

Klassifikation und Diagnose zystischer Pankreastumoren

Anna Melissa Schlitter^a Irene Esposito^{a,b} Günter Klöppel^a

^a Institut für Pathologie, Technische Universität München,

^b Institut für Pathologie, Helmholtz Zentrum München, Deutschland

Schlüsselwörter

Pankreas · Zystische Tumoren · Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie · Muzinös-zystische Neoplasie · Serös-zystische Neoplasie · Solid-pseudopapilläre Neoplasie

Zusammenfassung

Zystische Pankreasveränderungen umfassen ein breites Spektrum benigner und maligner Läsionen, jedoch lässt sich dieses Spektrum auf fünf Entitäten einengen, da diese zusammen insgesamt 95% aller zystischen Pankreasläsionen ausmachen. Es handelt sich dabei um die Pseudozysten, die intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN), die muzinös-zystischen Neoplasien (MCN), die serös-zystischen Neoplasien (SCN) und die solid-pseudopapillären Neoplasien (SPN). Während bei den Neoplasien die SCN und SPN eine gute Prognose haben, besitzen IPMN und MCN ein deutliches Malignitätsrisiko, da aus ihnen duktales Adenokarzinome hervorgehen können. Weitere Unterscheidungsmerkmale der genannten Entitäten betreffen ihre Epidemiologie, Lokalisation, Beziehung zum Gangsystem und Pathologie. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien ist in vielen Fällen eine präoperative Diagnose möglich. In diesem Artikel möchten wir eine Klassifikation mit klinischer Relevanz vorstellen und schwerpunktmäßig die fünf häufigsten zystischen Läsionen des Pankreas sowie ihre wichtigsten Charakteristika diskutieren.

Keywords

Pancreas · Cystic tumors · Intraductal papillary mucinous neoplasm · Mucinous cystic neoplasm · Serous cystic neoplasm · Solid pseudopapillary neoplasm

Summary

Classification and Diagnosis of Cystic Tumors of the Pancreas

Cystic changes of the pancreas comprise a variety of benign and malignant lesions; however, five main entities represent 95% of all cystic pancreatic lesions. The five entities are pseudocysts, intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN), mucinous cystic neoplasms (MCN), serous cystic neoplasms (SCN) and solid pseudopapillary neoplasms (SPN). Whereas SCN and SPN have a good prognosis, IPMN and MCN have a risk of malignancy since they are potential precursors of the pancreatic ductal adenocarcinoma. Further distinction between the entities is based on epidemiology, localisation, communication with the duct system and pathology. A preoperative stratification according to these parameters is possible in many cases. This review proposes a clinically relevant classification and focuses on the five most common cystic lesions of the pancreas.

Einleitung

Die Differentialdiagnose und prognostische Einordnung der zystischen Veränderungen des Pankreas ist schwierig, da es sich um ein großes Spektrum an Läsionen handelt. Diese

Läsionen werden heutzutage nahezu alle von den bildgebenden Verfahren erfasst und stellen in den meisten Fällen eine Indikation zur Resektion dar. Für das operative Vorgehen ist eine richtungsweisende präoperative Klassifikation und Diagnose wünschenswert. Diese kann sich im Wesentlichen auf

Tab. 1. Klassifikation der fünf häufigsten zystischen Pankreastumoren (modifiziert nach Adsay [35] und Spinelli et al. [55])

Entität	Häufigkeit, %	Malignitäts-potenzial
Pseudozysten	40	nicht existent
IPMN	25	variabel
Histologische Subtypen:		
Gastral (Seitengang)	70 ^a	gering
Intestinal (Hauptgang)	20 ^a	variabel
Pankreato-biliär und onkozytär (Hauptgang)	10 ^a	hoch
MCN	10	gering
SCN	10–20	extrem niedrig
SPN	<5	gering

^aRelative Frequenz der histologischen Subtypen.

fünf Entitäten beschränken, denn etwa 95% aller zystischen Pankreasveränderungen entfallen auf die Pseudozysten und vier Neoplasien: die intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN), die muzinös-zystische Neoplasie (MCN), die serös-zystische Neoplasie (SCN) und die solid-pseudopapilläre Neoplasie (SPN). Bei den Neoplasien spielt insbesondere die Abgrenzung zwischen Tumoren mit nahezu fehlendem oder geringem Malignitätsrisiko von Tumoren mit hohem Malignitätsrisiko eine große Rolle (Tab. 1). Unter den seltenen neoplastischen epithelialen Tumoren (Tab. 2) seien die lymphoepitheliale Zyste [1–3], das zystische Azinuszelladenom [4, 5], das zystische duktales Adenokarzinom [6], das zystische Azinuszellkarzinom [5, 7], die zystische neuroendokrine Neoplasie [8, 9] sowie zystische Hamartome [10] und zystische Teratome [11–13] genannt. Im Einzelfall können auch Metastasen zystisch imponieren (z.B. Nierenzellkarzinome, Ovarialkarzinome) [14, 15]. Nicht epitheliale Ursachen von zystischen Pankreasläsionen sind zystische Sarkome [16] und parasitäre Zysten [17, 18].

