

Diagnostische Standards in der Pathologie

von Prof. Hans Guski

Jedes aus dem Körper entfernte Gewebe muß einer histologischen Untersuchung durch den Pathologen zugeführt werden. Dies ist nicht nur eine medizinische Forderung, die besonders in der Onkologie von größter Bedeutung ist, sondern auch juristisch begründet, weil der behandelnde Arzt im Interesse des Patienten jede Möglichkeit für eine optimale Diagnose und Therapie ausschöpfen muß. Deshalb besteht überall dort, wo die histologische Untersuchung einen höheren Grad an diagnostischer Sicherheit erwarten läßt als andere Methoden eine Verpflichtung zur Einsendung entnommenen Gewebes (Hermanek 1995).

Aufarbeitung und Untersuchung erfolgen nach bestimmten methodischen Standards. Diese liegen bisher nur für die **Diagnostik maligner Tumoren** vor.

Tumordiagnostik

1. Erhöhung der diagnostischen Sicherheit
2. Qualitätssicherung von Diagnose und Therapie

1. Internationale Richtlinien

TNM-System (UICC, 5. Auflage 1997)

- a) Die pathologische Beurteilung des Primärtumors (pT) erfordert eine Resektion des Primärtumors oder Biopsien, die zur Bestimmung der höchsten pT-Kategorie adäquat sind.
- b) Die pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten (pN) erfordert die Entfernung von Lymphknoten in einem Ausmaß, das die Aussage über das Fehlen regionärer Lymphknotenmetastasen verlässlich macht und zur Bestimmung der höchsten pN-Kategorie ausreicht.
- c) Die pathologische Feststellung von Fernmetastasen (pM) erfordert die mikroskopische Untersuchung.

Detaillierte Hinweise für die pathohistologische Aufarbeitung von Primärtumoren und Lymphknoten gibt es vorerst nur für das **Mammakarzinom**:

- a) Die pathologische Klassifikation des Primärtumors (pT) erfordert die Untersuchung des Primärtumors ohne makroskopisch erkennbaren Tumor an den Resektionsrändern. Ein Fall kann nach pT klassifiziert werden, wenn an den Resektionsrändern Tumor nur histologisch nachgewiesen wird.
- b) Die pathologische Klassifikation der regionären Lymphknoten erfordert die Resektion und Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Hierbei werden üblicherweise 6 oder mehr Lymphknoten histologisch untersucht.

Im TNM-Supplement 1993 sind analoge Angaben über Mindestforderungen für die pT- und pN-Klassifikation auch bei anderen Organtumoren enthalten.

In den USA verlangt die Commission on Cancer und die Joint Commission on Accreditation of Hospital Organization die Anwendung des TNM/pTNM-Staging derzeit bei Lungen-, Mamma- und kolorektalen Karzinomen für die „institutional accreditation“.

Residualtumorklassifikation

Die R-Klassifikation beschreibt das Tumorstadium nach Behandlung. Sie spiegelt den Effekt der Therapie wider, beeinflusst das weitere therapeutische Vorgehen und ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose.

1. Klinische R-Klassifikation
2. Pathologische R-Klassifikation

Pathologische R-Klassifikation

Am Tumorresektat wird festgestellt, ob an den Resektionslinien Tumorreste vorhanden sind. Die definitive R-Klassifikation berücksichtigt klinische und pathologische Befunde und beinhaltet folgende Kategorien und Aussagen:

- R0 kein Resttumor
- R1 mikroskopisch Resttumor
- R2a makroskopisch Resttumor, mikroskopisch nicht bestätigt
- R2b makroskopisch Resttumor, auch mikroskopisch bestätigt
- L Resttumor lokoregionär
- F Fernmetastasen

Diese Klassifikation kann vom Pathologen nur vorgenommen werden, wenn der Begleitschein verbindliche Angaben über möglicherweise verbliebenen makroskopischen Resttumor und dessen Lokalisation enthält.

WHO-Klassifikation maligner Tumoren

Die WHO-Klassifikation (1. Auflage zwischen 1967 und 1981 in 25 Bänden, sog. blaue Reihe) enthält Einteilung und Kriterien für die histologische Typenbestimmung (**Typing**) gut- und bösartiger Tumoren, ihrer Abgrenzung von tumorähnlichen und präkanzerösen Läsionen und für die Bestimmung des Differenzierungsgrades (**Grading**) maligner Tumoren einzelner Organe und Organsysteme. Damit ist eine Standardisierung der histologischen Klassifikation von Tumoren möglich geworden.

