., Michiels-Marzais, D., Faivre, J.: Prognostic comparison of the pathological classifications of gastric cancer: a population-based study. *Histopathology* 1998;33:304–10.
- Scott, N., Quirke, P., Dixon, M.F.: ACP Broadsheet 133: November 1992. Gross examination of the stomach. *J Clin Pathol* 1992;45:952–5.
- Singleton, S.E., Greene, F.L., Sobin, L.H.: Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer* 2003;98:2740–1.
- Sobin, L.H., Wittekind, C., editors.: UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 6th Edition, New York: Wiley-Lyssa; 2002.
- Van Krieken, J.H.J.M, Sasako, M., Van De Velde, C.J.H.: Gastric Cancer. In: *Gospodarowicz, M.K., Henson, D.E., Hutter, R.V.P., O'Sullivan, B., Sobin, L.H., Wittekind, C., editors.: Prognostic Factors in Cancer. 2nd Edition ed. New York: Wiley-Lyssa; 2001. p. 251–66.*
- Wittekind, C., Greene, F.L., Hutter, R.V.P., Sobin, L.H., Henson, D.E.: TNM Supplement: A commentary on uniform use. 3rd Edition ed. New York: Wiley-Lyssa; 2003.
- Wu, C.W., Hsiung, C.A., Lo, S.S., Hsieh, M.C., Chen, J.H., Li, A.F., Lui, W.Y., Whang-Peng, J.: Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:309–15.
- Yamamura, Y., Nakajima, T., Ohta, K., Nashimoto, A., Arai, K., Hiratsuka, M., Sasako, M., Koderu, Y., Goto, M.: Determining prognostic factors for gastric cancer using the regression tree method. *Gastric Cancer* 2002;5:201–7.
- Yokota, T., Ishiyama, S., Saito, T., Teshima, S., Narushima, Y., Murata, K., Iwamoto, K., Yashima, R., Yamauchi, H., Kikuchi, S.: Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in gastric cancer: a multiple logistic regression analysis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:380–4.
- Yokota, T., Ishiyama, S., Saito, T., Teshima, S., Yamada, Y., Iwamoto, K., Takahashi, M., Murata, K., Yamauchi, H.: Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? *Anticancer Res* 2002;22:3673–7.

Anhang A Tumorlokalisation

- Kardia (inklusive gastroösophagealer Uebergang), Fundus, Korpus, Antrum, Pylorus
- Grosse, kleine Kurvatur
- Vorderwand, Hinterwand

Gastroösophagealer Übergang

Die Klassifikation der Tumoren des gastroösophagealen Ueberganges (GOU) ist schwierig, weil kein separates TNM Stadium für die Kardiakarzinome existiert. Das TNM Stadium für Oesophagus und Magen sind unterschiedlich. Dementsprechend muss für jedes Kardiakarzinom bezüglich TNM Stadium neu entschieden werden, was für T und N Stadium relevant ist. Erst kürzlich erschienene Richtlinien der «Union Intérrationale Contre le Cancer» (UICC) sind widersprüchlich: Alle Adenokarzinome des GOU sollten gemäss dem TNM Stadium des Magens klassifiziert werden, ausser wenn >50 % der Tumormasse im Oesophagus lokalisiert ist. In diesem Falle sollte das Adenokarzinom gemäss TNM Stadium des Oesophagus klassifiziert werden. Tumoren mit strikter Lokalisation im Uebergangsbereich sollten als primäre Oesophaguskarzinome klassifiziert werden, falls die Histologie zu einem Plattenepithelkarzinom, kleinzelliges oder undifferenziertes Karzinom passt. Adenokarzinome sollten hingegen als primäre Magenkarzinome betrachtet werden. Wir empfehlen letztere Richtlinien anzuwenden.

Der GOU ist häufig einfach zu identifizieren. Bei grossen Tumoren oder Barrett-Karzinomen kann sich die Erkennung des GOU jedoch als schwierig erweisen. In diesem Falle kann der GOU indirekt mittels der Lokalisation der peritonealen Umschlagsfalte bestimmt werden.

Anhang B Resektionsrand (RR)

Beim Magen sind die RR des kleinen (hepatoduodenales und hepatogastrisches Band) und grossen Omentums die einzigen radiären RRs. Es ist von Vorteil, diese mit Tusche zu markieren und im makroskopischen Bericht zu dokumentieren.

Beim Kardiakarzinom besteht auch die Möglichkeit eines Tumorbefalles des zirkumferentiellen RR (ZRR) im Bereich des unteren Oesophagus. Tumorbefall des ZRR ist ein Prädiktor für eine schlechtere Ueberlebensrate (siehe Richtlinien SGPath Oesophagus 2008). Falls der Tumor den unteren Oesophagus infiltriert, sollte der ZRR berücksichtigt werden und dessen Abstand zum Tumor in mm angegeben werden. Ist der Abstand des Tumors (Haupttumor, Wichteiltumorknoten oder LK-Metastasen) <1 mm, dann ist der ZRR als befallen zu betrachten und als R1 zu klassifizieren.

Anhang C **Dysplasie**

Alle Dysplasiefälle sollten von einem Gastrointestinalpathologen zusätzlich bestätigt werden.

Anhang D Immunohistochemische Untersuchung zur Bestimmung des histologischen Subtyps

| Tumortyp | Immunhistochemie | Remarks |
|--|---|---|
| Neuroendokrine Differenzierung (auch kleinzelliges Karzinom) | CD56, Synaptophysin, Chromogranin | |
| Mesenchymale Tumoren | CD117, CD34, Desmin, SMA, S-100 und andere gemäss histologischem Verdacht; Proliferationsmarker (z. B. MIB-1) | Bei intermediate- and high-risk GISTs Sequenzierung des kit bzw. pdgfra gene (auch für Diagnose in KIT-negative Fälle) |
| Lymphoma | Lymphatische Marker gemäss histologischem Verdacht, Proliferationsmarker (z. B. MIB-1) | Klonalität und Translok. z. B. bei MALT-lymphomen oder Follikulären Lymphomen (für diagnostische, prognostische bzw. prädiktive Zwecke) |

L.Tornillo, A. Lugli, L.Terracciano

Ösophagus

Neoplastische Erkrankungen

Karzinom

Klinische Angaben (Für Biopsien und / oder Resektate)

- Name, Alter und Geschlecht des / der Patienten / Patientin
- Name des verantwortlichen Klinikers
- Datum des Eingriffes
- Vorgängige Befunde:
 - Barrett's Ösophagus
 - Dysplasie
 - Polypose
 - GERD
- Klinisch-radiologische Befunde
- Frühere Behandlungen (neoadjuvante Therapie)
- Andere relevante Erkrankungen

Resektat

Makroskopie

- Zustand des Gewebes
 - Nativ / fixiert
 - Nicht eröffnet / eröffnet
- Art des Gewebes
 - Resektat, Nachresektat, Ektomie (Ösophagektomie, Ösophagogastrrektomie)
 - Länge des Ösophagus und anderer, mitresezierter Strukturen (wenn mehrere Stücke vorhanden, separat messen)
 - Orientierung (wenn vom Kliniker angegeben)
 - Schnellschnitt-Ergebnis (wenn vorhanden)
- Tumorbeschreibung
 - Lokalisation im Ösophagus (siehe Anhang A).
 - Subtyp: exophytisch, endophytisch, diffus infiltrierend (auch kombinierte Typen)
 - Grösse: Angabe in 3 Dimensionen
 - Abstand zum oralen (proximal), aboralen (distal) und tiefen Resektionsrand, eventuell tuschemarkiert
 - Infiltrationstiefe

- Beschreibung der Serosa/Fascia
- Angabe, ob Obstruktion und/oder Perforation vorhanden
- Abstand zur Z-Linie
- Zusätzliche Angaben
 - Normale Schleimhaut
 - Ulzera
 - Metaplasie
 - Andere
- Lymphknoten
 - Gesamtzahl (mindestens 6)
 - Maximaler Durchmesser
 - Tumorverdächtig ja/nein
 - Lokalisation

Resektat: Aufarbeitung des Gewebes

Grundsätzlich pro cm Tumor 1 Block entnehmen. Auf jeden Fall:

- Pro cm Tumor/1 Block
 - Übergang Tumor/Normale Mukosa
 - Tiefste Infiltrationsstelle
 - Beziehung zur Serosa
 - Tumormitte
 - Infiltrationsfront
 - Infiltration benachbarter Strukturen
 - Gewebe für Spezialmethoden (EM, Molekularbiologie, IHC)
- Oraler, aboraler und tiefer Resektionsrand
- Normale Mukosa
- Dokumentation aller makroskopischen Befunde
- Alle Lymphknoten

Berichterstattung

- Art des Präparates (Ösophagektomie, Ösophagogastrektomie usw.)
- Histologischer Subtyp (WHO-Klassifikation)
- Tumorgrad (WHO-Klassifikation)
- TNM Stadium
- Resektionsränder
 - Abstand zum oralen, aboralen und tiefen Resektionsrand
 - Oral und aboral: makroskopisch gemessen
 - Tiefer («Circumferential») Resektionsrand involviert, wenn <1 mm mikroskopisch gemessen

- Lymphatische Invasion und Gefässinvasion
 - Vorhanden
 - Nicht vorhanden
 - Nicht beurteilbar
 - N.B.: bei unsicherer Invasion Immunhistochemie (D2-40 und ev. CD31)
- Nervenscheiden Invasion
 - Vorhanden
 - Nicht vorhanden
 - Nicht beurteilbar
- Bei neoadjuvante Chemotherapie Regressionsgrad (Siehe Anhang D)
 - Zusatzangaben
 - Plattenepitheldysplasie
 - Intestinale Metaplasie
 - Zylinderzeldysplasie
 - Therapiebedingte Atypie
 - Andere (Entzündung, Ulzera, Infekt, etc.)

Biopsien

Biopsie: Makroskopie

- Anatomische Lokalisation
- Fragmentation: Ja/Nein
- Zahl der Fragmenten
- Dimension der Fragmenten
- Lokalisation des Tumors (wenn sichtbar)
- Zustand des Gewebes (nativ/fixiert)

Biopsie: Aufarbeitung des Gewebes

- Tuschemarkierung der Resektionsfläche (für Exzisionsbiopsien)
- Läsion und Ränder wenn Exzisionsbiopsie
- Gewebe für Spezialmethoden (EM, Molekularbiologie, IHC)

Biopsie: Diagnostische Informationen

- Lokalisation
- Histologischer Typ (Siehe oben)
- Histologischer Grad (Siehe oben)
- Vollständigkeit der Exzision (Exzisionsbiopsie)
- Dysplasiegrad (wenn vorhanden)
 - Leichte und mittelschwere Dysplasie: Low grade
 - Schwere Dysplasie: High grade

- Zusätzliche Angaben
 - Entzündung
 - Metaplasie
 - Dysplasie
 - Mikroorganismen
 - Andere

Mesenchymale Tumoren

Klinische Angaben, Makroskopie, Art des Gewebes, Tumorbeschreibung, Zusätzliche Angaben, Aufarbeitung des Gewebes: wie bei Karzinom (siehe oben)

Diagnostische Informationen

- Art des Präparates
- Histologischer Typ (WHO Klassifikation)
- Dignität
- Histologischer Grad: WHO, FGSLCC, etc. (je nach Tumortyp)
- Proliferationsindex (MIB-1)
- Invasion benachbarter Strukturen
- Vollständigkeit der Exzision (bei Resektate)
- Resektionsränder (Abstand messen)
- Venöse Invasion (siehe Karzinom)
- Lymphatische Invasion (Siehe Karzinom)
- Lymphknotenmetastasen
- Fernmetastasen

Lymphome

(siehe auch entsprechende Guidelines)

Klinische Angaben, Makroskopie, Art des Gewebes, Tumorbeschreibung, Zusätzliche Angaben, Aufarbeitung des Gewebes: wie bei Karzinom (siehe oben)

Diagnostische Informationen

- Art des Präparates
- Angabe, ob es sich um ein primäres Lymphom oder um eine sekundäre Infiltration handelt
- Histologischer Typ (WHO Klassifikation)
- Histologischer Grad: WHO (jenach Lymphomtyp)
- Invasion benachbarter Strukturen
- Stadium (WHO Klassifikation)
- Molekulare Untersuchungen (siehe Anhang C)

Nicht-neoplastische Erkrankungen

Klinische Angaben

- Name, Alter und Geschlecht des/der Patienten/Patientin
- Name des verantwortlichen Kliniklers
- Datum des Eingriffes
- Hauptsymptome
- Dauer und Aktivität der Erkrankung
- Dauer des jetzigen Leidens
- Endoskopischer Befund:
 - Zustand der Mukosa
 - Erkrankungsmuster (fokal, diffus, kontinuierlich, diskontinuierlich)
- Art und Lokalisation des eingesandten Gewebes
- Relevante klinisch-radiologische Befunde
- Zusatzinformationen
 - Vorausgegangene, gastrointestinale Eingriffe
 - Therapie
 - Andere Erkrankungen

Makroskopie Resektat

- Zustand des Gewebes
 - Nativ/fixiert
 - Nicht eröffnet/eröffnet
- Art des Gewebes
 - Resektat, Nachresektat, Ektomie
 - Länge des Ösophagus und anderer, mitresezierter Strukturen
- Befundsbeschreibung
 - Lokalisation im Ösophagus
 - Grösse der Läsion: Angabe in 3 Dimensionen
 - Abstand zum oralen (proximal) und aboralen (distal) Resektionsrand
 - Angabe, ob Obstruktion und/oder Perforation vorhanden
- Zusätzliche Angaben
 - Normale Mukosa
 - Polypen
 - Tumoren

Biopsie

- Grösse
- Orientierbarkeit
- Fragmentierung

Aufarbeitung des Gewebes**Resektat**

Jeden pathologischen Befund einbetten.

Empfehlungen:

- Übergang Läsion/Normale Mukosa
- Läsion Mitte und peripher
- Oraler, aboraler und tiefer Resektionsrand
- Normale Mukosa
- Dokumentation aller makroskopischen Befunde
- Periösophageales Fettgewebe

Biopsie

Alle eingesandten Biopsien vollständig untersuchen.

Diagnostische Informationen

- Lokalisation des Befundes
- Verteilungsmuster
- Grösse des Befundes
- Beurteilung der Präparatränder
- Mukosaoberfläche
- Zellularität der Lamina propria
 - Normal
 - Erhöht: Fokal, diffus
 - Zelltyp (Eosinophilie)
- Epitheliale Veränderungen (normal, abgeflacht, erosiv, exulzeriert)
- Epithel assoziierte Veränderungen
 - Vermehrung der intraepithelialen Leukozyten (Eosinophilie)
 - Metaplasie
 - Dysplasie (siehe Anhang B)
- Granulome
 - Anzahl
 - Typ

- Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Parasiten, Viren)
- Spezialfärbungen
 - Alcian-Pas (für die Diagnose des Barrett-Ösophagus)
 - Giemsa (für Mikroorganismen)
 - Warthin-Starry und andere Silberfärbungen (für Mikroorganismen)
 - PAS (für Mikroorganismen, z.B. Pilze)
 - Ziehl-Nielsen oder ähnliche (bei Granulomen)
 - Grocott (Pilze)
- Immunhistochemie
 - Bei Verdacht auf virales Infekt

Referenzen

- Allum, W.H., Griffin, S.M., Watson, A., Colin-Jones, D.:* Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2002;50 Suppl 5:v1–23.
- Brucher, B.L., Stein, H.J., Werner, M., Siewert, J.R.:* Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor in patients with a primary resected tumor with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2001;92:2228–33.
- Calvert, R., Group, Y.C.N.P.:* Guidelines for the examination and reporting of upper gastrointestinal specimens. Leeds: NHS, Yorkshire Cancer Network, Arthington House Cookridge Hospital; 2005 January 2005.
- Casson, A.G., Darnton, S.J., Subramanian, S., Hiller, L.:* What is the optimal distal resection margin for esophageal carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2000;69:205–9.
- Compton, C.C.:* Esophagus. Montreal: Cancer Committee, College of American Pathologists; 2005 January 2005.
- Dexter, S.P., Sue-Ling, H., McMahon, M.J., Quirke, P., Mapstone, N., Martin, I.G.:* Circumferential resection margin involvement: an independent predictor of survival following surgery for oesophageal cancer. *Gut* 2001;48:667–70.
- Dixon MF.:* Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51:130–1.
- Eguchi, T., Nakanishi, Y., Shimoda, T., Iwasaki, M., Igaki, H., Tachimori, Y., Kato, H., Yamaguchi, H., Saito, D., Umemura, S.:* Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. *Mod Pathol* 2006;19:475–80.
- Greene, F.L., Page, D.L., Fleming, I.D., editors:* AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer; 2002.
- Griffiths EA, Brummell Z, Gorthi G, Pritchard SA, Welch IM.:* The prognostic value of circumferential resection margin involvement in oesophageal malignancy. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:413–9.
- Hamilton, S.R., Aaltonen, L.A., editors.:* Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2000.
- Holscher, A.H., Bollschweiler, E., Schneider, P.M., Siewert, J.R.:* Prognosis of early esophageal cancer. Comparison between adeno- and squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:178–86.
- Hornick, J.L., Farraye, F.A., Odze, R.D.:* Prevalence and significance of prominent mucin pools in the esophagus post neoadjuvant chemoradiotherapy for Barret’s-associated adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:28-35.
- Ibrahim, N.B.:* ACP. Best Practice No 155. Guidelines for handling oesophageal biopsies and resection specimens and their reporting. *J Clin Pathol* 2000; 53:89–94.
- Ide H, Nakamura T, Hayashi K, Endo T, Kobayashi A, Eguchi R, Hanyu F.* Esophageal squamous cell carcinoma: pathology and prognosis. *World J Surg* 1994;18:321-30.
- Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H., Vardiman, J.W., editors.:* Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
- Khan, O.A., Alexiou C, Soomro I, Duffy JP, Morgan WE, Beggs FD.:* Pathological determinants of survival in node-negative oesophageal cancer. *Br J Surg* 2004;91:1586–91.
- Khan, O.A., Fitzgerald, J.J., Soomro, I., Beggs, F.D., Morgan, W.E., Duffy, J.P.:* Prognostic significance of circumferential resection margin involvement following oesophagectomy for cancer. *Br J Cancer* 2003;88:1549–52.
- Klimstra, D.S.:* Pathologic prognostic factors in esophageal carcinoma. *Semin Oncol* 1994;21:425–30.
- Liu, L., Hofstetter, W.L., Rashid, A., Swisher, S.G., Correa, A.M., Ajani, J.A., Hamilton, S.R., Wu, T.T.:* Significance of the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in superficially invasive (T1) esophageal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1079–85.

Ludeman, L., Shepherd, N.A.: Serosal involvement in gastrointestinal cancer: its assessment and significance. *Histopathology* 2005;47:123-31.

Mandard, A.M., Dalibard, F., Mandard, J.C., Marnay, J., Henry-Amar, M., Petiot, J.F., Roussel, A., Jacob, J.H., Segol, P., Samama, G., et al.: Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680-6.

Mapstone, N.P.: Pathologists TRCo. Dataset for the histopathological reporting of oesophageal carcinoma. London: The Royal College of Pathologists; 2007 February 2007. Report No.: G006.

Mariette, C., Castel, B., Balon, J.M., Van Seuning, I., Triboulet, J.P.: Extent of oesophageal resection for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:588-93.

Paraf, F., Flejou, J.F., Pignon, J.P., Fekete, F., Potet, F.: Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. Analysis of 67 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:183-91.

Rice, T.W., Blackstone, E.H., Rybicki, L.A., Adelstein, D.J., Murthy, S.C., DeCamp, M.M., Goldblum JR.: Refining esophageal cancer staging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1103-13.

Sagar, P.M., Johnston, D., McMahon, M.J., Dixon, M.F., Quirke, P.: Significance of circumferential resection margin involvement after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 1993;80:1386-8.

Sarbia, M., Bittinger, F., Porschen, R., Dutkowski, P., Willers, R., Gabbert, H.E.: Prognostic value of histopathologic parameters of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:922-7.

Shears, L.L., Ribeiro, U., Kane, J., Safatle-Ribeiro, A., Watkins, S., Posner, M.: Apoptosis in esophageal cancer following induction chemoradiotherapy. *J Surg Res* 1998;79:20-4.

Singletary, S.E., Greene, F.L., Sobin, L.H.: Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer* 2003;98:2740-1.

Sobin, L.H., Wittekind, C., editors.: UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 6th Edition ed. New York: Wiley-Lyssa; 2002.

Stein, H.J., Feith, M.: *Cancer of the oesophagus*. In: Gospodarowicz, M.K., Henson, D.E., Hutter, R.V.P., O'Sullivan, B., Sobin, L.H., Wittekind, C., editors. *Prognostic Factors in Cancer*. 2nd Edition ed. New York: Wiley-Lyssa; 2001. p. 237-50.

Swisher, S.G., Hofstetter, W., Wu, T.T., Correa, A.M., Ajani, J.A., Komaki, R.R., Chirieac L, Hunt, K.K., Liao, Z., Phan, A., Rice, D.C., Vaporciyan, A.A., Walsh, G.L., Roth, J.A.: Proposed revision of the esophageal cancer staging system to accommodate pathologic response (pP) following preoperative chemoradiation (CRT). *Ann Surg* 2005;241:810-7; discussion 7-20.

Theunissen, P.H., Borchard, F., Poortvliet, D.C.: Histopathological evaluation of oesophageal carcinoma: the significance of venous invasion. *Br J Surg* 1991;78:930-2.

Wittekind, C., Greene, F.L., Hutter, R.V.P., Sobin, L.H., Henson, D.E.: TNM Supplement: A commentary on uniform use. 3rd Edition ed. New York: Wiley-Lyssa; 2003.

Yoshinaka, H., Shimazu, H., Fukumoto, T., Baba, M.: Superficial esophageal carcinoma: a clinicopathologic review of 59 cases. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1413-8.

Anhang A

Proximaler und distaler Resektionsrand

Der proximale (orale) und distale (aborale) Resektionsrand (RR) müssen bezüglich eines allfälligen Tumorbefalls untersucht werden. Evidenz besteht dafür, dass eine Tumordinfiltration des oralen RR häufiger mit einem Lokalrezidiv assoziiert ist als beim distalen RR. Der orale RR sollte unabhängig von der Distanz zum Tumor auf jeden Fall untersucht werden, um keine diskontinuierliche Tumordinfiltrate zu verpassen. Die Abstände des Tumor zu den RRs werden makroskopisch gemessen.

Zirkumferentieller Resektionsrand (ZRR)

Der ZRR Befall ist in Patienten mit einem T1/T2 oder einem fortgeschrittenem Tumorstadium (T4 oder erhöhte Anzahl von Lymphknoten (LK) Metastasen) nicht signifikant. Andererseits hat der ZRR bei Patienten mit T3 Tumoren und <25 % LK-Befall eine prognostische Bedeutung. Ein ausgedehnter tumorfreier ZRR ist mit einer erhöhten Ueberlebensrate nach neoadjuvanter Therapie assoziiert. Der ZRR kann dementsprechend als indirekter Indikator für die chirurgische und radiologische Therapie angesehen werden und sollte im Bericht erwähnt werden. Der ZRR ist dann als befallen anzusehen, wenn der minimale Abstand zum Tumor <1 mm ist.

In manchen Fällen werden die LK vor dem Hauptpräparat exzidiert, so dass der ZRR nicht mehr beurteilbar ist, was ebenfalls im Bericht zu dokumentieren ist.

Gastroösophagealer Übergang

Die Klassifikation der Tumoren des gastroösophagealen Ueberganges (GOU) ist schwierig, weil kein separates TNM Stadium für die Kardiakarzinome existiert. Das TNM Stadium für Ösophagus und Magen sind unterschiedlich. Dementsprechend muss für jedes Kardiakarzinom bezüglich TNM Stadium neu entschieden werden, was für ein T und N Stadium relevant ist. Erst kürzlich erschienene Richtlinien der «Union Internationale Contre le Cancer» (UICC) sind widersprüchlich: Alle Adenokarzinome des GOU soltlem gemäss dem TNM Stadium des Magens klassifiziert werden, ausser wenn >50 % der Tumormasse im Ösophagus lokalisiert ist. In diesem Falle sollte das Adenokarzinom gemäss TNM Stadium des Ösophagus klassifiziert werden. Tumoren mit strikter Lokalisation im Uebergangsbereich sollten als primäre Ösophaguskarzinome klassifiziert werden, falls die Histologie zu einem Plattenepithelkarzinom, kleinzelliges oder undifferenziertes Karzinom passt. Adenokarzinome sollten hingegen als primäre Magenkarzinome betrachtet werden. Wir empfehlen letztere Richtlinien anzuwenden.

Der GOU ist häufig einfach zu identifizieren. Bei grossen Tumoren oder Barrett-Karzinomen kann sich die Erkennung des GOU jedoch als schwierig erweisen. In diesem Falle kann der GOU indirekt mittels der Lokalisation der peritonealen Umschlagsfalte bestimmt werden.

Anhang B

Dysplasie bei Barrett's Ösophagus

Alle Fälle von Barrett-Ösophagus mit Dysplasie sollten von einem zweiten Gastrointestinalpathologen begutachtet werden. Die Diagnose einer «high grade» Dysplasie sollte von zwei Spezialisten bestätigt werden.

Anhang C

Immunhistochemische Untersuchung zur Bestimmung des histologischen Subtyps

| Tumortyp | Immunhistochemie | Remarks |
|--|---|--|
| Neuroendocrine Differenzierung (auch kleinzelliges Karzinom) | CD56, Synaptophysin, Chromogranin | |
| Mesenchymale Tumoren | CD117, CD34, Desmin, SMA, S-100 und andere gemäss histologischem Verdacht, Proliferationsmarker (z. B. MIB-1) | Bei intermediate- and high-risk GISTs Sequenzierung des <i>kit</i> bzw. <i>pdgfra</i> gene (auch für Diagnose in KIT-negative Fälle) |
| Lymphoma | Lymphatische Marker gemäss histologischem Verdacht; Proliferationsmarker (z. B. MIB-1) | Klonalität und Translok. z.B. bei MALT-lymphomen oder Follikulären Lymphomen (für diagnostische, prognostische bzw. prädiktive Zwecke) |

Anhang D

Die neoadjuvante Therapie wird immer häufiger beim Ösophaguskarzinom angewandt. Dementsprechend werden in Ösophagusresektaten morphologisch Folgen dieser Therapie zu verifizieren sein. Mucus-Seen oder Keratin werden gebraucht um ursprüngliche Tumorareale (vor Radio- oder Chemotherapie) zu identifizieren. Diese Strukturen zeigen häufig keine Tumorreste mehr, was jedoch mittels einer Zyto-keratinfärbung bestätigt werden sollte. Nur wenn vitale Tumorreste eruiert werden können, können RRs oder Lymphknoten als befallen angesehen werden. Dieser Aspekt wird nun durch eine Studie unterstrichen, die sich mit Mucus-Seen in neoadjuvanten Resektaten beschäftigt hat.

Für die Klassifikation der Regression bei neoadjuvanter Therapie empfehlen wir folgendes Schema:

| Tumor Regressions Grad (TRG) | |
|-------------------------------------|---|
| TRG1 | Komplette Regression, histologisch kein identifizierbarer Tumor und Fibrose in den verschiedenen Schichten der Ösophaguswand mit/ohne Granulome |
| TRG2 | Seltene residuelle Tumorzellen in der Fibrose |
| TRG3 | Erhöhte Anzahl von residuellen Tumorzellen; Fibrose jedoch dominant |
| TRG4 | Residueller Tumor, der über die Fibrose hinauswächst |
| TRG5 | Keine regressiven Veränderungen |

L. M. Terracciano, E. Diamantis-Karamitopoulous, D. Baumhoer, G. Cathomas

Exokrines Pankreas

Klinische Angaben

- Klinisch-radiologische Befunde (CT, MRI, Sonographie, ERCP, Serum Laborwerte)
- Anamnestische Befunde (Ikterus, Pankreatitis, Diabetes mellitus, Zollinger-Ellison Syndrom, Familienanamnese anderer endokriner Syndrome)

Makroskopie

- Gewebezustand:
 - Fixiert
 - Nativ
 - Eröffnet
 - Eingeschnitten
 - Uneröffnet
- Resektionstyp:
 - Biopsie
 - Teilexzision
 - Pankreatikoduodenektomie nach Whipple
 - Pylorus erhaltende Pankreatikoduodenektomie
 - partielle Pankreatektomie/Pankreasschwanzresektion

Verarbeitung / Zuschnitt

- Alle Komponenten beschreiben und messen, ebenso allenfalls zusätzlich resezierte Organe
- Längseröffnung des Duodenums
- Darstellung des Ductus choledochus und der Papilla Vateri durch Längseröffnung (bei Tumorverschluss Querschnitte)
- Tuschemarkierung der Pankreasresektionsflächen
- Querlamellierung des Pankreas (ca. 5 mm dicke Scheiben, ohne ganz durchzuschneiden)
- Fixation über Nacht
- Zuschnitt am folgenden Tag

Tumorbeschreibung

- Anatomische Lokalisation (Kopf, Körper, Schwanz, diffus)
- Ausgangspunkt: Pankreas, Papilla Vateri, Duodenum, Ductus choledochus
- Distanz zur Papilla Vateri
- Distanz zu den Resektionsrändern (retroperitoneales Fettgewebe, Ductus choledochus, Ductus pancreaticus, Pankreasresektionsrand)
- Grösse dreidimensional, Farbe, Konsistenz, Begrenzung, Multizentrität
- Solide oder zystische Tumoranteile, Zysteninhalte, intraduktale Anteile
- Tumorränder (expansiv/infiltrativ)
- Beziehung zu Galle- und Pankreasgängen
- Beziehung zu mitresezierten Organen: begrenzt auf Pankreas/Infiltration von Duodenum, Ductus choledochus, peripankreatischem Fettgewebe/Magen, Milz, Kolon
- Tumorgefässinvasion (Pfortader, V. mesenterica superior, Milzvene)

Restliches Pankreasgewebe

- Beschaffenheit des Pankreasparenchyms (Kalzifikationen, nicht neoplastische Zysten) und der Pankreasgänge (Strikturen, Dilatation)
- Ulzerationen der Papilla Vateri

Regionäre Lymphknoten

- Superior: Oberhalb von Kopf und Körper
- Inferior: Unterhalb von Kopf und Körper
- Anterior: Vordere pankreatikoduodenale, pylorische (nur bei Kopftumoren) und proximale, mesenteriale Lymphknoten
- Posterior: Hintere pankreatikoduodenale Lymphknoten, Lymphknoten am Ductus choledochus und proximale, mesenteriale Lymphknoten
- Lienal: Lymphknoten am Hilus vom Milz und um den Pankreasschwanz (nur bei Tumoren des Körpers und Schwanzes)
- Zöliakal: Nur bei Kopftumoren

Zuschnitt

- Proximaler Resektionsrand (Magen/Duodenum)
- Distaler Resektionsrand (Duodenum)
- Papilla Vateri zusammen mit Einmündung des Ductus choledochus längs und angrenzendes Pankreasgewebe
- Resektionsrand Duktus choledochus (quer)
- Resektionsrand Pankreas
- Repräsentative Tumorschnitte (1 Block pro 1 cm Tumor)
- Proben aus restlichem Pankreasgewebe
- Alle Lymphknoten
- Färbungen: HE, EvG, AB-PAS (optional)
- Immunhistochemie gegen endotheliale Antigene zum Nachweis von Gefässeinbrüchen (Faktor VIII, CD31, CD34, D2-40) (fakultativ)

Mikroskopie**Tumor:**

- Histologischer Typ (nach WHO)
- Histologischer Differenzierungsgrad
- Duktales Adenokarzinom: 3 Grade (gut, mässig, wenig differenziert, gemäss *Lüttges, J., 2000*)
- Tumorlokalisierung und Ausgangspunkt
- Tumorgrosse in 3 Dimensionen
- Tumordinfiltration von angrenzenden Organen, Blutgefässen, Lymphgefässen
- Perineurale Infiltration
- Tumorbefall von Lymphknoten (Anzahl positiver Lymphknoten/Anzahl totaler Lymphknoten) und Ausdehnung ins perinodale Fettgewebe
- Tumorbefall von Resektionsrändern (Typ der Invasion: Lymph- oder Blutgefässinvasion, disseminierte Tumorzellen)

Nicht neoplastisches Pankreasgewebe:

- Pankreatitis, Metaplasie
- Pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN): PanIN-1A, PanIN-1B, PanIN-2, PanIN-3

Kommentare

- In der Regel gehen invasiven Karzinomen des Pankreas intraduktale in-situ Karzinome voraus, die man als pankreatische intraepitheliale Neoplasien bezeichnet (*Hruban, R. H., 2001*)
- Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN), die in etwa 30% der Fälle mit invasiven pankreatischen Adenokarzinomen assoziiert sind, sollten wie folgt beschrieben werden:
 - IPMN mit leichter Dysplasie
 - IPMN mit mässiger Dysplasie
 - IPMN mit schwerer Dysplasie/in-situ Karzinom
- Die Mitglieder einer internationalen Konsensus-Konferenz haben vorgeschlagen, die IPMNs des Weiteren in folgende Subtypen zu gliedern (*Furukawa, T., 2005*):
 - Gastrischer Typ
 - Intestinaler Typ
 - Pankreatikobiliärer Typ
 - Onkozytärer Typ

Literatur

Compton, C. C., Henson, D. E.: Protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas: a basis for checklists. Cancer Committee, College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 1997 Nov; 121(11):1129–36.

Hruban, R. H., Fukushima, N.: Pancreatic adenocarcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. Mod Pathol 2007; 20:61–70.

Lüttges, J., Schemm, S., Vogel, I., Hedderich, J., Kremer, B., Klöppel, G.: The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. J Pathol. 2000 Jun; 191:154–61.

Hamilton, S. R., Aaltonen, L. A.: Tumours of the Digestive System. Pathology and Genetics. IARC Press, Lyon 2000.

Adsay, N. V., Basturk, O., Bonnett, M., Kilinc, N., Andea, A. A., Feng, J., Che, M., Aulicino, M. R., Levi, E., Cheng, J. D.: A proposal for a new and more practical grading scheme for pancreatic ductal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2005; 29:724–33.

Hruban, R. H., Adsay, N. V., Albores-Saavedra, J., Compton, C., Garrett, E. S., Goodman, S. N., Kern, S. E., Klimstra, D. S., Klöppel, G., Longnecker, D. S., Lüttges, J., Offerhaus, G. J.: Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. Am J Surg Pathol. 2001; 25:579–86.

Furukawa, T., Klöppel, G., Volkan Adsay, N., Albores-Saavedra, J., Fukushima, N., Horii A, Hruban, R. H., Kato, Y., Klimstra, D. S., Longnecker, D. S., Lüttges, J., Offerhaus, G. J., Shimizu, M., Sunamura, M., Suriawinata, A., Takaori, K., Yonezawa, S.: Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. Virchows Arch. 2005; 447:794–9.

L. M. Terracciano, D. Baumhoer, L. Tornillo, G. Cathomas

Leber

Klinische Angaben

- Identifikation des Patienten (Name, Identifikationsnummer, Geburtsdatum, Geschlecht)
- Zuständiger Hausarzt
- Entnahmedatum
- Weitere klinische Informationen:
 - Anamnese (Familienanamnese, Voroperationen wegen Tumorerkrankungen, Colitis ulcerosa, virale Hepatitis, Hämochromatose, Zirrhose, Erkrankungen der Gallenwege, z.B. PSC)
 - Relevante diagnostische Befunde (z.B. α FP-Spiegel, Bildgebung)
 - Klinische Diagnose
 - Entnahmetechnik (Nadelbiopsie, Keilexzisat)
 - Art der Gewebeprobe (Tumorbiopsie, Biopsie von tumorfernem Parenchym)
 - Lokalisation der Gewebsentnahme (rechter/linker Leberlappen)

Makroskopie Inzisions- und Nadelbiopsien

- Gewebeprobe (Art des Materials, unfixiert/fixiert, Fixationsmedium, Grösse in drei Dimensionen, Beschreibung, Orientierung bei chirurgischer Kennzeichnung von Keilexzisaten, intraoperativer Befund)

Partielle oder vollständige Hepatektomie

- Gewebeprobe (Art des Materials, unfixiert/fixiert, Fixationsmedium, Gewicht, Grösse in drei Dimensionen, Beschreibung von Oberfläche und Resektionsrändern, Orientierung bei chirurgischer Kennzeichnung, intraoperativer Befund)
- Tumorbeschreibung
 - Anzahl an Tumoren
 - Lokalisation
 - Grösse in drei Dimensionen
 - Begrenzung (scharf, unscharf)
 - Beschreibung (Einblutungen, Nekroseareale, Galle, zentrale Narbe)
 - Beziehung zum angrenzenden Gewebe/Organen
 - Blutgefässinvasion

- Beziehung zu den Resektionsrändern (genaue Angaben der Abstände in mm)
- Beschreibung des umgebenden Parenchyms
 - Zirrhose (Typ)
 - Eisenablagerungen
 - Cholestase
 - Pfortaderthrombose
 - Andere
- Lymphknoten (Lokalisation falls möglich, Anzahl)

Verarbeitung / Zuschnitt

Allgemeines

- Einbettung des Tumors
- Einbettung anderer Läsionen (z. B. Regeneratknoten, Zirrhose)
- Spezialuntersuchungen (falls notwendig)
 - Immunhistochemie
 - HCC: α FP, HepPar1, Glypican3, p-CEA, Zytokeratine 7, 8 und 19, CD34
 - CCC: Zytokeratine 7 und 20
 - Spezialfärbungen (HE, Diastase-PAS, Orcein, Sirius-Rot, CAB, Berlinerblau)
 - Elektronenmikroskopie

Vorgehen bei Biopsien

Biopsien sollten in der Regel vollständig histologisch aufgearbeitet werden. Sofern genug Gewebe vorhanden ist und die histologische Diagnostik hierdurch nicht beeinflusst wird, können Gewebsanteile für weiterführende Untersuchungen entnommen werden. In Keilbiopsien sollte die Schnittführung senkrecht zur Kapsel erfolgen.

Vorgehen bei Resektaten

Bei Tumorresektionen der Leber werden Keilresektate, Segmentresektate, formale und erweiterte rechte und linke Hemihepatektomien, Trisegmentektomien (Resektion beider rechter Lappensegmente sowie des medialen Segments des linken Lappens) und vollständige Hepatektomien mit konsekutiven Lebertransplantationen unterschieden.

Messen und Wiegen des Resektats

Tumoren des Leberparenchyms

- Tuschemarkierung der Resektionsränder und anschliessendes Auflamellieren in parallele 1 cm dicke Scheiben; Schnittführung möglichst analog zu CT Bildern falls verfügbar

Tumoren grosser Gallenwege

Identifizierung der Gallenwegs- und Gefässresektionsränder (falls notwendig zusammen mit dem Operateur) und Einbetten der Schnittflächen; Palpation der Gallengänge nach indurierten Anteilen; longitudinales Eröffnen der grossen Gallengänge mit einer Schere; Makrofoto; Auflamellieren der Gallengänge senkrecht zur Längsachse; Suche nach hilären Lymphknoten.

Schnitte für die histologische Untersuchung

Tumor:

Vier Schnitte oder mehr in Abhängigkeit von Grösse und Ausdehnung. Alle makroskopisch unterschiedlichen Areale sollten eingebettet werden. Wenn mehrere Knoten vorhanden sind, sollten Proben von bis zu fünf Knoten entnommen werden.

Resektionsränder

Die Beurteilung der Resektionsränder von Operationspräparaten variiert in Abhängigkeit von Resektionstechnik und -ausmass. Es wird empfohlen, mit dem Operateur die kritischen Stellen der Resektionsränder zu besprechen und diese histologisch aufzuarbeiten. Bei partiellen Hepatektomien sind die Resektionsflächen oft gross und können daher nicht vollständig eingebettet werden. In diesem Fall sollten makroskopisch positive Resektionsränder zur histologischen Bestätigung und Dokumentation histologisiert werden. Wenn die Resektionsränder makroskopisch tumorfrei sind, sollten die Anteile der Resektionsfläche eingebettet werden, die den Tumorknoten am nächsten sind. Bei Cholangiozellulären Karzinomen wird die Untersuchung der Gallengang-Resektionsränder empfohlen, um Epitheldysplasien oder Carcinoma in situ Anteile identifizieren zu können. In jedem Fall sollte der minimale Abstand des Tumors bzw. des dem Resektionsrand am nächsten gelegenen Tumorknotens dokumentiert werden.

Tumorfernes Leberparenchym

- Falls möglich sollte Parenchym distal und proximal des Tumors untersucht werden
- Gallenblase (falls vorhanden): ein Schnitt
- Lymphknoten (falls vorhanden): vollständig einbetten

Berichterstattung

- Histologischer Typ nach WHO
- Histologischer Grad
 - Grading von HCC: Empfohlen wird das Grading-System von Edmondson und Steiner
 - Grading von CCC: Für cholangiozelluläre Karzinome hat sich bislang kein histologisches Grading etabliert. Entsprechend eines WHO Vorschlags können gut, mässig und schlecht differenzierte Karzinome anhand von Drüsenbildung und dem Grad zytologischer und architektureller Atypien unterschieden werden.
- Wachstumsmuster (falls möglich)
 - Trabekulär
 - Tubulär
 - Solide
- Anzahl und Lokalisation
- Blut- und Lymphgefässinvasion
- Weitere Auffälligkeiten
 - Benigne Tumoren
 - Zirrhose (Typ)
 - Eisenüberladung
 - Hepatitis
 - Leberzell dysplasie
 - Andere
- Resektionsränder
- Regionäre Lymphknoten (Anzahl, Anzahl mit Metastasen)
- Restliches Leberparenchym
- Ergebnisse von Spezialuntersuchungen
- Metastasen in andere Organe und Strukturen
- Zusammenfassende Diagnose
- Kommentar

Literatur

Ruby, S. G.: for the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists Protocol for the examination of specimens from patients with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma, including intrahepatic bile ducts
Arch Pathol Lab Med, 124: 41–45, 2000.

Edmondson, H.A., Steiner, P.E.: Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48900 necropsies Cancer, 7: 462–503, 1954.

Guzman, G., Cheifec, G.: «Tumors of the Digestive System» in «Cancer Grading Manual». Edited by *Damjanov, I. and Fan, F.*, Springer, 2007, New York, USA.

Rosai, J.: «Guidelines for handling of most common and important surgical specimens», *Appendix, E.*, in «Rosai and Ackerman's Surgical Pathology». Edited by *Rosai, J.*, Mosby, 2004, Edinburgh, UK.

Hirohashi, S., Ishak, K. G., Kojiro, M. et al.: «Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts» in «Pathology and Genetics of tumours of the Digestive System». WHO, Edited by *Hamilton, S. R. and Aaltonen, L. A.*, IARC Press, Lyon, 2000.

A. Tzankov

Milz

Einleitung

Splenektomien stellen ca. 0,5 % des makropathologischen Einsendeguts dar. Diese werden am häufigsten wegen Rupturen, im Rahmen von anderen chirurgischen Eingriffen (z. B. Whipple'sche Operation, Gastrektomie etc.), sowie auch elektiv bei Versorgung von Aneurysmata der arteria lienalis, bei portaler Hypertension, bei Hypersplenismus, bei therapierefraktärer lienaler Sequestration (z. B. bei ITP, Sphärozytose etc.), nach «Autosplenektomie» und seltener in diagnostischer Intention im Rahmen von Lymphomen (speziell Lymphome der Milz), aber auch bei zystischen und tumorösen Milzläsionen und, noch seltener, in kurativer/palliativer Intention beim splenischen Marginalzonenlymphom durchgeführt (*Kraus et al.: 2001; Neiman and Orazi, 1999; Sterlacci et al.: 2006*).