Im vorliegenden Artikel werden – ausgehend von einer allgemeinen Klassifikation der zystischen Pankreasveränderungen – schwerpunktmäßig die fünf häufigsten zystischen Läsionen und ihre Diagnose diskutiert. Zur Molekularpathologie der zystischen Neoplasien des Pankreas sei auf die Arbeit von Esposito et al. [19] verwiesen.

Pseudozysten

Pseudozysten zählen zu den häufigsten zystischen Läsionen des Pankreas. Sie sind typischerweise mit akuter und chronischer Pankreatitis assoziiert und durch umgebendes, entzündlich verändertes Pankreasparenchym und fehlende epitheliale Auskleidung charakterisiert. Pseudozysten kommen meist unilokulär vor, sind häufig außerhalb des Pankreas lokalisiert (meist zwischen Colon transversum und Magen) und können

Tab. 2. Klassifikation der neoplastischen und nicht neoplastischen Pankreaszysten (nach Kosmahl et al. [56])

<i>Neoplastische Pankreaszysten</i>	
Epithelial	
IPMN	
MCN	
SCN	
SPN	
Duktales Adenokarzinom, zystisch	
Azinuszellzystadenom	
Azinuszellkarzinom, zystisch	
Neuroendokriner Tumor, zystisch	
Zystisches Teratom	
Zystisches Hamartom	
Nicht epithelial	
Lymphangiom	
Hämangiom	
Sarkome, zystisch	
<i>Nicht neoplastische Pankreaszysten</i>	
Epithelial	
Kongenitale Zyste	
Lymphoepitheliale Zyste	
Muzinös nicht neoplastische Zyste	
Enterogene Zyste	
Duodenalwandzyste	
Retentionszyste	
Endometriale Zyste	
Nicht epithelial	
Pseudozyste	
Parasitäre Zyste	

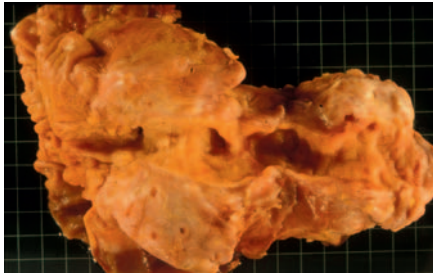
mit einem Pankreasgang verbunden sein. Ein malignes Potenzial besteht nicht.

Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien

IPMN wurden erstmals 1996 als eigene Entität in die WHO-Klassifikation aufgenommen [20]. Durch die Weiterentwicklung bildgebender Verfahren werden IPMN seither zunehmend diagnostiziert und stellen eine große Herausforderung an ihr klinisches Management dar [21]. IPMN sind makroskopisch intraduktal wachsende papilläre und zum Teil stark schleimproduzierende Tumoren, die histologisch durch atypisches Zylinderepithel gekennzeichnet sind. Sie sind mit einer Frequenz von 20–25% die häufigsten zystischen Pankreastumoren und treten bevorzugt im Pankreaskopf auf (80%). Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. IPMN werden nach Ausmaß der zytologischen Atypien und der Präsenz einer invasiven Komponente in IPMN mit gering-, mäßig- und hochgradiger Dysplasie (Carcinoma in situ) ohne invasive Komponente und IPMN mit invasiver Komponente eingeteilt [5, 22].

Die weitere Analyse der IPMN im Hinblick auf ihre zytologisch-histologischen Charakteristika und ihre Lokalisation

Abb. 1. Hauptgangtyp der IPMN: Pankreasresektat mit dilatiertem Hauptgang, ausgekleidet von papillärem Epithel.



im Gangsystem des Pankreas ergibt, dass es sich um eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichem Malignitätspotenzial handelt (Tab. 1). Daher werden die IPMN heutzutage in weitere Untergruppen unterteilt. Die Typisierung bezieht sich zum einen auf den Ausgangspunkt der Läsion im Gangsystem und zum anderen auf den vorliegenden zytologisch-histologischen Typ (Tab. 1). Als Hauptgangtyp (main duct type) werden IPMN bezeichnet, die im Ductus pancreaticus entstehen. IPMN vom Seitengangtyp (branch duct type) gehen dagegen von einem sekundären Gang aus. Mischtypen (mixed/combined type) sind zumeist Tumoren, die von einem Hauptgang ausgehen und sich sekundär in Seitengänge ausbreiten.

