

01.09.2014 Fachübergreifend

Der Schnellschnitt zur Dignitätsbeurteilung und intraoperativen Entscheidungsfindung

M. Gock, E. Klar



Bei einer Vielzahl von Krankheitsbildern verlassen wir uns auf den intraoperativen Schnellschnitt und legen in Abhängigkeit vom erhaltenen Ergebnis unsere operative Strategie fest. Prinzipiell ermöglicht die Schnellschnittuntersuchung das Erlangen von „Echtzeitinformationen“ über das chirurgische Präparat. Es geht hier insbesondere um die korrekte Diagnose, die Abschätzung und Eingrenzung zum Ausmaß der Erkrankung, die Analyse von unerwarteten Befunden, z. B. die Sicherung einer bislang nicht bekannten Fernmetastasierung, sowie die Bestimmung des korrekten Gewebes für eine eigentliche histologische Untersuchung [1].

Um die Ergebnisse der Schnellschnittuntersuchung richtig einordnen zu können, muss sich der Chirurg jedoch über die eigentlichen Möglichkeiten der Untersuchung in Bezug auf das Krankheitsbild, sowie über die Limitationen der Untersuchung im Klaren sein.

Im Folgenden beleuchten wir die verschiedenen Aspekte der Schnellschnittuntersuchung, sowie deren Einsatz bei wichtigen viszeralchirurgischen Krankheitsbildern.

Allgemeine Indikationen zur Schnellschnittuntersuchung

Prinzipiell gilt, dass eine Schnellschnittuntersuchung umso sinnvoller wird je schneller das Ergebnis vorliegt und je genauer das Ergebnis ist. Unter diesen Gesichtspunkten werden auch die folgenden Hauptaufgaben der Untersuchung gesehen.

Dignitätsdiagnose

Hier geht es um die morphologische Diagnosesicherung in den Fällen, in denen eine präoperative histologische Untersuchung nicht erfolgreich, oder unmöglich war, oder bei plötzlichen unerwarteten intraoperativen Befunden, wie z. B. die Sicherung einer Peritonealkarzinose, oder die Diagnosesicherung im Rahmen von Notfalleingriffen. Zudem

kann über den Schnellschnitt die diagnostische Repräsentativität von intraoperativ gewonnenem Biopsiematerial für weiterführende Analysen gesichert werden [1].

Untersuchung der Resektionsränder

Die Untersuchung der Resektionsränder spielt eine Rolle, wenn bei positivem Schnellschnitt eine Änderung der operativen Strategie im Sinne einer Erweiterung mit dem Ziel der kompletten Tumorsektion möglich ist. Wobei bei vermuteter Infiltration von Nachbarorganen die „en bloc“ Resektion angestrebt wird, mit Untersuchung der sich ergebenden Absetzungsränder. Gegebenenfalls sind Biopsien notwendig um eine sichere R-Klassifikation aus einem vermuteten Resttumor zu erhalten [2].

Intraoperatives Lymphknotenstaging

Die Abklärung extraregionärer Lymphknotenmetastasen kann bei Nachweis einer systemischen Tumorerkrankung zu einer Änderung der chirurgischen Strategie führen, sodass der Eingriff im Ausmaß reduziert wird, bzw. kein Radikaleingriff mehr durchgeführt wird [2,3].

Organspezifische Indikationen

Im Folgenden werden die organspezifischen Anwendungen der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung bei verschiedenen Krankheitsbildern ausgeführt.

Ösophagus

Beim Ösophaguskarzinom kann die Diagnose im Normalfall, aufgrund der einfachen endoskopischen Erreichbarkeit schon präoperativ gestellt werden. Sodass über die Schnellschnittuntersuchung bis auf wenige Ausnahmen die intraoperative Tumorfreiheit der Schnittränder beurteilt wird. Dies gilt sowohl für den proximalen, wie auch distalen Absetzungsrand und die zirkumferenzielle Tumorausdehnung in das umgebende Gewebe. Beim Ösophaguskarzinom gilt, dass die mikroskopische Tumorausbreitung insbesondere intramural weit über den makroskopisch sichtbaren Tumor hinausgehen kann, was eine Herausforderung für die Schnellschnittdiagnostik darstellt [19, 21]. Im Bereich des distalen Absetzungsrandes (Magen) sollte der Abstand zum Tumorunterrand 5 cm betragen, um einen mikroskopisch tumorfreien Schnittrand zu erhalten, sodass gegebenenfalls auf einen Schnellschnitt verzichtet werden kann, wenn dieser Abstand sowieso deutlich überschritten wird [20]. Im Bereich des proximalen Absetzungsrandes sollte beim Plattenepithelkarzinom, aufgrund der möglichen subepithelialen Tumorausbreitung [21] ein Abstand zum Tumorberrand von 3 cm am aufgespannten Präparat erreicht werden, um mit hoher Wahrscheinlichkeit tumorfreie Absetzungsränder zu erhalten [22]. Der Schnellschnitt des Resektates ist hier in jedem Fall sinnvoll und unabdingbar, da bei Befall der Schnittränder nachreseziert werden muss. Demgegenüber ist die Untersuchung des zirkumferenziellen Resektionsrandes für den Operateur nicht entscheidend, da hier chirurgisch keine weiteren Optionen bestehen.