Klinische Angaben

- Klinische (Verdachts-)Diagnose
- Grund der Splenektomie (z. B. Milzruptur, Hypersplenismus, Milztumor etc.)
- Angaben über systemische Erkrankungen (z. B. granulomatöse Prozesse, Autoimmunerkrankungen, Speicherkrankheiten etc.)
- Angaben über akute/chronische Infektionserkrankungen (HIV, HCV, HBV, EBV, Malaria etc.)
- Angaben über bekannte (hämatologische) Neoplasien, inkl. durchgeführte Chemo-/Radio-/Immuntherapien
- Angaben über aktuelle bzw. vorangegangene Exposition gegenüber hämatopoietischen Wachstumsfaktoren (Erythropoietin, G- oder GM-CSF, Interferon etc.)
- Allfällige weitere relevante Befunde/Angaben

Makroskopie und Aufarbeitung des Gewebes

- In allen 3 Dimensionen messen und wiegen nach Bereinigung allfälliger Hämatome
- Sorgfältige Auflamellierung des hilären Fettgewebes und Suche nach Lymphknoten
 - Der histopathologische Befund in diesen Lymphknoten sehr hilfreich z. B. bei der Typisierung splenischer Lymphome
- *Arteria lienalis* aufsuchen und bei fehlender Milzruptur aber präsenster peritonealer Blutung, zum Ausschluss von Aneurysmata oder Mediolyse, zur Gänze einbetten und in Serienschnitten untersuchen

- Beschreibung der Beschaffenheit der Milzkapsel (Verdickungen, Narben, Züge etc.) und fokaler Prozesse auf der Schnittfläche wie z. B. Tumoren, miliare Knoten, Infarkte, Zysten und ältere z. B. subkapsuläre Hämatome
- Auflamellieren des Organs in 10mm dicken Scheiben mit Abtupfen des Blutes auf der Schnittfläche und 24h Nachfixierung in gepufferter 4 % Formaldehydlösung mit einem Milzgewebe: Formalin Verhältnis von 1:10
- Beurteilung der Schnittfläche im Bezug auf Trabekel- und Follikelzeichnung, Infarkte und (Tumor-)Herde mit Grössen-, Mengen- und Farb-/Konsistenzangaben

Blockanzahl

- Elektive Splenektomien – Einbettung von 2 Gewebeblöcken ausreichend
- Rupturierte Milzen ohne identifizierbare Läsionen – mindestens ein Gewebekblock aus dem Bereich der Ruptur und ein weiterer aus der unauffälligen Milz
- Infarkte und Parenchymeinblutungen – ein zusätzlicher Block aus dem Übergang Infarkt/tiefes vitales Milzparenchym zur Detektion allfälliger Embolien
- Zysten – mindestens 2 Gewebeblöcke aus der Zystenwand (eine Richtung Milzparenchym, eine Richtung Milzoberfläche) und 1 Block aus der unauffälligen Milz
- Tumoröse Läsionen, bei sonstigem Neoplasie- inbs. Lymphom-/Leukämieverdacht und bei makroskopisch homogen erscheinender Schnittfläche der Milz – mindestens 5 Gewebeblöcke

Tabelle 1 gibt einen Überblick über häufige makroskopische Erscheinungsbilder und deren Differentialdiagnosen (s. a. Milzpathologie. Der Pathologe 2008).

| Befund | Differentialdiagnostische Überlegungen |
|--|--|
| Makroskopisch | |
| Altes subkapsuläres Hämatom(e) | Gefässerkrankung Hämostasestörungen zweizeitige Ruptur |
| Homogene fleischfarbene oder geleeartige Erscheinung | chronische myeloproliferative Erkrankungen kongenitale und hämolytische Anämien kongestiv Leukämieinfiltrate Speicherkrankheiten |
| Intraparenchymtöse Blutung(en) | granulomatöse Erkrankungen Vaskulitiden |
| Infarkt(e) – solitär – konfluierend – Fleckenmilz | embolisch septisch vaskulitisch |
| Narbe | alter Infarkt vorangehende Ruptur |
| Rötlich-bräunliche zystische Läsion(en) | Gefäßstumoren Hamartome Peliosen |
| Splenomegalie (>200g) – diffus – mit identifizierbarer Masse | Amyloidose (Schinkenmilz) Autoimmunerkrankungen granulomatöse Erkrankungen hämatologische Neoplasien kongestiv parainfektios (z. B. infektiöse Mononukleose) Gefäßstumoren granulomatöse Erkrankungen hämatologische Neoplasien, insbesondere Hodgkin Lymphom Infarkte inflammatorischer Pseudotumor Metastasen |
| Zahlreiche knotige Läsionen | Amyloidose (Sagomilz) granulomatöse Erkrankungen non-Hodgkin Lymphome Hodgkin Lymphom (selten) |
| Zyste(n) | echte Zysten – epidermoid – Lymphangiome – mesothelial Pseudozytsen – parasitär – resorptiv |

Tabelle 1: Überblick über häufige makroskopische Erscheinungsbilder und deren Differentialdiagnosen

Färbungen

- Hämatoxylin und Eosin
- PAS:
 - Die PAS Reaktion klärt die Erythrozyten auf und unterstreicht die Basalmembranen der Sinusoiden und Kapillaren, sodass man deren Mikroarchitektur besser beurteilen kann. Die PAS Färbung ermöglicht auch eine bessere Darstellung allfälliger Megakaryozyten bei extramedullärer Blutbildung

Allfällige Sonderfärbungen wie Eisen-, Giemsa-, Kongorot-, Grocott-, Gram-, Ziehl-Neelsen-, Kossafärbungen etc. können ohne weiteres an den standardisiert aufgearbeiteten Biopsien, je nach Fragestellung, durchgeführt werden.

Diagnostische Informationen (Befundbericht)

Der Befundbericht sollte formell unterteilen in:

- Diagnose-Teil
- Kommentar-Teil
- Teil mit allfälligen Fragen an die zuweisenden klinischen Kolleginnen und Kollegen

Diagnosen

- Kurz
- Präzise
- An Begriffen und Formulierungen aus den gängigen WHO Klassifikationen orientierend
- Bei deskriptiven Diagnosen mindestens die Organgröße mit Relation zur Norm, allfällige weitere von der Norm abweichende Befunde und das Fehlen malignitätsverdächtiger Veränderungen erwähnen:
z. B. «Normgewichtige Milz mit Kapselruptur ohne Malignitätshinweis»

Kommentar-Teil

- Allfällige klinisch-pathologische Korrelationen
- Wertigkeit der erhobenen Befunde im Kontext der Gesamtpräsentation
- Empfehlungen seitens des befundenden Pathologen:
z. B. Verweis auf ausstehende Befunde oder Empfehlung zur Durchführung von weiteren Untersuchungen

Molekulare Zusatzuntersuchungen

Am adäquat fixierten Gewebe aus Splenektomiepräparaten können bei Bedarf zusätzliche molekularpathologische Untersuchungen (Immunhistochemie, in situ Hybridisierung, Polymerase-Kettenreaktion basierte Untersuchungen) durchgeführt werden.

Referenzen

Kraus, M. D., Fleming, M. D., Vonderheide, R. H.: The spleen as a diagnostic specimen: a review of 10 years' experience at two tertiary care institutions. *Cancer*. 2001 Jun 1;91(11):2001–9.

Milzpathologie. *Der Pathologe* 2008, 29 (2). *Herausgeber: Rüdiger, T. und Marx, A.*

Neiman, R. S., Orazi, A.: Disorders of the Spleen, 2nd ed., Philadelphia, W. B. Saunders, 1999.

Sterlacci, W., Heiss, S., Augustin, F., Tzankov, A.: Splenic rupture, beyond and behind: a histological, morphometric and follow-up study of 254 cases. *Pathobiology*. 2006; 73(6):280–7.

S. Frank, M. Tolnay

Neuropathologische Biopsiediagnostik – ZNS

Klinische Angaben

- Symptomatik, Zeitdauer
- Klinisch-radiologische Befunde (CT/MRT), insbesondere Angaben zur Abgrenzbarkeit der Läsion(en) und zum Kontrastmittelaufnahme-Verhalten
- Frühere Biopsien inklusive Diagnosen, vorangegangene Behandlungen (Strahlentherapie, Chemotherapie)
- Andere relevante Erkrankungen inkl. Familienanamnese (z. B. NF1, NF2, TSC)

Makroskopie

- Gewebezustand: Nativ/fixiert
- Grösse, Konsistenz, Farbe (wichtig z. B. bei pleomorphem Xanthoastrozytom – PXA)
- Beschreibung auffälliger Befunde (z. B. Einblutungen, kalkspritzerartige Auflagerungen)

Verarbeitung / Zuschnitt

- Grosszügige Einbettung des Gewebes, d. h. bei Tumoren 1 Block pro cm
Wenn unter 4 Blöcke alles einbetten. Kein Material verwerfen
- Wenn genügend Gewebe, anteilige Kryoservation

Berichterstattung

Diagnose:

- Nomenklatur und Grading nach WHO (siehe Literatur)

Histochemie / Immunhistochemie

Meningeom:

- HE, Retikulin-Versilberung (Gomori, Novotny)
- First line Immunos: EMA, Ki67
- Ggf. erweitern: Desmoplakin

Gliome (inkl. Ependymome):

- HE, ggf. Retikulin-Versilberung (Gomori, Novotny) bei V. a. Gliosarkom, PXA
- First line Immunos: GFAP, MAP2, Ki67, EMA (bei V. a. Ependymom)
- Ggf. erweitern: S100, Neurofilament, CD34 (chordoides Gliom), Synaptophysin

Glioneuronale Tumoren, Neuronale Tumoren (inklusive PNET's)

- HE, Retikulin-Versilberung (Gomori, Novotny), AB-PAS (Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor – DNT)
- First line Immunos: GFAP, MAP2, Ki67, Synaptophysin, NeuN (zentrales Neurozytom, DNT), CD34 (PXA, Gangliogliom), Neurofilament

Neurinome:

- HE, Retikulin-Versilberung (Gomori, Novotny)
- First line Immunos: S100, Ki67

Malignes Lymphom:

- HE, Retikulin-Versilberung (Gomori, Novotny)
- First line Immunos: CD20, CD5, Ki67

Malignes Melanom:

- HE, Melanin, Eisen
- First line Immunos: HMB45, Melan-A (auch in Kombination als Melanom-Cocktail)

Karzinometastasen:

- HE, AB-PAS
- First line Immunos: Pan-CK Marker (z. B. Lu-5, CK22, MNF 116), Ki67 (nach Melanin-Bleiche)

Hypophysenadenom:

- HE, Retikulin-Versilberung (Gomori, Novotny)
- First line Immunos: Hypophysenhormone (PRL, GH, ACTH, FSH, LH, TSH)

Craniopharyngeom:

- HE
- First line Immunos: Pan-CK Marker (z. B. Lu-5, CK22, MNF 116), Ki67

Blutungen:

- HE, EvG
- Bei atypisch lokalisierten Blutungen: Kongorot (cerebrale Amyloidangiopathie)
- Sollte auf den initialen Schnittstufen keine morphologisch fassbare Blutungsquelle zu verifizieren sein:
 1. Biopsat vollständig in Stufenschnitten aufarbeiten, ein bis zwei zwischengeschaltete Leerschnitte für allfällige Immunhistochemie
 2. Granulozyten-Sinterphänomen: ggf. Gram, Grocott

Literatur

Lehrbücher:

Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings. *Burger, P. C., Scheithauer, B. W., Vogel, F. S.*: Churchill Livingstone, 4th Edition. 2003.

Tumors of the Central Nervous System. *Burger, P. C. & Scheithauer, B. W.*: AFIP Atlas of Tumor Pathology (4th Series, Fascicle 7). American Registry of Pathology & Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC. 2007.

WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K. (eds.)*: IARC Press: Lyon. 2007.

Zeitschriften:

Brat, D. J., Scheithauer, B. W., Fuller, G. N., Tihan, T.: Newly Codified Glial Neoplasms of the 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: Angiocentric Glioma, Pilomyxoid Astrocytoma and Pituitary. *Brain Pathology* 17: 319–324. 2007.

Fuller, G. N., Scheithauer, B. W.: The 2007 Revised World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Central Nervous System: Newly Codified Entities. *Brain Pathology* 17: 304–307. 2007.

Roncaroli, F., Scheithauer, B. W.: Papillary Tumor of the Pineal Region and Spindle Cell Oncocytoma of the Pituitary: New Tumor Entities in the 2007 WHO Classification. *Brain Pathology* 17: 314–318. 2007.

Rosenblum, M. K.: The 2007 WHO Classification of Nervous System Tumors: Newly Recognized Members of the Mixed Glioneuronal Group. *Brain Pathology* 17: 308–313. 2007.

Scheithauer, B. W., Fuller, G. N., VandenBerg, S. R.: The 2007 WHO Classification of Tumors of the Nervous System: Controversies in Surgical Pathology. *Brain Pathology* 18: 307–316. 2008.

S. Frank, M. Tolnay

Muskel- und Nervenbiopsien

Vorbemerkung Die adäquate Verarbeitung der schweizweit relativ wenigen Muskel- und Nervenbiopsien erfordert einen hohen Laboraufwand. Die diagnostische Expertise beschränkt sich derzeit schwergewichtig auf die fünf universitären Pathologieinstitute, wobei bereits zwischen Genf und Lausanne und zukünftig auch zwischen Basel und Bern die Diagnostik zum Teil gemeinsam betrieben wird. In Bern ist zudem das Neuromorphologische Labor der Neurologischen Klinik in die gemeinsame Diagnostik mit eingebunden. Ausführliche klinische Angaben müssen zwingend in die morphologische Beurteilung mit einfließen und eine anschliessende klinisch-pathologische Besprechung ist zu empfehlen. In diesen Richtlinien soll deshalb insbesondere auf die adäquate Materialentnahme und -asservierung eingegangen werden und auf die an den obenerwähnten Zentren zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden hingewiesen werden. Idealerweise wäre anzustreben, dass an den nicht spezialisierten Zentren die adäquate Materialasservierung und eine erste Einschätzung des Biopsates am Paraffingewebe erfolgt. Die weiteren Spezialuntersuchungen sollten danach konsiliarisch an einem der spezialisierten Zentren vorgenommen werden.

Klinische Angaben

- Entnahmestelle der Biopsie (Anweisung an die Klinik, NICHT einen vollständig umgebauten oder nicht befallenen Muskel zu biopsieren. Keine Biopsien aus Muskelarealen, wo EMG-Nadeln eingestochen wurden)
- Möglichst detaillierter klinischer Verlauf und Befunde, einschliesslich der Elektrophysiologie
- Bei Verdacht auf entzündliche Myopathien oder Neuropathien einschliesslich
- Vaskulitisverdacht angeben, ob vor Biopsie Steroidbehandlung stattgefunden hat
- Familienanamnese. Hinweise für hereditäre Myopathie oder Neuropathie
- Andere relevante Grunderkrankungen (bspw. Malignome) oder medikamentöse Therapien

Makroskopie **Muskelbiopsien**

- Biopsietyp: Stanze, offene Biopsie
- Grösse der Biopsie, Länge der Stanze in mm
- Mit den Klinikern eine Grösse von 1×1×1 cm anstreben, bei Stanzen mindestens drei einfordern

Nervenbiopsien

- Länge in cm (wenn möglich 2 cm anstreben)

Verarbeitung / Zuschnitt

Muskelbiopsien

- Unabhängig von der Entnahme (Stanzen oder Biopsie) soll das Gewebe nativ (unfixiert, ohne Medium, allfällig umgeben von feuchter Gaze) in einem geschlossenen Gefäß (ev. Thermoskrug) auf Eis eingesandt werden. Cave: Gewebe nicht in direktem Kontakt zum Eis. Keine Verwendung von Trockeneis (wegen Gefrierartefakten)
- Sofern genügend Gewebe vorhanden, Aufteilen der Biopsie / Stanzen für Aufarbeitung in Paraffin, Kryostatschnitte (Schockfrieren in Isopentan) und Elektronenmikroskopie (Glutaraldehyd 2,5 %, wenn möglich Einbettung in Epon). Bei wenig Gewebe immer anstreben, etwas einzufrieren
- Einsendung des Muskelgewebes aufgespannt auf einem Hölzchen ist nicht zwingend
- Für Paraffineinbettung nach Möglichkeit Gewebe längs- und querschnitten
- Sofern möglich, so tiefrieren, dass Querschnitte möglich sind.
- Färbungen: Hämatoxylin-Eosin, Elastica Van Gieson, Masson-Trichrom, Kongorot
- Sofern Semidünnschnitte: Toloidinblau
- Bei Verdacht auf Vaskulitis allenfalls Stufenschnitte
- Bei Dermatomyositis oder Polymyositis immunhistochemische Charakterisierung der Entzündungszellen (CD20, CD4, CD8). Einschlusskörpermyositis / -myopathie (Nachweis von rimmed vacuoles) kann nur an Gefrierschnitten diagnostiziert werden!
- Spezielle Immunhistochemie (bspw. bei Muskeldystrophien) und Enzymhistochemie erfolgt in speziellen Zentren (siehe unten)

Nervenbiopsien

- Aufteilen des Biopsates für Paraffineinbettung und Elektronenmikroskopie (Glutaraldehyd 2,5 %, wenn möglich Einbettung in Epon), allenfalls für Zupfpräparate (Teasing)
- Paraffineinbettung so, dass Längs- und Querschnitte ersichtlich sind
- Färbungen: HE, EvG, Holmes-Luxol (kombinierte Markscheiden-Axon Färbung), Kongorot
- Bei Vaskulitisverdacht ev. Stufenschnitte
- Sofern Semidünnschnitte: Toloidinblau, Paraphenylendiamin

Berichterstattung

Übliche Kriterien einer histologischen Befundung.

Untersuchungen in Speziallabors

Wie oben ausgeführt finden in Speziallabors zahlreiche Zusatzuntersuchungen für Muskel- und Nervenbiopsien statt. Darunter fallen u.a. Enzymhistochemie (an Gefrierschnitten!), Immunhistochemie (zahlreiche Antikörper in der Myopathologiediagnostik funktionieren nur an Kryostatschnitten), Beurteilung von Semidünnschnitten (insbesondere bei Nervenbiopsien), Zupfpräparate, Western Blot Untersuchung (v.a. bei Muskeldystrophien) und Elektronenmikroskopie.

Für weiterführende Auskünfte stehen folgende Ansprechpartner zur Verfügung

| | | |
|----------------|--------------------|----------------------------------|
| Basel | Prof. M. Tolnay | mtolnay@uhbs.ch |
| Bern | Dr. I. Vajtai | istvan.vajtai@pathology.unibe.ch |
| | Prof. K. Rösler | kai-michael.roesler@insel.ch |
| Genf, Lausanne | Dr. J. A. Lobrinus | johannes.a.lobrinus@hcuge.ch |
| Zürich | Prof. A. Aguzzi | adriano.aguzzi@usz.ch |

Markus Tolnay und Stephan Frank

A.Tzankov, S. Dirnhofer

Knochenmark

Einleitung

Knochenmarksuntersuchungen, im Regelfall aus der Crista iliaca posterior superior, werden bei Lymphomstaging, Plasmazelldyskrasien inklusive Abklärung von M-Gradienten, Zytopenien, Anämien, Zytosen, blastären Leukämien, sowie im Rahmen von Untersuchungen bei unklaren Splenomegalien, unklaren Infektionen und Fieber unklarer Genese, bei Therapie- und Verlaufskontrollen von hämatologischen Neoplasien und nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantationen, bei Staging von soliden, insbesondere kindlichen Neoplasien (z.B. Neuroblastom) sowie bei einigen anderen klinischen Fragestellungen entnommen (*Campbell et al., 2003; Cotelingam, 2003; Bain, 2001; Diebold et al., 2000*).

Klinische Angaben

- Klinische (Verdachts-)Diagnose
- Grund der Biopsieentnahme (z. B. Lymphomstaging, Abklärung einer Leukozytose, Panzytopenie etc.)
- Aktuelles Blutbild mit Differentialblutbild;
- Angaben über bekannte (hämatologische) Neoplasien, inkl. durchgeführte Chemo-/Radio-/Immuntherapien
- Angaben über andere systemische Erkrankungen (z. B. granulomatöse Prozesse, Autoimmunerkrankungen, Speicherkrankheiten etc.)
- Angaben über aktuelle bzw. vorangegangene, insbesondere myelotoxische/ myelosuppressive Therapie (z. B. Azathioprin, Arsen etc.), Exposition gegenüber hämatopoietischen Wachstumsfaktoren (Erythropoietin, G- oder GM-CSF, Interferon etc.)
- Angaben über vorangegangene autologe/syngene oder allogene (Knochenmark-)Stammzelltransplantationen oder Organtransplantationen
- Angaben über akute/chronische Viruserkrankungen (Parvo-B19, HIV, HCV, HBV, EBV etc.) oder allfällige andere Infektionen
- Angaben über das Vorhandensein von Organomegalien
- Allfällige weitere relevante Befunde/Angaben (z.B. Ergebnisse der Aspirationszytologie, Flow-/FACS-Analysen, Zytogenetik etc.)

Makroskopie

- Anzahl
- Länge
- Durchmesser der Knochenmarksstanze(n) sowie allfälliger Blutkoagel
 - Eine Länge >20mm bei Erwachsenen und >5 mm bei Kindern wird im Allgemeinen als adäquat für die Diagnostik angesehen (*Campbell et al., 2003; Reid and Roald, 1996*)
- Knorpelanteile im Rahmen der makroskopischen Aufarbeitung können vor der Entkalkung entfernt werden

Aufarbeitung des Gewebes

- Routinemässige Fixierung in 4 %-iger gepufferter Formalinlösung für mind. 24 bis max. 72 Stunden
- Entkalkung mit gepuffertem Ethylendiamintetraacetat (EDTA) für 12 bis maximal 48 Stunden
- Kann durch Verwendung von Ultraschallgeräten beschleunigt werden
- Allfällige Entkalkerlösungsreste vor der weiteren Entwässerung entfernen, um andauernde Schädigungen der Makromolekülen (insbesondere DNS) zu vermeiden

Färbungen

- Mindestens 6 Objektträger für die konventionell-optische Beurteilung, gefärbt mit/nach:
 - Hämatoxylin und Eosin (1. und 6. Schnitt)
 - Erhöhung der Wahrscheinlichkeit der Detektion fokaler Läsionen (*Brynes et al., 1978*)
 - PAS (2. Schnitt)
 - Giemsa (3. Schnitt)
 - Turnbull-Blau (4. Schnitt)
 - Gömöri (5. Schnitt)
- Die Schnitte sollen auf (Leim-)beschichtete Objektträger (für die Giemsa-Färbung – Aether-Celloidin Beschichtung vor dem Eintauchen in der Giemsa-Lösung) aufgezogen werden

PAS Färbung:

- Bessere quantitative Analyse der Myelopoiese und der Megakaryozyten sowie Detektion pathologischer megakaryozytärer (Zwerg- bzw. CML-typischer-) Formen
- Auffinden von Russel und Dutcher Einschlüssen in Plasma- und plasma-zytoiden Zellen
- Charakterisierung allfälliger Einschlüsse in Histozyten
- Detektion von z.B. mykotischen Mikroorganismen (*Diebold et al., 2000*)

Turnbull-Blau-Färbung am EDTA-entkalkten Material ist vorsichtig zu interpretieren, da EDTA als Chelatbildner dem Knochenmark auch das Eisen entziehen kann (*Stuart-Smith et al., 2005*). Bei bestehender Laborstandardisierung der Fixation und EDTA-Entkalkung, kann diese Färbung, aber unter Berücksichtigung interner Positivkontrollen, wertvolle Information liefern.

Zwecks Standardisierung der Myelofibroseggraduierung (*Thiele et al., 2005; s. unten*), soll die **Gömöri** Versilberung anderen Versilberungstechniken (z. B. Gordon-Sweet) vorgezogen werden.

Allfällige Sonderfärbungen wie Kongorot, Grocott, Gram, Ziehl-Neelsen, D-PAS, Kossa etc. können ohne weiteres an den standardisiert aufgearbeiteten Biopsien, je nach Fragestellung, durchgeführt werden.

Diagnostische Informationen (Befundbericht)

Der Befundbericht sollte formell unterteilt sein in:

- Makroskopisch-mikroskopisch-beschreibender Teil
- Diagnose-Teil
- Kommentar-Teil
- Teil mit allfälligen Fragen an die zuweisenden klinischen Kolleginnen und Kollegen

Mikroskopisch-beschreibender Teil

Beurteilbarkeit der Biopsie

- Repräsentativ-nicht-repräsentativ
- Zahl und Lokalisation (subkortikal-tief) der Markräume

Aussage zur Zellularität

- Hämatopoiese:Fettmark-Verhältnis in %
- Alterskorrelierte Angaben (Normal % Hämatopoiese = 100 – Alter; z. B. normale Knochenmarkszellularität bei 80-jährigen Patienten 20%)

Hämatopoietische Reifungsreihen

- Megakaryopoiese
 - Menge
 - Verteilung
 - (Kern-) Atypien
- Erythropoiese
 - Menge
 - Verteilung
 - Qualität (z. B. makroblastär, synchronisiert etc.)
- Myelopoiese
 - Menge
 - Verteilung
 - Ausreifung/Qualität
- Erythropoiese:Myelopoiese Index (Norm 1:2–4)
 - Normal/erhöht/erniedrigt

Unreife Zellen (Blasten)

- Menge
- Abnorme Lokalisation (ALIP)
- zytologische Merkmale (z. B. PAS-Positivität, Metachromasie)

Lymphozyten und Plasmazellen

- Menge
- Infiltrationsmuster (z. B. intrasinusoidal, peritrabekulär, nodulär, diffus)
- Zytologische Merkmale

Histiozytäre Zellen

- Menge
- Spezifische Eigenschaften (z. B. Granulombildung, sea-blue Charakter, Gaucher-Zelle, Emperipolese oder Hämophagozytose etc.)
- Abnorme Einschlüsse (z. B. Leihsmenien, Pilze etc.)

Markfremde Elemente

- neoplastisch oder reaktiv, gegebenenfalls infektiös

Eisengehalt

- nicht/vorhanden/vorhanden/vermehrt

Retikulinfasergehalt mit Myelofibroseggradangaben (*Thiele et al., 2005*)**Knochensubstanz**

- Qualität/Quantität, Umbauzeichen, Osteosklerose etc.

Diagnosen

- Kurz
- Präzise
- An Begriffen und Formulierungen aus den gängigen WHO Klassifikationen orientierend
- Gegebenenfalls unter Auflistung der 2–3 in Frage kommenden Differentialdiagnosen: z. B. «Chronische myeloproliferative Erkrankung ohne Myelofibrose, differentialdiagnostisch Frühform einer chronischen idiopathischen Myelofibrose versus essentielle Thrombozytämie»
- Bei deskriptiven Diagnosen sollten mindestens Zellularität, Zusammensetzung und Durchreifung der Hämatopoiese in der Diagnose erwähnt werden: z. B. «Hypozelluläres, triliniär durchreifendes, unspezifisch reaktiv verändertes blutbildendes Knochenmark»

Kommentar-Teil

- Allfällige klinisch-pathologische Korrelationen
- Wertigkeit der erhobenen Befunde im Kontext der Gesamtpräsentation,
- Stellungnahmen zu allfälligen Diskrepanzen zwischen den komplementären Untersuchungen an Knochenmarksaspirationspräparaten und Knochenmarksstanzbiopsien (*Dirnhofer et al., 2007*)
- Empfehlungen seitens des befundenden Pathologen: z. B. Verweis auf ausstehende Befunde oder Empfehlung zur Durchführung von weiteren Untersuchungen

Molekulare Zusatzuntersuchungen

An Formalin-fixierten, EDTA-entkalkten Knochenmarksbiopsien können bei Bedarf zusätzliche molekularpathologische Untersuchungen (Immunhistochemie, in situ Hybridisierung, Polymerase-Kettenreaktion basierte Untersuchungen) durchgeführt werden. In Bezug auf diese Zusatzuntersuchungen verweisen wir auf die einschlägige Literatur (*Fend et al., 2005; Kremer et al., 2005; Fend et al., 2008*).

Referenzen

- Bain, B.J.:* Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol.* 2001 Oct;54(10):737–42.
- Brynes, R.K., McKenna, R.W., Sundberg, R.D.:* Bone marrow aspiration and trephine biopsy. An approach to a thorough study. *Am J Clin Pathol.* 1978 Nov;70(5):753–9.
- Campbell, J.K., Matthews, J.P., Seymour, J.F., Wolf, M.M., Juneja, S.K.:* Australasian Leukaemia Lymphoma Group. Optimum trephine length in the assessment of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2003 Feb;14(2):273–6.
- Cotelingam, J.D.:* Bone marrow biopsy: interpretive guidelines for the surgical pathologist. *Adv Anat Pathol.* 2003 Jan;10(1):8–26.
- Diebold, J., Molina, T., Camilleri-Broët, S., Le Tourneau, A., Audouin, J.:* Bone marrow manifestations of infections and systemic diseases observed in bone marrow trephine biopsy review. *Histopathology.* 2000 Sep;37(3):199–211.
- Dirnhofer, S., Went, P., Tichelli, A.:* Diagnostic problems in follow-up bone marrow biopsies of patients treated for acute and chronic leukaemias and MDS. *Pathobiology.* 2007;74(2):115–20.
- Fend, F., Bock, O., Kremer, M., Specht, K., Quintanilla-Martinez, L.:* Ancillary techniques in bone marrow pathology: molecular diagnostics on bone marrow trephine biopsies. *Virchows Arch.* 2005 Dec;447(6):909–19.
- Fend, F., Tzankov, A., Bink, K., Seidl, S., Quintanilla-Martinez, L., Kremer, M., Dirnhofer, S.:* Modern techniques for the diagnostic evaluation of the trephine bone marrow biopsy: Methodological aspects and applications. *Prog Histochem Cytochem* 2008;42(4):203–52.
- Kremer, M., Quintanilla-Martínez, L., Nährig, J., von Schilling, C., Fend, F.:* Immunohistochemistry in bone marrow pathology: a useful adjunct for morphologic diagnosis. *Virchows Arch.* 2005 Dec;447(6):920–37.
- Reid, M.M., Roald, B.:* Adequacy of bone marrow trephine biopsy specimens in children. *J Clin Pathol.* 1996 Mar;49(3):226–9.
- Stuart-Smith, S.E., Hughes, D.A., Bain, B.J.:* Are routine iron stains on bone marrow trephine biopsy specimens necessary? *J Clin Pathol.* 2005 Mar;58(3):269–72.
- Thiele, J., Kvasnicka, H.M., Facchetti, F., Franco, V., van der Walt, J., Orazi, A.:* European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica.* 2005 Aug;90(8):1128–32.

Ph. Went, F. Bannwarth, A. Barghorn

Hoden

Tumor

Allgemeines und Präanalytik

Rund 90 % der Hodentumoren sind Keimzelltumoren und davon 25–50 % kombinierte Tumoren. Besonders Seminome sind wenig kohäsiv und die Tumorzellverschleppung geschieht sehr schnell. Diesem Phänomen ist bei der Verarbeitung und Beurteilung unbedingt Rechnung zu tragen, um falsche Stadieneinteilungen zu vermeiden. Seminome sind auch sehr empfindlich auf eine ungenügende Fixation. Die dadurch auftretenden Artefakte sind oft für Probleme in der Diagnostik verantwortlich.

Einschneiden der Resektate (Tunica vaginalis und Tunica albuginea längs antero-medial) und anschliessend Fixation in mindestens zehnfacher Menge Formalin. Optimal sollte vor der Untersuchung die serologische Markerkonstellation bekannt sein.

Klinische Angaben

- Hodendystopie / -voroperationen
- präoperative Tumor-Marker (AFP, betaHCG, LDH)
- Staging-Resultate

Makroskopie

Art der Probe/Organ (Biopsie, Tumorenukleat, Semikastrationspräparat ohne/mit Hodenhüllen und Samenstrang)

Biopsien

- Fixationsmittel
- Grösse
- Farbe

Tumorenukleat

- Grösse und Gewicht
- Kontur
- Konsistenz und Farbe

Semikastrationspräparat

- Gewicht
- Masse von Probe/Organ/mitresezierten Strukturen in cm
- Gewebszustand:
 - Nativ/fixiert in Formalin/Spezialfixation
 - Intakt/eingeschnitten
 - Samenstrang anhaftend/abgetrennt
- Oberfläche:
 - Verwachsungen
 - Gefäßzeichnung
 - Tumordurchbruch
- Schnittfläche:
 - Tumorgröße in cm (drei Ebenen)
 - Lokalisation des Tumors im Hoden
 - Uni/multizentrisch
 - Farbe, Konsistenz und Begrenzung
 - Beziehung zu umliegendem Gewebe (Infiltration von Tunica albuginea/Vaginalis/Nebenhoden/Samenstrang/Resektat-Rand)
 - Restliches Parenchym/Tunica/Nebenhoden/Samenstrang

Verarbeitung / Zuschnitt

Pro Semikastrationspräparat werden mindestens 10 Blöcke untersucht mit folgender Verteilung:

- Resektat-Rand des Funiculus vor Manipulation am Hoden (1 Block)
- Schnitte aus zwei Etagen des Samenstranges vor Manipulation am Hoden (1 Block mit EvG). Bei Befall des Funiculus Abstand zum Resektionsrand
- Zerlegen des Hodenpräparates in Scheiben (quer zur Längsachse) von 3–4 mm Dicke
- Asservierung von Blöcken aus dem Hoden-Nebenhoden unter Berücksichtigung:
 - Des makroskopischen Bildes zur Erfassung aller Tumorkomponenten, inklusive Narben
 - Der Topographie zur Erfassung der Tumorbeziehung zur Tunica albuginea/zum Rete Testis/Nebenhoden/ Samenstrang/ zu den Blut- und Lymphgefäßen (vor allem Hilusregion und Tunica albuginea) des Restparenchyms (min. 1 Block mit PAS)
 - Minimale Blockzahl 6 Blöcke, bei sehr grossen Tumoren entsprechend mehr, bei kleinem Tumor mehr Restparenchym einbetten)

- Immunhistochemische Untersuchungen nur sekundär und restriktiv (Endothelmarker zum Nachweis von Gefässeinbrüchen, MIB-1- Fraktion als Risikofaktor bei Nicht-Seminom-Stadium I, bei Bedarf Marker zur histologischen Subtypisierung: Alpha-Foetoprotein-, Beta-HCG, PLAP, Keratin, CD30, Oct4 u. a. m.)
- Das Restmaterial mindestens bis zur Klärung der serologischen Markersituation aufbewahren

Berichterstattung

- Art des Exzises/Resektates
- Histologischer Tumortyp nach WHO (bei gemischtem Keimzelltumor geschätzter Anteil der Komponenten in %) mit:
 - Tumorgröße
 - Beziehung zu Organgrenzen
 - Gefässeinbrüche (Blut, Lymphe)
 - Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen
 - Resektatränder
 - Tumorstadium nach pTNM-Klassifikation
 - Relevante Befunde der übrigen Resektatstrukturen, v.a. Hodenrestgewebe (Narben, tubuläre Atrophie & Spermatogenese, Mikrolithiasis, Leydig Zellen, granulomatöse Entzündung, etc) und Funiculus.

Biopsie bei Infertilität/ Intratubuläre Keimzell-Neoplasie

Allgemeines / Präanalytik

Prinzipiell ist Harzeinbettung wegen optimaler morphologischer Beurteilung zu favorisieren. Um eine spätere immunhistochemische Untersuchung zu ermöglichen, ist bei genügender Größe auch eine Teilung der Biopsie möglich. Bei der Frage nach intratubulärer Keimzellneoplasie muss anschliessend aber auch dieser Teil paraffineingebettet untersucht werden. Falls bei der Frage nach intratubulärer Keimzellneoplasie nur eine Paraffineinbettung verwendet wird, so ist die immunhistochemische Untersuchung für eine Tumorzell-negative Biopsie zwingend.

Biopsien nach der Entnahme so rasch als möglich fixieren. Keine reine Formalinfixation verwenden. Als Fixationsmittel sind in absteigender Qualität folgende Gemische zu empfehlen:

- Karnovsky (gepuffertes Glutaraldehyd 0,2 % und Formalin 2 %)
- Formolsublimat
- Bouin

Falls flowzytometrische Analyse erwünscht ist, zusätzlich unfixiertes Gewebe asservieren. (Asservierungsart und Aufbewahrung mit Untersucher absprechen.)

Klinische Angaben

Spermiogramm, Hodendystopie/-voroperation,
Hormone (FSH/LH/PRL/Testosteron), Chromosomenanalyse

Makroskopie

- Probengrösse und Farbe
- Anteil Tunica zu Parenchym
- Art der Fixation

Zuschnitt

- Bei Karnovsky-Fixation und Harzeinbettung Probe teilen:
 - ca. 10 Tubuli behalten als Feuchtmaterial für allfällige elektronenmikroskopische, immunhistochemische oder molekulargenetische Untersuchungen. Diesen Rest nach Abschluss Paraffin einbetten zwecks Archivierung des Gewebes
- Cave: Mechanische Kräfte führen sehr rasch zur Desorganisation des Keimepithels und zu Quetschartefakten
- Einbettebene beachten (Tunica seitlich)

Berichterstattung

- Art der Biopsie (Stanzbiopsie, chirurgische Biopsie)
- Anzahl beurteilbare Samenkanälchen
- Prä-/postpuberaler Zustand
- Ausmass der Spermatogonien/Spermiogenese qualitativ und quantitativ
- Intratubuläre maligne Keimzellneoplasie ja/nein
- Leydigzellen
- Entzündung tubulär/interstitiell/Vaskulitis
- Gefässpathologie
- Falls vom Kliniker erwünscht Kommentar zur Bedeutung des Befundes im Hinblick auf spontane oder technisch assistierte (Spermatozoen/Spermatidenextraktion aus Hoden oder Nebenhoden) Fertilität (TESE)

Literatur

- Jacobsen, K. G., Talerman, A.:* Atlas of Germ Cell Tumours. Munksgaard 1989
- Young, R.H. & Scully, R.E.:* Testicular Tumors. ASCP Press 1990
- Hedinger, Ch.:* Pathologie des Hodens in: Spezielle pathologische Anatomie, Band 21: Pathologie des Männlichen Genitale. W. Doerr et al. Springer 1991
- Stocker, J. T., Dehner, L. P.:* Pediatric Pathology. J. B. Lippincott Company 2001.
- Nistal, M. & Paniagua, R.:* Non-neoplastic Diseases of the Testis in: Urologic Surgical Pathology. D.G. Bostwick & J.N.Eble, Mosby 1997
- Ro, Y.J., Grignon, D.J., Amin, M.B., Ayala, A.:* Atlas of Surgical Pathology of the Male Reproductive Tract. W.B. Saunders Company 1997
- Eble, Sauter, Epstein, Sesterhenn:* Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs – WHO Classification of Tumours. IARC 2004
- Ulbright, T.M., Amin, M.B., Young, R.H.:* Tumors of the Testis, Adnexa, Spermatic Cord and Scrotum. Atlas of Tumor Pathology, Third Series. Fascicle 25. American Registry of Pathology AFIP 1999
- Ulbright, M. & Roth, L. M.:* Testicular and Paratesticular Neoplasms in: Diagnostic Surgical Pathology. St. Sternberg Third Edition 1999
- Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology:
<http://www.adasp.org/Checklists/checklists.htm>
- Holstein, A. F., Roosen-Runge, E. C. & Schirren, C.:* Illustrated Pathology of Human Spermatogenesis. Grosse Verlag, Berlin, 1988
- Schmoll, H.J., et al.:* European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Annals of Oncology (2004) 15: 1377–99.
- Mikuz, Ratschek, Susani:* ÖGP Qualitätsstandards in der Pathologie 3.9 Männlicher Genitaltrakt 2001

G. Singer

Ovar

Klinische Angaben

- Beidseitige Oophorektomie im Rahmen einer totalen Hysterektomie
- Salpingo-Oophorektomie (inklusive prophylaktische Salpingo-Oophorektomie z.B. bei BRCA1/BRCA2-Mutationsträgerinnen)
- Unilaterale (Teil-/Subtotale) Oophorektomie
- Entzündung (PID)
- Torsion
- Solider Tumor
- Zyste (Funktionell, Endometriose, zystische Neoplasie)

Makroskopische Beschreibung

- Zustand des Präparates:
 - Frisch (z. B. intraoperativer Schnellschnitt), formalinfixiert
 - Vollständig, fragmentiert
- Art des Präparates:
 - Totale, partielle Oophorektomie
 - Salpingo-Oophorektomie (Adnexektomie)
- Bei Entzündung, Torsion und Zysten:
 - Größenangabe in drei Dimensionen
 - Gewicht
 - Beschreibung der Ausdehnung von Nekrosen/ Abszessen/ hämorrhagischen Arealen
 - Beschreibung der Intaktheit von Zysten (bei laparoskopisch entfernten Zysten meist nicht möglich)
 - Beschreibung des Inhaltes (serös, muzinös, Farbe etc.) und der Innenfläche von Zysten (z. B. glattwandig, fokale/multiple papilläre Formationen)
- Bei Tumoren:
 - Größenangabe in drei Dimensionen
 - Gewicht
 - Beschreibung der Schnittfläche (Einblutungen, Nekrosen, myxoide Areale etc.) und der Farbe
 - Beschreibung der Beziehung zur Oberfläche (Perforation der Kapsel?) und der Beschaffenheit der Oberfläche (glatt, Auflagerungen, Verwachsungsstränge, Tumorknoten)
 - Beziehung zur Tube, zum ovariellen und zum paraovariellen Gewebe

Verarbeitung/Zuschnitt

- Makroskopisch unauffällige Ovarien
 - Längsschnitt machen und eine Hälfte ganz einbetten
 - Prophylaktische Oophorektomie: Beide Ovarien vollständig histologisch aufarbeiten
- Torsion/Entzündung/Zysten
 - Torsion: möglichst vitale Areale (1 Block pro 1 cm Durchmesser, siehe auch unter Tumor)
 - Entzündung: Gram und PAS- Färbung, gegebenenfalls Ziehl-Neelsen (Tbc)
 - Zysten: Bei unauffälliger glatter Zysteninnenfläche: 1 Block pro 2 cm Durchmesser; 2 Blöcke pro 1 cm Durchmesser aller papillären Formationen
- Tumoren
 - Tumoren < 10 cm: 1 Block pro 1 cm Tumordurchmesser, aber mindestens 5 Blöcke
 - Tumoren > 10 cm: 2 Blöcke pro 1 cm Tumordurchmesser
 - Zusätzliche repräsentative Schnitte aus allen makroskopisch besonders auffälligen Arealen
 - Beziehung zu Tube/falls Tube befallen: repräsentative Schnitte
 - Beziehung zur Oberfläche: repräsentative Schnitte
 - Bei vermutetem primärem peritonealem Karzinom: Ovarien in toto einbetten
 - Teratome (Dermoidzysten): Alle soliden Areale einbetten

Histologische Färbungen

- Hämatoxylin-Eosin
- Spezialfärbungen nach Bedarf (z.B. zur Tumorklassifikation, zum Erregernachweis, siehe oben)

Diagnostische Informationen (Befundbericht)

- Art des Präparates
- Tumoren
 - Primärtumor oder Metastase
 - Primärtumoren: Tumorklassifikation nach WHO
 - Seitenangabe/Bilateralität
- Grading Primärtumoren:
 - Seröse Tumoren als high- oder low-grade
 - Endometrioide Tumoren analog Uterus
 - Teratome gemäss Anteil von unreifem Gewebe. Kein Grading
 - Anderer Keimzelltumore
- Perforation der Kapsel
- Tumorformationen an der Oberfläche
- Gefässeinbrüche (Seltener in Primärtumoren; hinweisend auf Metastasen!)

- Beteiligung anderer pelviner oder intraabdomineller Strukturen/Organe (bei atypisch proliferierenden serösen Tumoren (sog. Borderlinetumoren) Unterscheidung zwischen nicht-invasiven und invasiven Implants)) und von Lymphknoten
- Zytologischer Befund der Lavage
- pTNM-Stadium (FIGO-Stadium fakultativ)
- Relevante Nebenbefunde (z.B. Endometrioseherde in Tumorumgebung, Nekrosen etc.)
- Allfällige immunhistochemische (Rezeptorstatus), flusszytometrische oder molekulargenetische Untersuchungen

Weitere Organresektate in Verbindung mit der Entfernung von Ovarialtumoren

Uterus

- Größenangabe in drei Dimensionen
- Gewicht
- Kavumlänge
- Maximale Tumorgrosse
- Je 2 Blöcke Zervix und Endo – mit Myometrium
- Repräsentative Schnitte aus allen makroskopisch auffälligen Arealen mit Beziehung zu Oberfläche und Kavum

Tuben

- Länge, Beschaffenheit, Tumorbefall
- Zuschnitt Beziehung zu Tumor
- Falls unauffällig: 1 Querschnitt pro Seite

Omentum

- Größenangabe in zwei Dimensionen
- Anzahl, Verteilung und maximaler Durchmesser von makroskopisch erkennbaren Tumorknoten
- 1–3 Blöcke aus Tumorarealen
- Falls kein Tumor erkennbar: 5 Blöcke aus zufällig ausgewählten unterschiedlichen Arealen

Lymphknoten

- Größenangabe in drei Dimensionen
- Beschreibung allfälliger Tumorknoten
- Ganz einbetten und histologisch aufarbeiten

Diagnosebeispiel

Hysterektomie-, Adnexektomie- und Omentektomiepräparat

- Serös-papilläres Karzinom des rechten Ovars (high-grade) mit Perforation der Kapsel. Tumorfrees linkes Ovar
- Multiple serosale Metastasen der Tubae uterinae beidseits und des Uterus (bis 2 cm)
- Knotige Metastasen im Omentum (bis 4 cm)
- Nachweis von Tumorzellen in der Peritoneallavage (vgl E08.XXXX)
- Postoperatives Tumorstadium (TNM/UICC 2010): pT3c, high-grade

Referenzen

Breitenecker, G., Czerwenka, K., Lax, S., Müllauer-Ertl, S.: Empfehlung der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie. Qualitätsstandards in der Pathologie, 3.4. Gynäkopathologie. www.pathology.at.

