

erstellt von: Dr. Judith Stift, Ao.-Univ.Prof. Fritz Wrba

gültig ab: 01.11.2011

**SOP:** **Aufarbeitung von Pankreasoperationspräparaten** **V 1.0**

Anlage zu:

Änderungen:

Inhalt der Änderung	am	von
V 1.0: Ersterstellung und Freigabe	1.11.2011	Dr. J.Stift

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	2
2	Arbeitsalgorithmen entsprechend dem Operationsverfahren/-präparat.....	2
2.1	Algorithmus für Pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomien und klassische Kausch-Whipple-Resektate mit distalem Magen .....	2
2.1.1	Gefrierschnitt .....	2
2.1.2	Formalin-fixierte Präparate .....	3
2.1.2.1	Makroskopie .....	3
2.1.2.1.1	Makroskopische Beschreibung.....	3
2.1.2.1.2	Aufarbeitung des Präparates.....	3
2.1.2.2	Mikroskopie .....	4
2.1.2.2.1	Histologische Typ des Karzinoms.....	4
2.1.2.2.2	Grading.....	5
2.1.2.2.3	Mikroskopische Tumorausdehnung .....	6
2.1.2.2.4	Resektionsränder .....	6
2.1.2.2.5	Lymphknoten .....	6
2.1.2.2.6	Tumorfremie Präparatanteile .....	8
2.2	Algorithmus für Pankreaslinksresektate mit/ohne Splenektomie .....	10
2.2.1	Gefrierschnitt .....	10
2.2.2	Formalin-fixierte Präparate .....	10
2.2.2.1	Makroskopie .....	10
2.2.2.1.1	Makroskopie am fixiertem Präparat:.....	10
2.2.2.1.2	Aufarbeitung des Präparates:.....	11
2.2.2.2	Mikroskopie .....	11
2.2.2.3	Diagnose.....	11
3	Bibliografie .....	12

## 1 Einleitung

Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom (inkl. periampullären Karzinom, distalen Choledochuskarzinom und Papillenkarzinom) ist unabhängig von der Lokalisation die Resektion im Gesunden unter Mitnahme der entsprechenden Lymphknotenstationen.

Bedingt durch Lage und Anatomie des Pankreas stellt die histologische Aufarbeitung eine Herausforderung dar. Besondere Bedeutung liegt in der Beurteilung der Resektionsränder, sowohl am Gefrierschnitt und im aufgearbeiteten Paraffinmaterial, mit besonderer Sorgfalt hinsichtlich des dorsalen sowie medialen (vascular groove, A.mes.sup., Pfortader) Resektionsrandes, welche nach einem standardisiertem Schema aufgearbeitet werden sollten. Untersuchungen konnten zeigen, dass sich bei gleichbleibender chirurgischer Methodik durch Etablierung eines solchen standardisierten pathologischen Aufarbeitungsalgorithmus der Anteil an befundenen R1-Resektionen von 10% auf bis zu 85% erhöhte<sup>1-4</sup>.

Rezente Arbeiten<sup>3-5</sup> setzen sich mit diesem Thema auseinander und dienen der am Klinischen Institut für Pathologie des AKH Wien eingeführten standardisierten histopathologischen Aufarbeitung als Grundlage.

## 2 Arbeitsalgorithmen entsprechend dem Operationsverfahren/-präparat

### 2.1 Algorithmus für Pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomien und klassische Kausch-Whipple-Resektate mit distalem Magen

#### 2.1.1 Gefrierschnitt

Zum Gefrierschnitt:

Zur intraoperativen Resektionsrand-Bestimmung wird das Präparat nativ mit folgenden obligaten Fadenmarkierungen an das Klinische Institut für Pathologie übersandt:

- **1 kurzer Faden RR Choledochus**
- **1 langer Faden RR Pankreas**
- **2 lange Fäden RR Processus uncinatus**

Um die Aussagekraft der Resektionsrand-Diagnostik noch zu erhöhen, können fakultativ vom Operateur weitere Fadenmarkierungen bei intraoperativ suspekten RR (z.B. Pfortader, A.mes.sup., ...) angebracht werden und sind auf der Anweisung anzuführen.

Im Falle eines Nachresektates ist die Fadenmarkierung am alten RR anzubringen.

