

# Exokrines Pankreas

## Nicht-neoplastische Erkrankungen

### A. Pankreatitis

#### Klinische Angaben

- Hauptsymptome
- Dauer der Erkrankung
- Dauer des jetzigen Leidens
- Radiologischer Befund
- Erkrankungsmuster (fokal, diffus)
- Art und Lokalisation des eingesandten Gewebes
- Klinische Differentialdiagnose
- Relevante laborchemische Befunde
- Zusatzinformationen
  - Vorausgegangene Eingriffe
  - Therapie
  - Andere relevante Erkrankungen

#### Makroskopie

##### Resektat

- Zustand des Präparates (nativ/fixiert)
- Art des Gewebes (Resektat, Nachresektat)
- Grösse des Präparates (3 Dimensionen)
- Befundsbeschreibung
  - o Lokalisation im Gewebe
  - o Beschreibung der Gewebefläche auf Schnitt
  - o Angabe, ob Nekrosen, Blutungen oder Kalzifikationen vorhanden
- Zusätzliche Angaben
  - o Normales Gewebe
  - o Zysten
  - o Tumoren

##### Biopsie

- Anzahl Zylinder / Fragmente
- Länge, Durchmesser / Grösse (in grösster Dimension)

## **Verarbeitung/Zuschnitt**

### Resektat

Grundsätzlich sollte jeder pathologische Befund eingebettet werden. Die Entnahme der folgenden Blöcke ist auf jeden Fall zu empfehlen:

- Übergang Läsion/normales Gewebe
- Läsion repräsentativ
- Normales Parenchym
- Dokumentation aller makroskopischen Befunde
- Peripankreatisches Fettgewebe
- Allfällige mitresezierte Strukturen (repräsentativ)

### Biopsie

Grundsätzlich sollten alle eingesandten Biopsie-Fragmente vollständig untersucht werden.

## **Berichterstattung**

- Lokalisation des Befundes
- Verteilungsmuster (fokal, diffus)
- Grösse des Befundes
- Mikroarchitektur der Azini (normal, gestört)
- Mikroarchitektur der endokrinen (Langerhan`schen) Inseln
- Struktur und Epithel der Gänge
- Zellularität im Interstitium
  - Normal
  - Erhöht: fokal, diffus
  - Zelltyp
  - Lokalisation: periduktal, perivaskulär
- Atrophie
- Abszesse
- Granulome
  - Anzahl (semiquantitativ)
  - Typ
- Peripankreatisches Fettgewebe (Nekrosen)

### Einteilung der entzündlichen Pankreasveränderungen

- Akute Pankreatitis
- Chronische Pankreatitis

- Alkohol-assoziierte Pankreatitis
  - Obstruktive Pankreatitis
  - Hereditäre chronische Pankreatitis
  - Tropische Pankreatitis
- Autoimmune Pankreatitis (AIP)
    - AIP Typ 1
    - AIP Typ 2
  - Andere Pankreatitis Formen
    - „Groove“ Pankreatitis
    - Eosinophile Pankreatitis

**Tabelle 1:** Internationale Konsensuskriterien für AIP Typ 1

Level 1 (definitiv)	Level 2 (wahrscheinlich)
<b>Lymphoplasmazelluläre sklerosierende Pankreatitis (LPSP)</b>	
<b>Zumindest 3 der folgenden:</b>	<b>Zumindest 2 der folgenden:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Periduktale lymphoplasmazelluläre Infiltrate ohne granulozytäre Infiltration</li> <li>2. Obliterative Phlebitis</li> <li>3. Storiforme Fibrose</li> <li>4. Zahlreiche (&gt;10/HPF) IgG4-positive Plasmazellen</li> </ol>	
<b>Extrapankreatische Organe</b>	
<b>Beliebige 3 der folgenden:</b>	<b>Beide der folgenden:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deutliches lymphoplasmazelluläres Infiltrat ohne granulozytäre Infiltration</li> <li>2. Obliterative Phlebitis</li> <li>3. Storiforme Fibrose</li> <li>4. Zahlreiche (&gt;10/HPF) IgG4-positive Plasmazellen</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deutliches lymphoplasmazelluläres Infiltrat ohne granulozytäre Anteile</li> <li>2. Zahlreiche (&gt;10/HPF) IgG4-positive Plasmazellen</li> </ol>

**Tabelle 2:** Internationale Konsensuskriterien für AIP Typ 2

Level 1 (definitiv)	Level 2 (wahrscheinlich)
<b>Idiopathische dukto-zentrische Pankreatitis</b>	
<b>Beide der folgenden:</b>	
Granulozytäre Infiltration der duktulären Wand (Granulozytäre Epitheliale Läsion, GEL) mit oder ohne Beteiligung der Azini	Granulozytäre und lymphoplasmazelluläre azinäre Infiltrate
Abwesend oder kaum IgG4-positive Plasmazellen (0-10/HPF)	Abwesend oder kaum IgG4-positive Plasmazellen (0-10/HPF)

Tabellen 1 und 2 adaptiert von : Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):352-8.

## **B. Tumorähnliche Veränderungen-Nicht-neoplastische Zysten**

### **Klinische Angaben**

- Hauptsymptome
- Dauer der Erkrankung
- Dauer des jetzigen Leidens
- Radiologischer Befund
- Lokalisation im Pankreas
- Erkrankungsmuster (fokal, diffus)
- Art und Lokalisation des eingesandten Gewebes
- Klinische Differentialdiagnose
- Relevante laborchemische Befunde
- Zusatzinformationen
  - Vorausgegangene Eingriffe
  - Therapie
  - Andere relevante Erkrankungen

### **Makroskopie**

#### Resektat

- Zustand des Gewebes (nativ/fixiert)
- Art des Gewebes (Exzusat, Resektat, Nachresektat)
- Grösse des Gewebes (3 Dimensionen, fixiert oder unfixiert gemessen) und anderer, mitresezierter Strukturen (Magen, Milz, adhärenente Strukturen, identifizierbare Gefässe)
- Befundsbeschreibung
  - o Lokalisation im Gewebe
  - o Grösse der Läsion: Maximaler Durchmesser
  - o Abstand zu den Resektionsrändern (je nach Lokalisation im Pankreas und mitresezierten Strukturen; z.B. intrapankreatisch, dorsal etc)
  - o Beschreibung des Zysteninhalts
  - o Angabe, ob Nekrosen vorhanden
- Zusätzliche Angaben
  - o Normales Gewebe
  - o Tumoren

#### Biopsie

- Anzahl Zylinder / Fragmente
- Länge, Durchmesser / Grösse (in grösster Dimension)

## Verarbeitung/Zuschnitt

### Resektat

Grundsätzlich sollte jeder pathologische Befund eingebettet werden. Die Entnahme der folgenden Blöcke ist auf jeden Fall zu empfehlen:

- Übergang Zyste/normales Gewebe
- Zyste (vollständige Einbettung empfohlen, zumindest ein Block pro Zentimeter)
- Resektionsränder
- Normales Parenchym
- Dokumentation aller makroskopischen Befunde
- Peripankreatisches Fettgewebe
- Allfällige mitresezierte Strukturen (repräsentativ)

### Biopsie

Grundsätzlich sollten alle eingesandten Biopsie-Fragmente vollständig untersucht werden.

