

Patologisk anatomi Den patoanatomiske undersøgelse er den eneste metode, hvormed cancer pancreatis (CP) og cancer udgået fra den periampullære region (PAC) med sikkerhed kan diagnosticeres. Metoden omfatter histologiske og cytologiske undersøgelser af materiale udtaget fra patienten med henblik på 1) initial fastlæggelse af cancerdiagnosen, 2) typebestemmelse og gradering af cancer, 3) kortlægning af cancerens udgangspunkt og udbredning, 4) afklaring af radikalitet i forbindelse med operativ fjernelse af cancer, 5) stadietinddeling af cancer og 6) identifikation af prognostiske cellulære markører.

#### 1. Patoanatomisk definition og afgrænsning

1A. Cancer pancreatis Ved CP forstås i bred forstand en malign tumor med udgangspunkt i pancreas. I nærværende rapport afgrænses begrebet til udgangspunkt i den eksokrine pancreas – neuroendokrine tumorer (NET) bliver således kun omtalt meget kort og overvejende i differentialdiagnostisk sammenhæng. I henhold til WHO-klassifikationen [1] inkluderer begrebet malign tumor også visse ikke-invasive tumorformer, og afgrænsningen mellem maligne og borderline tumorer ("præneoplasier") er i nogle tilfælde vanskelig, hvorfor også sidstnævnte er medtaget. Benigne tumorer er kun omtalt i differentialdiagnostisk sammenhæng. Meget sjældne typer af karcinom, mesenkymale tumorer og maligne lymfomer med udgangspunkt i pancreas samt metastaser er ikke medtaget.

1B. Periampullær cancer Den periampullære region (også kaldet den ampullære region) er den kliniske betegnelse

for en anatomisk dårligt defineret region sædvanligvis omfattende ampulla hepatopancreatica (Vateri), papilla duodeni major (Vateri) og de ampullære dele af caput

pancreatis, ductus choledochus og duodenum inden for en afstand af 1-2 cm fra ampulla (Figur 1) [2]. Ampulla hepatopancreatica repræsenterer sammensmeltningen af ductus choledochus og ductus pancreaticus major [3]. Den er oftest 1-3 mm (sjældent op til 8 mm) lang, men findes kun hos 60% af befolkningen, mens de øvrige 40% har fælles udmundning af parallelt forløbende ductus choledochus og ductus pancreaticus ("dobbeltløbet ampul") ud i papilla duodeni major eller (sjældent) udmundning af de to ductus i separate papiller [3]. Overgangen fra ductus pancreaticus til ampulla hepatopancreatica er defineret ved overgangen fra flad til foldet mucosa og fra tynde muskelstrøg til en veldefineret tunica muscularis (betegnet sphincter Oddi). Ductus choledochus, ductus pancreaticus og ampulla hepatopancreatica er udklædt med slimhinde af pankreatikobiliær type i form af ensartede mucigene cylinderepitelceller [3]. Ved udmundningen af ampulla svarende til toppen af papilla duodeni major ses overgang til slimhinde af tyndtarmstype med overfladebeklædning af absorbtive celler og bægerceller. Periapullær cancer (PAC) er en dårligt defineret klinisk-makroskopisk betegnelse for en cancer (i langt de fleste tilfælde adenokarcinom) udgået fra en struktur i den periampullære region, med centrum inden for en radius af 2 cm fra ampulla hepatopancreatica [4]. I nogle studier er PAC synonymt med papilla duodeni major-cancer, i andre studier skelnes mellem intraampullær, periampullær og papilla duodeni major cancer [2], og i atter andre sondres mellem ampullær og periampullær cancer. I henhold til WHO [5] skal en ampullær cancer være centreret i ampulla, cirkumferencielt omgive den eller helt replacere den, men WHO anfører også, at cancer i den periampullære region omfatter (uden afstandsangivelse) cancer i duodenalslimhinden, ampulla, ductus choledochus og pankreatiske ductus. Dette vil sige, at cancer i ampulla opfattes som hørende til gruppen af periampullære cancere [5].

Figur 1. Skematisk tegning af den periampullære region. Det understreges, at der er betydelig variation i længden af sammensmeltningen af ductus choledochus og ductus pancreaticus major – nærmere betegnet “ampulla hepatopancreatica” (mærket “CC” (common channel) på tegningen). Som “periampullær cancer” anses karcinomer, som har deres centrum i den af den stiplede cirkel afgrænsede region. Taget fra [2].

PAC udgør overordnet ca. 5% af samtlige gastrointestinale cancers. Varierende definitioner og ofte upræcis topografisk fastlæggelse af cancerens udgangspunkt inden for den periampullære region samt det forhold, at mange tumorer på diagnosetidspunktet er store og har inddraget flere anatomiske strukturer [2, 5-8] gør det vanskeligt at sammenligne forskellige studier. De fleste periampullære cancers synes at udgå fra caput pancreatis, men andelen er stærkt varierende (33%-89%), fulgt af ampulla Vateri og ductus choledochus, ligeledes med stærkt varierende andele (henholdsvis 6%-42% og 5-39%) [4, 6, 8].

Hvis det ikke er muligt ud fra en multidisciplinær vurdering at fastlægge udgangspunktet nærmere end ‘den periampullære region’, er det DPCGs opfattelse at canceren bør klassificeres som udgående fra denne, og der er oprettet en tilsvarende, ny T-kode (T587A0). Forudsætningen er, at det vurderes at tumor har sit hovedsæde inden for en radius af 2 cm fra ampulla hepatopancreatica (T-kode T64400). Hvis tumor derimod kan erkendes at udgå fra papilla duodeni major, ampulla heteropancreatica eller den del af

duodenalslimhinden der beklæder papilla duodeni major, bør man supplere koden T587A0 med den tilsvarende mere præcise T-kode.

I et makroskopisk studium af Adsay et al. (2012) omfattende 249 'ampullære' cancere, var 25% intraampullære (histologisk ofte sv.t. papillære adenokarcinomer med enten intestinal eller pankreatobiliær uddifferentiering), 15% strikturerende ampullære (histologisk ofte sv. t. klassisk pankreatobililært adenokarcinom) og 5% periampullære-duodenale (histologisk ofte sv. t. intestinalt adenokarcinom), mens 55% ikke kunne klassificeres yderligere [2]. De hyppigste histologiske typer af cancer i den periampullære region er pankreatikobiliært adenocarcinom, papillært adenokarcinom og intestinalt adenokarcinom [5].

Differentieringen mellem dem er væsentlig på grund af forskelle i ætiologi, patogenese, molekylær patologi, spredningsmønster, prognose og medicinsk behandling [9-15].

Enkelte studier påpeger dog, at hverken histologisk klassifikation eller immunhistokemisk profil er uafhængige prædiktorer for dårlig prognose, såfremt der laves multivariat analyse [16]. I det sidstnævnte studie var kun lymfeknudestatus, lymfatisk invasion og stadium uafhængige risikofaktorer ved multivariat analyse [16].

Pankreatikobiliært adenokarcinom antages overvejende at udvikles via stigende grader af dysplasi i ductusepitelet, i modsætning til intestinalt adenokarcinom, der udvikles gennem en adenomsekvens [17]. Disse forstadier kan sommetider identificeres i slimhinden klos på canceren. Pankreatikobiliær differentiering er karakteriseret ved vækst i tubulære og papillære strukturer, udklædt af et lavt enlaget cylinderepitel med afrundede nukleoleholdige kerner, mens intestinal differentiering er karakteriseret ved tubulære og kribri-forme strukturer udklædt af et højt, flerraddet anordnet cylinderepitel med elongerede tæt kromatiniserede kerner [7]. Lav eller aberrerende differentiering kan gøre det

vanskeligt at adskille de to typer. Immunhistokemiske undersøgelser kan understøtte klassifikationen (se Tabel 1) [6, 7, 11].