Die IPMN vom Hauptgangtyp kommen größtenteils im Pankreaskopf vor (Abb. 1). Da sie häufig mit massiver Schleimproduktion einhergehen und dann zu einer Obstruktion des Hauptgangs führen, entwickeln die Patienten eine obstruktive Symptomatik, die an eine chronische Pankreatitis denken lässt. Histologisch lassen sich die IPMN vom Hauptgangtyp drei Differenzierungen zuordnen: intestinal, pankreatobiliär und onkozytär (Abb. 2).

IPMN vom intestinalen Typ ähneln den villösen Kolonadenomen und gehen oft mit ausgeprägter Schleimproduktion einher. Immunhistochemisch weisen diese IPMN eine ausgeprägte Positivität für die intestinalen Marker MUC2 und CDX2 auf und zeigen meist eine mäßig bis hochgradige Dysplasie. Eine invasive Komponente findet sich bei Diagnosestellung in 10–50% der Fälle, größtenteils in Form eines kolloiden (d.h. schleimbildenden) Adenokarzinoms [23].

IPMN vom pankreatobiliären Typ sind durch dünne verzweigte Papillen und hochgradige Dysplasie charakterisiert. Das Epithel ist kubisch mit runden, hyperchromatischen Zellkernen und prominenten Nukleoli und zeigt eine Koexpression von MUC1 und MUC5AC [5, 23, 24]. Onkozytäre IPMN werden als Variante der pankreatobiliären IPMN angesehen und sind oft hochgradige Läsionen, die ebenso wie die pankreatobiliären IPMN insbesondere im fortgeschrittenen Stadium ein hohes Malignitätspotenzial haben. Histologisch sind onkozytäre IPMN durch eosinophiles Epithel mit fokaler MUC1-Positivität sowie diffuser MUC5AC- und MUC6-Positivität gekennzeichnet [25].

IPMN vom Seitengangtyp sind multizystische Läsionen, die gehäuft in der Peripherie des Processus uncinatus auftre-

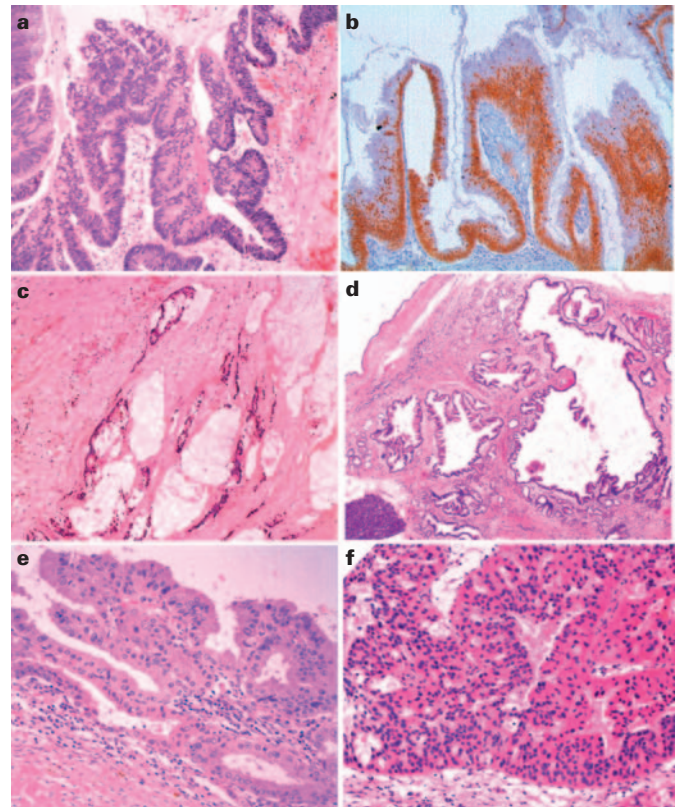


Abb. 2. Histologische Subtypen der IPMN. **a** Intestinaler Typ mit schlanken villösen Papillen. **b** Expression des intestinalen Markers CDX2. **c** Intestinaler Typ mit invasivem kolloidem Adenokarzinom. **d** Gastraler Typ mit foveolärem Drüsenepithel und zahlreichen kleineren Zysten. **e** Pankreatobiliärer Typ mit dünnen verzweigten Papillen und kubischem Epithel. **f** Onkozytärer Typ mit typischem eosinophilem Epithel.

ten. Trotz ihrer Verbindung zum Gangsystem kommt es im Gegensatz zu den IPMN des Hauptgangtyps in der Regel nicht zur Dilatation des Hauptgangs [26]. IPMN vom Seitengangtyp können auch multifokal auftreten, z.B. bei Patienten mit familiärer Pankreaskarzinombelastung [27, 28]. Klinisch kann es zu unspezifischen Oberbauchbeschwerden kommen; meist handelt es sich jedoch um Zufallsbefunde (40%). Histologisch zeigt das Epithel eine gastrale Differenzierung, die an das hochprismatische Epithel der Foveolae gastricae erinnert. Immunhistochemisch sind die gastralen IPMN positiv für MUC5AC sowie negativ für MUC1, MUC2 und CDX2 [24]. Insgesamt handelt es sich um überwiegend niedrigmaligne Läsionen mit guter Prognose. Eine invasive Komponente ist bei den IPMN vom Seitengangtyp maximal in etwa 15% der Fälle vorhanden [26], wobei es sich nach den Sendai-Kriterien (siehe unten) meist um fortgeschrittene Läsionen handelt.