## Berichterstattung

- Lokalisation
- Maximaler Durchmesser der Zyste
- Art der Zyste
  - Epithelial (kongenitale Zyste, Duplikation, Choledochuszyste, zystisches Hamartom, lymphoepitheliale Zyste, Retentionszyste etc.)
  - Nicht epithelial (Pseudozyste, parasitäre Zyste)
- Wandstruktur (glatte Muskulatur vorhanden, nicht vorhanden)
- Beurteilung der Präparatränder

**Bemerkung:** Zysten mit muzinöser epithelialer Auskleidung ohne Nachweis von papillären Formationen sind als **einfache muzinöse Zysten** zu diagnostizieren. Auf den Begriff „nicht-neoplastisch“ sollte verzichtet werden da das klinische Verhalten unklar ist.

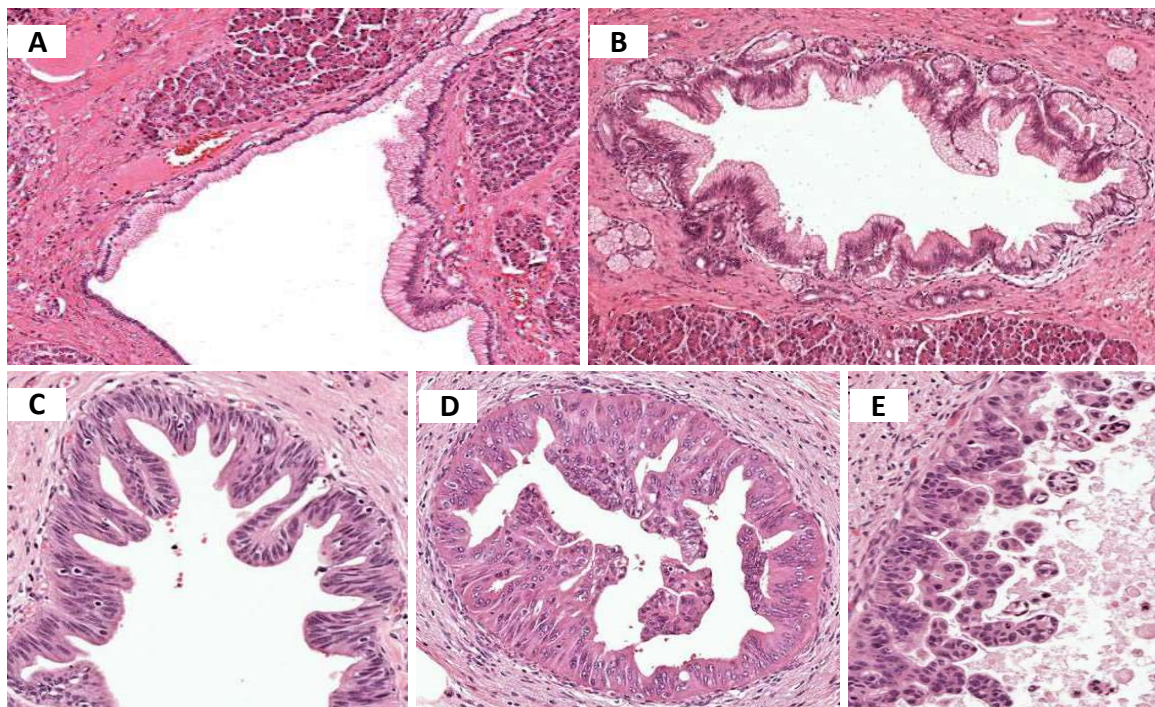
## Neoplastische Erkrankungen

### A. Vorläuferläsionen des Pankreaskarzinoms

- Pankreatische Intraepitheliale Neoplasie (PanIN)
  - o PanIN-1A und B
  - o PanIN-2
  - o PanIN-3
- Intraduktale Neoplasien
  - o Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
  - o Intraduktale tubulopapilläre Neoplasie
- Muzinöse zystische Neoplasie
- 

#### A1. Pankreatische Intraepitheliale Neoplasie (PanIN)

PanIN ist eine Vorläuferläsion des Pankreaskarzinomes und wird (gemäss WHO 2010) entsprechend den architektonischen und zytologischen Atypien in PanIN-1A, PanIN-1B, PanIN-2 und PanIN-3 klassifiziert (Abbildung 1). Der zunehmende Dysplasiegrad korreliert mit der Akkumulation von genetischen Alterationen.



**Abb. 1:** Zunehmende morphologische Veränderungen der PanIN-Läsionen. **A:** PanIN 1A: flache Läsion mit hochzylindrischem, muzinosem Epithel und kleinen, basalständigen Kernen. **B:** PanIN 1B: papilläre Läsion ansonsten gleich wie PanIN 1A. **C:** PanIN 2: papilläre / mikro-papilläre Läsion mit zylindrischem Epithel, Muzindepletion, Pseudostratifizierung und mittelgradigen Kernatypien. **D:** PanIN 3: komplexe papilläre/kribriforme Architektur mit Polaritätsverlust, ausgeprägter Kernpleomorphie und prominenten Nukleolen. **E:** PanIN 3 mit mikropapillärer Architektur und intraluminalen Nekrosen. Campbell F, Verbeke CS. Pathology of the Pancreas 2013.

**Bemerkung:** Von Experten wird neu ein zweistufiges System vorgeschlagen: PanIN-1a, PanIN-1b und PanIN-2 werden als low-grade und PanIN-3 als high-grade klassifiziert (Basturk et al. Am J Surg Pathol 2015;39:1730-41).

## A2. Intraduktale Neoplasien

### Intraduktale Papilläre Muzinöse Neoplasie (IPMN)

**Definition:** Epitheliale, Muzin-produzierende, zystische Neoplasie, welche in den grösseren pankreatischen Gängen entsteht und eine Grösse von >5mm aufweist. Histologisch finden sich papilläre Proliferationen mit variablem Dysplasiegrad.

#### Klinische Angaben

- Vorgängige Befunde:
  - Zysten
  - Familiäre Syndrome
  - Pankreatitis
- Relevante Befunde in den bildgebenden Verfahren
- Relevante klinische und laborchemische Befunde
- Lokalisation im Pankreas
- Art des chirurgischen Eingriffes
- Intraoperative Befunde
- Anatomische Lokalisation des chirurgischen Präparates
- Art des Präparates

#### Makroskopie

- Zustand des Gewebes (nativ/fixiert)
- Nicht eingeschnitten/eingeschnitten
- Art des Gewebes (Ektomie, Resektat inkl. Typ vom Resektat, Nachresektat)
- Tumorbeschreibung
  - Lokalisation
    - o Kopf
    - o Processus uncinatus
    - o Korpus, Schwanz
    - o Ganzes Pankreas
  - Grösse (grösster Durchmesser)
    - Falls multifokal: grösster Fokus und gesamter Durchmesser
  - Maximaler Durchmesser des Hauptgangs
  - Solide Formationen („mural nodules“)
  - Beziehung zu den grossen Pankreasgängen

- Beziehung zu den Resektaträndern (Intrapankreatisch, Retroperitoneal, Hepaticus communis)
- Assoziierte invasive Komponente (analog zu nicht IPMN-assoziertem Pankreaskarzinom)
  - Lokalisation
  - Grösse
  - Ausdehnung / Infiltration von anatomischen Strukturen
- Nicht-neoplastisches Parenchym
- Andere Zysten
- Andere Organe

### **Verarbeitung / Zuschnitt**

Vollständige Einbettung der Läsion bevorzugt, zumindest pro cm Tumor 1 Block entnehmen. Die Entnahme der folgenden Blöcke ist auf jeden Fall zu empfehlen:

- Pro cm Tumor: 1 Block
- Solide Areale vollständig einbetten
- Übergang Tumor/Nicht-neoplastisches Parenchym
- Beziehung zu den Resektaträndern
- Nicht neoplastisches Parenchym (reichlich)
- Andere anatomische Strukturen
- Alle Lymphknoten

Gewebe für Zusatzuntersuchungen (z.B. Tumorbank), falls möglich.