### Am Gefrierschnitt:

- Orientierung des Präparates
- Die Farbmarkierung des Präparates kann nach eigener Präferenz erfolgen, muss aber auf der Anweisung dokumentiert werden, z.B.
  - ventrale RR - schwarzer Tusche,
  - A.mes.sup. oder vascular groove RR (vascular groove) - rote Tusche,
  - dorsale RR - grüne Tusche,
  - Pankreas-RR - blauer Tusche markiert.
  -
- Resektionsrandentnahme
  - RR Choledochus – Querschnitt („Ring“)
  - RR Pankreas – Längs- oder Querschnitt (nach Vertretbarkeit des Gefrierschnittbefunders)
  - RR Proc.uncinatus – mind 2 Schnitte normal auf den RR
  - RR fakultativ – mind. 2 Schnitte normal auf den RR

### Nach Gefrierschnittdiagnosestellung:

- Eröffnung des Präparates
  - Das Duodenum ist an der Pankreas abgewandten Seite der Länge nach zu eröffnen.
  - Obsolet ist die Eröffnung und Sondierung des Ductus choledochus und Ductus pancreaticus.
- Das Präparat ist auf eine zu Fixationszwecken mit Zellstoff bespannte Korkplatte durch mehrere Nadeln aufzubringen und umgehend einer mindestens 24-stündigen Formalinfixation zuzuführen.

## **2.1.2 Formalin-fixierte Präparate**

### **2.1.2.1 Makroskopie**

#### 2.1.2.1.1 Makroskopische Beschreibung

- Angabe des Präparatetyps (PPPD oder totale Pankreatektomie/Klassisches Kausch-Whipple Resektat mit distalem Magen)
- Maße (Duodenum/Pankreas/Choledochus/Gallenblase/distaler Magen)
- Tumor, wenn makroskopisch bestimmbar:
  - Punctum maximum
  - Größter Durchmesser (in cm)
  - Makromorphologische Aspekt (Bsp. derb/muzinös/zystisch; scharf/unscharf begrenzt)

#### 2.1.2.1.2 Aufarbeitung des Präparates

- Die Farbmarkierung ist gegebenenfalls auffrischen.
- Die Papille aufsuchen.
- Längsschnitte (von ventral nach dorsal) normal auf das Duodenum durch die Papille anfertigen (siehe Abb. 1)

- Die entstandenen Präparatscheibe in 4 Teile teilen und mit den fortlaufenden Bezeichnungen „Pa“, „Pb“, „Pc“, „Pd“ einbetten (siehe Abb. 2); beginnend bei der Papillenmündung
- Parallelschnitte auf den Papillen-Längsschnitt nach caudal und cranial anfertigen
  - Die caudalen Zuschnitte mit den fortlaufenden Bezeichnungen „P-1a“, „P-1b“, „P-1c“, „P-1d“, „P-2a“ etc. einbetten.
  - Die cranialen Zuschnitte mit den fortlaufenden Bezeichnungen „P+1a“, „P+1b“, „P+1c“, „P+1d“, „P+2a“ etc. einbetten.
- Bei zusätzlicher segmentaler en bloc-Resektion der V.portae bzw. der V.mesenterica superior:
  - proximale und distale Gefäßende als zusätzliche RR einlegen

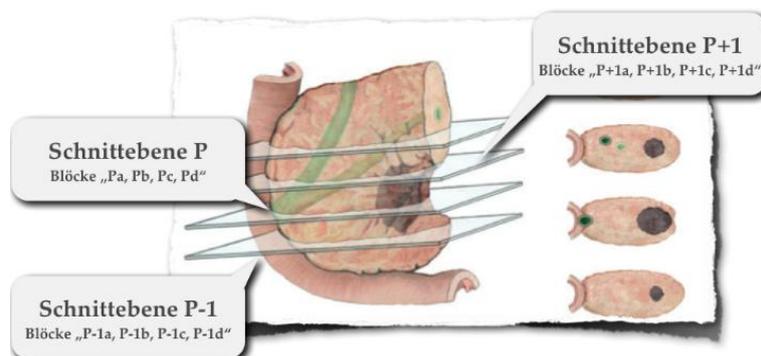


Abb. 1 Modifizierte Abbildung aus Verbeke 2008<sup>6</sup>: Darstellung der Längs- bzw. Parallelschnitte auf die Papille und deren Ebenenbezeichnungen.