Magen

Indikationen zur Schnellschnittuntersuchung werden sowohl zur Dignitätsbestimmung, wie auch Untersuchung der Absetzungsränder nach Resektionen gestellt. Bei malignitätsverdächtigen Prozessen, z. B. malignitätsverdächtigen Ulzera, dient der Schnellschnitt dem Ausschluss, oder Nachweis von Malignität [5]. Die Untersuchung der Absetzungsränder bei onkologischen Resektionen ist indiziert, wenn die Distanz von Tumorrand zum Absetzungsrand beim intestinalen Typ ≤ 3 cm und beim diffusen Typ ≤ 5 cm beträgt [23]. Beim Kardiakarzinom gilt dies ebenfalls, da bei

unzureichendem proximalem Absetzungsrand gegebenenfalls die operative Strategie geändert werden muss, im Sinne eines Umstieges einer transhiatalen Resektion auf eine transthorakale Erweiterung. Ist eine proximale Nachresektion nur durch Ausweitung i.S. einer zusätzlichen Thorakotomie möglich, und lässt der Patient aufgrund der Komorbidität diese Erweiterung des Eingriffs nicht zu, kann auf einen Schnellschnitt verzichtet werden. Eine R1-Situation limitiert dabei nicht in jedem Fall die Überlebenszeit. So konnten DiMusto et al. zeigen, dass 80 % der Patienten mit positivem proximalem Absetzungsrand an der Fernmetastasierung versterben, sodass eine erweiterte Nachresektion hier keinen Vorteil auf das Überleben hätte. [24]

Kolon

Bei präoperativ gesichertem Kolonkarzinom ergeben sich durch die Standardisierung der Eingriffe mit geforderter zentraler Gefäßabsetzung in jedem Fall ausreichende Sicherheitsabstände nach oral und aboral, sodass für eine Schnellschnittuntersuchung keine Indikation besteht. Bei tubulären und Segmentresektionen des Kolons zur Entfernung großer Polypen, ist nach Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom, die Indikation zum Schnellschnitt extrem zurückhaltend zu stellen, da aufgrund der Fehlermöglichkeiten (Sampling- Error, limitierte Entnahme, multiple Gewebeblöcke) eine Dignitätsbeurteilung häufig nicht möglich ist, sodass in diesen Fällen die radikale Tumoroperation empfohlen wird [4,6]. Gelegentlich kann eine Schnellschnittuntersuchung bei entzündlichen Tumoren, wie z. B. bei Divertikulitis oder Endometriose, die Abgrenzung zum Karzinom und somit die operative Strategiefindung erleichtern [5].

Rektum

Beim Rektumkarzinom gelten dieselben Überlegungen wie für das Kolonkarzinom. Der standardisierte Eingriff beinhaltet hier die partielle/totale mesorektale Exzision (PME/ TME). Bei ausreichendem Sicherheitsabstand nach aboral ist eine Schnellschnittuntersuchung nicht indiziert. Jedoch kann bei tief sitzenden Tumoren und geplantem Sphinktererhalt die Schnellschnittuntersuchung der Resektionsränder erfolgen, um bei Infiltration entsprechend nach zu reseziieren, bzw. die operative Strategie im Sinne einer radikalen Rektumexstirpation zu ändern [4,6]. Eine Schnellschnittuntersuchung des distalen Absetzungsrandes ist von Bedeutung in allen Fällen neoadjuvanter Radiochemotherapie, bei denen ein Downstaging bzw. Downsizing in einer Strategieänderung resultierte weg von der ursprünglich geplanten Rektumexstirpation hin zur Sphinktererhaltung nach neoadjuvanter Therapie.

