

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Zystische Pankreastumoren:
Klassifikation und malignes
Potenzial**

Esposito I, Schlitter AM

Klöppel G

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2011; 9 (3), 30-36

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

NEUES AUS DEM VERLAG

Abo-Aktion 2016

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

➔ ☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

➔ ☒ **Bilddatenbank**

➔ ☒ **Artikeldatenbank**

➔ ☒ **Fallberichte**

Die meistgelesenen Artikel:

➔ **Journal für Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

➔ **Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel**

➔ **Journal für Mineralstoffwechsel**

Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial

I. Esposito^{1,2}, A. M. Schlitter¹, G. Klöppel¹

Kurzfassung: Zystische Pankreastumoren, obwohl insgesamt selten, haben an Bedeutung zugenommen, da sie zu den gut diagnostizierbaren, gut behandelbaren und prognostisch zumeist günstigen Tumoren des Pankreas gehören. Die Kenntnis der wichtigsten klinisch-pathologischen Charakteristika (Alters- und Geschlechtsverteilung, Lokalisation, Bezug zum Gangsystem, relative Häufigkeit) erlaubt bereits eine präoperative Einordnung der zystischen Pankreastumoren in „Low-“ und „High-risk“-Läsionen. Die postoperative morphologische und immunohistochemische Diagnostik vervollständigt die prognostische Stratifizierung und bestimmt die Nachsorge. Das Spektrum der zystischen Pankreasläsionen und -neoplasien ist groß, kann jedoch auf die 5 häufigsten Läsionen/Neoplasien (Pseudozyste, intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie [IPMN], muzinös-zystische Neoplasie [MCN], serös-zystische Neoplasie [SCN] und solid-pseudopapilläre Neoplasie [SPN]) beschränkt werden, da diese > 95 % aller zystischen Pankreasprozesse ausmachen. Unter den Neoplasien sind die IPMN und MCN am wichtigsten. Sie zeigen eine Adenom-Karzinom-Sequenz, sodass die Resektion therapeutisch an erster Stelle steht. Bei den IPMN muss darüber hinaus eine Subtypisierung in Haupt-

und Seitengang-IPMN durchgeführt werden, da dadurch eine weitere prognostische Stratifizierung möglich ist. SPN und SCN sind niedrig maligne bzw. benigne Tumoren ohne große prognostische Probleme. Insgesamt gilt für die zystischen Läsionen und Neoplasien des Pankreas, dass ihre spezifische Behandlung eine genaue Klassifizierung und damit eine enge Zusammenarbeit zwischen Klinik und Pathologie verlangt.

Schlüsselwörter: Pankreas, zystische Tumoren, intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie, muzinös-zystische Neoplasie, serös-zystische Neoplasie, solide-pseudopapilläre Neoplasie

Abstract: Cystic Tumors of the Pancreas: Classification and Potential for Malignancy. Cystic tumors of the pancreas are rare but increasingly recognized entities with higher resectability rates and better survival chances than classical ductal adenocarcinoma. A preoperative stratification in low- and high-risk tumors is possible according to the main clinico-pathological parameters (patient age and gender, localisation of the tumor, communication with the duct system, and relative frequency). The postoperative morphological and immunohistochemical classi-

fication is relevant for the patient's prognosis and follow-up. Five entities, namely pseudocysts, intraductal papillary-mucinous neoplasms (IPMN), mucinous-cystic neoplasms (MCN), serous cystic neoplasms (SCN), and solid-pseudopapillary neoplasms (SPN), represent > 95 % of all pancreatic cystic lesions. Among them, IPMN and MCN are the clinically most relevant since they display an adenoma-carcinoma-sequence that makes early diagnosis and surgical treatment at a non-malignant/non-invasive stage mandatory. IPMN can be further stratified in main- and branch-duct types, which bear a different prognosis and therefore require a different therapeutical approach. SPN and SCN, on the other hand, are almost invariably low-grade or benign tumors. In conclusion, a close cooperation between the pathologist and the clinician represents the basis for the exact classification and the most appropriate treatment of cystic tumors of the pancreas. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (3): 30–6.**

Key words: pancreas, cystic tumors, intraductal papillary-mucinous neoplasm, mucinous-cystic neoplasm, serous-cystic neoplasm, solid-pseudopapillary neoplasm

■ Einleitung

In den vergangenen 20 Jahren haben die Entwicklung neuer bildgebender Verfahren sowie die Zunahme der Anzahl der Pankreasresektionen aufgrund verbesserter chirurgischer und postoperativer Behandlung das Spektrum der zystischen Pankreasläsionen und -neoplasien erheblich erweitert, sodass zum einen die bereits bekannten Entitäten, nämlich die serösen und muzinösen Neoplasien, besser charakterisiert, zum anderen neue Entitäten entdeckt wurden.