Periampullær cancer omfatter også en række sjældnere typer, der ikke passer ind i ovenstående klassifikation: mucinøst adenokarcinom, clear celle karcinom, signetringscellekarcinom, adenoskvamøst karcinom, planocellulært karcinom, neuroendokrint karcinom, småcellet karcinom og udifferentieret karcinom (spindle cell, kæmpecelle, småcellet, nodulært/lobulært og udifferentieret med osteoklastære celler), samt karcinosarkom [7].

Histologisk type CDX2 CAD-17

CK5 CK17

CK7 CK20 MUC2 S100P SMAD4

Intestinal type + -/(+) +/- +/- +/- -/(+) -/(+) L Pankreatobiliær type -/+ W +/- + -/+ -/(+) +/- +/- L Tabel 1.

Immunhistokemisk klassifikation af periampullære cancer. +: >90% pos., +/-: 50-90% pos., -/+ : 10-<50% pos, -/(+); 1-10% pos; -: <1% pos, CAD: cadherin; CK: cytokeratin, L: +=loss, W: weak.

2. Histologisk klassifikation Der blev i Cancerregisteret i 2001 registreret 775 tilfælde af primær CP i Danmark, hvoraf

62 % var baseret på en morfologisk undersøgelse [18]. I en opgørelse fra Nordjyllands Amt, der omfatter ca. 10 % af Danmarks befolkning, blev der i 10-årsperioden 1997-2006 på patologiafdelingerne på basis af cytologiske og histologiske undersøgelser registreret 470 nye tilfælde af primære eller formodet primære pancreastumorer, hvoraf de 453 var maligne eller formodet maligne (Tabel 2).

Antal % Duktalt adenokarcinom\* 432 91,9 Neuroendokrine tumorer 15 3,2 Mucinøst cystadenom (inkl. borderline) 11 2,3 Intraduktal papillær-mucinøs neoplasi (inkl. borderline) 3 0,6 Acinic cell karcinom 2 0,4

Serøst cystadenom 2 0,4 Mucinøst cystadenokarcinom 1 0,2 Solid-pseudopapillær neoplasi 1 0,2  
Mesenkymal tumor 1 0,2 Paragangliom 1 0,2 Pankreatikoblastom 1 0,2 Tabel 2. 470 primære  
pancreastumorer registreret i Nordjyllands Amt 1997-2006. \*Inkl. subtyper og finnålsaspirationscytologisk  
påvist (maligne) tumorceller, hvor der ikke er foretaget yderligere patoanatomisk udredning.

WHO-klassifikationen af primærtumorer i eksokrine pancreas fremgår af Tabel 3:

Dansk Snomed-kode og kodetekst Benign Acinær-celle cystadenom (findes ikke;  
kan evt. blot kodes m84400 cystadenom) Serøst cystadenom M84410 serøst cystadenom Præmaligne  
læsioner Pankreatisk intraepitelial neoplasi, grad 3 (PanIN-3) M814N2 pankreatisk intraepitelial neoplasi,  
grad 3 (PanIN-3) Ikkeinvasiv pankreatobiliær papillær neoplasi med low-grade dysplasi# Koden er under  
etablering ved DPAS M74LG9 low grade dysplasi Ikkeinvasiv pankreatobiliær papillær neoplasi med high-  
grade dysplasi# Koden er under etablering ved DPAS M74HG9 high grade dysplasi Intraduktal papillær  
mucinøs neoplasi (IPMN) med let eller moderat dysplasi M84531 intraduktal-papillær mucinøs neoplasi  
M74LG9 low grade dysplasi Intraduktal papillær mucinøs neoplasi (IPMN) med svær grad af dysplasi  
M84531 intraduktal-papillær mucinøs neoplasi M74HG9 high grade dysplasi Intraduktal tubulopapillær  
neoplasi (ITPN) M85T32 intraduktal tubulopapillær neoplasi (ITPN) Mucinøs cystisk neoplasi (MCN) med let  
eller moderat grad af dysplasi (findes ikke (koden dog under etablering ved DPAS); kan kodes M84700  
mucinøst cystadenom M74LG9 low grade dysplasi) Mucinøs cystisk neoplasi (MCN) med svær grad af  
dysplasi (findes ikke (koden dog under etablering ved DPAS); kan kodes M84700 mucinøst cystadenom  
M74HG9 high grade dysplasi) Malign Duktalt adenokarcinom M81403 adenokarcinom (M85003 invasivt  
duktalt karcinom – anbefales ikke) Kolloidt karcinom (mucinøst ikke-cystisk karcinom)  
M84803 mucinøst adenokarcinom Signetringscellekarcinom M84903 signetringscellekarcinom  
Adenoskvamøst karcinom M85603 adenoskvamøst karcinom Udifferentieret (anaplastisk) karcinom  
M80203 udifferentieret karcinom Udifferentieret karcinom med osteoklastlignende kæmpeceller M80353  
udifferentieret karcinom med osteoklastlignende kæmpeceller

Hepatoidt karcinom M81723 hepatoidt karcinom Medullært karcinom M85103 medullært karcinom Adenokarcinom, pankreatobiliær type# koden er under etablering ved DPAS Adenokarcinom, intestinal type# M81443 intestinalcelle adenokarcinom Invasivt papillært adenokarcinom# M82603 papillært adenokarcinom Serøst cystadenokarcinom M84413 serøst cystadenokarcinom Mucinøs cystisk neoplasi med ledsagende invasivt karcinom M84703 mucinøst cystadenokarcinom Intraduktal papillært mucinøs neoplasi med associeret invasivt karcinom M84532 intraduktalt papillært mucinøst karcinom Acinærcelekarcinom M85503 acinic cell karcinom Acinærcele cystadenokarcinom M85513 acinærcele cystadenokarcinom Blandet acinærcele-duktalt karcinom M85523 blandet acinærcele-duktalt karcinom Blandet acinærcele-neuroendokrint karcinom M815A3 blandet acinærcele-neuroendokrint karcinom Blandet acinærcele-neuroendokrint-duktalt karcinom M815B3 blandet acinærcele-neuroendokrint-duktalt karcinom Blandet duktalt karcinom og neuroendokrint karcinom M82443 blandet adeno-neuroendokrint karcinom Pancreatikoblastom M89713 pancreatikoblastom Solid-pseudopapillær neoplasi M84521 solid-pseudopapillær tumor Neuroendokrin neoplasi Neuroendokrint mikroadenom M815A0 neuroendokrint mikroadenom Ikke-funktionel pankreatisk neuroendokrin tumor (NET) NET G1 M82461 neuroendokrin tumor ÆYYX10 grad 1 NET G2 M82461 neuroendokrin tumor ÆYYX20 grad 2 Neuroendokrint karcinom (NEC) Storcellet NEC, G3 M80133 storcellet neuroendokrint karcinom Småcellet karcinom, G3 M80413 småcellet karcinom Funktionel pankreatisk neuroendokrin neoplasi\* Serotonin-prod. neuroendokrin neoplasi findes ikke Gastrinom M81531 gastrinom Glukagonom M81520 glukagonom Insulinom M81510 insulinom Somatostatinom M81563 somatostatinom VIPom M81533 vipom Maturt teratom M90800 maturt teratom Mesenkymale tumorer Koden afhænger af den præcise type Lymfomer Koden afhænger af den præcise type Sekundære pancreastumorer Koden afhænger af den præcise type

Tabel 3. WHO's histologiske klassifikation af tumorer udgående fra pancreas og den periampullære region, med tilhørende danske kodninger [1]. \*Disse koder bør kun anvendes, såfremt der foreligger et tilsvarende

klinisk syndrom. # Disse koder er relevante for korrekt kodning af tumorer i periampullære region. DPAS: Dansk Patologiselskab.

