

A. Agaimy<sup>1</sup> · F. Stelzle<sup>2</sup> · J. Zenk<sup>3</sup> · H. Iro<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

<sup>2</sup> Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

<sup>3</sup> Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde/Kopf-Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Schwerpunktausgeber

S. Lax, Graz

# Intraoperative Gefrierschnittdiagnostik von Kopf-Hals-Tumoren

## Möglichkeiten, Grenzen, Fallstricke und Ratschläge für die tägliche Praxis

**Die Schnellschnittdiagnostik (Synonyme: intraoperative Konsultation, Gefrierschnittdiagnostik) stellt heutzutage für viele Pathologen eine große, mit signifikantem Stress verbundene Herausforderung dar [15, 16]. Sie ist andererseits auch integraler Bestandteil onkologisch zertifizierter Zentren. Ziel der Schnellschnittdiagnostik ist es, eine optimale onkologisch-chirurgische Therapie zu ermöglichen und eine Reoperation, insbesondere bei großen tumorchirurgischen Eingriffen mit Lappendeckung zu vermeiden. Ein besonderer Fall ergibt sich bei Patienten mit hohem Narkoserisiko. Hier schließt sich die definitive chirurgische Resektion an die intraoperativ begutachtete chirurgische Biopsie an.**

Ferner gewinnen organisatorische, gesundheitsökonomische und wirtschaftliche Gründe als Schnellschnittindikationen zunehmend an Bedeutung. Hier gilt es, die Anzahl der Eingriffe pro Patienten möglichst gering zu halten und somit eine Verkürzung bzw. Optimierung der Wartezeiten, besonders in größeren Kliniken zu erreichen. Aus den genannten klinischen Szenarien ergibt sich eine

Fülle von Schnellschnittindikationen, die sicherlich aus der Sicht des Pathologen anders zu betrachten sind als aus der Sicht des Chirurgen.

Die Schnellschnittdiagnostik in der Kopf-Hals-Pathologie hat in den letzten Jahren einen klaren Stellenwert in der Routine gewonnen. Jedoch stehen noch keine ausreichenden statistischen Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung der Schnellschnittdiagnostik bzw. zu ihrem Einfluss auf das Überleben und auf die Rezidivhäufigkeit zur Verfügung. Kwok et al. [7] zeigten, dass die Schnellschnittdiagnostik für ca. 15,6% der operierten Patienten einen Benefit bringt. Außerdem konnten sie nachweisen, dass das Überleben für Patienten mit unmittelbarer Nachresektion nach positivem Schnellschnitt identisch mit dem Überleben nach primärer R0-Resektion ist. Dadurch steigt das 5-Jahres-Überleben um ca. 2–3% [7].

Im Folgenden werden die allgemeinen Schnellschnittindikationen bezogen auf die Besonderheiten einzelner anatomischer Kopf-Hals-Regionen erörtert und anhand von Fallbeispielen aus besonders kritischen Lokalisationen diskutiert (▣ Tab. 1). Da bislang keine allgemein gültigen Richtlinien zu diesem Thema

festgelegt sind [3, 5, 6, 10], beziehen sich die nachfolgend dargestellten Empfehlungen und Ratschläge auf die eigenen Erfahrungen der Autoren sowie die derzeit geplanten S3-Leitlinien für bestimmte Kopf-Hals-Tumoren.

### Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und des Pharynx

Die Beurteilung der onkologischen Radikalität durch intraoperative Evaluierung der Resektionsränder stellt eine der häufigen Schnellschnittindikationen in der Kopf-Hals-Pathologie dar [4]. Um einen positiven Resektionsrand, der mit einer schlechteren Prognose verbunden ist, zu vermeiden, empfiehlt sich die Erwägung einer intraoperativen Schnellschnittdiagnostik. Diese kann einen wesentlichen Beitrag zur Absicherung einer R0-Resektion und zum Struktur- und Funktionserhalt leisten.

In Abhängigkeit von der Operationsmethode gibt es zwei Möglichkeiten der Schnellschnittdiagnostik:

- die Beurteilung von chirurgisch vordefinierten, gesondert entnommenen Randproben oder
- die Beurteilung der Schnittländer an einem Tumorpräparat.

Tab. 1 Indikationen und Fragestellungen beim Schnellschnitt im Kopf-Hals-Bereich	
Präparat/Fragestellung	Möglichkeit der intraoperativen Beurteilung
<b>Tumorresektat allgemein</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei gesicherter Diagnose Beurteilung des Randes, ggf. mit genauen Abständen</li> <li>- Bezeichnung der R+-Ränder wegen Nachresektion</li> <li>- Bei Unklarheit immer telefonische Rücksprache mit dem Chirurgen</li> <li>- Befund am Rand spezifizieren (Karzinom, Dysplasiegrad, Carcinoma in situ etc. und nicht einfach als positiv bezeichnen)</li> <li>- Bei Grenzfällen Beratung zum weiteren Vorgehen</li> </ul>
<b>Tumorresektat Speicheldrüsen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resektatränder wie oben beurteilen</li> <li>- Bei bisher unklarer Diagnose High-grade-Karzinome identifizieren, Low-grade-Karzinome nur mit höchster Vorsichtigkeit diagnostizieren</li> <li>- Im Zweifel zu mehrzeitigem Eingriff raten</li> </ul>
<b>Tumorresektat Sinusnasaltrakt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resektatränder wie oben beurteilen</li> <li>- Hier mit Ausnahme von Plattenepithelkarzinomen möglichst keine Neudiagnose am Schnellschnitt (Ausnahme: Rezidivdiagnose bei bekannter Vorhistologie)</li> <li>- Bei externem Vorbefund muss die Histologie näher bekannt sein, dann Rand beurteilen</li> </ul>
<b>Lymphknoten Hals</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Karzinometastase?</li> <li>- Wenn Karzinom, passt histologischer Typ zum Kopf-Hals-Bereich?</li> <li>- Wenn kein Karzinom, Bestätigung eines geeigneten Biopsiematerials</li> <li>- Entnahme für die Gewebebank</li> <li>- Genaue Lymphomdiagnose in der Regel nicht erforderlich</li> </ul>