Die Häufigkeit der zystischen Pankreasläsionen ist schwer einzuschätzen, da die vorhandenen Daten überwiegend aus chirurgischen Serien stammen und sich deshalb nur auf resezierte Tumoren beziehen. Es wird geschätzt, dass zystische Neoplasien insgesamt ca. 1 % aller Pankreastumoren ausmachen, während zystische Veränderungen in bis zu 15 % der resezierten Läsionen nachzuweisen sind [1, 2]. Gründe dafür sind nicht nur

die bereits erwähnte Entwicklung der bildgebenden Verfahren – welche auch die Identifizierung kleiner asymptomatischer Läsionen erlauben – sowie die Verbesserung der chirurgischen und postoperativen Behandlung, sondern auch die häufigere Resek-

Tabelle 1: Klassifikation der zystischen Pankreasläsionen und -neoplasien

Neoplastisch epithelial	Nicht-neoplastisch epithelial
Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie	Kongenitale Zyste
Muzinös-zystische Neoplasie	Lymphoepitheliale Zyste
Serös-zystische Neoplasie	Muzinös nicht-neoplastische Zyste
Solide-pseudopapilläre Neoplasie	Enterogene Zyste
Azinuszellzystadenom	Duodenalwandzyste
Azinuszellkarzinom, zystisch	Retentionszyste
Neuroendokriner Tumor, zystisch	Endometriale Zyste
Duktales Adenokarzinom, (mikro-) zystisch	
Pankreatoblastom, zystisch	
Zystisches Teratom	
Zystisches Hamartom	
Neoplastisch nicht-epithelial	Nicht-neoplastisch nicht-epithelial
Lymphangiom, Hämangiom	Pseudozyste
Sarkome, zystisch	Parasitäre Zyste

Eingegangen am 20. Mai 2010; angenommen nach Revision am 26. Juli 2010; Pre-Publishing Online am 30. November 2010

Aus dem ¹Institut für Pathologie, Technische Universität München, und dem ²Institut für Pathologie, Helmholtz-Zentrum München, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Irene Esposito, Institut für Pathologie, Technische Universität München, D-81675 München, Ismaningerstraße 22; E-Mail: Esposito@lrz.tum.de

tabilität zystischer Pankreastumoren im Vergleich zum dukta-
len Adenokarzinom, welches der häufigste Pankreastumor und
in ca. 80 % der Fälle primär nicht operabel ist.

Zu den zystischen Pankreastumoren zählen sowohl neoplasti-
sche als auch nicht-neoplastische Läsionen (reaktiv, kongeni-
tal). Pankreatitis-assoziierte Pseudozysten mit einer relativen
Frequenz von 30–60 % sind die häufigsten zystischen Pankreas-
prozesse, gefolgt von den zystischen Pankreasneoplasien [3].
Insgesamt 5 Entitäten machen 95 % der vielen Pankreasläsio-
nen mit zystischem Aspekt aus (Tab. 1) [4]: Pseudozysten, in-
traduktale papillär-muzinöse Neoplasien, muzinös-zystische
Neoplasien, serös-zystische Neoplasien und solid-pseudopa-
pilläre Neoplasien [5].

Diese Übersicht beschreibt die morphologischen und moleku-
laren Charakteristika der 4 häufigsten zystischen Neoplasien
der Bauchspeicheldrüse und präsentiert eine Klassifikation, die
sich auf das maligne Potenzial bezieht und deshalb klinische
Relevanz besitzt.

■ Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN)

1996 wurden IPMN erstmals in die WHO-Klassifikation als
eigene Entität aufgenommen [6], wobei diese Läsionen schon
1936 von Haban als „Papillomatose des Pankreas“ und danach
in einer Reihe von Fallberichten beschrieben wurden [7]. IPMN
sind mit einer relativen Frequenz von ca. 20–25 % die häufigs-
ten zystischen Pankreastumoren.

IPMN sind überwiegend (80 %) im Pankreaskopf lokalisiert
und treten bei Männern und Frauen gleich häufig auf. Histolo-
gisch zeigen sie intraduktale papilläre Proliferationen eines
atypischen Zylinderepithels mit unterschiedlich ausgeprägter
Schleimproduktion. Das neoplastische Epithel kann weitgehend
ausdifferenziert sein oder eine progressive Dysplasie zeigen,
sodass IPMN in Tumoren mit geringer (Adenom), mäßiggra-
diger (Borderline-Tumor) und hochgradiger Dysplasie (Carci-
noma in situ) zu unterteilen sind. Schließlich kann sich eine
invasive Adenokarzinomkomponente entwickeln und sich nach
einem nicht-invasiven ein invasives Stadium anschließen [8].

Unabhängig von Dysplasiegrad und Invasivität müssen die
IPMN einer weiteren Typisierung unterzogen werden, da sie
eine biologisch-morphologisch heterogene Gruppe darstellen.
Diese Typisierung bezieht sich auf den Ausgangspunkt der
IPMN und auf ihren histologischen Typ. IPMN, die im Ductus
pancreaticus entstehen, werden als IPMN vom Hauptgang-Typ
klassifiziert. IPMN, die von einem sekundären Gang ausgehen,
werden als Seitengang-Typ („branch duct type“) bezeichnet.

IPMN vom Hauptgang-Typ führen zur zystischen Dilatation
des Hauptgangs, zumeist im Pankreaskopfbereich, und gehen
oft mit massiver Muzinproduktion einher, die zur partiellen
Verlegung des Lumens und zu einer Symptomatik führen kann,
die an eine chronische Pankreatitis denken lässt. In Bezug auf
ihre histologische Differenzierung können diese Tumoren in 3
prognostisch relevante Kategorien unterteilt werden: intestinal-
, pankreatobiliär und onkozytär.

Intestinale IPMN (20 % aller IPMN), die den villösen Adeno-
men/Neoplasien des Kolons entsprechen, zeigen eine ausge-
prägte Schleimproduktion, die das makroskopische Erschei-
nungsbild des Tumors prägt. Das intestinalisierte Epithel ist
positiv für die Muzinmarker MUC2 und MUC5AC, CDX-2
und CEA und negativ für MUC1 [9] (Abb. 1). Ist eine invasive
Komponente vorhanden (10–50 % der Fälle bei Diagnosestel-
lung), entspricht diese einem kolloiden (muzinösen) Adeno-
karzinom. Kolloide Adenokarzinome haben mit einer 5-Jah-
res-Überlebensrate von ca. 50 % eine deutlich bessere Prognose
als konventionelle dukta- (tubuläre) Adenokarzinome [10, 11].