Burks, R. T., Sherman, M. E., Kurman, R. J.: Micropapillary serous carcinoma of the ovary (1996). A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 20: 1319–30.

Powell, C. B., Kenley, E., Chen, L. M., Crawford, B., McLennan, J., Zaloudek, C., Komaromy, M., Beattie, M., Ziegler, J. (2005): Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 23:127–132.

Richardson, M. S., Dwayne Lawrence, W., Lage, J. M.: Recommendations for the reporting of ovarian neoplasms. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (2004), www.adasp.org.

J. Diebold

Tuba uterina

Klinische Angaben

- Entzündungen der Tube
- Tumoren der Tube
- Tubargravidität
- Sterilisation
- Prophylaktische Salpingo-oophorektomie (z. B. bei BRCA1/BRCA2-Mutationsträgerinnen)

Makroskopie

- Zustand des Präparates
 - Intraoperativer Schnellschnitt, frisch, fixiert
 - Intakt, fragmentiert
- Art des Präparates
 - Salpingektomie
 - Partielle Salpingektomie
 - Salpingo-Oophorektomie (Adnexektomie)
- Grösse in drei Dimensionen
- Lumen: normal, dilatiert, verschlossen
- Fimbrien: normal, verwachsen, nicht darstellbar
- Bei Tumoren
 - Lokalisation (z. B. Isthmus, Ampulla, Infundibulum, Fimbrien)
 - Grösse in drei Dimensionen
 - Beschreibung der Schnittfläche (Nekrose)
 - Invasionstiefe (mukosal, intramural, Perforation der Serosa)
 - Beziehung zu benachbarten Strukturen (Ovar, Peritoneum, Endometrium, u.a.)
- Bei Zysten, Verwachsungen, Knoten
 - Grösse in drei Dimensionen
 - Lokalisation (z. B. Isthmus, Ampulla, Infundibulum/Fimbrien)

3. Verarbeitung / Zuschnitt

- Routine
 - In Querschnitten lamellieren (3–5 mm Abstand)
 - 3 Querschnitte aus Isthmus, Ampulla, Infundibulum/Fimbrien einbetten (1 Block)

- Tumoren der Tube
 - Querschnitte zur Darstellung des Resektionsrandes, des Uebergangs von Normalschleimhaut zum Tumor, der Tiefeninvasion und der Beziehung zu benachbarten Strukturen
 - Kleine Tumoren: vollständig histologisch untersuchen
 - Grössere Tumoren: 1 Block pro 1 cm Tumordurchmesser als Faustregel
- Prophylaktische Salpingektomie (z. B. bei BRCA1/BRCA2-Mutationsträgerinnen)
 - In Querschnitten eng lamellieren (2–3 mm Abstand)
 - Fimbrien zur besseren Beurteilung der Schleimhautfalten in Längsschnitten aufarbeiten
 - Vollständig histologisch untersuchen (zumeist mindestens 3 Blöcke)
- Färbungen
 - Hämatoxylin-Eosin
 - Spezialfärbungen einschliesslich Immunhistologie nach Bedarf (z. B. zur Tumorklassifikation, zum Erregernachweis)

Berichterstattung

- Art des Präparates
- Tumoren der Tube
 - Tumorklassifikation nach WHO
 - Grading (analog zum Grading von Ovartumoren)
 - Lokalisation (z. B. Isthmus, Ampulla, Infundibulum/Fimbrien)
 - Grösster Durchmesser
 - Invasionstiefe (mucosal, intramural, Perforation der Serosa)
- Beziehung zum Ovar
 - Ovar sollte nur oberflächlich infiltriert sein
 - Tumormasse in der Tube sollte signifikant grösser als Tumormasse im Ovar sein
 - Bei signifikanter Ovarinfiltration, z. B. >5 mm, wird der Tumor konventionsgemäss als maligner Ovartumor klassifiziert
- Beziehung zum Endometrium: Klassifikation als maligner Tumor des Endometriums mit Metastase in der Tube, wenn:
 - Myometriuminfiltration
 - Infiltration des Stromas der Cervix uteri
 - Lymphangiose
- Carcinoma in situ in der benachbarten Tubenschleimhaut (falls vorhanden)
- Beteiligung anderer pelviner oder intraabdomineller Strukturen, Omentum, Lymphknoten
- pTNM-Stadium/FIGO-Stadium

- Andere Diagnosen: Salpingitis (akut/chronisch/granulomatös), Salpingitis isthmica nodosa, Hydrosalpinx, Hämatosalpinx, parasalpingiale Zysten und Hydatiden, Tuboovariale Verwachsungen, Endosalpingiose, Endometriose usw.
- Partielle Salpingektomie bei Sterilität
 - Alle Tubenwandschichten in der gesamten Zirkumferenz des Querschnitts vollständig erfasst oder nicht
- Tubargravidität
 - Für die Diagnose müssen trophoblastäre Zellen (am besten Zotten) im Tubenlumen nachgewiesen werden
 - Evtl. Rupturstelle

Diagnosebeispiele

Beispiel 1: Partielle Salpingektomie bei Sterilität

- In der gesamten Zirkumferenz vollständig erfasstes Tubensegment (links)

Beispiel 2: Tubenkarzinom

- Adnexektomiepräparat (rechts):
- Adenokarzinom der Tube vom serösen Typ
- Niedriggradig differenziert (G3)
- Im Bereich der Fimbrien
- Maximaler Durchmesser 13 mm
- Infiltration aller Tubenwandschichten und fokale Perforation des Peritoneums
- Fokale Infiltration des Ovars (max. 2 mm)

- Carcinoma in situ der angrenzenden Tubenschleimhaut
- Atrophie und einzelne Inklusionszysten des Ovars
- Postoperatives Tumorstadium (TNM, UICC 2010): pT2a G3

Referenzen

Breitenecker, G., Czerwenka, K., Lax, S., Müllauer-Ertl, S.: Empfehlung der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie. Qualitätsstandards in der Pathologie, 3.4. Gynäkopathologie. www.pathology.at.

Longacre, T.A., Oliva, E., Soslow, R.: Recommendations for the reporting of fallopian Tube neoplasms. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, www.adasp.org.

Medeiros, F., Muto, M.G., Lee, Y., Elvin, J.A., Callahan, M.J., Feltmate, C., Garber, J.E., Cramer, D.W., Crum, C.P. (2006): The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 30:230–236.

Powell, C.B., Kenley, E., Chen, L.M., Crawford, B., McLennan, J., Zaloudek, C., Komaromy, M, Beattie, M., Ziegler, J. (2005): Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 23:127–132.

P. A. Diener

Uterus

Cervix uteri

Klinische Angaben

- Klinischer Aspekt der Zervix, kolposkopischer Portiobefund falls bekannt
- Resultate früherer gynäkozytologischen Untersuchungen oder Biopsien: HSIL/LSIL oder CIN 1–3
- Vorgängige HPV-Typisierung (low risk/high risk)
- Schwangerschaft ja/nein, Hormone, IUD
- Früher durchgemachte Therapien (Operationen, Radiotherapie, Chemotherapie)
- Bei Tumoren Resultat der klinischen (bimanuellen)/radiologischen Untersuchungen des Staging
- Entnahmetechnik zur Gewinnung der Probe (LEETZ, Laser), laparoskopisch
- Intraoperative Befunde
- Angabe der Topographien bei mehreren getrennt eingesandten Proben

Makroskopie

- Typ des Präparates: Portiobiopsie(n), Polypektomie, Cervixcurette, Portioteilresektat, Konisat, LEETZ, Portioamputat, einfache Hysterektomie, erweiterte Hysterektomie (Wertheim-Meigs)
- Gewebezustand: nativ oder fixiert, orientiert oder nicht

Portiobiopsien

- Anzahl Biopsien
- Grösse (mm)

Polypektomie

- Ganzer: Dimensionen messen. Wenn in Teilstücken Gewebemenge messen sowie Masse des grössten und kleinsten bestimmen
- Farbe, Beschaffenheit (schwammig, zystisch, solide)

Cervixcurette

- Gewebemenge Durchmesser (mm)
- Beschaffenheit: mukoid, Bröckel, fest

Portioamputat

- Quermasse der Portiooberfläche, Länge
- Beschaffenheit Portiooberfläche und der endozervikalen Mukosa

Portiokonisat, LEETZ (positive Zytologie)

- Markierung mit topographischer Angabe/unmarkiert
- Masse der Portiooberfläche und Tiefe nach endozervikal
- Form, Länge des Muttermundes
- Falls längs inzidiert und aufgespannt: Innerer Umfang, Breite der Muttermundlippen und Länge nach endozervikal messen
- Sichtbare Läsionen der Schleimhaut: Leukoplakie, Ulzerationen
- Tumor, wenn ja Dimensionen, ulzeriert oder exophytisch, Farbe, Konsistenz

Hysterektomie bei intraepithelialer Neoplasie oder Zervixkarzinom

- Vollständig , oder in Teilstücken, dann Anzahl Teilstücke angeben
- Mitresezierte Organe: Vagina, Parametrien, Adnexen (Eileiter Ovarien), bei Exzenteration Harnblase und/oder Rektum
- Orientierung, falls vom Operateur bezeichnet
- Dimensionen (Organlänge, Corpusquermasse, Portio)
- **Tumor:**
 - Ja/nein
 - Lokalisation des Tumors: Ektozervix, Endozervix, einbezogene Quadranten
 - Tumorgröße (Länge, grösstes Querschnitt und Tumordicke)
 - Beschaffenheit. Ulzeriert, exophytisch, tonnenförmige Auftreibung der Zervix, Farbe, Konsistenz
 - Ausdehnung: auf Zervix beschränkt, auf andere Gewebe (Parametrien)/Organe übergreifend
 - Bezug und Abstand zu den tumornächsten Resektionsflächen
 - Weitere Zervixbefunde, falls vorhanden
- **Vagina:**
 - Ausdehnung/Länge der Vaginamanschette
 - Tumorbefall, ja/nein. Wenn ja Ausdehnung bestimmen und Beziehung zum Zervixtumor
 - Weitere Befunde, falls vorhanden
- **Uteruscorpus:**
 - Beschreibung der Befunde von Endometrium, Myometrium und Serosa
 - Tumor, wenn ja: Dimensionen bestimmen, Beziehung zum Zervixtumor
 - Tumorbeschaffenheit
- **Parametrien:**
 - Ausdehnung
 - Tumorbefall: Ausdehnung, Beziehung zum Zervixtumor
 - Lymphknoten vorhanden?
- **Regionale Lymphknoten:**
 - Anzahl Lymphknoten/knotige Verdichtungen von jeder getrennt eingesandten Lokalisation und Grösse
 - Tumorbefall erkennbar, wenn ja maximalen Durchmesser angeben

- **Andere mitresezierte Organe/Gewebe**

- Tumor, wenn vorhanden: Ausdehnung, Beschaffenheit und Bezug zum Zervixtumor bestimmen
- Andere pathologische Befunde, falls vorhanden

Verarbeitung / Zuschnitt

Portiobiopsie(n)

- Kleine Biopsien in toto, eventuell mit Eosin anfärben
- Grössere Biopsien eventuell vertikal zur Schleimhautoberfläche halbieren
- Bei Einbettung in Paraffin möglichst auf Kante (wie Haut) für optimale Orientierung
- Stufenschnitte falls nötig
- HE-Färbung, bei glandulären Läsionen zusätzlich Alcian-blau/PAS

Zervixpolyp

- Grosser Polyp (>5 mm) längs halbieren oder in Scheiben schneiden, vollständig einbetten
- Fragmentierter Polyp: alles einbetten
- HE-Färbung, dann je nach Befund Stufen, Alcian-blau/PAS

Cervixcurette

- Alles einbetten. HE-Färbung, bei Tumorverdacht Alcian-blau/PAS

Portioamputat (negative Zytologie)

- Querschnitt durch des endozervikalen Resektionsrandes einbetten
- Sagittaler medianer Längsschnitt durch die Zervix, je ein Block von jeder Muttermundlippe
- HE-Färbung

Konizat (positive Zytologie): Messerkonizat, Laserkonizat, LEETZ

- Resektionsränder zeigen bei Resektion mit thermisch aktivem Gerät Verschorfungsartefakte, Markierung mit Tusche deshalb nicht zwingend notwendig
- Falls Markierung mit Tusche: für die vordere und hintere Muttermundlippe vorzugsweise zwei verschiedenen Farben verwenden (bei Zuschnitt Variante A) Konus zeigt Entnahme-bedingt nicht selten Kerben/Inzisionen an der Aussen-seite: deshalb zur Markierung einer Muttermundlippe keine quere Kerbe anbringen
- Falls endozervikales Nachkonizat in die Tiefe: gleiche Aufarbeitung, siehe anschliessend

Zuschnitt Variante A: Zuschnitt in Radiärschnitten im Uhrzeigersinn

- Das Präparat halbieren in linke und rechte Hälfte, die Hälften spreizen und in «Orangeschnitzen» im Uhrzeigersinn aufarbeiten. Darauf achten, dass der Schleimhautsaum der Endozervix mindestens 1 mm breit ist
- Alle Scheiben so einbetten, dass sie alle von der gleichen Seite angeschnitten werden

Kommentar zu Variante A: Erlaubt ein topographisch genaues Mapping der Läsion. Es werden mehr Anschnitte von der Transformationszone, wo die kritischen Läsionen entstehen, erzielt. Resektionsränder insgesamt zirkulär auf den Anschnitten erfasst. Weniger Tangentialschnitte als bei Variante B

Zuschnitt Variante B: Zuschnitt in Sagittalschnitten

- Vollständige Aufarbeitung in 2–3 mm breiten sagittalen parallelen Längsschnitten von 3–9 Uhr
- So einbetten, dass alle Blöcke von der gleichen Seite angeschnitten werden, nur die letzte Scheibe umkehren. Falls histologisch die beiden lateralen Blöcke (bei 3 und 9 Uhr) mit pathologischem Befund, dann diese Blöcke ausbetten und von der anderen, peripheren Seite schneiden

Kommentar zu Variante B: Diese Technik erlaubt eine genaue Evaluation der Grösse einer Läsion, insbesondere diejenige eines Mikrokarzinoms. Allerdings kann die Beurteilung der Läsion an den Ecken des Muttermundes wegen Tangentialschnitt erschwert sein

Variante C: Natives Präparat

- In Längsrichtung bei 12 Uhr eröffnen und aufspannen (z.B. auf Korkplatte) und fixieren lassen
- Vollständige Aufarbeitung erfolgt hier ebenfalls in Radiärschnitten

Kommentar zu Variante C: vgl. Variante A. Falls der Operateur das Konisat bereits längs eröffnet hat, bestehen oft beträchtliche thermisch bedingte Artefakte welche die Beurteilung erschweren.

• Portiokonisat in mehreren Teilen:

Jeder Anteil nach Möglichkeit orientieren und getrennt in gekennzeichneten Blöcken einbetten. Portioteilstücke sind oft auf der luminalen Seite längs gebuchtet, das heisst es sind Längsschnitte möglich

- **Ziel ist eine positive Korrelation mit dem Vorbefund (zytologischer und oder histologischer):**
 - Für eine optimale Schnittqualität maximal 2 Gewebestücke pro Block einbetten
 - HE-Färbung von allen Blöcken. Falls mit der ersten Schnittserie keine Korrelation mit dem Vorbefund sollen von ausgewählten Blöcken (wo bereits ein Hinweis auf intraepitheliale Läsion besteht), sonst von allen Blöcken Stufenschnitte angefertigt werden
 - Falls in erster Schnittserie Verdacht auf glanduläre Läsion oder Mikroinvasion sind bei Schnittstufen die Färbung Alcian-blau/PAS und/oder Silberfärbung (z.B. Gömöri) zur Darstellung der Basalmembranen nützlich

Hysterektomie bei intraepithelialer Neoplasie oder Zervixkarzinom:

- **Makroskopisch kein Tumor:**
 - Zervix uteri wie Konisat aufarbeiten, für optimale Schnittqualität Portio in maximal 1,5–2 cm Höhe von Portio-Oberfläche entfernt quer abtrennen. Ganze restliche Endozervix in Querschnitten einbetten (Scheiben rechte und linke Hälfte teilen)
- **Makroskopisch Zervixtumor:**
 - Resektionsränder mit Farbstoff markieren: von Vaginalmanschette sowie anteriorer und posteriorer Resektionsrand der Zervix
- **Tumor:**
 - Längsschnitte anfertigen, von allen befallenen Quadranten Gewebe einbetten
 - Mindestens ein Block pro Zentimeter des grössten Tumordurchmessers einbetten
 - Stelle mit grösster Infiltrationstiefe einbetten, das heisst ganze Wanddicke mit Übergang zu angrenzenden Parametrien beziehungsweise anterioren/posterioren Weichteilen/Resektionsrand eventuell auf 2 Blöcke verteilen
 - Übergang zu angrenzendem normalem Gewebe von Zervix/Endometrium
 - normale Zervixanteile
- **Resektionsrand der Vagina:**
 - Längere Vaginalmanschette (>5 mm) Resektionsrand ringförmig abtrennen, mindestens rechts und links getrennt einbetten
 - Knappe Vaginalmanschette (<5 mm Länge) nicht abtrennen, sondern mit Portio aufarbeiten
- **Parametrien:**
 - Parametrane Resektionsränder rechts und links
 - Knotige Befunde aus Parametrien (Lymphknoten)
- **Uterus Corpus:**
 - Endometrium und nachgewiesene Befunde (Polypen, Myomknoten)

- **Lymphknoten:**
 - Alle Lymphknoten einbetten, grosse Lymphknoten getrennt einbetten
 - Makroskopisch nicht befallene Lymphknoten vollständig einbetten
 - Von makroskopisch befallenen Lymphknoten mindestens eine Scheibe
- **Übrige mitresezierte Organe:**
 - Je nach Tumorbefall, vergleiche auch entsprechende Kapitel

Berichterstattung

Alle Probetypen

- Angabe von Art des untersuchten Materials
- **Intraepitheliale Neoplasie vom Plattenepitheltyp oder glandulär:**
 - Histologischer Typ nach Bethesda-Nomenklatur und WHO-Klassifikation (CIN 1–3)

-

Bei malignem Tumor:

- Histologischer Typ nach WHO-Klassifikation, Differenzierungsgrad
- Tumorausdehnung
- Tumordifferenzierung
- Gefässinvasion: Lymphangiosis/Haemangiosis
- Gutartige Läsionen: Polypen, Kondylome, Adenomyosis, Myome, Entzündungen, Nachweis von Mikroorganismen (Herpes). Lokalisation, Ausdehnung der Befunde
- Resultate von allfällig veranlassten Zusatzuntersuchungen (Immunhistochemie, In-situ-Hybridisierung, PCR)

Portiokonisat:

- Bei intraepithelialer Neoplasie und malignem Tumor (vgl. auch oben):
 - Transformationszone vollständig erfasst (ja oder nein)
 - TNM-Klassifikation, dazu Karzinomausdehnung messen
 - Vollständigkeit der Resektion: wenn Läsion randbildend Beziehung zum Resektionsrand endozervikal, vaginal und Weichteilrand angeben
 - Kommentar falls keine Übereinstimmung zu zytologischem/bioptischen Vorbefund

Hysterektomie:

- Bei intraepithelialer Neoplasie und malignem Tumor (vgl. auch oben):
 - TNM-Klassifikation (und FIGO), dazu Tumorgrösse, Infiltrationstiefe angeben
 - Tumorlokalisierung, Beziehungen zu den angrenzenden Strukturen (Vaginalmanschette, Parametrien, Serosa, Endometrium)
 - Status der Resektionsränder: Parametrien, der Vagina sowie anteriorer und posteriorer der Zervix
 - Befall von anderen mitresezierten Geweben/Organen
 - Anzahl der untersuchten Lymphknoten, Lokalisation und Anzahl der positiven Lymphknoten, Durchmesser der grössten Lymphknotenmetastase

Zusatzuntersuchungen (bei Bedarf oder fakultativ)

- MIB und p16: Unterscheidung intraepitheliale Neoplasie versus reaktive Veränderung des Plattenepithels
- MIB, p16 und bcl-2: Unterscheidung glanduläre intraepitheliale Neoplasie versus tubo-endometriale Metaplasie und mikroglanduläre Hyperplasie
- Vimentin und CEA: Unterscheidung Ausgangsort Adenokarzinom von Zervix versus Endometrium (bei Tumoren des Isthmus)
- Nachweis vom Lymphangiosis carcinomatosa: D2-40, CD31, CD34 und/oder Faktor VIII
- HPV-Typisierung (fakultativ, falls nicht an zytologischem Material erfolgt)

Endometrium

Klinische Angaben

- Menstruationsstatus, Zyklusanamnese inklusive Datum der letzten normalen Periode, Blutungsstörungen
- Angaben über frühere/aktuelle Schwangerschaft
- Exogene Hormone, Typ und Dauer der Einnahme, IUD
- Frühere Diagnosen, operative Eingriffe und Behandlungen
- Relevante Befunde: intraoperativ (laparoskopisch), hysteroskopisch, radiologisch, Laborparameter
- Art des Eingriffes: Biopsie, fraktionnierte Curettage, Polypektomie, transzervikale Endomyometriumresektion
- Bei Resektionen Typ des operativen Zuganges (vaginal, abdominal, laparoskopisch) und Art des Präparates: Myomektomie, Hysterektomie (total, supravaginal, ohne/mit Adnexen), pelvines Lymphknotenstaging

Makroskopie

- Typ des Präparates: Biopsie, fraktionnierte Curettage, Polypektomie, Endomyometriumresektion. Myomektomie, Hysterektomie (total, supravaginal, ohne/mit Adnexen), pelvines Lymphknotenstaging
- nativ, fixiert

Curettage, Endometriebiopsie, Polypen

- Volumen semiquantitativ bestimmen oder wiegen:
 - Wenig: $< \frac{1}{2}$ Kassette oder $< 0,5$ g
 - Mässig reichlich: $> \frac{1}{2}$ Kassette oder 0,5–1,0 g
 - Reichlich: > 1 Kassette oder > 1 g oder Gewebemenge in drei Dimensionen messen (mm)
- Polypen: in drei Dimensionen messen (mm)
- Tumor, falls erkennbar beschreiben: Konsistenz, Nekrose

Transzervikale Endomyometriumresektion

- Volumen bestimmen: Gewebemenge in drei Dimensionen oder wiegen
- Grösse der Bröckel

Myomektomie

- Gewicht und Anzahl bestimmen
- Solitäres Resektat in drei Dimensionen messen. Wenn mehrere Knoten grösster und kleinster messen
- Beschaffenheit der Schnittfläche, Textur, Farbe, Nekrosen

Hysterektomie ohne malignen Tumor

- Total oder in mehreren Teilen, Einzelteile identifizierbar?
- Gewicht total (ohne Adnexe)
- Masse (Länge, Korpusquermasse)
- Äussere Beschaffenheit: Serosa intakt? Deformation durch Myome?
- Portiooberfläche: Ausdehnung, Form des Muttermundes, auffällige Befunde
- Aspekt der Endozervix, Zysten, Polypen
- Endometrium: Dicke, glatte oder feinhöckerige Oberfläche, Polypen
- Myometrium: Dicke, Aspekt (Adenomyose), wenn Myome, Anzahl, Lokalisation, Masse, Aspekt der Schnittfläche (faserig weiss, Farbe, Nekrosen), Begrenzung
- Adnexen, wenn vorhanden beschreiben, vgl. separate Kapitel

Hysterektomie mit malignem Tumor

- Total oder in mehreren Teilen, Einzelteile identifizierbar?
- Gewicht total (ohne Adnexe)
- Masse (Länge, Korpusquermasse)
- Äussere Beschaffenheit: Serosa intakt, deformiert?
- **Uteriner Tumor:**
 - Lokalisation (Fundus, Tubenwinkel, Isthmus, Seite, ventral, dorsal, zirkulär)
 - Beschaffenheit: polypös, Konsistenz, Farbe, Nekrosen
 - Infiltration in das Myometrium ja/nein, geschätzte Infiltrationstiefe
 - Infiltration der Zervix ja/nein
 - Befall der Serosa
 - Entfernung zu den Resektionsrändern
- **Befunde des nicht befallenen Uterus:**
 - Portiooberfläche: Ausdehnung, Form des Muttermundes, auffällige Befunde
 - Aspekt der Endozervix, Zysten, Polypen
 - Endometrium: glatt, feinhöckerig, Polypen
 - Myometrium: Dicke, Aspekt (Adenomyose), wenn Myome, Anzahl, Lokalisation, Masse, Aspekt der Schnittfläche (faserig weiss, Farbe, Nekrosen), Begrenzung
- **Eileiter** (vgl. auch separates Kapitel)
 - Tumor, wenn ja Grösse, Lokalisation, Beziehung zum Uterustumor
 - Resektionsränder falls nötig
- **Ovarien** (vgl. auch separates Kapitel)
 - Tumor, wenn ja Grösse, Lokalisation, Beziehung zum Uterustumor
 - Resektionsränder falls nötig
 - Andere Läsionen, falls vorhanden beschreiben

- **Pelvine Lymphknoten**
 - Anzahl Lymphknoten/knotige Verdichtungen von jeder getrennt eingesandten Lokalisation und Grösse
 - Tumorbefall erkennbar, wenn ja maximalen Durchmesser angeben
- **Andere mitresezierte Organe/Gewebe**
 - Tumor, wenn vorhanden: Ausdehnung, Beschaffenheit und Bezug zum Zervixtumor bestimmen
 - Andere pathologische Befunde, falls vorhanden

Verarbeitung / Zuschnitt

- **Curettag, Endometriebiospie, Polypen**
 - Biopsien vollständig einbetten
 - Curette vollständig einbetten inklusive Schleim/Blut
 - Winzige/kaum sichtbare Proben filtrieren oder zentrifugieren in Zytoblock einbetten
 - Polypen vollständig in separaten Blöcken einbetten, grössere längs halbieren oder in Scheiben schneiden
 - Färbungen: HE, bei Karzinomverdacht Alcian-blau/PAS
 - **Transzervikale Endomyometriumresektion**
 - Resektat vollständig einbetten, achten ob nach Schleimhaut orientierbar
 - HE-Färbung
 - **Myomektomie**
 - Von jedem Resektat mindestens 1 Block
 - Von Knoten mit auffälligen Zonen, diese einbetten
 - **Hysterektomie ohne malignen Tumor**
 - Zur optimalen Fixation des Endometriums Uterus möglichst bald nach Eintreffen im Labor eröffnen (optimal ist, wenn das Operateur unmittelbar nach Entnahme ausgeführt wird):
Sonde in Zervixkanal und Cavum einführen, den Uterus ventral längs eröffnen, von der Portio bis zum Fundus, T-förmig mit Zusatzschnitten in Richtung beider Tubenwinkel
- oder**
- Uterus frontal von der Portio aus in eine ventrale und eine dorsale Hälfte teilen (Nachteil: die Uterushälften deformieren sich)
 - Corpus uteri in 5–10 mm dicken Querschnitten zerlegen. Mindestens 2 Proben vom fundusnahen Endomyometrium einbetten, wenn möglich mit der ganzen Myometriumdicke und Serosa
 - Bei vorgängiger Diagnose einer komplexen Hyperplasie, mehrere endomyometrane Proben (Endometriumoberfläche eventuell nicht glatt sondern feinhöckerig)
 - Eine Querscheibe durch den Zervixkanal entnehmen
 - Portio: eine Probe beider Muttermundslippe einbetten

- Dokumentation der makroskopisch festgestellten Läsionen (Polypen, Myome usw.)
- Eine Probe aus Myomen einbetten, von Myomen >5 cm gross mindestens 1 Block, bei Myom mit auffälliger Schnittfläche (Nekrose, Blutung, fleischiger Aspekt) oder unscharfer Begrenzung mehrere Blöcke
- **Hysterektomie mit malignem Tumor**
 - Zur optimalen Fixation des Endometrium Uterus möglichst bald nach Eintreffen im Labor eröffnen (optimal ist, wenn das vom Operateur unmittelbar nach Entnahme ausgeführt wird):
Sonde in Zervixkanal und Cavum einführen, den Uterus ventral längs eröffnen, von der Portio bis zum Fundus, T-förmig mit Zusatzschnitten in Richtung beider Tubenwinkel
- **Makroskopisch erkennbarer Tumor:**
 - Resektionsränder mit Tusche markieren (parazervikal und Parametrien)
 - Mindestens 1 Block pro grössten Durchmesser in cm
 - Dokumentation der maximalen Infiltrationstiefe in das Myometrium, bei dickem Myometrium ev. auf zwei Blöcke verteilen (innere/äussere Hälfte)
 - Übergang zu angrenzendem normalem Endometrium
 - Übergang zu normaler Zervix-naher Mukosa
 - Resektionsränder: zu Parametrien, falls notwendig der Zervix
- **Makroskopisch kein Tumor erkennbar:**
 - Endometrium mit angrenzendem Myometrium vollständig einbetten
 - Aus weiteren Läsionen des Uterus (Polypen, Leiomyome), falls vorhanden
 - Eine Querscheibe durch den Zervixkanal entnehmen
 - Portio: eine Probe beider Muttermundslippe einbetten
- **Eileiter und Ovarien:**
 - Falls Tumor nachgewiesen, genügend einbetten zur Typisierung und Grading
 - Andere Läsionen einbetten, falls vorhanden
 - Alle erhaltenen Lymphknoten in toto einbetten, grosse Lymphknoten in separaten Kassetten

Berichterstattung

Alle Probetypen

- Tumor/präneoplastische Veränderung: Histologischer Typ nach WHO
 - Hyperplasie des Endometrium: einfache, komplexe, ohne/mit Atypien
 - Intraepitheliales Karzinom (assoziiert mit serösem Karzinom)
 - Karzinome, gemischt epitheliale-mesenchymale Tumoren, mesenchymale Tumoren
- Differenzierungsgrad der endometrioiden Adenokarzinome gemäss FIGO-Karzinome (kein Grading bei serösem/hellzelligem Karzinom)
- Infiltration der Zervix (falls evaluierbar)
- Infiltration des Myometrium (falls evaluierbar)
- Nicht neoplastische Veränderungen: Zyklusdiagnostik, hormonell bedingte Veränderung, Metaplasien, Art der übrigen Läsionen (z. B. Entzündung)

Hysterektomie wegen malignem Tumor:

- Schnellschnittbefund bei Endometriumkarzinom, Korrelation mit der definitiven Histologie (Infiltrationstiefe in das Myometrium)
- TNM-Klassifikation (FIGO-Einteilung):
 - Masse in drei Dimensionen, insbesondere Tiefe der Infiltration in das Myometrium (Anzahl mm Infiltrationstiefe von Myometriumdicke)
 - Adenomyose, mit oder ohne Tumor: Karzinom in Adenomyosis gilt nicht als echte Myometriuminfiltration
 - Lokalisation, Beziehungen zu den angrenzenden Strukturen (Vaginalmanschette, Parametrien, Serosa, Endozervix)
 - Beziehung zu den Resektionsrändern
 - Lymphangiosis carcinomatosa und/oder Blutgefäßeinbrüche
 - Anzahl der untersuchten Lymphknoten, Lokalisation und Anzahl der positiven Lymphknoten
- Tumor in Eileiter oder Ovar mit Tumor:
 - Gleicher histologischer Tumortyp, gleiches Tumorgrading?
Befund vereinbar mit Infiltration per continuitatem, Metastase oder separater Primärtumor

Uterussarkome:

TNM-Klassifikation ohne Unterscheidung von Ausgangsort im Uterus.
Gemeinsame Klassifikation für Leiomyosarkom, endometriales Stromasarkom und separat für Adenosarkom.

Zusatzuntersuchungen (bei Bedarf oder fakultativ)

- **Immunhistochemie**
 - Bestimmung der Hormonrezeptoren beim Corpuskarzinom, endometrialem Stromasarkom vom low Grade Typ
 - Vimentin, CEA: Unterscheidung Ausgangsort Endometrium versus Zervix
 - p53: seröses Endometriumkarzinom versus endometrioides Adenokarzinom
 - Desmin, Calponin, Caldesmon, α -SMA, CD10: Unterscheidung leiomyomatöse Tumoren versus endometriale Stromatumoren

Literatur:**Allgemeine Literatur**

Crum, P.J., Lee, K.R. (eds): Diagnostic Gynaecologic and Obstetric Pathology. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.

FIGO Committee on Gynecologic Oncology, European Institute of Oncology, Milan, Italy. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103–4.

Fox, H., Wells, M. (eds): Haines & Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology (5th edition). Churchill Livingstone: 2003.

Robboy, S.J., Kraus, F.T., Kurman, R.F.: Gross description, processing, and reporting of gynaecologic and obstetric specimens. In: *Kurman, R.J. (ed):* Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract (4th edition). New York: Springer, 2002.

Rosai, J., Rosai and Ackerman's Surgical Pathology (9th edition). Edinburgh: Mosby, 2004.

Sobin, L., Gospodarowicz, M., Wittekind, C. (eds): International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours (7th edition). Chichester: Wiley-Blackwell, 2009.

Tavassoli, F.A., Devilee, P. (eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2003.

Zervixkarzinom

Alfsen, G.C., Kristensen, G.B., Skovlund, E., Pettersen, E.O., Abeler, V.M.: Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2001;92:2471–2483.

Al-Nafussi, A.I., Hughes, D.E.: Histological features of CIN3 and their value in predicting invasive microinvasive squamous carcinoma. *J Clin Pathol* 1994;47:799–804.

Cameron, R.I., Maxwell, P., Jenkins, D., McCluggage, W.G.: Immunohistochemical staining with MIB1, bcl2 and p16 assists in the distinction of cervical glandular intraepithelial neoplasia from tubo-endometrial metaplasia, endometriosis and microglandular hyperplasia. *Histopathology* 2002;41:313–321.

Chernofsky, M.R., Felix, J.C., Muderspach, L.I., Morrow, C.P., Ye, W., Groshen, S.G., et al.: Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;100:288–293.

Delgado, G., Bundy, B., Zaino, R., Sevin, B.U., Creasman, W.T., Major, F.: Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38:352–357.

Heatley, M.K.: A comparison of three methods of orienting cervical punch biopsies. *J Clin Pathol* 1999;52:149–150.

Heatley, M.K.: How many histological levels should be examined from tissue blocks originating in cone biopsy and large loop excision of the specimens of cervix? *J Clin Pathol* 2001;54:650–651.

Huang, H.J., Chang, T.C., Hong, J.H., Tseng, C.J., Chou, H.H., Huang, K.G., et al.: Prognostic value of age and histologic type in neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery for bulky (>= 4 cm) stage IB and IIA cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:204–211.

Kristensen, G.B., Abeler, V.M., Risberg, B., Trop, C., Bryne, M.: Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;74:245–251.

McCluggage, W.G., Sumathi, V.P., McBride, H.A., Patterson, A.: A panel of immunohistochemical stains, including carcinoembryonic antigen, vimentin, and estrogen receptor, aids the distinction between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:11–15.

McCluggage, W.G.: Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. *Pathology* 2007;39:97–111.

Montz, F.J., Holschneider, C.H., Thompson, L.D.: Large-loop excision of the transformation zone: effect on the pathologic interpretation of resection margins. *Obstet Gynecol* 1993;81:976–982.

Östör, A.G.: Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:29–38.

Reich, O., Pickel, H.: Multifocal stromal invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix: how to measure and stage these lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:416–417.

Stock, R.J., Zaino, R., Bundy, B.N., Askin, F.B., Woodward, J., Fetter, B., et al.: Evaluation and comparison of histopathologic grading systems of epithelial carcinoma of the uterine cervix: Gynecologic Oncology Group studies. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13:99–108.

Takeda, N., Sakuragi, N., Takeda, M., Okamoto, K., Kuwabara, M., Negishi, H., et al.: Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:1144–1151.

Endometriumkarzinom

Ali, A., Black, D., Soslow, R.A.: Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:115–23.

Ayhan, A., Guvenal, T., Coskun, K., Basaran, M., Salman, M.C.: Survival and prognostic factors in patients with synchronous ovarian and endometrial cancers metastatic to the ovaries. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:171–4.

Carcanqui, M.L., Chambers, J.T.: Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: comparison of clinicopathologic features and survival. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14:30–8.

Fadare, O., Mariappan, M.R., Hileeto, D., Wang, S., McAlpine, J.N., Rimm, D.L.: Upstaging based solely on positive peritoneal washing does not affect outcome in endometrial cancer. *Mod Pathol* 2005;18:673–80.

Feeley, K.M., Wells, M.: Hormone replacement therapy and the endometrium. *J Clin Pathol* 2001;54:435–440.

Jacques, S.M., Qureshi, F., Ramirez, N.C., Malviya, V.K., Lawrence, W.C.: Tumors of the uterine isthmus: clinicopathologic features and immunohistochemical characterization of p53 expression and hormone receptors. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16:38–44.

Kurman, R.J., Kaminski, P.F., Norris, H.J.: The behaviour of endometrial hyperplasia. A longterm study of «untreated» hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403–12.

Lindauer, J., Fowler, J.M., Manolitsas, T.P., Copeland, L.J., Eaton, L.A., Ramirez, N.C., et al.: Is there a prognostic difference between depth of myometrial invasion and the tumor-free distance from the uterine serosa in endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2003;91:547–51.

Mariani, A., Webb, M.J., Keeney, G.L., Calori, G., Podratz, K.C.: Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:233–8.

Mariani, A., Webb, M.J., Keeney, G.L., Podratz, K.C.: Routes of lymphatic spread: a study of 112 consecutive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;81:100–4.

McCluggage, W.G.: A critical appraisal of the value of immunohistochemistry in diagnosis of uterine neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2004;11:162–71.

McCluggage, W.G.: My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J Clin Pathol* 2006;59:801–812.

Nayar, A., Cross, P.A., Bulmer, J.N., Deen, S., El-Sherif, A.: Comparison of examination of the entire uterine cervix with routine cervical sampling in hysterectomy specimens from women with endometrial cancer. *J Clin Pathol* 2008;61:621–2.

Prat, J.: Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004;35:649–62.

Sato, R., Jobo, T., Kuramoto, H.: Parametrial spread is a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:241–5.

Sherman, M. E., Bitterman, P., Rosenshein, N. B., Delgado, G., Kurman, R. J.: Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1992;16:600–10.

Shutter, J., Wright, T. C. Jr.: Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24:313–18.

Silva, E. G., Deavers, M. T., Malpica, A.: Undifferentiated carcinoma of the endometrium: a review. *Pathology* 2007;39:134–8.

Tambouret, R., Clement, P. B., Young, R. H.: Endometrial endometrioid adenocarcinoma with a deceptive pattern of spread to the uterine cervix: a manifestation of stage IIb endometrial carcinoma liable to be misinterpreted as an independent carcinoma or a benign lesion. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1080–8.

Watari, H., Todo, Y., Takeda, M., Ebina, Y., Yamamoto, R., Sakuragi, N.: Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96:651–7.

Williams, J. W., Hirschowitz, L.: Assessment of uterine wall thickness and position of the vascular plexus in the deep myometrium: implications for the measurement of depth of myometrial invasion of endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:59–64.

Zaino, R. J., Kurman, R., Herbold, D., Gliedman, J., Bundy, B. N., Voet, R., et al.: The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1991;68:2293–302.

Zaino, R. J., Kurman, R. J., Diana, K. L., Morrow, C. P.: The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1995;75:81–6.

Gemischt epithelial-mesenchymale Tumoren

Callister, M., Ramondetta, L. M., Jhingran, A., Burke, T. W., Eifel, P. J.: Malignant mixed Mullerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:786–796.

Clement, P. B., Scully, R. E.: Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990;21:363–381.

Clement, P. B.: Mullerian adenosarcomas of the uterus with sarcomatous overgrowth. A clinicopathological analysis of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:28–38.

Dionigi, A., Oliva, E., Clement, P. B., Young, R. H.: Endometrial stromal nodules and endometrial stromal tumors with limited infiltration: a clinicopathologic study of 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:567–581.

George E, Lillemoe TJ, Twiggs LB, Perrone T: Malignant mixed mullerian tumor versus high-grade endometrial carcinoma and aggressive variants of endometrial carcinoma: a comparative analysis of survival. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14:39–44.

Krivak, T. C., Seidman, J. D., McBroom, J. W., MacKoul, P. J., Aye, L. M., Rose, G. S.: Uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth versus uterine carcinosarcoma: comparison of treatment and survival. *Gynecol Obstet* 2001;83:89–94.

Longacre, T. A., Chung, M. H., Rouse, R. V., Hendrickson, M. R.: Atypical polypoid adenomyofibromas (atypical polypoid adenomyomas) of the uterus: a clinicopathologic study of 55 cases. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1–20.

McCluggage, W. G.: Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol* 2002;55:321–325.

Silverberg, S. G., Major, F. J., Blessing, J. A., et al.: Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990;9:1–19.

Sreenan, J. J., Hart, W. R.: Carcinosarcomas of the female genital tract: a pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19:666–674.

Temkin, S.M., Hellmann, M., Lee, Y.C., Abulafia, O.: Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:215–219.

Zaloudek, C.J., Norris, H.J.: Adenofibroma and adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer* 1981;48:354–366.

Leiomatöse Tumoren

Bell, S.W., Kempson, R.L., Hendrickson, M.R.: Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:535–558.

Hart, W.R.: Problematic uterine smooth muscle neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1997;21:252–255.

Jones, M.W., Norris, H.J.: Clinicopathologic study of 28 uterine leiomyosarcomas with metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14:243–249.

King, M.E., Dickersin, G.R., Scully, R.E.: Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. A report of six cases. *Am J Surg Pathol* 1982;6:589–598.

Oliva, E., Wang, W.L., Branton, P., et al: Expression of melanocytic («PEComa») markers in smooth muscle tumors of the uterus: an immunohistochemical analysis of 86 cases. *Lab Invest* 2006;86(suppl):191A.

Oliva, E., Nielsen, G.P., Clement, P.B., Young, R.H., Scully, R.E.: Epithelioid smooth muscle tumors of the uterus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Lab Invest* 1997;76:107A.

Prayson, R.A., Hart, W.R.: Mitotically active leiomyomas of the uterus. *Am J Clin Pathol* 1992;97:14–20.

Endometriumstromatumoren

Baker, P., Oliva, E.: Endometrial stromal tumours of the uterus: a practical approach using conventional morphology and ancillary techniques. *J Clin Pathol* 2007;60:235–243.

Chang, K.L., Crabtree, G.S., LimTan, S.K., Kempson, R.L., Hendrickson, M.R.: Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:415–438.

Clement, P.B.: The pathology of uterine smooth muscle tumors and mixed endometrial stromal-smooth muscle tumors: a selective review with emphasis on recent advances. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:39–55.

Dionigi, A., Oliva, E., Clement, P.B., Young, R.H.: Endometrial stromal nodules and endometrial stromal tumors with limited infiltration: a clinicopathologic study of 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:567–581.

Kempson, R.L., Hendrickson, M.R.: Smooth muscle, endometrial stromal, and mixed Mullerian tumors of the uterus. *Mod Pathol* 2000;13:328–342.

McCluggage, W.G.: A critical appraisal of the value of immunohistochemistry in diagnosis of uterine neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2004;11:162–171.

Nucci, M.R., O'Connell J.T., Huettner, P.C., Cviko, A., Sun, D., Quade, B.J.: h-Caldesmon expression effectively distinguishes endometrial stromal tumors from uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* 2001;25:455–463.

Oliva, E., Clement, P.B., Young, R.H.: Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with a protean phenotype. *Adv Anat Pathol* 2000;7:257–281.

Oliva, E., Young, R.H., Clement, P.B., Scully, R.E.: Myxoid and fibrous endometrial stromal tumors of the uterus: a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18:310–319.

Yilmaz, A., Rush, D.S., Soslow, R.A.: Endometrial stromal sarcomas with unusual histologic features? A report of 24 primary and metastatic tumors emphasizing fibroblastic and smooth muscle differentiation. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1142–1150.

H.A. Lehr

Mamma

Klinische Angaben

- Datum und Uhrzeit der Gewebeentnahme (vor allem bei Übersendung von Frischmaterial mit dem Ziel der Kryokonservierung)
- Seitenangabe und Lokalisation (rechte, linke Mamma, Quadrant, zentraler Drüsenkörper, axillärer Ausläufer)
- Art der Gewebeentnahme (Stanzbiopsie 18G, Mammotomstanze, Probeexzision, Mastektomie, Mastektomie nach *Pathey*)
- Orientierung der Tumorresektate mittels Clips, Fäden, Harpune, Schema
- Ggfls. Angaben zur Initialdiagnose (selbst getastet, Vorsorgemammographie ...)
- Radiologischer Befund, inkl. BI-RADS Klassifikation (I-V)
- Ggfls. Pathologische und zytologische Vorbefunde auswärtiger Institute
- Diagnoserelevante klinische Befunde (z.B. Orangenhaut)
- Besondere Fragestellungen
- Infektionsgefahr für das Labor (virale Hepatitis, HIV, etc.)
- Um die Kommunikation zwischen Pathologen und einsendenden Klinikern zu verbessern, wird die Verwendung eines standardisierten Einsendebogens für Mammapräparate empfohlen.