Die individuelle Prognose der Patienten mit IPMN, gleich welchen Typs, wird durch den Nachweis einer invasiven Komponente bestimmt: Insgesamt findet sich diese in etwa 30% der Resektate, entweder in Form eines konventionellen duktales Adenokarzinoms (bei IPMN vom pankreatobiliären, onkozytären und gastralen Typ) oder eines kolloiden («muzi-

nösen») Adenokarzinoms (bei IPMN vom intestinalen Typ) [5, 23]. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate um 50% haben die kolloiden Adenokarzinome eine deutlich bessere Prognose als die duktales Adenokarzinome [29]. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei allen Patienten mit invasiven IPMN liegt zwischen 40–50%; ohne invasive Komponente steigt die Rate auf 80–90% [30–32].

Richtlinien zum klinischen Management der IPMN bieten die bereits erwähnten Sendai-Kriterien [26]. Die Anwendung dieser Kriterien erfordert eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Radiologen, Klinikern und Pathologen. Dabei spielt insbesondere die präoperative Darstellung der kompletten Läsion (Hauptgang vs. Seitengang vs. kombinierte Varianten) eine entscheidende Rolle. Trotz Anwendung invasiver Methoden wie der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) und endoskopischem Ultraschall mit Punktion kann die präoperative Darstellung schwierig sein und zeigt eine eingeschränkte Sensitivität [26, 33, 34]. Für Hauptgang-IPMN und gemischte Varianten gilt aufgrund des erhöhten Malignitätsrisikos die aktuelle Empfehlung zur Resektion. Eine Resektion von Seitengang-IPMN wird bei Vorhandensein mindestens eines der folgenden Kriterien empfohlen: 1) Maligne Zellen in der Zytologie, 2) Vorhandensein von knotigen Veränderungen/Wandverdickungen, 3) Zystengröße >3 cm, 4) Dilatation des Hauptgangs und/oder 5) abdominelle Schmerzen [26].

Muzinös-zystische Neoplasien

MCN stehen mit einer relativen Häufigkeit von 10% an zweiter Stelle der zystischen Pankreastumoren. Wie bei den IPMN, so können auch aus den MCN duktales Adenokarzinome hervorgehen. MCN liegen zu über 90% im Pankreasschwanz und kommen nahezu ausnahmslos bei Frauen vor (16–79 Jahre, Durchschnittsalter 48 Jahre) [35–37]. Charakteristischerweise handelt es sich um solitäre runde Tumoren von 3–35 cm Durchmesser mit uni- oder multilokulären Zysten, die im Gegensatz zu den IPMN keine Verbindung mit dem Gangsystem aufweisen (Abb. 3) [14, 38].

Histologisch werden die Zysten von schleimbildendem Zylinderepithel ausgekleidet; Becherzellen und neuroendokrine Zellen können vorkommen (Abb. 3). Immunhistochemisch zeigt das Epithel eine Positivität für CEA und MUC5AC. Ein wichtiges diagnostisches Merkmal ist das Vorhandensein eines subepithelialen, zellreichen, «ovariellen» Stromas, das in der Immunhistochemie eine Positivität für Progesteron- und Östrogenrezeptoren sowie α -Inhibin zeigt [5, 14].

Die Einteilung der MCN erfolgt analog zu den IPMN nach Ausmaß der zytologischen Atypien und dem Vorhandensein einer invasiven Komponente in MCN mit gering-, mäßig- und hochgradiger Dysplasie (Carcinoma in situ) ohne invasive Komponente und MCN mit invasiver Komponente [5].