Pankreatobiliäre IPMN (8–10 % aller IPMN) sind durch schlan-
ke, oft verzweigte Papillen gekennzeichnet und sind häufig
„High-grade“-Tumoren. Das Epithel ist positiv für MUC1 und
MUC5AC und negativ für MUC2 [9, 11] (Abb. 2). Eine inva-
sive Komponente ist in > 50 % der Fälle bei der Diagnose vor-
handen und zeigt das histologische Bild und die äußerst schlech-
te Prognose eines dukta- (tubulären) Adenokarzinoms.

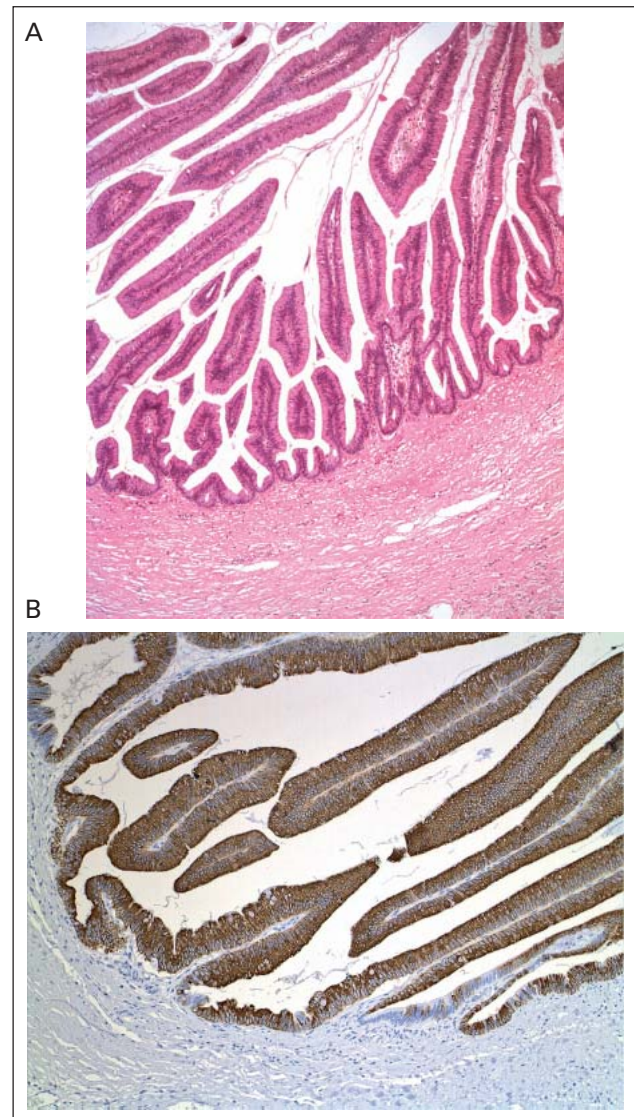


Abbildung 1: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom intestinalen Typ mit (A) villösen papillären Proliferationen und (B) Expression des Muzinmarkers MUC2.

Onkozytäre IPMN sind äußerst selten und häufig „High-grade“-Karzinome mit einem typischen eosinophilen Epithel, welches fokal MUC1 sowie stark und diffus MUC5AC und MUC6 exprimiert, bei Negativität für MUC2 [12].

IPMN vom Seitengang-Typ zeigen das Bild einer multizystischen Läsion in der Peripherie des Pankreaskopfes (oft im Processus uncinatus), die in Verbindung mit dem Gangsystem steht, jedoch zu keiner wesentlichen Dilatation des Hauptgangs geführt hat [13]. IPMN vom Seitengang-Typ können auch multifokal auftreten und sind als multifokale periphere IPMN bei Patienten mit familiärer Pankreaskarzinombelastung beschrieben worden [14, 15]. Klinisch sind sie Zufallsbefunde (40 % der Fälle) oder werden von einer unspezifischen Oberbauchsymptomatik mit abdominellen Schmerzen begleitet. Treten Gewichtsverlust und Ikterus hinzu, dann muss bei Seitengang-IPMN an Malignität gedacht werden [16]. Histologisch zeigen IPMN vom Seitengang-Typ eine gastrale Differenzierung des papillären Zylinderepithels, das an das foveoläre Epithel der Magenantrumdrüsen erinnert (Abb. 3). Immunhistochemisch sind sie positiv für MUC5AC und negativ für MUC1 und

Tabelle 2: Frequenz und Malignitätsrisiko der häufigsten zystischen Pankreasläsionen und -neoplasien. Mod. nach [1, 2].

Typ	Häufigkeit	Malignitätspotenzial
Pseudozyste	30 %	Nicht vorhanden
IPMN	25 %	
Hauptgang, intestinal	20 % *	Variabel
Hauptgang, pankreatobiliär	10 % *	Hoch
Seitengang, gastral	70 % *	Gering
MCN	10 %	Gering
SCN	10–20 %	Extrem niedrig
SPN	< 5 %	Gering

* relative Frequenz der verschiedenen IPMN-Subtypen.