Hier ein mögliches Beispiel:

Bitte immer Markierung der Orientierungsrichtungen durch Klinik

| | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| mamillennah | = 2 kurze Fäden = | | <input type="checkbox"/> |
| anterior zur Haut hin | = 2 lange Fäden = | | <input type="checkbox"/> |
| <small>(kann bei anhaltender Hautspindel weggelassen werden)</small> | | | |
| bei 12 Uhr | = 1 langer Faden = | | <input type="checkbox"/> |
| Faszie dorsal miterfasst? | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | |
| Pektoralismuskulatur miterfasst? | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | |

Makroskopie

- Art der Gewebeentnahme: Stanzbiopsie 18G, Vakuumbiopsie, Tumorektomie, Segmentektomie, Mastektomie
- Fixationsstatus (unfixiert, fixiert, Besonderheiten, z.B. «in zu kleinem Behälter schlecht fixiert»)

Stanzbiopsien, Vakuumbiopsien

- Anzahl der Stanzen
- Länge der Stanzen
- Farbe
- Konsistenz

Tumorektomie, Segmentektomie, Mastektomie

- Grösse (3 Dimensionen, in cm)
- Gewicht (empfohlen, unabdingbar aber bei Mammreduktionsplastiken)
- Oberflächenbeschaffenheit (intakt, umkapselt, eingeschnitten, zerrissen, etc.)
- Farbe, Konsistenz
- Dokumentation der Orientierungshilfen (Clips, Fäden, Haroune),
ggfls. Fotodokumentation
- Dokumentation der aufgetragenen Tuschemarkierung, *ggfls. Fotodokumentation*
- Aspekt nach Inzision des Präparates, *ggfls. Fotodokumentation*
- Messen der Abstände des makroskopisch sichtbaren Tumors zu allen Resektandrändern (stets einheitliche Terminologie verwenden z.B. Uhrzeigerangaben, Orientierung zur Brustwarze hin)
- Dokumentation einer allfälligen vorausgegangenen Stanz- oder Excisionsbiopsie (Blutung, Fettgewebsnekrose)

Verarbeitung / Zuschnitt**Stanzbiopsien**

- Keine Aufarbeitung von Stanzmaterial im Schnellschnitt
- Mindestfixierungsdauer: 6 h in 4% gepuffertem Formalin (sonst Gefahr falsch-positiver immunhistochemischen Her2/ neu Ergebnisse)
- Einbettung jeder einzelnen Stanze oder mehrerer Stanzen in einer Histo-Kassette
- Streckung und Fixation der Stanze in Gaze
- 3 Stufen mit jeweils 2–3 Serienschritten in H&E Färbung
- 1–2, ggfls. auch mehrere zwischengeschaltete Leerschnitte für allfällige Immunhistochemie
- Röntgen der Blöcke zur Suche nach Mikrokalk, falls dieser nicht auf den ersten Schnittstufen gefunden wird

Tumorektomiepräparate, Segmentektomie, Mastektomiepräparate

Im Idealfall steht Tumormaterial in frischem Zustand zur Verfügung zur Kryokonservierung nach klar definierten, institutsspezifisch festzuschreibenden Regeln. Dokumentation allfälliger Gewebeentnahmen zur Kryokonservierung im Befund, einschliesslich deren Bestimmung:

- Tumorbank, spezifisches Forschungsprojekt, klinische Studie, u-PA, PAI, etc.)
- Keine Dignitätsdiagnostik an Tumorektomiepräparaten mittels Schnellschnitt

- Wünsche der Kliniker, intraoperativ die Abstände zwischen Tumor und Resektaträndern zu bestimmen, können in der Regel makroskopisch nach Lamellieren des Resektates (1 cm Schnittdicke, nach vorheriger Tuschemarkierung) oder mittels Abklatschpräparaten beantwortet werden. Schnellschnitt nur in Ausnahmefällen
- Übersandtes Material muss sofort nach Eingang vom Pathologen/Assistenten beschrieben, fotodokumentiert, dann getuscht (s. Kapitel Makroskopie) und sorgfältig in engem Abstand (1–1,5 cm dicke Scheiben) eingeschnitten werden, um eine optimale Fixierung zu gewährleisten. Dies kann so erfolgen, dass ein kleiner Teil des Präparates wie eine Art Buchrücken in seiner Kontinuität erhalten bleibt (Vorteil: Fixierung kann im gleichen Gefäss erfolgen), alternativ vollständige Durchlamellierung des Präparates und anschließende Fixierung der individuellen Scheiben aufgesteckt auf Styropor (Vorteil: gute Fotodokumentation des Befundes möglich, gleichmässige Gewebefixierung, Nachteil: höherer Platz- und Formalinbedarf)
- Fixierungsdauer der Tumorektomiepräparate, Mastektomiepräparat über Nacht (minimum 6–8 h), aber auf keinen Fall länger als 48 Stunden (*cave Wochenende*)
- Dokumentation der Blockzuordnung auf Schemazeichnung (im Idealfall auf einem offiziellen Dokument, z. B. Rückseite des Begutachtungsauftrages) oder ggfls. Fotoausdruck

Bei Tumorektomiepräparaten **mit makroskopisch sicht- und/oder tastbarem Tumor** Einblocken des Tumors (Faustregel 1 Block pro cm Tumordurchmesser). Sofern die Resektatränder weniger als 1 cm vom Tumor entfernt sind, Einblocken dieser Tumorrandregionen einschliesslich eines Tumorschnittes in je einer Histokassette. Einbetten der Resektatränder in allen Hauptaxen (12 h, 3 h, 6 h, 9 h, posterior, oberflächlich)

Bei Tumorektomiepräparaten **ohne makroskopisch sicht- oder tastbarem Tumor** wird empfohlen, gleich in der ersten Sitzung das gesamte Präparat einzubetten, da bei einem zweizeitigen Vorgehen oft die Orientierung leidet und damit die Beziehung eines ggfls. mikroskopischen Tumors zu den Resektaträndern nicht mehr zuverlässig bestimmt werden kann. Dokumentation der Blockzuordnung auf Schemazeichnung bzw. Foto.

Tumorektomiepräparate wegen mammographischem Mikrokalknachweis (in der Regel mit Harpunenmarkierung) sollten mit Radiographien eingesandt werden. Bis ca. 5–7 cm Durchmesser wird das Präparat komplett eingebettet. Dokumentation der Blockpräparate (Schemazeichnung, Foto). Ggfls. Einbetten in Grossflächenschnitten (sofern möglich). Falls die Verkalkungen nicht auf den Schnitten gefunden werden, werden die Blöcke geröntgt und gezielt Stufenschnitte angefertigt (Verkalkungen unter 100 µm sind radiologisch nicht sichtbar und entsprechen somit nicht den mammographisch detektierten Verkalkungen – die Suche muss weitergehen).

ABBI Resektate (d.h. «Advanced Breast Biopsy Instrumentation System», d.h. Entfernung der Mikrokalzifikationen mittels 2 cm breiter Kanüle) werden orientiert und in 0,3–0,4 cm dicken Scheiben komplett eingebettet.

Bei Mastektomiepräparaten Einblöcken des Tumors mit seinen Beziehungen zu den Resektaträndern, ggfls. der Resektionshöhle einer vorausgegangenen Tumorektomie, der Brustwarze sowie je mindestens einem repräsentativen Block pro Quadranten. Suche nach Lymphknoten im Fett des axillären Ausläufers (*Pathey*).

Bei Mastektomiepräparaten nach neoadjuvanter Therapie, Einbetten des Tumors sofern sicht- oder tastbar mit seinen Beziehungen zu den Resektaträndern. Einbetten der Brustwarze sowie je mindestens einem repräsentativen Block pro Quadranten. Suche nach Lymphknoten im Fett des axillären Ausläufers (*Pathey*). Sofern kein Tumor mehr abgrenzbar ist, wird die Region, in der er sich der Tumor vor Chemotherapie befand (klinische Angabe, Bildgebung, Clips, Einblutung, Narbe), grosszügig in mehreren Blöcken eingebettet. Sorgfältige Dokumentation der Blockpräparate.

Bei axillärem Fett Dokumentation der Zahl der Lymphknoten. Lymphknoten über 0,7 cm werden halbiert und in einer Histokassette in toto eingebettet. Kleinere Lymphknoten können zusammen in einer Kassette unhalbiert eingebettet werden.

Sentinel-Lymphknoten: Die Arbeitsgruppe Mammaphathologie SGPath empfiehlt das hier aufgeführte Verarbeitungsprotokoll für Sentinel-Lymphknoten beim Mammakarzinom. Der Konsens konnte im Rahmen der Diskussion zur Studie 23-1 der IBCSG erzielt werden und besitzt nach wie vor seine Gültigkeit. Diese Studie verlangte ursprünglich eine Aufarbeitung, die von schweizerischen Instituten schlicht nicht zu erbringen gewesen wäre und auf lokale Verhältnisse abgeändert werden musste in die jetzt vorliegende Form. Das update der S3 Leitlinien spezifiziert, dass die Sentineluntersuchungstechnik als Ziel die Entdeckung aller Makrometastasen (>0,2 cm) verfolgt, dass die Identifikation von Mikrometastasen (<0,2 cm aber >200 µm) als wünschenswert, aber nicht obligat betrachtet wird, und dass die Untersuchung explizit nicht auf die Entdeckung isolierter Tumorzellen (ITC) abzielt.

Protokoll

1. Lymphknoten <0,5 cm Durchmesser werden vollständig eingebettet
2. Lymphknoten zwischen 0,5 und 0,7 cm werden entlang der Längsachse halbiert oder in 2–3 mm dicke Scheiben lamelliert. Diese werden dann in einer Kassette eingebettet
3. Lymphknoten über 0,7 cm werden in 2–3 mm dicke Scheiben lamelliert. Diese werden dann in einer Kassette eingebettet

Variante A

- 4A Ein HE-Schnellschnitt pro Lymphknotenhälfte oder -scheibe bzw. intraoperatives Abklatschpräparat
- 5A Diagnose wird durchgegeben, keine Stufen im Schnellschnitt
- 6A Fixation des Restgewebes in gepuffertem Formalin 4 %. Wenn Makrometastasen im Schnellschnitt diagnostiziert wurden, nur ein HE-Schnitt vom Paraffinmaterial, sonst weiter mit Schritt 7A–10A

- 7A Der Sentinel-Lymphknoten wird in Stufenschnitten vollständig aufgestuft
Von jeder Stufe wird ein HE- und bis zu 3 Leerschnitte für allfällige
Immunohistochemie angefertigt. Der Stufenabstand beträgt 200 µm
- 8A Von allen Stufenschnitten wird ein HE angefertigt, der zunächst auf
Metastasen hin befundet wird
- 9A Wenn Karzinomzellen entdeckt werden, keine weiteren Untersuchungen
- 10A Wenn kein Karzinom nachweisbar, dann optional Immunhistochemie mit
ortsüblichen Zytokeratinmarkern, auf Leerschnitten der Stufen, nach
Entscheidung des befundenden Pathologen

Variante B

- 4B Kein Schnellschnitt
- 5B Fixation des Gewebes in gepuffertem Formalin 4 %
- 6B Ein HE-Schnitt wird untersucht. Wenn eine Makrometastase vorhanden ist,
keine weiteren Schritte, sonst weiter mit Schritt 7A–10A

Anmerkung: Um den Sentinellymphknoten vollständig und rationell durchstufen zu können, empfiehlt es sich die 0,2–0,3 cm dicken Lymphknotenscheiben in ein tieferes Ausgiessförmchen als üblich auszugliessen, damit nach dem vollständigen und restlosen Durchstufen noch etwa 2–3 mm leeres Paraffin auf dem Trägerförmchen übrigbleibt. Damit wird beim Durchstufen des Materials ein Anstossen der Mikrotommesser Klinge am Trägerförmchen vermieden.

Berichterstattung

Stanzbiopsie/biopsie sous vacuum

- Organ (z. B. rechte Mamma)
- Seiten- und Quadrantenlokalisation (z. B. oberer äusserer Quadrant, zentraler Drüsenkörper)
- Art des Operationspräparates (z.B. Stanzbiopsie 18G)
- Histologischer Typ des Tumors (nach WHO-Nomenklatur, Zusätzlich ggfls. Angabe des molekularen Typs, insbesondere des basalen Subtyps)
- Differenzierungsgrad G1 bis 3 nach Scarff, Bloom & Richardson (modif. nach Elston & Ellis, 2006, Einzelwerte und Gesamtscore in Klammern anführen, sofern dies nicht separat im Histologieteil ausgeführt wird (z.B. score 1 + 2 + 2 = 5 nach Elston & Ellis). Im update der S3 Leitlinien wird nochmals darauf hingewiesen, dass das Grading des DCIS und des invasiven Karzinoms zur Korrelation mit der Bildgebung und weiteren Therapieplanungen nicht nur am Exzidat, sondern bereits am Stanz- und Vakuumbiopsiematerial erfolgen sollte. Der Differenzierungsgrad wird für alle Karzinomtypen angegeben, einschliesslich lobuläre Karzinome
- Expression von Hormonrezeptoren (Angabe in % der markierten Tumorzellkerne, siehe Kapitel 5)

- Expression von Her2/ *neu* mittels Immunhistochemie und /oder Genamplifikation mittels ISH (0 und + = keine Überexpression, ++ = fragliche Überexpression, muss mittels ISH bestätigt werden, +++ = Überexpression, siehe Kapitel 5)
- Proliferation mittels immunhistochemischem MIB-1-Markierungsindex (% positiver Tumorzellen, s. Kapitel 5)
- Bei mammographisch vorhandenem Mikrokalk Stellung nehmen zum mikroskopisch nachgewiesenen Korrelat. Kalziumoxalat-Kristalle (Weddelit) histologisch oft nur zu erahnen, im polarisierten Licht aber gut sichtbar (eventuell Kalziumkristallnachweis, z.B. mittels Kossafärbung). Es wird empfohlen, den Befund über jegliches wegen Mikrokalknachweises entfernten Gewebes zu beginnen mit den Worten «Mikrokalk nachgewiesen, assoziiert mit ...»
- Nachweis eines in situ Karzinoms (wenn ja, Typ nach WHO (duktal vs. LIN3), Architektur (solid, kribriform, papillär, mikropapillär, comedo), Kerngrad, und Assoziation mit Mikrokalk)
- Entsprechend der Konsensuskonferenz minimal invasive Brustbiopsien MiBB (www.senologie.ch/konsensus2008/koechli_et_al_konsensus_mibb08.pdf) wird nunmehr offiziell die B-Klassifikation für die Befunderstattung von Stanzbiopsien schweizweit verbindlich eingeführt. Die AG Gyn- und Mammaphath der SGPath schliesst sich dieser Empfehlung an

B-Klassifikation

- B1: B1a: nicht verwertbar (Artefakte)
B1b: ausschliessliche Normalgewebe
- B2: Benigne
U.a. fibrös-zystische Mastopathie (wobei dieser Ausdruck nicht als Diagnose verwendet werden sollte), Fibroadenom, sklerosierende Adenose, periduktale Mastitis)
- B3: Benigne, aber mit unsicherem biologischem Potential
U.a. atypische intraduktale Epithelproliferationen bei denen eine definitive Festlegung an der perkutanen Biopsie nicht möglich ist (bei atypischer duktaler Hyperplasie in Abhängigkeit von Ausdehnung und Grad der Atypie ggfls. auch Einordnung in Kategorie B4), LIN1, LIN2, papilläre Läsionen (bei hochgradigem Verdacht auf papilläres DCIS ggfls. auch Kategorie B4), radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion, Verdacht auf Phylloidentumor
- B4: Malignitätsverdächtig
U.a. vermutlich maligne Veränderung, aber Beurteilung aus technischen Gründen eingeschränkt; atypische intraduktale Epithelproliferation in Abhängigkeit von Ausdehnung und Schwere der Atypie (vgl. auch Kategorie B3)
- B5: Maligne
U.a. DCIS, LIN3, invasive Karzinome, maligne Lymphome, Melanom-metastasen, etc.
B5 a = nicht-invasives Mammkarzinom
B5 b = invasives Mammkarzinom
B5 c = fraglich invasives Karzinom
B5 d = maligner Tumor, nicht primär aus der Mamma

Tumorektomie, Segmentektomie, Mastektomie mit invasivem Karzinom

- Organ (z.B. rechte Mamma)
- Seiten- und Quadrantenlokalisation (z.B. oberer äusserer Quadrant), Art des Operationspräparates (z.B. Tumorektomie)
- Histologischer Typ des Tumors (nach WHO-Nomenklatur, zusätzlich ggfls. Berücksichtigung der molekularen Typisierung, insbesondere des basalen Subtyps)
- Differenzierungsgrad G1 bis 3 nach Scarff, Bloom & Richardson (modif. nach Elston & Ellis, Einzelwerte und Gesamtscore in Klammern anführen, sofern dies nicht separat im Histologieteil ausgeführt wird)
- Tumordurchmesser (in cm, auf 1 Stelle hinter Komma, bei 2 cm grossen Tumoren nachmessen, im Zweifel die makroskopische Angabe verwenden, da Formalinfixierung und Gewebeaufarbeitung zu einer geringen Schrumpfung des Tumors führen können). Durchmesser des invasiven Tumors und ggfls. zusätzliche Grössenangabe einschliesslich der in situ Komponente. Sofern die Bestimmung der Tumorgrösse durch Rekonstruktion von Schnitten/Blöcken erfolgte, sollte dies im Befund dokumentiert werden
- Lokalisation des Tumors innerhalb eines Mastektomiepräparates
- Ein oder mehrere Herde (m)
- Nachweis einer peritumoralen (Lymph-)angioinvasion (bitte auf den Zusatz «Verdacht auf ...» verzichten, im Zweifelsfall mittels immunhistochemie ein Retraktionsartefakt ausschliessen. Angabe einer extensiven peritumoralen vaskulären Invasion, sofern vorhanden)
- Expression von Hormonrezeptoren (Angabe in % der markierten Tumorzellkerne, siehe Kapitel 5)
- Expression von Her2 / *neu* mittels Immunhistochemie und/oder Genamplifikation mittels ISH (0 und + = keine Überexpression, ++ = fragliche Überexpression, muss mittels ISH bestätigt werden, +++ = Überexpression, siehe Kapitel 5)
- Proliferation mittels immunhistochemischem MIB-1-Markierungsindex (% positiver Tumorzellen, s. Kapitel 5)
- Resektatränder: grundsätzlich wird eine stets gleichbleibende und mit den chirurgischen bzw. radiologischen Kollegen verabredete, eindeutige Nomenklatur zum Einsatz kommen, z.B. «pektoral» bzw. «posterior», «oberflächlich» bzw. «anterior» oder «hautnah», sowie 12h, 3h, 6h, 9h im Uhrzeigersinn. Manche andere Begriffe können missverstanden werden, insbesondere «median», «zentral», «innen», « aussen », « oben », « unten », und sollten deshalb vermieden werden. Falls Resektatränder tumorinfiltriert, Angabe (I) wo genau, (II) ob fokal oder breitflächig, (III), ob durch das invasive oder das in situ Karzinom. Falls Resektatränder tumorfrei, Angabe der exakten Distanz zu allen näher als 1 cm gelegenen Resektaträndern. Bei Vorliegen mehrerer Tumorherde sollte deren Grösse und deren Abstand zu den Resektaträndern für jeden der Herde separat angegeben werden. Bei Tumorfreiheit der Resektatränder ist die Angabe «lokale Resektion im Gesunden» sinnvoll, sofern sie mit exakten Distanzangaben versehen ist. Im update der S3 Leitlinien wird die Datenlage zur Tumorfreiheit der Resektatränder diskutiert und folgender Konsens formuliert: Als Richtwert wird zur Qualitätssicherung des operativen Vorgehens und in derzeitiger Ermangelung zuverlässiger Daten ein Sicherheitsabstand von 1 mm für das invasive Karzinom sowie 5 mm für das DCIS empfohlen.

Anders als zuvor wird auch bei extensiver intraduktaler Komponente (EIC, >25 %) ein 5 mm breiter Sicherheitsabstand für das intraduktale Karzinom empfohlen. In Richtung der Pektoralisfaszie ist auch ein Sicherheitsabstand von weniger als 1 mm bzw. 5 mm akzeptabel, sofern der Resektatrand mikroskopisch tumorfrei ist (R0) (Lebeau, 2008). Angaben wie «knapp im Gesunden» ohne weitere Distanzangaben sind in jedem Fall zu vermeiden

- Lymphknotenbefall: Anzahl tumorbefallener im Verhältnis zur Gesamtzahl der histologisch untersuchten Lymphknoten. Ggfls. konfluente Lymphknotenmetastasen im Sinne eines Konglomerattumors. Falls nicht gesondert erwähnt, wird angenommen, dass eine Metastase grösser als 0,2 cm ist. Metastasen <0,2 cm werden als Mikrometastasen bezeichnet (pN1mi). Metastasen <200 µm bzw. isolierte Tumorzellen werden als Submikrometastase oder isolierte Tumorzellen bezeichnet und in der TNM Klassifikation als pN0i+ berücksichtigt. Dokumentation kapselüberschreitenden Wachstums und von Weichtelinfiltraten
- Bei Nachweis eines zusätzlichen in situ-Karzinoms, Angabe des histologischen Typs nach WHO-Nomenklatur (DCIS vs. LIN3). Bei DCIS zusätzlich Angabe der Masse (Anteil in % des Gesamttumors), der Lokalisation (innerhalb oder ausserhalb des invasiven Tumoranteils), des Wachstumsmusters (solide, kribriform, papillär, etc.), des Kerngrades (siehe nachfolgendes Kapitel «in situ Karzinom»), einer zentralen Nekrose, von Verkalkungsherden, sowie der Beziehung zu den Resektaträndern. Bei Nachweis einer massgeblichen DCIS-Komponente neben dem invasiven Karzinom sollte erwogen werden, das noch nicht eingebettete Restgewebe in einem zweiten Schritt vollständig oder zumindest grosszügig einzubetten, um sich ein besseres Bild von der Ausbreitung der DCIS Komponente im Präparat und deren Beziehung zu den Resektaträndern machen zu können
- Falls Skelettmuskulatur nachweisbar ist, Angabe, ob diese tumorinfiltriert ist.
- Haut und Brustwarze (M. Paget, Hautinfiltration, Ulzeration, Satellitenknoten, massive Lymphangioinvasion im Sinne eines inflammatorischen Karzinoms)
- Relevante Diagnosen des übrigen tumorfreien Brustdrüsengewebes, der Haut, und der Mamille: z.B. Papillome, Adenose, Zylinderzellatypien, atypische duktale Hyperplasie, etc.

pTNM- Klassifikation (2009): **pT2, pN1 (2/15), pL0, pV0, Mx, G3, R0***

* Die Angabe der R-Klassifikation sollte nur nach Rücksprache mit den chirurgischen Kollegen zum Einsatz kommen und es wird dringend empfohlen, bei Verwendung der R-Klassifikation die drei Grössen R₀, R₁, und R₂ in Absprache und unzweideutig zu definieren. So kann es für die chirurgischen Partner von Nutzen sein, für jedes Tumorektomiepräparat am Ende eines Pathoberichtes eine R-Angabe vorzufinden, die sich allein auf die Resektatränder dieses Präparates bezieht. Die letzte Ausgabe der TNM Richtlinien sieht erstmals diese Verwendung der R-Klassifikation für den lokoregionären Einsatz am Operationspräparat vor (7. Ausgabe, 2009).

Entsprechend des updates der S3 Leitlinien (*Lebeau, 2008*) und den Empfehlungen der Arbeitsgruppe Mammopathologie der SGPath sollte eine Analyse prädiktiver Faktoren, insbesondere der Hormonrezeptorexpression idealerweise am besser erhaltenen und besser fixierten Stanzbiopsiematerial erfolgen. Aufgrund möglicher fokaler Expressionsmuster können immunhistochemische Hormonrezeptordarstellungen jedoch auch am Tumorexzusat durchgeführt werden, insbesondere wenn ein negatives Ergebnis am Stanzmaterial vorliegt. Dringend empfohlen wird die regelmäßige interne Qualitätskontrolle und die Teilnahme an Laborringversuchen zur Qualitätssicherung z.B. QuIP, UK-NEQAS (www.ukneqasicc.ucl.ac.uk/mod3.shtml).

Her2/neu

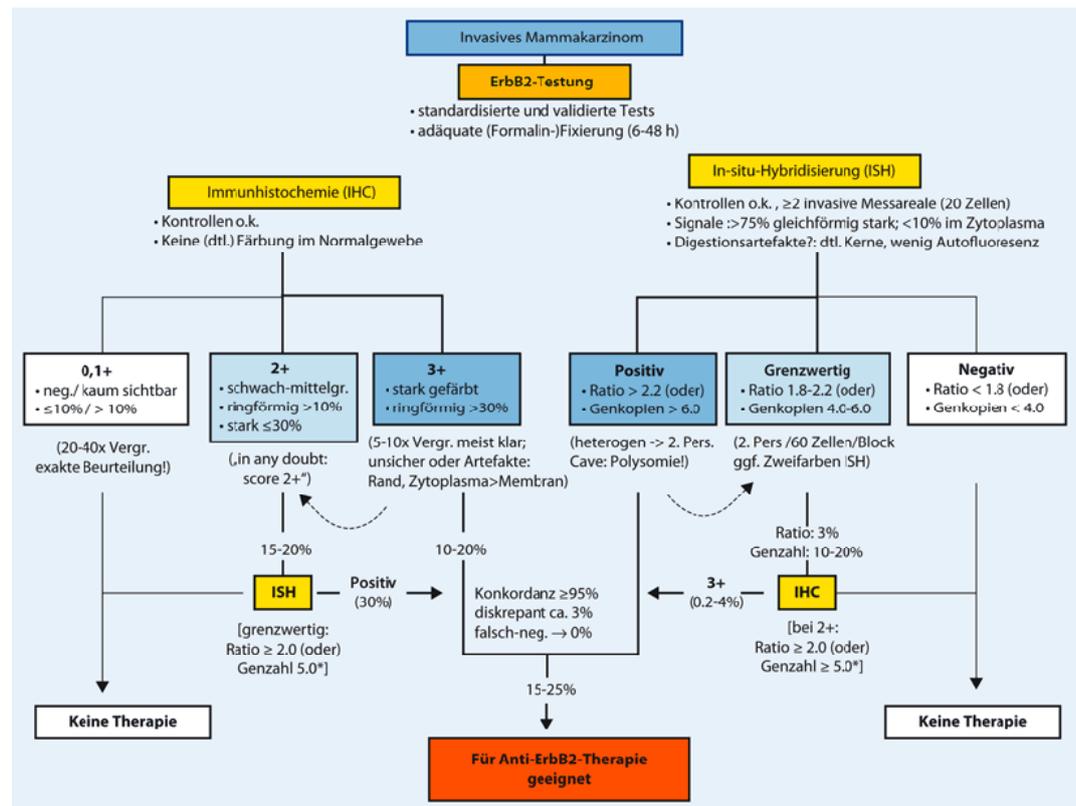
(dieser Vorschlag integriert die Eckpunkte aus dem Dokument «Vorschläge zur standardisierten Bearbeitung und Befundabgabe der Her2/neu Testung am Mammakarzinom» der AG Gyn-und Mammopathologie der SGPath, 2009).

Die Bestimmung des Her2/neu Status sollte im Idealfall am Stanzmaterial erfolgen, das zwischen 6 und 48 Stunden in gepuffertem Formalin (4–10 %) fixiert wurde, da dieses meist besser konserviert und besser fixiert ist als Gewebe aus Operationspräparaten. Leerschnitte dürfen nur bis 6 Wochen nach deren Anfertigung zur Her2/neu Testung verwendet werden, nach diesem Zeitraum sollten neue Schnitte vom Paraffinblock angefertigt werden. Die Einhaltung konsensuell erarbeiteter und publizierter Empfehlungen zur Bestimmung des Her2/neu Status wird empfohlen, entweder (1) mittels kombinierter Immunhistochemie und Absicherung eines fraglichen Ergebnisses (score 2+) durch Amplifikationsnachweis mittels Hybridisierung oder (2) mittels primärer Amplifikationsanalyse (*Lidgren et al., 2008*). Siehe disbezüglich auch die Abbildung «Testalgorithmus zur Her2/neu Testung» (*aus Rüschoff et al., 2009*).

Die Verwendung standardisierter Test wird empfohlen, die durch FDA und/oder CEIVD geprüft wurden. Kits sollte der Vorrang vor EigenMix gegeben werden und automatisierten Tests vor manuellen Ansätzen. Bei der immunhistochemischen Untersuchung darf allein die membranöse Markierung als positiv bewertet werden. Da nur Fälle mit einem starken, in einem Grossteil der Tumorzellen nachweisbaren Expression von einer (teuren und mit Nebenwirkungen behafteten) Her2/neu gerichteten Therapie profitieren, sollte die 3+ Einteilung sorgfältig gewählt werden. Das Update der S3 Leitlinie weist darauf hin, dass der cut-off für den ICH score 3+ auf 30 % hochgesetzt wurde um die Rate falsch-positiver Werte zu senken. Partielle und schwache membranfokussierte Expressionen sollten auf Genamplifikation hin mittels ISH kontrolliert werden (*Wolff et al., 2007*).

Bei der Hybridisierungsuntersuchung muss die Zahl der zentromerischen und Her2/neu spezifischen Signale für mindestens 60 Tumorzellkerne aus dem invasiven Tumorbereich dokumentiert und das gemittelte Verhältnis von Her2/neu über zentromerischen Signalen errechnet werden. Eine Befunddokumentation muss mittels Foto bzw. Protokoll (score-sheet) gewährleistet werden. Befunderstellung mittels Textblock und Verweis auf zugrundeliegenden Literatur (*Wolff et al., 2007*) entsprechend (I) fehlende Amplifikation (1–1,8-fach), (II) fragliche Amplifikation (1,8–2,2-fach), und (III) nachgewiesene Amplifikation (mehr als 2,2-fach). Vorsicht ist bei Polysomien des Chromosoms 17 geboten. Mehr als 6 Chromosomkopien gelten als

positives Resultat und stellen somit die Indikation zur Herceptin-Therapie. Zwischen 4 und 6 Chromosomkopien gelten als grenzwertiges Resultat und sollten mittels Immunohistochemie kontrolliert werden. Insgesamt gilt zu vermerken, dass bei jeglichem Zweifel am Resultat eines Testes dieser durch die jeweils andere Testmethode kontrolliert bzw. abgesichert werden sollte.



Testalgorithmus zur Her2/neu Testung, aus: Rüschoff et al., 2009, mit freundlicher Genehmigung des Autors.

Qualitätskontrolle bei Her2 / neu Testung: Dringend empfohlen wird die Arbeit entsprechend SOPs und die strikte Einhaltung von Mindesttestzahlen pro Labor (Immunohistochemie > 250 Fälle / Jahr, ISH > 100 Fälle / Jahr). Bei immunohistochemischen Ansätzen sollte stets ein positives Kontrollgewebe auf jedem Schnitt mitgeführt werden, gegebenenfalls auch mittels Kontrollzelllinien bzw. TMAs. Unabdingbar erscheint die Durchführung einer regelmässigen internen Qualitätskontrolle (anzustrebende Konkordanzwerten von über 95 % für Vergleiche zwischen ISH und IHC und zwischen Stanz- und Operationsmaterial) und die Teilnahme an Laborringversuchen zur Qualitätssicherung z.B. UK-NEQAS, QuIP (Dowsett et al., 2007).

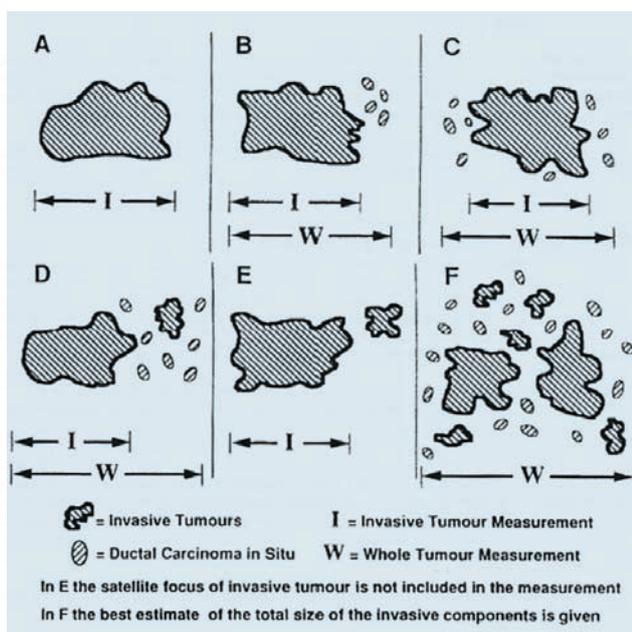
Bei der Befundmitteilung des Her2/neu Status sollte folgendes erwähnt werden: in der **mikroskopischen Beschreibung** die Nennung (I) des Testblocks, und bei auswärtigen Proben dessen Herkunftslabor, (II) des verwendeten Kits (mit Hinweis, ob dieses FDA und / oder CE IVD geprüft ist), (III) der immunohistochemische Score, sowie (IV) die im Labor praktizierten internen und externen Qualitätskontrollen. In

der **Diagnose** sollten (I) Gewebeherkunft und Probenart, (II) Testblock, (III) Karzinom-subtyp, (IV) der verwendete Test, und (V) das Ergebnis (inkl. score) genannt werden. In einem **Kommentar** sollte ggfls auf nachfolgende Untersuchungen verwiesen werden (z.B. ISH bei fraglichem immunhistochemischen Ergebnis), bzw auf Besonderheiten. Bei intratumoraler Heterogenität sollte erwähnt werden, welcher Anteil (%) des Tumors überexprimiert/amplifiziert ist und ob es sich um ein histologisch angrenzbares Tumorareal handelt. Sofern die Heterogenität am Stanzmaterial etabliert wurde, sollte darauf hingewiesen werden, dass eine Wiederholung der Untersuchung am Operationsmaterial erfolgen sollte (Vance et al., 2010). Empfehlungen für die Behandlung dieser Patientinnen mit Her2-Heterogenitäten können derzeit aufgrund der geringen Fallzahlen und der noch mangelnden Erfahrung nicht ausgesprochen werden, umso mehr ist es wichtig, diese Fälle zu identifizieren (Vance et al., 2010).

MIB-1: Nach den St. Gallen Empfehlungen 2009 sollte MIB-1 bei allen Mammakarzinomen parallel zur immunhistochemischen Bestimmung von Hormonrezeptoren und Her2/neu bestimmt werden. MIB-1 sollte in verschiedenen repräsentativen Arealen aus der Tumorrandregion analysiert werden (wobei so genannte hotspots ausgeschlossen werden sollten) und das Ergebnis in % MIB-1 positiver Tumorzellen angegeben werden. Dies kann entweder durch Auszählen der MIB-1-positiven Tumorzellen (pro 500–2000 Tumorzellen) erfolgen, oder aber durch Angabe eines Schätzwertes. Ein Konsensus herrscht dahingehend vor, dass alle auch nur schwach immuno-gefärbten Kerne als MIB-1 positiv gelten sollen (G. Viale, Kommunikation anlässlich eines MIB-1 Standardisierungsworkshops in Zürich im Januar 2010). Die Erwähnung eines cut-offs im Befund wird zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen.

Weitere Prognostische Marker:

Derzeit liegen für keine weiteren Marker evidenz-basierte Empfehlungen für die Routinediagnostik vor. Zu diesem Thema sind die jeweils aktuellen Guidelines (Harris et al., 2007) und allfällige Updates zu beachten.



Schemazeichnung zur Hilfetellung bei der Ermittlung des Tumordurchmessers, insbesondere bei Vorliegen mehrerer separater invasiver und intrakanalärer Herde (aus: Wells, C.A.: Quality assurance guidelines for pathology, in: Perry, N., et al., Eds: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th Ed., 2006, p. 285)

Beispiele von Standardbefunden

Rechte Mamma, oberer äusserer Quadrant, Stanzbiopsie 18G:

- Hoch differenziertes **invasiv-duktales Mammakarzinom** (1+2+1=4 nach Elston & Ellis)
- In zwei der drei Stanzzyylinder
- Mit Nachweis einer nukleären Expression der Rezeptoren für Östrogene (100 %) und für Progesteron (80 %)
- Ohne Nachweis einer Überexpression von Her2/*neu* (score 1+ mittels IHC),
- Proliferationsfraktion mittels MIB-1 IHC: 5 %
- Mikroskopisch kleiner Herd eines duktales in situ Karzinoms, mit niedrigem Kerngrad und kribriformem Wachstumsmuster, ohne Nekrose, mit loko-regionärem Bezug zu Mikrokalk

B-Klassifikation: **B5b**

Linke Mamma, unterer äusserer Quadrant, Exzisionsbiopsie (3×6×5 cm):

- Schlecht differenziertes **invasiv-duktales Karzinom** (score 3+2+3=8 nach Elston & Ellis)
- 1,3 cm durchmessend
- Komplette reseziert, mit einem minimalen Abstand zum Resektatrand Richtung 9h von 0,5 cm und mehr als 1 cm in Richtung auf die übrigen Resektatränder
- Ohne Nachweis einer nukleären Expression der Rezeptoren für Östrogene (0 %) oder für Progesteron (0 %), jeweils mit positiven internen Kontrollen im nicht-neoplastischen Brustdrüsengewebe
- Mit Nachweis einer deutlichen Überexpression von Her2/*neu* (score 3+ mittels IHC)
- Proliferationsfraktion mittels MIB-1 IHC: 45 %
- Keine Lymph- oder Hämangiosis carcinomatosa im peritumoralen Brustdrüsengewebe
- Kein Nachweis eines intraduktalen Karzinomanteils
- Angrenzendes Brustdrüsengewebe mit Zystenbildung, apokriner Metaplasie und Epithelhyperplasien, fokal mit Atypien
- TNM-Klassifikation (2009): **pT1c, pNx, pMx, G3** (score 8 nach Elston & Ellis), **R0**

Rechte Mamma, Mastektomiepräparat:

Restformationen eines invasiv-duktales Mammakarzinoms im Bereich der Resektathöhle (Richtung 6h)

- Mässig differenziert (score 2+2+2=6 nach Elston & Ellis)
- 0,2 cm durchmessend (vgl. jedoch Vorbefund eines 1,3 cm durchmessenden, in der Exzisionsbiopsie randständigen Karzinoms, vgl. J-Nr. xx/xxxxx)
- Komplette reseziert, mit einer Distanz zum tiefen Resektatrand sowie den superfiziellen Resektaträndern von mehr als 1 cm

- Mit Nachweis einer nukleären Expression der Rezeptoren für Östrogene (80 %), jedoch ohne Expression der Rezeptoren für Progesteron (0 %, bei gut nachweisbaren internen Kontrollen im nicht-neoplastischen Brustdrüsengewebe), mit fraglicher Überexpression von Her2/*neu* (score ++ mittels IHC, eine Untersuchung einer möglichen Amplifikation mittels ISH wurde veranlasst, ein gesonderter Befund folgt)
- Keine Lymph- oder Hämangiosis carcinomatosa im peritumoralen Brustdrüsengewebe
- Kein Nachweis eines intraduktalen Karzinomanteils
- Restliches Brustdrüsengewebe mit entzündlichen und regressiven Veränderungen im Randbereich der Resektathöhle, ansonsten ausgeprägte Drüsenkörperatrophie und Fibrose
- Haut und Mamille regelrecht, ohne pagetoides Tumorwachstum
- Im Fettgewebe des axillären Ausläufers eine Lymphknotenmetastase, ohne Kapseldurchbruch, sowie 12 tumorfreie Lymphknoten mit Sinushistiozytose (1/13)
- TNM-Klassifikation (2009), in Zusammenschau mit Vorbefund Nr.xx/xxxxx: **pT1c, pN1a** (1/13), **pMx, G2** (score 6 nach Elston & Ellis), **R0**

Checkliste Mammakarzinom

Anatomische Lokalisation: Seite: links, rechts, Quadrant, etc.

Typ der Entnahme:

- Stanzbiopsie 18G Mammotomstanze 11G Tumorektomie
 Nachresektat Mastektomie Mastektomie nach Pathey
 Nachresektat

Invasives Karzinom: Klassierung nach WHO

Differenzierungsgrad:

- Gut (G1) Mittelgradig (G2) Wenig differenziert (G3)
 B. R. E.-Score (Einzelwerte + Gesamtscore)

- Grösse in drei Dimensionen (cm), invasives Karzinom ohne und mit in situ
 Anteil getrennt

Angioinvasion:

- Lymph- und Blutgefässe

Expression von Hormonrezeptoren:

- Expression von Her2/*neu* mittels Immunhistochemie und/oder Genamplifikation mittels ISH
 Proliferation mittels immunhistochemischem MIB-1-Markierungsindex (%)

In situ-Karzinom:

- Klassierung nach WHO, falls DCIS: innerhalb oder ausserhalb des invasiven Karzinoms gelegen, Masse (<25 %), Wachstumsmuster (kribriform, solid, mikropapillär, papillär, Komedo), nukleäres Grading (G I bis III)

Mikrokalk:

- Quantifizierung (wenig/reichlich), Lokalisation (im invasiven Karzinom, im DCIS, in benignen Veränderungen), Korrelation mit dem Präparatröntgen

Haut, Muskulatur, Mamille:

- Tumorbefallen: Durch invasives Karzinom oder Lymphangiosis

Resektionsränder:

- Tumorbefallen: Durch invasives Karzinom oder in situ-Karzinom
 Fokal, ausgedehnt, Anatomische Lokalisation des tumorbefallenen Resektionsrandes

Tumorfrei:

- Angabe des minimalen Abstandes des invasiven oder DCIS zum Resektionsrand (alle Abstände unter 1 cm angeben).

Lymphknoten:

- Anzahl tumorbefallene im Verhältnis zur Gesamtzahl der histologisch untersuchten Lymphknoten, Metastasendurchmesser (Makro- Mikrometastasen, isolated tumor cells), extranodales Wachstum, konfluierend, Weichteilinfiltrate

Diagnosen des übrigen tumorfreien Brustdrüsengewebes

- pTNM-Klassifikation (P, N, M, V, L, G, R)

Literatur

- Wolff, A. C., Hammond, M. E., Schwartz, J. N., et al.: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 18–43.
- Lebeau, A.: Zwei S3-Leitlinien zum Mammakarzinom überarbeitet: Was gibt es Neues, *pathologie.de* 1/08, <http://senologie.org>.
- Lidgren, M., Jönsson, B., Rehnberg, C., et al.: 2008. Cost-effectiveness of HER2 testing and 1-year adjuvant trastuzumab therapy for early breast cancer. *Ann Oncol* 19: 487–95.
- Dowsett, M., Hanby, A. M., Laing, R., Walker, R.: National HER2 Consultation Steering Group. 2007. HER2 testing in the UK: consensus from a national consultation. *J Clin Pathol.* 60: 685–9; <http://www.ukneqasicc.ucl.ac.uk/modules.shtml>.
- Lester, S. C., Bose, S., Chen, Y.Y., Connolly, J.L., de Baca, M.E., Fitzgibbons, P.L., Hayes, D.F., Kleer, C., O'Malley, F.P., Page, D.L., Smith, B.L., Tan, L.K., Weaver, D.L., Winer, E.: Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133: 1515–38.
- Ellis, I. O., Elston, C. W.: *Histologic grade.* In: O'Malley, F.P., Pinder, S.E., eds.: *Breast Pathology.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2006: 225–233.
- Harris, L., Fritsche, H., Mennel, R., Norton, L., Ravdin, P., Taube, S., Somerfield, M.R., Hayes, D.F., Bast, R. C. Jr.: American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; Nov 20; 25(33): 5287–312.
- J. Rüschoff, I. Nagelmeier, M. Hofmann, Th. Henkel und O. Stoss: Aktuelles zur ErbB2-Diagnostik beim Mammakarzinom. *Der Pathologe* 30: 147–155, 2010.
- Vance, G. H., et al.: Genetic Heterogeneity in Her2 testing in breast cancer. Panel summary and guidelines. *Arch Pathol lab Med* 133: 611–612, 2010.

S. B. Cogliatti, S. Dirnhofer

Lymphknoten

Einleitung

Die folgenden Ausführungen beschränken sich auf lympho-hämatopathologische Veränderungen des Lymphknotens (LK) also im wesentlichen auf die Lymphome und Leukämien unter Mitberücksichtigung von reaktiven Lymphadenopathien. Lymphknoten-Metastasen sind hier explizit ausgeklammert und werden insbesondere unter dem Thema des Sentinel-Lymphknotens organspezifisch abgehandelt (cf. Mammakarzinom, Malignes Melanom). Andererseits haben die hier erstellten Richtlinien aber auch weitgehende Gültigkeit für primär extranodale Lympho-hämatoproliferationen.

Klinische Angaben

Das klinische Krankheitsbild ist integraler Bestandteil der Gesamtbeurteilung lympho-hämatologischer Veränderungen. Für eine optimale Diagnostik ist der Pathologe darauf angewiesen, dass ihm relevante klinische Befunde bekannt gemacht werden.