Tab. 2 Unterscheidungsmerkmale vom Plattenepithelkarzinom und seinen Imitatoren			
Merkmal	Plattenepithelkarzinom	Pseudoepitheliomatöse Hyperplasie	Sialometaplasie
<b>Voreingriff</b>	Unabhängig davon	Begünstigt durch Ulkus, Voreingriff bzw. sonstige Irritation	Oft nach Vorbiopsie bzw. Vorexzision
<b>Architektur</b>	Gestört, unregelmäßige Epithelzapfen	Gleichmäßig verteilte vernetzte Epithelnester	Läppchenartig
<b>Lobuläre Anordnung</b>	Nicht vorhanden	Nicht typisch, eher nicht vorhanden	Charakteristisch
<b>Begrenzung der Epithelnester</b>	Sehr unregelmäßig	Meistens regelmäßig	Regelmäßig, ggf. kommunizierend
<b>Zentrum der Epithelnester</b>	Hornperlen oft	Ausreifung, Lockerung des Epithels	Residuelle Lumina bzw. Sekret oder einzelne Becherzellen
<b>Tumorrand</b>	Infiltrierend	Scharfe Begrenzung, jedoch Pseudoinfiltration möglich	Scharfe Begrenzung
<b>Atypien</b>	Diffus vorhanden, variabel	Beschränkt auf die Basalschicht	Epithelaktivierung gleichmäßig vorhanden
<b>Stroma</b>	Desmoplastisch	Oft unverändert, ggf. ödematös	Myxoid-ödematös mit Entzündung
<b>Assoziation mit Oberflächenkeratose</b>	Oft prominent beim verrukösen Karzinom	Variabel, oft geringe oder keine	Keine Assoziation
<b>Verzahnung mit dem Oberflächenepithel</b>	Selten	Typisch	Nicht vorhanden

Obwohl die erste Möglichkeit für Pathologen eher praktischer erscheint, entsteht durch die nicht selten sehr hohe Anzahl der Randproben bei größeren Resektionen ein enormer Druck für das Schnellschnittlabor. Zusätzlich lassen sich die sehr unregelmäßigen und durch Kauter

alterierten Randproben oft schlecht orientieren und nur mit signifikanten Artefakten schneiden, wodurch eine gewisse Einschränkung in der Aussagekraft unvermeidbar bleibt.

Bei der zweiten Methode (Tumor im onkologischen Hauptpräparat) liegt die

Randbeurteilung in der Hand des Pathologen, der dabei auch bestimmen muss, welche speziellen Areale des Resektatrandes untersucht werden müssen. Hierbei kommt der makroskopischen Präparatbeurteilung eine große Bedeutung zu. Nach der Erfahrung der Autoren hängt die Ausdehnung der im Schnellschnitt zu untersuchenden Resektatflächen von der Größe des Präparats und der Ausdehnung des Tumors ab. Ein Nachteil dieser Methode (im Vergleich zu den gesonderten Randproben) liegt darin, dass der Pathologe den klinischen Situs und die kritischen Bereiche oft nicht kennt. Daher soll das Tumorpräparat mit klarer Bezeichnung der anatomischen Regionen und vor allem der aus Sicht des Chirurgen für die R-Klassifikation kritischen Areale an den Pathologen geschickt werden. Hierzu kann eine Faden- oder Farbmarkierung verwendet werden. Nach Lamellieren des Präparats wird festgestellt, wie nahe der Tumor an die Ränder heranreicht. Bei eindeutig größeren Abständen kann man entweder exemplarische Schnitte senkrecht zum Tumor entnehmen oder die Resektatflächen tangential abschneiden.

Vorteil der ersten Methode ist die Möglichkeit, die Abstände nochmals histologisch zu überprüfen bzw. zu bestimmen. Nachteil ist allerdings die inkomplette Untersuchung der gesamten Resektatfläche, da sich dadurch sonst eine sehr hohe Schnittzahl ergeben würde.

Die zweite Methode hat den Vorteil, dass sich mit wenigen Schnitten die gesamte Resektionsfläche abdecken lässt. Jedoch sind der fehlende histologische Bezug zum Tumor und somit die nicht mögliche Bestimmung der histologischen Abstände wesentliche Nachteile dieser Methode.

## Besondere Fallstricke

Da es sich bei Kopf-Hals-Tumoren meist um Plattenepithelkarzinome handelt, bestehen in der Regel nur wenige interpretative Fallstricke, die gelegentlich eine zuverlässige Beurteilung der Resektatränder erschweren. Vor allem birgt die aufgrund einer vorausgegangenen Teilresektion bzw. Vorbiopsie oft im Nachresektat nachweisbare Sialometaplasie eine besondere

Verwechslungsgefahr (■ **Abb. 1**). Ferner bedarf das differenzialdiagnostische Dilemma „verruköses Plattenepithelkarzinom vs. pseudoepitheliomatöse Hyperplasie“ bzw. „nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom vs. Sialometaplasie“ einer kritischen Betrachtung der Befunde (■ **Tab. 2**).

Bei grenzwertigen Befunden empfiehlt sich in der Regel eine Rücksprache mit dem Operateur mit dem Ziel, eine Nachresektion zu erwägen. Dabei sollte von beiden Parteien eine zurückhaltende Vorgehensweise geübt werden, ggf. empfiehlt sich ein zweizeitiger Eingriff. Das Hauptziel soll dabei stets sein, einen Funktionserhalt soweit onkologisch vertretbar zu ermöglichen. Aufgrund der oben dargestellten diagnostischen Schwierigkeiten sollte bei bioptisch gesichertem verrukösen Karzinom dem Operateur der Verzicht auf eine intraoperative Beurteilung der Schnittländer nahegelegt werden.

## Sinusaltrakt

Der Sinusaltrakt stellt eine besondere Herausforderung dar, da in dieser Region biologisch und histogenetisch verschiedenste Neoplasien auftreten können.

Indikationen für die Schnellschnittdiagnostik sind meist:

- Schnittlandbeurteilung bei gesichertem sinusalen Karzinom,
- Entitätsdiagnose bei unklaren und schwer biopsierbaren Raumforderungen oder
- Dignitätsbeurteilung bei bekannten invertierten Schneider-Papillomen, falls der Verdacht auf eine maligne Entartung besteht.