Beispiel: Magenkarzinom

2. Richtlinien in Deutschland

a) Vorschläge zu diagnostischen Standards in der Pathologie seit den 70iger Jahren:

Hermanek und Gall 1979
Altenähr 1980
Baumann 1981
Remmele und Heine 1981
Bonk 1983 u.a.

b) Tumordokumentation (ADT)

1. **Basisdokumentation** (Dudeck u. Mitarb. 1993)

Minimalanforderungen für jede Tumorentität und -lokalisierung

2. **Organspezifische Dokumentation** (Wagner und Hermanek 1995)

Erweiterte Dokumentation mit

- Daten zur Qualitätssicherung in Klinik und Pathologie
- Vergleich mit Therapieergebnissen
- einheitlich erweiterter Dokumentation für die Datenzusammenführung (z.B. prospektive Multicenterstudien)
- Hilfe zur wissenschaftlichen Auswertung (z.B. klinisch-pathologische Befundkorrelation, Prognosefaktoren)

3. Richtlinien im Ausland

Erarbeitung von „Guidelines“ diagnostische Standards für die Tumorpathologie (Makroskopie/Zuschnitt, Histologie) in verschiedenen Ländern, besonders

USA

- Cancer Committee des College of American Pathologists, z.B. für Mamma, Harnblase und M. Hodkin (1986)
- QA/QC-Committee der Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology
z.B. Protokoll für kolorektale Karzinome (1994); Lunge, Prostata (1997), Mammakarzinom (Überarbeitung); Cervix und Corpus uteri, Ovar (in Vorbereitung)

UK

- United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research
z.B. Handbuch für die klinisch-pathologische und das Staging kolorektaler Karzinome
- Association of Clinical Pathologists
z.B. Empfehlungen für die Bearbeitung von Biopsien und Tumorresektaten

Japan

- Japanese Research Society for Gastric Cancer
z.B. klinische und pathologische Diagnostik und Dokumentation von Magenkarzinomen
- weitere Fachgesellschaften mit Empfehlungen für Tumoren des Kolon und Rektum, Ösophagus, Niere, Harnwege u.a.

Diagnostischer Standard: Magenkarzinom

1. Prätherapeutische Diagnostik

Untersuchungsmaterial

- Biopsie (mindestens 5 Partikeln) aus der suspekten Läsion
- bei ulzerierten Läsionen Biopsieproben aus Grund und Rand
- bei polypösen Läsionen bis 1 cm Polypektomie

Klinische Information

- Lokalisation (Entnahmestelle)
- makroskopischer Befund (z.B. entsprechend der japanischen Klassifikation der Frühkarzinome oder nach Borrmann)
- Anzahl der entnommenen Partikeln

Pathohistologische Aufarbeitung

- Kontrolle der erhaltenen Gewebeproben
- Stufenschnitte (je nach Anzahl und Größe 3-5)
- Färbungen HE und PAS

Pathohistologische Diagnostik

a) Biopsie

- Karzinomdiagnose
- Klassifikation nach Laurén (trotz Fehlerquote bis 15%)
(histologisches Typing und Grading ohne klin. Konsequenz)

b) Endoskopische Polypektomie mit Karzinom:

- definitive Tumorklassifikation
- Beurteilung der Resektionsränder

2. Intraoperative Diagnostik

Aufgaben des Schnellschnitts

- a) Intraoperative Verifizierung der Tumordiagnose
- b) Mikroskopische Bestätigung histologisch nicht gesicherter Fernmetastasen (z.B. Peritoneum, Leber)
- c) Bestätigung der Resektion im Gesunden, wenn bei positivem mikroskopischen Befund lokoregionär Tumorfreiheit erzielt werden könnte
- d) Bestätigung von Resttumor (R-Klassifikation), wenn der Tumor lokoregionär nicht vollständig entfernt werden kann

3. Untersuchung von Tumorresektaten

Klinische Angaben zum Typ der Resektion

- a) Ausmaß der Magenresektion
- b) Ausmaß der Lymphknotendissektion
- c) Erweiterte Resektionen