Essentielle Informationen sind:

- Patientenstammdaten (Name, Alter, Geschlecht)
- Klinische Verdachtsdiagnose
- Klinischer Status (Lymphadenopathie, solitär oder generalisiert mit topographischen Angaben, Hepatosplenomegalie, B-Symptome)
- Hämatologische Befunde (Peripheres Blutbild und Knochenmarksbefund, falls vorhanden)
- Laborwerte (CRP, LDH, β 2-Mikroglobulin, Infektserologien z.B. HIV, EBV, Borrelien, Hepatitis etc.)
- Erwähnung von relevanten Zusatzerkrankungen (Autoimmunkrankheiten, andere Neoplasien) und von laufenden oder stattgefundenen Therapien (post-Transplantationsstatus, immunsuppressive Therapie, Radio-/Chemotherapie oder Medikamente)

Gewebeentnahme (Kliniker) und materielle Aufarbeitung von Gewebeproben (Pathologe)

Die **Lymphknoten (LK)-Biopsie** sollte von einem geübten Chirurgen durchgeführt, und der LK möglichst in seiner organisch unversehrten Form entnommen werden. Traumatisierte LK-Fragmente verlieren enorm an histologischer Aussagekraft. Der grösste Lymphknoten einer befallenen Gruppe ist nicht immer zwingend der best geeignete (Nekrosen). Wenn möglich, chirurgisch gut zugängliche LK auswählen, präferentiell zervikale LK. Inguinale LK sind häufig fibrosiert und axilläre LK häufig lipomatös atroph (topisch bedingte unspezifische Veränderungen).

Die **True cut Nadelbiopsie** ist dem **Ausnahmefall** von schlecht zugänglichen Lokalisationen vorbehalten (retroperitoneal, mediastinal), weil bei der Nadelbiopsie nur sehr wenig (und für allenfalls notwendige Zusatzuntersuchungen oft zu wenig) Material gewonnen werden kann, das zudem häufig erhebliche Entnahmeartefakte aufweist, welche die Beurteilung zusätzlich erschweren. Erfahrungsgemäss führt die Nadelbiopsie auch häufig nur zu Diagnose-Verzögerungen.

Die **Feinnadelpunktion (FNP)** mit zytologischer Beurteilung am Aspirat liefert in den meisten Fällen eine erste differentialdiagnostische Orientierung und erspart dem Patienten mit reaktiven Veränderungen den chirurgischen Eingriff einer Biopsie. Die zytologische Lymphomdiagnose muss allerdings in aller Regel durch molekulare Zusatzuntersuchungen (Klonalitätsanalysen und/oder Nachweis von spezifischen Translokationen) oder besser durch die histologische Aufarbeitung einer Biopsie überprüft werden. Bei begründetem klinischem Lymphomverdacht ist primär eine LK-Biopsie anzustreben.

Für die primäre Diagnostik ist die Notwendigkeit von **Frischmaterial** nicht mehr unbedingt gegeben. Eine diagnostische Bedeutung hat das Tupfpräparat aber zum Beispiel in der Differentialdiagnose des Burkitt Lymphoms behalten. Das Tupfpräparat liefert auch das optimale Untersuchungsmaterial für verschiedenste Zusatzuntersuchungen wie die statische Zytometrie (Zellbildanalyse), FISH-Analysen an Ganzzellen, FACS-Analysen und die klassische Zytogenetik. Letztlich ist die Southern Blot Hybridisierung auf grosse Mengen von Frischmaterial angewiesen. Für Forschungszwecke sind Tumorbanken zudem von zunehmend grösserem Nutzen, hauptsächlich für Untersuchungen auf mRNA Ebene und Genexpressionsprofil-Analysen. Idealerweise sollte daher bei klinischem Lymphomverdacht ein Lymphknoten vollständig und unversehrt exstirpiert werden und je eine Hälfte unfixiert als Frischmaterial und eine Hälfte fixiert eingesandt werden. Dabei muss aber in erster Linie sicher gestellt sein, dass für die primäre Diagnostik genügend repräsentatives Gewebe untersucht werden kann.

Beim Einsenden von Frischmaterial gilt es zu beachten, dass das Gewebe am besten gekühlt in NaCl-getränkter Gaze eingewickelt und in einer kleinen feuchten Kammer verschickt, spätestens **1 Stunde** nach Entnahme in der Pathologie verarbeitet werden sollte.

Frischmaterial, das für einen Erregernachweis entnommen wird, muss in Zusammenarbeit mit dem Mikrobiologischen Institut oder mit Speziallabors (Medien) unter sterilen Bedingungen verarbeitet werden können.

Das Fixativ der ersten Wahl für hämato-lymphatisches Gewebe ist das **gepufferte** 3,8%-ige Formaldehyd (die Schaeffer'sche Lösung ist obsolet). Hierzu sollen Gewebestücke von maximal 1,5×1,5 cm Grösse und maximal 0,3 cm Dicke zugeschnitten und eingebettet werden.

Die Bedeutung der **Schnellschnittuntersuchung (SS)** des LK ist gegeben beim Nachweis von Metastasen; bei hämato-lymphoproliferativen Veränderungen hat der SS lediglich orientierenden Charakter, so zum Beispiel dahin gehend, ob das entnommene Gewebe nach Formalin Fixation und Paraffin Einbettung für eine definitive Diagnose ausreicht. Für die primäre Lymphomdiagnostik ist der SS nicht

geeignet. Bei bekannter HIV-, Hepatitis- oder Tuberkulose-Infektion ist der SS aus Hygienegründen sogar kontraindiziert.

Die **Asservierung von Frischgewebe** geschieht nach Schockgefrieren im Flüssigstickstoff bei -80°C .

Diagnostik und Berichterstellung

Die primäre histopathologische Beurteilung von hämato-lymphoproliferativen Veränderungen erfolgt am **Paraffinschnitt**. Pro Zentimeter Lymphknoten- bzw. Tumorgewebe sollte ein Block hergestellt werden. Für eine optimale Beurteilbarkeit der Morphologie (HE, Giemsa, Gomöri-Versilberung und PAS) wie auch der Immunfärbungen sind extra dünne Schnitte von max. $2\mu\text{m}$ eine der wichtigsten Voraussetzungen. Im Gegensatz zu den molekularpathologischen Zusatzuntersuchungen gehört die Immunphänotypisierung in der Lympho-Hämatopathologie zum allgemein anerkannten diagnostischen Standard und wird in den meisten Laboratorien routinemässig und vollautomatisiert durchgeführt.

Molekularpathologische Zusatzuntersuchungen wie PCR-Amplifikation, Fragmentanalyse, direkte DNA-Sequenzierung, Bestimmung des Mutationsstatus (z. B. der Immunglobulin-Schwerketten-Gene) oder FISH-Analysen zwecks Nachweis von chromosomalen Translokationen können heute alle praktisch ausnahmslos am Formalin-fixierten Paraffin-eingebetteten Material durchgeführt werden. Molekularpathologische Zusatzbefunde, denen zunehmend differential-diagnostisches und auch prädiktives Gewicht zukommt, sind aus Erfahrung nur in ca. 10–20 % des lympho-hämatopathologischen Einsendeguts für die diagnostische Klärung notwendig. Zusätzlich muss auch eingeräumt werden, dass molekulare Zusatzdaten auch nur im Kontext zusammen mit der morphologischen und immunphänotypischen Beurteilung gewertet werden dürfen.

Lymphome und Leukämien werden nach der aktuell gültigen WHO-Klassifikation subtypisiert. Die Diagnose basiert nach dem 4-Säulen Prinzip von Morphologie, Immunphänotyp (Antikörperpanel), Genotyp (molekulargenetisches Labor) und Klinik. Hieraus ergibt sich auch der Aufbau der Berichterstattung mit Diagnose und strukturiertem Kommentar. Mikroskopische Beschreibungen sind nicht obligat.

Gegenüber den lympho-hämatologischen Neoplasien ist die Abgrenzung von reaktiven LK-Veränderungen im Einzelfall eine differentialdiagnostische Herausforderung an den Pathologen, die meist immunhistologische und manchmal auch molekulargenetische Zusatzuntersuchungen erfordert: so zum Beispiel die Unterscheidung zwischen einem follikulären Lymphom und einer follikulären Hyperplasie, dem angio-immunoblastischen T-Zell Lymphom und der reaktiven Hyperimmunreaktion, dem diffusen grosszelligen (immunoblastischen) B-Zell Lymphom und der Mononukleose, oder dem klassischen Hodgkin Lymphom mit partieller interfollikulärer LK-Infiltration und einer chronischen reaktiven Lymphadenopathie. Auf der Seite der reaktiven LK-Veränderungen gilt es von der unspezifischen (Begleit-)Lymphadenitis die gängigen **spezifischen Krankheitsbilder** wie die verkäsende oder nicht-verkäsende epitheloidriesenzellige Granulomatosen, die retikulozytär-abszedierende

Lymphadenitis, die Piringer-Kuchinka Lymphadenitis oder die dermatopathische Lymphadenopathie zu unterscheiden. Je nach histopathologischer Befundkonstellation und klinischer Fragestellung sollten anschliessend spezifische Färbungen (z. B. Ziehl-Neelsen, Warthin-Starry, Grocott etc.) oder molekularpathologische Analysen (z. B. Immunhistochemie, in-situ-Hybridisierung, PCR) zwecks Erreger Nachweis durchgeführt werden.

Zur Diagnostik und Berichterstellung in Stichworten:

- Primäre Diagnosen prinzipiell nur am Paraffinmaterial stellen
- Gute Diagnosen nur an Hand von guter Schnittqualität möglich (2 µm)
- Morphologische Diagnose durch Immunphänotypisierung und Molekulargenetik ergänzen
- Molekulargenetik praktisch ausnahmslos auch am Paraffinmaterial möglich
- Molekulargenetsche Parameter nur im klinisch-pathologischen Kontext beurteilbar
- Klassifikation der Lymphome und Leukämien nach WHO 2008
- In erster Differentialdiagnose gilt es neoplastische von reaktiven Veränderungen abzugrenzen
- In zweiter Differentialdiagnose gilt es spezifische von unspezifischen Reaktionen zu trennen

Die Lymphomdiagnostik ist sehr vielschichtig und komplex und sollte sinnvollerweise an hierfür speziell eingerichteten Instituten mit Zentrumsfunktion durchgeführt werden.

Referenzen

Feller, A. C. & Diebold, J.: Histopathology of Nodal and Extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas Based on the WHO Classification. Springer 2004.

Steven, H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy, L. Harris, Elaine, S. Jaffe, Stefano, A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele & James W. Vardiman: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th Edition). International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2008.

M. Gugger, L. Bubendorf, Ch. Egger, I. Letovanec, R. Rodriguez, P. Vogt

Lunge

Klinische Angaben

- Vermuteter oder bioptisch diagnostizierter Tumortyp
- cTNM
- Lungenfunktions-Parameter, radiologische Befunde, Medikamente, Raucher-Status, bei interstitiellen Erkrankungen zusätzlich Berufsanamnese

Makroskopie

• Untersuchungsmodalität

Zytologie (Bronchoalveoläre Lavage, Sputum, Bronchialspülflüssigkeit, Bürstenmaterial, Nadelaspiration, Erguss), Biopsie (Zangen-, Nadel- und transbronchiale Bronchusbiopsien, transthorakale Stanzbiopsie), Keilresektat, (Sleeve-)Lobektomie, Pneumonektomie, Diaphragmo-Pleuro-Pneumonektomie

• Biopsie

- Anzahl Stücke

• Keilresektat

- Grösse des Präparates in 3 Dimensionen, Länge der (Klammer-)Naht
- Beschreibung der Pleurooberfläche
- Beschreibung der Befunde der parenchymatösen Schnittfläche
- (Sleeve-)Lobektomie, Pneumonektomie, Diaphragmo-Pleuro-Pneumonektomie

Lungenkarzinome

- Seitenlokalisierung: rechts/links
- Zustand des Gewebes (fixiert oder frisch, intakt oder aufgebrochen, orientierbar (insbesondere wenn vom Chirurgen gesetzte Fadenmarkierung vorhanden ist))

• Tumor

• Lokalisation

- Zentral (bis und mit Segmentbronchus versus peripher)
- Lappen
- Segment

- Grösse in 3 Dimensionen

• Tumorschnittfläche

- Nekrosen (Anteil in Tumolvolumenprozent), Blutungen
- Beziehung des Tumors zum bronchialen Resektionsrand (Abstand in cm), zum Luftweg (u.a. Obliteration des Lumens), zur Pleura (Abstand in cm und Integrität der Pleura)

- **Lymphknoten**

- Hiläre und intrapulmonale Knoten unterscheiden
- Anzahl
- Beschaffenheit des übrigen Lungengewebes retrotumoral (konsolidiert, Bronchiektasien, Atelektase) und tumorfern (Emphysem)

Malignes Mesotheliom

- Seitenlokalisation: rechts/links
- Zustand des Gewebes (fixiert oder frisch, intakt oder aufgebrochen, orientierbar, vom Chirurgen gesetzte Fadenmarkierungen sind von Vorteil)

- **Tumor**

- **Lokalisation**

- Diffus, nodulär, lokalisiert/solitär

- **Ausdehnung**

- Zirkumferentiell versus subtotal
- Dicke des Tumors, an mehreren Stellen gemessen, durchschnittliche Dicke
- Grösse dominanter Tumormassen in 3 Dimensionen

- **Infiltration von**

- Diaphragma
- Lunge
- Interlobären Septen
- Thoraxwand
- Mediastinum

- **Distanz zu Resektionsrändern**

- Laterales Weichteilgewebe der Thoraxwand
- Bronchus
- Grosse pulmonale Blutgefässe
- Mediastinale Strukturen
- Diaphragma

- Identifizierung der thorakoskopischen Port Site (häufig getrennt eingesandt)

- **Lymphknoten**

- Hiläre und intrapulmonale unterscheiden
- Knoten zählen

- Beschaffenheit des übrigen Lungengewebes retrotumoral (konsolidierte Abschnitte, Bronchiektasien, Atelektase) und tumorfern (Fibrose, Emphysem)

Verarbeitung / Zuschnitt

Zytologie

- **Bronchoalveoläre Lavage**

3–4 Ausstriche mit Grundfärbungen Papanicolaou, May-Grünwald-Giemsa und Eisen. Je nach Bedarf und Anforderung zusätzliche Präparate für Mikroorganismen (Gram, Grocott, Ziehl-Neelson, Auramin, Immunfluoreszenz), Asbestkörperchen-Nachweis. Je nach Bedarf Durchflusszytometrie oder Zytospinpräparate

- **Sputum**

- Morgensputum mit tiefem Aufhusten, Sputum mit Hilfe von Physiotherapie, induziertes Sputum, Sputum nach Bronchoskopie
- Bis 4 Ausstriche

- **Bronchialspülflüssigkeit, Bürstenmaterial, Nadelaspiration**

- 2–3 Ausstrich für Grundfärbungen

- **Ergusszytologie**

- 4–6 Ausstriche mit Grundfärbungen. Mindestens 100ml Flüssigkeit untersuchen, damit negatives Resultat aussagekräftig
- Bei Bedarf Immunzytologie, Durchflusszytometrie oder Zytospinpräparate
- *Optional*: Bei zytologischer Karzinomdiagnose, innerhalb von 24 Stunden zusätzliche Präparate und/oder Zytoblock für spätere Immunzytochemie und Bestimmung molekularer Marker

- **Biopsie**

- In der Regel 6 Stufenschnitte und Spezialfärbungen: EVG, AB-PAS, je nach Fragestellung weitere Spezialfärbungen und Stufen-/Serienschnitte
- *Optional*: wegen der Kleinheit der Gewebeproben von vornherein ungefärbte Serienschnitte herstellen, um wiederholtes Anschneiden der Paraffinblöcke zu vermeiden

- **Keilresektat**

- Entfernung der (Klammer-)Naht, Tuschemarkierung der entstehenden Fläche
- In der Regel Gewebe vollständig in Querschnitten zur tuschemarkierten Fläche einbetten

- **(Sleeve-)Lobektomie, Pneumonektomie, Diaphragmo-Pleuro-Pneumonektomie Lungenkarzinome**

- **Resektionsränder**

- Bronchus (cave: proximaler und distaler Rand bei Sleeve-Lobektomie), Gefäßstümpfe, Perikard (einmündendes Gefäß und seitliche Ränder des Perikards)
- Suspekte Befunde gegen die Thoraxwand wenn nötig mit Tusche markieren

• Tumor

- Vermuteter Ausgangspunkt des Tumors
- Bei grösseren Tumoren 1 Paraffinblock pro Zentimeter des maximalen Tumordurchmessers ein Paraffinblock
- Tumorperipherie mit Übergang zu Lungengewebe
- Beziehung des Tumors zur Pleura mit allfällig anhaftenden Thoraxwandstrukturen
- **Kleine periphere Tumoren (bis 2 cm Durchmesser):** Vollständig und wenn möglich rekonstruierbar einbetten zur Unterscheidung Adenokarzinom mit bronchiolo-alveolärem Muster versus bronchiolo-alveoläres Karzinom

• Lymphknoten

- Hiläre und mediastinale Lymphknotenstationen soweit möglich getrennt und vollständig untersuchen
- Alle extrapulmonalen Lymphknoten vollständig untersuchen
- N2-Lymphknoten werden vom Thoraxchirurgen in der Regel separat eingeschendet. Bei Pneumonektomie-Präparaten identifiziert der Pathologe die anhaftenden Lymphknoten soweit möglich nach Stationen
- Intrapulmonale Lymphknoten können nicht einfach isoliert werden und werden am besten mit dem umgebenden Gewebe untersucht (Grundregel: mindestens 1 Gewebeblock fokussiert auf Lappen-zentrale Lymphknoten)
- Nicht vom Tumor befallenes Lungengewebe:
 - Konsolidationen, Bronchiektasien, Emphysem, mindestens 1 Stück pro Lappen
- Besondere Befunde

Malignes Mesotheliom**• Resektionsränder**

- Bronchus-, Gefässstümpfe, Perikard (einmündendes Gefäss und seitliche Ränder des Perikards)
- Suspekta Befunde gegen die Thoraxwand. Tuschemarkierung falls nötig

• Tumor

- Vermuteter Ausgangspunkt des Tumors
- Genügend Tumorgewebe (bei grobknotigem Tumor mindestens 1 Paraffinblock pro Zentimeter des maximalen Tumordurchmessers)
- Tumorperipherie mit Übergang zu Lungengewebe
- Beziehung des Tumors zur Pleura mit allfällig anhaftenden Thoraxwandstrukturen

- **Lymphknoten**

- Hiläre und mediastinale Lymphknotenstationen soweit möglich getrennt untersuchen
- Alle präparierbaren Lymphknoten vollständig untersuchen

- **Nicht vom Tumor befallenes Lungengewebe**

- Konsolidationen, Bronchiektasien, Fibrose, Emphysem, mindestens 1 Stück pro Lappen, mindestens 1 Block (wenn möglich vom Unterlappen, basal mit Eisenfärbung)

- Besondere Befunde

- **Gefrierschnitte (Schnellschnitte)**

- Indikationen:
 - Verdacht auf Tuberkulose keine Kontraindikation (Klinische Information obligat, so dass entsprechende Vorsichtsmaßnahmen bei der Bearbeitung durchgeführt werden können)
 - Zur Tumordiagnose nur indiziert, wenn der Tumor unter Ausschöpfung aller weniger invasiven Methoden biotisch und zytologisch nicht diagnostiziert oder typisiert (Primärtumor versus Metastase) werden konnte
 - Beurteilung des bronchialen, vaskulären oder pleuralen/thorakalen chirurgischen Resektionsrandes

- **Schnellbearbeitung (Schnellbeurteilung)**

- Formalin-Schnellfixierung kleiner Gewebestücke und Paraffineinbettung mit HE-Schnittpräparat in maximal 5 Stunden
- Indikationen:
 - Bei zu erwartenden **kritischen Diagnosen** (Krankheitszustände, die eine sofortige Therapie benötigen:
 - Malignes Neoplasma bei oberer Einflusstauung
 - Transplantat-Abstossung
 - Opportunistische Infekte

Berichterstattung

Lungenkarzinome

- **Tumor**

- Histologischer Typ nach WHO
- Histologische Differenzierung nach WHO
- Grösster Tumordurchmesser
- Carcinoma in situ im Bronchialsystem

- **Pleurainfiltration** = Infiltration des Karzinoms über die in der Elastin-van Gieson Färbung sichtbare Lamina elastica interna der Pleura viszeralis

- **Lymphknotenstatus**

- Wenn möglich nach Lymphknotenstationen gemäss American Joint Committee on Cancer (AJCC) und Union Internationale Contre le Cancer (UICC) unterteilen und jeweils Zahl der befallenen und Anzahl untersuchter Lymphknoten aufführen
- Invasion eines Lymphknotens per continuitatem notieren

- **Raucher-assoziierte Veränderungen**

- COPD (Emphysem + chronische Bronchitis)
- Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)
- Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)

- Besondere Befunde

- Status der Resektionsränder

- **pTNM Stadium** gemäss aktueller TNM-Klassifikation (7. Auflage, 2010)

- **Optional:**

- Angiolymphatische Invasion
- Perineurale Invasion
- Extrakapsuläre Ausdehnung von Lymphknotenmetastasen

- **EGFR Mutations-Status** als Erstlinien-Therapie für metastatische NSCLC und als Zweitlinientherapie oder nach Rücksprache mit Klinikern. EGFR FISH-Status vorerst nur in Studien oder auf Anfrage

- **Histologischen Tumor-Regression nach neoadjuvanter Therapie**

(Bis jetzt keine etablierte Konsensus-Klassifikation)

- Ein Vorschlag:

Therapie-induzierter Tumornekroseherd: Zentraler Nekroseherd begrenzt mit schmalen Schaumzell-Saum, begrenzt mit vaskulärem Granulationsgewebe, teils mit Cholesterinkristallen und Fremdkörperreaktion, begrenzt mit fibrösem Narbengewebe

Anders strukturierte Nekroseherde = **spontaner Tumornekroseherd**

- *Empfehlung:* Bestimmung der **Tumornekrose in Volumenprozenten** des Gesamttumors.

Malignes Mesotheliom

• Tumor

- Histologischer Typ nach WHO
- Histologische Differenzierung nach WHO
- Ausmass der histologischen Invasion in parietaler respektive viszeraler Pleura, Diaphragma, Lunge, Fascia endothoracica, mediastinalem/n Gewebe / Organen, Thoraxwandgewebe (solitär oder diffus) und Rippen

• Lymphknotenstatus

- Wenn möglich nach Lymphknotenstationen unterteilen und jeweils Zahl der befallenen
- Und Anzahl untersuchter Lymphknoten erwähnen
- Status der Resektionsränder
- pTNM Stadium im Zusammenblich mit anderen vorliegenden histologischen Untersuchungen

• Optional

- Angiolymphatische Invasion
- Nicht-neoplastische Veränderungen:
 - Status nach Talk-Pleurodese
 - Hyaline Pleuraplaques
 - Interstitielle Fibrose
 - Asbest-Körperchen, Asbestose

• Nicht-neoplastische Läsionen

Spezielle Punkte nachfolgend aufgeführt:

• Idiopathische interstitielle Pneumopathien

Medikamenten-Nebenwirkungen in der Lunge www.pneumotox.com

- **Goldstandard:** Untersuchung am Keilresektat (wenn möglich sollten Keilresektate aus mehr als einem Lungenlappen eingesendet werden). Wenn möglich Keilresektat für die histologische Beurteilung vollständig einbetten
- **Interdisziplinäre Besprechung** der histologischen Befunde am Mehrfachmikroskop von Vorteil

• Transplantat-Abstossung

Klassifikation nach ISHLT 1996

Verarbeitung

- 5 Lungenparenchympiopsien notwendig (falls weniger eingesandt, in der Diagnose erwähnen)
- 3 Stufenschnitte pro Färbung pro Block
- Färbungen: HE, EvG, AB-PAS, Grocott, optional ungefärbte Leerschnitte
- *Im Bericht müssen erwähnt werden:*
 - Anzahl beurteilbarer Lungengewebsfragmente
 - Anzahl beurteilbarer Bronchiolen
 - Klassifikation der Abstossung gemäss ISHLT
 - Andere Befunde (Infektion, alte oder frische Blutungen, Gefässveränderungen, Fibrose, Rezidiv der Grundkrankheit)

Zusatzuntersuchungen

Zytologie

- **Immunzytochemie** bei Bedarf
- **FISH** zur Abklärung karzinomverdächtiger Zellen in der Lungenzytologie in Absprache mit dem Einsender. Bei Frage nach malignem Mesotheliom in der Ergusszytologie optional FISH (Del9p21)

(Biopsien, Sleeve-)Lobektomie, Pneumonektomie, Diaphragmo-Pleuro-Pneumonektomie

• Lungenkarzinome

- **Immunhistochemische Untersuchungen** sind für WHO-konforme Diagnosen nicht grundsätzlich erforderlich. Art und Anzahl der Untersuchungen richten sich nach diagnostischen Bedürfnissen und speziellen Fragestellungen.
- Neuroendokrine Karzinome (Typisches und Atypisches Karzinoid, LCNEC, SCLC)
- Plattenepitheliale Differenzierung
- Basaloides Karzinom
- Abgrenzung gegenüber Metastasen, insbesondere Adenokarzinom-Metastasen (8)

• Malignes Mesotheliom

- **Immunhistochemisches Panel** zur Bestimmung des Typs der Tumorzellen: mindestens 3 Mesothel-assoziierte Marker gegenüber 3 Karzinom-assoziierten Markern
- Asservierung von Gewebe für quantitative Faseruntersuchungen wann immer möglich (mindestens ein würfelförmiges, wenig pathologisch verändertes Stück Formalin-fixiertes alveoläres Lungengewebe mit 2 cm Kantenlänge, bevorzugt vom Unterlappen)

- **Pneumokoniosen**

- Qualitative und quantitative Staubanalyse mittels Diffraktions-EM am histologischen Schnitt (ausgenommen Mineralfasernachweis) oder nach Veraschung des Gewebes
- Zürcherische Arbeitsgemeinschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Staublungen in der Schweiz (silag) www.silag.ethz.ch

Diagnosebeispiele

Zytologie

- **Bronchoalveoläre Lavage**

Beispiel: Mässiggradige Lymphozytose und geringgradige Granulozytose. Keine unmittelbaren Hinweise auf opportunistischen Infekt. Keine Malignitätszeichen

- **Sputum, Bronchialsputtflüssigkeit, Bürstenmaterial, Nadelaspiration, Ergusszytologie**

Beispiel: Zahlreiche Zellen eines nicht-kleinzelligen Karzinoms, am ehesten Adenokarzinom

- **Biopsie (Zangen-, Nadel- und transbronchiale Bronchusbiopsien, transthorakale Stanzbiopsie)**

Beispiel: Adenokarzinom in der respiratorischen Schleimhaut (Biopsien, rechter Oberlappen).

Kommentar: Histologie und Immunphänotyp sprechen für ein primäres Adenokarzinom der Lunge.

- **Keilresektat, (Sleeve-)Lobektomie, Pneumonektomie, Diaphragmo-Pleuro-Pneumonektomie**

Beispiel: Mässig differenziertes, peripheres Adenokarzinom (maximaler Durchmesser 2,5 cm) der Lunge, gemischter Typ mit broncho-alveolärem Wachstumsmuster. Tumorfremie Pleura viszeralis.

Sinushistiozytose und Anthrakose in 3 von 3 hilären und in 2 von 2 intrapulmonalen Lymphknoten ohne nachgewiesenes Karzinomgewebe.

Mässiggradige Vermehrung pigmentierter Alveolarmakrophagen peribronchiolär betont (Resektat, rechter Oberlappen).

Kommentar: Kein Karzinomgewebe am Bronchus- oder Blutgefässresektionsrand.

TNM Klassifikation (2010) in Zusammenschau mit B08.15430 und B08.15438:

pT1b pN0

Allgemeine Literatur

Travis, W.D., Colby, T.V., Corrin, B., Shimosato, Y., Brambilla, E., Sobin, L.H., eds.: World Health Organization. International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag; 1999.

Travis, W.D., Brambilla, E., Müller-Hermelink, H.K., Harris, C.C., eds.: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 1st ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004.

Travis, W.D., Rosado-de-Christenson, M.L., Colby, T.V., Koss, M.N., Müller, N.L., King, T.E., eds.: Atlas of Non-Tumour Pathology. Non-Neoplastic Disorder of the Lower Respiratory Tract. 1st ed. Washington DC: American Registry of Pathology; 2002.

Katzenstein, A.-L., ed.: Major Problems in Pathology. Katzenstein's and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.

Tomashefski, Cagle, Farver, Fraire, eds.: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. 3rd ed. New York: Springer; erster Band Februar 2008, zweiter Band Mai 2008.

Thurlbeck, W.M., Churg, A.M., eds.: Pathology of the Lung. 2nd ed. New York: Thieme; 1995.

Spezielle Literatur

Silverman, J.F.: Critical diagnoses (critical values) in anatomic pathology. Am J Clin Pathol 2006; 125(6):815–7.

Mountain, C.F., Dresler, C.M.: Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997; 111(6):1718–23.

Totsch, M., Guzman, J., Theegarten, D., Schmid, K.W., Costabel, U.: [Bronchoalveolar lavage]. Pathologie 2007; 28(5):346–53.

Smellie, W.S., Hampton, K.K., Bowley, R., et al.: Best practice in primary care pathology: review 8. J Clin Pathol 2007; 60(7):740–8. Epub 2006 Dec 15.

Savic, S., Glatz, K., Schoenegg, R., et al.: Multitarget fluorescence in situ hybridization elucidates equivocal lung cytology. Chest 2006; 129(6):1629–35.

Wu, M., Wang, B., Gil, J., et al.: p63 and TTF-1 immunostaining. A useful marker panel for distinguishing small cell carcinoma of lung from poorly differentiated squamous cell carcinoma of lung. Am J Clin Pathol 2003; 119(5):696–702.

Camilo, R., Capelozzi, V.L., Siqueira, S.A., Del Carlo Bernardi, F.: Expression of p63, keratin 5/6, keratin 7, and surfactant-A in non-small cell lung carcinomas. Hum Pathol 2006; 37(5):542–6.

Dennis, J.L., Hvidsten, T.R., Wit, E.C., et al.: Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. Clin Cancer Res 2005; 11(10):3766–72.

Recommendations for the reporting of resected primary lung carcinomas. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Am J Clin Pathol 1995; 104(4):371–4.

Bragg, D.G.: The applications of imaging in lung cancer. Cancer 1991; 67(4 Suppl):1165–8.

Travis, W.D., Garg, K., Franklin, W.A., et al.: Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23(14):3279–87.

Flieder, D.B.: Commonly encountered difficulties in pathologic staging of lung cancer. Arch Pathol Lab Med 2007; 131(7):1016–26.

Desai, S.R., Ryan, S.M., Colby, T.V.: Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. Clin Radiol 2003; 58(4):259–68.

TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage, 2010. Herausgegeben von Wittekind, C. und Meyer, H. J., International Union Against Cancer.

Rotschild, S., Betticher Daniel, C., Ochsenbein, A., Stahel, R., Bubendorf, L., Gugger, M., Brutsche, M., Pless, M., Gautschi, O.: Bedeutung der Histologie für die Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms. Schweiz. Med Forum 2010; 10(22):384–388.

Junker, K., Langner, K., Klinke, F., Bosse, U., Thomas, M.: Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. Chest 2001; 120(5):1584–91.

Junker, K., Thomas, M., Schulmann, K., Klinke, F., Bosse, U., Muller, K. M.: Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123(9):469–77.

Recommendations for the reporting of pleural mesothelioma. *Am J Clin Pathol* 2007;127(1):15–9.

Frick, H., Leonhardt, H., Starck, D.: Allgemeine Anatomie. Spezielle Anatomie I. Extremitäten-Rumpfwand. 2. edition ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 1980.

Churg, A., Colby, T. V., Cagle, P., et al.: The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 2000;24(9):1183–200.

Brockstedt, U., Gulyas, M., Dobra, K., Dejmek, A., Hjerpe, A.: An optimized battery of eight antibodies that can distinguish most cases of epithelial mesothelioma from adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000;114(2):203–9.

American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277–304.

Camus, P., Fanton, A., Bonniaud, P., Camus, C., Foucher, P.: Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004;71(4):301–26.

Yousem, S. A., Berry, G. J., Cagle, P. T., et al.: Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1996;15(1 Pt 1):1–15.

L. Bubendorf, P. A. Diener, A. Fleischmann, S. Hailemariam, A. Lehr

Prostata

Klinische Angaben

- PSA-Konzentration
- Klinisch-radiologische Befunde (digitale rektale Untersuchung und/oder Ultraschall)
- Frühere Prostatabiopsien inklusive Diagnosen
- Frühere Behandlungen (Strahlentherapie, Hormontherapie)
- Andere relevante Erkrankungen (z. B. Urothelkarzinom, CLL)

Makroskopie

- Biopsietyp: Stanze, transurethrale Resektate, Ektomie
- Stanzbiopsien
 - Anzahl Stanzen
 - Länge pro Stanze (mm)
- Transurethrale Resektate
 - Gewicht in Gramm
- Radikale Prostatektomiepräparate
 - Gewebezustand: Nativ/fixiert
 - Fragmentation, Einrisse
 - Masse der Prostata/Samenblasen
 - Kontur
 - Gewicht
 - Injektion von ca. 100 ml 4% Formalin, verteilt auf ganze Prostata.
Optional: Fixation nach Zuschnitt des Nativmaterial und nach Gewinnung von frischem Tumorgewebe für Tumorbank
 - Tuschemarkierung der gesamten Resektionsfläche, ev. mit zwei verschiedenen Farben für rechts und links, ev. kombiniert mit Kerbe auf einer Seite
 - Tumor (sofern makroskopisch abgrenzbar)
- Anatomische Lage:
 - Aussendrüse, Transitionalzone, Apex, multifokal
Beziehung zu Samenblasen/Resektionsrändern
 - Grösse, Konsistenz, Farbe, Nekrose
 - Beschreibung der übrigen, nicht vom Tumor befallenen Prostata, nicht-karzinomverdächtige Knoten

Verarbeitung / Zuschnitt

Stanzbiopsien

- Separate Einbettung nach Lokalisation mit einer Stanze pro Block (bevorzugt)
Alternativ: Zwei bis drei Stanzen pro Block
Minimalerfordernis: Seitengetrennte Einbettung
- Streckung und Fixation der Stanzen in Gaze
- Mindestens drei Stufen mit jeweils 2–3 Serienschritten. Ein bis zwei zwischengeschaltete Leerschnitte für allfällige Immunhistochemie (optional).
Kein Material verwerfen
- Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Van Gieson und Alcianblau-PAS (optional)

Transurethrale Resektate

Patient unter 80 Jahre:

- Bis 15g alles einbetten, wenn mehr als 15g vorhanden: zusätzlich die Hälfte des restlichen Gewebes einbetten

Patient über 80 Jahre:

- Bis 15g alles einbetten. Wenn mehr vorhanden: nur die Hälfte des gesamten Materials einbetten (pro Block ca. 1,25g) oder pro 5g ein Block des Restgewebes. Nicht mehr als 15 Blöcke

Bei inzidentellem Prostatakarzinom (Patient unter 70 Jahre):

- Alles einbetten

Radikales Prostatektomiepräparat

- Vollständige Einbettung. Minimalanforderung: Basis und Apex sagittal auflamelliert und mindestens zwei ganze Querschnitte
- **Variante A:**
Grossschnitte in der Horizontalebene vom Apex Richtung Samenblasen. Basis und Apex sagittal lamellieren
- **Variante B:**
Querschnitte in Horizontalebene auf mehrere Blöcke verteilt (Legende). Samenblasen getrennt nach Seite mit besonderer Berücksichtigung des Übergangs Prostata/Samenblase
- Schnellschnittuntersuchung (auf Anforderung der Urologen):
Entlang neurovaskulärem Bündel (Fadenmarkierung durch den Operateur):
Schnittartiger Keil von Basis nach Apex. Apex: sagittal auflamellieren

Berichterstattung

Alle Probetypen

- Histologischer Typ nach WHO
- Gleason Score (Consensus 2005)
- Tumorausdehnung
- Gefässinvasion

Stanzbiopsien

- Gleason Score (Consensus 2005)
 - Individueller Score pro Stanze (bei Einzeleinbettung)
 - Individueller Score pro Einsendegefäss bei mehr als 2 Gefässen pro Einsendung, sofern die Gefässe topographisch zugeordnet sind
 - Bei seitengetrenner Einbettung: Gleason Score für jede Seite
 - Alternativ oder zusätzlich: Gesamtscore
 - Zusätzlich dreistufiges Grading (gut, mässig, wenig differenziert): nicht empfohlen
- Mass für Tumorausdehnung (je nach Bedürfnis der Einsender und dem verwendeten Nomogramm)
 - Anzahl Stanzen mit Tumor
 - % Tumor pro Stanze
 - % Tumor im Gesamten Biopsiegewebe
 - mm pro Stanze
- Perineuralscheidenbefall (falls vorhanden)
- Gefässinvasion (falls vorhanden)
- Extraprostatische Infiltration (falls vorhanden)
- Anderes
 - Entzündung: nur erwähnen, falls glandulär-destruktiv oder bei intraglandulären Granulozyten
 - Karzinomverdächtige Drüsen (syn. atypische Drüsen, karzinomverdächtig; Atypische kleinazinäre Proliferation, ASAP)
 - Isolierte high-grade PIN

Radikale Prostatektomiepräparate

- Anatomische Lage des Karzinoms:
Apex, Transitionalzone, dorsolateral, kapselnahe, peripher
- Ausdehnung:
 - Intra-/extraprostatisch
 - Extraprostatisch: Ausmass und anatomische Lokalisation
- Grössenmass des Tumors:
 - Maximaler Durchmesser in einer Ebene (bei multizentrischen Herden: Addition der Herddurchmesser mit Subtraktion der Überlappungsstrecken)
 - Oder: Abschätzung des Tumoranteils in Prozent des Prostatagewebes
 - Oder: Volumen in cm³

- Gleason Score (Consensus 2005)
 - >1 Tumorherd: Individuelle Scores, oder Score eines dominanten Knotens angeben z. B. grosser Knoten peripher Gleason 8 (4+4) und kleiner Transitionalknoten Gleason 4 (2+2). Individuelle Scores nur dann, wenn die beiden Tumoren unterschiedliche Gleason Scores besitzen und deutlich als separate Tumoren imponieren
- Extraprostatistische Ausbreitung:
 - Fokal, ausgedehnt, Lokalisation. Falls äussere Begrenzung der Prostata im Bereich des Tumors aus chirurgischen Gründen nicht intakt: keine Aussage zu pT2 vs. pT3a möglich
- Resektionsränder:
 - Tumorbefall: ja/nein, Lokalisation
 - Optional: Mass für Ausdehnung (z.B. fokal vs. ausgedehnt)
Positiver RR = Karzinomdrüsen in Kontakt mit Tuschemarkierung
Negativer RR = Kein direkter Kontakt zur Tusche
- Samenblasen:
 - Tumorbefall: Ja/nein, Seite
- Gefässinvasion (falls vorhanden)
- Lymphknoten:
 - Anzahl tumorbefallene im Verhältnis zu den histologisch untersuchten Lymphknoten
 - Durchmesser der grössten Metastase
- pTNM Klassifikation:
 - Hinweis:* pT4 ist an radikalen Prostatektomiepräparaten kaum diagnostizierbar, aber an klinisch spezifizierten Nachresektaten
 - Hinweis:* Mikroskopischer Befall des muskulären Harnblasenhalses = pT3
 - Hinweis:* Positiver chirurgischer Resektionsrand = R1

Transurethrale Resektate

- Anteil Tumorbefallener Gewebsschnitzel (numerisch und in Prozent)
- Alternativ: Pro Schnitzel befallenes Areal in Prozent schätzen und daraus den Mittelwert für das ganze Resektat berechnen
- TNM Klassifikation inzidenteller Prostatakarzinome:
 - T1a: ≤5%, T1b: >5% (kein pT)

Immunzytochemie (fakultativ)

- AMACR/p63 (cocktail) oder AMACR (syn. Racemase, p405s) und hochmolekulare Zytokeratine: Abklärung von karzinomverdächtigen Drüsen
- Antiendothelialer Antikörper (Faktor VIII, CD31, CD34 und/oder D2–40) zum Nachweis von Gefäßeinbrüchen
- Ki67: Die Proliferationsrate (Ki-67) scheint beim Prostatakarzinom ein statistisch unabhängiger Prognosefaktor zu sein (Biopsien und radikale Prostatektomiepräparate)

Diagnosebeispiele

Stanzbiopsien

Beispiel 1

- Prostata rechts, Stanzbiopsien: Adenokarzinom der Prostata in $\frac{3}{6}$ Stenzen (0/0/0/5/20/40 %)
- Prostata links, Stanzbiopsien: Tumorfrees Prostatagewebe

Zusammenfassung: Adenokarzinom der Prostata, Gleason 7 (3+4). Tumorbefall in $\frac{3}{11}$ Stenzen, einseitig rechts (max. 40 % in einer Stanze, ca. 5 % des gesamten Gewebes)

Beispiel 2

- Prostata, Basis rechts: Adenokarzinom der Prostata in $\frac{1}{2}$ Stenzen (0/20 %)
- Prostata, Mitte rechts: Tumorfrees Prostatagewebe ($\frac{0}{2}$ Stenzen)
- Prostata, Apex links: Adenokarzinom in $\frac{2}{2}$ Stenzen (5/20 %)

Zusammenfassung: Adenokarzinom der Prostata, Gleason 6 (3+3). Tumorbefall in $\frac{3}{6}$ Stenzen, beidseits (max. 50 % in einer Stanze, <5 % des gesamten Gewebes)

Radikale Prostatektomiepräparate

Beispiel 1

Adenokarzinom der Prostata mit Befall beider Lappen, max. Ø 14 mm, Gleason 7 (3+4). Fokale extraprostatiche Ausbreitung dorsolateral links. Tumorfremie Resektionsränder

Zusammenfassung: Adenokarzinom der Prostata, pT3a, pN0 (0/13), Gleason 7 (3+4). Max. Ø 14 mm. Tumorfremie Resektionsränder

Beispiel 2

1. Adenokarzinom vom konventionellen Typ

- Gleason Score 7 (70 % 3, 30 % 4)
- multizentrisch
- mit Ausdehnung in beiden Lappen (rechts > links; insgesamt 20 Vol.-%; Tumorgewebe in den Blöcken E1, E2, F1, F2, G2, H2; TB in E2, F1, F2, G2)
- mit ausgedehnter Perineuralscheideninvasion (E1, F1, G1)
- ohne Nachweis einer Gefäßinvasion
- ohne Kapseldurchbruch
- ohne Infiltration der tuschemarkierten Resektatränder
- ohne Infiltration des Apex, des Blasenbodens, oder der Samenblasen

Sonstiges Prostatagewebe mit Zeichen einer benignen Prostatatahyperplasie sowie peritumoral multiplen Herden einer intraepithelialen Neoplasie (PIN, high grade)

2. Ilio-obturatorische Lymphknoten links: 3 tumorfremie Lymphknoten (0/3)

3. Ilio-obturatorische Lymphknoten rechts: 4 tumorfremie Lymphknoten (0/4)

TNM Klassifikation: pT2c, pN0 (0/7), Gleason 3+4=7, R0

Beispiel 3

Adenokarzinom der Prostata (Gleason pattern 3+4, score 7) des rechten Lappens ohne Infiltration des Apex, der Samenblase oder des Blasenhalses. Resektionsränder und Ductus deferens ohne Nachweis von Karzinomgewebe (radikales Prostatektomiepräparat)

Kommentar: Das Karzinomgewebe nimmt etwa 15 % der Prostata ein. Der grösste Herd hat auf Schnitt einen Durchmesser von 0.9 cm. pT2b, pN0 (0/23)

Literatur

- Tumors of the Prostate. In: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Series: World Health Organization Classification of Tumors. Edited by J. N. Eble, G. Sauter, J. I. Epstein and I. A. Sesterhenn. IARC Press. Lyon, 2004.
- Epstein, J. I., Allsbrook, W. C. Jr., Amin, M. B., Egevad, L. L.*: ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005 Sep;29: 1228–42.
- Epstein, J. I., Srigley, J., Grignon, D., Humphrey, P.*: Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of prostate carcinoma: Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol.* 2008 Jan; 129(1):24–30.
- Srigley, J. R., Amin, M. B., Epstein, J. I., Grignon, D. J., Humphrey, P. A., Renshaw, A. A., Wheeler, T. M.*: Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists: Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:936–46.
- Aus, G., Abbou, C. C., Bolla, M., Heidenreich, A., Schmid H. P., van Poppel, H., Wolff, J., Zattoni, F.*: European Association of Urology: EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48:546–51.
- Boccon-Gibod, L., van der Kwast, T. H., Montironi, R., Boccon-Gibod, L., Bono, A.*: European Society of Urology; European Society of Pathology Urology Working Group: Handling and pathology reporting of prostate biopsies. *Eur Urol* 2004;46:177–81.
- Van der Kwast, T. H., Lopes, C., Santonja, C., Pihl, C. G., Neetens, I., Martikainen, P., Di Lollo, S., Bubendorf, L., Hoedemaeker, R. F.*: Members of the pathology committee of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer: Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol.* 2003;56:336–40.
- Montironi, R., Vela-Navarrete, R., Lopez-Beltran, A., Mazzucchelli, R., Bono, A.*: 2005 update on pathology of prostate biopsies with cancer. *Eur Urol.* 2006; 49: 441–7.
- Montironi, R., van der Kwast, T., Boccon-Gibod, L., Bono, A. V., Boccon-Gibod, L.*: Handling and pathology reporting of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2003;44:626–36.
- Rogatsch, H., Moser, P., Volgger, H., Horninger, W., Bartsch, G., Mikuz, G., Mairinger, T.*: Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol.* 2000 Sep;31(9): 1102–7.
- Bubendorf, L., Tapia, C., Gasser, T. H. et al.*: Ki67 labeling index in core needle biopsies independently predicts tumor-specific survival in prostate cancer. *Hum Pathol* 1998;29:949–954.
- Sebo, T. J., Cheville, J. C., Riehle, D. L., Lohse, C. M., Pankratz, V. S., Myers, R. P., Blute, M. L., Zincke, H.*: Perineural invasion and MIB-1 positivity in addition to Gleason score are significant preoperative predictors of progression after radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2002;26:431–9.
- Fromont, G., Baumert, H., Cathelineau, X., Rozet, F., Validire, P., Vallancien, G.*: Intraoperative frozen section analysis during nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study. *J Urol.* 2003; 170(5): 1843–6.
- Soloway, M. S.*: Frozen sections for positive margins? *Eur Urol.* 2006; 49(6):950–1.
- Heidenreich, A.*: Intraoperative frozen section analysis to monitor nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2006; 49(6):948–9.