IPMN: intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie; MCN: muzinös-zystische Neoplasie; SCN: serös-zystische Neoplasie; SPN: solid-pseudopapilläre Neoplasie

MUC2 [9]. Eine invasive Komponente (in der Regel vom Typus eines duktaalen Adenokarzinoms) ist in < 20 % der Fälle vorhanden. Insgesamt sind IPMN vom Seitengang-Typ überwiegend niedrigmaligne Läsionen, die nach dem Sendai-Konsensus erst beim Auftreten einer klinischen Symptomatik, einer Größe > 3 cm, dem Nachweis von soliden Arealen und/oder einer positiven Zytologie reseziert werden sollen. Bei multifokalem Auftreten muss zwischen einer totalen Pankreatektomie und einer Entfernung der Hauptläsion mit anschließender Beobachtung der verbleibenden Läsionen abgewogen werden [13].

Insgesamt sind IPMN (mit Ausnahme von fortgeschrittenen Hauptgang-IPMN vom pankreatobiliären Typ) Tumoren mit geringgradiger Malignität und damit einer guten Prognose (Tab. 2). Entscheidend für die individuelle Prognose ist das Vorliegen einer invasiven Komponente: Patienten mit nicht-invasiven IPMN, unabhängig vom Dysplasiegrad und vom Typ, haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80–90 %, Patienten mit invasiver Komponente von 40–50 % [17–19]. Richtlinien zum klinischen Management der IPMN bieten die bereits erwähnten Sendai-Kriterien [13]. Die präoperative Diagnose erfordert dabei idealerweise einen multidisziplinären Rahmen mit klinischer und histologischer Diagnostik sowie bildgebenden Verfahren. Hierbei ermöglichen insbesondere invasive Methoden wie die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) und der endoskopische Ultraschall mit Punktion die präoperative Lokalisation (Hauptgang vs. Seitengang vs. gemischte Varianten) und Darstellung papillärer Läsionen [13], insgesamt jedoch mit eingeschränkter Sensitivität [20, 21]. Da

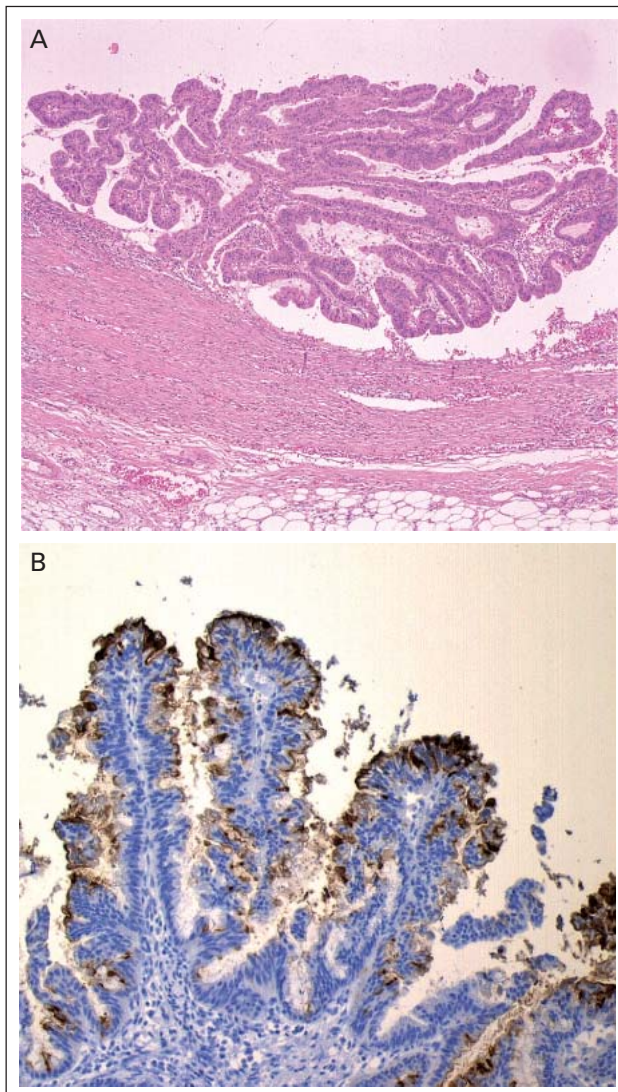


Abbildung 2: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom pankreatobiliären Typ mit (A) baumartig verzweigten papillären Proliferationen und (B) Expression des Mucinmarkers MUC1.

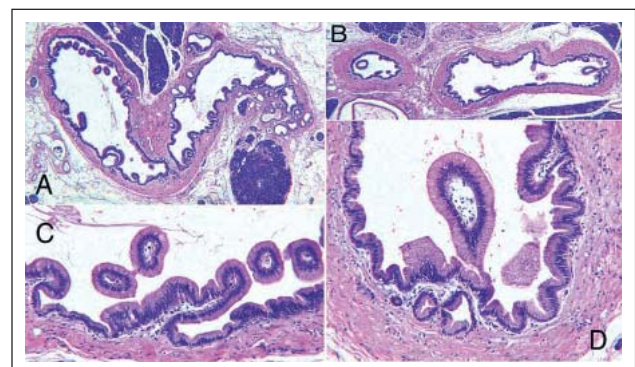


Abbildung 3: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom gastralen Typ mit (A, B) multiplen kleinen Zysten und (C, D) foveolärem Drüsenepithel.

zum Beispiel selbst die Kombination verschiedener diagnostischer Verfahren keine zuverlässige Unterscheidung zwischen malignen und nicht-malignen IPMN ermöglicht, gilt die aktuelle Empfehlung zur Resektion aller Hauptgang-IPMN sowie gemischter Varianten [13].