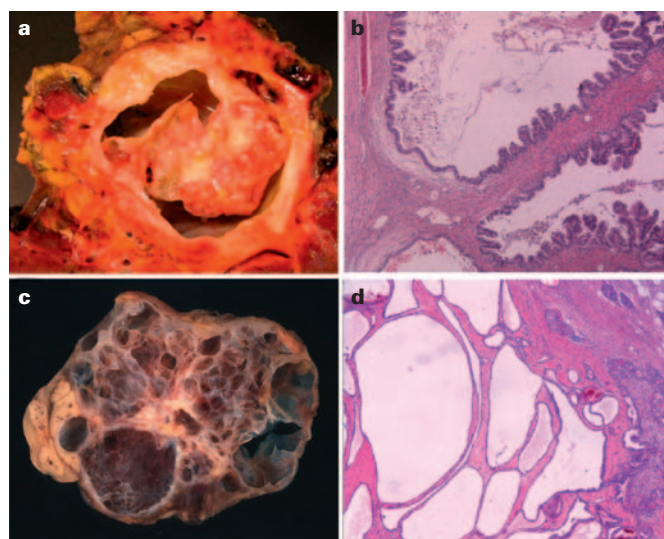


Abb. 3. MCN. **a** Runder zystischer Tumor mit soliden Anteilen im Pankreasschwanz ohne Verbindung zum Gangsystem. **b** Auskleidendes schleimbildendes Zylinderepithel mit subepitheliale, zellreichem, «ovariellem» Stroma. Serös-mikrozystisches Adenom. **c** Tumor mit schwammartiger Schnittfläche und zentral gelegener sternförmiger Narbe. **d** In der Histologie zahlreiche Zysten mit kubischem Epithel.

Das Vorhandensein einer invasiven Komponente bestimmt die Prognose. Während die Patienten mit nicht invasiven MCN bei vollständiger Resektion geheilt sind, können Patienten mit invasiven MCN Metastasen und Rezidive entwickeln. Sie haben dann mit einem 5-Jahres-Überleben von 57% eine eher mäßige Prognose [37, 38]. Zur Sicherung einer invasiven Komponente ist eine ausgedehnte histologische Aufarbeitung des Tumors notwendig, da die invasiven Anteile meist nur fokal entwickelt sind [39]. Mit etwa 12% ist das Vorkommen einer invasiven Komponente bei MCN allerdings recht selten [37]. Bei der invasiven Komponente kann es sich neben dem bereits erwähnten duktales Adenokarzinom auch gelegentlich um adenosquamöse, sarkomatoide und Chorionkarzinome sowie undifferenzierte Karzinome mit osteoklastären Riesenzellen handeln [40–42].

Serös-zystische Neoplasien

SCN zeigen eine ähnliche relative Häufigkeit wie die MCN. Sie bestehen aus kubischen, glykogenreichen epithelialen Zellen ohne Schleimproduktion. SCN lassen sich in drei Typen unterteilen: serös-mikrozystische Adenome (SCA), serös-oligozystische (oder makrozystische) Adenome (SOIA) sowie mit dem Von-Hippel-Lindau(VHL)-Syndrom assoziierte SCN. Diese SCN-Typen besitzen alle dasselbe seröse Epithel, unterscheiden sich jedoch etwas hinsichtlich Lokalisation, Altersverteilung und Makroskopie. SCN verhalten sich nahezu alle gutartig; ihre Entfernung ist daher kurativ. Seröse Zystadenokarzinome sind extrem selten und nur durch

invasives Wachstum und Metastasierung von den serösen Zystadenomen abzugrenzen [43].

SCA machen 50–70% der SCN aus. SCA sind meist Zufallsbefunde, die häufig bei älteren Frauen (Durchschnittsalter 61 Jahre) und vorwiegend im Körper-Schwanz-Bereich des Pankreas beobachtet werden. Sie bilden solitäre, scharf begrenzte Tumoren (Durchmesser 2,5–16 cm, im Durchschnitt 6,7 cm) [44], die eine honigwabenartige Schnittfläche und zentral gelegene sternförmige Narbe zeigen (Abb. 3). In der Immunhistochemie sind die kubischen Zellen positiv für α -Inhibin, MUC1 und MUC6. Das Mucin-Profil lässt vermuten, dass SCN aus zentroazinären Zellen entstehen [5, 44].

SOIA ist ein seltener Subtyp, der bei Männern häufiger vorkommt und meist im Pankreaskopf lokalisiert ist. Makroskopisch sind SOIA weniger scharf begrenzt als SCA, bestehen aus wenigen, meist großen Zysten und zeigen keine zentrale Narbe.

VHL-Syndrom-assoziierte SCN sind meist über das gesamte Pankreasparenchym verteilt und können zum kompletten zystischen Umbau des Pankreas führen. Diese SCN können zusammen mit neuroendokrinen Tumoren vorkommen [45, 46].

Solid-pseudopapilläre Neoplasien

SPN machen etwa 5% der zystischen Läsionen des Pankreas aus. Sie kommen hauptsächlich (90%) bei jungen Frauen vor (11–73 Jahre, Durchschnittsalter 28–30 Jahre) und sind häufig Zufallsbefunde. Dabei sind SPN primär solide Läsionen, die erst sekundär pseudozystisch degenerieren. SPN können im gesamten Pankreas vorkommen und imponieren als solitäre, runde und gut begrenzte Tumoren (Durchmesser 1–34 cm, im Durchschnitt 6 cm), die durch randständig solides und

zentral hämorrhagisches zerfallendes Gewebe charakterisiert sind [5, 47].