### **Berichterstattung**

- Beziehung zu den Pankreasgängen (optional)
  - o Hauptgangtyp (main duct IPMN, 10-35%)
  - o Seitengangtyp (branch duct IPMN, 40-65%)
  - o Gemischter Typ (mixed type, 40-44%)
- Subtyp (prädominant)
  - o Gastrisch, foveolär
  - o Intestinal
  - o Pankreatobiliär
  - o Onkozytär
  - o Gemischt
- Dysplasiegrad (gemäss WHO 2010)
  - o Leichtgradig
  - o Mittelgradig
  - o Hochgradig (Angabe zur Ausdehnung empfohlen: fokal <25%, ausgedehnt 25-50%, diffus >75%)
- Resektatränder
- Invasion



- Vorhanden
- Nicht vorhanden
- Undeterminiert
- Falls assoziiertes invasives Karzinom:
  - Subtyp
    - tubulär/duktal
    - muzinös/kolloid
    - anderer Typ
  - Lokalisation
  - Grösse (falls multifokal grösster Fokus und Gesamtdurchmesser)
  - Tumorgrad (für tubulären/duktalen Typ analog zu nicht IPMN-assoziertem Pankreaskarzinom)
  - Lymph- und/oder Blutgefässinvasion
  - Perineuralscheideninfiltration
  - Resektionsränder (analog zu nicht IPMN-assoziertem Pankreaskarzinom)
  - Lymphknoten (analog zu nicht IPMN-assoziertem Pankreaskarzinom)
  - T-Stadium für IPMN-assozierte pT1 Karzinome subklassifizieren:
    - pT1a:  $\leq 0,5\text{cm}$
    - pT1b:  $>0,5\text{cm}, \leq 1\text{cm}$
    - pT1c:  $>1\text{cm}, \leq 2\text{cm}$

**Bemerkung:** Von Experten wird neu ein zweistufiges System vorgeschlagen: IPMN mit leichtgradiger und mittelgradiger Dysplasie werden als low-grade, IPMN mit hochgradiger Dysplasie als high-grade klassifiziert (Basturk et al. Am J Surg Pathol 2015;39:1730-41).

### **Intraduktale Tubulopapilläre Neoplasie**

Analog zu IPMN

### **A3. Muzinöse zystische Neoplasie und andere zystische Neoplasien**

Analog zu IPMN

## **B. Pankreaskarzinom**

### **Klinische Angaben**

- Vorgängige Befunde:
  - Zysten, IPMN
  - Familiäre Syndrome
  - Pankreatitis
- Relevante Befunde in den bildgebenden Verfahren
- Relevante klinische und laborchemische Befunde
- Lokalisation im Pankreas

- Art des chirurgischen Eingriffes
- Intraoperative Befunde
- Anatomische Lokalisation des chirurgischen Präparates
- Art des Präparates
- Präoperatives Stadium des Tumors

## **Makroskopie**

### Biopsie

- Anzahl Zylinder/Fragmente
- Länge, Durchmesser/Grösse (in grösster Dimension)

### Resektat

- Zustand des Gewebes (nativ/fixiert)
- Nicht eingeschnitten/eingeschnitten
- Art des Gewebes (Ektomie, Resektat, Nachresektat)
- Grösse des Präparates (3 Dimensionen, fixiert oder unfixiert gemessen) und anderer, mitresezierter Strukturen (Magen, Duodenum, Dickdarm, Niere, Milz, adhärenzte Strukturen, identifizierbare Gefässe)
- Tumorbeschreibung
  - Lokalisation im Pankreas (Kopf, Korpus, Schwanz)
  - Subtyp: solid, zystisch
  - Grösse: Angabe in 3 Dimensionen
  - Farbe, Konsistenz, Einblutung, Kalzifikationen
- Beziehung des Tumors zu erkennbaren anatomischen Strukturen
  - Infiltration des Duodenums
  - der Papilla Vateri
  - des Duktus choledochus
  - des peripankreatischen Fettgewebes
  - adhärenter Strukturen
  - grösserer Gefässe
- Beziehung des Tumors zu den Resektaträndern (je nach Typ der Resektion, s. unten)
- Zusätzliche Angaben
  - Nicht-neoplastisches Parenchym
  - Zysten
- Lymphknoten
  - Gesamtzahl (alle Lymphknoten müssen untersucht werden; grosse, makroskopisch klar befallene Lymphknoten können nur in Teilstücken untersucht werden)
  - Maximaler Durchmesser
  - Tumorverdächtig ja/nein

## **Verarbeitung / Zuschnitt**

Grundsätzlich sollte pro cm Tumor 1 Block entnommen werden. Die Entnahme der folgenden Blöcke ist auf jeden Fall zu empfehlen:

- Pro cm Tumor: 1 Block
- Uebergang Tumor/Nicht-neoplastisches Parenchym
- Beziehung zur Präparatoberfläche dorsal, ventral
- Infiltration des peripankreatischen Fettgewebes
- Infiltration benachbarter Strukturen (z.B. Duodenum oder Papilla vateri, grosse Gefässe)
- Resektionsränder (je nach Typ der Resektion; s. unten)
- Nicht-neoplastisches Parenchym
- Dokumentation aller makroskopischen Befunde
- Alle Lymphknoten

Gewebe für Zusatzuntersuchungen (z.B. Tumorbank), falls möglich.

## **Berichterstattung**

### Biopsie

- Invasives Karzinom
- Histologischer Subtyp
- Vorliegen von Lymphgefäss- oder Veneninfiltration
- Perineuralscheideninfiltration
- andere Befunde (PanIN, übriges Parenchym)

### Resektat

- Art des Präparates
  - Pankreatoduodenektomie nach Whipple
  - Distale Pankreatektomie (Schwanz)
  - Zentrale Pankreatektomie (Korpus)
  - Totale Pankreatektomie
- TNM Stadium: Gemäss der aktuell gültigen TNM Klassifikation der UICC
- Lymphgefässinvasion
  - Vorhanden
  - Nicht vorhanden
- Blutgefässinvasion
  - Vorhanden
  - Nicht vorhanden
- Perineurale Invasion
  - Vorhanden
  - Nicht vorhanden

- Tumorgrad gemäss UICC/TNM 7. Ausgabe
  - Grad 1: Hoch differenziert
  - Grad 2: Mässig differenziert
  - Grad 3: Wenig differenziert
  - Grad 4: Undifferenziert
- oder Tumorgrad gemäss WHO 2010
  - Grad 1: Hoch differenziert
  - Grad 2: Mässig differenziert
  - Grad 3: Wenig differenziert
- Histologischer Subtyp (WHO-Klassifikation 2010)
  - Duktales Adenokarzinom NOS
  - Muzinöses/kolloidales Adenokarzinom (>80% muzinös)
  - Adenosquamöses Karzinom
  - Hepatoides Karzinom
  - Medulläres Karzinom
  - Siegelringzellkarzinom (>50% siegelringzellig)
  - Undifferenziertes Karzinom
  - Undifferenziertes Karzinom mit osteoklastären Riesenzellen
  - Azinuszellkarzinom
  - Karzinome mit gemischter Differenzierung
    - gemischtes Azinuszell-duktales Karzinom
    - gemischtes Azinuszell-neuroendokrines Karzinom
    - gemischtes Azinuszell-neuroendokrines-duktales Karzinom
    - gemischtes duktales-neuroendokrines Karzinom,
- Resektionsränder (je nach chirurgischem Eingriff, s. unten)
- Zusatzangaben
  - Zysten
  - Pankreatitis
  - PanIN (1A, 1B, 2,3)

