

ENDOKRINE ORGANE

Sigurd Lax, Klaus Kaserer und Nikolaus Neuhold

SCHILDDRÜSE

MAKROSKOPIE:

A) Allgemeine Richtlinien

Zu beschreiben sind:

- Angabe der Resektionsart (Lobektomie, Lobektomie mit Isthmus, subtotale Thyroidektomie, totale Thyroidektomie, Nodulektomie)
- Maße (dreidimensional, getrennt für die Lappen), Gewicht (getrennt für die Lappen).
- Eventuell vorhandene Fadenmarkierung (Seitenangabe)
- Lamellieren des Präparates in ca. 3 mm dicke Scheiben

B) Makroskopische Beschreibung:

- Art des Resektates
- Zustand des Präparates, fixiert, unfixiert, intakt, eingeschnitten, Fadenmarkierungen, Farbstoffmarkierungen etc.
- Form, Oberfläche
- Schnittfläche (homogen, Knoten, ev. regressive Veränderungen)
- Bei Vorliegen von Knoten : Größe und Lokalisation, Kapsel (insbesondere ob zart oder dick, regulär oder irregulär)
- Bei Tumorknoten ist unbedingt Verhalten zur Organkapsel (Staging) und Resektionsrand (R- Klassifikation) sowie Vorhandensein bzw. Fehlen einer Tumorkapsel zu beschreiben
- Größe des Tumors mit Angabe des größten Durchmessers, Konsistenz des Tumors und Farbe seiner Schnittfläche; Tumorränder (umschrieben oder infiltrativ). Bei Knoten generell vollständige bzw. unvollständige Bekapselung.
- Eventuelle Multifokalität von Läsionen.
- Eventuell anhaftende Strukturen (Epithelkörperchen, Lymphknoten, Fett, Skelettmuskulatur)

VERARBEITUNGSRICHTLINIEN

Arten von Operationspräparaten

Schilddrüsenoperationspräparate liegen in der Regel in Form von Resektaten (Entfernung von Teilen eines Lappens), Lobektomiepräparaten (Entfernung des gesamten Lappens) oder totalen Thyreoidektomiepräparaten (gesamte Schilddrüse in toto) vor. Aufgrund besserer Möglichkeiten der post-operativen Therapie wird zunehmend auch bei gutartigen Veränderungen ohne primären Verdacht auf Malignität, vor allem bei Hyperthyreose (sowohl bei Typ Basedow als auch bei der Autonomie) eine totale Thyreoidektomie durchgeführt.

Markierung der Präparate

Vom Chirurgen sollte eine verlässliche topographische Orientierungsmöglichkeit gefordert werden. Dies ist unter anderem dafür notwendig, um knotige Läsionen entsprechend lokalisieren zu können. Eine bewährte Methode ist die Fadenmarkierung der oberen bzw. unteren Pole der Schilddrüsenlappen durch den Chirurgen (z.B. rechter Lappen mit 2 Fäden, linker Lappen mit 1 Faden oder der verdächtige Lappen mit 2 Fäden oben, der unverdächtige Lappen mit 1 Faden unten).

Gutartige Veränderungen

Bei gutartigen Veränderungen wie Hyperplasie, Thyreoiditis und kleinen makroskopisch unauffälligen Knoten genügt in der Regel je eine Probe pro Geschoß (Ober-, Mittel- und Untergeschoß).

Bei kleinen Resektaten bis ca. 4 cm Längsdurchmesser, ohne auffällige Knoten, genügt überhaupt je 1 Probe aus Ober- bzw. Untergeschoß.

Bei Thyreoidektomiepräparaten aus benigner Indikation (z.B. Hyperthyreose) werden zusätzlich zu den Proben aus den Lappen Proben vom Isthmus (bzw. Lobus pyramidalis) untersucht.