Immunhistochemisch sind die SPN positiv für ein breites Markerspektrum (unter anderem Vimentin, CD10, α -1-Antitrypsin, α -1-Antichymotrypsin, Progesteronrezeptor). Außerdem werden sie durch eine nukleäre Expression von β -Catenin charakterisiert, die mit einer Punktmutation im Exon 3 des β -Catenin-Gens CTNNB1 korreliert [48, 49]. Synaptophysin und Zytokeratine können fokal exprimiert werden. Zur Diagnosesicherung und Abgrenzung von neuroendokrinen Tumoren werden Vimentin, β -Catenin, CD10 und Chromogranin empfohlen [5].

Bis zu 19,5% der Patienten mit SPN können Metastasen entwickeln (Leber und Peritoneum), die meist erst spät nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors auftreten [5, 47, 50]. Insgesamt handelt es sich jedoch bei den SPN mit einem 5-Jahres-Überleben von 97% und einer Gesamtmortalitätsrate von 1,5% um einen Pankreastumor mit niedrigem Malignitätspotenzial und sehr guter Prognose [51]. Fälle mit aggressivem Krankheitsverlauf sind extrem selten [52]. Kürzlich wurde in der Literatur ein Fall mit spontaner partieller Remission beschrieben [53]. Bei den seltenen SPN, die bei Männern auftraten, wurde im Vergleich zu Frauen eine zweifach höhere Metastasenrate sowie eine dreifach höhere Mortalität mitgeteilt [54].

Präoperative Differentialdiagnose zystischer Pankreasläsionen

Die beschriebenen zystischen Läsionen im Pankreas werden klinisch oft von unspezifischen Oberbauchbeschwerden begleitet oder stellen Zufallsbefunde dar (wie beispielsweise

Tab. 3. Differentialdiagnostische Kriterien zystischer Pankreasläsionen

Zystische Läsion	Geschlecht und Alter	Lokalisation	Verbindung mit Gangsystem	Begleiterkrankungen, häufige Symptome
Pseudozysten	meist Männer	häufig außerhalb des Pankreas	möglich	akute und chronische Pankreatitis bei Alkoholismus, Gallenwegserkrankungen
IPMN	Männer = Frauen	80% Pankreaskopf und -korpus	ja	Symptome wie bei chronischer Pankreatitis möglich, Diabetes mellitus
MCN	Frauen	>90% Pankreas-schwanz	nein	unspezifische Oberbauchsymptomatik
SCN				
SCA	ältere Frauen	oft Pankreaskorpus oder -schwanz	nein	unspezifische Oberbauchsymptomatik
SOIA	Männer > Frauen	meist Pankreaskopf	nein	unspezifische Oberbauchsymptomatik
VHL-assoziierte SCN	Männer = Frauen	gesamtes Pankreas, diffus	nein	VHL-Syndrom, neuroendokrine Tumoren
SPN	junge Frauen (90%)	gesamtes Pankreas, solitär	nein	unspezifische Oberbauchsymptomatik

viele Seitengang-IPMN), die eine weitere klinische Abklärung notwendig machen. Die Berücksichtigung von 1) Alter und Geschlecht der Patienten, 2) Lokalisation im Pankreas, 3) Verbindung der Läsion mit dem Gangsystem und 4) Vorliegen von Begleiterkrankungen ermöglicht heutzutage oft schon eine präoperative Diagnose, die mit großer Wahrscheinlichkeit zwischen benignem und malignem Befund unterscheidet (Tab. 1–3). Dies verlangt allerdings eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Pathologen, Radiologen, Internis-

ten und Chirurgen, die auch für die Verlaufsbeobachtung einer zystischen Läsion im Hinblick auf die bereits erwähnten Sendai-Kriterien eine wichtige Rolle spielt [26].

Disclosure Statement

Ein Interessenkonflikt besteht nicht.