Die allgemeinen Regeln der Schnittlandbeurteilung unterscheiden sich nicht wesentlich von jenen anderer Kopf-Hals-Karzinome, wie oben dargestellt. Jedoch ist gerade bei Karzinomen des Sinusaltrakts auf die morphologische Heterogenität zu achten, da die gesamte Bandbreite der Speicheldrüsentumoren in dieser anatomischen Region vorliegen kann. Daher sollte eine Dignitätsbeurteilung von Tumoren, die in das differenzialdiagnostische Spektrum der pleomorphen Adenome fallen, besonders kritisch erfolgen. Hier sind meistens nicht

A. Agaimy · F. Stelzle · J. Zenk · H. Iro

## Intraoperative Gefrierschnittdiagnostik von Kopf-Hals-Tumoren. Möglichkeiten, Grenzen, Fallstricke und Ratschläge für die tägliche Praxis

### Zusammenfassung

Die intraoperative Konsultation (Synonyme: Schnellschnittdiagnostik, Gefrierschnittdiagnostik) gewinnt in der täglichen klinischen Praxis der Kopf-Hals-Chirurgie zunehmend an Bedeutung. Hauptziel dieser mit relativ hohem Stress und Aufwand verbundenen Untersuchungsmethode ist es, eine optimierte onkologisch-chirurgische Behandlung, d. h. eine R0-Resektion, mit höchstmöglicher Sicherheit zu erreichen. Dabei darf der zeitliche und personelle Aufwand nicht unangemessen hoch sein und das restliche Gewebe muss für die permanente Untersuchung in ausreichender Menge zur Verfügung stehen. Dadurch wird der positive Effekt für die kli-

nisch-chirurgischen Abläufe signifikant erhöht. Für den Schnellschnitt muss gelten, die falsch-negative Rate so gering wie möglich und die Rate falsch-positiver Diagnosen nahezu bei null zu halten. Dadurch gewinnt die Schnellschnittdiagnostik für die chirurgische Therapie einer Vielzahl von Tumoren an Bedeutung und kann die Rate rechtlicher Konsequenzen aufgrund von Übertherapien verringern.

### Schlüsselwörter

Schnellschnittdiagnostik · Gefrierschnitt · Kopf-Hals-Tumoren · Speicheldrüsentumor · Onkologie

## Intraoperative frozen section diagnosis of head and neck tumors. Possibilities, limitations, pitfalls and tips for the daily practice

### Abstract

Intraoperative consultation (synonym: frozen section diagnostics) has increasingly gained significance for the daily practice in head and neck surgery. The main aim of this investigation method which is usually associated with much stress and effort is to facilitate an optimal and timely oncological surgical treatment of neoplastic diseases with a minimum rate of postoperative functional disturbance. In order to achieve this purpose pathologists are expected to deliver as much correct information as possible to accurately influence intraoperative surgical decisions. At the same time this aim should be reached without significantly and unnecessarily increasing the workload for the pathology laboratory and without significantly inducing tissue artifacts. This would otherwise negatively influence

the tissue quality for permanent section examination and consequently the overall quality of diagnosis and tumor staging. Thus, the quality and efficacy of frozen sections span a spectrum with the highest quality having the least possible false negative rate on the one hand and a false positive result of approximately zero on the other hand. Sticking to this approach would result in a high positive impact on the surgical treatment of a variety of neoplastic diseases and help to minimize or even eliminate the rate of medicolegal consequences.

### Keywords

Frozen sections · Intraoperative procedures · Head and neck neoplasms · Salivary gland tumor · Oncology

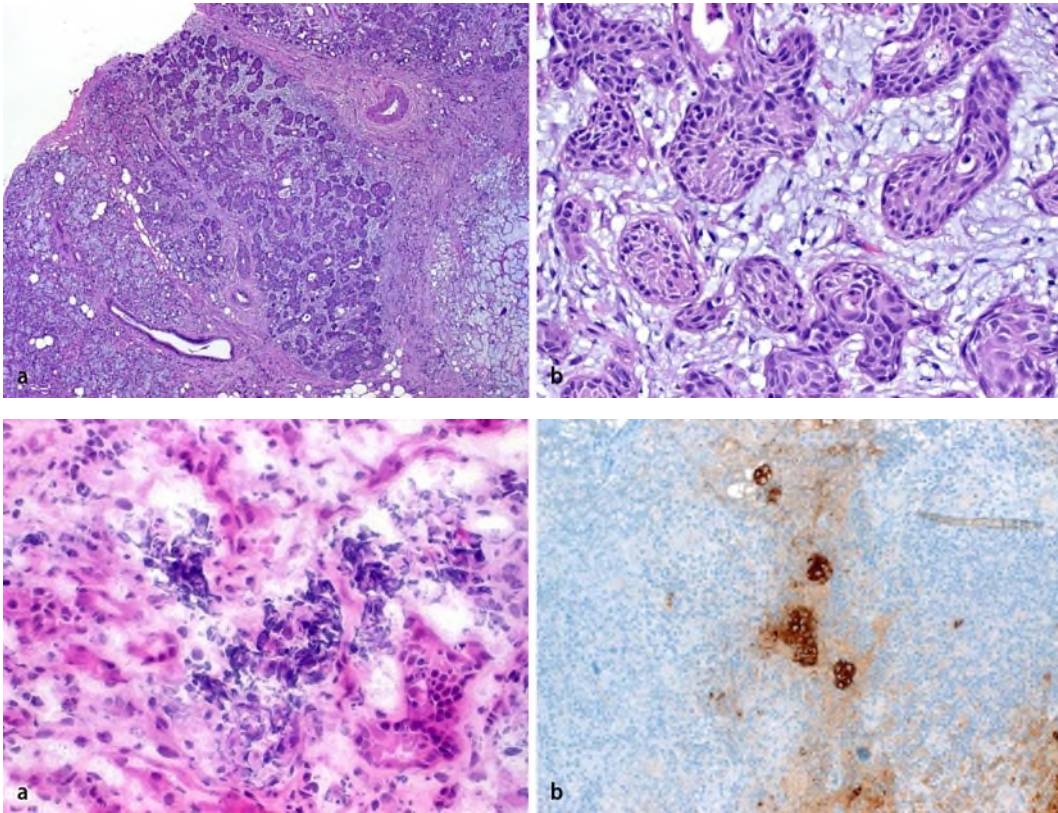
die zytologischen Atypien von Bedeutung, sondern vielmehr spielt die eindeutige Invasion in das umgebende Gewebe die entscheidende Rolle für die Festlegung der Malignität. Bei fraglicher Invasion ist eine klare (am sichersten vielfache) Perineural-scheideninfiltration ausschlaggebend.