Molekulargenetisch werden die IPMN bezogen auf ihren Dysplasie- und Invasivitätsgrad von einer Reihe progressiver genetischer Alterationen begleitet, die Analogien zur molekularen Pathogenese des dukталen Adenokarzinoms des Pankreas zeigen [22]. Es finden sich als früh auftretende Veränderungen aktivierende K-ras-Mutationen, die mit dem Dysplasiegrad an Häufigkeit zunehmen und eine ausgeprägte genetische Heterogenität sowohl innerhalb des Haupttumors als auch zwischen multifokalen Läsionen zeigen. Aufgrund ihrer Häufigkeit werden K-ras-Mutationen als entscheidender Schritt in der Entstehung der IPMN angesehen [23, 24]. AKT/PKB- und Her2/EGFR-Aktivierung sowie Verlust der CDKN2A/p16-Tumorsuppressorexpression sind ebenfalls häufige Befunde. Veränderungen und Verlust des Tumorsuppressorgens p53 werden insbesondere bei IPMNs mit hochgradigen Atypien gefunden [24]. Einige IPMNs zeigen außerdem Veränderungen im Tumorsuppressorgen STK11/LKB1, das mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom assoziiert ist [25]. Trotz der nicht seltenen hemizygoten Deletion von Chromosom 18q scheinen Veränderungen der SMAD4/DPC4-Expression im Gegensatz zum dukталen Adenokarzinom bei IPMNs keine besondere Rolle zu spielen [24, 26]. Im Mausmodell führt eine Überexpression des Wachstumsfaktors TGF α gemeinsam mit einer aktivierenden K-ras-Mutation (G12D) zur Entstehung von IPMN-ähnlichen Läsionen, PanINs und letztendlich zum invasiven dukталen Adenokarzinom [27].

■ Muzinös-zystische Neoplasien (MCN)

MCN kommen fast ausschließlich bei perimenopausalen (Durchschnittsalter 48 Jahre, Altersspanne 16–79 Jahre) Frauen vor, liegen meistens (> 90 %) im Körper-Schwanz-Bereich des Pankreas und machen etwa 10 % der zystischen Pankreastumoren aus [1, 5, 28]. MCN unterscheiden sich von IPMN durch die fehlende Verbindung mit dem Gangsystem und den Nachweis eines „ovariellen“ Stromas. Die häufigsten Symptome sind unspezifische abdominale Schmerzen; etwa ein Viertel der Patienten ist asymptomatisch.

Makroskopisch handelt es sich um solitäre runde Tumoren mit einem Durchmesser zwischen 3 und 35 cm. Ihre Schnittfläche zeigt uni- oder multilokuläre Zysten, die von schleimbildendem Zylinderepithel, teilweise mit Becherzellen und einzelnen endokrinen Zellen, ausgekleidet werden (Abb. 4). Immunhistochemisch ist das Epithel positiv für CEA und MUC5AC. Charakteristisch ist das subepitheliale zellreiche („ovarielle“) Stroma, welches immunhistochemisch positiv für Progesteronrezeptoren (PR) ist. Gelegentlich kann dieses Stroma allerdings auch sklerotisiert sein [3]. Wie beim IPMN zeigt das Epithel in unterschiedlichem Maße zytologische Atypien und schließlich invasive Strukturen, sodass MCN in Tumoren mit gering-, mäßig- und hochgradiger Dysplasie (Carcinoma in situ) ohne invasive Komponente und MCN mit invasiver Komponente zu unterteilen sind [8]. MCN sind damit potenzielle Vorläufer eines Pankreaskarzinoms.

Eine invasive Komponente, die sich in der Wand der MCN entwickelt, ist in maximal 15 % der Fälle zu erwarten [28]. Die Tumorgöße, das Vorkommen von Papillen bzw. von soliden Arealen sowie eine klinische Symptomatik und ein höheres Alter sind Faktoren, die mit hochgradiger Dysplasie und schließlich einer invasiven Komponente assoziiert sind. Die invasive Komponente entspricht meistens einem dukталen Adenokarzinom, jedoch wurden auch adenosquamöse Karzinome, undifferenzierte Karzinome mit osteoklastären Riesenzellen, sarkomatoiden und Chorionkarzinomen in Assoziation mit MCN beschrieben [29–31].

Die Prognose der MCN wird von der invasiven Komponente bestimmt. Patienten mit nicht-invasiven MCN sind nach kompletter Tumorentfernung geheilt, während eine tumorwandüberschreitende Invasion mit Rezidiven und Metastasen sowie einem krankheitsspezifischen 5-Jahres-Überleben von 57 % assoziiert ist [28, 32]. Da ein prognosebestimmendes invasives Karzinom meist nur fokale entwickelt ist, müssen MCN ausgehend histologisch untersucht werden [22] (Tab. 2).

Wie bei der IPMN spielen auch bei der molekularen Pathogenese der MCN K-ras-Mutationen und p53-Veränderungen eine entscheidende Rolle. Eine Hypermethylierung der Tumorsuppressorgene p16 und p14 wurde bei MCN mit niedrigem und mäßiggradigem Dysplasiegrad beschrieben [26]. Im Mausmodell führt eine aktivierende K-ras-Mutation (G12D) gemeinsam mit einer SMAD4/DPC4-Haploinsuffizienz zur Entstehung von MCN mit Progression zum invasiven Adenokarzinom, wobei die K-ras-Mutation als initialer Schritt in der Tumorgenese angesehen wird [33].