1. Duktalt adenokarcinom Duktalt adenokarcinom med varianter udgør 85-90 % af alle pancreastumorer.

Udtrykket

CP er derfor i klinisk sammenhæng blevet nærmest synonymt med duktalt adenokarcinom. I patoanatomisk sammenhæng bør udtrykket CP undgås.

60-70 % af de duktale adenokarcinomer udgår fra caput pancreatis, som regel kranielt, de øvrige tilfælde fra corpus, cauda eller – meget sjældent – ektopisk pancreasvæv. 90 % af dem rubriceres som adenokarcinom af "hovedtype" med varierende glandulær differentiering [19].

I veldifferentierede områder kan neoplastiske kirtelstrukturer være vanskelige at differentiere fra reaktivt forandrede ductus og acini. Væsentlige holdepunkter for neoplasi i sådanne områder er: størrelsesvarierende, polymorfe kerner med distinkte membraner og nukleoler, mitoser, mucinfyldte cytoplasmatiske lumina (visualiseret ved PAS-Alcian/Astra blue-farvning), inkomplette kirtler, kibriforme strukturer, nekrose, enkeltliggende epitelceller i stroma (visualiseret ved cytokeratin-farvning), mucin i stroma og spredning i kar og nerveskeder [20, 21].

Mindre områder af planocellulær differentiering kan ofte påvises i duktalt adenokarcinom, især hvis der anvendes immunhistokemiske undersøgelser. Hvis områderne omfatter <30 % af tumorvævet, ændrer de ikke klassifikationen.

Gradering

Gradering bør kun foretages på resektater. Traditionelt graderer de fleste patologer tumorerne i højt, moderat og lavt differentieret adenokarcinom, primært baseret på kirtelimitation og kerneatypi. WHO anbefaler et system beskrevet af Lüttges et al. [22] med



tre grader, baseret på kirtelimitation, mucinproduktion, kerneatypi og mitosefrekvens. Hverken den prognostiske værdi eller reproducerbarheden af disse graderinger har i senere studier vist sig god, bl.a. fordi de fleste karcinomer er meget heterogene. Adsay et al. [23] foreslog i 2005 et graderingssystem baseret på Gleasons scoringsystem, idet de fandt en bedre korrelation til overlevelsen end WHO's gradering. Dette graderingssystem har dog ikke fundet indpas i den i 2010 publicerede WHO klassifikation, og vi anbefaler i første omgang at følge den af WHO foreslåede gradering, især for at øge sammenligneligheden med udenlandske studier, som oftest anvender WHO's gradering [24]:

- 1) Højt differentieret adenokarcinom: Hyppig forekomst af veldifferentierede kirtelformationer, veludtalt mucinproduktion og maks. 5 mitoser per 10 high power fields (HPF). Cellekernerne udviser kun let polymorfi.
- 2) Middelhøjt differentieret adenokarcinom: Moderat forekomst af kirtellignende og tubulære strukturer, uregelmæssig mucinproduktion og mellem 6 og 10 mitoser per 10 HPF. Cellekernerne udviser moderat polymorfi.
- 3) Lavt differentieret adenokarcinom: Kun sjældent iagttages (ofte abortive) kirtelformationer, i stedet ses små grupper og enkeltvist infiltrerende pleomorfe tumorceller, evt. med mukoepidermoid uddifferentiering. Ofte meget sparsom mucinproduktion og mere end 10 mitoser per 10 HPF. Cellekernerne er ofte størrelsesøgede og udviser kraftig pleomorfi.

Vigtigste varianter af duktalt adenokarcinom (Tabel 3)

Mucinøst adenokarcinom (mucinøst ikke-cystisk karcinom; kolloidt karcinom) udgør 2 % af de duktale adenokarcinomer. Det udviser pr. definition mucinophobning i >50 % af tumurvævet [25].

Adenoskvamøst karcinom udgør 4 %. Denne tumortype udviser pr. definition planocellulær differentiering i mindst 30 % af tumurvævet [25].

Udifferentieret (anaplastisk) karcinom udgør ligeledes 4 %. Det morfologiske billede er domineret af store, pleomorfe, solidt lejrede celler. Der er en komponent af osteoklast lignende kæmpeceller. Der kan ses små områder af glandulære strukturer samt varierende indhold af planocellulære og spindlecellede (sarkomatøse) områder [25].

#### Forstadier

I klassifikationsmæssig sammenhæng anbefaler WHO "dysplasi" i udførselsgangssystemet erstattet af "pankreatisk intraepitelial neoplasi" (PanIN), der opdeles i PanIN-1A (omfattende en stor gruppe lettere hyperplastiske forandringer inklusive "mucinøs hypertrofi"), PanIN-1B (omfattende papillær duktal hyperplasi uden dysplasi), PanIN-2 (omfattende læsioner med let til moderat dysplasi) og PanIN-3 (omfattende læsioner med svær dysplasi og carcinoma in situ) [26]. Mucinøs cystisk neoplasi og intraduktal papillær-mucinøs neoplasi (se nedenfor) repræsenterer ligeledes potentielle forstadier til dukalt adenokarcinom, da begge kan være ledsaget af en invasiv komponent.

## 2. Cystiske neoplasier

2a. Serøse cystiske neoplasier Denne gruppe udgør 1-2 % af de eksokrine pancreastumorer. Serøs cystisk neoplasi

(SCN) omfatter serøst mikrocystisk adenom (der er langt det hyppigste og karakteriseret ved talrige små cyster), serøst oligocystisk adenom (få, relative store cyster) og serøst cystadenokarcinom. Adenomet har ikke noget malignt potentiale, og det serøse cystadenokarcinom er ekstremt sjældent. Morfologisk adskiller det serøse cystadenokarcinom sig ikke væsentligt fra cystadenomet, og det er således kun det kliniske forløb, der afgør differentialdiagnosen [27]. SCN udgør pga. deres karakteristiske morfologi kun sjældent et differentialdiagnostisk problem på resektater, men der findes en solid voksende variant, som morfologisk kan være vanskeligt at skelne fra metastase af renalcellekarcinom og visse pankreatiske neuroendokrine neoplasier [27]. I disse tilfælde vil immunhistokemisk undersøgelse for Pax8 (positivt i renalcellekarcinom, men negativ i den epiteliale komponent af SCN) og neuroendokrine markører være en hjælp. Såfremt epitelet er denuderet, kan den makrocystiske variant af SCN være vanskeligt at skelne fra mucinøs cystisk neoplasi (MCN), men her vil den karakteristiske immunfænotype af stromaet af MCN være en hjælp (se afsnit 2b).

2b. Mucinøse cystiske neoplasier (MCN) Denne gruppe udgør 2-5 % af de eksokrine pancreastumorer. Den omfatter mucinøs

cystisk neoplasi (MCN) med lav eller intermediær grad af dysplasi (sammenfattet som "low-grade dysplasi"), MCN med high-grade dysplasi samt mucinøst cystadenom med ledsagende invasivt karcinom [28]. MCN forekommer næsten udelukkende hos kvinder, overvejende i corpus og cauda, og er karakteriseret ved et ovarielignende, oftest progesteron, alpha-inhibin og glatmuskulært aktin (alle mellem 60-90 %) positivt stroma.

Kun i 30 % af tilfældene udtrykker stromaet estrogen receptor [28]. De for denne tumor karakteristiske luteiniserede celler udtrykker oftest alpha-inhibin, melan A og calretinin [19]. Den epitheliale komponent udtrykker oftest cytokeratinerne CK7, 8, 18 og 19 samt EMA, monoklonalt CEA og muciner af gastrisk type (MUC5AC (se nedenfor)) [28]. MCN kommunikerer ikke med ductus pancreaticus-grenene. Den invasive komponent i mucinøst cystadenokarcinom kan histologisk ikke adskilles fra et duktalt adenokarcinom. Der henvises desuden til afsnit 5.2 mht. en mere detaljeret gennemgang af de for pankreasdiagnostikken vigtige immunhistokemiske markører.