Die Autoren empfehlen jedoch bei unzureichender Erfahrung mit der Vielfalt an Speicheldrüsentumoren, bei einer derartigen Fragestellung auf einen Schnellschnitt zu verzichten, da sonst das Risiko einer falsch-positiven Beurteilung mit der

Konsequenz einer funktionsbeeinträchtigenden chirurgischen Übertherapie relativ hoch erscheint.

Zum Problem der malignen Transformation eines invertierten Papilloms liegt nur eingeschränkte Erfahrung vor, die keine allgemeine Empfehlung erlaubt. Grund dieser Situation ist einerseits die Seltenheit der malignen Entartung von invertierten Papillomen und andererseits die viel aufwendigere Untersuchung des Gesamtmaterials, um eine Invasion sicher auszuschließen.





**Abb. 1** ◀ **a** Die Sialometaplasie zeigt oft einen identischen Läppchenaufbau wie die Speicheldrüsen mit residualen Lumina und myxoidem ödematösem Stroma, das wie eine Desmoplasie imponieren kann. **b** In der starken Vergrößerung sind deutliche reaktive Atypien des Epithels zu sehen

**Abb. 2** ▲ Nachresektion bei extern vorexziertem Olfaktoriusneuroblastom. **a** Die hochgradig gequetschten Zellnester wurden nach Rücksprache mit dem Operateur vorrangig als Tumor interpretiert, eine Nachresektion wurde empfohlen. **b** Die am Paraffinschnitt durchgeführte immunhistochemische Färbung mit Synaptophysin bestätigte die Diagnose eines Residualtumors und schloss Entzündungszellen definitiv aus

## Differenzialdiagnose kleinzelliger Neoplasien

Ein schwieriges Feld in der Pathologie des Sinusaltrakts und Herausforderung für den Pathologen ist die Differenzialdiagnose kleinzelliger Neoplasien. Dies gilt nicht nur für den Gefrierschnitt, sondern auch für die Paraffineinbettung. Bei den kleinzelligen Neoplasien handelt es sich um eine Gruppe vorwiegend hochmaligner Tumoren mit signifikant unterschiedlichen therapeutischen Optionen. Unterschieden werden

- epitheliale Neoplasien (kleinzelliges Karzinom vom neuroendokrinen Typ, sinusales undifferenziertes Karzinom, Metastasen etc.),
- mesenchymale Neoplasien (Rhabdomyosarkome etc.),
- neuroektodermale Neoplasien (Ästhesioneuroblastome),
- hämatolymphoide Neoplasien (Non-Hodgkin-Lymphom, Plasmazytome, NK-Zell-Lymphome, Chlorome) und
- sonstige seltene Neoplasien.

Bei dieser Gruppe sollte möglichst auf eine Entitätsdiagnose beim Schnellschnitt verzichtet werden. Stattdessen empfiehlt es sich, das entnommene Biopsiematerial hinsichtlich seiner Menge und Qualität für die endgültige Diagnose am Paraffinschnitt und für ggf. notwendige spezielle molekulare und sonstige prognoserelevante Untersuchungen zu beurteilen.

An dieser Stelle weisen die Autoren ausdrücklich auf die Wichtigkeit hin, Gewebe für die Tumorbank zu asservieren. Dies dient nicht nur zukünftigen potenziellen Forschungszwecken, sondern kann auch oft für spätere Untersuchungen zur Biomarkerbestimmung für die einzelnen Patienten relevant sein.

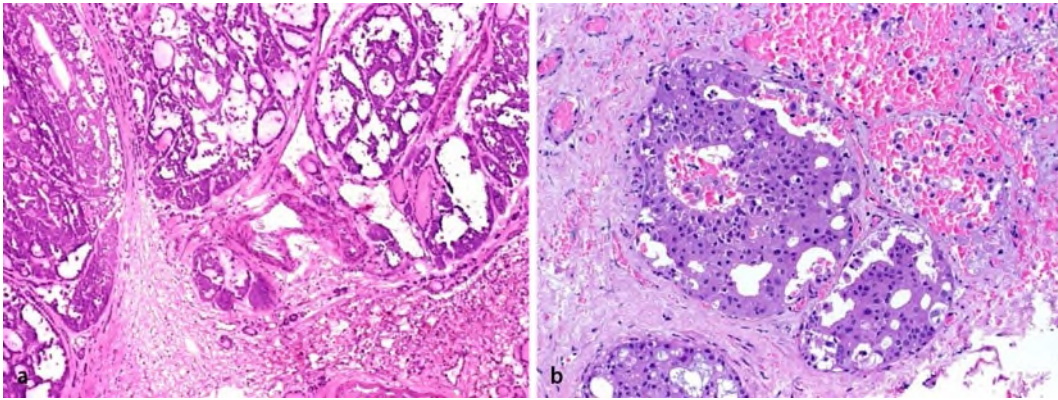
## Besondere Fallstricke

Als Fallstrick im Sinusaltrakt gilt wiederum die Sialometaplasie nach vorausgegangenem Resektion. Zusätzlich wird die Beurteilung von Nachresektaten bei

relativ kleinzelligen Neoplasien, wie beim Ästhesioneuroblastom, als besonders kompliziert angesehen und oft durch gequetschte Lymphozytenaggregate noch erschwert (■ **Abb. 2**). Im Zusammenhang mit den sinusalen Tumoren, aber auch bei Mundhöhlenkarzinomen, gilt die intraoperative Knochenrandbeurteilung als besonders schwierig bzw. nicht möglich. Manche Autoren empfehlen ein Auskratzen des Knochenmarks und vor allem die relevanten Nervenaustritte (z. B. N. alveolaris inferior) für die Schnellschnittdiagnostik [2]. Obwohl der Befund am ausgeschabten Knochenmark mit dem Gesamtknochenschnitt gut korreliert [2], bleibt eine Untersuchung der gesamten Knochenfläche nach ausreichender Entkalkung und Einbettung unvermeidbar.