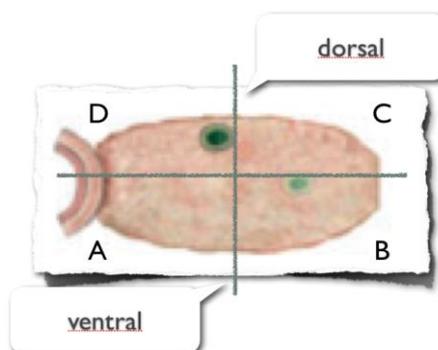


Abb. 2 Modifizierte Abbildung aus Verbeke 2008<sup>6</sup>: Darstellung eines Längsschnittes in der Draufsicht und dessen Teilbeschreibung bei Einbettung.

### 2.1.2.2 Mikroskopie

Grundsätzlich sollte bei jedem Karzinom eine Klassifikation nach der Histomorphologie und der anatomischen Ausbreitung vorgenommen werden.

#### 2.1.2.2.1 Histologische Typ des Karzinoms

Die Typisierung sollte nach den wichtigsten histologischen Typen der exokrinen Pankreastumoren sowie Borderline-Tumoren nach WHO 2000 erfolgen<sup>7</sup>:

Duktales Adenokarzinom

- muzinöses nicht-zystisches Adenokarzinom
- Siegelringzellkarzinom
- adenosquamöses Karzinom
- undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom<sup>o</sup>
- undifferenziertes Karzinom mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen
- gemischtes Inselzell- und exokrines Adenokarzinom

Seröses Zystadenokarzinom\*

Muzinöses Zystadenokarzinom\*

- nicht- invasiv
- invasiv

Intraduktales papilläre-muzinöses Karzinom\*

- nicht-invasiv
- invasiv

Azinuszellkarzinom\*

- azinäres Zystadenokarzinom
- gemischtes azinär-endokrines Karzinom

Pankreatoblastom\*

Solid-pseudopapilläres Karzinom\*

Sonstige

<sup>o</sup>Per Definitionem sind anaplastische Karzinome als Grad 4 zu graduieren.

\*Diese Karzinome werden nicht graduiert.

Das duktales Pankreaskarzinom ist mit 80-85% der häufigste maligne Pankreastumor. Vorstufen des duktales Adenokarzinoms werden in PanIn I-III unterteilt, wobei I einer papillären Hyperplasie, III einem Carcinoma in situ entspricht.

### 2.1.2.2.2 Grading

Das histologische Grading des duktales Pankreaskarzinoms basiert auf histologischen und zytologischen Kriterien und wird bei unterschiedlichen Differenzierungsgraden nach dem ungünstigsten Differenzierungsgrad eingeordnet (siehe Tab.1).

Grad	drüsige Differenzierung	Schleimproduktion	Mitosen pro 10 HPF	Kernatypien
1	gut differenzierte, gangähnliche Drüsen	ausgeprägt	1-5	geringe Polymorphie, polare Kernanordnung
2	mäßig differenzierte, gangähnliche und tubuläre Drüsen	unregelmäßig	6-10	mäßige Polymorphie
3	schlecht differenzierte Drüsen, mukoepidermoide und pleomorphe Strukturen	abortiv	>10	ausgeprägte Polymorphie, vermehrte Kerngröße

Tab. 1 Semiquantitatives Grading des duktales Pankreaskarzinoms nach Klöppel et. al<sup>8</sup> und Lüttges et al<sup>9</sup>.

### 2.1.2.2.3 Mikroskopische Tumorausdehnung

- Carcinoma in situ
- Tumor auf das Pankreas beschränkt
- Tumor die Papille/periampullär Region/Ductus pancreaticus/Ductus choledochus einnehmend bzw. davon ausgehend
- Tumor infiltrierte das Duodenum
- Tumor infiltrierte den extrapancreatischen Ductus choledochus
- Tumor infiltrierte das peripankreatische Fettbindegewebe (retroperitoneal/mesenteriale Fettbindegewebe)
- Tumor infiltrierte die Truncus coeliacus oder A.mes.superior
  
- Blutgefäßeinbruch
- Lymphgefäßeinbruch
- Perineurale Invasion

Durch die entsprechende Beschreibung der mikroskopischen Beschreibung ergibt sich das TNM-Stadium (siehe 2.1.2.3.).