Materialbehandlung

- a) Übergabe des Präparats im uneröffneten frischen Zustand
- b) Markierung der Grenze zwischen LK des 1. und 2. Kompartiments
- c) Markierung von LK des 3. Kompartiments (sofern en bloc mitentfernt)
- d) Gesonderte Übersendung und Bezeichnung von nicht en bloc mit dem Tumor entfernten LK
- e) Markierung von Stellen mit Verdacht auf Residualtumor

Makroskopie (Minimalprogramm, Hermanek 1995)

- a) Beschreibung und Messung aller Teile
- b) Tumorlokalisation
- c) Minimaler Abstand zum oralen und aboralen RR
- d) Frühkarzinom: Einbettung von mindestens 1 Block pro cm des max. Durchmessers

Zuschnitt 1 (Minimalprogramm)

1. R-Klassifikation

- a) Makroskopisch tumorverdächtige Stellen an den Resektionslinien des Halteapparats (kleines Netz, Lig. gastrocolicum, Adventitia von Kardia, Fundus und Duodenum)
- b) 4 mm Streifen des mit Farbstoff zu markierenden RR am kleinen Netz
- c) Oraler und aboraler RR: nur wenn Abstand zwischen Tumorrand und RR weniger als 3 cm (Intestinaltyp) bzw. 5 cm (diffuser Typ) beträgt
- d) Farbstoffmarkierung des RR und Einbettung von 2 Blöcken (intest. Typ) bzw. von 5 Blöcken (diffuser Typ) von Gewebe aus Tumornähe
- e) RR von mitentfernten tumorinfiltrierten Organen

2. Bestimmung der maximalen Tumordinvasionstiefe

- a) Lamellierung des Tumor senkrecht zur Schleimhaut. Einbettung des Tumoranteils mit Verdacht auf Serosainfiltration, sonst 2 Blöcke mit tiefster Tumorausdehnung
- b) Frühkarzinom: Einbettung von mindestens 1 Block pro cm des max. Durchmessers

3. Typing und Grading

Je ein Block pro 2cm des maximalen Tumordurchmessers

4. Einbettung der gesondert übersandten LK des Kompartiments 2

nach Lamellierung jeden LK auf LK verdächtigen Knotens

5. Untersuchung der LK am Resektionspräparat (Schema)

6. Untersuchung von LK des Kompartiments 3

auch im Falle eines positiven Befundes im Kompartiment 2 (pN2), da Befall Fernmetastasierung (pM1) entspricht

Zuschnitt 2 (erweitertes Programm)

1. Bestimmung der maximalen Tumorinvasionstiefe
Einbettung der gesamten Läsion
2. Typing und Grading
Je ein Block pro 1 cm des größten Tumordurchmessers
3. Lymphknoten am Resektionspräparat
Sämtliche LK des 1. und 2. Kompartiments

Histologie

Diagnostik ohne Stufenschnitte (beim erweiterten Programm 3 Stufen von allen LK)

Histologische Tumorklassifikation, Grading

Differentialdiagnose gegen Lymphome: Spezialfärbungen, Immunhistochemie

TNM-Klassifikation

UICC, 5. Auflage 1997

Pathohistologisches Gutachten und Dokumentation

Wagner und Hermanek 1995

Tumordokumentation (Wagner und Hermanek 1995)

1. Qualitätssicherung der Krebsdiagnostik
durch Vergleich von prätherapeutischen Untersuchungsergebnissen mit dem „golden standard“ der pathologischen Befunde und dem weiteren Krankheitsverlauf mit dem Ziel der Erstellung von Grundlagen für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit diagnostischer Verfahren
2. Qualitätssicherung der Krebstherapie
durch laufende Beurteilung der Behandlungsergebnisse und Therapiekomplicationen
3. Klärung prognostischer Faktoren
durch Korrelation zwischen (klinischen und pathologischen) Ausgangsbefunden und Krankheitsverlauf unter Berücksichtigung unterschiedlicher Therapieverfahren
4. Aussagen zur Ätiologie und Pathogenese
5. Bereitstellung epidemiologischer Daten
6. Sammlung von Daten für die Lehre