Literatur

- Raval JS, Zeh HJ, Moser AJ, Lee KK, Sanders MK, Navina S, Kuan SF, Krasinskas AM: Pancreatic lymphoepithelial cysts express CEA and can contain mucous cells: potential pitfalls in the preoperative diagnosis. *Mod Pathol* 2010;23:1467–1476.
- Fukunaga N, Ishikawa M, Minato T, Yamamura Y, Ishikura H, Ichimori T, Kimura S, Sakata A, Fujii Y: Lymphoepithelial cyst of the pancreas that was difficult to distinguish from branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasm: report of a case. *Surg Today* 2009;39:901–904.
- Adsay NV, Hasteh F, Cheng JD, Bejarano PA, Lauwers GY, Batts KP, Klöppel G, Klimstra DS: Lymphoepithelial cysts of the pancreas: a report of 12 cases and a review of the literature. *Mod Pathol* 2002;15:492–501.
- Zamboni G, Terris B, Scarpa A, Kosmahl M, Capelli P, Klimstra DS, Lam PW, Klöppel G: Acinar cell cystadenoma of the pancreas: a new entity? *Am J Surg Pathol* 2002;26:698–704.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND: WHO Classification of Tumours of the Digestive System, ed 4. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2010.
- Kosmahl M, Pauser U, Anlauf M, Klöppel G: Pancreatic ductal adenocarcinomas with cystic features: neither rare nor uniform. *Mod Pathol* 2005;18:1157–1164.
- Colombo P, Arizzi C, Roncalli M: Acinar cell cystadenocarcinoma of the pancreas: report of rare case and review of the literature. *Hum Pathol* 2004;35:1568–1571.
- Ligneau B, Lombard-Bohas C, Partensky C, Valette PJ, Calender A, Dumortier J, Gouysse G, Boulez J, Napoleon B, Berger F, Chayvialle JA, Scoazec JY: Cystic endocrine tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and histopathologic features in 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:752–760.
- Konukiewitz B, Enosawa T, Klöppel G: Glucagon expression in cystic pancreatic neuroendocrine neoplasms: an immunohistochemical analysis. *Virchows Arch* 2011;458:47–53.
- Pauser U, Kosmahl M, Kruslin B, Klimstra DS, Klöppel G: Pancreatic solid and cystic hamartoma in adults: characterization of a new tumorous lesion. *Am J Surg Pathol* 2005;29:797–800.
- Yoon WJ, Lee JK, Lee KH, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB: Cystic neoplasms of the exocrine pancreas: an update of a nationwide survey in Korea. *Pancreas* 2008;37:254–258.
- Salimi J, Karbakhsh M, Dolatshahi S, Ahmadi SA: Cystic teratoma of the pancreas: a case report. *Ann Saudi Med* 2004;24:206–209.
- Tucci G, Muzi MG, Nigro C, Cadeddu F, Amabile D, Servadei F, Farinon AM: Dermoid cyst of the pancreas: presentation and management. *World J Surg Oncol* 2007;5:85.
- Basturk O, Coban I, Adsay NV: Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:423–438.
- Ramirez Plaza CP, Suárez Muñoz MA, Santoyo Santoyo J, Perez Lara FJ, Iaria M, Raso L, Fernandez Aguilar JL, Jimenez Hernandez M, Arrabal Sánchez R, Bondia Navarro JA, de la Fuente Peruchó A: Pancreatic cystic metastasis from pulmonary carcinoma. Report of a case (article in Italian). *Ann Ital Chir* 2001;72:95–99.
- Liu DM, Jeffrey RB Jr, Mindelzun RE: Malignant fibrous histiocytoma presenting as cystic pancreatic mass. *Abdom Imaging* 1999;24:299–300.
- Ibis C, Albayrak D, Altan A: Primary hydatid disease of pancreas mimicking cystic neoplasm. *South Med J* 2009;102:529–530.
- Heis HA, Bani-Hani KE, Elheis MA: Primary hydatid cyst of the pancreas. *Acta Chir Belg* 2009;109:626–628.
- Esposito I, Schlitter AM, Klöppel G: Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potential. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2010;8 (Pre-Publishing Online):1–7.
- Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH: Histological typing of tumours of the exocrine pancreas, ed 2. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin, Springer, 1996.
- Tanaka M: Controversies in the management of pancreatic IPMN. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:56–60.
- Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS: Tumors of the pancreas: Atlas of Tumor Pathology, 4th Series, Fascicle 6. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 2007, pp 51–100.
- Lüttges J, Zamboni G, Longnecker D, Klöppel G: The immunohistochemical mucin expression pattern distinguishes different types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and determines their relationship to mucinous non-cystic carcinoma and ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:942–948.
- Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, Hruban RH, Kato Y, Klimstra DS, Longnecker DS, Lüttges J, Offerhaus GJ, Shimizu M, Sunamura M, Suriawinata A, Takaori K, Yonezawa S: Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch* 2005;447:794–799.
- Basturk O, Khayyata S, Klimstra DS, Hruban RH, Zamboni G, Coban I, Adsay NV: Preferential expression of MUC6 in oncocytic and pancreaticobiliary types of intraductal papillary neoplasms highlights a pyloropancreatic pathway, distinct from the intestinal pathway, in pancreatic carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2010;34:364–370.
- Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S; International Association of Pancreatology: International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006;6:17–32.
- Sipos B, Frank S, Gress T, Hahn S, Klöppel G: Pancreatic intraepithelial neoplasia revisited and updated. *Pancreatology* 2009;9:45–54.
- Brune K, Abe T, Canto M, O'Malley L, Klein AP, Maitra A, Volkan Adsay N, Fishman EK, Cameron JL, Yeo CJ, Kern SE, Goggins M, Hruban RH: 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;30:1067–1076.
- Adsay NV, Pierson C, Sarkar F, Abrams J, Weaver D, Conlon KC, Brennan MF, Klimstra DS: Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2001;25:26–42.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, Lillemoe KD: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004;239:788–797; discussion 797–799.
- Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMaggio EP, Miller LJ, Raimondo M, Clain JE, Norton IA, Pearson RK, Petersen BT, Wiersema MJ, Farnell MB, Sarr MG: Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002;123:1500–1507.
- Schnelldorfer T, Sarr MG, Nagorney DM, Zhang L, Smyrk TC, Qin R, Chari ST, Farnell MB: Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Arch Surg* 2008;143:639–646; discussion 646.
- Correa-Gallego C, Ferrone CR, Thayer SP, Wargo JA, Warshaw AL, Fernández-Del Castillo C: Incidental pancreatic cysts: do we really know what we are watching? *Pancreatology* 2010;10:144–150.
- Park WG, Chari ST: Management of pancreatic cystic neoplasms: decision-making with limited information. *Pancreatology* 2010;10:142–143.
- Adsay NV: Cystic lesions of the pancreas. *Mod Pathol* 2007;20(suppl 1):S71–93.