#### 2c. Intraduktale neoplasier Intraduktale papillær-mucinøse neoplasier (IPMN)

Den vigtigste gruppe af intraduktale neoplasier er de intraduktale papillær-mucinøse neoplasier (IPMN). IPMN udgør 1-3 % af de eksokrine pancreastumorer. Ud fra billeddiagnostik og makroskopi inddeles IPMN i to hovedtyper: IPMN af hovedgangstype ("main-duct type", ca. 20-35 %) og IPMN af sidegangstype ("branch-duct type", ca. 45 %) [29]. Omtrent 30 % af tilfældene er blandingstyper af disse to [29]. Histologisk inddeles IPMN i 4 typer, som er behæftede med forskellig prognose (se nedenfor). Morfologisk er IPMN opbygget af slimproducerende celler, udgående fra ductus pancreaticus eller dennes sidegange [30]. Afhængig af graden af dysplasi og evt. tilstedeværelse af en invasiv karcinomkomponent skelnes intraduktal papillær mucinøs neoplasier (IPMN) med hhv. lav eller intermediær grad af dysplasi (low-grade dysplasi), IPMN med high-grade dysplasi og IPMN med ledsagende invasivt karcinom [31]. Den invasive komponent kan histologisk ofte ikke adskilles fra et duktalt adenokarcinom, men adenokarcinom med udgangspunkt i IPMN har en væsentlig bedre prognose [32]. Ikke sjældent er der dog tale

om den kolloide type af karcinom, som kan være ledsaget af en betydelig ledsagende inflammation.

Sidegangs-IPMN anses af nogle for med stor sandsynlighed at være forudgået af PanIN. Histologisk er afgrænsningen mellem PanIN og IPMN ikke helt veldefineret, men i modsætning til IPMN kan PanIN ikke erkendes makroskopisk, og som grov tommelfingerregel gælder det, at IPMN oftest er >1 cm i diameter, medens PanIN sjældent overstiger 0,5 cm i diameter. PanIN-1 og PanIN-2 læsioner er dog ofte ledsaget af en intralobulær fibrose i de lobuli, der er lokaliserede proksimalt for læsionen, og denne fibrose kan være makroskopisk synlig, hvilket kan udnyttes bl.a. ved screening af individer fra familier med familiært betinget CP [33, 34]. Sidegangs-IPMN fremstår makroskopisk som multicystiske læsioner overvejende i periferien af caput pancreatis (især processus uncinatus) [29]. Histologisk iagttages multiple små cyster med (mikro-)papillær udklædning og epitelceller med foveolær-gastrisk fænotype med oftest kun let grad af dysplasi – IPMN af gastrisk type. Oftest repræsenterer sidegangs-IPMN lavmaligne læsioner, men i 10-20 % er de associeret med et invasivt karcinom. Også immunhistokemisk adskiller sidegrens IPMN sig fra hovedgrens-IPMN – se Tabel 4.

Hovedgangs-IPMN udgår fra hovedgangen og optræder alt overvejende i caput pancreatis [29]. De ledsages ofte af massiv mucinproduktion og dilatation af hovedgangen. I op til 65 % af tilfældene er de associeret med et invasivt karcinom. Histologisk iagttages 3 forskellige typer – den intestinale, pankreatobiliære og onkocytære – med karakteristiske immunprofiler af mucinerne MUC1, MUC2 og MUC5AC (evt. også MUC6) – se Tabel 4. Det er prognostisk vigtigt at skelne disse 3 typer af hovedgrens-IPMN, da de udviser forskellig frekvens af associeret invasivt karcinom med tilsvarende forskelle i overlevelsen.

Oftest iagttages associeret karcinom ved den pankreatobiliære type (58 %), efterfulgt af den intestinale type (34 %) og den onkocytære type (25 %) [29].

#### Intraduktal tubulopapillær neoplasie (ITPN)

Denne type af intraduktal neoplasie har først vundet indpas i den seneste udgave af WHO klassifikationen af intraduktale pancreastumorer [35, 36], men entiteten blev for første gang allerede beskrevet i 1996, efterfulgt af mere omfattende studier i sidste dekade [19, 32]. Den væsentlige morfologiske forskel mellem IPMN og ITPN er fravær af fremtrædende slimproduktion samt intraduktal forekomst af tubulære formationer med high-grade dysplasi i sidstnævnte. Et ledsagende invasivt karcinom ses hos ca. 40 % [30]. Der er kun sparsomme data mht. prognosen af ITPN, men overlevelsen ser ud til at være betydeligt bedre end den for patienter med duktalt adenokarcinom [30]. Immunhistokemisk ses kraftigt udtryk af især MUC6, evt. også af MUC1, men negativitet for MUC2, MUC5AC og CDX2 (Tabel 3). Der henvises til afsnit 5.2 mht. en mere detaljeret gennemgang af de for pankreasdiagnostikken vigtige immunhistokemiske markører.

Histologisk type MUC1 MUC2 MUC5AC MUC6 CDX2 IPMN, intestinal type - ++ ++ - ++ IPMN, pankreatobiliær type ++ - ++ + - IPMN, gastrisk type - - ++ - - IPMN, onkocytær type + - + ++ - ITPN + - - ++ - Tabel 4. Immunhistokemisk udtryk af muciner og CDX2 i IPMN og ITPN. MUC: mucin. Efter [30]. -: negativ. +: kan være positiv. ++: oftest positiv. Der henvises til afsnit 5.2 mht. en mere detaljeret gennemgang af de for pankreasdiagnostikken vigtige immunhistokemiske markører.

3. Acinærcellekarcinom Denne tumortype udgør 1-2 %. Selv om acinærcellekarcinomet ofte er stort (op til 10 cm i diameter), er det generelt velafgrænset [37]. Histologisk adskiller det sig tydeligt fra det

duktale adenokarcinom, bl.a. ved ofte uniforme kerner, en monomorf vækstmåde og fravær af mucin. Differentieringen fra duktalt adenokarcinom er klinisk relevant pga. et generelt langsommere forløb og en bedre prognose. Differentialdiagnostisk kan især visse neuroendokrine tumorer og det meget sjældne pankreatoblastom være vanskeligt at adskille fra acinærcellekarcinomet, og af denne grund anbefales immunhistokemiske farvninger som supplement til konventionelle HE snit (se Tabel 5). Man kan i omtrent 30 % påvise spredte neuroendokrine celler, men det er relativt sjældent, at den neuroendokrine cellekomponent udgør mere end 30 %. I disse tilfælde er kriterierne for diagnosen "blandet acinærcelle-neuroendokrint karcinom" opfyldt [38]. Der henvises til afsnit 5.2 med en mere detaljeret gennemgang af de for pankreasdiagnostikken vigtige immunhistokemiske markører samt til afsnit 6 med de sjældne blandede pankreatiske neoplasier, i hvilke acinærcellekarcinomet ofte indgår som én komponent.

4. Solid-pseudopapillær neoplasi Denne tumortype udgør ligeledes 1-2 %. Den forekommer overvejende hos kvinder, især

ynge [39]. Selv om solid-pseudopapillære neoplasier (SPN) ofte er store, er tumor oftest velafgrænset, eventuelt afkapslet. Udtrykket 'pseudopapillær' refererer til, at tumorcellerne centralt adskilles pga. dårlig kohæsion, mens de fortsat adhærer til fibrovaskulære grundstokke, hvilket giver et umiddelbart indtryk af et papillær vækstmønster. Cellerne udtrykker varierende epiteliale, mesenkymale og neuroendokrine markører. Såfremt man opnår komplet kirurgisk fjernelse af tumor er langt de fleste benigne, og selv i tilfælde af metastaserende sygdom (ca. 10 % af tilfældene) er forløbet langsomt og prognosen relativt god [40]. Tumorcellerne er immunhistokemisk karakteriseret ved kraftigt og diffust nukleært udtryk af beta-catenin [39]. Omtrent 60 % eksprimerer også CD117, men man

har ikke kunnet påvise mutationer i c-kit eller PDGF-receptor  $\alpha$  [41]. Differentialdiagnostisk skal især acinærcellekarcinom og neuroendokrine neoplasier overvejes. Immunhistokemiske undersøgelser kan være afgørende (se Tabel 5) [39, 42].