## Speicheldrüsenkarzinome

Die Pathologie der Speicheldrüsen umfasst eine Fülle verschiedenster reaktiver harmloser und neoplastischer (gut- und



**Abb. 3** ◀ **a** Bei dieser Lymphknotenmetastase wurde wegen des typischen DCIS-ähnlichen Musters der Verdacht auf ein High-grade-Speichelgangkarzinom beim Schnellschnitt geäußert. Intraoperativ wurde ein Parotistumor gesichert und onkologisch operiert. **b** Bestätigung der Diagnose am Paraffinschnitt

bösartiger) raumfordernder Veränderungen, die nicht selten Gegenstand einer Schnellschnittuntersuchung sein können. Dabei geht es für den Kliniker darum, ob er es mit einer neoplastischen oder reaktiven Veränderung zu tun hat. Die Schnellschnittindikation ergibt sich aus Sicht der Klinik bei unklaren Raumforderungen, die wegen der potenziellen Tumorzeldissemination ungern präoperativ biopsiert werden (z. B. pleomorphes Adenom) oder für eine präoperative Biopsie ungünstig lokalisiert sind.

Die Schnellschnittuntersuchung wird in diesen Fällen (Entitäts- und Dignitätsdiagnose) wesentlich durch die Erfahrung des Pathologen beeinflusst bzw. limitiert [13, 18]. Manche hochmalignen Karzinome (Plattenepithelkarzinome, Speichelgangkarzinome) und spezielle Karzinomvarianten, wie das adenoidzystische Karzinom und das klassische Mukoepithelkarzinom, können nach Erfahrung der Autoren mit ausreichender Sicherheit am Schnellschnitt diagnostiziert werden, wodurch das weitere chi-

rurgische Vorgehen erleichtert bzw. intraoperativ bestimmt werden kann ([1, 9], **Abb. 3**).

Zusätzlich wird die Randbeurteilung bei Speicheldrüsenkarzinomen ähnlichen anderer Lokalisationen durchgeführt. Dabei empfiehlt es sich – wie allgemein beim Schnellschnitt –, die Tumormorphologie näher zu kennen (vorher Schnitt vom Tumor bzw. Vorbiopsie begutachten), damit man genauer weiß, wonach in den Tumorrändern zu suchen ist. Als besonders kritisch bei den Speicheldrüsenkarzinomen gilt die Beurteilung von Randproben eines Nervs zum Ausschluss einer Perineuralscheideninvasion.

Bei der klinischen Frage nach der Entitätsdiagnose sollte allgemein Zurückhaltung geübt werden, da sonst bei einigen gutartigen Speicheldrüsentumoren die Gefahr der Überdiagnose besteht, wenn der Pathologe nicht mit dem Gesamtspektrum dieser histomorphologisch sehr heterogenen und sich signifikant überlappenden Neoplasien vertraut ist. Die falsch-positive Malignitätsdiagno-

se (mit der Konsequenz einer Resektion des N. facialis) lag in manchen Serien bei 12,5% [17].

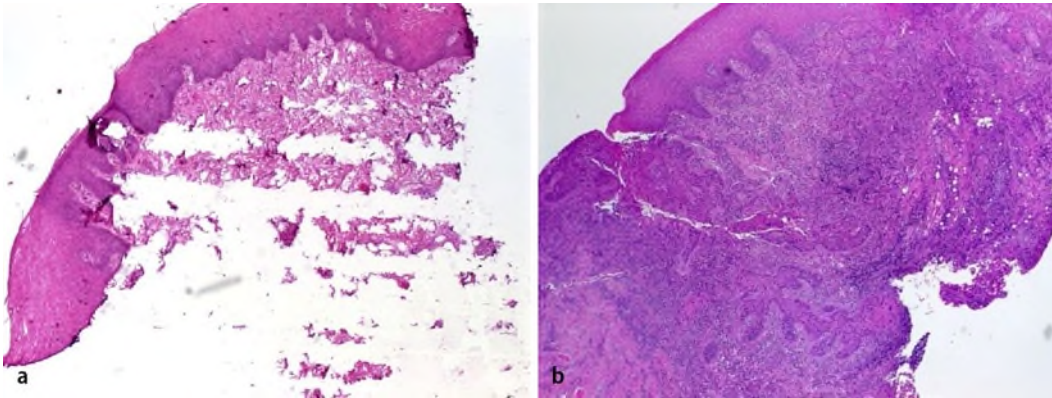
Ferner sollte bei lymphoiden Speicheldrüsenläsionen generell auf eine Dignitätsbeurteilung verzichtet und stattdessen die Eignung entnommener Biopsien hinsichtlich Qualität und Menge beurteilt werden. Dabei empfiehlt es sich auch, möglichst Biopsiematerial ohne Gefrierartefakte für die Paraffinhistologie und ggf. Immunhistochemie zusätzlich zu sichern.

## Diagnostik der Halslymphknoten

Bei der Beurteilung von Halslymphknotenschwellung unklarer Genese sollte eine systematische Beantwortung folgender Fragen versucht werden:

- Liegt eine Metastase vor?
- Wenn ja, handelt es sich um ein Plattenepithelkarzinom?
- Wenn nein, kann es sich trotzdem um ein Kopf-Hals-Karzinom handeln





**Abb. 4** ◀ Die inkomplett angeschnittene Randprobe, falsch-negativ beim Schnellschnitt (a), musste nach komplettem Anschneiden in der Paraffin-histologie revidiert werden (b)

(z. B. Speicheldrüsenadenokarzinom oder Schilddrüsenkarzinom)?

- Falls keine Metastase vorliegt, handelt es sich um eine spezifische (z. B. granulomatöse) Entzündung?