- 36 Kosmahl M, Pauser U, Peters K, Sipos B, Lüttges J, Kremer B, Klöppel G: Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch* 2004;445:168–178.
- 37 Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Zamboni G, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Capelli P, Pederzoli P, Castillo CF: Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008;247:571–579.
- 38 Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, Sessa F, Capella C, Solcia E, Rikcaert F, Mariuzzi GM, Klöppel G: Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:410–422.
- 39 Takaori K: Current understanding of precursors to pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:217–223.
- 40 Van den Berg W, Tascilar M, Offerhaus GJ, Albores-Saavedra J, Wenig BM, Hruban RH, Gabrielson E: 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.
- 41 Campman SC, Fajardo MA, Rippon MB, Kraegel SA, Ruebner BH: Adenosquamous carcinoma arising in a mucinous cystadenoma of the pancreas. *J Surg Oncol* 1997;64:159–162.
- 42 Sarnaik AA, Saad AG, Mutema GK, Martin SP, Attar A, Lowy AM: Osteoclast-like giant cell tumor of the pancreas associated with a mucinous cystadenocarcinoma. *Surgery* 2003;133:700–701.
- 43 King JC, Ng TT, White SC, Cortina G, Reber HA, Hines OJ: Pancreatic serous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1864–1868.
- 44 Kosmahl M, Wagner J, Peters K, Sipos B, Klöppel G: 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;28:339–346.
- 45 Mukhopadhyay B, Sahdev A, Monson JP, Besser GM, Reznick RH, Chew SL: Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:603–608.
- 46 Agarwal N, Kumar S, Dass J, Arora VK, Rathi V: Diffuse pancreatic serous cystadenoma associated with neuroendocrine carcinoma: a case report and review of literature. *JOP* 2009;10:55–58.
- 47 Papavramidis T, Papavramidis S: Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005;200:965–972.
- 48 El-Bahrawy MA, Rowan A, Horncastle D, Tomlinson I, Theis BA, Russell RC, Stamp G: E-cadherin/catenin complex status in solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1–7.
- 49 Heiser PW, Cano DA, Landsman L, Kim GE, Kench JG, Klimstra DS, Taketo MM, Biankin AV, Hebrok M: Stabilization of beta-catenin induces pancreas tumor formation. *Gastroenterology* 2008;135:1288–1300.
- 50 Chakhachiro ZI, Zaatari G: Solid-pseudopapillary neoplasm: a pancreatic enigma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1989–1993.
- 51 Adsay NV, Klimstra DS, Compton CC: Cystic lesions of the pancreas. Introduction. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:1–6.
- 52 Tang LH, Aydin H, Brennan MF, Klimstra DS: 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;29:512–519.
- 53 Nakahara K, Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, Ito K, Horaguchi J, Takasawa O, Obana T: Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas showing a remarkable reduction in size over the 10-year follow-up period. *Intern Med* 2008;47:1335–1339.
- 54 Lin MY, Stabile BE: Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: a rare and atypically aggressive disease among male patients. *Am Surg* 2010;76:1075–1078.
- 55 Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, Wilson SD, Pitt HA: Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004;239:651–657; discussion 657–659.
- 56 Kosmahl M, Pauser U, Anlauf M, Sipos B, Peters K, Lüttges J, Klöppel G: Zystische Pankreastumoren und ihre Klassifikation. *Alte und neue Gesichter. Pathologie* 2005;26:22–30.