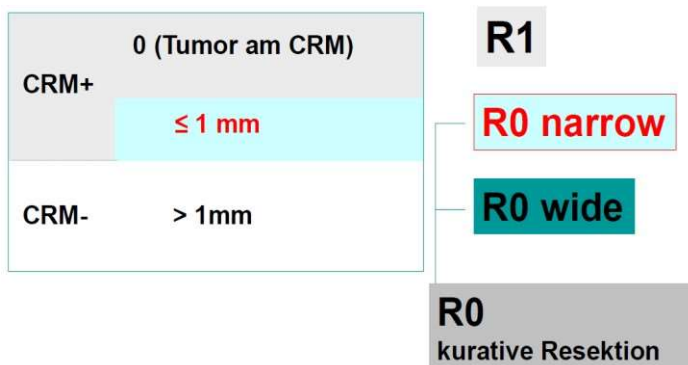
**Tabelle 3:** Grading des Pankreaskarzinoms gemäss WHO 2010

Grad	Glanduläre Formationen	Muzinproduktion	Mitosen pro 10 HPFs	Kerne
1	Gut ausgebildet	Intensiv	5	Wenig pleomorph, polarisiert
2	Mässig gut ausgebildet	Irregulär	6-10	Mässig pleomorph
3	Schlecht ausgebildet, abortive Drüsen	Abortiv	>10	Deutlich pleomorph, vergrössert

### Resektionsränder bei Pankreaskarzinom

Um dem biologischen Verhalten und der Besonderheit des Pankreaskarzinoms Rechnung zu tragen (die Karzinomzellen reichen relativ häufig sehr nahe an den Resektionsrand „vascular groove“ heran), werden R0-resezierte Pankreaskarzinome

wie folgt klassifiziert: wenn der Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand weniger als 1 mm beträgt, diesen jedoch nicht erreicht: **R0 narrow** (biologisch verhalten sich diese Karzinome wie R1 Karzinome). Wenn die Karzinomzellen mehr als 1 mm vom definitiven Absetzungsrand entfernt sind: **R0 wide**. Von manchen Autoren wird dabei das Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands (CRM, analog zum Rektumkarzinom) adoptiert: R0 Karzinome mit Abstand von CRM <1mm werden als CRM-positiv=R0 narrow und R0 Karzinome mit Abstand >1mm als CRM-negativ=R0 wide, klassifiziert.

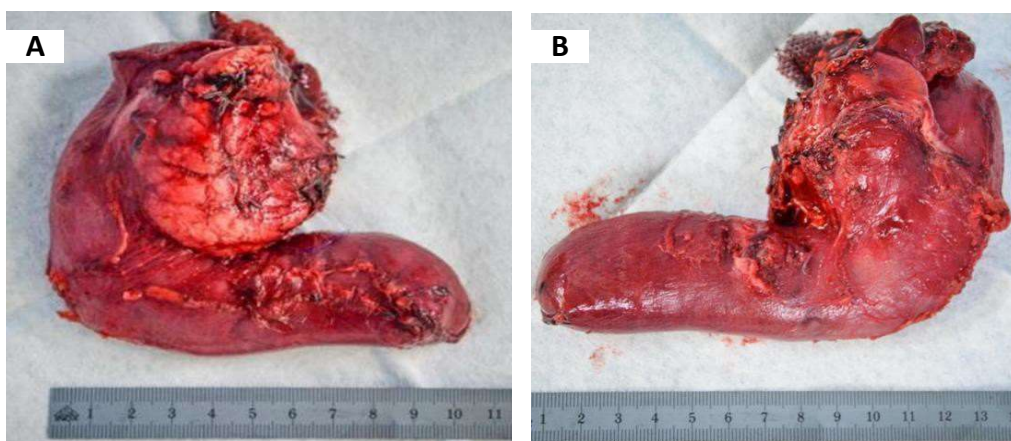


**Abb.2:** Konzept der CRM. Tannapfel A; New S3 guidelines on exocrine pancreatic cancer. Deutsche Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie. 2012 Nov;33 Suppl 2:266-8.

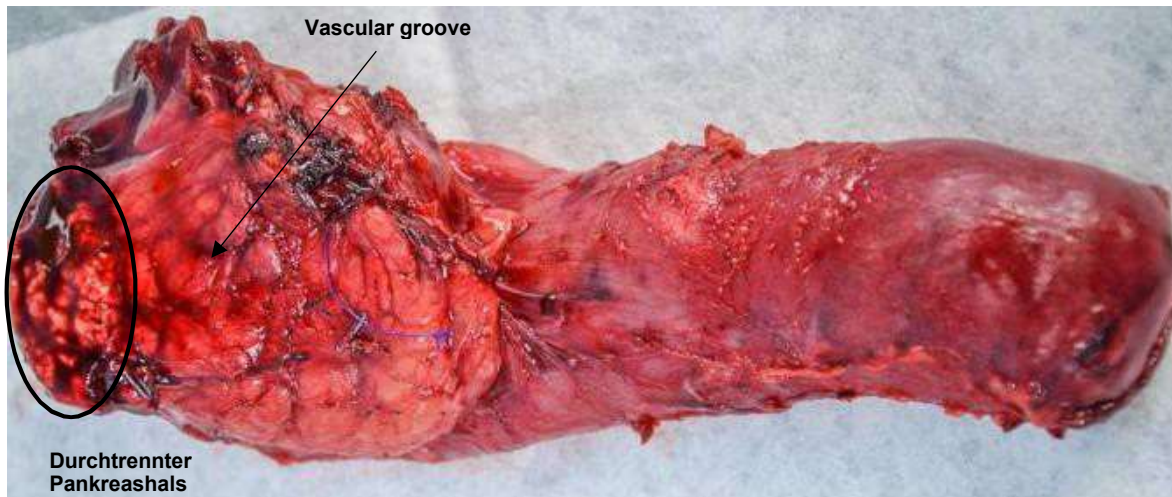
### Resektionsränder bzw Flächen je nach chirurgischem Eingriff

- Pankreatoduodenektomie nach Whipple
  - Intrapankreatischer Resektionsrand (Pankreashals)
  - Ventrale (anteriore) Fläche
  - Dorsale (posteriore) Fläche
  - Resektionsrand Gefäßgrube („vascular groove“) (A./V. mes. sup.)
  - Resektionsrand Processus uncinatus (posterolateral)
  - Resektionsrand Ductus choledochus bzw Ductus hepaticus communis
  - Oraler (Magen- oder Duodenum-) und aboraler Duodenum-Resektionsrand