#### 5. Pankreatoblastom

Pankreatoblastomet er en relativt sjælden pankreastumor, men næsten 200 tilfælde er rapporteret. Det repræsenterer den hyppigste pankreastumor hos børn og kan – meget sjældent – også ses hos voksne [43, 44]. Omtrent 20-35 % har metastaser på diagnosetidspunktet, og en del af de resterende patienter vil få metastaser senere i forløbet [45]. Den samlede overlevelse andrager 50 %, da en del af patienterne er operable på diagnosetidspunktet, hvilket øger overlevelseschancerne betydeligt [45]. Histologisk er pankreatoblastomet karakteriseret ved flere komponenter: epitheliale elementer er meget cellerige og adskilles af tynde stromale septa. Stedvist fremstår den epitheliale komponent med acinær uddifferentiering, og disse celler er ofte sæde for PAS diastase positive intracytoplasmatiske granula. Meget karakteristisk er de såkaldte "squamoide reder", som er af varierende opbygning, men som ofte udgøres af overvejende epiteloide celler, med central keratiniseringstendens [44-46]. Differentialdiagnostisk skal især de øvrige overvejende solidt voksende tumorer overvejes (se Tabel 5).

Neuroendokrin neoplasi

Duktalt adenokarcinom

Acinærcelle karcinom

Pankreatoblastom Solidpseudopapillær neoplasi CK8/18 ++ ++ ++ ++ F Vimentin - - -/+ - ++ Trypsin /  
chymotrypsin - - ++ ++ - Chromogranin ++ F F - Synaptofysin ++ F F + + CD56 ++ - + + ++ CK19 + + + + -



CA19.9 + + - - Alpha-1-antitrypsin + - ++ ++ ++ CD10 -/+ + - - ++ Nukleær Betacatenin -/+ - - + ++  
Progesteron receptor + - - ? +

Tabel 5. Immunhistokemisk differentialdiagnose af de vigtigste solide cellulære pankreatiske neoplasier. Efter [19, 47]. ++: oftest positiv; +: kan være positiv; F: kan være fokal positiv; -: oftest negativ; -/+: modstridende data; ?: ikke tilstrækkeligt undersøgt. CK: cytokeratin. Der henvises til afsnit 5.2 mht. en mere detaljeret gennemgang af de for pankreasdiagnostikken vigtige immunhistokemiske markører.

#### 6. Blandede primære pankreatiske neoplasier

Blandt de mere solidt voksende primære pankreatiske neoplasier er blandinger af forskellige tumortyper beskrevet, bl.a. acinærcelle-neuroendokrint, acinærcelle neuroendokrint-duktalt, acinærcelle-duktalt og neuroendokrint-duktalt karcinom [38, 48, 49]. Den mest velbeskrevne blandingstype er førstnævnte, men generelt er de meget sjældne [38, 49]. To vækstmønstre af den acinærcelle-neuroendokrine blandingstype er beskrevet: Det ene er karakteriseret ved en blanding af duktable og neuroendokrine celler dannende kirtler eller solide formationer, det andet udgøres af oftest moderat differentierede gangstrukturer lejrede i en solid neuroendokrin cellekomponent [38, 49]. Definitivt skal hver cellekomponent udgøre mindst en tredjedel af det neoplastiske væv, og kollisionstumorer, opbygget af 2 topografisk separate tumortyper, adskilles fra de blandede primære pankreatiske neoplasier [25].

#### 7. Pankreatiske neuroendokrine neoplasier (neuroendokrine tumorer [P-NET] og karcinomer [P-NEC])

Som antydnet i introduktionen, vil en detaljeret beskrivelse af de pankreatiske neuroendokrine neoplasier overstige målsætningen af disse retningslinjer. Derfor skitseres her kun de vigtigste ændringer vedrørende graderingen og nomenklaturen af

gastroenteropankreatiske neuroendokrine neoplasier, således som beskrevet i den nyeste WHO klassifikation, som igen baserer på "European Neuroendocrine Tumor Society" (ENETS) anbefalinger [50, 51]: Da der er tilstrækkelig evidens for at de tidligere som karcinoider beskrevne neuroendokrine neoplasier også kan metastasere og udvise alle egenskaber af en malign neoplasi, skal termen karcinoid undgås. I stedet graderes de pankreatiske neuroendokrine neoplasier som følger, afhængig af mitosefrekvens og proliferativ aktivitet (vurderet ved immunhistokemi for Ki67) [50, 51]:

Neuroendokrin tumor (NET) grad 1 (G1): < 2 mitoser per 10 high power fields (HPF) og/eller  $\leq 2$  % Ki67 indeks.

NET grad 2 (G2): 2-20 mitoser per 10 high power fields (HPF) og/eller 3-20 % Ki67 indeks.

Neuroendokrint karcinom (NEC) grad 3 (G3): > 20 mitoser per 10 high power fields (HPF) og/eller > 20 % Ki67 indeks. G3 tumorer underinddeles i det storcellede NEC og det småcellede karcinom [52, 53]. Mere specifikke, hormonrelaterede diagnoser, såsom "gastrinom" eller "insulinom" er forbeholdt tilfælde der klinisk ledsages af et tilsvarende syndrom [54].

3. pTNM-klassifikation Den patoanatomiske TNM-klassifikation – pTNM-klassifikationen – udgivet af International

Union Against Cancer (UICC), gælder for pancreas' vedkommende både for karcinomer udgående fra den eksokrine kirtel og for neuroendokrine neoplasier. Den er gengivet i Tabel 6 [55]. Denne klassifikation er stort set identisk med stadietindelingen foreslået af WHO [1].

Forklaring Dansk Snomed-kode (pTNM)

pT – primærtumor pTX Primærtumor kan ikke bedømmes ÆF1870 pT0 Ingen tegn på primærtumor ÆF1820 pTis\* Carcinoma in situ\* ÆF1810 pT1 Tumor begrænset til pancreas, 2 cm eller mindre i største diameter ÆF1830 pT2 Tumor begrænset til pancreas, mere end 2 cm i største diameter ÆF1840 pT3 Tumor vokser uden for pancreas uden at inddrage truncus coeliacus eller arteria mesenterica superior ÆF1850 pT4 Tumor inddrager truncus coeliacus eller arteria mesenterica superior ÆF1860 pN – regionale lymfeknuder pNX Regionale lymfeknuder kan ikke bedømmes ÆF1950 pN0 Ingen regional lymfeknudemetastase ÆF1900 pN1 Regional lymfeknudemetastase ÆF1910 pM – fjernmetastaser pMX Fjernmetastase kan ikke bedømmes ÆF2050 pM0 Ingen fjernmetastase ÆF2000 pM1 Fjernmetastase ÆF2010 Tabel 6. UICCs pTNM-klassifikation for eksokrine pancreaskarcinomer og neuroendokrine neoplasier [55]. \*Inkluderer også pankreatisk intraepitelial neoplasi (PanIN) grad 3.

#### 4. Morfologiske undersøgelser Morfologiske undersøgelser på mistanke om en neoplastisk proces foretages på basis af

cytologisk eller histologisk materiale eller en kombination af de to materialer. Cytologiske undersøgelser foretages overvejende i form af finnålsaspirater (omtalt i afsnit 4A), mens cytologisk børstebiopsi fra ampulla og ductus pancreaticus kun udgør en lille del, og udført som den eneste undersøgelse har den en lav sensitivitet [56-58]. Histologiske undersøgelser foretages især på grovnålsbiopsier (omtalt i afsnit 4B), sjældnere på tangbiopsier taget i forbindelse med ERCP. Primær påvisning af den neoplastiske proces foretages i nogle tilfælde på resektater, hvor der ikke ved en eventuelt forudgående cytologisk eller nålebiopisk diagnostik er påvist neoplasi. I de fleste tilfælde danner resektaterne grundlag for verifikation af tumor og tumortype, gradering og stadieinddeling m.v. (afsnit 4C).