Wenn ja, dann ist direkt Gewebe für die Mikrobiologie zu asservieren oder dies zu empfehlen. Wird eine Metastase ausgeschlossen, entsteht die Frage, ob es sich um einen lymphomverdächtigen Befund handelt. Wenn ein solcher vorliegt, sollte das Material für die Diagnosestellung einschließlich Immunhistochemie geeignet und in seiner Menge ausreichend sein. Dabei ist auch an die Asservierung von Frischgewebe für weitere Untersuchungen zu denken.

### Beurteilung des N-Status in selektierten Fällen

In Ausnahmefällen verlangen HNO- und MKG-Chirurgen eine Beurteilung eines Neck-Dissektats zur Festlegung einer erweiterten Neck-Dissektion bei klinisch vergrößerten Lymphknoten ohne konkreten Malignitätsverdacht [8, 14]. Bei dieser nach Erfahrung der Autoren nicht häufigen Indikation werden die Lymphknoten in Abhängigkeit von ihrer Anzahl und dem damit verbundenen Aufwand makroskopisch genauer inspiziert und dann exemplarisch oder bei niedriger Anzahl ggf. komplett untersucht. Dabei sollte man jedoch beachten und dem Operateur ausdrücklich mitteilen, dass es sich bei negativem Befund um eine eingeschränkte Aussagemöglichkeit handelt [12].

### Indikationen zur diagnostischen intraoperativen Biopsie

Dieses Thema wurde bereits in den Abschnitten Speicheldrüsentumoren und Sinusnasaltrakt diskutiert. Die Kernaussage beim Schnellschnitt soll lediglich die für das unmittelbare chirurgische Vorgehen relevanten 100%ig sicheren Diagnosen beinhalten [15]. Vermutungen (Verdacht auf Malignität etc.) sollen eindeutig als solche bezeichnet werden, und je nach Notwendigkeit ist vor einer Komplettierung eines vorgeplanten onkologischen Eingriffs (bei dem ein Funktionserhalt nicht gewährleistet werden kann) zu warnen. Hier wird erneut darauf hingewiesen, dass die Aussagekraft und die Treffsicherheit in solchen Situationen wesentlich von der speziellen Erfahrung des Pathologen abhängen. Daher verzichten die Autoren auf eine allgemeine Empfehlung zu diesem Punkt.

### Potenzielle Fehlerquellen

Da die Gefrierschnittuntersuchung von der Entnahme bis zur Befunddurchsage über mehrere Schritte abläuft, bestehen prinzipiell einige potenzielle Fehlerquellen. Diese können in prämikroskopische (labortechnische), mikroskopische interpretative oder gemischte Fehler unterteilt werden.

### Prämikroskopische Fehler

Die prämikroskopischen (technischen) Fehlerursachen umfassen:

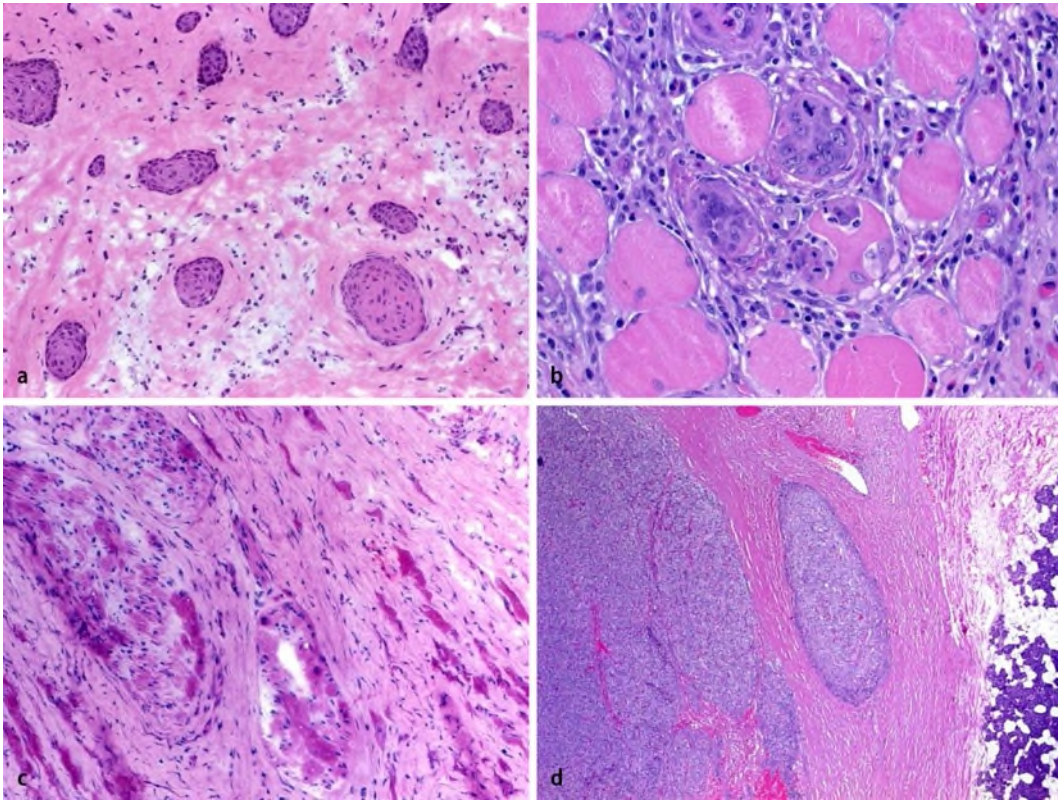
- eine nichtrepräsentative Entnahme von Proben bei größeren Resektaten für die Schnellschnittuntersuchung („sampling error“),

- das unvollständige oder fehlerhafte Anschneiden der Proben,
- eine suboptimale Qualität der Schnitte (Falten, Risse, Schnittdicke) und
- eine suboptimale Färbung der Schnellschnittpräparate.