Leber

Bei unklaren Leberbefunden dient der Schnellschnitt häufig der Dignitätsbeurteilung. Hier geht es vor allem um Befunde bei denen präoperativ keine sichere Einordnung möglich war (z. B. einer Biopsie nicht zugängliche Lokalisation, kein ausreichendes Material in Biopsie). In Abhängigkeit von der Größe des Befundes muss vor der Gewebeentnahme zum Schnellschnitt die Frage nach der Konsequenz beantwortet werden. In den meisten Fällen gibt es präoperative Befunde durch differenzierte Schnittbilddiagnostik oder durch sonographisch bzw. CT-gestützte Punktion, die die Indikation zur Resektion stellen lassen. Dies gilt insbesondere für größere Befunde. Hier erübrigt sich ein Schnellschnitt. Anders ist es bei kleinen, meist subkapsulären Herden, die bei der Exploration im Rahmen anderer Eingriffe gefunden werden. Der Schnellschnitt beinhaltet in diesen Fällen eine diagnostische Exstirpation des Befundes und soll die Dignität und gegebenenfalls Tumorart sichern, mit möglicherweise grundlegender Änderung des operativen Konzeptes. Die Treffsicherheit des Schnellschnittes in Bezug auf die Dignitätsbeurteilung liegt bei 95 % [7], sodass es sich um ein verlässliches diagnostisches Werkzeug handelt.

Gallenwege

Oftmals können Raumforderungen, oder stenosierende Prozesse im Bereich der extrahepatischen Gallenwege aufgrund der begrenzten Spezifität und Sensitivität der präoperativen Diagnostik hinsichtlich der Dignität nicht eingeordnet werden. Ist die Indikation zur Resektion gestellt, wird diese im ersten Schritt ohne Schnellschnittdiagnostik durchgeführt, da die Stenose in jedem Fall beseitigt werden muss. Am Gallengangsresektat erfolgt eine Schnellschnittuntersuchung der Absetzungsränder. Dies gilt insbesondere wenn die klinische Präsentation Malignität eher unwahrscheinlich macht (z. B. Z. n. Choledocholithiasis), jedoch die Ausdehnung der Wandveränderungen eine Pankreaskopfresektion bedingen würde. Dies beinhaltet auch die Abgrenzung der primär sklerosierende Cholangitis vom Cholangiokarzinom [8].

Die Rolle des Schnellschnitts bei der Resektion von Klatskin-Tumoren ist limitiert. Die R0-Situation im Bereich der Absetzungsränder stellt zwar einen wichtigen prognostischen Faktor dar, sodass je nach Schnellschnittbefund mehrfache Nachresektionen bis zum Erlangen der R0-Situation notwendig sein können [9]. Bei der richtigen Wahl des Operationsverfahrens ist häufig jedoch keine Möglichkeit zur Nachresektion leberwärts gegeben. Neuhaus et al. zeigten, dass durch eine radikale Trisegmentektomie mit Pfortaderresektion eine 5-Jahresüberlebensrate bis 58 % erreicht werden kann [10], sodass bei entsprechender Radikalität der Schnellschnitt an Wichtigkeit verliert. Bei Infiltration des distalen Absetzungsrandes kann eine Erweiterung der Radikalität beim geeigneten Patienten durch eine zusätzliche Pankreasresektion die Prognose weiter verbessern [11].

Pankreas

Dignitätsbeurteilung

In der Pankreaschirurgie spielt der Schnellschnitt zur Sicherung der Dignität vor Beginn der Resektion keine Rolle. Die Indikation zur Pankreasresektion wird anhand der klinischen Präsentation und der Schnittbildgebung gestellt und dann auch durchgeführt. Dieses Vorgehen wird insbesondere gestützt durch die Limitierung der Aussagekraft eines Schnellschnitts vom Pankreas durch die unzureichende Sensitivität [12, 13] in der Abgrenzung des duktales Adenokarzinoms zur chronischen Pankreatitis [14].

Beurteilung der Absetzungsränder

Die Untersuchung der Absetzungsränder insbesondere am Pankreas nach Tumorausläufern soll die Tumorfreiheit in diesen Lokalisationen klären. Die Untersuchung des Parenchymabsetzungsrandes führt durch Nachresektion zu einer Erhöhung der Rate an R0-Resektionen [15], wobei mehrere Studien zeigen konnten, dass der R0-Status einen eindeutigen prognostischen Faktor mit Überlebensvorteil darstellt. [25-28]. Demgegenüber ist eine Schnellschnittuntersuchung des zirkumferenziellen Absetzungsrandes nach Pankreaskopfresektion aus mehreren Gründen nicht sinnvoll. Zum einen verzögert diese die Befundung des Schnellschnittes. Zum anderen besteht bei R1-Resektion in diesem Bereich keine Möglichkeit einer Nachresektion. Desweiteren ist die Diskriminierung R0 versus R1 zirkumferenziell an eine minutiöse Aufarbeitung gebunden, die unter Schnellschnittbedingungen unmöglich ist [25]. Aus unserer Sicht ist jedenfalls eine Schnellschnittuntersuchung des zirkumferenziellen Absetzungsrandes, neben der Untersuchung der Absetzungsränder zum Duodenum, Ductus hepaticus und Pankreasparenchym, nicht sinnvoll [16]. Auch der mögliche Nachweis von Karzinomvorstufen im Pankreasabsetzungsrand besitzt keine Relevanz für das chirurgische Vorgehen. So sind Empfehlungen zur Radikalität beim Nachweis von intraepithelialen Neoplasien pTIN-3 (Carcinoma in situ) uneinheitlich [17]. Matthei et al. zeigten, dass der Nachweis von pTIN-3-Läsionen im Absetzungsrand nach R0-Resektion duktales Pankreaskarzinome keine Auswirkung auf das Überleben hatte [17].