### 2.1.2.2.4 Resektionsränder

Folgender RR sind zu beschreiben und gegebenenfalls die Infiltration (< 1mm/> 1mm vom RR entfernt)<sup>6</sup>:

- Choledochus-RR
- Pankreascorpus-RR
- Proc.uncinatus-RR
- Mediale RR
- Fakultative RR
- Ventralen und dorsalen RR

Finden sich Tumorformationen >1 mm von den RR entfernt, ist dies als RR tumorfrei anzugeben. Die Verschlüsselung in R0 ist zu vermeiden. Bei einer Entfernung von weniger als 1 mm vom Resektionsrand ist jedoch weiterhin R1 zu diagnostizieren.

Laut UICC TNM Klassifikation wird bei Lymphgefäße mit intraluminalen Tumorformationen ohne Endothelkontakt - am Resektionsrand der RR als tumorfrei beurteilt. Bei Gefäßwandkontakt gilt jedoch eine R1-Situation<sup>10</sup>.

Bei perineuraler Invasion am RR liegt ebenfalls eine R1-Situation vor<sup>5</sup>.

### 2.1.2.2.5 Lymphknoten

Die Anzahl der untersuchten Lymphknoten ist anzuführen sowie eine gegebenenfalls vorliegende Lymphknotenmetastasierung mit Angabe der Lokalisation:

Nach UICC (UICC 2002, 2005, American Joint Committee on Cancer 2002) gelten folgende Lymphknoten als regionäre (Abb. 3 und 4)<sup>11 12</sup>:

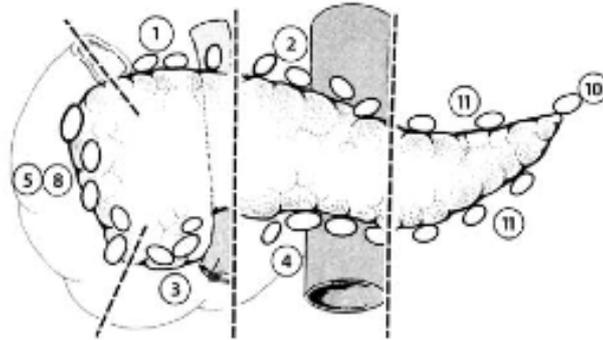


Abb. 3: Regionale Lymphknoten des Pankreas (aus UICC 2005). Die verschiedenen regionalen Lymphknotenstationen sind durch Zahlen entsprechend der Unterteilung der UICC (2002, 2005) gekennzeichnet (vgl. Tab. 2).

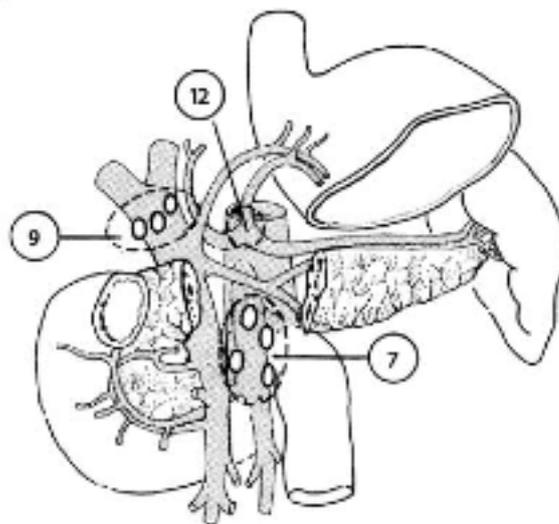


Abbildung 4: Regionale Lymphknoten des Pankreas (aus UICC 2005). Die verschiedenen regionalen Lymphknotenstationen sind durch Zahlen entsprechend der Unterteilung der UICC (2002, 2003) gekennzeichnet (vgl. Tab. V2)

	Lymphknotengruppen regionär		
Lymphabflussgebiet	Region	nur für Kopf	nur für Körper und Schwanz
superior	LK oberhalb von Kopf (1) und Körper (2)	-	-
Inferior	LK unterhalb von Kopf (3) und Körper (4)	-	-
anterior	vordere pankreatikoduodenale LK (5) Proximale mesenteriale LK (7)	pylorische LK (6)	-
posterior	hintere pankreatikoduodenale LK (8) LK am Ductus choledochus (9) proximale mesenteriale LK (7)	-	LK am Milzhilus (10) LK um Schwanz (11)
zöliakal	-	LK am Truncus coelicaus (12)	

Tab 2. Unterteilung der regionären Lymphknoten des Pankreas nach UICC (UICC 2002, 2005)<sup>11, 12</sup>.