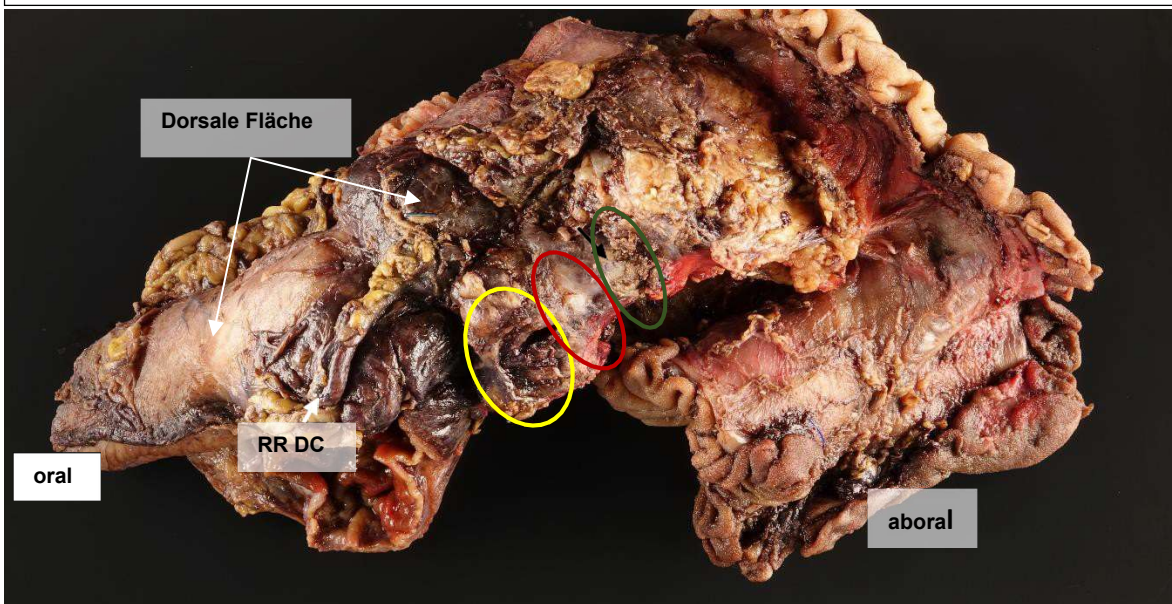
Retro-  
peritoneale  
Fläche



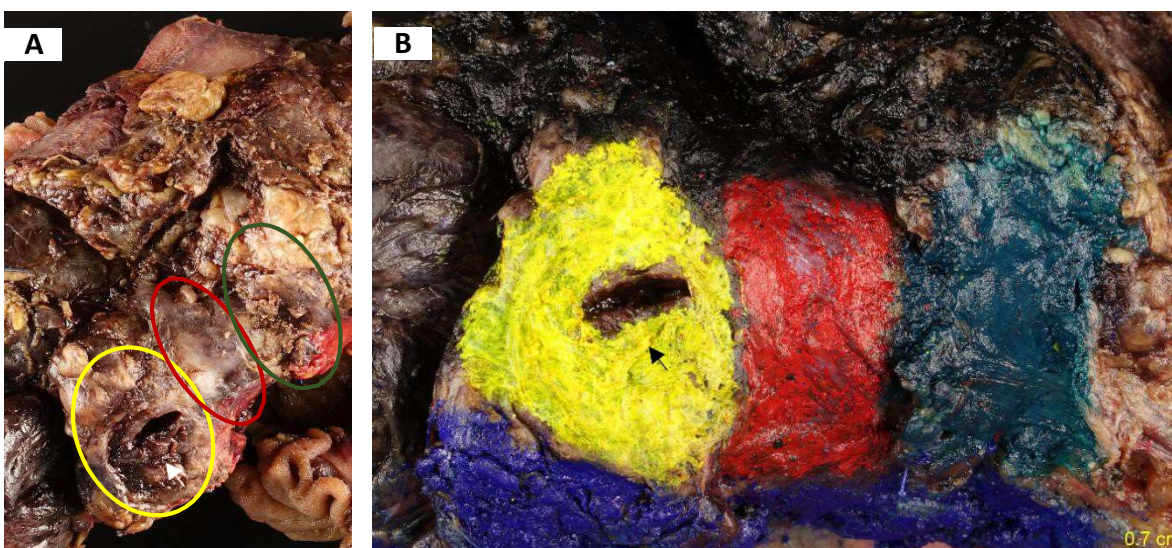
**Abb.3:** Unfixiertes Whipple-Präparat: **A:** Ansicht von ventral (anterior). **B:** Ansicht von dorsal (posterior). Obwohl die ventrale Fläche eine anatomische und keine echte Resektionsfläche darstellt, soll trotzdem tuschemarkiert und untersucht werden, da der Nachweis von Karzinomzellen an der ventralen Fläche mit erhöhter Rezidivrate assoziiert ist (Campbell F, Verbeke CS. Pathology of the Pancreas 2013).



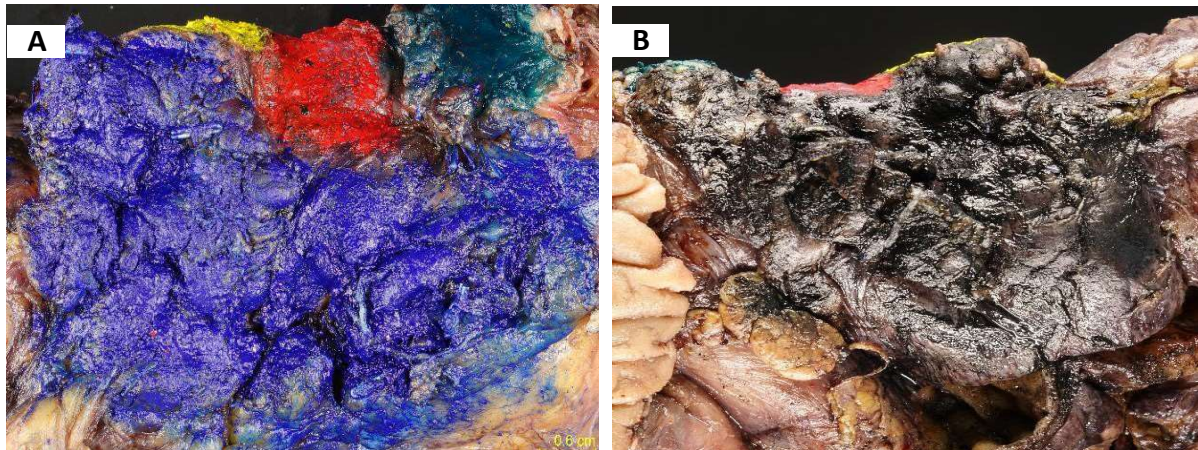
**Abb.4:** Unfixiertes Whipple-Präparat, Ansicht von Processus uncinatus. Der durchtrennte Pankreashals und medial davon die Gefäßgrube („vascular groove“) sind zu erkennen.



**Abb 5:** Fixiertes Whipple-Präparat, Ansicht von Processus uncinatus: Gelber Rahmen: durchtrennter Pankreashals; Roter Rahmen: Gefäßgrube; Grüner Rahmen: Processus uncinatus. RR DC: Resektionsrand Ductus choledochus.