Schilddrüse

Der intraoperative Schnellschnitt in der Chirurgie der Schilddrüse besitzt in der Aussagemöglichkeit ein enges Spektrum. Das follikuläre Karzinom kann nur durch sichere Malignitätszeichen (Kapselinfiltration, Angioinvasion) von einem follikulären Adenom differenziert werden. Hierzu ist die Aufarbeitung am Paraffinschnitt mit mindestens 10 Blöcken notwendig [29]. Das medulläre Karzinom sollte präoperativ durch eine Screening-Kalzitoninbestimmung diagnostiziert werden. Das papilläre Karzinom kann im Schnellschnitt diagnostiziert werden. Aufgrund einer Verminderung der Sensitivität ist eine Struma multinodosa für einen Schnellschnitt nicht geeignet. Bei einer Struma uninodosa mit kaltem Knoten sollte ein Schnellschnitt durchgeführt werden. Die Sinnhaftigkeit des Schnellschnitts ist zusätzlich abhängig von der benötigten Gesamtzeit zur Rückführung des Ergebnisses. Diese wird wesentlich bestimmt durch den Transportweg. In Kliniken ohne Pathologie muss der Chirurg im Rahmen einer Schnellbefundung gegebenenfalls nach zwei bis drei Tagen mit einer Komplettierungsoperation reagieren.

Zusammenfassung

Die Schnellschnittuntersuchung ist für den Chirurgen ein wichtiges Mittel, um intraoperative Therapieentscheidungen zu treffen. Der Schnellschnitt soll nur dann eingesetzt werden, wenn das Ergebnis unmittelbare Auswirkungen auf das intraoperative Vorgehen hat. Die Klärung der Dignität des Primärtumors durch Schnellschnitt ist heute die Ausnahme, da diese in den allermeisten Fällen präoperativ erfolgt oder auf das operative Vorgehen keinen Einfluss hat. Bei unerwarteten intraoperativen Befunden hat der Schnellschnitt einen wesentlichen Stellenwert. Gleiches gilt für die Definition der Tumorausdehnung mit dem Ziel, eine R0-Resektion zu garantieren. Hierbei ist es von Bedeutung, mit dem Pathologen die chirurgische Fragestellung und damit die Lokalisation des Schnellschnittes am Resektat genau festzulegen. Dies dient neben einer Erhöhung der Sensitivität einer Verkürzung der Schnellschnittzeit. Der Chirurg muss sich über die mögliche Limitierung des jeweiligen Schnellschnittes im Klaren sein und sich bewusst machen, ob das Schnellschnittergebnis einen Einfluss auf das operative Konzept haben wird.

Literatur

- [1] Acs G, Baloch W, LiVolsi VA. Intraoperative consultation: an historical perspective. *Semin Diagn Pathol* 2002; 19:190-191.
- [2] Wittekind C, Koch HK. Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik des kolorektalen Karzinoms. Berufsverband Deutscher Pathologen e.V., Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. 2005
- [3] Ichikura T, Sugawara H, Sakamoto N et al.. Li-mited gastrectomy with dissection of sentinel no-de stations for early gastric cancer with negative sentinel node biopsy. *Ann Surg* 2009; 249:942-947
- [4] Oberschmid B, Dietrich A., Wittekind C. Schnellschnittdiagnostik in der Viszeralchirurgie. *Pathologe* 2012; 5:407-412
- [5] Younes M. Frozen section of the gastrointestinal tract, appendix, and peritoneum. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129(12):1558-64.
- [6] Pox C, Aretz S, Bischoff SC et al.. S3-guideline colorectal cancer. *Z Gastroenterol.* 2013 Aug; 51(8):753-854.
- [7] Rakha E, Ramaiah S, McGregor A. Accuracy of frozen section in the diagnosis of liver mass lesions. *J Clin Pathol* 2006; 59:352-354.