Sensitiviteten ved påvisning af en tumor varierer for såvel finnålsaspirat som grovnålsbiopsi fra 50-95 % med en specificitet tæt på 100 % [59, 60]. Enkelte

sammenlignende undersøgelser har fundet sensitiviteten højere, når de to metoder kombineres, end når de anvendes separat [61].

4A. Finnålsaspirationscytologi (FNAC) Ved FNAC aspireres cytologisk materiale med en tynd nål. Ultralydsvejledt aspiration kan

foretages perkutant, endoskopisk, laparoskopisk og peroperativt [61]. Aspiraterne udstryges på objektglas og farves med May-Grünwald-Giemsa eller lignende farvning. FNAC giver mulighed for hurtig procedering i laboratoriet og dermed et hurtigere svar end grovnålsbiopsien, som skal fikseres, indstøbes i paraffin og skæres med mikrotom forud for HE-farvning [61]. FNAC kan give fortolkningsproblemer på grund af nekrose, inflammation og autolyse. Bedømmelsen af de cellulære forandringer kræver betydelig rutine. Specificiteten med hensyn til malignitet er i de fleste undersøgelser tæt på 100 %. I en undersøgelse af 442 Whipple-resektater fandtes 5 tilfælde af falsk positiv cytologi (1 %) [62]. FNAC er af tekniske grunde generelt mindre egnet til immuncytokemiske undersøgelser. I tiltagende omfang sikres imidlertid ved FNAC materiale til immunhistokemiske undersøgelser, idet en del af materialet nedcentrifugeres til en celleblok ("pellet"), der formalinfikseres og paraffinindstøbes [63].

4B. Histologisk grovnålsbiopsi Histologiske grovnålsbiopsier udføres i de fleste tilfælde ultralydsvejledt perkutant,

endoskopisk ultralydsvejledt, laparoskopisk eller åbent med en 0,9 – 1,2 mm nål. Biopsien lægges omgående i 10 % neutralt buffet formalin og fikseres i mindst 8 timer, helst 24-48 timer. Kortere fiksering er egnet til almindelig histologisk undersøgelse, men kan give problemer ved immunhistokemiske undersøgelser i form af dårlig morfologi og falsk negative reaktioner. Da biopsien ofte er under 1 mm i diameter, tilrådes det som standard

at foretage serieskæring med bevarelse af et antal ufarvede snit på glas til evt. immunhistokemiske undersøgelser (se afsnit 5A) afhængigt af de morfologiske forandringer, idet de to første og to sidste glas i serien farves med henholdsvis Hæmatoxylin-Eosin (HE) og PAS-Alcian/Astra blue (PA).

I de fleste tilfælde kan en endelig histologisk diagnose baseres på disse rutinefarvninger. I nogle situationer øges den diagnostiske sikkerhed ved at supplere med immunhistokemiske undersøgelser, f.eks. til visualisering af enkeltceller ved hjælp af cytokeratinpåvisning, eller påvisning af tab af SMAD4 (se afsnit 5A). Histologisk grovnålsbiopsi er bedre end FNAC egnet til subklassifikation af tumorer. Endvidere er det kun med den histologiske grovnålsbiopsi muligt at diagnosticere pseudotumorer, der evt. imiterer en malign tumorproces [20, 64, 65]. Herunder skal især nævnes autoimmun pankreatitis (AIP), som udgør en relativt sjælden, men vigtig differentialdiagnose til rumopfyldende processer i pancreas. Studier på danske patienter med AIP har vist en relativ lav sensitivitet af serum IgG4, selv hos den (immunhistokemisk) IgG4-positive type 1 AIP, hvilket betyder at grovnålsbiopsien (perkutant eller laparoskopisk) spiller en særlig vigtig rolle for differentieringen mellem AIP og CP [66]. Kombinationen af fire immunhistokemiske farvninger har vist sig at være særdeles brugbar til differentialdiagnosen adenokarcinom versus ikke-neoplastiske forandringer i pancreas: pVHL (von Hippel-Lindau tumor suppressor gen protein), det calcium-bindende protein S100P, det RNA-bindende protein IMP-3 (insulin-like growth factor-II mRNA binding protein 3) og protease-inhibitoren maspin [67]. De publicerede data indikerer, at denne immunprofil sammen med andre relevante markører kan anvendes på både grovnålsbiopsier og finnålsaspirater. Det skal dog understreges, at disse markører tilsyneladende er overeksprimeret i duktalt adenokarcinom sammenlignet med normalt

pankreasvæv, men at markørernes robusthed til differentiering mellem duktalt adenokarcinom og reaktive forandringer i pancreas ikke er tilstrækkeligt undersøgt.

#### 4C. Resektat

Resektater foreligger oftest i form af pankreatikoduodenektomi (Whipple-resektat), der omfatter caput (evt. også corpus) pancreatis, duodenum, ductus choledochus og peripankreatisk væv med lymfeknuder, samt evt. antrum pyloricum, galdeblære og omentum majus. Sjældnere foreligger der en distal (venstresidig, kaudal) pancreatektomi omfattende cauda og evt. corpus pancreatis, peripankreatisk væv med lymfeknuder samt milten. Perigastriske og perikoliske lymfeknuder skal fremsendes som separate materialer (da metastaser til disse er fjernmetastaser, se Tabel 6). I forbindelse med resektion foretages oftest frysensnitsundersøgelse (omtalt nederst i dette afsnit).

#### Modtagelse af det ufikserede resektat

Whipple-resektatet kan evt. markeres af kirurgen med en lang sutur i ductus choledochus og på overgangen mellem den posteriore resektionsflade og A. mesenterica superioris resektionsflade. Resektatet bør fremsendes hurtigst muligt og i frisk (ufikseret) tilstand til patologen, der foretager opklipningen. Antrum pyloricum opklippes langs store kurvatur, duodenum/jejunum opklippes langs den konvekse flade (se Figur 2), og galdeblæren opklippes på langs. Ductus choledochus og pancreaticus opklippes ikke.

Med henblik på at udtage væv til biobanken (såfremt der skønnes at være tilstrækkeligt tumorvæv tilbage til diagnostik) lægges et snit i pancreas' forflade vinkelret på duodenums længdeakse, og der udtages et ca. 10x10x4 mm stort vævsstykke med tumorvæv og

normalt væv til biobanken efter gældende aftaler, dette deles til henholdsvis nedfrysning, RNAlater og formalinfiksering. Herefter fikserer resektatet i mindst 24 timer før udskæring.

#### Resektionsforhold

Klinisk relevante resektionsflader og resektionsrande indgår i den makroskopiske og histologiske undersøgelse jfr. nedenstående, idet fladerne på resektatet tuschmarkeres, enten på det ufikserede eller på det fikserede præparat (se Figur 2) [68-70]:

- 1) Ductus choledochus/hepaticus communis resektionsrand (oftest tilsendt separat til frysemikroskopi).
- 2) Pancreas' laterale (distale) resektionsrand: markeres gul (hvis ikke tilsendt separat til frysesnitsmikroskopi).
- 3) V. mesenterica superior (VMS) resektionsflade med eller uden vene: markeres blå.
- 4) A. mesenterica superior (AMS) resektionsflade: markeres rød.
- 5) Pancreas' anteriore flade (forflade): markeres grøn.
- 6) Pancreas' posteriore flade (bagflade) og ductus choledochus' adventitia: markeres sort.