Makroskopisch suspekten Knoten/Follikuläre Neoplasie

Von jedem makroskopisch suspekten Knoten sollte zumindest die Kapsel mit anhaftendem Schilddrüsenparenchym entlang eines Gesamtquerschnittes

ÖGP Qualitätsstandards in der Pathologie

eingebettet werden. In der Situation der sogenannten follikulären Neoplasie (zellreicher, von einer meist breiten Kapsel umgebener, oft solitärer Knoten, in der Regel mit suspekter präoperativer Zytologie) sollten nach Lang et al. zumindest 10 Proben aus dem Kapselbereich eingebettet werden. Wir empfehlen Knoten bis zu einem Durchmesser von etwa 3 cm zur Gänze einzubetten. Von allen größeren suspekten Knoten sind mindestens 10 Blöcke der Tumorkapsel zu untersuchen.

Folgende makroskopische Veränderungen sind bei Knoten verdächtig auf Malignität:

Irregularität der Kapsel, verdickte Kapsel, unscharfe Begrenzung, Satellitenknoten jenseits der Kapsel, homogene grau-weiße, grau-gelbe oder bräunliche Farbe, erhöhte Konsistenz.

Suspekte Knoten sind meist solitär und heben sich gegenüber der Umgebung bzw. den anderen Knoten deutlich ab.

Karzinome

Papilläre und medulläre Karzinome werden in mehreren Proben histologisch untersucht, wobei bis zu einem Tumordurchmesser von ca. 1 cm in der Regel der gesamte Tumor eingebettet wird. Dabei ist zu bedenken dass papilläre und medulläre Carcinome oft unscharf gegenüber dem umgebenden Schilddrüsengewebe abgegrenzt sind und oft keine Kapsel aufweisen. Bei allen Karzinomen muß die für das Staging nach UICC wesentliche Beziehung zur Organkapsel histologisch untersucht werden. Eine Markierung der Oberfläche der Schilddrüse bzw. des Resektates mittels Farbe (Tusche) erleichtert die Darstellung der Beziehung des Tumors zum Resektionsrand.

Bei papillären Carcinomen ist zum Ausschluss einer Multifokalität die genaue Inspektion des angrenzenden Schilddrüsengewebes, insbesondere der kontralateralen Seite von Bedeutung. Bei papillären Mikrocarcinomen sollte die restliche Schilddrüse intensiv makroskopisch inspiziert werden und alle makroskopisch suspekten Areale eingebettet werden. Dabei ist vor allem auf makroskopisch grauweiße Bezirke zu achten. Diese sind auch dann histologisch zu untersuchen, wenn sie nur wenige Millimeter im Durchmesser halten. Gegenüber Fibrosearealen ist ein makroskopisch körniges Erscheinungsbild auffällig.

Die Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms sollte immunhistochemisch durch den Nachweis von Calcitonin und/oder CEA bestätigt werden. Für den

ÖGP Qualitätsstandards in der Pathologie

möglichen (nicht obligaten) Nachweis einer C-Zell-Hyperplasie werden Proben aus den Mittelgeschossen beider Lappen herangezogen (unter Umständen Ober- und Mittelgeschoß zur Gänze eingebettet), da sich in dieser Lokalisation die größte Konzentration an C-Zellen findet.

Rolle der intraoperativen Gefrierschnittuntersuchung (Schnellschnittuntersuchung) bei Knoten der Schilddrüse:

Der intraoperative Gefrierschnitt ist eine wesentliche Voraussetzung um bei Verdacht auf Schilddrüsenkarzinom auf eine Zweitoperation zu verzichten. Indikation ist der klinisch, sonographisch, nuklearmedizinisch bzw. zytologisch suspekten Knoten. Unter den zum Schnellschnitt eingesandten Präparaten erfolgt in der Regel eine wesentliche Selektion auf die tatsächlich suspekten Knoten durch die makroskopische Inspektion (siehe dazu unter Verarbeitungsrichtlinien). Papilläre Karzinome sind makroskopisch durch eine unscharfe Abgrenzung gegenüber der Umgebung sowie eine grau-weiße körnige Schnittfläche und einer meist derben Konsistenz charakterisiert. Allerdings kann bei Fehlen bzw. nicht eindeutigem Erkennen papillärer Strukturen die intraoperative Diagnostik erschwert sein. Besonders schwierig gestaltet sich in manchen Fällen die Diagnostik minimal invasiver follikulärer Karzinome, vor allem da Kapseldurchbruch bzw. Gefäßeinbrüche in vielen Fällen nur kleinherdig ausgebildet sind. Daher wird in einem großen Teil dieser Fälle die endgültige Diagnosestellung auf das Paraffinmaterial verschoben werden müssen. Als generelle Faustregel kann man sich zunutze machen, dass bei unklarem intraoperativem Befund kaum mehr als 2 Proben im Gefrierschnitt untersucht werden sollten, um die intraoperative Diagnosestellung nicht allzu lange zu verzögern. Auch die intraoperative Diagnosestellung medullärer Karzinome kann erhebliche Schwierigkeiten bereiten, zumal die medullären Karzinome oft schlecht bekapselt sind und daher wie Adenome imponieren können. Hilfreich sein können aber die Kernmorphologie (vergrößertes Chromatin und Hyperchromasie) sowie falls vorhanden ein nestartiger Bau. Die Diagnosestellung ausgedehnt invasiver follikulärer Karzinome, niedrig differenzierter Karzinome und vor allem anaplastischer Karzinome sollte wenig Schwierigkeiten nach sich ziehen, vor allem bei eindeutigem zytologischen und architektonischen

ÖGP Qualitätsstandards in der Pathologie

Malignitätskriterien, wie unter anderem Gefäßeinbrüche, Tumorzellnekrosen, hoher Anaplasiegrad und organüberschreitendes Wachstum.

Bei suspekten aber nicht eindeutigen Befunden sollte auch die Art des suspeziierten Malignoms (papillär/follikulär/medullär) mitgeteilt werden, um Anhaltspunkte für das weitere operative Vorgehen zu liefern. Der endgültige histologische Befund sollte am nächsten oder spätestens am übernächsten Tag vorliegen, um eine Reoperation in einem Zeitraum von wenigen Tagen zu ermöglichen.

BEFUNDBERICHT:

Folgende Punkte sollen in einem Befund eines Schilddrüsenkarzinoms enthalten sein:

- Histopathologischer Tumortyp
- Maximaler Tumordurchmesser
- Invasion der Tumorkapsel bzw. von Blutgefäßen
- Bei follikulären Karzinomen Angabe zum Wachstumstyp (minimal invasiv versus weit invasiv)
- Angabe zu einer eventuellen extrathyreoidaler Ausdehnung (Infiltration jenseits der Organkapsel der Schilddrüse)
- Beschaffenheit der chirurgischen Resektionsränder
- ev. Multizentrität des Tumors
- Besondere Differenzierungen des Tumorgewebes (siehe histologische Subtypen der jeweiligen Karzinome)
- Zusätzliche Befunde abseits des Karzinoms wie Adenom, nodöse Hyperplasie, Thyreoiditis bzw. C-Zellhyperplasie
- Anzahl und Erscheinungsbild von eventuell mitresezierten Nebenschilddrüsen
- Anzahl und Beschaffenheit der Lymphknoten sowie die Anzahl der Metastasen im Bezug auf die Lymphknotengesamtzahl
- Optional: Bei Lymphknotenmetastasen maximaler Durchmesser der größten Metastase
- Angabe des Tumorstadiums nach den Richtlinien der UICC (da Klassifikation von 2002/ 5.Auflage sehr kritisch beurteilt wird, ist das TNM Stadium auch nach den Richtlinien der 4. Auflage der UICC Klassifikation von 1997 zu bewerten).

ÖGP Qualitätsstandards in der Pathologie

Das Operationspräparat sollte im Hinblick auf mögliche mitresezierte extrathyreoidale Gewebsstrukturen wie Lymphknoten, Nebenschilddrüsen und Skelettmuskulatur inspiziert werden. Diese sind im Befundbericht anzuführen.