- [8] Mogler C, Flechtenmacher C, Schirmacher P, Bergmann. Schnellschnittdiagnostik in der Viszeralchirurgie. Pathologe 2012; Sep;33(5):413-23
- [9] Ribero D, Amisano M, Lo Tesoriere R, Rosso S, Ferrero A, Capussotti L. Additional resection of an intraoperative margin-positive proximal bile duct improves survival in patients with hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg. 2011 Nov; 254(5):776-81
- [10] Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, Puhl G, Denecke T, Veltzke-Schlieker W, Seehofer D. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2012 May; 19(5):1602-8.
- [11] Wakai T, Shirai Y, Tsuchiya Y, Nomura T, Akazawa K, Hatakeyama K. Combined major hepatectomy and pancreaticoduodenectomy for locally advanced biliary carcinoma: long-term results. World J Surg. 2008 Jun; 32(6):1067-74.
- [12] Witz M, Shkolnik Z, Dinbar A. Intraoperative pancreatic biopsy – a diagnostic dilemma. J Surg Oncol 1989; 42:117-119.
- [13] Harris PL, Rumley TO, Lineaweaver WC, Copeland EM 3rd. Pancreatic cancer: unreliability of frozen section in diagnosis. South Med J 1985; 78:1053-1056.
- [14] Cioc AM, Ellison EC, Proca DM, Lucas JG, Frankel WL. Frozen section diagnosis of pancreatic lesions. Arch Pathol Lab Med. 2002 Oct; 126(10):1169-73.
- [15] Dillhoff M, Yates R, Wall K, et al. Intraoperative assessment of pancreatic neck margin at the time of pancreaticoduodenectomy increases likelihood of margin-negative resection in patients with cancer. J Gastrointest Surg 2009; 13: 825-830.
- [16] Rau BM, Moritz K, Schuschan S, Alsfasser G, Prall F, Klar E. R1 resection in pancreatic cancer has significant impact on long-term outcome in standardized pathology modified for routine use. Surgery. 2012 Sep; 152
- [17] Matthaei H, Hong SM, Mayo SC, dal Molin M et al. Presence of pancreatic intraepithelial neoplasia in the pancreatic transection margin does not influence outcome in patients with R0 resected pancreatic cancer. Ann Surg Oncol. 2011 Nov; 18(12):3493-9.
- [19] Miller C. Carcinoma of thoracic oesophagus and cardia. A review of 405 cases. Br J Surg 1962; 49:507-522.
- [20] Casson AG, Darnton SJ, Subramanian S, Hiller L. What is the optimal distal resection margin for esophageal carcinoma? 2000 Ann Thorac Surg; 69: 205-209.
- [21] Kuwano H, Masuda N, Kato H, Sugimachi K. The subepithelial extension of esophageal carcinoma for determining the resection margin during esophagectomy: a serial histopathologic investigation. Surgery 2002 Jan; 131(1 Suppl):S14-21.

- [22] Tsutsui S, Kuwano H, Watanabe M, Kitamura M, Sugimachi K. Resection margin for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1995 Aug; 222(2):193-202.
- [23] Meyer HJ, Hölscher AH, Lordick F et al. Current S3 guidelines on surgical treatment of gastric carcinoma. *Chirurg* 2012 Jan; 83(1):31-7
- [24] DiMusto PD, Orringer MB. Transhiatal esophagectomy for distal and cardia cancers: implications of a positive gastric margin. *Ann Thorac Surg* 2007 Jun; 83(6):1993-8
- [25] Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer—are we there yet? *Histopathology* 2008; 52:787-96.
- [26] Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2006; 93:1232-7.
- [27] Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, et al. Resectable adenocarcinomas in the pancreatic head: the retroperitoneal resection margin is an independent prognostic factor. *BMC Cancer* 2008; 8:5.
- [28] Campbell F, Smith RA, Whelan P, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology* 2009; 55:277-83.
- [29] Lang W, Georgii A, Stauch G, Kienzle E. The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular carcinomas in the thyroid gland. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980; 385(2):125-41.

Gock M. / Klar E. Der Schnellschnitt zur Dignitätsbeurteilung und intraoperativen Entscheidungsfindung. Passion Chirurgie. 2014 September, 4(09): Artikel 02_05.

Autoren des Artikels



Prof. Dr. med. Ernst Klar

Direktor
Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß-, und
Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock



Dr. Michael Gock

Oberarzt
Universität Rostock
Abteilung für Allgemeine, Gefäß-, Thorax- und
Transplantationschirurgie
Schillingallee 35
18057 Rostock