Figur 2. Whipple-resektat efter fraskæring af antrum pyloricum. Farverne indikerer de for den patoanatomiske undersøgelse vigtige resektionsflader og -rande. Grøn = anteriore flade. Sort = posteriore flade. Blå = resektionsflade sv. t. V. mesenterica superior (VMS). Rød = resektionsflade sv. t. A. mesenterica superior (AMS). Resektionsrandene fra D. choledochus / D. hepaticus communis og laterale resektionsrand med ductus pancreaticus (markeret med \*) fremsendes ofte som frysesnit. [Modificeret efter Caroline Verbeke. Taget fra afdelingsinstruksen, Afd. for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital]

#### Udskæring

Følgende beskrives: Resektatets komponenter og deres størrelsesmål samt tumors lokalisation, relationer, størrelse, form, farve, konsistens, overflade og snitflade.

Resektionsfladerne tusches efter princippet illustreret på Figur 2:

Præparatet vendes således, at man ser ned på laterale resektionsrand sammen med AMS og VMS resektionsfladerne (Figur 3 og 4):



Figur 3. Whipple-resektat med de anførte resektionsflader, før markering med tusch. AMS = A. mesenterica superior. VMS = V. mesenterica superior. Figuren viser forholdene uden veneresektion. [Taget fra afdelingsinstruksen, Afd. for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital]

Figur 4. Whipple-resektat med de anførte resektionsflader, før markering med tusch. AMS = A. mesenterica superior. VMS = V. mesenterica superior. Figuren viser forholdene med veneresektion.

AMS resektionsfladen tusches rød og VMS resektionsfladen blå (Figur 5). Laterale flade tusches kun, såfremt der ikke er lavet frysensnit, i så fald gul.

Figur 5. Whipple-resektat med de anførte resektionsflader efter markering med tusch. AMS = A. mesenterica superior. VMS = V. mesenterica superior. [Taget fra afdelingsinstruksen, Afd. for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital]

Pancreas' forflade tusches grøn (Figur 6):

Figur 6. Whipple-resektat med de anførte resektionsflader, set forfra med den grønt tuskede forflade. AMS = A. mesenterica superior. VMS = V. mesenterica superior. [Taget fra afdelingsinstruksen, Afd. for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital]

Dernæst tusches bagfladen sort (Figur 7):

Figur 7. Whipple-resektat med de anførte resektionsflader, set bagfra med den sort tuskede bagflade. AMS = A. mesenterica superior. VMS = V. mesenterica superior. [Taget fra afdelingsinstruksen, Afd. for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital]

Herefter skæres caput pancreatis og duodenum i 3-5 mm tykke parallelle horisontale skiver (Figur 7), hvor snitretningen går vinkelret på duodenums længdeakse. Tumors nærmeste afstand til forfladen, bagfladen, AMS- og VMS-fladen udmåles på tværsnittene og dokumenteres (Figur 8). Ydermere noteres evt. indvækst i det peripankreatiske fedtvæv eller duodenum.

Figur 8. Tværsnit gennem papilregionen i et Whipple-resektat med de tuschmarkerede resektionsflader. AMS = A. mesenterica superior. VMS = V. mesenterica superior. [Taget fra afdelingsinstruksen, Afd. for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital]

Der indstøbes altid 1 komplet tværsnit med tumor (evt. i en storkapsel), og afhængig af tumors størrelse yderligere 3 til 5 snit, visende tumors nærmeste relation til alle resektionsflader samt tumors relation til D. choledochus, D. pancreaticus major og duodenum. Alle de tuschede flader skal være repræsenterede i de indstøbte snit. Yderligere snit fra D. choledochus, galdeblæren, duodenum og ventriklen udtages med fokus på evt. forandringer.

Alle lymfeknuder identificeret i Whipple-resektatet og i evt. separat fremsendte materialer fra lymfeknudestationer indstøbes. Der stiles imod et samlet antal på mindst 10 lymfeknuder [1]. Der skelnes ikke mellem makrometastaser og mikrometastaser. Isolerede tumorceller (under 0,2 mm i diameter) til gengæld kodes ikke som metastaser, men nævnes i teksten.

#### Mikroskopi

Tumor klassificeres og graderes i henhold til WHO (Tabel 3), og stadiet inddeles i henhold til UICC (Tabel 6). Specialfarvninger og immunhistokemiske farvninger (jfr. afsnit 5A) afhænger af den konkrete morfologi. Ved mikroskopien lægges vægt på tumors udbredning i pancreas, evt. indvækst i papilla duodeni major, duodenum eller det peripankreatiske fedtvæv samt mindste afstand fra tumor til hver af resektionsfladerne. Resektionsfladerne anses som værende involverede, hvis afstanden fra karcinomet udmåles til 1.5 mm eller derunder, da flere publicerede studier indikerer, at dette har prognostisk betydning for overlevelsen [71-73]. Da der dog ikke er enighed især mellem europæiske og amerikanske forfattere, hvilken mindste margin der bør kræves for at klassificere en tumor som fjernet komplet ("R0") er det vores opfattelse, at man i første omgang blot bør kode afstanden for de relevante resektionsflader, og undlade at kode "resektionsflade fri" eller "resektionsflade ikke fri". Det rapporteres også, om der er påvist perineural eller intravaskulær vækst.

#### Diagnosekodning

Hyppigst benyttede T-koder:

T59000 Pancreas

T59100 Caput pancreatis

T08400 Lymfeknude i abdomen

Hyppigst anvendte M-koder:

M81403 adenokarcinom

ÆYYD1/2/3 høj/middel/lav differentieringsgrad  
M81406 metastase, adenokarcinom

Lymfeknudernes antal kodes efter følgende princip:

ÆLY000 ingen lymfeknuder

ÆLY001 lymfeknuder, 1 stk.

...

ÆLY100 lymfeknuder, 100 stk.

Antal lymfeknudemetastaser kodes efter følgende princip:

ÆLX000 ingen lymfeknudemetastaser

ÆLX001 lymfeknudemetastaser, 1 stk.

...

ÆLX100 lymfeknudemetastaser, 100 stk.

Alle 4 relevante resektionsflader skal kodes på følgende vis:

OBS. Der rundes op eller ned til enten hele eller halve mm (f. eks. 1,3 rundes op til 1,5 og 1,1 rundes ned til 1,0). Der arbejdes via DPAS på at de følgende koder oprettes:

ÆRM000 Afstand til AMS resektionsflade 0 mm

ÆRM005 Afstand til AMS resektionsflade 0,5 mm

ÆRM010 Afstand til AMS resektionsflade 1,0 mm

ÆRM015 Afstand til AMS resektionsflade 1,5 mm

ÆRM020 Afstand til AMS resektionsflade 2,0 mm

ÆRM025 Afstand til AMS resektionsflade 2,5 mm  
ÆRM030 Afstand til AMS resektionsflade  $\geq 3,0$  mm  
ÆRMXXX Afstand til AMS resektionsflade kan ikke vurderes

ÆRN000 Afstand til anteriore resektionsflade 0 mm  
ÆRN005 Afstand til anteriore resektionsflade 0,5 mm  
ÆRN010 Afstand til anteriore resektionsflade 1,0 mm  
ÆRN015 Afstand til anteriore resektionsflade 1,5 mm  
ÆRN020 Afstand til anteriore resektionsflade 2,0 mm  
ÆRN025 Afstand til anteriore resektionsflade 2,5 mm  
ÆRN030 Afstand til anteriore resektionsflade  $\geq 3,0$  mm  
ÆRNXXX Afstand til anteriore resektionsflade kan ikke vurderes

ÆRP000 Afstand til posteriore resektionsflade 0 mm  
ÆRP005 Afstand til posteriore resektionsflade 0,5 mm  
ÆRP010 Afstand til posteriore resektionsflade 1,0 mm  
ÆRP015 Afstand til posteriore resektionsflade 1,5 mm  
ÆRP020 Afstand til posteriore resektionsflade 2,0 mm  
ÆRP025 Afstand til posteriore resektionsflade 2,5 mm  
ÆRP030 Afstand til posteriore resektionsflade  $\geq 3,0$  mm  
ÆRPXXX Afstand til posteriore resektionsflade kan ikke vurderes