#### 2.1.2.2.6 Tumorfremie Präparatanteile

Die tumorfremien Präparatabschnitte (Pankreas, Duodenum, Gallenblase, distaler Magen) sind ebenfalls kurz zu beschreiben.

#### 2.1.2.3. Diagnose

Nach Möglichkeit sollten alle Präparat-bezogenen Anweisungen in einen zusammenfassenden Befund einfließen, wobei die schriftliche Diagnosestellung die Hauptfaktoren der mikroskopischen Beurteilung erfassen. Weiters soll ein Verschlüsselung in Grading und Staging nach den aktuellsten TNM-Kriterien erfolgen.

#### Beispieldiagnose bei negativem RR:

Duodenopankreatektomiepräparat mit mittelhochdifferenziertem duktalem Adenokarzinom des Pankreaskopfes mit Infiltration des retropankreatischen Fettbindegewebes, Blut- und Lymphgefäßeinbruch sowie perineuraler Invasion und zwei Lymphknotenmetastasen (hinterer pankreatikoduodenaler LK, oberer Pankreaskopf LK), die Resektionsränder tumorfremie.

Grading und Staging: G2, pT3 V1 L1 Pn1, pN1 (2/16), RR tumorfremie.

Nebenbefund: Chronische Pankreatitis.

Beispieldiagnose bei positivem RR:

Duodenopankreatektomiepräparat mit mittelhochdifferenziertem duktalem Adenokarzinom des Pankreaskopfes mit Infiltration des retropankreatischen Fettbindegewebes, Blut- und Lymphgefäßeinbruch sowie perineuraler Invasion und zwei Lymphknotenmetastasen (hinterer pankreatikoduodener LK, oberer Pankreaskopf LK), Tumorformationen im A.mes.sup.-RR randbildend.

Grading und Staging: G2, pT3 V1 L1 Pn1, pN1 (2/16), R1 (A.mes.sup.)

Nebenbefund: Chronische Pankreatitis.

**2.1.2.4. Histological Tumorresponse-Bestimmung bei neoadjuvanter Chemoradiatio**

Das Grading erfolgt entsprechend der pathologischen Zellschädigung (Zellschwellung, zytoplasmatische Vakuolisierung, nukleärer Kondensation/Irregularität) in Zusammenschau mit dem Prozentsatz der gesamt geschädigten Tumorzellen:

Grad	Histologische Tumorresponse	Histological Response
I	<10% der Tumorzellen zeigen zytopathologische Therapieeffekte (zu Grunde gehend)	No Histological Response
II	IIA 10-50% der Tumorzellen zeigen zytopathologische Therapieeffekte (zu Grunde gehend)	Minor Histological Response
	IIB 50-90% der Tumorzellen zeigen zytopathologische Therapieeffekte (zu Grunde gehend)	
III	<10% vitale Tumorzellen nachweisbar	Major Histological Response
IV	Keine vitalen Tumorzellen nachweisbar	Complete Response
	IVM keine vitalen Tumorzellen + azelluläre Schleimseen nachweisbar	

Tab. 2. Histological Tumor Response Score bei neoadjuvanter nach Evans D.B. et al. – modifiziert durch die SOP Autoren

## 2.2 Algorithmus für Pankreaslinksresektate mit/ohne Splenektomie

### 2.2.1 Gefrierschnitt

Zur intraoperativen Resektionsrand-Bestimmung wird das Präparat nativ mit Fadenmarkierung am parenchymatösen RR an das Klinische Institut für Pathologie übersandt.

Um die Aussagekraft der RR-Diagnostik noch zu erhöhen, können fakultativ vom Operateur weitere Fadenmarkierungen bei intraoperativ suspekten RR angebracht werden und sind auf der Anweisung anzuführen.

Im Falle eines Nachresektates ist die Fadenmarkierung am alten RR anzubringen.