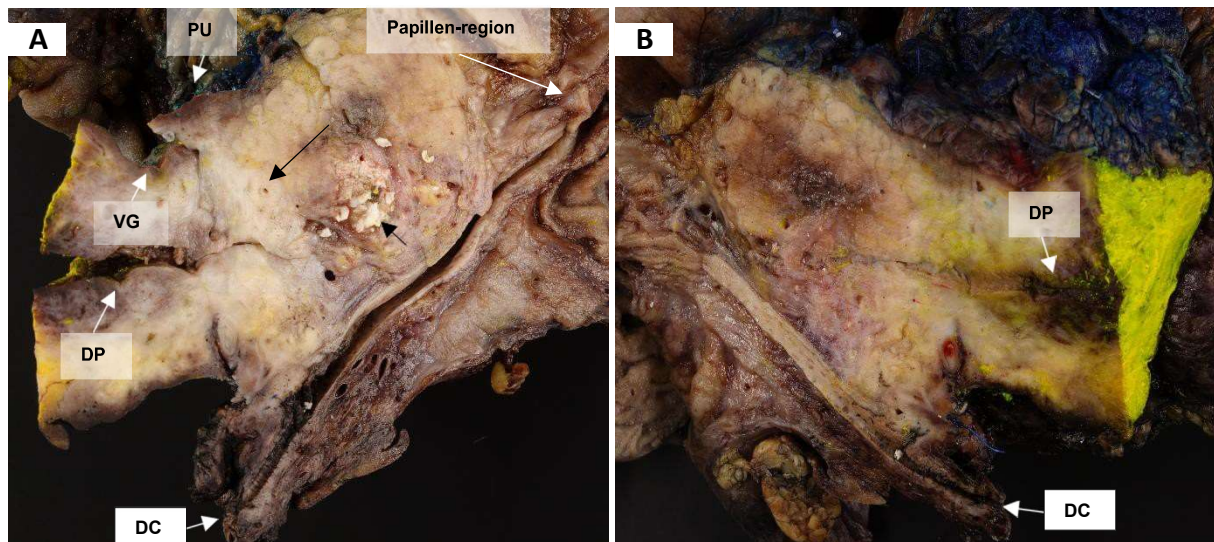
**Abb 6:** Fixiertes Whipple-Präparat, Ansicht von Processus uncinatus: Gelb (Rahmen in A, Tusche in B): durchtrennter Pankreashals mit dilatiertem Ductus pancreaticus (Pfeil); Rot (Rahmen in A, Tusche in B): Gefäßgrube; Grün (Rahmen in A, Tusche in B): Processus uncinatus; Blau: ventral; Schwarz: dorsal



**Abb 7:** Fixiertes Whipple Präparat. A: Ansicht von ventral (blau) und B: Ansicht von dorsal (schwarz). Gelb: Durchtrennter Pankreashals; Rot: Gefässgrube („vascular groove“); Grün: Processus uncinatus.

Nach Sondieren von Papille, Ductus choledochus und (wenn möglich) Ductus pancreaticus wird das Präparat entlang der Sonde und durch die Papille, in Frontalebene, vollständig in eine anteriore und posteriore Hälfte halbiert (sog. „bivalving technique“), auf Sagex/Kork aufgespannt und über Nacht fixiert.

Die Resektionsränder Gefässgrube und Processus uncinatus werden vollständig in Querschnitten eingebettet

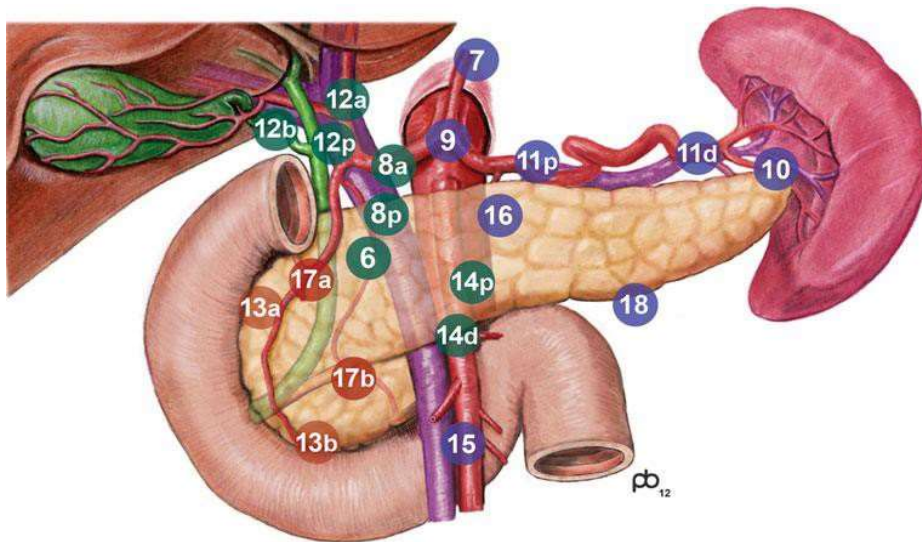


**Abb 8:** Halbirtes Whipple Präparat: A: dorsale Hälfte: Pankreatitis mit Verkalkungen (kurzer schwarzer Pfeil) und weissliches tumorverdächtiges Areal (langer schwarzer Pfeil). B: ventrale Hälfte.

DP: Ductus pancreaticus; DC: Ductus choledochus ; VG : vascular groove, PU : Processus uncinatus

- Partielle Pankreatektomie
  - o Intrapankreatischer Resektionsrand
  - o Anteriore (ventrale) Fläche
  - o Posteriore (dorsale) Fläche
- Totale Pankreatektomie
  - o Alle oben aufgeführte Resektionsränder ausser intrapankreatisch

**Bemerkung:** der Abstand zu den Resektionsrändern muss **mikroskopisch** kontrolliert und falls nötig angepasst werden.

Peripankreatische Lymphknotenstationen

**Abb. 9:** Peripankreatische Lymphknotenstationen gemäss „Japan Pancreas Society“: Lymphknoten Gruppe 1 (rot), werden normalerweise im Rahmen einer konventionellen Pankreatoduodenektomie mit entfernt. Lymphknoten der Gruppe 2 (grün) und 3 (blau) sind weiter entfernt. **Karzinomnachweis in Lymphknoten der Gruppe 3 gilt als distale Metastasierung.** Amano H, Takada T, Wada K et al. Proposal of a new lymph node mapping system for pancreatic head cancer. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 2000 Feb;101(2):217-22.

## C. Pankreaskarzinom nach neoadjuvanter Therapie

### Makroskopie

- Analog zu dem nicht vorbehandelten Pankreaskarzinom

### Verarbeitung / Zuschnitt

- Bei vorangegangener neoadjuvanter Therapie ohne erkennbaren makroskopischen Tumor: Ganzes Tumorbett einbetten, ansonsten analog zu dem nicht vorbehandelten Pankreaskarzinom

### Berichterstattung

- Bei präoperativ behandelten Karzinomen:
  - auf Tumorgrad verzichten
  - Regressionsgrad angeben
  - Prefix „y“ bei der TNM Klassifikation anwenden
  - ansonsten analog zu dem nicht vorbehandelten Pankreaskarzinom



**Tabelle 4:** Regressionsgrading des Pankreaskarzinoms nach CAP-Richtlinien

Regressionsgrading des Pankreaskarzinoms nach CAP-Richtlinien	
<b>Grad 0</b>	Keine vitalen Tumorzellen: pathologisch komplette Response
<b>Grad 1</b>	Nachweis von wenigen vitalen Tumorzellen (<5% vitale Tumorzellen): pathologisch major Response
<b>Grad 2</b>	Nachweis von grösseren Arealen von vitalen Tumorzellen – Prädominanz der Fibrose über die Tumorzellen: pathologisch moderate Response
<b>Grad 3</b>	Ausgedehnte Infiltrate von vitalen Tumorzellen - Prädominanz der Tumorzellen über die Fibrose: pathologisch minor oder keine Response

**Tabelle 5:** Regressionsgrading des Pankreaskarzinoms nach Le Scodan

Regressionsgrading nach Le Scodan	
<b>Grad 1 (minor Response)</b>	Grosse Tumorausbreitung, SDCC entsprechen weniger als 50% der Tumorzellen, keine kompletten Nekrosen
<b>Grad 2 (moderate Response)</b>	Noch grosse Tumorausbreitung, SDCC entsprechen mehr als 50% aller vitalen Tumorzellen, vereinzelte, bzw kleine komplette Nekroseareale
<b>Grad 3 (major Response)</b>	Wenige vitale Tumorzellen, davon mehr als 80% SDCC, flächenhafte komplette Nekrosen
<b>Grad 4 (komplette Response)</b>	Keine vitalen Tumorzellen
<b>SDCC: « severely degenerative cancer cells » : hochgradig degenerativ veränderte Tumorzellen</b>	

### D. Immunhistochemisches Profil

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas exprimiert die Zytokeratine CK7, 8, 18 und 19. CK20 ist entweder fehlend oder fokal exprimiert, jedenfalls weniger extensiv als CK7.