■ Serös-zystische Neoplasien (SCN)

SCN machen etwa 10–20 % der zystischen Pankreasläsionen aus und werden in 3 Subtypen unterteilt, die sich hinsichtlich ihrer Lokalisation, Makroskopie und Geschlechtsverteilung unterscheiden. Seröse Zystadenokarzinome sind extrem selten und können nur aufgrund invasiven Wachstums und des Vor-

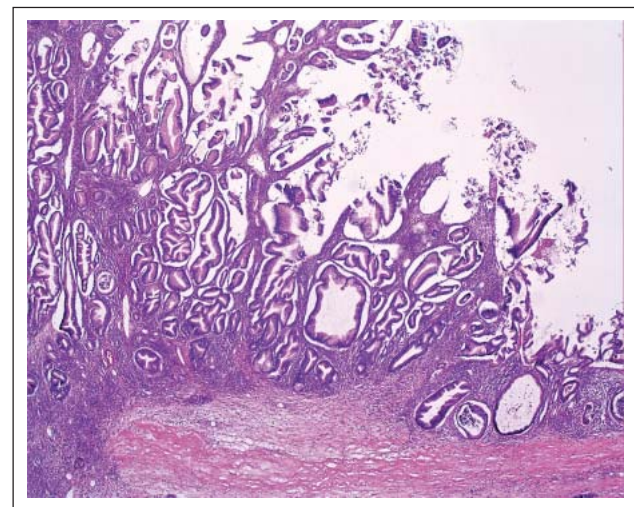


Abbildung 4: Muzinös-zystische Neoplasie mit intrazystischen papillären Proliferationen und zellreichem „ovariellem“ Stroma.

kommens von Metastasen von serösen Zystadenomen unterschieden werden [34].

Der häufigste SCN-Subtyp (50–75 %) ist das seröse mikrozystische Adenom (SCA), ein solitärer, scharf begrenzter Tumor (Durchmesser 2,5–16 cm, im Durchschnitt 6,7 cm), der vorwiegend im Körper-Schwanz-Bereich lokalisiert ist [35]. SCA werden meist zufällig entdeckt; betroffen sind überwiegend ältere Frauen (Durchschnittsalter 61 Jahre). Die Schnittfläche zeigt einen typischen honigwabenartigen Aspekt mit multiplen kleinen Zysten (Abb. 5) und einer sternförmigen zentralen Narbe, welche verkalkt sein kann. Das kubische Zystenepithel hat ein helles glykogenreiches Zytoplasma und zeigt immunhistochemisch eine Positivität für Inhibin, MUC1 und MUC6. Es wird angenommen, dass SCA aus den zentroazinaären Zellen entstehen [35].

Der zweite SCN-Subtyp ist das seröse oligozystische (oder makrozystische) Adenom (SOIA), welches etwas häufiger bei Männern als bei Frauen vorkommt. SOIA sind nicht so scharf begrenzt wie SCA, bestehen aus wenigen großen Zysten und besitzen keine zentrale Narbe. Das auskleidende seröse Epithel gleicht jenem der SCA.

Der dritte SCN-Subtyp tritt bei Patienten mit einem von-Hippel-Lindau- (VHL-) Syndrom auf. Es sind zumeist multiple SCN, die im Extremfall zum zystischen Umbau des gesamten Pankreas führen. Sie können zusammen mit neuroendokrinen Tumoren auftreten [36, 37].

Molekulargenetisch spielen bei den SCN die für das duktales Adenokarzinom typischen Mutationen des K-ras-, p53-, p16- und SMAD4/DCP4-Gens keine Rolle [26]. Sie zeigen jedoch auf dem Chromosom 3p einen „loss of heterozygosity“ (LOH), der bei den VHL-assoziierten SCN von einer VHL-Gen-Keimbahnmutation auf Chromosom 3p begleitet wird [38].

SCN verhalten sich benigne und können konservativ behandelt werden, wenn sie nicht durch ihre Lage und Größe symptomatisch werden (Tab. 2). Eine Verschlechterung bestehender Symptome sowie eine Vergrößerung der Läsion sind potenzielle Hinweise auf eine extrem selten auftretende maligne Transformation.

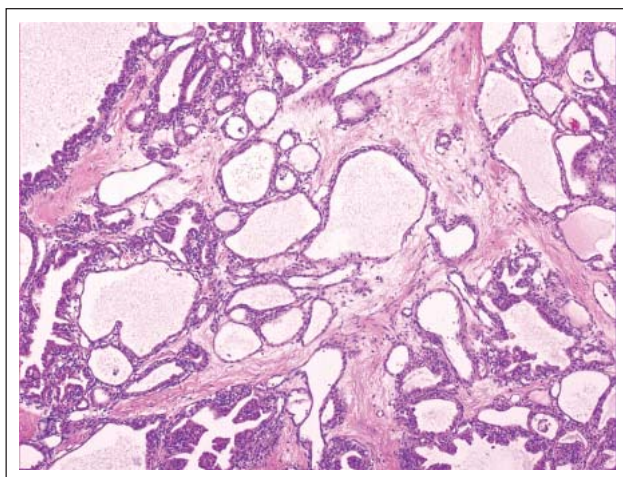


Abbildung 5: Serös-zystische Neoplasie mit multiplen kleinen Zysten.