U. Wagner, P. A. Diener, L. Bubendorf, Ph. Went

Harnblase

Klinische Angaben

- Zystoskopische, radiologische und klinische Befunde
- Frühere histo- und zytopathologische Diagnosen der Harnblase und ableitenden Harnwege
- Frühere Behandlungen (Operationen, Instillationstherapien (BCG, Zytostatika), Strahlentherapie, Chemotherapie)
- Besondere Risikosituationen (Anamnese, Expositionen, Infekte (z.B. Bilharziose)
- Genetische Prädisposition (z.B. HNPCC)
- Andere relevante Erkrankungen, spez. andere maligne Erkrankungen

Makroskopie

Art des Materials

- Harnblasenbiopsien
- Transurethrale Harnblasenresektate
- Zystektomie, Teilzystektomie, Harnblasendivertikulektomie
- Schnellschnitte

Harnblasenbiopsien

- Kleine papilläre Tumoren oder Biopsien aus Randzone/Tumorgrund oder Mapping der Blasenschleimhaut oder Abklärung entzündlich vs. dysplastisch
- Anzahl
- Max. Grösse

Transurethrale Harnblasenresektate

- Grössere papilläre Tumoren oder solide Läsionen
- Gewicht (Gewebemenge in 3 Dimensionen möglich, jedoch ungenau)

Zystektomien, Teilzystektomien, Divertikulektomie

- Gewebezustand: nativ/fixiert
- Zystektomie, nativ und geschlossen: mit Formalin füllen oder ventral inklusive Urethra eröffnen und aufspannen
- Teilzystektomie oder eröffnetes Präparat aufspannen und fixieren
- Masse
- Mitresezierte Organe: Ureteren, Urethra, Prostata, Uterus mit/ohne Adnexen, Vaginateil (Falls mit Uterus, diesen dorsal eröffnen)
- Vom Chirurgen speziell im Auftragsformular bezeichnete Befunde (z.B. Fadenmarkierungen)

- Tumor erkennbar: Ja/nein, solitär/mehrere (Anzahl)
 - Masse in 3 Dimensionen
 - Beschaffenheit: Ulkus/papillär-exophytisch/diffus
 - Anatomische Lage
 - Infiltrationstiefe: Befall des perivesikalen Fettgewebes?
 - Beziehung zum Resektionsrand (Abstände)
- Ureteren: tumorfrei? (Dilatation weist auf Infiltration hin)
- Urethra: tumorfrei?
- Befunde der übrigen tumorfreien Harnblase (weissliche oder rot-injizierte Schleimhautareale können auf Metaplasie oder in-situ Karzinom hinweisen)
- Befunde der allfällig mitresezierten Organe: vgl. organspezifische Register
- Präparation des perivesikalen Fettgewebes (selten Lymphknoten)
- Separat eingesandte Lymphknotenstationen: Anzahl, Grösse (tumorverdächtig?)
- Bei Bedarf Skizze/Photo zur Dokumentation erwägen

Schnellschnitte

- Ureter- und oder Urethraresektionsränder:
 - Anzahl, Masse und Markierungen
 - Tumor makroskopisch: ja/nein

Verarbeitung / Zuschnitt

Harnblasenbiopsien

- Alle Gewebeproben einbetten
- Empfohlen 3 Stufenschnitte, vG, optional dazwischen Leerschnitte (CIS häufig denudiert → Stufenschnitte)

Transurethrale Harnblasenresektate

- Alle Gewebeproben einbetten (ausser bei palliativer Resektion eines bekannten invasiven Karzinoms)

Zystektomie (Teilzystektomie, Divertikulektomie)

- Resektionsränder Ureter
- Längsschnitt durch Uretermündungen: Beziehung zum Tumor
- Resektionsrand Urethra (Querschnitt oder in Längsschnitten vollständig auflamellieren)
- Bei Teilzystektomie und Divertikulektomie: zirkulärer Resektionsrand
- Tumor:
 - Pro cm Tumordurchmesser mindestens ein Block
 - Ulkus nach TUR-B: wenn kein Tumor sichtbar, ganzes Areal einbetten um Tumorreste in der Tiefe und am Rand zu erfassen
 - Maximale Infiltrationstiefe (inkl. EVG)
 - Beziehung zur Serosa
 - Beziehung zu Resektionsrand (evtl. Tuschemarkierung)
 - Übergang zu unveränderter Mukosa
 - Von repräsentativem Tumorgewebe: EVG, AB-PAS (Karzinomvarianten)

- Übrige Harnblase:
Je mindestens eine Probe aus allen Auffälligkeiten (weissliche oder rötliche Areale) und je eine Probe aus Vorder-, Hinterwand, Seitenwand rechts und links, Trigonum und Blasendach (gleichzeitiges CIS prognoserelevant), Spezialfärbungen je nach Indikation
- Perivesikale Lymphknoten (selten nachweisbar)
- Übrige mitentfernte Organe:
 - Prostata/Samenblasen: vgl. Register Prostata
 - Urethra und Prostata: quer lamellieren, Dokumentation der periurethralen Abschnitte, bzw. der intraprostatichen Urethra (CIS, invasives Ca?) und der dorsalen Prostataanteile
 - Prostata aufarbeiten wie bei Prostatakarzinom, da in ca. 50 % gleichzeitig ein Prostatakarzinom nachweisbar (sehr oft makroskopisch nicht erkennbar) mindestens jedoch pro 1 cm Durchmesser der Prostata eine Probe
- Weitere mitresezierte Organe (vgl. entsprechende Register):
 - Dokumentation der Resektionsindikation (Fisteln, Tumoreinwachsen usw.)
 - Aufarbeitung nach Richtlinie
- Separat eingesandte Proben: z.B. Resektionsränder
- Lymphknoten, alle auffindbaren einbetten

Schnellschnitte

- Resektionsränder der Ureteren: Resektionsfläche quer (bei makroskopisch erkennbarem Tumor allenfalls längs inkl. Abstand vom Tumor zum Rand)
- Lymphknoten nicht routinemässig: Samplingproblem
- Urethrarandschnitt am Hauptpräparat: nur bei Blasenrekonstruktion
- Schnellschnitt schwierig, da oft Retraktion der Mukosa
- Alternative: Urethrarand vom Urologen separat einsenden lassen.
Präoperative Biopsien der Urethra sind besser (den Urologen empfehlen als Schnellschnittersatz)

Berichterstattung

Alle Probetypen

- **Art des Materials:** Biopsie, transurethrale Resektate, Zystektomie/Teilystektomie, Divertikulektomie (s. o.)
- **Tumortyp: Histologische Tumorklassifikation nach aktueller WHO-Klassifikation:**
 - Angabe von Subtyp bzw. Varianten von Urothelkarzinomen (z.B. mikropapilläre, «nested» oder sarkomatoide Variante). Angabe divergenter Differenzierungen (z.B. plattenepithelialer, glandulärer oder kleinzelliger Anteil)
- Grading: G1–3 gemäss WHO-Klassifikation 1973 und/oder low grade/high grade gemäss WHO-Klassifikation 2004
- Evtl. zusätzlich ältere/andere Nomenklaturen angeben (Einsender soll den Befund verstehen)
- pTNM Klassifikation nach aktueller Auflage

Alle Harnblasenbiopsien

- Tumor/Karzinom: ja/nein; falls ja:
 - Invasion (ja/nein)
 - Tumorkonfiguration: papillär, solide, flach, ulzeriert, andere
- Falls aufgrund Biopsiegrösse zuverlässig nachweisbar:
 - Anteile der Muscularis propria, wenn ja: Infiltration? Oder Lage zu Tumor (Cave: nicht jede Infiltration glatter Muskelfasern ist pT2. Isolierte glattmuskuläre Bündel existieren auch in der Lamina propria). Falls Invasion der Lamina propria, aber keine muskulären Wandanteile vorhanden: pT1 (mindestens). Zusätzlich Kommentar
 - Angrenzendes flaches Urothel (dysplastisch? denudiert?)
 - Gefässinvasion: ja/nein (evtl. immunhistochemisch absichern)
- Nicht neoplastische Veränderungen: Entzündung, Ulkus, u.a.
- Entnahmeartefakte wenn stark ausgeprägt (Aussage über die Biopsiequalität)

Transurethrale Harnblasenresektate

- Tumor/Karzinom: ja/nein; falls ja:
 - Invasion (ja/nein) und Invasionsausmass und -tiefe
 - Tumorkonfiguration: papillär, solide, flach, ulzeriert, andere
 - Anteile der Muscularis propria nachgewiesen? Wenn ja: Infiltration? oder ev. Lage zu Tumor (Cave: nicht jede Infiltration glatter Muskelfasern ist pT2). Falls Invasion der Lamina propria, aber keine muskulären Wandanteile vorhanden: pT1 (mindestens). Zusätzlich Kommentar

- Gefässinvasion wenn möglich: Lymph- oder Blutgefässe (ja/nein), (evtl. immunhistochemisch absichern)
- Angrenzendes flaches Urothel: Urotheliales CIS, Dysplasie, normal oder denudiert
- Nicht neoplastische Veränderungen: Entzündung, Ulkus, u. a.
- Entnahmeartefakte (thermische) erwähnen (Qualität der Resektion)

Zystektomien/Teilzystektomien

- Tumor/Karzinom (ja/nein), unifokal/mehrere (Anzahl)
- Tumortyp (s. o.) und Tumorkonfiguration: papillär, solide, flach, ulzeriert, andere
- Urotheliales CIS/Dysplasie high grade: ja/nein, isoliert oder begleitend bei Karzinom, Ausdehnung/Resektionsrand
- Invasion: ja/nein; Invasionstiefe: Stroma (Ausmass), Muscularis propria (innere/äussere Hälfte), Fettgewebe (makroskopisch/mikroskopisch), organ-überschreitend
- Resektionsränder: Tumordinfiltration? oder min. Tumorabstand zum Resektionsrand und jeweilige anatomische Lokalisation
- Invasion in mitresezierte Organe
- Gefässinvasion: Lymphgefässe oder Blutgefässe (ja/nein)
- Resektionsränder der Urethra/Ureteren: Tumor- und dyslasiefrei? Wenn nein: welche Ränder befallen?
- Lymphknoten
 - Anzahl befallene/tumorfremie Lymphknoten
 - Durchmesser der grössten Metastasen
 - Extrakapsuläre Ausbreitung (ja/nein)
- Veränderungen nach vorangegangener Therapie: Ulkus, Entzündung
- Relevante übrige Diagnosen der Harnblase
- Relevante Diagnosen der mitresezierten Organe, insbes. Prostata (Kriterien vgl. andere Register)
- pTNM-Klassifikation

Schnellschnitte

- Resektionsränder der Ureteren und Urethrarandschnitt:
 - Karzinom oder CIS: ja/nein. Keine Dysplasiegrade angeben, da nicht zuverlässig am Gefrierschnitt
- Urethrarandschnitt am Hauptpräparat im Schnellschnitt schwierig (präoperative Biopsien der Urethra)

Nierenbecken und Ureter

Klinische Angaben

- Radiologische und klinische, evtl. zystoskopische Befunde
- Frühere histo- und zytopathologische Diagnosen der Harnblase und ableitenden Harnwege
- Frühere Behandlungen (Operationen, Instillationstherapien (BCG, Zytostatika), Strahlentherapie, Chemotherapie)
- Besondere Risikosituationen (Anamnese, Medikamente, Expositionen, Infekte)
- Genetische Prädispositionen (z.B. HNPCC)
- Andere relevante Erkrankungen, insbesondere andere maligne Erkrankungen

Makroskopie

Art des Materials

- Biopsie aus Ureter oder Nierenbecken
- Ureter Teil-/ Segmentresektat
- Nephrektomie, Nephro-Ureterektomie (Nierenbeckentumor üblicherweise mit Ureter), partielle Nephrektomie
- Schnellschnitte
- Seitenangabe: rechts/links/nicht spezifiziert

Biopsien aus Ureter oder Nierenbecken

- Biopsien von Ureter oder Nierenbecken sind kleine, endoskopisch entnommene Biopsien
- Anzahl
- Max. Grösse

Resektate

- Gewebezustand: nativ/fixiert
- Präparation der Niere vor Dissektion: wie bei Tumornephrektomie halbieren, Hilus intakt belassen. Nierenbecken-Kelch-System dadurch gut einsehbar. Gefässe beachten, falls unerwartet Nierenzellkarzinom
- Ureter mit Tumor: Querschnitte
- Masse des Präparates
- Blasenmanschette am Ureter distal mitreseziert?
- Dilatation von Nierenbecken und/oder Ureter
- Evtl. mitresezierte Organe: Nephrektomie mit Nebenniere
- Vom Chirurgen speziell im Auftragsformular bezeichnete Befunde (z.B. Fadenmarkierungen)

- Tumor erkennbar: ja/nein, solitär/mehrere (Anzahl)
 - Masse in 3 Dimensionen
 - Beschaffenheit: papillär-exophytisch/solide-knotig/Ulkus/diffus
 - Anatomische Lage
 - Nierenbeckentumor, Infiltrationstiefe: peripelvines Fettgewebe/Nierenparenchym/perirenales Fettgewebe/andere Organe
 - Uretertumor, Infiltrationstiefe
 - Dilatation von Nierenbecken/Ureter?
 - Lage zum Resektionsrand (Abstände): Ureter distal, Blasenmanschette, Weichteilresektionsrand Ureter/Nierenbecken, bei Nephrektomie Hilus-Resektionsrand und perirenal Weichteilresektionsrand
- Andere Befunde in Niere oder Ureter
- Befunde der allfällig mitresezierten Organe inkl. Präparation des Fettgewebes (Nebenniere, Fettgewebe, Lymphknoten), separat eingesandte Lymphknoten

Schnellschnitte

- Ureterresektionsränder:
 - Masse und Markierungen
 - Tumor makroskopisch: ja/nein

Verarbeitung/Zuschnitt

Alle Biopsien aus Ureter oder Nierenbecken

- Alle Gewebeproben einbetten
- Empfohlen 3 Stufenschnitte, vG, optional dazwischen Leerschnitte (CIS häufig denudiert → Stufenschnitte)

Resektate

Uretertumor

- Resektionsränder Ureter
- Resektionsrand Blasenmanschette, falls vorhanden
- Weichteilresektionsrand (lateral) des Ureters (Ureter Querschnitte, Rand evtl. Tusche markieren)
- Tumor (pro cm mind. ein Block):
 - Maximale Infiltrationstiefe (inkl. EVG) auf Querschnitten
 - Bezug/Abstand zu Resektionsrand (evtl. Tuschemarkierung)
 - Übergang zu unveränderter Mukosa
 - Von repräsentativem Tumorgewebe: EVG, AB-PAS (Karzinomvarianten)
- Proben aus tumorfreien Ureterabschnitten
- Niere, falls mitentfernt: Nierenbeckentumor, Sampling siehe unten
- Separat eingesandte Lymphknotenstationen

Nierenbeckentumor

- Resektionsrand Ureter
- Resektionsrand Hilusgefäße
- Weichteilresektionsrand des Nierenbeckens (evtl. Tuschemarkierung)
- Bei massiver Niereninfiltration: Resektionsrand perirenal/Nierenkapsel (vgl. Register Nierentumoren)
- Tumor (pro Tumor cm mind. ein Block):
 - Alle auffälligen Bereiche
 - Maximale Infiltrationstiefe (inkl. EVG)
 - Beziehung zu Niere: Infiltration?
 - Übergang zu unveränderter Mukosa
 - Falls mehrere Tumoren: von allen Gewebeproben einbetten
 - Von repräsentativem Tumorgewebe: EVG, AB-PAS (Karzinomvarianten)
- Proben aus tumorfreiem Nierenbecken (inkl. PAS)
- Nierenparenchym (inkl. PAS, optional weitere Spezialfärbungen)
- Lymphknoten am Hilus (selten)
- Separat eingesandte Lymphknotenstationen
- Weitere mitresezierte Organe:
 - Dokumentation der Resektionsindikation (Fisteln, Tumoreinwachsen usw.)
 - Aufarbeitung nach Richtlinie (s. jeweiliges Kapitel)
 - Separat eingesandte Proben (z.B. Resektionsränder)

Schnellschnitte

- Resektionsränder des Ureters: Resektionsfläche quer (bei makroskopisch erkennbarem Tumor allenfalls längs inkl. Abstand vom Tumor zum Rand)
- Lymphknoten nicht routinemässig, Samplingproblem

Berichterstattung

Alle Probetypen

- **Art des Materials:**

- Biopsie aus Ureter oder Nierenbecken
- Ureter Teil-/Segmentresektat
- Nephrektomie, Nephro-Ureterektomie, partielle Nephrektomie
- Schnellschnitt (sowie Seitenangabe: rechts/links/nicht spezifiziert) (s. o.)

- **Tumortyp:**

- **Histologische Tumorklassifikation nach aktueller WHO-Klassifikation:**
Angabe von Subtyp bzw. Varianten von Urothelkarzinomen (z.B. mikropapilläre, «nested» oder sarkomatoide Variante). Angabe divergenter Differenzierungen (z.B. plattenepithelialer, glandulärer oder kleinzelliger Anteil)
- Grading: G1–3 gemäss WHO-Klassifikation 1973 und/oder low grade/high grade gemäss WHO-Klassifikation 2004
- Evtl. zusätzlich ältere/andere Nomenklaturen angeben (Einsender soll den Befund verstehen)
- pTNM Klassifikation nach aktueller Auflage
- Nebenbefunde, falls vorhanden

Biopsien aus Ureter und Nierenbecken

- Tumor/Karzinom: ja/nein; falls ja:
 - Tumorkonfiguration: papillär, solide, flach, ulzeriert, andere
 - Invasion (ja/nein)
- Falls aufgrund Biopsiegrösse zuverlässig nachweisbar:
 - Anteile der Muscularis propria, wenn ja: Infiltration? oder Lage zu Tumor (Cave: nicht jede Infiltration glatter Muskelfasern ist pT2. Isolierte glattmuskuläre Bündel existieren auch in der Lamina propria). Falls Invasion der Lamina propria, aber keine mukulären Wandanteile vorhanden: pT1 (mindestens). *Zusätzlich Kommentar.*
 - Angrenzendes flaches Urothel (dysplastisch? denudiert?)
 - Gefässinvasion: ja/nein (evtl. immunhistochemisch absichern)
- Nicht neoplastische Veränderungen: Entzündung, Ulkus, u.a.
- Entnahmeartefakte: Epithel denudiert etc. (wenn stark ausgeprägt Aussage über die Biopsiequalität)
- pTNM Klassifikation

Resektate:**Uretertumor**

- Tumor/Karzinom (ja/nein), unifokal/mehrere (Anzahl)
- Tumortyp (s.o.) und Tumorkonfiguration: papillär, solide, flach, ulzeriert, andere
- Invasion (ja/nein); Invasionstiefe: Stroma (Ausmass), Muscularis propria, Fettgewebe
- Gefässinvasion in Lymph-/Blutgefässe (ja/nein)
- Resektionsränder: Tumordinfiltration? oder min. Tumorabstand zum Resektionsrand in mm und jeweilige anatomische Lokalisation (endständig oder zu den Weichteilen, zur Blasenmanschette)
- Urotheliales CIS/Dysplasie high grade: ja/nein, isoliert oder begleitend bei Karzinom, Ausdehnung/Resektionsrand
- Nicht neoplastische Veränderungen: Hydrourether, Entzündung usw.
- Lymphknoten
 - Anzahl befallene/tumorfremie Lymphknoten
 - Durchmesser der grössten Metastasen
 - Extrakapsuläre Ausbreitung (ja/nein)
- Relevante Diagnosen der mitresezierten Organe insbesondere Niere
- pTNM-Klassifikation

Nierenbeckentumor

- Tumor/Karzinom (ja/nein), unifokal/mehrere (Anzahl)
- Tumortyp (s.o.) und Tumorkonfiguration: papillär, solide, flach, ulzeriert, andere
- Invasion (ja/nein)
 - Invasionstiefe: Stroma, muskuläre Wandschichten, Fettgewebe (makroskopisch/mikroskopisch)
 - Invasion in mitresezierte Organe insbesondere Nierenparenchym, perirenales Fettgewebe
- Gefässinvasion in Lymph-/Blutgefässe (ja/nein)
- Resektionsränder: Tumordinfiltration? oder min. Tumorabstand zum Resektionsrand in mm und jeweilige anatomische Lokalisation
- Urotheliales CIS/Dysplasie high grade: ja/nein, isoliert oder begleitend bei Karzinom, Ausdehnung/Resektionsrand
- Lymphknoten
 - Anzahl befallene/tumorfremie Lymphknoten
 - Durchmesser der grössten Metastasen
 - Extrakapsuläre Ausbreitung (ja/nein)
- Relevante Diagnosen der mitresezierten Organe insbesondere Ureter (Entzündung, Hydroureter, etc.)
- pTNM-Klassifikation

Immunhistochemische und molekulargenetische Untersuchungen (fakultativ)

Jede immunhistochemische Untersuchung soll im Bericht erwähnt werden. Ob mit Hilfe der Zusatzuntersuchungen zu den konventionell morphologischen Befunden zusätzliche diagnostische Gesichtspunkte oder Absicherungen zu erwarten sind muss der beurteilende Pathologe entscheiden:

- Zytokeratin20 (urotheliale Schichtung/Dysplasie)
- p53 (Dysplasie (low grade) vs. CIS/inv. Urothelkarzinom)
- Gefäße, Nachweis von Gefäßeinbrüchen: Faktor VIII, CD31 oder CD34 und/oder D2-40 für Lymphgefäße
- CK7/PSA/PSAP: DD Urothelkarzinom vs. wenig differenziertes Adenokarzinom der Prostata
- Zytokeratine und andere Marker zur Abgrenzung wenig differenziertes Urothelkarzinom vs. anderes wenig differenziertes Karzinom, resp. wenig differenzierter Tumor
- Prostata, Differentialdiagnose PIN vs. PCA (vgl. Register Prostata). Basalzellen (p63/CK5/6). AMACR: karzinom-verdächtige Drüsen)

Neben rein diagnostischen Zusatzuntersuchungen können auch prognose-relevante Marker indiziert oder verlangt sein. Die Zusammensetzung diesbezüglicher Markerprofile ist im Fluss und richtet sich nach aktueller Literatur. Von solchen Profilen abhängige adjuvante Therapien sind denkbar (wie z. B. Herceptin bei HER2 positiven Mammakarzinomen):

Beispiel: Ki67 Labeling Index und Mcm2 (Proliferations- und Prognosemarker)

Molekularpathologische Zusatzuntersuchungen finden z. Z. v. a. in der Zytologie Anwendung:

- UroVysion (*Abbott*): An zytologischem Material zur Evaluation des Rezidivrisikos bei Frühstadium des Urothelkarzinoms, detailliert im Zytologie Kapitel (Register 4)

Nicht neoplastische Läsionen:

Nicht durch neoplastische Veränderungen gegebene Operationsindikation.

Beispiel:

- Stenose vom pyeloureteralen Übergang: exzentrisch trichterförmiges Exzistat: distaler RR, Längsschnitt mit Stufen, EvG (muskuläre Wandhypertrophie und Fibrose)
- Hydronephrotische Sackniere mit chronisch rezidivierender Pyelonephritis bei Lithiasis, pyeloureteralem Reflux

Operationsindikation und Diagnose mit jeweils geeigneten Zusatzfärbungen absichern. V. a. bei fehlendem Korrelat zur Klinik muss ein neoplastisches Geschehen gegebenenfalls mit Erstellen zusätzlicher Paraffinblöcke und Stufenschnitte ausgeschlossen werden. Z.B. kann ein Carcinoma in situ weitgehend abgeschilfert sein und die begleitende Entzündung dadurch fehlgedeutet werden.

Checkliste: Harnblase

Art des Materials:

- Biopsie
- Transurethrale Resektate
- (Teil-)Zystektomie, Schnellschnitt

Tumortyp:

- Aktuelle WHO Klassifikation

Differenzierungsgrad:

- Gut (WHO 1973)
- Mittel (WHO 1973)
- Wenig (WHO 1973)
- Low grade (WHO 2004)
- High grade (WHO 2004)

Infiltrationstiefe:

- Makro- und mikroskopisch

Gefässinvasion:

- Lymphgefässe ja nein
- Blutgefässe ja nein

Resektionsränder:

- Tumorinfiltration
 oder
- Abstand/Lokalisation

Lymphknoten:

- Anzahl
- Metastasendurchmesser
- Perinodale Ausbreitung

Diagnosen der übrigen Harnblase:

- Insbesondere CIS/high-grade Dysplasie

Diagnosen der übrigen Organe:

- Insbesondere Prostata (gemäss separaten Registern)

- pTNM-Klassifikation

Checkliste: Nierenbecken und Ureter

Art des Materials:

- Biopsie
- Ureterresektat
- Nephrektomie (partiell)
- Schnellschnitt
- Seitenangabe

Tumortyp:

- Aktuelle WHO Klassifikation

Differenzierungsgrad:

Differenzierungsgrad:

- Gut (WHO 1973)
- Mittel (WHO 1973)
- Wenig (WHO 1973)
- Low grade (WHO 2004)
- High grade (WHO 2004)

Infiltrationstiefe:

- Makro- und mikroskopisch

Gefässinvasion:

- Lymphgefäße ja nein
- Blutgefäße ja nein

Resektionsränder:

- Tumorinfiltration oder Abstand/Lokalisation

Lymphknoten:

- Anzahl
- Metastasendurchmesser
- Perinodale Ausbreitung

Diagnosen der übrigen abl. Harnwege:

- Insbesondere CIS/Dysplasie high grade

Diagnosen der übrigen Organe:

- Insbesondere Niere (gemäss separaten Registern)

- pTNM-Klassifikation

Diagnosebeispiele

Harnblasenbiopsien

Harnblasenbiopsie Seitenwand links:
Carcinoma in situ des Urothels (high grade, pTis).
Kein invasives Wachstum nachweisbar

Transurethrale Harnblasenresektate:

TUR-Blase:
Nicht invasives, papilläres, mässig differenziertes Urothelkarzinom (low grade nach WHO). Tumorfremie Anteile der muskulären Blasenwand
TNM Klassifikation (2009): pTa G2 (WHO 2004: Low grade)

Zystektomien/Teilzystektomien

Zystoprostatektomie:
Ulzeriertes, wenig differenziertes, solides Urothelkarzinom der linken Seitenwand. Beginnende Infiltration der muskulären Blasenwand (innere Hälfte) sowie Infiltration und Stenosierung des linken Ureterostiums. Resektion vollständig.
Keine Gefässinvasion

Multifokales urotheliales Carcinoma in situ nachgewiesen in Trigonum, Blasenboden und -dach. Ureter und Urethra Resektionsränder ohne Dysplasie. Dilatation des linken Ureters. Tumorfremies perivesikales Fettgewebe mit Nachweis zwei tumorfremier Lymphknoten

Tumorfremie Prostata mit ausgeprägter myoglandulärer Hyperplasie. Tumorfremie Samenblasen und Ductus deferens Teilstücke

pT2a pN0(0/2) G3 L0 V0

Kommentar: Das Karzinom wurde vollständig entfernt mit einem Abstand zum perivesikalen Resektionsrand von 1,8 cm (links lateral)

Resektate Ureter und Nierenbecken

Nephrektomie rechts:
Nicht invasives, papilläres, mässig differenziertes Urothelkarzinom des Nierenbeckens. Grösster Tumordurchmesser 5 cm. Resektion vollständig

Dilatation des entzündlich veränderten Nierenbeckens. Flaches Urothel ohne Dysplasie. Tumorfremies Nierenparenchym mit zahlreichen pyelonephritischen Narben.

TNM Klassifikation (2009): pTa G2 (WHO 2004: Low grade)

Literatur

- Eble, J., Sauter, G., Epstein, J., Sesterhenn, I.*: WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2004.
- Mostofi, F.K., Sobin, L.H., Torloni, H.*: Histological typing of urinary bladder tumours., vol. 10. Geneva: WHO, 1973.
- Sobin, L.H., Wittekind, C.*: TNM Classification of Malignant Tumours (6th edition). New York: Wiley-Liss; 2002.
- American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer, 6th ed. New York: Springer; 2002.
- Murphy, W.M., Grignon, D.J., Perlman, E.J.*: AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4, Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures. 2004.
- College of American Pathologists: Cancer Protocols and Checklists: Urinary Bladder, Renal Pelvis, Ureter, 2005. www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/2005/urbladder05_pw.pdf
- Standards and Datasets for Reporting Cancers: Dataset for tumours of the urinary collecting system (Renal pelvis, ureter, bladder and urethra) 2007, The Royal College of Pathologists, Coordinators: Dr. Patricia Harnden, St. James's University Hospital, Leeds; Professor Richard Ball, Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich; Dr Alex Freeman, University College London. www.rcpath.org/resources/pdf/G044TumoursUrinaryCollectingSystemFINAL.pdf
- Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Final Anatomic Diagnosis Checklist. Urinary Bladder Neoplasm and Renal Pelvis Ureter. www.adasp.org/checklists/checklists/urinary%20bladder%20-%20checklist%20-%20v1.1.pdf
www.adasp.org/checklists/checklists/renal%20pelvis%20ureter%20-%20checklist%20-%20v1.1.pdf
- Parkinson, M.C., Fisher, C.*: Gross examination of bladder specimens. J Clin Pathol 1991;44:890–895.
- Murphy, W.M.*: ASCP survey on anatomic pathology examination of the urinary bladder. Am J Clin Pathol 1994;102:715–723.
- Recommendations for the reporting of urinary bladder specimens containing bladder neoplasms. Association of directors of anatomic and surgical pathology. Hum Pathol 1996;8:751–753.
- Recommendations for the reporting of urinary bladder specimens containing bladder neoplasms. Association of directors of anatomic and surgical pathology. Comment. Hum Pathol 1997;3:389.
- Epstein, J.I., Amin, M.B., Reuter, V.R., Mostofi, F.K., and the bladder Consensus Conference Committee*: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol, 1998;22:1435–1448.
- Shariat, S.F., Karakiewicz, P.I., Palapattu, G.S., Amiel, G.E., Lotan, Y., Rogers, C.G., Vazina, A., Bastian, P.J., Gupta, A., Sagalowsky, A.I., Schoenberg, M., Lerner, S.P.*: Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. Clin Cancer Res. 2006 Nov 15;12(22):6663–76.
- Wissenschaftlich begründete Leitlinien für Diagnostik und Therapie. www.leitlinien.net.
- Ruffion, A., Manel, A., Massoud, W., Decaussin M, Berger, N., Paparel, P., et al.*: Preservation of prostate during radical cystectomy: evaluation of prevalence of prostate cancer associated with bladder cancer. Urology 2005;65:703–707.
- Sylvester, R.J., van der Meijden, A.P., Oosterlinck, W., Witjes, J.A., Bouffoux, C., Denis, L., et al.*: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49:466–475.
- Tosoni, I., Wagner, U., Sauter, G., Egloff, M., Knönagel, H., Alund, G., Bannwart, F., Mihatsch, M.J., Gasser, T.C., Maurer, R.*: Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. BJU Int. 2000 Jan;85(1):48–53.
- Bostwick, D.G., Mikuz, G.*: Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. Virchows Arch 2002;441:109–116.

- Holmang, S., Hedelin, H., Anderstrom, C., Holmberg, E., Busch, C., Johansson, S.L.:* Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol* 1999;162:702–707.
- Alsheikh, A., Mohamedali, Z., Jones, E., Masterson, J., Gilks, C.B.:* Comparison of the WHO/ISUP classification and cytokeratin 20 expression in predicting the behavior of low-grade papillary urothelial tumors. *World/Health Organization/International Society of Urologic Pathology. Mod Pathol* 2001;14:267–272.
- Hofmann, T., Knüchel-Clarke, R., Hartmann, A., Stöhr, R., Tilki, D., Seitz, M., et al.:* Clinical implications of the 2004 WHO histological classification of non-invasive tumours of the urinary bladder. *EAU EBU Update* 2006; Series 4: 83–95.
- Holmang, S., Andius, P., Hedelin, H., Wester, K., Busch, C., Johansson, S.L.:* Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 2001;165:1124–1128.
- Montironi, R., Lopez-Beltran, A.:* The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. *Int J Surg Pathol* 2005;13:143–153.
- Harland, S.J., Charig, C.R., Highman, W., Parkinson, M.C., Riddle, P.R.:* Outcome in carcinoma in situ of bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *Br J Urol* 1992;70:271–275.
- Kirkali, Z., Chan, T., Manoharan, M., Algaba, F., Busch, C., Cheng, L., et al.:* Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66:4–34.
- Lotan, Y., Gupta, A., Shariat, S.F., Palapattu, G.S., Vazina, A., Karakiewicz, P.I., et al.:* Lympho-vascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:6533–6539.
- Simon, R., Atefy, R., Wagner, U., Forster, T., Fijan, A., Bruderer, J., Wilber, K., Mihatsch, M.J., Gasser, T., Sauter, G.:* HER-2 and TOP2A coamplification in urinary bladder cancer. *Int J Cancer*. 2003 Dec 10;107(5):764–72.
- Fleischmann, A., Thalmann, G.N., Markwalder, R., Studer, U.E.:* Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2358–65.
- Yurakh, A.O., Ramos, D., Calabuig-Fariñas, S., López-Guerrero, J.A., Rubio, J., Solsona, E., Romanenko, A.M., Vozianov, A.F., Pellin, A., Llombart-Bosch, A.:* Molecular and immunohistochemical analysis of the prognostic value of cell-cycle regulators in urothelial neoplasms of the bladder. *Eur Urol*. 2006 Sep;50(3):506–15; discussion 515.
- Burger, M., Denzinger, S., Hartmann, A., Wieland, W.F., Stoehr, R., Obermann, E.C.:* Mcm2 predicts recurrence hazard in stage Ta/T1 bladder cancer more accurately than CK20, Ki67 and histological grade. *Br J Cancer*. 2007 Jun 4;96(11):1711–5. Epub 2007 May 15.
- Margulis, V., Shariat, S.F., Ashfaq, R., Sagalowsky, A.I., Lotan, Y.:* Ki-67 is an independent predictor of bladder cancer outcome in patients treated with radical cystectomy for organ-confined disease. *Clin Cancer Res*. 2006 Dec 15;12(24):7369–73.
- Batata, M.A., Withmore, W.F., Hilaris, B.S., Tokita, N., Grabstald, H.:* Primary carcinoma of the ureter: a prognostic study. *Cancer* 1975; 35:1626–32.
- Hall, M.C., Womack, S., Sagalowsky, A.I., Carmody, T., Erickstad, M.D., Roehrborn, C.G.:* Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998;52:594–601.
- Millan-Rodriguez, F., Chechile-Toniolo, G., Salvador-Bayarri, J., Huguete-Perez, J., Vicente-Rodriguez, J.:* Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol* 2000;164:1183–7.
- Munoz, J.J., Ellison, L.M.:* Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000;164:1523–5.

H. Hopfer, S. Rotman, H. Moch

Nieren

Eigennieren

Für alle Eigennierenbiopsien ist eine Tripeldiagnostik (d.h. Lichtmikroskopie, Immunhistochemie/Immunfluoreszenz und Elektronenmikroskopie) anzustreben.

Klinische Angaben

- Kinische Fragestellung und Verdachtsdiagnose
- Symptomatik (z.B. nephrotisches Syndrom)
- Familiäre Nierenerkrankungen (wenn bekannt)
- Blutdruck
- Diabetes mellitus
- andere relevante Erkrankungen (z.B. SLE, Virushepatitis, Tumorerkrankungen, etc.)
- Serumkreatinin bzw. Kreatinin-Clearance
- Urinbefund (Proteinurie, Hämaturie, etc.)
- Antikörper-Befunde (z.B. ANCA, ANA, etc.) und andere relevante Laborparameter
- Medikamente

Makroskopie

Biopsietyp

- Nadelbiopsie
- Chirurgische Messerbiopsie
- (Teil-)Nephrektomie

Nadelbiopsien

- Anzahl Stanzen
- Länge jeder Stanze
- Aufteilung für Lichtmikroskopie, Immunhistochemie/Immunfluoreszenz und Elektronenmikroskopie (Größenangabe der Fragmente)

(Teil-)Nephrektomie

- Beschreibung analog zu Tumornephrektomien, besonderes Augenmerk auf Oberfläche, Breite der Nierenrinde, Mark-Rindengrenze, Form und Farbe der Papillen, Nierenbecken- und Kelchsystem, Konkrement, Nierenarterie und Vene
- Herdbefunde extra beschreiben

Verarbeitung/Zuschnitt

Nadelbiopsien

- Gewebezustand: nativ oder fixiert
- Material für Lichtmikroskopie und ggf. Immunhistochemie: Einbettung in einem Block
 - Fixation in gepuffertem Formalin
 - Streckung und Fixation der Stenzen in Gaze
 - Serienschnitte (2 μ m) mit Spezialfärbungen (mindestens PAS und Trichrom-Färbung (z.B. SFOG), nach Möglichkeit zusätzliche HE, EVG, Versilberung, (z.B. Methanamin, Jones). 1–2 Serienschnitte pro Objektträger aufziehen
 - Bei Immunhistochemie an Paraffin weitere Serienschnitte für IHC
- Material für Immunfluoreszenz: Block für Cryoschnitte herstellen
 - Serienschnitte (4–5 μ m) für Immunfluoreszenz-Färbungen herstellen, je 1 HE und nach Möglichkeit 1 PAS färben
- Material für Elektronenmikroskopie: Einbettung in 1 oder mehreren Blöcken, max. Kantenlänge der Gewebestücke 1 mm

(Teil)Nephrektomien

- Gewebezustand: nativ oder fixiert
- Material für die Lichtmikroskopie und ggf. Immunhistochemie
 - 2–3 repräsentative Blöcke mit Rinde, Mark und Papille, 1 Block mit Spezialfärbungen (HE, PAS, SFOG, EVG)
 - Herdbefunde zusätzlich zuschneiden (HE)
 - Grosse Arterien- und Venenäste zuschneiden (HE, EVG)
 - Nierenbecken und Ureter zuschneiden (HE)
- Material für die Immunfluoreszenz (optional): 1 repräsentativer Kryoblock
- Material für die Elektronenmikroskopie (optional): Einbettung in 1 oder mehreren Blöcken, max. Kantenlänge der Gewebestücke 1 mm

Berichterstattung

- Diagnosen orientiert an WHO bzw AFIP (empfohlen)
- Angabe, ob Biopsie repräsentativ (empfohlen)
- Angaben zum Ausmass irreversibler Schäden wie verödete Glomeruli, interstitielle Fibrose, Tubulusatrophie, Ausmass der Intima-fibrose wenn mehr als gering (empfohlen)
- Angabe von gängigen Klassifikationen (z.B. ISN/RPS Lupus-Klassifikation) (empfohlen)
- Dokumentation der IF/IHC-Untersuchung mit Angabe positiver und negativer Befunde inklusive Verteilungsmuster (empfohlen)

Immunhistologie

Nadelbiopsien

- Immunhistochemie an Paraffinschnitten: Immunhistochemie für IgA, IgG, IgM, C3, nach Möglichkeit zusätzlich Fibrinogen, C5-9 und C1q
- Immunfluoreszenz an Kryoschnitten: Immunfluoreszenz für IgA, IgG, IgM, C3, nach Möglichkeit zusätzlich Fibrinogen, C5-9, C1q, kappa- und lambda-Leichtketten

(Teil)Nephrektomien

- Bei auffälligem glomerulären lichtmikroskopischen Befund wie an Stanzbiopsien
- Bei relevanten chronischen Schäden wie verödeten Glomeruli > 10 %, interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie > 20 % (empfohlen)

Elektronenmikroskopie

Nadelbiopsien (empfohlen)

- Herstellung von Semidünnschnitten
- Pro Fall 1–2 Glomeruli mikroskopieren und fotografisch dokumentieren

(Teil)Nephrektomie

- Bei auffälligem glomerulären lichtmikroskopischen Befund, wenn die Diagnose nach Durchführung der Immunhistologie nicht zuverlässig gestellt werden kann (empfohlen)

Diagnosebeispiele

Nadelbiopsien

Beispiel 1:

- Niere: mittelschwere mesangioproliferative Glomerulonephritis vom IgA-Typ mit segmentaler Sklerose in 2/16 Glomeruli. Mittelschwere Arteriosklerose. Mittelschwere interstitielle Fibrose mit Tubulusatrophie (30–40%)

Oxford-Klassifikation: M1 S1 E0 T1

Beispiel 2:

Niere: akute interstitielle Nephritis, Plasmazell-reich

Nephrektomie

Beispiel 3:

Niere: schwere abszedierende Pyelonephritis. Mittelschwere Hydronephrose bei Nachweis von multiplen Konkrementen im Nierenbecken

Nierentransplantate

In der Frühphase nach Transplantation (bis 6. Monat) ist für alle Nierentransplantatbiopsien mindestens eine Immunhistochemie/Immunfluoreszenz für Komplement C4d und der SV40-Nachweis erforderlich. Für diagnostische Biopsien nach dem 6. Monat ist eine Tripel-Diagnostik anzustreben, insbesondere bei Patienten mit unklarer Proteinurie und Hämaturie.

Klinische Angaben

- Zeitpunkt und Anzahl der Transplantation(en)
- Grunderkrankung
- Aktuelle Basisimmunsuppression
- Abstossungstherapie unmittelbar vor Biopsie
- Blutdruck
- Proteinurie
- Serumkreatinin
- Angabe zu Infektionen zum Zeitpunkt der Biopsie bzw. im Monat vorher
- Andere relevante Angaben (z.B. Obstruktion, Arterienstenose, etc.)

Makroskopie **Biopsietyp**

- Nadelbiopsie
- Chirurgische Messerbiopsie
- Transplantatnephrektomie
- Beschreibung wie für Eigennieren beschrieben

Verarbeitung/Zuschnitt

- Wie für Eigennieren beschrieben
- Bei Transplantatnephrektomien empfiehlt es sich, den Gefässstiel als Block herauszuschneiden und senkrecht aufzulammelieren

Berichterstattung

- Verwendung von Diagnoseformulierungen, die von den Klinikern verstanden werden, d. h. die/der Kliniker/in muss wissen, welche Läsion sich hinter welcher Diagnoseformulierung verbirgt
- Bei Verwendung der Banff-Klassifikation Angabe der Lesion-Scores
- Angaben zum Ausmass irreversibler Schäden wie verödete Glomeruli, interstitielle Fibrose mit Tubulusatrophie (empfohlen)
- Dokumentation der IF/IHC-Untersuchung mit Angabe positiver und negativer Befunde inklusive Verteilungsmuster

Immunhistologie

Nadelbiopsien

- Immunhistochemie an Paraffinschnitten: Immunhistochemie für C4d, SV40, IgA, IgG, IgM, C3, nach Möglichkeit zusätzlich Fibrinogen, C5–9
- Immunfluoreszenz an Kryoschnitten: Immunfluoreszenz für C4d, HLA-DR (optional), IgA, IgG, IgM, C3, nach Möglichkeit zusätzlich Fibrinogen, C5–9

Transplantatnephrektomien

- Wie Nadelbiopsien (empfohlen)

Elektronenmikroskopie

- Nadelbiopsien (empfohlen bei diagnostischen Biopsien >6 Monate nach Transplantation, bei relevanter Proteinurie und/oder Hämaturie)
- Wie bei Eigennieren
- Zusätzliche Untersuchung der peritubulären Kapillaren
- Transplantatnephrektomien (fakultativ, wenn Fragen offen bleiben)

Diagnosebeispiele

Nadelbiopsien

Beispiel 1:

Niere: schwere diffuse interstitiell-zelluläre Abstossung. Geringe Arteriolsklerose. Minimale interstitielle Fibrose mit Tubulusatrophie (<5 %).