Die meisten Karzinome exprimieren MUC1 und 5 AC, etwa 20-25% sind auch positiv für MUC6. MUC2 Expression findet man in <10% der duktales Adenokarzinome (vor allem bei intestinaler oder kolloider Morphologie auf dem Boden eines IPMN).

Die meisten duktales Adenokarzinome sind ebenfalls positiv für CEA, CA 19-9 und Maspin und in etwa 50% für CA125.

## E. Molekularpathologische Aspekte

Die bekanntesten und wichtigsten genetischen Aberrationen im Pankreaskarzinom werden in der Tabelle 6 zusammengefasst. Etwa 10% der Patienten mit Pankreaskarzinom haben eine positive familiäre Anamnese und 5-10% der Karzinome kommen bei Patienten mit hereditären Tumorsyndromen vor (Klein AP. Genetic Susceptibility to Pancreatic Cancer. Mol Carcinog 2012 Jan; 51: 14–24).

**Tabelle 6:** Häufigere Genetische Alterationen beim Pankreaskarzinom

Gen	Chromosom	Mechanismus	Frequenz
<b>Onkogene</b>			
<i>KRAS</i>	12p	Punktmutation	>90%
<i>MYB, AKT2, NCOA3 (AIB1)</i>	6q, 19q, 20q	Amplifikation	10-20%
<i>ERBB2</i>	17q	Uebersexpression	70%
<b>Tumorsuppressorgene</b>			
<i>CDKN2 (p16)</i>	9p	Deletion LOH und intragene Mutation Promotermethylierung	40% 40% 15%
<i>TP53</i>	17p	LOH und intragene Mutation	50-70%
<i>SMAD4 (DPC4)</i>	18q	Deletion LOH und intragene Mutation	35% 20%
<i>BRCA2</i>	13q	Vererbte intragene Mutation und LOH	7%
<i>MAP2K4 (MKK4)</i>	17p	Deletion LOH und intragene Mutation	4%
<i>STK11 (LKB1)</i>	19p	LOH und intragene Mutation Deletion	5%
<i>TGFBR1 (ALK5) und TGFBR2</i>	9q, 3p	Deletion	4%
<b>DNA Mismatch-Repair-Gene</b>			
<i>MSH2, MLH1, andere</i>	2p, 3p, andere	Nicht bekannt	<5%

Weniger häufig werden Mutationen auch in den Genen *MLL3*, *SMAD3*, *FBXW7* und *ARID1A* identifiziert. (Brosens et al. JGO 2015;6:358-74)

## F. Berichtsvorlage

### Hinweis

Fett gedruckt: Obligate Angaben

**Pankreatoduodenektomie-Präparat nach Whipple:  
Mittelgradig differenziertes duktales Adenokarzinom der Pankreaskopfes (max.  
Durchmesser 3cm).**

**Tumorinfiltration des peripankreatischen Fettgewebes und der Duodenalwand.**

Desmoplastische Stromareaktion.

Tumorinfiltration des intrapancreatischen Anteils des Duktus choledochus.

**Nachweis einer Lymph- und einer Blutgefässinvasion.**

**Multifokale Perineuralscheideninfiltration.**

**Tumorfreier proximaler und distaler Resektionsrand des Duodenums.**

**Tumorfreier intrapancreatischer Resektionsrand.**

**Tumorfreier Absetzungsrand des Duktus choledochus.**

**Tumorfreier retropancreatischer Resektionsrand.**

**Tumorfreie ventrale Fläche.**

**Metastasen des duktales Adenokarzinomes in 3 von 18 peripankreatischen  
Lymphknoten (3/18).**

**TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage 2009):**

**pT3, pN1 (3/18), L1, V1, Pn1, G2, R0 (R0 narrow; minimal „vascular groove“  
<0,1cm).**

**Minimaler Abstand des Karzinoms von den Resektaträndern am Hauptpräparat:  
intrapankreatisch 0,8cm; retropancreatisch 0,5cm; „vascular groove“ <0.1cm.**

**Minimaler Abstand von der ventralen Fläche 0,7cm.**

Zusatzangaben:

Übriges Pankreasparenchym mit herdförmig hochgradiger pankreatischer  
intraepithelialer Neoplasie (PanIN 3) sowie chronischer fibrosierender und  
atrophisierender Pankreatitis.

Weitere empfohlene Berichtsparemeter:

*Tumor Budding*

Gemäss Literatur empfiehlt sich die Gesamtzahl der Tumor Buds in 10HPFs (10HPF  
Methode) mittels Immunhistochemie (Panzytokeratin Marker) anzugeben, aber ohne  
Gradierung, da ein standartisiertes, internationales Auswertungssystem noch  
ausstehend ist.

## G. Checkliste für Pankreaskarzinom

### Makroskopie

- Gewebetyp
- Typ des chirurgischen Eingriffes
- Dimensionen des Präparates
- Andere anatomische Strukturen
- Erscheinung des Tumors
- Konsistenz, Farbe, umschrieben, nicht umschrieben
- Zystische Veränderungen, Hämorrhagien, Nekrosen
- Grösse des Tumors (3 Dimensionen)
- Lokalisation und Ausdehnung des Tumors
- Beziehung zu wichtigen anatomischen Strukturen
- Infiltration anderer mitresezierter Strukturen
- Abstand zu den Resektionsrändern
- Andere Befunde
- Nicht-neoplastisches Parenchym
- Lymphknoten

### Mikroskopie

- Histologischer Typ
- Differenzierungsgrad (UICC oder WHO)
- Grösse des Tumors (falls notwendig anpassen)
- Tumorausdehnung und Invasion anderer Strukturen oder Organe/Gefässe
- Lymphknoten
- Tumorpropagierung (Lymphatisch, vaskulär, perineural)
- Cancerisierung der Gänge
- Resektionsränder
- Tumorregressionsgrad bei neoadjuvant behandelten Karzinomen
- Tumorstadium (pT N M L V Pn R)
- Vorläuferläsionen
- Nicht-neoplastisches Parenchym
- Andere Befunde

## H. Zytologische Diagnostik des duktales Pankreaskarzinoms

### Klinische Angaben

- Hauptsymptome
- Dauer der Erkrankung
- Dauer des jetzigen Leidens
- Radiologischer Befund
- Lokalisation im Pankreas
- Erkrankungsmuster (fokal, diffus)
- Art und Lokalisation des eingesandten Gewebes
- Klinische Differentialdiagnose
- Relevante laborchemische Befunde
- Zusatzinformationen
  - Vorausgegangene Eingriffe
  - Therapie
  - Andere relevante Erkrankungen

### Untersuchungsmethoden zur Gewinnung von Feinnadelaspiration (FNA):

- Endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion (EUS-FNA, Methode der Wahl)
- Bürstenzytologie
- Perkutane transhepatische Cholangiopankreatographie
- Endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP)
- Computertomographisch-gesteuerte Feinnadelpunktion

### Zytomorphologische Kriterien für die Diagnose des Pankreaskarzinoms in FNA

- Zellreiche Aspirate (Zellularität variiert je nach Desmoplasiegrad)
- Prädominant duktales Population
- Atypische Drüsenstrukturen gemischt mit Einzelzellen
- Verlust des Honigwabenmusters
- Diskohäsive Zellen
- Polaritätsverlust
- Kernüberlappungen
- Irreguläre Kernmembran
- Anisonukleose (4:1)
- Vergrößerte, hyperchromatische Kerne
- Vergrößertes, paranukleäres Chromatin
- Prominente Nukleolen
- Hintergrundnekrose
- Mitotische Figuren

**Bemerkung:** Mässig und wenig differenzierte Pankreaskarzinome sind in der Regel relativ einfach zu erkennen, häufig durch die Präsenz von Hintergrund-Nekrosen. Grosse, atypische Einzelzellen ("tombstone cells") können inmitten der nekrotischen Debris beobachtet werden.