■ Solid-pseudopapilläre Neoplasien (SPN)

SPN (< 5 % der zystischen Pankreastumoren) sind solitäre, primär solide und nur sekundär pseudozystisch-degenerativ zerfallende Tumoren. Sie kommen vorwiegend (ca. 90 % der Fälle) bei jungen Frauen vor (Durchschnittsalter 28–30 Jahre, Altersspanne 11–73 Jahre) und sind häufig Zufallsbefunde. SPN imponieren als gut begrenzte runde Tumoren (Durchmesser 1–34 cm, im Durchschnitt 6 cm) [39], die in jeder Region des Pankreas auftreten können. Ihre Schnittfläche zeigt typischerweise randständig solides und zentral hämorrhagisch zerfallendes Gewebe. Mikroskopisch findet sich ein relativ monotones Zellbild. Atypien oder Mitosen kommen in der Regel nicht vor. Typischerweise kommen zwischen den Zellen runde, PAS-positive hyaline Globuli vor. Die Tumorzellen bilden solide Verbände, die in pseudopapilläre Strukturen mit zentralem hyalinisiertem Gefäßband übergehen [4] (Abb. 6). Immunhistochemisch findet sich eine Positivität für eine Reihe unterschiedlicher Marker (Vimentin, CD10, Neuron-spezifische Enolase, α 1-Antitrypsin, Progesteronrezeptor). Charakteristisch ist die Aktivierung des Wnt-Signalwegs mit nukleärer Expression von β -Catenin und Verlust der membranären E-cadherin-Expression [40, 41]. Grund dafür sind Punktmutationen im Exon 3 des β -Catenin-Gens mit Verlagerung von β -Catenin-Tcf/Lef-Komplexen in den Zellkern [40]. 2008 wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen β -Catenin-Stabilisierung und Entstehung von SPN-ähnlichen Tumoren aus möglicherweise duktalem Zellelementen in einem konditionalen Mausmodell beschrieben [42].

SPN sind Tumoren mit geringgradigem Malignitätspotenzial (Tab. 2). In ca. 10–15 % treten Metastasen (Peritoneum und Leber) in großem zeitlichem Abstand nach Entfernung des Primärtumors auf [43]. Die Prognose bleibt dennoch mit einem 5-Jahres-Überleben von 97 % und einer Gesamt-Mortalitätsrate von 1,5 % günstig [44]. Ein Fall mit spontaner partieller Regression wurde kürzlich beschrieben [45]. Fälle von SPN mit aggressivem Verlauf sind extrem selten [46].

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

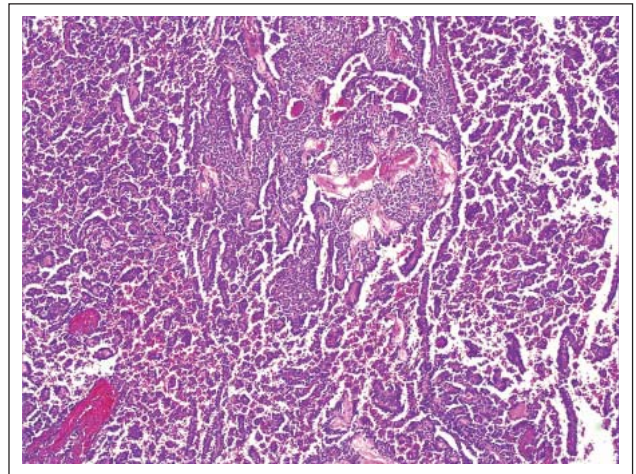


Abbildung 6: Solid-pseudopapilläre Neoplasie mit soliden und pseudopapillären Epithelstrukturen.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Zystische Pankreastumoren können als Neoplasien mit niedrigem und relativ hohem Malignitätsrisiko klassifiziert werden.
- Bei Kenntnis der wichtigsten klinisch-pathologischen Charakteristika wie Alters- und Geschlechtsverteilung, Lokalisation, Bezug zum Gangsystem und relative Häufigkeit ist bereits mit großer Treffsicherheit eine präoperative Einordnung möglich.
- Die postoperative, morphologische und immunhistochemische Diagnostik vervollständigt die prognostische Stratifizierung und bestimmt die Nachsorge.

1. Welcher zystische Pankreastumor besitzt ein relativ hohes Malignitätsrisiko?

- Seitengang-IPMN
- Hauptgang-IPMN vom pankreatobiliären Typ
- MCN

2. Welche ist die häufigste Lokalisation von MCN?

- Pankreasschwanz
- Pankreaskopf
- Processus uncinatus

3. Wo sind SPN-Metastasen am häufigsten lokalisiert?

- Lymphknoten
- Leber
- SPN metastasiert nie

KÜrt nf

Literatur:

- Adsay NV. Cystic lesions of the pancreas. *Mod Pathol* 2007; 20 (Suppl 1): S71–S93.
- Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004; 239: 651–7.
- Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 423–38.
- Kosmahl M, Pauser U, Anlauf M, et al. [Cystic pancreas tumors and their classification: features old and new]. *Pathologe* 2005; 26: 22–30.
- Kosmahl M, Pauser U, Peters K, et al. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch* 2004; 445: 168–78.
- Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. 2nd ed. WHO International histological classification of tumours. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1996.
- Klöppel G, Kosmahl M, Lüttges J. [Intraductal neoplasms of the pancreas: cystic and common]. *Pathologe* 2005; 26: 31–6.
- Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. *Atlas of Tumor Pathology*. 4th Series, Fascicle 6. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 2007.
- 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.
- Adsay NV, Pierson C, Sarkar F, et al. Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 26–42.
- Lüttges J, Zamboni G, Longnecker D, et al. The immunohistochemical mucin expression pattern distinguishes different types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and determines their relationship to mucinous noncystic carcinoma and ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 942–8.
- Basturk O, Khayyata S, Klimstra DS, et al. Preferential expression of MUC6 in oncocytic and pancreaticobiliary types of intraductal papillary neoplasms highlights a pyloro-pancreatic pathway, distinct from the intestinal pathway, in pancreatic carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 364–70.
- Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al.; International Association of Pancreatology. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2006; 6: 17–32.
- Brune K, Abe T, Canto M, et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1067–76.
- Sipos B, Frank S, Gress T, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia revisited and updated. *Pancreatol* 2009; 9: 45–54.
- Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous

neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology* 2007; 133: 72–9.

17. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004; 239: 788–97.

18. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002; 123: 1500–7.

19. Schnellrdorfer T, Sarr MG, Nagorney DM, et al. Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Arch Surg* 2008; 143: 639–46.

20. Correa-Gallego C, Ferrone CR, Thayer SP, et al. Incidental pancreatic cysts: do we really know what we are watching? *Pancreatol* 2010; 10: 144–50.

21. Park WG, Chari ST. Management of pancreatic cystic neoplasms: decision-making with limited information. *Pancreatol* 2010; 10: 142–3.

22. Takaori K. Current understanding of precursors to pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 217–23.

23. Kitago M, Ueda M, Aiura K, et al. Comparison of K-ras point mutation distributions in intraductal papillary-mucinous tumors and ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Cancer* 2004; 110: 177–82.

24. Furukawa T. Molecular genetics of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 233–7.

25. Sato N, Rosty C, Jansen M, et al. STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Pathol* 2001; 159: 2017–22.

26. Antonello D, Gobbo S, Corbo V, et al. Update on the molecular pathogenesis of pancreatic tumors other than common ductal adenocarcinoma. *Pancreatol* 2009; 9: 25–33.

27. Sivek JT, Einwächter H, Sipos B, et al. Concomitant pancreatic activation of Kras (G12D) and Tgfa results in cystic papillary neoplasms reminiscent of human IPMN. *Cancer Cell* 2007; 12: 266–79.

28. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008; 247: 571–9.

29. van den Berg W, Tascilar M, Offerhaus GJ, et al. Pancreatic mucinous cystic neoplasms with sarcomatous stroma: molecular evidence for monoclonal origin with subsequent divergence of the epithelial and sarcomatous components. *Mod Pathol* 2000; 13: 86–91.

30. Campman SC, Fajardo MA, Rippon MB, et al. Adenosquamous carcinoma arising in a mucinous cystadenoma of the pancreas. *J Surg Oncol* 1997; 64: 159–62.

31. Sarnaik AA, Saad AG, Mutema GK, et al. Osteoclast-like giant cell tumor of the pancreas associated with a mucinous cystadenocarcinoma. *Surgery* 2003; 133: 700–1.

32. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 410–22.

33. Izeradjene K, Combs C, Best M, et al. Kras(G12D) and Smad4/Dpc4 haploinsufficiency cooperate to induce mucinous cystic neoplasms and invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Cell* 2007; 11: 229–43.

34. King JC, Ng TT, White SC, et al. Pancreatic serous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1864–8.

35. Kosmahl M, Wagner J, Peters K, et al. Serous cystic neoplasms of the pancreas: an immunohistochemical analysis revealing alpha-inhibin, neuron-specific enolase, and MUC6 as new markers. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 339–46.

36. Mukhopadhyay B, Sahdev A, Monson JP, et al. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 603–8.

37. Agarwal N, Kumar S, Dass J, et al. Diffuse pancreatic serous cystadenoma associated with neuroendocrine carcinoma: a case report and review of literature. *JOP* 2009; 10: 55–8.

38. Mohr VH, Vortmeyer AQ, Zhuang Z, et al. Histopathology and molecular genetics of multiple cysts and microcystic (serous) adenomas of the pancreas in von Hippel-Lindau patients. *Am J Pathol* 2000; 157: 1615–21.

39. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 965–72.

40. Abraham SC, Klimstra DS, Wilentz RE, et al. Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbour beta-catenin mutations. *Am J Pathol* 2002; 160: 1361–9.

41. El-Bahrawy MA, Rowan A, Horncastle D, et al. E-cadherin/catenin complex status in solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1–7.

42. Heiser PW, Cano DA, Landsman L, et al. Stabilization of beta-catenin induces pancreatic tumor formation. *Gastroenterology* 2008; 135: 1288–300.

43. Chakhachiro ZI, Zaatar G. Solid-pseudopapillary neoplasm: a pancreatic enigma. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1989–93.

44. Adsay NV, Klimstra DS, Compton CC. Cystic lesions of the pancreas. Introduction. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17: 1–6.

45. Nakahara K, Kobayashi G, Fujita N, et al. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas showing a remarkable reduction in size over the 10-year follow-up period. *Intern Med* 2008; 47: 1335–9.

46. Tang LH, Aydin H, Brennan MF, et al. Clinically aggressive solid pseudopapillary tumors of the pancreas: a report of two cases with components of undifferentiated carcinoma and a comparative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 512–9.

Prof. Dr. med. Irene Esposito

Geboren 1972. Medizinstudium in Pisa (Italien) von 1991–1997. Facharztausbildung am Institut für Pathologie der Universität Pisa (Italien) von 1997–2002. Seit 2002 Fachärztin für Pathologie. 2007 Verleihung der Venia legendi an der Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. 2008 Leiterin der Mauspathologie am Helmholtz-Zentrum München. 2009 Berufung W3-Professur für Allgemeine Pathologie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. 2010 Berufung W2-Professur für Tumorphathologie an der Technischen Universität München.



Lösung von S. 35: 1b; 2a; 3b

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)

Fachzeitschriften zu ähnlichen Themen:

➔ [**Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen**](#)

➔ [**Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel**](#)

➔ [**Journal für Mineralstoffwechsel**](#)

Krause & Pachernegg GmbH · Verlag für Medizin und Wirtschaft · A-3003 Gablitz

Wir stellen vor:



Journal für Pneumologie

Homepage:

www.kup.at/pneumologie