Aufarbeitung von Lymphknoten bei Thyreoidektomiepräparaten im Zuge von Karzinomoperationen:

Das entfernte Fettgewebe ist auf Lymphknoten genau abzusuchen. Alle Lymphknoten sollten zur Gänze eingebettet und in 2 Schnittstufen mit einem Abstand von zumindest ca. 20 bis 30 µm histologisch untersucht werden. Größere Lymphknoten werden dabei in mehrere Scheiben aufgeschnitten und zur Gänze in eine speziell bezeichnete Kapsel eingebettet.

NEBENSCHILDDRÜSE

Parathyroidektomien werden als Therapie des meist durch ein Adenom oder durch eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen verursachten Hyperparathyreoidismus durchgeführt. Nebenschilddrüsenmalignome sind sehr selten. Durch die Möglichkeit des intraoperativen Parathormon-Monitoring wird die Bedeutung der intraoperativen Epithelkörperchenuntersuchung stark vermindert.

An klinischen Angaben ist zu unter anderem zu fordern, ob eine ganze Drüse oder eine Biopsie vorliegt.

MAKROSKOPIE

A) Allgemeine Richtlinien

Zu beschreiben sind:

- Maße (dreidimensional)
- Gewicht (netto, d.h. nach Entfernung des anhaftenden Fettgewebes).
Dafür ist eine spezielle Wage erforderlich. Durchschnittliche Normalgewichte:
Männer : 30 +/- 3,5 mg, Frauen : 35 +/- 5,2 mg. Jede Drüse > 50 mg gilt als vergrößert.
- Eventuell vorhandene Fadenmarkierung
- Angaben über die Resektionsart
- Lamellieren des Präparates in 2-3 mm dicke Scheiben, entlang des Längsdurchmessers
- Eventuell mitreseziertes Weichgewebe

B) Makroskopische Beschreibung:

- Zustand des Präparates, fixiert, unfixiert, intakt, eingeschnitten, Fadenmarkierungen, Farbstoffmarkierungen etc.
- Form, Oberfläche, Schnittfläche (Farbe!), Knoten
- Eventuell mitreseziertes umgebendes Gewebe
- Bei Knoten: max. Durchmesser, Farbe der Schnittfläche und Konsistenz, Tumorränder bzw. Verhalten zur Umgebung

ÖGP Qualitätsstandards in der Pathologie

Bei der intraoperativen Übersendung von Proben mit der klinischen Angabe Nebenschilddrüse stellen sich 2 wesentliche Fragen:

- 1) Organdiagnose? (in der Regel: Nebenschilddrüse, Schilddrüse oder Lymphknoten)
- 2) Diagnose der Entität?

Für die Diagnosenstellung eines Adenoms (Ein-Drüsenerkrankung) sind Informationen zu den übrigen Nebenschilddrüsen, welche vom Chirurgen freigelegt werden sollten wesentlich. Ohne diese Information ist eine zuverlässig richtige Differentialdiagnose von Adenom und Hyperplasie nicht möglich. Bei Übersendung eines Nebenschilddrüsenpräparates kann die Lokalisation atrophen umgebenden Nebenschilddrüsenngewebes für die Diagnose eines Nebenschilddrüsenadenoms von Bedeutung sein. Dieses umgebende Nebenschilddrüsenngewebe findet sich in der Regel im Bereich des Gefäßpoles, welcher vom Operateur vor der Absetzung mit einem Faden markiert werden sollte.

VERARBEITUNG:

Die Einbettung sollte zur Gänze erfolgen, bei sehr großen Knoten subtotal (Minimum von 3 Proben).

BEFUNDBERICHT:

Aussage hinsichtlich des Vorhandenseins einer multiglandulären Hyperplasie, eines Adenoms oder normalen Nebenschilddrüsenngewebes.

Bei Karzinomen: Größe, Infiltration der Umgebung, Gefäßeinbrüche, Ausdehnung an die Resektionsränder.