Beispiel 2:

Niere: mittelschwere Arteriolsklerose, vorwiegend vom Calcineurinhemmer-assoziierten Typ. Mittelschwere interstitielle Fibrose mit Tubulusatrophie (30 %).

Transplantatnephrektomie

Beispiel 3:

Niere: explantierte Transplantatniere mit akuter und chronischer humoraler Abstossung: infiltrative und proliferative Transplantatvaskulopathie mit intravasaler Thrombenbildung, schwere Transplantatglomerulopathie, Kapillaritits der PTC und Vielschichtigkeit der Basalmembranen peritubulärer Kapillaren, diffus C4d positiv. Schwere interstitielle Fibrose mit Tubulusatrophie (60–70 %).

Literatur

Renal Disease. Classification and Atlas of Glomerular Diseases, Second Edition. Edited by *J. Churg, J. Bernstein, R.J. Glassock*. Igaku-Shoin, New York, 1995.

Atlas of Nontumor Pathology. Non-Neoplastic Kidney Diseases. First Series, Fascicle 4. By *V.D. D'Agati, J.C. Jennette, F.G. Silva*. ARP Press, Silver Spring, Maryland, 2005.

Surgical Pathology Dissection. An Illustrated Guide. Chapter 29: Kidney. By *R.H. Hruban, W.H. Westra, T.H. Phelps, C. Isacson*. Springer, New York, 1996.

M.J. Mihatsch, M. Mayr, H. Hopfer: Worauf ist bei einer Nierenbiopsie zu achten? Internistische Praxis 49:491–504, 2009.

S. Rotman et al.: Le rôle du pathologiste dans la pathologie rénale. Revue médicale suisse 119, 2007.

Nierentumoren

Klinische Angaben

- Klinische Fragestellung und Verdachtsdiagnose
- Seitenangabe
- Relevante Vorerkrankungen, Therapien, bildgebende Diagnostik

Makroskopie

- Gewebszustand: fixiert (wie?)/nativ/intakt oder eingeschnitten
- Total- oder Teilresektat, Tumorenukleat
- Seitenlokalisierung/Grösse
- Anhängende Gewebe: Ureter, peripelvines Fettgewebe, Nebenniere, hiläre Lymphknoten, Blutgefässe
- Nierenoberfläche: glatt/fein-, mittel-, grobgehöckert/Renkuluszeichnung
- Farbe
- Zysten
- Narben: Grösse/Beschaffenheit/Grundfarbe
- Eiterherde: Grösse/Verteilung/Randsaum

Schnittfläche

- Masse: Rinde und Mark
- Rindenmarkgrenze: scharf/unscharf
- Papillenbeschaffenheit: Form/Nekrosen/abgestossene Nekrosen
Zysten: Rinde/Mark/Durchmesser/Inhalt
- Eiterherde: Rinde/Mark/Form/Gruppierung

Pyelon

- Weite
- Inhalt: Konkremente/Blut/Eiter
- Schleimhautbeschaffenheit

Ureter

- Länge/Durchmesser/Schleimhautbeschaffenheit nach Längseröffnung

Nierenarterien und Venen

Wand- und Lumenveränderungen/Polgefässe

Bei Parenchymtumoren

- Lage in der Niere/äussere Nierenkontur/Rinde/Mark
- Masse/Form/Konsistenz/Farbe/Zysten/Nekrosen/Narben/Blutungen/
Begrenzung zum Nierenparenchym
- Beziehung, Distanz zu Kapsel/perirenales und peripelvines Fettgewebe/
Gerota-Faszie/Nierenbecken/Nierenvene/Nebenniere
- Satellitentumoren
- Makroskopisch erkennbare Invasion: Nierenvene/Vena cava/angrenzende
Organe/Nierenbecken/Ureter

Nierenbeckentumoren/Uretertumoren

Siehe Kapitel «Harnblase»

Verarbeitung/Zuschnitt

Ohne Tumor

- Rinde, Mark, Pyelon, Ureter, Nierengefässe

Tumor

- Tumorgewebe: bei inhomogener Beschaffenheit mehrere Proben
- Invasionsstellen (sicher oder vermutet): angrenzendes Nierenparenchym/Pyelon/perirenales und peripelvines Fettgewebe/Nierenvene/Nebenniere

Lymphknoten (alle Tumortypen)

- Alle Lymphknoten einbetten

Wilms-Tumoren (Aufarbeitung gemäss Studienprotokollen)

- Eine Probe pro cm des grössten Tumordurchmessers
- Probe der äusseren Kapsel an ihrer dünnsten Stelle
- Zwei Proben Uebergang Tumor/Nierenparenchym
- Eine Probe Tumor mit Nierenbecken
- Bei multizentrischem Tumor eine Probe von jedem Tumorknoten
- Querschnitt der Nierenvene extrarenaler Anteil
- Eine Probe von jedem Lymphknoten
- Bei multizentrischem Tumor eine Probe von jedem Tumorknoten
- Eine Probe des tumorfreien Nierengewebes (tumorfern) mit Einbezug der Rindenoberfläche

Berichterstattung

- Seitenangabe
- Art des Operationspräparates (z. B. radikale oder partielle Nephrektomie, Tumorektomie)

Bei Tumoren

- Histologischer Typ (aktuelle WHO Klassifikation)
- Differenzierungsgrad G 1–3 (3 Grade nach Thoenes oder 4 Grade nach Fuhrman; bei chromophoben Nierenkarzinomen und Wilms-Tumoren spezielles Gradierungssystem)
- Tumordurchmesser
- Invasion benachbarter Gewebestrukturen: Nierenbecken/Ureter/erirenales, peripelvines oder periureterales Fettgewebe/Gerota-Faszie/Nebenniere
- Gefässinvasion: Lymphgefässe, Einbruch in intrarenale Venen/kleine hiläre Venen/Vena cava
- Lymphknoten (Lokalisation, Gesamtzahl und Anzahl befallene)
- Satellitentumoren
- Relevante Diagnose des übrigen, nicht tumorbefallenen Nierenparenchyms, des Nierenbeckens und des Ureters
- Vollständigkeit der Resektion (Resektatoberfläche benachbart zum Tumor, Nierengefässe, Ureter)
- pTNM-Klassifikation

Literatur

Fuhrman, S. A., Lasky, L. C., Limas, C.: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1983;6: 633–655.

Kovacs, G. et al.: The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997; 183: 131–133.

Eble, J., Sauter, G., Epstein, J., Sesterhenn, I.: WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2004.

Sobin, L. H., Wittekind, C.: TNM Classification of Malignant Tumours (7th edition). New York: Wiley-Liss; 2010.

Moch, H., Gasser, T., Amin, M. B., Torhorst, J., Sauter, G., Mihatsch, M. J.: Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000;89: 604–614.

Paner, G. P., Amin, M. B., Alvarado-Cabrero, I., Young, A. N., Stricker, H. J., Moch, H., Lyles, R. H.: A Novel Tumor Grading Scheme for Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Prognostic Utility and Comparison With Fuhrman Nuclear Grade. *Am J Surg Pathol* 2010;34: 1233–1240.

Bonsib, S. M. et al.: Renal Sinus Involvement in Renal Cell Carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24: 451–458.

Bonsib, S. M.: Renal lymphatics, and lymphatic involvement in sinus vein invasive (pT3b) clear cell renal cell carcinoma: a study of 40 cases. *Mod Pathol* 2006;19: 746–53.

L. Guillou

Weichteilsarkome bei Erwachsenen

Allgemeines

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich allein auf die Weichteilsarkome des Erwachsenen. Sie sind nicht gültig für Sarkome im Kindesalter und nicht für gynäkologische sowie intestinale Weichteiltumore.

Ein Drittel aller Sarkome zeigen spezifische genetische Veränderungen, wie reziproke Translokationen, Deletionen, Mutationen und Amplifikationen. Der Nachweis dieser genetischen Veränderungen stellt eine zusätzliche diagnostische Hilfestellung dar und lässt gegebenenfalls prognostische und prädiktive Aussagen zu (z. B. Mutationsnachweis von cKIT und PDGFR beim gastrointestinalen Stromatumor).

Jeglicher Weichteiltumor muss kryoasserviert werden, um spezifische molekulare Veränderungen für die Diagnostik sowie für wissenschaftliche Fragestellungen untersuchen zu können.

Schnellschnittuntersuchungen zur Diagnosestellung von Weichteiltumoren werden nicht empfohlen. Die Wahrscheinlichkeit eines Diagnosefehlers ist zu gross. Die Diagnostik erfolgt immer häufiger an der Stanzbiopsie, gelegentlich an einer Exzisionsbiopsie. Die Schnellschnittuntersuchung dient allein der Feststellung, ob adäquates Gewebe für die anschliessende Diagnostik vorliegt (Tumorgewebe, Nekrose). Eine Schnellschnittuntersuchung kann dagegen indiziert sein bei einem Rezidiv eines bekannten Weichteiltumors, sofern sich dieser in einem deutlich abgrenzbaren Gewebbett befindet (z. B. ein pleomorphes Sarkom kann im Fettgewebe des Retroperitonealraumes abgegrenzt werden, nicht dagegen ein hochdifferenziertes Liposarkom in der gleichen Lokalisation).

Spezialtechniken wie Immunhistochemie, FISH, sowie molekularbiologische Untersuchungen werden für die Diagnosestellung zunehmend relevant. Dagegen wird die Elektronenmikroskopie zurückgedrängt. Verschiedene genetische Veränderungen können nur an kryoasserviertem Material untersucht werden, daher die Notwendigkeit der Kryoasservierung von Tumorgewebe.

Die histologische Gradierung nach FNCLCC (*Rubin et al., 2006, Guillou et al., 2007*):

Drei Kriterien kommen zur Anwendung:

- die Tumordifferenzierung (Score 1–3)
- die Proliferationsaktivität (Mitosenzahl, Score 1–3)
- die Tumornekrose (Score 0–2)
- der kombinierte Score entspricht Grad 1 ($\Sigma=2,3$), Grad 2 ($\Sigma=4,5$), Grade 3 ($\Sigma=6,7,8$)

Die histologische Gradierung nach TNM/WHO 2009 (UICC 2009): Gemäss dieser Gradierung werden die Tumoren in niedrig- oder hochgradig eingeteilt. Die Tumoren niedrigen Grades entsprechend einem Score 1 oder 2 auf einer vierstufigen Skala bzw. dem Grad 1 auf einer dreistufigen Skala. Die Tumoren hohen Grades entsprechen einem Score 3 und 4 auf einer vierstufigen Skala bzw. einem Score 2 und 3 auf einer dreistufigen Skala.

Die FNCLCC Gradierung kommt allein für Weichteiltumore des Erwachsenen zur Anwendung. Ihr Prognosewert wurde für Weichteiltumore im Kindesalter sowie für gynäkologische und intestinale Weichteiltumore nicht validiert. Die Gradierung gilt gleichfalls allein für unbehandelte Tumore, da die Vorbehandlung die Nekrose vergrössern und die Proliferationsaktivität unterdrücken kann. Weichteiltumore im Kindesalter (ausser Ewing und RMS) können nach FNCLCC gradiert werden, doch werden sie meist nach dem POG System eingeteilt, welches auf dem Alter des Patienten, dem histologischen Typ, der Tumornekrose und der Proliferationsaktivität basiert. Falls ein Tumorrezidiv einen höheren Grad aufweist als der Primärtumor, muss darauf hingewiesen werden (ein hochgradiges Liposarkom kann in Form eines dedifferenzierten Liposarkoms rezidivieren).

Der Typ und der Differenzierungsgrad eines Weichteiltumors kann mit einer recht guten Verlässlichkeit am Stanzbiopsiematerial festgelegt werden (70–80%). In der Praxis können die meisten Weichteilsarkome auf diese Weise in hoch- oder niedriggradig eingeteilt werden. Die Stanzbiopsien dürfen jedoch nicht ohne klinische Angaben und Berücksichtigung des radiologischen Bildes erfolgen (Grösse des Tumors, Nekrose, Infiltrationsränder).

Bevor ein Sarkom diagnostiziert wird (vor allem bei Vorliegen eines stark pleomorphen Tumors) müssen stets klassische Fallstricke berücksichtigt werden: gutartige Tumore mit pseudosarkomatöider Morphologie (zelluläre Schwannome, pleomorphe Lipome) und nicht-mesenchymale Malignome (sarkomatoides Karzinom, Melanom, Mesotheliom, Lymphom, dendritisches Sarkom).

Diagnoserelevante klinische Angaben

- Frühere Tumordiagnose mit/ohne Bestrahlung im Tumorbereich
- Frühere Chemotherapie
- Prädisponierende Grunderkrankungen (M. v. Recklinghausen, chronisches Lymphödem, AIDS, Li-Fraumeni Syndrom, etc.)
- Exakte Angabe zur Tumorlokalisation (Gliedmassen, Kopf, Hals, Brustwand, obere oder untere Körperhöhle, Retroperitoneum, Becken, Hoden)
- Seitenabgabe (rechts, links, mitte)
- Tiefenausdehnung des Tumors (oberflächlich: Haut oder Unterhaut, oberflächliche Aponeurose; tief: intra- oder extrakompartementär, unterhalb der oberflächlichen Aponeurose)
- Resektion des Primärtumors vs. Nachresektion nach initial inkompletter Tumorsektion, Lokalrezidiv, Metastasenexstirpation
- Neoadjuvante Therapie: Bestrahlung, Chemotherapie, isolierte Extremitätenperfusion
- Typ des Resektates: Nadelbiopsie, Stanzbiopsie, Inzisionsbiopsie, Tumorektomie, Amputation
- Schemazeichnung mit Orientierung des Resektates durch den Chirurgen

Verarbeitung / Zuschnitt

- Angaben, ob die Resektion an einem Stück (on bloc) oder in multiplen Fragmenten erfolgte
- Orientierung des Resektates (zusammen mit dem Chirurgen, wenn notwendig)
- Grössenangaben in drei Dimensionen
- Fotodokumentation vor Inzision des Resektates
- Markierung der Region, an welcher der Tumor makroskopisch am Nächsten an den Resektatrand heranreicht
- Tuschemarkierung des Resektates gemäss Orientierung (s. o.)
- Inzision des Präparates und Darstellung des Übergangs zwischen Tumor und angrenzenden Strukturen (Unterhautgewebe, Muskulatur, Kompartiment, Fixierung an Gefäss oder Nerven, an ein Darmsegment)
- Fotodokumentation des inzidierten Resektates
- Entnahme von Frischgewebe zur Kryokonservierung (so rasch als möglich, Angabe der Dauer zwischen Tumorsektion und Kryokonservierung)
- Vermessen des Tumors in drei Dimensionen
- Angaben zum prozentualen Anteil nekrotischen Gewebes (gemäss makroskopischer Beurteilung)
- Solitärer Tumor oder multiple Tumorherde
- Begrenzung des Tumors (gut abgegrenzt oder diffus infiltrierend)
- Beschreibung des Tumors (solid, zystisch, gelatinös, myxoid, adipös, hemorrhagisch, fibrosiert)
- Distanz zwischen Tumor und nächstgelegenen Resektatrand
- Fixierung eines Fragmentes in Glutaraldehyd zur späteren allfälligen ultrastrukturellen Untersuchung (optional)
- Tumorentnahme zur histologischen Untersuchung (ein Block pro cm Tumordurchmesser wird empfohlen, aber weniger ist auch möglich sofern der Tumor überall gleich aussieht). Bei heterogenen Tumoren stets die verschiedenen Areale untersuchen. Die Beziehung des Tumors mit seinen Resektaträndern untersuchen. Die Blocklokalisierung auf einer Schemazeichnung festhalten, um später interessante Areale nacheinbetten zu können
- Einbettung peritumoraler Lymphknoten (soweit vorhanden)

Verarbeitung einer Inzisionsbiopsie oder einer Stanzbiopsie eines Weichteiltumors

- Zahl und Grösse der Fragmente dokumentieren
- Makroskopisch die Ausdehnung der Nekrose dokumentieren
- Mehrere Gewebsfragmente für die Tumorbank kryoasservieren
- Gewebsfragments für allfällige Elektronenmikroskopie in Glutaraldehyd fixieren (optional)
- Den Rest des Gewebes einbetten (ein Fragment pro Kassette)
- Gleichzeitig mit dem H&E Schnitt werden 5 Leerschnitte mitbestellt (für allfällige Immunhistochemie)

Berichterstattung bei einem Weichteilsarkomresektat

- Histologischer Typ und Subtyp nach WHO (2002)
- Tumordifferenzierung (+FNCLCC Gradierung)
- Zahl der Mitosen pro 10 HPF (im Tumorbereich mit der höchsten Proliferationsaktivität zählen und Grösse des HPF angeben)
- Mitoseindex (+FNCLCC Gradierung)
- Nekroseanteil (+FNCLCC Gradierung)
- Histologischer Grad (nach FNCLCC: 1, 2, 3 oder nach WHO: niedrig oder hochgradig)
- Gefässeinbrüche (ja/nein, Lymphgefäss oder Vene)
- Tumorinvasionsfront (infiltrierend oder expansiv)
- Abstand in cm zum nächstgelegenen Resektatrand, sowie exakte Lokalisationsangabe dieser Region, Angabe ob es sich dabei um Fett- oder Muskelgewebe handelt, oder aber um eine natürliche Grenze (Faszie, Aponeurose, Periost). Bei Sicherheitsabständen zwischen 0,1 und 2 cm wird bei nicht-natürlichen Grenzen von einem grenzwertigen Sicherheitsabstand ausgegangen. Ein Abstand von über 2 cm wird als grosszügig gewertet. Eine radikale Tumorentfernung setzt die Resektion eines Kompartments oder eine Amputation voraus
- Separate Dokumentation der immunohistochemischen und/oder ultrastrukturellen sowie der zytogenetischen und molekularbiologischen Ergebnisse
- TNM Klassifikation mit Angabe, welche Klassifikation zur Anwendung kam

Besonderheiten bei der Berichterstattung von Weichteilsarkomen nach vorangegangener neoadjuvanter Therapie oder isolierter Extremitätenperfusion

- Makroskopisch: Dokumentation der Nekroseausdehnung
- Histologisch: Abschätzung des prozentualen Anteils von (1) vitalem Tumor, (2) Nekrose, (3) Fibrose, (4) Fibrohyalinisierung und (5) Granulationsgewebe
- Abschätzung der Zellularität und der Proliferationsaktivität des Residualtumors
- Dokumentation der Absetzungsränder
- Unterscheidung zwischen Zelltypen aufgrund der spezifischen Therapie (Bestrahlung, Chemotherapie) und tumorspezifischen Zelltypen

Besonderheiten bei der Entfernung von Metastasen

- Makroskopisch: Grösse, Metastasenbefall, Nekroseanteil
- Histologisch: Abschätzung des prozentualen Anteils von (1) vitalem Tumor, (2) Nekrose, (3) Fibrose, (4) Fibrohyalinisierung und (5) Granulationsgewebe
- Abschätzung der Zellularität und der Proliferationsaktivität des Residualtumors
- Dokumentation der Absetzungsränder

Befunderstellung

- Lokalisation des Tumors
- Grösse
- Infiltrationstiefe (oberflächlich vs. tief)
- Histologischer Typ und Subtyp nach WHO
- Grad (FNCLCC oder WHO)
- Mitosenzahl (pro 10HPF, Angabe der Grösse des HPF Gesichtsfeldes in mm²)
- Prozentuale Ausdehnung der Tumornekrose (oder Abschätzung des prozentualen Anteils von (1) vitalem Tumor, (2) Nekrose, (3) Fibrose, (4) Fibrohyalinisierung und (5) Granulationsgewebe, bei vorausgegangener systemischer oder lokaler Therapie)
- Nachweis einer Gefässinvasion (Vene oder Lymphgefäss)
- Absetzungsrän­der (negativ, positiv, Sicherheitsabstand; falls <2 cm, exakte Lokalisation des nächstgelegenen Absetzungsrandes)
- Lokoregionäre Lymphknoten (Anzahl befallen/Anzahl gesamt)
- TNM Klassifikation mit Angabe, welche Klassifikation zur Anwendung kam

Références

Rubin, B.P., Fletcher, C.D.M., Inwards, C., et al.: Protocol for the examination of specimens from patients with soft tissue tumors of intermediate malignant potential, malignant soft tissue tumors, and benign/locally aggressive and malignant bone tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1616–1629.

Ghnassia, J.P., Vilain M.-O., Bertrand, G., et al.: Recommandations pour la prise en charge anatomopathologique des sarcomes des tissus mous de l'adulte. *Ann Pathol* 1998; 18: 505–511.

Guillou, L., Coindre, J.M., Bonichon, F., et al.: Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 350–362.

International Union Against Cancer: TNM Classification of malignant tumours. *L.H Sobin, M. Gospodarowicz and Ch. Wittekind (eds):* 7th edition. New York, USA, Wiley-Liss, 2009.

Fletcher, C.D.M., Unni, K.K., Mertens, F. (eds): World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. IARC Press: Lyon 2002.

Weiss, S.W., Goldblum, J.R.: Approach to the diagnosis of soft tissue tumors. In Enzinger and Weiss's Soft tissue tumors.

Weiss, S.W., Goldblum, J.R. eds.: Fifth edition. Mosby-Elsevier; 2008: 119–127.

G. Jundt

Skelett

Allgemeines

Je nach klinischer Fragestellung erfordern Knochenbiopsien unterschiedliche Bearbeitungsweisen. Bei osteologischen Problemstellungen (z.B. Osteoporose, Osteomalazie, renale Osteopathie, endokrine Osteopathien) ist eine unentkalkte Einbettung in Kunststoff (Methylmethacrylat) notwendig, um Fragen nach Mineralisationsgrad und Osteoblastenaktivität befriedigend beurteilen zu können. Laborparameter über den Knochenstoffwechsel und die Nierenfunktion sind dabei unerlässlich.

Für alle anderen Fragestellungen reicht eine vorzugsweise EDTA-basierte Entkalkung aus. Nur die EDTA-Entkalkung erlaubt eine verlässliche Immunhistochemie und molekularbiologische Untersuchungen (FISH, GNAS1-Mutation bei fibröser Dysplasie etc.).

Eine Ultraschall basierte EDTA-Entkalkung lässt auch die Verarbeitung grösserer Proben (inkl. Grossflächenpräparate von Hüftköpfen) in 3 bis 10 Arbeitstagen zu.

Tumorverdacht

Vor der Bearbeitung einer Biopsie oder eines Resektates muss dem Pathologen der präbiopsische/präoperative Röntgenbefund und die genaue Entnahmestelle der zu untersuchenden Probe bekannt sein. Bei Biopsien oder Curettagen kommt dem präoperativem Röntgenbefund besonderes Gewicht zu, da das Röntgenbild die Läsion in ihrer gesamten Ausdehnung und in ihrem Verhalten zum angrenzenden Knochen darstellt. Begeleitende Frakturen z.B., die das histologische Bild stark modifizieren können, sind sonst nicht zu erkennen.

Das Röntgenbild ersetzt den makroskopischen Befund.

Bei Diskrepanzen zwischen radiologischer und histologischer Beurteilung sollen alle Präparate zusammen mit der kompletten präbiopsischen Röntgendokumentation (konventionelle Röntgenbilder in 2 Ebenen, CT, ggf. MRT, Szintigramm) konsiliarisch beurteilt werden.

Es empfiehlt sich, Tumorresektate vor der Bearbeitung von allen Seiten sowie die hergestellten Schnittflächen mit Mass-Stab zu fotografieren, um mit dem Kliniker ggf. besser kommunizieren zu können.

Die folgenden Ausführungen gelten für Knochentumoren und tumorähnliche Läsionen.

Klinische Angaben

- Name, Alter, Geschlecht
- Spezifische Anamnese: Schmerzdauer, Schmerzsymptomatik, besonders Nacht- und Ruheschmerz oder Zufallsbefund?
- Genaue Bezeichnung des Knochens ggf. mit Seitenangabe und topographische Lokalisation der Läsion: epi-, meta- oder diaphysär; zentral/exzentrisch; Kortikalis intakt, arrodirt oder durchbrochen
- Gegebenenfalls Biospieentnahmestelle einzeichnen
- Angabe über den Aggressivitätsgrad des vermuteten Tumors (Schema nach Enneking oder Lodwick)
- Mitteilung der radiologischen Verdachtsdiagnose
- Benötigte Röntgendokumentation:
 - Minimal: präbiptische konventionelle Röntgenbilder in 2 Ebenen, **Bildwandler-Kontrollaufnahmen oder Einzelbilder (CT-gesteuerte Punktion, MRT) sind nicht ausreichend**

Schnellschnittuntersuchung

- Angezeigt zur Abklärung ob repräsentatives, diagnostisch verwertbares Material vorhanden ist, zur Materialasservierung für Molekularbiologie (z. B. Ewing-Translokation) und (nach vorheriger Absprache) Zytogenetik, eventuell Mikrobiologie
- Bei strahlendichten (kalzifizierten) Tumoren periphere Abschnitte wählen
- Bei unsicherem Befund oder Diskrepanz radiologischer/histologischer Befund keine Schnellschnittdiagnose stellen
- Schnellschnittuntersuchungen mit der Fragestellung Chondrosarkom vs. Enchondrom ablehnen

Makroskopie

Da Knochentumoren sehr heterogen aufgebaut sein können und gelegentlich Sekundärveränderungen aufweisen (Frakturen, Einblutungen), sollte der makroskopische Befund sich in den radiologischen, computer- oder kernspintomographischen Befunden wieder finden lassen. Auf Diskrepanzen sollte hingewiesen werden.

Kürettage

- Beschaffenheit der Fragmente:
 - Gesamtgrösse, maximale Grösse der Einzelfragmente
 - Kompakter Knochen, Spongiosa, knorpelig-glasige oder fest-fleischige Fragmente
 - Farbe: gleichartig gefärbt, Farbunterschiede
 - Konsistenz: kalzifiziert, körnig, gleichmässig fest, weich
- Von unfixiert eingesandtem Material Teile schockfrieren für eventuell notwendige molekularbiologische Untersuchungen

P.A. Diener

Vulva / Vagina

Klinische Angaben

- Anamnese der Läsion
- Vorgängige Biopsien
- Resultate der HPV-Diagnostik
- Frühere Therapien (lokal oder systemisch)

Makroskopie **Typ des Operationspräparates:**

Vulva:

- Biopsie, Exzisionsbiopsie, Vulvateilresektion, totale Vulvektomie, radikale Vulvektomie inklusive Inguinalhaut und Lymphadenektomie

Vagina:

- Vaginabiopsie, Vaginateilresektion, Kolpektomie

Gewebezustand:

- Nativ oder fixiert, orientierbar mittels Fadenmarkierungen oder nicht

Masse:

- Länge, Breite, Präparattiefe. Bei komplexer Form des Präparates (z. B. V-förmig), Länge und Breite der verschiedenen Anteile

Aspekt der Haut, Schleimhaut, Sichtbare Läsionen:

- Leukoplakie, Papeln, Ulzeration, Tumor (exophytisch, ulzeriert) mit oberflächlicher Ausdehnung, Tiefeninfiltration und Beziehung zu den Resektionsrändern

Zuschnitt

Biopsie von Vulva und Vagina:

- Wie Hautbiopsie bearbeiten, Punchbiopsie in toto einlegen, Exzusat < 5 mm in toto einlegen oder eventuell halbieren

Exzisionsbiopsien:

- **Gutartiger Läsion** wie Zysten: Querschnitte anfertigen, Herdbefund mit Beziehung zu Haut/Schleimhaut sowie Resektionsrändern entnehmen
- **Gutartigen Tumoren:** Querschnitte anfertigen, Veränderung vollständig einlegen. Resektionsrand markieren. Kondylome vollständig einbetten

Exzisionsbiopsie/partielle Vulvektomie, Vaginateilresektion bei Dysplasie oder CIS (VIN/VAIN):

- Läsionen sind typischerweise rotbraun oder weiss und besitzen oft eine aufgeraute Oberfläche
- Resektionsrand markieren
- Herde messen, Abstand von den Resektionsrändern, falls möglich entsprechend topographischer Orientierung gemäss Markierungen und eventuell zusätzlicher mitgegebener Zeichnung oder Foto durch Einsender
- Kleinere Exzisate in Querschnitten vollständig einbetten
- Grössere, breitere Exzisate:
 - Resektionsränder parallel zu den Exzisionslinien separat einbetten oder Schnittführung vertikal zum Resektionsrand bei kleinem Tumorabstand zum Resektionsrand:
 - Herdbefunde in Querschnitten vollständig einlegen
 - Das vollständige Einlegen der Läsion ermöglicht den Nachweis von minimal invasiven malignen Tumoren

Totale/radikale Vulvektomie:

- Schematische Zeichnung oder andere, fotografische Dokumentation, als Mittel für eine genaue Laborlegende. Resektionsränder markieren
- Vaginaler Resektionsrand einbetten. RR der Urethra beachten, sollte vom Operateur markiert werden
- Tumornahe Resektionsränder mit topographischer Zuordnung einbetten
- Tumorgrösse bestimmen, maximale Infiltrationstiefe messen
- Mindestens ein Tumorquerschnitt im grössten Längenmass einlegen, Dokumentation der Tiefe der Invasion sowie der Ausdehnung des Tumors
- Proben aus übriger Vulvaschleimhaut/Vulvahaut
- Alle mit dem Präparat resezierten Lymphknoten einbetten

Vaginektomie:

Erfolgt meist en bloc mit Hysterektomie bei invasivem malignem Tumor:

- Vagina längs eröffnen an der tumorfreien Seite
- Länge der Vagina, Entfernung von Tumor zu Cervix uteri und den Resektionsrändern messen
- Tumorgrösse bestimmen, maximale Infiltrationstiefe messen
- Mindestens ein Tumorquerschnitt im grössten Längenmass einlegen, Dokumentation der Tiefe der Invasion sowie der Ausdehnung des Tumors, dessen Beziehung zur Cervix uteri und angrenzenden Strukturen
- Proben aus übriger Vaginalschleimhaut

Bericht**Art des untersuchten Materials:**

- Biopsie, Exzisionsbiopsie, partielle, totale, radikale Vulvektomie, Vaginateilresektat, totale Kolpektomie

Gutartige Läsionen:

- Zysten, Kondylome, gutartige epitheliale Hauttumoren, mesenchymale Tumoren
- Lokalisation, eventuell Masse angeben

Dysplasien von Vagina:

- Histologischer Typ, vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN, CIS) und WHO Klassifikation

Dysplasien von Vulva:

- Histologischer Typ, vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN, CIS) und WHO Klassifikation

Maligne Tumoren:

- Histologischer Typ nach WHO Klassifikation, Differenzierungsgrad
- Klassifikation nach pTNM (und FIGO)
- Masse in drei Dimensionen, insbesondere Tumordicke und Tiefe der Infiltration
- Lokalisation, Beziehung zu den angrenzenden Strukturen beziehungsweise Resektionsrändern (vaginal, perineal, lateral, gegen die Tiefe)
- Lymphangiosis carcinomatosa und/oder Blutgefäßeinbrüche
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten, Lokalisation und Anzahl der positiven Lymphknoten

Maligne Melanome:

- Angabe von Tumorstadium gemäss TNM/FIGO für Vulva-Tumoren beziehungsweise Tumoren der Vagina
- Bestimmung der Tumordicke gemäss Breslow
- Bei Melanomen der Vulvahaut Angabe der Clark Level
- Bei Melanomen der Schleimhaut von Vulva und Vagina: Nachdem die typischen Strukturen der Dermis der Haut nicht vorliegen kann eine modifizierte Clark-Klassifikation gemäss Chung angegeben werden:
 - Level I: Melanoma in situ, intraepithelial/intraepidermal
 - Level II: Tumordicke 1 mm oder weniger, wird ab Granularzellschicht oder ab Epitheloberfläche gemessen
 - Level III: Tumordicke zwischen 1 mm und 2 mm
 - Level IV: Tumor grosser als 2 mm aber keine Infiltration in Fettgewebe
 - Level V: Infiltration in Fettgewebe

Sentinel-Lymphknoten:

- Bei Vulvakarzinomen Aufarbeitung wie Sentinel Lymphknoten beim Mammakarzinom
- Bei malignem Melanom Aufarbeitung wie bei Melanom der Haut
- Angabe ob Gewebe für Spezialtechniken, Gewebebank asserviert wurde
- Weitere fakultative Untersuchungen: HPV-Typisierung

Literatur:**Allgemeine Bibliographie**

Tavassoli, F.A., Devilee, P.: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics, Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press Lyon 2003, 291–334.

Fu, S.Y.: Pathology of the Uterine Cervix, Vagina and Vulva, MPP 21, 2nd ed. Saunders, Philadelphia, London, New York, St.Louis, Sydney, Toronto, 2002.

Hruban, R.H., Isacson, C. et al.: Surgical Pathology Dissection: An illustrated Guide, Chap. 22, Vulva. Springer Verlag, Berlin, New York 1996; 112–116.

Hruban, R.H., Isacson, C. et al.: Surgical Pathology Dissection: An illustrated Guide, Chap. 20, Skin. Springer Verlag, Berlin, New York 1996; 112–116.

Kurman, R.J., ed.: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York: Springer-Verlag; 2002; 99–150.

Kurman, R.J., Norris, H.J., Wilkinson, E.J.: Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Cervix, Vagina and Vulva. 3rd Series. Fascicle 4. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.

Lester, S.C.: Manual of Surgical Pathology, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Philadelphia 2001; 252–256.

Spezielle Literatur

Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., et al.: The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002; 287: 2114–2119.

Scully, R.E., Bonfiglio, T.A., Kurman, R.J., Silverberg, S.J., Wilkinson, E.J.: Histological Typing of Female Genital Tract Tumours. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours. Heidelberg: Springer-Verlag; 1993.

Heaps, J.M., Fu, Y.S., Montz, F.J., Hacker, N.F., Berek, J.S.: Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol. 1990; 38: 309–314.

Hacker, N.F., van-der-Velden, J.: Conservative management of early vulvar cancer. Cancer. 1993; 71: 1673–1677.

Dvoretzky, P.M., Bonfiglio, T.A., Helmkamp, F.H., Ramsey, G., Chuang, C., Beecham, J.B.: The pathology of superficially invasive, thin vulvar squamous cell carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 1984; 3: 331–343.

Kelley, J.L., Burke, T.W., Tornos, C., et al.: Minimally invasive vulvar carcinoma: an indication for conservative surgical therapy. Gynecol Oncol. 1992; 44: 240–244.

Boyce, J., Fruchter, R.G., Kasambilides, E., Nicastrì, A.D., Sedlis, A., Remy, J.C.: Prognostic factors in carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol. 1985; 20: 364–377.

Husseinzadeh, N., Zaino, R., Nahhas, W.A., Mortel, R.: The significance of histologic findings in predicting nodal metastasis in invasive squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol. 1983; 16: 105–111.

Sedlis, A., Homesley, H., Bundy, B.N., et al.: Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 1987; 156: 1159–1164.

Drew, P., Al-Abbadi, A., Hendricks, J.B., Kubilis, P.S., Wilkinson, E.J.: Prognostic factors in carcinoma of the vulva: a clinicopathologic and DNA flow cytometric study. Int J Gynecol Pathol. 1996; 15: 235–241.

Paladini, D., Cross, P., Lopes, A., Monaghan, J.M.: Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. Cancer. 1994; 74: 2491–2494.

De Hullu, J.A., Doting, E., Piers, D.A., et al.: Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled noncolloid in squamous cell cancer of the vulva. J Nucl Med. 1998; 39: 1381–1385.

Magrina, J.F., Gonzalez-Bosquet, J., Weaver, A.L.: Squamous cell carcinoma of the vulva stage IA: long term results. Gynecol Oncol. 2000; 76: 24–27.

Sobin, L.H., Wittekind, C.: UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. New York: Wiley-Liss; 2009.

Beller, U., Sideri, M., Maisonneuve, P., et al.: Carcinoma of the vagina: FIGO Annual Report. *J Epidemiol Biostat.* 2001;6: 153–174.

Iversen, T., Andreasson, B., Bryson, S. C. P., et al.: Surgical-procedure terminology for the vulva and vagina: a report of an International Society for the Study of Vulvar Disease task force. *J Reprod Med.* 1990;35: 1033–1034.

Chung, A. F., Woodrugg, M. J., Lewis, J. L. Jr.: Malignant melanoma of the vagina: A report of 44 cases. *Obstet Gynecol* 1975, 45: 1975–.

Ragnarsson-Olding, B. K., Nilsson, B. R., Kanter-Lwenssohn, L. R. et al.: Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25 year study of 219 Swedish females: predictors of survival. *Cancer* 1999;86: 1285–1293.

FIGO Committee on Gynecologic Oncology, European Institute of Oncology, Milan, Italy. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105: 103–4.

www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2009/Vagina_09protocol.pdf

www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2009/Vulva_09protocol.pdf

E. Bruder, Th. Stallmach

Plazenta

Einleitung

Die Plazenta dient der nutritiven Versorgung des Feten während der intrauterinen Entwicklung. Die Morphologie der Plazenta widerspiegelt das komplexe Zusammenspiel maternaler und fetaler Faktoren während Plazentabildungs- und Wachstumsphase. Die pathologischen Befunde können mit dem klinischen Verlauf beim Neugeborenen korrelieren und erlauben eine bedingte prognostische Aussage. Um das prädiktive und prognostische Potenzial der Plazentadiagnostik voll auszuschöpfen, ist ein systematisches und standardisiertes Vorgehen wichtig. Im Folgenden werden die grundlegenden Bausteine der Plazentabeurteilung erläutert.

Klinische Angaben

Die klinischen Angaben bilden die Basis für die morphologische Plazentabeurteilung und dienen der Weichenstellung zur Auswahl allfälliger spezieller Untersuchungstechniken. Die grundlegenden Angaben sind von der einsendenden Klinik mitzuteilen. Ein spezielles Formular für Einsendungen von Plazenten ist sinnvoll mit folgenden Angaben:

- Schwangerschaftsalter*
- Alter der Mutter*
- Zahl und Verlauf der eventuell vorangehenden Graviditäten*

- Indikation zur Plazentauntersuchung*
 - Grunderkrankung der Mutter (welche?, Medikation?)
 - Infektverdacht
 - Frühgeburtlichkeit
 - Fehlbildung des Kindes (welche?)
 - Maladaptation des Kindes/Neonataler Verlauf/Asphyxie etc.
 - Geburtsgewicht

- Mehrlingsgravidität
 - Markierung der Nabelschnüre (A, B, etc.)
 - Klinisch Verdacht auf feto-fetales Transfusionssyndrom?

(* = Obligate Erwähnung auf Einsendezettel)

Makroskopische Beschreibung

(* = Obligate Erwähnung in pathologischem Bericht)

- Form*
- Einling/Mehrling*
- Grösse*
- Gewicht*
 - Bereinigtes Gewicht*
- Nabelschnur*
 - Insertion*
 - Position*
 - Form* (Aufgabelung, Septenbildung, etc.)
 - Zahl der Nabelschnurgefässe*
 - Coiling* (Median 0,17/cm, Undercoiling <0,07/cm, Overcoiling >0,30/cm)
 - Torsion/Knoten* etc.
- Eihaut
 - Mekonium*
- Deckplatte*
 - Gefässe*
 - Thromben*
 - Hämatome*
- Schnittfläche*
 - Farbe/Homogenität*
 - Infarkte*
 - % Volumen*
 - Hämatome*
 - % Volumen/Fläche*
- Basalplatte
 - Komplett/inkomplett

Mehrlingsplazenta:

- Zahl der Plazenten
- Grössenrelation (z. B. 1:2:3)
- Chorionizität
- Anastomosen: ja/nein
 - Injektion der Nabelschnurgefässe bei monochorialen Zwillingsplazenten zur genaueren Darstellung von Anastomosen
 - Injektionsmedium Tusche/Kontrastmittel/Milch/Luft
- Nabelschnurinsertionen

Gewebeasservierung

Für die Routineuntersuchung der Plazenta:

- Formalinfixation, Paraffineinbettung, HE Schnitt

Blockzahl:

- 1 Block Nabelschnurquerschnitte und Freie Eihaut-Rolle
- 3 Blöcke makroskopisch normales Plazentaparenchym ohne makroskopisch erkennbare Läsionen
- Entnahmelokalisation zentral, parazentral, peripher
- Zusätzlich 1 Block pro pathologischer Läsion:
 - Infarkt
 - Thrombus
 - Hämatom
- Klinische Angabe Präeklampsie:
 - Tangentialschnitte zur Suche der Atherose der dezidualen Arterien:
2 Kapseln extra mit 4–5 Tangentialschnitten flach pro Kapsel
- Für Karyotypisierung:
 - Frischgewebeentnahme (fetale Seite) und Versand an Genetiklabor

Standardisierte Formulierung der histopathologischen Diagnose

Erwähnung in der histopathologischen Diagnose

(* = obligate Erwähnung in pathologischem Bericht)

Plazentagewicht* (Perzentile, Schwangerschaftswoche)

- Untergewichtig
- Übergewichtig
- Normalgewichtig

Formanomalien

- Lobata
- Membranacea
- Extrachorialis

Plazentationsstörung

- Accreta
- Increta
- Percreta

Zottenreifung*

- Dem Gestationsalter entsprechend
- Reifungsretardiert
- Vorgereift
 - Gering
 - Ausgeprägt

Nabelschnur

Pathologische Nabelschnurinsertion

- Marginal
- Velamentös
- Aufgegabelt
- Singuläre Nabelschnurarterie
 - Hypocoiling/Hypercoiling (Median 0,17/cm, Undercoiling <0,07/cm, Overcoiling >0,30/cm)
- Torsion/Knoten
- Verminderung der Wharton-Sulze

Maternale Perfusionsstörung*

- Infarkte
 - Keine
 - Einzelne
 - Zahlreiche
 - % des Plazenta-Volumens
- Massive perivillöse Fibrindeposition/Maternal Floor Infarction
 - Hämatome
 - Retroplazentar
 - Marginal
 - % der Fläche
 - Intervillös (% des Plazenta-Volumens)
- Atherose der Deziduagefäße

Fetale Perfusionsstörung

- Angiopathia obliterans
- % des Zottenbaumvolumens

Chorioamnionitis*

- Keine
- Maternale Beteiligung:
 - Deziduitis
 - Chorionitis
 - «Subchorionitis»
 - Chorionitis
- Amnionitis
 - Nekrotisierende Amnionitis
- Fetale Beteiligung:
 - Choriovaskulitis
 - Omphalovaskulitis
 - Venös
 - Arteriell

Tumoren

- Chorangiom
- Blasenmole

Besondere Befunde

- Mehrlingsplazenten
 - Immer Spezialfall
- Chorionizität* / Amnionizität*
- Anastomosen*
 - Keine
 - Oberflächlich
 - Tief/Kotyledo-Niveau
 - Arterio-venös
 - Arterio-arteriell
 - Venovenös
- Chorioamnionitis, Anomalie der Nabelschnurinsertion, etc. (wie oben)

**Spezial-
techniken**

Für die routinemässige Beurteilung der Plazenta genügt im Allgemeinen eine HE Färbung am Paraffinschnitt. Die Anwendung pathologischer respektive genetischer Spezialtechniken kann bei speziellen Fragestellungen erforderlich werden:

Spezialfärbungen

- Mikrobieller Erregernachweis
 - Gram/Brown-Brenn
 - Giemsa-C
 - PAS
 - Grocott

Immunhistochemie

- Verdacht auf viralen Infekt:
 - Herpes simplex Virus Typen 1/2
 - Cytomegalievirus
 - Varizella-zoster Virus
- Verdacht auf Tumor
 - Metastase
 - Plazenta-Tumor

Elektronenmikroskopie

- Verdacht auf fetale Speicherkrankheit

Karyotypisierung

- Verdacht auf fetale syndromale Erkrankung

Fluoreszenz-in situ Hybridisierung

- Verdacht auf chromosomales Mosaik

Kommentar

Der Kommentar soll einen Bezug der morphologischen Befunde zur klinischen Fragestellung herstellen.

Kopiempfänger

Alle involvierten klinischen und pathologischen Kollegen müssen eine Berichtskopie erhalten:

- Geburtshilfe/Gynäkologie
- Neonatologie
- Molekularpathologie etc.

Referenzen

Redline, R. W.: Placental Pathology: A Systematic Approach with Clinical Correlations Placenta 2007.

Baergen, R.: Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta.