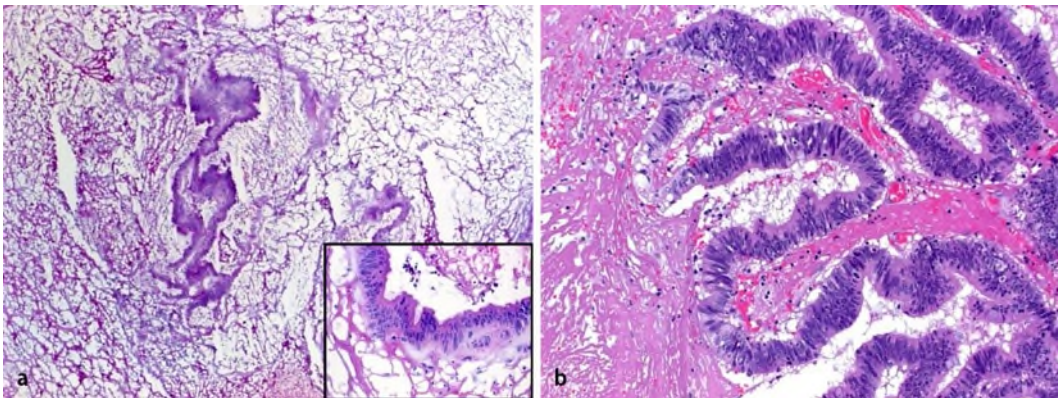
Da die Probenentnahme aus einem großen Resektat eine ausreichende Erfahrung und Vertrautheit mit den Makroskopietechniken der Pathologie voraussetzt, dürfen Schnellschnittpräparate primär nur von erfahrenen Assistenzärzten unter Aufsicht oder Fachärzten präpariert werden. Immerhin ist die Erkennung des für den Schnellschnitt relevanten Befunds die Basis für die Aussagekraft intraoperativer Konsultation.

Nach der Probenentnahme ist ein sachgemäßes komplettes Anschneiden der Proben ein entscheidender Schritt. Denn aufgrund verschiedener Gewebekonsistenzen (z. B. Tumor und Normalgewebe) werden manche Proben oft nur lückenhaft angeschnitten und sind so nicht adäquat zu beurteilen. Dabei kann es sich bei einer kleinen Gewebelücke im Schnitt um fehlendes (herausgelöstes) Tumorgewebe handeln (■ **Abb. 4**). Die Konsequenz ist dann eine falsch-negative Aussage. Die Anfertigung von 3 Schnittstufen (die 3. Stufe als eine tiefe Stufe) hat sich als hilfreich erwiesen [11].

Ferner gilt eine optimierte HE-Färbung gerade beim Schnellschnitt als wesentlich mitentscheidend für die korrekte Befundinterpretation. Eine Überfärbung mit Hämatoxylin bei schwachem Eosin kann einen dunkelblaukernigen Tumor vortäuschen. Ähnliches gilt für sehr dicke und gerollte Schnitte mit der Folge einer Über- oder Unterinterpretation.



**Abb. 5** ▲ Beispiele pseudomaligner und pseudobölgiger Befunde beim Schnellschnitt. **a** Reaktive Epithelhyperplasie der Gingiva mit tangentialer Schnittführung (im Gegensatz zum G1-Plattenepithelkarzinom zeigt sie blande Zellmorphologie, keine Verhornung, gleichmäßige Anordnung und keine Desmoplasie). **b** Plattenepithelkarzinome (v. a. Larynx und Hypopharynx) können sich innerhalb der Skelettmuskelfasern bis in die Tiefe ausbreiten und eine Myositis bzw. Muskelnekrose mit myogenen Riesenzellen imitieren (s. Mitosen und Atypien). **c** Granularzelltumor der Parotis mit typischer benigner Perineuralscheideninfiltration (kann onkozytäres Karzinom vortäuschen). **d** Paraffinschnitt aus einem monomorphen Adenom der Parotis (Basalzelladenom) mit Pseudoinvasion (Satellit), dies kann beim Schnellschnitt als Malignom fehlinterpretiert werden



**Abb. 6** ◀ **a** Der nahezu total nekrotische große Nasenhöhlepolyp imitiert einen infarzierten inflammatorischen allergischen Polypen. Wegen der hochzylindrischen Zellmorphologie (*Inset*) wurde nach der Berufsanamnese gefragt (Patient ist Schreiner). **b** Somit wurde der Befund als sinusales Adenokarzinom vom Intestinaltyp interpretiert und in der Paraffinhistologie bestätigt

## Interpretative Fehler

Posttechnische (diagnostische bzw. interpretative) Probleme stellen die häufigsten Fehlerquellen bei der Gefrierschnittdiagnostik dar. Dabei handelt es sich nach Erfahrung der Autoren häufig um die subjektiv bedingte Neigung wenig erfahrener bzw. wenig kritischer Pathologen

zu einer Überinterpretation/Überdiagnose und somit einer relativ hohen Rate an falsch-positiven Diagnosen. Die Rate falsch-positiver Schnellschnittbefunde bei Entitätsdiagnosen sollte praktisch null betragen, da sich sonst daraus ein medikolegales Problem mit unabsehbaren Konsequenzen ergeben kann. Eine falsch-positive Randprobe hat u. U. eine unnötige

Nachresektion mit möglicher Funktionsbeeinträchtigung zur Folge. Da die Patienten präoperativ über alle im Einzelfall möglichen chirurgischen Optionen bzw. das Operationsausmaß aufgeklärt werden, hängt die Bestimmung der Eingriffsausdehnung bzw. das chirurgische Ausmaß in der Regel von den Ergebnissen der Randuntersuchung ab. Daher sollte sich



der Pathologie über die Konsequenzen seiner Aussage im Klaren sein. Auf der anderen Seite häufen sich bei Übervorsichtigkeit bzw. Unsicherheit falsch-negative Schnellschnittbefunde, wodurch die klinischen Abläufe wesentlich erschwert und verzögert werden.

## Pseudomaligne und pseudobenigne Befunde

Pseudomaligne und pseudobenigne Befunde sind bekannt als Fallstricke in der Routinediagnostik, auch am Paraffinschnitt. Sie gelten jedoch gerade bei der Schnellschnittdiagnostik als wichtige Ursachen einer Fehldiagnose. Dies kann insbesondere bei präoperativ nichtbiopsiertem Befund zu drastischer Übertherapie führen. Lehrreiche Beispiele dieser Phänomene sind in [Abb. 5](#) dargestellt.