NEBENNIERE

MAKROSKOPIE:

A) Allgemeine Richtlinien

Zu beschreiben sind:

- Zustand des Präparates, fixiert, unfixiert, intakt, eingeschnitten, Fadenmarkierungen, Farbstoffmarkierungen etc.
- Angaben über die Operationsart entsprechend den klinischen Angaben (Resektat, Nebenniere).
- Maße (dreidimensional), Gewicht.
- Lamellieren des Präparates in 2-3 mm dicke Scheiben
- Aufsuchen der Nebennierenvene

Makroskopische Beschreibung:

- Größe und Gewicht.
- Oberfläche, Form
- Aussehen der Schnittfläche (Farbe, Nekrose, Blutungen, zystische Veränderungen, Knoten mit Bekapselung bzw. unscharfer Begrenzung und Ausdehnung in das umgebende Gewebe).

VERARBEITUNGSRICHTLINIEN:

Bei Tumoren:

- Ausreichend Proben aus dem Tumorparenchym
- Darstellung der Beziehung zur umgebenden normalen Drüse
- Proben aus dem Kapselbereich.
- Proben von den chirurgischen Schnittträgern.
- Proben von der nicht-tumorös veränderten Drüsen, einschließlich der Nebennierenvene.

ÖGP Qualitätsstandards in der Pathologie

- Darstellung der Beziehung zu den umgebenden Weichteilen bzw. mitresezierten inneren Organen.

Bei Resektaten ohne Tumoren:

Repräsentative Proben aus Caput, Corpus und Cauda.

BEFUNDBERICHT:

Wesentliche Punkte im Befundbericht:

- 1) Art des Operationspräparates sowie mitresezierte Strukturen bzw. Organe
- 2) Größe und Gewicht der Nebenniere
- 3) Für Tumoren:
 - Lokalisation (Rinde oder Mark).
 - Größe des Tumors.
 - Eventuelle Infiltration von Gefäßen, einer Tumorkapsel und/oder umgebenden Gewebes.
 - Status der Schnittränder.
 - Eventuelle Lymphknotenmetastasen.

Für Tumoren der Nebennierenrinde sollten die **Kriterien nach Weiss** (siehe dazu auch WHO Band Endokrine Organe, 2004) für die Unterscheidung zwischen Adenomen und Karzinomen angeführt sein: Grad der Kernpolymorphie; Mitosegehalt (pro 50 HPF); atypische Mitosefiguren; Anteil der hellen Zellen; Anteil einer diffusen Architektur; Tumorzellnekrose; Invasion von Venen bzw. Sinusoiden; Kapselinvasion).

Diffuse pathologische Prozesse: befallenes Kompartiment (Rinde oder Mark).

Einförmige Vergrößerung des Kompartiments oder multiple Knoten.

Literatur

DeLellis R, Lloyd R, Heitz Ph, Eng Ch. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Endocrine Organs. IARC Press Lyon, 2004.

Wittekind Ch. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 5. Edition, UICC, 1997.

Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Edition, UICC, 2002.

Lack EE. Recommendations for the reporting of tumors of the adrenal cortex and medulla. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology.

Virchows Arch. 1999 Aug;435(2):87-91.

Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis R, Simoes MS. Recommendations for the reporting of thyroid carcinomas. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology.

Hum Pathol. 2000 Oct;31(10):1199-201

Lack EE, Lloyd R, Carney JA, Woodruff JM. Recommendations for reporting of extra-adrenal paragangliomas. Mod Pathol. 2003 Aug;16(8):833-5.

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)

Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N et al. Recommendations for reporting C cell pathology of the thyroid. Wien Klin Wochenschr. 2002 Apr 15;114(7):274-8.

Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N et al. Sporadic versus familial medullary thyroid microcarcinoma: a histopathologic study of 50 consecutive patients. Am J Surg Pathol. 2001 Oct;25(10):1245-51.

ÖGP Qualitätsstandards in der Pathologie

Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N et al. C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol.* 1998 Jun;22(6):722-8.