Für die Diagnose gut differenzierter Pankreaskarzinome soll eine Konstellation von zytologischen Merkmalen bewertet werden, anstatt sich auf einzelne Befunde zu verlassen (Tabelle 7).

Der Grad der Kernpleomorphie variiert je nach Differenzierung des Tumors, und die Kerne zeigen irreguläre Membranen und Hyperchromasie mit variabel prominenten Nukleolen.

Eine 4:1 Variation in der Kerngröße innerhalb einer Zellgruppe ist ein hilfreiches Malignitätszeichen.

**Tabelle 7:** Zytologische Merkmale zur Unterscheidung zwischen reaktiven Veränderungen bei chronischer Pankreatitis und duktalem Pankreaskarzinom

	Chronische Pankreatitis	Pankreaskarzinom
<b>Zellularität</b>	niedrig, gemischtes Bild	Hoch, reine Population
<b>Hintergrund</b>	Bindegewebsfragmente, Granulationsgewebe	Sauber oder entzündlich
<b>Zelluläre Anordnung</b>	Honigwabenmuster, gleichmässige Verteilung	Verlust des Honigwabenmusters („drunken honeycomb“), Polaritätsverlust, „Crowding“, überlappende Kerne, einzelne Tumorzellen mit maximaler Anisokaryose und Kernpleomorphie („tombstone„ cells)
<b>Kerngrösse</b>	Leicht vergrössert	Vergössert, 4:1 Kerngrössenvariation innerhalb einer Zellgruppe
<b>Kernmembran</b>	Eben und glatt	Irregulär
<b>Chromatin</b>	Fein bis grob	Vergöbert, hyperchromatisch, paranukleäres Chromatin oder kompaktes scholliges Chromatin
<b>Nukleolen</b>	Abwesend oder klein	Prominent

### Berichte pankreatobiliärer Zytologien

Terminologie und Nomenklatur entsprechend Pitman et al. (2014)

## I. Referenzen

AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. Springer Verlag, 2010.

Adsay V, Basturk O, Saka B, et al. Whipple Made Simple For Surgical Pathologists. *Am J Surg Pathol* 2014;38:480-93;

Adsay V, Merati K, Basturk O, et al. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2004;28:839-48.

Adsay V, Mino-Kenudson M, Furukawa T, et al. Pathologic evaluation and reporting of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas and other tumoral intraepithelial neoplasms of pancreatobiliary tract. Recommendations of Verona consensus meeting. *Ann Surg* 2016;263:162-77.

Amano H, Takada T, Wada K et al. Proposal of a new lymph node mapping system for pancreatic head cancer. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 2000 Feb;101(2):217-22.

Basturk O, Hong SM, Wood LD et al. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1730-41.

Brosens LAA, Hackeng WM, Offerhau GJ, et al. Pancreatic adenocarcinoma pathology: changing "landscape". *J Gastrointest Oncol* 2015;6:358-74.

Campbell F, Verbeke CS. *Pathology of the pancreas – a practical approach*. London: Springer Verlag; 2013.

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(3): p. 277-83.

Hruban RH, Boffetta P, Hiraoka N, Iacobuzio-Donahue C, Kato Y, Kern SE, et al. Ductal adenocarcinoma of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO classification of tumors of the digestive system*. Lyon: IARC; 2010. p. 280–95.

Hruban RH, Takaori K, Canto M, et al. Clinical importance of precursor lesions in the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:255-63.

Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004;28:977-87.

Esposito I, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(6): p. 1651-60.

Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26: 3496–502.

Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch* 2005;447:794-9.

Howes, N., et al., Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004. 2(3): p. 252-61.

Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, et al. Clinical Profile of Autoimmune Pancreatitis and Its Histological Subtypes. An International Multicenter Survey. *Pancreas* 2011;40: 809Y814

Karamitopoulou E, Zlobec I, Born D, et al. Tumor budding is a strong and independent prognostic factor in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(5):1032-9.

Khalifa MA, Maksymov V and Roswell C (2009). *Virchows Arch*. 454:125-131. Le Scodan R, Mornex F, Partensky C, et al. Histopathological Response to Preoperative Chemoradiation for Resectable

Pancreatic Adenocarcinoma

The French Phase II FFCD 9704-SFRO Trial. *Am J Clin Oncol* 2008;31: 545–552.

Klein AP. Genetic Susceptibility to Pancreatic Cancer. *Mol Carcinog.* 2012 Jan; 51(1): 14–24.

Munding J, Uhl W, Tannapfel A. R classification and pancreatic ductal adenocarcinoma--R 0 is R 0. *Z Gastroenterol.* 2011 Oct;49(10):1423-7.

Odze RD, Goldblum JR. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas.* Elsevier Saunders. 3rd edition. 2015.

Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ, et al. Standardized Terminology and Nomenclature for Pancreatobiliary Cytology: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *Diagnostic Cytopathol* 2014;42:338-50.

Royal College of Pathologists. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for colorectal cancer histopathology reports. London: Royal College of Pathologists; 2014.

Royal College of Pathologists of Australasia. *Cancer of the exocrine pancreas, ampulla of Vater and distal common bile duct, structured reporting protocol.* 1st ed. NY: Springer; 2014.

Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011 Apr;40(3):352-8.

Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind Ch. *UICC TNM Classification of malignant tumors (7th edition).* New York:Wiley-Blackwell, 2010.

Tannapfel A; New S3 guidelines on exocrine pancreatic cancer. *Deutsche Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie, der Deutschen, der Österreichischen und der Sc. Pathologe.* 2012 Nov;33 Suppl 2:266-8.

Verbeke CS, Knapp J, Gladhaug IP. Tumour growth is more dispersed in pancreatic head cancers than in rectal cancer: implications for resection margin assessment. *Histopathology* 2011;59:1111–21.

Verbeke C, Lühr M, Karlsson JS, Del Chiaro M. Pathology reporting of pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: Challenges and uncertainties. *Cancer Treatment Reviews* 2015 ;41:17–26.

Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2006;93:1232–1237.

Wittekind, C, Compton C, Quirke P et al., A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer,* 2009. 115(15): p. 3483-8.

Yamaguchi H, Shimizu M, Ban S, et al. Intraductal tubulopapillary neoplasms of the pancreas distinct from pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1164-72.

Zen Y, Bogdanos DP, Kawa S. Type 1 autoimmune pancreatitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011, 6:82

Télez-Ávila FI, Martínez-Lozano JA, Rosales-Salinas A, Bernal-Méndez AR, Guerrero-Velásquez C, Ramírez-Luna MÁ, Valdovinos-Andraca F. Repeat endoscopic ultrasound fine needle aspiration after a first negative procedure is useful in pancreatic lesions. *Endosc Ultrasound.* 2016 Jul-Aug;5(4):258-62.

**Update September 2016**

Autoren : Eva Diamantis-Karamitopoulou, A. Lugli, G. Cathomas