## Kommunikation zwischen Pathologen und Operateur

Da es sich bei den meisten histomorphologischen Diagnosen um klinisch-pathologische Befundinterpretationen handelt, kommt der Kommunikation zwischen Pathologen und Chirurgen eine große Bedeutung zu. Dies betrifft sowohl die schriftliche als auch die aktive mündliche (telefonische) Kommunikation, insbesondere auch während einer Schnellschnittuntersuchung.

Eine fehlende, inkomplette oder falsche Angabe seitens der Klinik kann zur falschen Befundinterpretation und ggf. zu schwerwiegenden Fehldiagnosen führen. Die wichtigsten Angaben beziehen sich vor allem auf Alter, Geschlecht, Lokalisation, klinische Befunde einschließlich insbesondere externer Vordiagnosen bzw. auch früherer Tumordiagnosen. In manchen Situationen können auch berufsanamnestic Angaben für die Schnellschnittinterpretation von Relevanz sein ([Abb. 6](#)).

Bei unklarem Befund hilft auch ein guter Ratschlag, wie z. B. eine unmittelbare Wiederholung der Biopsie. In diesem Zusammenhang empfiehlt sich zur besseren Orientierung eine klare Bezeichnung der anatomischen Regionen und vor allem der aus Sicht des Chirurgen für die R-Klassifikation kritischen Areale am Tumorprä-

parat. Die Einhaltung dieser klaren Präparatbezeichnung durch den Chirurgen erleichtert die intraoperative Kommunikation wesentlich.

## Fazit für die Praxis

- Die Qualität und Effizienz einer Schnellschnittdiagnostik wird gemessen an einer möglichst niedrigen Rate falsch-negativer Ergebnisse einerseits und einer möglichst bei null liegenden Rate falsch-positiver Befunde andererseits.
- Die mündliche Übermittlung der Schnellschnittdiagnosen orientiert sich an der Regel, „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“. Es handelt sich hierbei um eine medizinische Aussage mit unmittelbarer chirurgischer Konsequenz.
- Während eine falsch-negative Aussage die Nachresektionsrate signifikant erhöhen würde, hat die falsch-positive Aussage u. U. eine drastische irreversible chirurgische Übertherapie zur Folge mit den zu erwartenden medikolegalen Konsequenzen.
- Die Schnellschnittdiagnostik muss sich zwischen diesen beiden Punkten bewegen. Nur so spielt sie eine effiziente Rolle im klinischen Alltag, ohne mit unangenehmen rechtlichen Haftungen verbunden zu sein.

## Korrespondenzadresse

### PD Dr. A. Agaimy

Pathologisches Institut,  
Universitätsklinikum Erlangen,  
Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg  
Krankenhausstr. 8–10, 91054 Erlangen  
abbas.agaimy@uk-erlangen.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Arabi Mianroodi AA, Sigston EA, Vallance NA (2006) Frozen section for parotid surgery: should it become routine? ANZ J Surg 76:736–739

2. Bilodeau EA, Chiosea S (2011) Oral squamous cell carcinoma with mandibular bone invasion: intraoperative evaluation of bone margins by routine frozen section. Head Neck Pathol 5:216–220
3. Black C, Marotti J, Zarovnya E, Paydarfar J (2006) Critical evaluation of frozen section margins in head and neck cancer resections. Cancer 107:2792–2800
4. Chaturvedi P, Singh B, Nair S et al (2012) Utility of frozen section in assessment of margins and neck node metastases in patients undergoing surgery for carcinoma of the tongue. J Cancer Res Ther 8(Suppl 1):100–105
5. Gandour-Edwards RF, Donald PJ, Lie JT (1993) Clinical utility of intraoperative frozen section diagnosis in head and neck surgery: a quality assurance perspective. Head Neck 15:373–376
6. Gandour-Edwards RF, Donald PJ, Wiese DA (1993) Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis in head and neck surgery: experience at a university medical center. Head Neck 15:373–38
7. Kwok P, Gleich O, Hübner G, Strutz J (2010) Prognostic importance of „clear versus revised margins“ in oral and pharyngeal cancer. Head Neck 32:1479–1484
8. Manni JJ, Hoogen FJ van den (1991) Supraomohyoid neck dissection with frozen section biopsy as a staging procedure in the clinically node-negative neck in carcinoma of the oral cavity. Am J Surg 162:373–376
9. Megerian CA, Maniglia AJ (1994) Parotidectomy: a ten year experience with fine needle aspiration and frozen section biopsy correlation. Ear Nose Throat J 73:377–380
10. Meier JD, Oliver DA, Varvares MA (2005) Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey. Head Neck 27:952–958
11. Olson SM, Hussaini M, Lewis JS Jr (2011) Frozen section analysis of margins for head and neck tumor resections: reduction of sampling errors with a third histologic level. Mod Pathol 24:665–670
12. Rassekh CH, Johnson JT, Myers EN (1995) Accuracy of intraoperative staging of the NO neck in squamous cell carcinoma. Laryngoscope 105:1334–1336
13. Tan LG, Khoo ML (2006) Accuracy of fine needle aspiration cytology and frozen section histopathology for lesions of the major salivary glands. Ann Acad Med Singapore 35:242–248
14. Tschopp L, Nuyens M, Stauffer E et al (2005) The value of frozen section analysis of the sentinel lymph node in clinically NO squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Otolaryngol Head Neck Surg 132:99–102
15. Wenig BM (2008) Intraoperative consultation (IOC) in mucosal lesions of the upper aerodigestive tract. Head Neck Pathol 2:131–144
16. White VA, Trotter MJ (2008) Intraoperative consultation/final diagnosis correlation: relationship to tissue type and pathologic process. Arch Pathol Lab Med 132:29–36
17. Wong DS (2002) Frozen section during parotid surgery revisited: efficacy of its applications and changing trend of indications. Head Neck 24:191–197
18. Zbären P, Nuyens M, Loosli H, Stauffer E (2004) Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology and frozen section in primary parotid carcinoma. Cancer 100:1876–1883