Hargitai, B., Marton, T., Cox, P.: Best Practice No 178; Examination of the Human Placenta J. Clin Pathol 2004;57:785–792.

Lehrserien der Deutschen Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie:
Nr. 135 Plazenta (Stallmach, 2006).

Van Dijk, C. C., Franx, A., de Laat, M. W. M, Bruinse, H. W., Visser, G. H. A., Nikkels, P. G. J.:
The umbilical cord coiling index in normal pregnancy.
J Matern Fetal Neonatal Med 2002; 11: 280–3.

De Laat, M. W., van Alderen, E. D., Franx, A., Visser, G. H., Bots, M. L., Nikkels, P. G.:
The umbilical coiling index in complicated pregnancy.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 130:66–72.

P. Komminoth, A. Perren

Endokrine Organe

Appendix

Klinische Angaben

- OP-Indikation

Makroskopie

- Länge, Durchmesser
- Beläge, Verwachsungsstränge
- Perforation
- Ausmass des anhaftenden Fettgewebes
- Schnittfläche: Vorhandensein und Grösse von Knoten, Farbe, usw., verwaschene Wandschichten, Einblutungen usw.

Verarbeitung / Zuschnitt

- Spitze halbieren und zusammen mit Absetzungsrand in einem Block einbetten
- 3–5 Scheiben der restlichen Appendix in zweitem Block einbetten (Abschnitte mit verwaschenen Wandstrukturen, Belägen, Perforation usw.)
- Bei makroskopisch erkennbaren Tumoren Beziehung zu Serosa und Nachbargewebe (Mesenteriolum)
- Bei makroskopisch erkennbaren Tumoren alle miterfassten Lymphknoten

Berichterstattung

- Entzündungsart, Serositis, Perforation
- Grösse des Tumors
- Ausdehnung
- Gefässeinbrüche
- Anzahl Mitosen/10 HPF
- Infiltration Subserosa, mm Infiltrationstiefe des mesenteriolären Fettgewebes
- Abstand zum Resektatrand. Positiver Resektatrand = Karzinomzellen in direktem Kontakt mit Absetzungsrand
- Anzahl befallener Lymphknoten und Anzahl untersuchter Lymphknoten

Immunhistochemie (fakultativ)

- Bei Tumoren: neuroendokrine Marker
- Proliferationsindex MIB-1
- Antiendothelialer Antikörper zum Nachweis von Gefässeinbrüchen

Diagnosebeispiele

Beispiel 1:

Appendix vermiformis mit akuter ulzerophlegmonöser Entzündung, abszedierender Periappendizitis und fibrinös-eitriger Begleitserositis

Beispiel 2:

Appendix vermiformis mit akuter ulzerophlegmonöser Entzündung, fibrinös-eitriger Begleitserositis und gut differenziertem (neuro-)endokrinen Tumor (Karzinoid) im Spitzenbereich (Ø 0,8cm). Kleinherdige Infiltration der Subserosa und der Mesoappendix (<3mm). <2 Mitosen/10 HPF, MIB1 <2 %, keine Gefäßeinbrüche, vollständig reseziert

TNM Klassifikation nach ENETS (Virchows Arch 2007; 451:757–762):

pT2, G1, vollständig reseziert

TNM Stadien

Achtung: zurzeit sind 2 TNM Systeme in Gebrauch. Das UICC System 7. Auflage enthält eine Stadiumseinteilung für NET der Appendix, diese unterscheidet sich jedoch vom ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) TNM. Die in Europa angewandten klinischen Empfehlungen richten sich jedoch nach dem ENETS System.

ENETS System: T-primary tumor

- TX Primary tumor cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumor
- T1 Tumor ≤1 cm invading submucosa and muscularis propria
- T2 Tumor ≤2 cm invading submucosa, muscularis propria and/or minimally (up to 3 mm) invading subserosa/mesoappendix
- T3 Tumor >2 cm and/or extensive (more than 3 mm) invasion of subserosa/mesoappendix
- T4 Tumor invades peritoneum/other organs

| ENETS Grade | Mitotic count (10 HPF)* | Ki-67 index (%)** |
|-------------|----------------------------|----------------------|
| G1 | <2 | ≤2 |
| G2 | 2–20 | 3–20 |
| G3 | >20 | >20 |

* 10 HPF = 2 mm², at least 40 fields (at 40× magnification) evaluated in areas of highest mitotic density

** MIB1 antibody; % of 2000 tumor cells in areas of highest nuclear labeling

Literatur

Rindi, G., Klöppel, G., Couvelard, A., Komminoth, P., Korner, M., Lopes, J. M., McNicol, A. M., Nilsson, O., Perren, A., Scarpa, A., Scoazec, J. Y., Wiedenmann, B.: TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 2007; 451:757–762.

Klöppel, G., Rindi, G., Perren, A., Komminoth, P., Klimstra, D. S.: The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement Virchows Arch 2010; 456:595–597.

Nebenniere und Paragangliome

Klinische Angaben

- OP-Indikation
- Familienanamnese (25 % der Phäochromozytome/Paragangliome sind familiär)
- Voroperationen
- Endokrinologische Symptomatik (M. Cushing, M. Conn etc.)

Makroskopie

- Gewicht
- Grösse
- Bekapselung
- Schnittfläche: Vorhandensein und Grösse von Knoten, Farbe, usw.
- Bezug zu Nachbarorganen (falls vorhanden)
- Tumorferne Nebennierenrinde beschreiben und ausmessen
- Genaue Lage des Tumors, z. B. intraadrenal vs. juxtaadrenal

Verarbeitung / Zuschnitt

- Tumor mit Beziehung zu Kapsel und Nachbargewebe (mind. 3 Blöcke), besser 1 Block/cm
- Kleine Präparate vollständig aufarbeiten
- Ein Block mit nicht betroffener Nebenniere
- Alle miterfassten Lymphknoten

Berichterstattung

- Grösse des Tumors
- Ausdehnung
- Gefässeinbrüche
- Nekrosen
- Anzahl Mitosen/10 HPF
- Abstand zum Resektatrand. Positiver Resektatrand = Karzinomzellen in direktem Kontakt zur Tuschemarkierung
- Anzahl befallener Lymphknoten und Anzahl untersuchter Lymphknoten

Nebennierenrindentumoren

- Modifizierter Weiss-Score für Nebennierenrindenkarzinome (Weiss revisited nach Aubert)

Phäochromozytome, Paragangliome

- Intraadrenale (Phäochromozytom) versus extraadrenale Lage (sympatisches Paragangliom)

Immunhistochemie (fakultativ)

- Proliferationsindex MIB-1
- Antiendothelialer Antikörper zum Nachweis von Gefässeinbrüchen.
- Differenzierungsmarker (z. B. CD10, Calretinin, Inhibin, Melan A, Chromogranin-A, S-100) zur Differenzialdiagnose Phäochromozytom / Nebennierenrinden-Karzinom / Nierenzell-Karzinom-Metastase

Diagnosebeispiele

Beispiel 1:

- Nebennierenrindenzarzinom der rechten Nebenniere, maximaler Durchmesser 12,5 cm
- Karzinomnachweis im dorsalen Resektatrand
- Modifizierter Weiss Score nach Aubert 5

Literatur

Tumors of the Adrenal Gland. In: Tumours of Endocrine Organs. Series: World Health Organization Classification of Tumors. Edited by R. A. DeLellis, R. V. Lloyd, P. U. Heitz, C. Eng. IARC Press. Lyon, 2000.

Aubert, S., Wacrenier, A., Leroy, X. et al.: Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumours. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26; 1612–1619.

Nebenschilddrüse

Klinische Angaben

OP-Indikation

- Primärer, sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus
- Familiäres Auftreten
- Voroperationen
- Endokrinologische Symptomatik

Makroskopie

- Gewicht
- Grösse
- Schnittfläche: Vorhandensein und Grösse von Knoten, Farbe, usw.
- Falls Schilddrüsengewebe anhaftend: Verschieblichkeit, Beziehung zu Nebenschilddrüse

Verarbeitung / Zuschnitt

- Tumor mit Beziehung zu Kapsel und Nachbargewebe
- Kleine Präparate vollständig aufarbeiten

Berichterstattung

- Ausdehnung
- Gefässeinbrüche
- Nekrosen
- Anzahl Mitosen / 10 HPF
- Abstand zum Resektatrand. Positiver Resektatrand = Karzinomzellen in direktem Kontakt zur Tusche-Markierung

Immunhistochemie (fakultativ)

- Endokrine Marker (Synaptophysin, Chromogranin-A, Parathormon) zur Bestätigung des Nebenschilddrüsenphänotyps
- Proliferationsindex MIB-1
- Antiendothelialer Antikörper zum Nachweis von Gefässeinbrüchen

Diagnosebeispiel:

Nebenschilddrüse links oben: Hyperzelluläres Nebenschilddrüsenengewebe, 5 g, vereinbar mit Nebenschilddrüsenadenom

Literatur

Thyroid and parathyroid tumors. In: Tumours of Endocrine Organs. Series: World Health Organization Classification of Tumors. Edited by R. A. DeLellis, R. V. Lloyd, P. U. Heitz, C. Eng. IARC Press. Lyon, 2000.

Schilddrüse

Klinische Angaben

OP-Indikation

- Kalter Knoten
- Struma
- Verdächtige oder positive Zytologie
- Serologie (Autoantikörper, Basedow etc.)

Makroskopie

- Art des Präparates (Hemithyreoidektomie, Knotenextirpation, (subtotale) Thyreoidektomie)
- Durch den Operateur gesetzte Orientierungshilfen
- Gewicht nativ oder fixiert
- Externe Oberfläche bzw. Kapselumhüllung (glatt, glänzend, usw.)
- Schnittfläche: Farbe, Glanz, usw.
- Knoten: Kapsel, Grösse, Begrenzung, Farbe, Fibrose, Verkalkung, Anzahl und Lokalisation (Beziehung zur Präparatoberfläche, bzw. zum umgebenden Fettgewebe)
- Zysten: Grösse, Inhalt

Verarbeitung / Zuschnitt

- In gleichem Behälter eingesandte Stücke getrennt einbetten in bezeichnetem Block
- Karzinomverdächtige Stücke kennzeichnen
- Mindestens 5 Blöcke vom Tumor einbetten mit Kapsel, Präparatoberfläche und umgebendem Fettgewebe
- Bei Hemithyreoidektomiepräparat isthmischen RR einbetten
- Referenzblock Normalparenchym
- Alle anhängenden Lymphknoten und Nebenschilddrüsen einbetten
- **Knotenstruma:** 1–2 Schnitte von der Peripherie von bis maximal 5 Knoten, alle bekapselten Knoten werden untersucht
- **Verdacht auf follikuläres Karzinom:** die gesamte Kapsel (mindestens 10 Blöcke) des Knotens wird histologisch untersucht, bei Bedarf mit Stufenschnitten und EVG

Die endgültige Diagnose sollte innert 2 Tagen, spätestens nach 4 Tagen abgeschlossen sein

Berichterstattung

Schilddrüsenkarzinom:

- Histologischer Typ nach WHO
- Anatomische Lage
- Grösse des Tumors
- Ausdehnung
- Anzahl der Gefässeinbrüche
- Abstand zum Resektatrand. Positiver Resektatrand = Karzinomzellen in direktem Kontakt zur Tuschemarkierung
- Anzahl befallener Lymphknoten und Anzahl untersuchter Lymphknoten

Immunhistochemie (fakultativ)

- Endokrine Marker (Synaptophysin, Chromogranin-A, Calcitonin) bei Verdacht auf Medulläres Karzinom
- Antiendotheliale Antikörper zum Nachweis von Gefässeinbrüchen
- Differenzierungsmarker (TTF-1, Thyreoglobulin) zur Bestätigung einer Tumorherkunft aus der Schilddrüse
- P53, MIB1 falls V.a. undifferenziertes Karzinom
- CK19, Galectin-3, HMBE1, TPO in Grenzfällen

Diagnosebeispiele

Beispiel 1:

Hemithyreoidektomiepräparat links mit hyperplastischen Knoten, teils mit regressiven Veränderungen. Inzidentelles papilläres Mikrokarzinom, Durchmesser 0,3 cm (sogenannter papillärer Mikrotumor), kein Karzinomnachweis im Resektatrand

TNM Stadium (7. Auflage): pT1a, vollständig reseziert

Beispiel 2:

Totale Thyreoidektomie: Grob invasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom mit oxyphilzelliger Transformation im Bereich des linken Schilddrüsenlappens. Maximaler Durchmesser 4,5 cm, kein Nachweis einer extrathyroidalen Ausbreitung. Kein Karzinomnachweis im Resektatrand. Zahlreiche Gefässeinbrüche (10 Gefässeinbrüche in 5 Blöcken). Kein Nachweis von Lymphknoten

TNM Stadium (7. Auflage): pT3, pNx, vollständig reseziert

Literatur

Thyroid and parathyroid tumors. In: Tumours of Endocrine Organs. Series: World Health Organization Classification of Tumors. Edited by R. A. DeLellis, R. V. Lloyd, P. U. Heitz, C. Eng. IARC Press. Lyon, 2000.

Gastrointestinale neuroendokrine Tumoren

Klinische Angaben

- Wie nicht-endokrine Tumoren

Makroskopie

- Wie nicht-endokrine Tumoren

Verarbeitung / Zuschnitt

- Wie nicht-endokrine Tumoren

Berichterstattung

- Grösse des Tumors
- Ausdehnung (Infiltration Wandschichten, Fettgewebe usw.)
- Gefässeinbrüche
- Nekrosen
- Anzahl Mitosen/10 HPF
- Abstand zum Resektatrand. Positiver Resektatrand = Karzinomzellen in direktem Kontakt zur Tuschemarkierung
- Anzahl befallener Lymphknoten und Anzahl untersuchter Lymphknoten

Immunhistochemie

- Neuroendokrine Marker
- Proliferationsindex MIB-1
- Antiendothelialer Antikörper zum Nachweis von Gefässeinbrüchen

Diagnosebeispiele

Beispiel 1:

(Neuro-)endokriner Tumor des Duodenums (Ø 0,8 cm) mit Infiltration der Submukosa, vollständig reseziert. <2 Mitosen/10 HPF, MIB1 <2 %, keine Gefässeinbrüche

TNM Klassifikation gemäss 7. Auflage: pT2, G1, vollständig reseziert

Beispiel 2:

Dünndarmteilstück mit mässig differenziertem (neuro-)endokrinen Karzinom* (Ø 2,5 cm). Tumorinfiltration des mesenterialen Fettgewebes bis unmittelbar unter die Serosa, regionären Lymphknotenmetastasen (2/10) und tumorfreien Resektaträndern. Leicht erhöhte Mitoserate (3/10 HPF; 5 % MIB-1) und Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa
TNM Klassifikation gemäss 7. Auflage, 2010: pT2, pN1 (2/10), L1, G2, vollständig reseziert

Bei einer Diskrepanz zwischen Mitoserate und MIB-1 Immunhistochemie sollte das Grading auf der immunhistochemisch bestimmten Proliferationsrate beruhen.

* bei eindeutiger Malignität kann statt von einem endokrinen «Tumor» von einem «Karzinom» gesprochen werden

| Grading | ENETS Grade | Mitotic count | Ki-67 index |
|---------|-------------|---------------|-------------|
| | | (10HPF)* | (%)** |
| | G1 | <2 | ≤2 |
| | G2 | 2–20 | 3–20 |
| | G3 | >20 | >20 |

* 10 HPF=2 mm², at least 40 fields (at 40× magnification) evaluated in areas of highest mitotic density

** MIB1 antibody; % of 2000 tumor cells in areas of highest nuclear labelling

Literatur

Rindi, G., Klöppel, G., Alhman, H., Caplin, M., Couvelard, A., de Herder, W. W., Eriksson, B., Falchetti, A., Falconi, M., Komminoth, P., Korner, M., Lopes, J. M., McNicol, A. M., Nilsson, O., Perren, A., Scarpa, A., Scoazec, J. Y., Wiedenmann, B. and all other Frascati Consensus Conference participants: TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449:395–401.

Rindi, G., Klöppel, G., Couvelard, A., Komminoth, P., Korner, M., Lopes, J. M., McNicol, A. M., Nilsson, O., Perren, A., Scarpa, A., Scoazec, J. Y., Wiedenmann, B.: TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451:757–762.

Endokrines Pankreas

Klinische Angaben

OP-Indikation

- Hormonelle Symptomatik
- Verdächtige oder positive Vorbefunde

Makroskopie (vergleiche exokrine Pankreastumoren)

- Art des Präparates (Whipple Resektat, Pankreasschwanz, Pankreasexzisat)
- Durch den Operateur gesetzte Orientierungshilfen
- Gewicht nativ oder fixiert
- Externe Oberfläche
- Schnittfläche: Form, Farbe, Kapsel, Zysten (mit Inhalt und Beziehung zum Pankreasgang)
- Beziehung zum vorderen und v. a. hinteren retroperitonealen Absetzungsrand, zu grösseren Gefässen
- Infiltration von Fettgewebe

Verarbeitung / Zuschnitt (vergleiche exokrine Pankreastumoren)

- Mindestens 3 Schnitte von der Tumor-Peripherie
- Absetzungsränder
- 1–2 Referenzschnitte Pankreaskopf, Pankreasschwanz wenn vorhanden

Berichterstattung

- Anatomische Lage
- Grösse des Tumors
- Ausdehnung
- Vorhandensein von Gefässeinbrüchen
- Abstand zum Resektatrand. Positiver Resektatrand = Karzinomzellen in direktem Kontakt zur Tusche-Markierung
- Anzahl befallener Lymphknoten und Anzahl untersuchter Lymphknoten
- Immunhistochemische Bestätigung der endokrinen Natur (Synaptophysin und Chromogranin-A)
- pTNM Einteilung und Graduierung

TNM Stadien

Achtung: Zurzeit sind 2 TNM Systeme in Gebrauch. Das UICC System 7. Auflage enthält eine Stadiumseinteilung für NET des Pankreas, diese unterscheidet sich jedoch vom ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) TNM. Die in Europa angewandten klinischen Empfehlungen richten sich jedoch nach dem ENETS System.

ENETS System: T-primary tumor

- TX Primary tumor cannot be assessed
 T0 No evidence of primary tumor
 T1 Tumor limited to the pancreas, <2 cm
 T2 Tumor limited to the pancreas size 2 to 4 cm
 T3 Tumor limited to the pancreas, size >4 cm and/or invasion of duodenum or bile duct
 T4 Infiltration of large vessels (truncus coeliacus oder mesenterica superior), stomach, spleen, colon adrenal gland

| ENETS Grade | Mitotic count (10HPF)* | Ki-67 index (%)** |
|-------------|---------------------------|----------------------|
| G1 | <2 | ≤2 |
| G2 | 2–20 | 3–20 |
| G3 | >20 | >20 |

* 10 HPF = 2mm², at least 40 fields (at 40× magnification) evaluated in areas of highest mitotic density

** MIB1 antibody; % of 2000 tumor cells in areas of highest nuclear labeling

Immunhistochemie (obligat)**a) obligat:**

- Endokrine Marker (Synaptophysin, Chromogranin-A)
- MIB1 Index zur Graduierung

b) fakultativ:

- Hormonnachweis
- Transkriptionsfaktoren (bei unbekanntem Primärtumor)
- Somatostatinrezeptoren

Diagnosebeispiele**Beispiel 1:**

Pankreasneuroendokriner Tumor: Gut differenzierter neuroendokriner Pankreastumor, maximaler Durchmesser 1,2 cm mit immunhistochemischem Nachweis von Insulin (klinisch Insulinom). Kein Tumornachweis im Resektatrand. Proliferationsrate in der MIB-1 Färbung 1%. Immunhistochemische Positivität für Somatostatin-Rezeptor 2 (2+ analog DAKO Kriterien)

TNM Stadium ENETS Vorschlag: pT1, L0, V0, G1, vollständig reseziert

Beispiel 2:

Whipple-Resektat: Mässig differenziertes neuroendokrines Karzinom des Pankreas-kopfes, maximaler Durchmesser 4,5 cm. Immunhistochemisch Nachweis von Glucagon in Einzelzellen. Nachweis einer Angioinvasion und einer Infiltration des Gallenganges. 3 Metastasen in 13 peripankreatischen Lymphknoten. Kein Karzinomnachweis im Resektatrand. Proliferationsrate in einer MIB1 Färbung von 6%. Immunhistochemische Positivität für Somatostatin-Rezeptor 2 (2+ analog DAKO Kriterien)

TNM Stadium ENETS Vorschlag: pT3, pN1(3/13), L1, V0, G2, vollständig reseziert

Literatur

DeLellis, R., et al.: Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. World Health Organization Classification of Tumours. 2004, Lyon: IARC Press.

de Herder, W.W., D. O'Toole, et al.: «ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors Part 1 – Stomach, Duodenum and Pancreas.» *Neuroendocrinology*, 2006. 84(1).

Rindi, G., et al.: TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*, 2006. 449(4): p.395–401.

Klöppel, G., Rindi, G., Perren, A., Komminoth, P., Klimstra, D. S.: The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement *Virchows Arch* 2010;456:595–597.

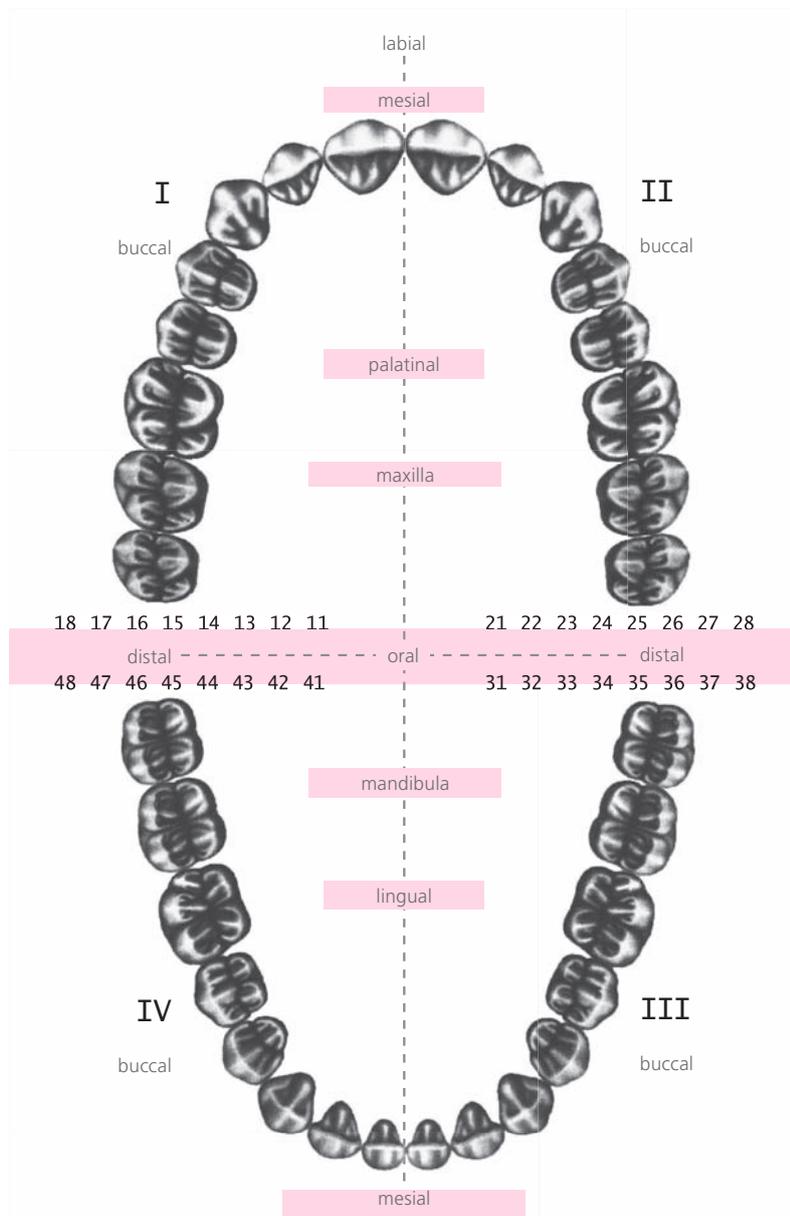
M. Tinguely, C. Gengler

ORL

Mundhöhle

Anatomie

Deskriptive Anatomie im Mundbereich



Klinische Angaben

- Seitenangabe
- Operationstyp (Zungenteilresektat, Unterkieferresektat, etc.)
- Material frisch **auf Kork gespannt mit Videoprint** versehen und **orientiert** eingesandt
- Röntgenbefund (ev. elektronisch vorhanden)

Makroskopie Checkliste:

- Orientieren des Präparates (Markierung vorhanden, nicht vorhanden)
- Beschreiben des Gesamtpräparates, Messen, Palpieren etc.
- Tuschemarkierung, trocknen
- Fixieren, **(auf Kork gespannt!)**
- Photodokumentation

- Tumorbeschreibung mit Bezug zur Umgebung
 - Grösse (Längs-, Quer- und Tiefenausdehnung)
 - Beschaffenheit (solitär, multifokal, ulzeriert, knocheninfiltrierend)
 - Abstand zu den Resektaträndern
 - Lymphknoten (Neck dissektion)

- Entkalken
 - Entkalkte Resektatränder und Knocheninfiltrationsstellen entnehmen

Blöcke

Je 1 HE

- Tumor: 1 Block pro 10mm Tumordurchmesser (einer davon muss die Stelle der tiefsten Infiltration dokumentieren)
- Mukosa und Weichteilresektatrand
- Nicht-neoplastische Mukosa
- Knochenresektatrand (wenn vorhanden)
- Knochen wenn makroskopisch vom Tumor infiltriert

Mikroskopie

Befunde, die im Schlussbericht Eingang finden sollten:

- **Typ des Operationspräparates** (z. B. partielle Mandibulektomie, Neck-Dissection)
- **Tumorlokalisation** (Alveolarkamm, Zungengrund etc.)
- **Histologischer Tumortyp** nach WHO
- **Histologischer Grad**
- **Tumorausdehnung:** Tumordurchmesser (maximal, makroskopisch) und Tiefenausdehnung. Kommentar über Perineuralscheideninvasion, Gefäss-, Knocheninvasion, multifokaler Befall
- **Resektatränänder:** Abstand zum invasiven Karzinom, zur Dysplasie
- **Dysplasie:** peritumoral, multifokal, Grad etc.
- **Lymphknotenmetastasen**
 - Grösse des befallenen Lymphknotens
 - Anzahl befallener Lymphknoten
 - Level des befallenen Lymphknoten
 - Kommentar über allfälliges extranodales Wachstum
 - Kommentar über Keratin-Nachweis nach Radiotherapie
 - Behandlungseffekt auf die Lymphknoten

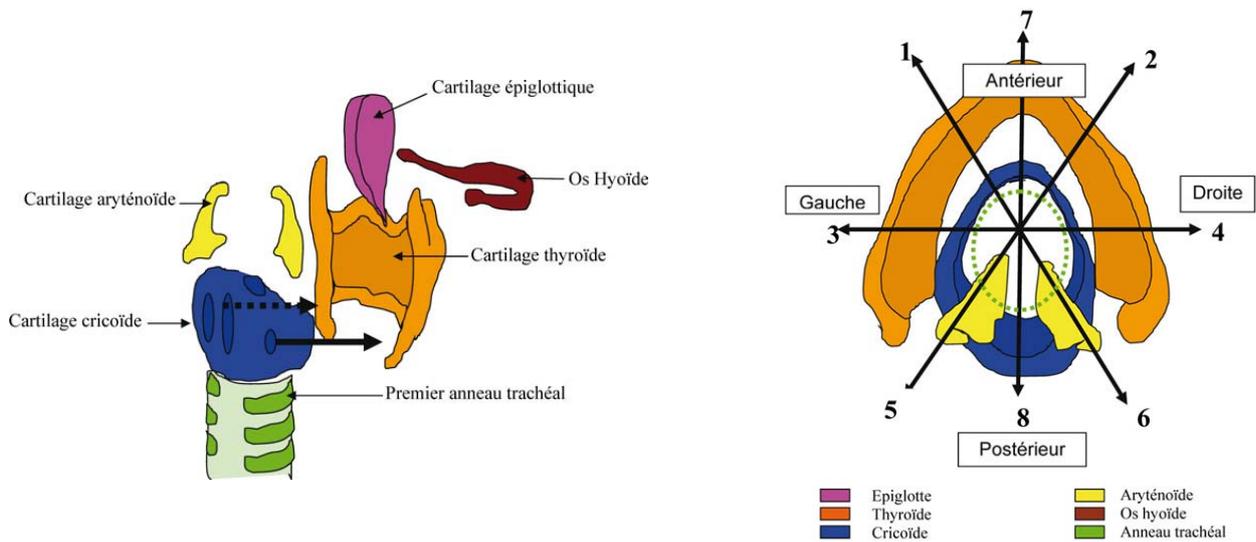
Larynx

Anatomie

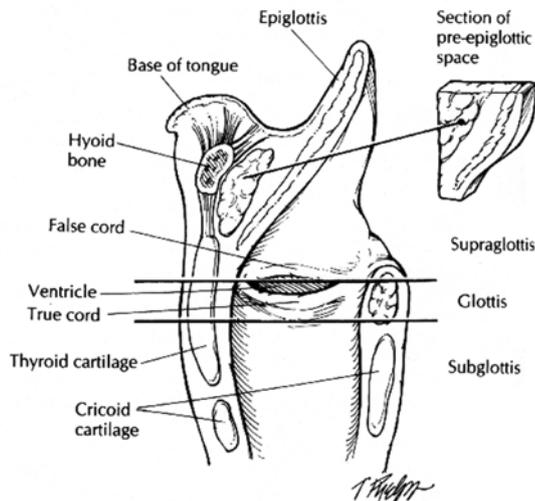
Der Larynx befindet sich an der Kreuzung von:

- Mundhöhle anterior
- Oropharynx oberhalb
- Trachea unterhalb anterior
- Oesophagus unterhalb posterior

Das Kehlkopf skelett besteht aus folgenden **Knorpelstrukturen**



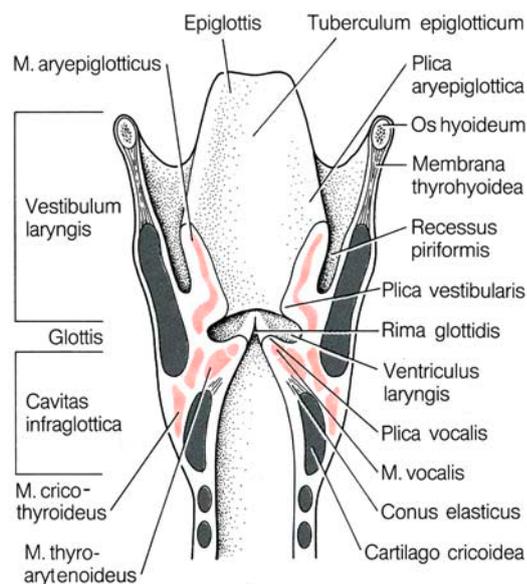
Der Larynx besteht aus folgenden Binnenräumen (siehe TNM-Klassifikation)



- **Supraglottis** (*Vestibulum laryngis*)
 - Reicht vom Kehlkopfeingang, *Aditus laryngis*, bis zu den paarigen *Plicae vestibulares*, Taschenbändern, «falschen Stimmbändern», (4–5 cm)
- **Glottis**
 - Erstreckt sich von den Taschenbändern bis zu den «wahren» Stimmbändern, *Plicae vocales*, d. h. von der *Rima vestibuli* bis zur *Rima glottidis*, Stimmritze (Abstand 0,5–1 cm). Die Glottis besitzt auf jeder Seite eine tiefe Bucht, *Ventriculus laryngis*, Morgagni-Tasche

Subglottis (*Cavita infraglottica*)

Dehnt sich von der *Rima glottidis* bis zum *Exitus laryngis*.



Anatomische Gliederung der Binnenräume:

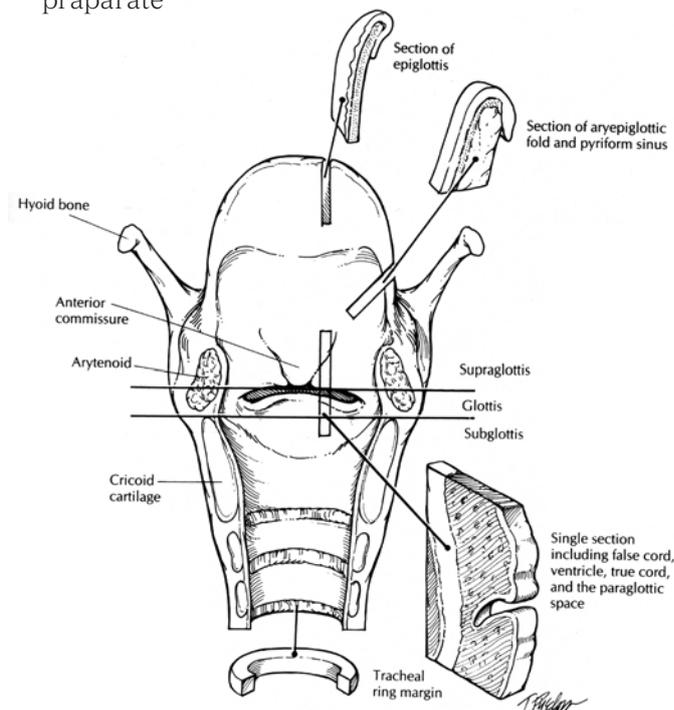
- **Supraglottis** (*Vestibulum laryngis*)
 - Suprahyoide Epiglottis
 - Infrahyoide Epiglottis
 - Aryepiglottische Falte
 - Arytenoide
 - Taschenbänder
- **Glottis**
 - Echte Stimmbänder, inklusive anterior und posterior
- **Subglottis**
 - Subglottis

Klinische Angaben

- Tumorlokalisierung(en)
- Resektionsart

Makroskopie **Checkliste:**

- Orientieren** des Präparates. Die Epiglottis befindet sich anterior am höchsten gelegenen Punkt des Larynx und die Epiglottisklappe schliesst posterior
- Beschreiben des Gesamtpräparates**, Messen, Palpieren
- Tuschemarkierung** der Resektatränder
- Eröffnen des Präparates** durch die Mittellinie der posterioren Kommissur. Öffnen des Larynx durch hartes Auseinanderdrücken des Horns des Thyreoidknorpels
- Photodokumentation**
- Entnahme von **Schleimhautresektaträndern** inferior (Trachea) und superior (Glottisbasis) Sinus piriformis und laterale Hypopharynxwand sowie posteriore Krikoid und ebenso inferiore und posteriore **Weichteilresektatränder**
- 48h Fixation und Entkalkung** (Schnell Entkalkung)
- Beschreibe die **Tumorausdehnung** und entnehme **Tumorgewebe** unter Berücksichtigung der drei **anatomischen** Regionen des Larynx (Supraglottis, Glottis und Subglottis). Das heisst, Durchführen eines Schnittes unter Einschluss der falschen Stimmbänder des Ventrikels und der echten Stimmbänder (längs oder radiär). Nur bei Bedarf Entnahme zusätzlicher relevanter Schnittpräparate



Aus: Surgical Pathology Dissection; 2nd edition, Springer, 2002

ad – Beschreiben des Gesamtpräparates**Operationstyp:**

- Hemilaryngektomie, Larynxresektion, totale Laryngektomie mit/ohne Neck-Dissection
- Zustand des Präparates: unfixiert/fixiert; eröffnet/geschlossen; Faden und/oder Metallmarkierungen

ad – Tumorbeschreibung mit Bezug zur Umgebung**Tumor:**

- Anatomische Lokalisation: Supraglottis, Glottis, Subglottis
- Grösse (Längs-, Quer- und Tiefenausdehnung)
- Wuchsform (polypös, ulzeriert, verrukös, multifokal) und Begrenzung
- Infiltration von Knochen und Knorpel
- Muskelinvasion
- Abstände zum proximalen und distalen Resektatrand
- Bezug zu den restlichen Resektaträndern mit Angabe des Abstandes zu den kritischen Resektaträndern
- Metastasen am Präparat

Schleimhautläsionen

- Beschreiben und Entnahme von nicht eindeutigen Tumormanifestationen

Merke:

Photodokumentation der Entnahmestellen mit Vermerk der kritischen Resektatränder

Blöcke

Je 1 HE

- Tumor: 1 Block pro 10mm Tumordurchmesser (einer davon muss die Stelle der tiefsten Infiltration dokumentieren)
- Mukosa und Weichteilresektatrand
- Nicht-neoplastische Mukosa
- Knochenresektatrand (wenn vorhanden)
- Knochen/Knorpel, wenn makroskopisch vom Tumor infiltriert
- Thyroidea, wenn vorhanden
- Tracheostomie

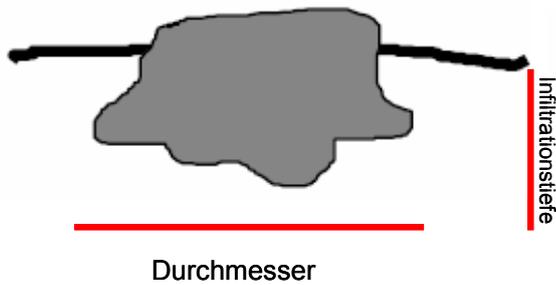
Mikroskopie

Befunde, die im Schlussbericht Eingang finden sollten:

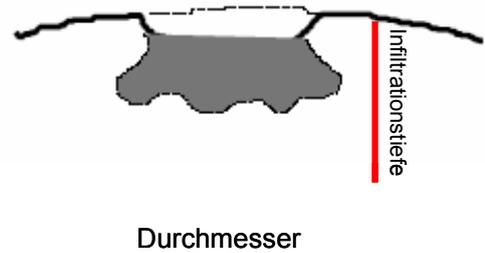
- **Typ des Operationspräparates:** (z. B. totale, partielle Laryngektomie, Neck-Dissection)
- **Tumorlokalisation:** supraglottisch, subglottisch, glottisch
- **Histologischer Tumortyp** nach WHO
- **Histologischer Grad** nach WHO
- **Tumorausdehnung:** Tumordurchmesser (maximal, makroskopisch) und Tiefenausdehnung. Kommentar über Perineuralscheideninvasion, Gefäss-, Knorpelinvasion, Befall von prä-epiglottischem Raum, extralaryngealem Weichgewebe oder Tracheostoma sowie multifokaler Befall
- **Resektatränder:** Abstand zum invasiven Karzinom und zur hochgradigen Dysplasie
- **Dysplasie:** peritumoral, multifokal, Grad etc.
- **Lymphknotenmetastasen:**
 - Grösse des befallenen Lymphknotens
 - Anzahl befallener Lymphknoten
 - Level des befallenen Lymphknoten
 - Kommentar über allfälliges extranodales Wachstum
 - Kommentar über Keratin-Nachweis nach Radiotherapie
 - Behandlungseffekt auf die Lymphknoten

Beurteilung von Invasionsstiefe und Invsionsfront im Plattenepithelkarzinom

Bestimmen der Infiltrationstiefe (obligatorisch):



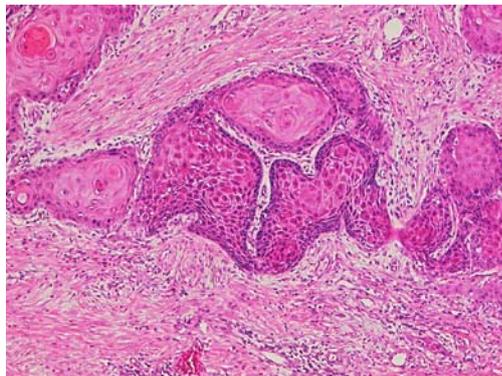
A Noduläres Karzinom



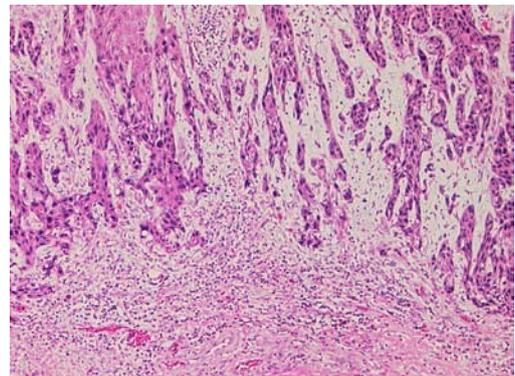
B Exulzeriertes Karzinom

Die Tiefenausdehnung wird in Kontinuität mit der angrenzenden Schleimhaut gemessen. Man geht möglichst vom Unterrand des höchsten Punktes der erhaltenen Schleimhaut aus.

Invasionsfront (fakultativ):



A Kohäsive Invasionsfront



B Nicht-Kohäsive Invasionsfront

Speicheldrüse

Klinische Angaben

- Tumorlokalisierung(en)
- Resektionsart

Makroskopie **Checkliste**

- Orientieren** des Präparates (Markierung vorhanden, nicht vorhanden)
- Beschreiben des Gesamtpräparates**, Messen, Wägen, Palpieren
- Tuschemarkierung**, trocknen, 1 × im grössten Längsdurchmesser eröffnen
- Fixieren**, eröffnet fixieren
- Tumorbeschreibung** mit Bezug zur Umgebung
 - Kapsel (vorhanden, vollständig, durchbrochen)
 - Grösse (Längs-, Quer- und Tiefenausdehnung)
 - Beschaffenheit (solitär, multifokal, solide, zystisch, kartilaginös etc.)
 - Abstand zu den Resektaträndern
 - Lymphknoten (intraparenchymatös, Neck-Dissection)

Blöcke

Je ein HE

- Tumor: mind. 1 Block pro 10 mm Tumordurchmesser unter Einbezug zu Normalgewebe und Resektatränder
- 1 Block: plus Alzianblau, PAS, PAS-Diastase
- Resektatränder
- Lymphknoten

Mikroskopie

Befunde, die im Schlussbericht Eingang finden sollten:

- **Typ des Operationspräparates**
- **Tumorgrösse** und Ausdehnung
- **Abstand zu den Resektaträndern**
- **Histologischer Tumortyp** nach WHO
- **Histologischer Grad** nach WHO (Mukoepidermoides Karzinom, solide Anteile beim Adenoidzystischen Karzinom)
- **Perineuralscheiden- und Gefässinvasion**
- **Lymphknotenbefall**

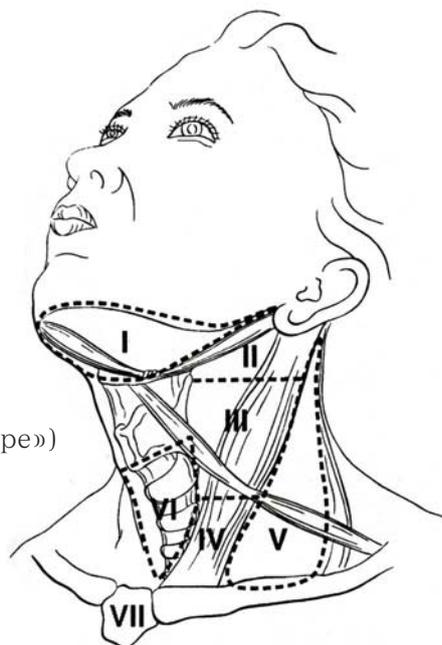
Neck-Dissection

Die Neck-Dissection wird unterteilt in:

- 1 Radikale Neck-Dissection
- 2 Modifizierte radikale Neck-Dissection
- 3 Selektive Neck-Dissection inklusive
 - Supra-omohyoid
 - Postero-lateral
 - Lateral
 - Anterior
- 4 Erweiterten Neck-Dissection

Hals-Lymphknotengruppen

- Beschreibung:**
- I Submentale und submandibuläre LK
 - II tiefe kranio-juguläre LK
 - III tiefe medio-juguläre LK
 - IV tiefe kaudo-juguläre LK
 - V posteriores Halsdreieck («Akzessoriusgruppe»)
 - VI Knoten des vorderen Kompartimentes um die viszerale Organe der Mittellinie



Klinische Angaben:

- Art der Neck-Dissection
- Falls die einzelnen Level wichtig sind, müssen sie auf Kork aufgezo-gen, markiert und getrennt untersucht werden

Mikroskopie: Befunde, die im Schlussbericht Eingang finden sollten:

- **Art der Neck-Dissection (Level)**
- **Lymphknotenmetastasen**
 - Grösse des befallenen Lymphknotens
 - Anzahl befallener Lymphknoten
 - Level des befallenen Lymphknoten
 - Kommentar über allfälliges extranodales Wachstum
 - Kommentar über Keratin-Nachweis nach Radiotherapie
 - Behandlungseffekt auf die Lymphknoten

Literatur

Westra W.H., Hruban, R.H., Phelps, T.: Surgical Pathology Dissection; 2nd edition, Springer, 2002.

<http://www.rcpath.org/resources/pdf/HeadNeckDatasetJun05.pdf>

www.adasp.org (Douglas R. Gnepp)

Camille Dupin, Céline Mérino, Colette Deminière: Pathologiste du Sud-Ouest, AIP, France.

Barnes, L. et al.: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours, WHO, IARC Press, Lyon, 2005.