#### Am Gefrierschnitt:

- Orientierung des Präparates
- Resektionsrandbestimmung
  - RR Pankreas - nach Maßgabe des Gefrierschnittbefunder ist eine Querscheibe oder mind. 2 Schnitte normal auf den RR zu entnehmen, wobei der RR mit Farbe markiert werden muss.
  - RR fakultativ – mind. 2 Schnitte normal auf den RR

#### Nach Gefrierschnittdiagnosestellung:

- Das Präparat ist entsprechend orientiert auf eine zu Fixationszwecken mit Zellstoff bespannte Korkplatte durch mehrere Nadeln aufzubringen und umgehend einer mindestens 24-stündigen Formalinfixation zuzuführen.

### 2.2.2 Formalin-fixierte Präparate

#### 2.2.2.1 Makroskopie

##### 2.2.2.1.1 Makroskopie am fixiertem Präparat:

- Angabe des Präparatetyps (Pankreaslinksresektat mit/ohne Milz)
- Maße (Pankreas, Milz)
- Tumor, wenn makroskopisch bestimmbar:
  - Punctum maximum
  - Größter Durchmesser (in cm)
  - Makromorphologische Aspekt (Bsp. derb/muzinös/zystisch; scharf/unscharf begrenzt)
- Zur exakten Orientierung am Schnitt sollten die Vorder- sowie Rückfläche des Präparates mit unterschiedlichen Farben markiert und in der makroskopischen Beschreibung angeführt werden.

#### 2.2.2.1.2 Aufarbeitung des Präparates:

- Querschnitte sind anzufertigen (beginnend vom RR), in 2 Teile geteilt werden und mit fortlaufender Bezeichnung „A cranial“, „A caudal“, „B cranial“, „B caudal“ usw. eingebettet werden.

#### 2.2.2.2 *Mikroskopie*

Die mikroskopische Begutachtung der Tumorausdehnung, der Resektionsränder, der Lymphknoten sowie der mitresezierten Organe (Milz) erfolgt analog wie unter 2.1.2.2. beschrieben.

#### 2.2.2.3 *Diagnose*

Nach Möglichkeit sollten alle Präparat-bezogenen Anweisungen in einen zusammenfassenden Befund einfließen, wobei die schriftliche Diagnosestellung die Hauptfaktoren der mikroskopischen Beurteilung erfassen. Weiters soll ein Verschlüsselung in Grading und Staging nach den aktuellsten TNM-Kriterien erfolgen.

##### Beispieldiagnose bei negativem RR:

Pankreaslinksresektat mit mittelhochdifferenziertem duktalem Adenokarzinom des Pankreaskorpus mit Infiltration des retropankreatischen Fettbindegewebes, Blut- und Lymphgefäßeinbruch sowie perineuraler Invasion und fünf Lymphknotenmetastasen (Pankreasschwanz), die Resektionsränder tumorfrei.

Grading und Staging: G2, pT3 V1 L1 Pn1, pN1 (5/12), RR tumorfrei.

Nebenbefund: Chronische Pankreatitis mit PanIN-I.

### 3 Bibliografie

1. Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, et al. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg* 2004;139(7):718-25; discussion 25-7.
2. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10(9):1199-210; discussion 210-1.
3. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2006;93(10):1232-7.
4. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 2008;15(6):1651-60.
5. The Royal College of Pathologists - Campell F. FAK, Verbeke C.S. Standards and datasets for reportin cancer - Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct 2010.
6. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer – are we there yet? *Histopathology* 2008;52:787-96.
7. Hamilton SR ALe. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. . *Lyon: IARC Press, 2000.*
8. Klöppel G LG, von Bülow M, Kern HF. Histological and fine structural features of pancreatic ductal adenocarcinomas in relation to growth and prognosis: studies in xenografted tumours and clinico-pathological correlation in a series of 75 cases. *Histopathology* 1985;9:841-56.
9. Lüttges J SS, 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;191:154-61.
10. Wittekind C CC, Greene FL, Sobin LH. . TNM residual tumour classification revisited. *Cancer* 2002;94:2511-16.
11. Wittekind Ch MH-J, Bootz F. UICC TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6.Aufl. *Springer, Berlin Heidelberg New York* 2002.
12. Wittekind Ch KM, Sobin LH. UICC TNM Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5.Auflage. *Springer Medizin, Heidelberg* 2005.