ÆRV000 Afstand til VMS resektionsflade 0 mm  
ÆRV005 Afstand til VMS resektionsflade 0,5 mm

ÆRV010 Afstand til VMS resektionsflade 1,0 mm  
ÆRV015 Afstand til VMS resektionsflade 1,5 mm  
ÆRV020 Afstand til VMS resektionsflade 2,0 mm  
ÆRV025 Afstand til VMS resektionsflade 2,5 mm  
ÆRV030 Afstand til VMS resektionsflade  $\geq 3,0$  mm  
ÆRVXXX Afstand til VMS resektionsflade kan ikke vurderes

Intrapankreatiske (laterale) resektionsrand kodes på følgende vis:

M09410 laterale resektionsrand fri  
M09411 laterale resektionsrand ikke fri

#### Frysesnitsundersøgelse

Frysesnitsundersøgelse foretages oftest for at sikre operationens radikalitet, sjældnere – og mere problematisk – for at verificere en tumormistanke. Differentiering mellem højt differentieret adenokarcinom og kronisk pancreatitis er til tider vanskelig, men for en rutineret patolog er sensitiviteten dog omkring 90 % og specificiteten tæt på 100 %, efter udelukkelse af 7 % som inkonklusive [74]. Kriterierne svarer til dem, der er beskrevet ovenfor under duktalt adenokarcinom.

I forbindelse med Whipple's operation foretages med henblik på radikalitet typisk frysesnitsundersøgelse af pancreas' laterale resektionsrand, ductus choledochus resektionsrand, væv mellem aorta og v. portae, sentinel lymfeknude (porta hepatis), andre lymfeknuder (hvis der makroskopisk er mistanke om tumor), og forandringer på leverens overflade og i peritoneum.



En vigtig differentialdiagnose til levermetastase er biliært mikrohamartom (von Meyenburgs kompleks) og galdegangsadenom [75], især hvis patienten har galdevejsobstruktion, hvor der i epitelet kan forekomme reaktive forandringer, der på frysensnit kan immitere dysplasi. Markører for biliært mikrohamatom er bl.a. galde i ductus og et hyalint bindevævsstroma.

Immunhistokemisk undersøgelse af frysensnit, se afsnit 5A.

5. Specialundersøgelser Specialundersøgelser omfatter især immunhistokemiske undersøgelser, mens molekylærbiologiske undersøgelser endnu ikke har fundet en fast plads i den patoanatomiske udredning. Elektronmikroskopisk undersøgelse anvendes sjældent og omtales ikke i denne rapport.

5A. Immunhistokemiske undersøgelser Immunhistokemi er en teknik til påvisning af specifikke proteiner i celler og væv. I

forbindelse med identifikation og klassifikation af pancreastumorer er teknikken et nyttigt supplement til den konventionelle histologiske undersøgelse med henblik på at opnå en større diagnostisk sikkerhed, og i et mindre antal tilfælde er den immunhistokemiske undersøgelse afgørende for diagnosen.

I det følgende gives en summarisk oversigt over de proteiner, der har størst klinisk betydning i forbindelse med diagnostik af pancreastumorer. Tabel 2 og 3 giver desuden en oversigt over de vigtigste markørproteiner i differentialdiagnostikken af hhv. IPMN (Tabel 4) og de vigtigste solidt voksende primære pancreastumorer (Tabel 5).

Beta-catenin er et cellemembranprotein, der i forbindelse med visse mutationer, især i adenomatøs polyposis coli (ACP) genet og E-cadherin-genet, displaceres og ophobes i cytoplasma og kerne. Aberrerende nukleær ekspression ses i næsten alle tilfælde af solid

pseudopapillær neoplasi [76] samt i en del tilfælde af IPMN, især maligne [77]. Også i acinærcellekarcinom er nukleær ekspresion påvist [78].

CD10 er en endopeptidase, der blandt epitheliale tumorer især er udtrykt i karcinomer udgående fra nyre, urinveje, prostata, tarm og lever, mens pancreaskarcinomer sjældnere er positive. Blandt primære pancreastumorer er solid-pseudopapillær neoplasi oftest positiv. Et mindretal af de neuroendokrine tumorer er positive [79].

CDX2 (caudal related homeobox gene 2) er en intestinal transkriptionsfaktor, der er kraftigt og homogent udtrykt i næsten alle intestinale adenokarcinomer (inklusiv de fleste adenokarcinomer med udgangspunkt i ampulla) og de fleste mucinøse karcinomer i ovarium og lunge, mens adenokarcinomer i pancreas, galdeveje og ventrikel er negative eller viser en svag og heterogen ekspresion [80]. CDX2-ekspresion er sjælden i andre karcinomtyper. CDX2 kan derfor være en støtte i differentialdiagnostikken mellem adenokarcinomer med forskellige udgangspunkter [80-82]. CDX2 udtrykkes desuden i IPMN af intestinal type, i modsætning til de øvrige IPMN-typer og ITPN.

Cytokeratiner (CK) er intermediære filamenter. Der findes 20 forskellige CK-typer, der altid er parrede. Mindst ét par påvises i praktisk taget alle epitheliale tumorer, men også i visse mesenkymale tumorer. Som den eneste af de i Tabel 5 anførte tumorer er solid pseudopapillær tumor ofte CK-negativ.

I alle CK-positive pancreastumorer påvises de primære, simple, lavmolekylære epitel CK typer CK8/18, og i de fleste ses yderligere CK7 og CK19. Neuroendokrine tumorer er oftest CK7- og CK19-negative. I duktalt adenokarcinom findes foruden typerne CK8, CK18, CK7 og CK19 ofte også de højmolekylære CK17 og/eller CK5/6, der ellers især er udtrykt i komplekse epiteler og pladeepiteler. I et mindretal af duktale adenokarcinomer findes også fokal CK20, der ellers især er udtrykt i intestinale adenokarcinomer.

Cytokeratinprofilen i duktale adenokarcinomer er den samme som den, der ses i adenokarcinomer med udgangspunkt i galdeveje og til dels ampulla. Et mindretal af ampullære karcinomer har en intestinal immunprofil (CDX2+, CK20+, CK7-). I uddifferentieret karcinom og solidt-pseudopapillært karcinom er andre CK-typer end CK8/18 sjældne. CK-profilen har ikke væsentlig betydning for tumorklassifikationen, men især påvisning af CK17 giver dog en vis støtte i identifikationen af duktalt adenokarcinom. Til identifikation og verifikation af enkeltliggende uklassificerede eller suspekterede celler er CK farvningen ofte af afgørende betydning [83].

Estrogen receptor (ER) påvises i den stromale cellekomponent i ca. 30 % af tilfælde med MCN, men ikke i de øvrige pancreastumorer [19, 28].

IMP3 (insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3) er et onkoføtalt protein som spiller en rolle ved gentranskriptionen. IMP3 er undersøgt i adskillige tumorer i forskellige organer. I pancreas har det vist sig at være overeksprimeret i duktalt adenokarcinom, hvorimod normale udførselsgange fremstår negative [67]. I PanIN læsioner er der tiltagende opregulering fra PanIN-1 til PanIN-3 stadiet [84]. I reaktive kirtler ved kronisk pancreatitis er der intet eller kun svagt udtryk [85].

Karcinoembryonalt antigen (CEA) er et membranglykoprotein, der især forekommer i fordøjelseskanalens epitel. Blandt pankreastumorerne er især de mucinøse tumorer og duktale adenokarcinomer positive, mens uddifferentierede karcinomer og acinærcellekarcinomer er negative eller kun fokalt positive.

Ki67 påvises i cellekerner i alle faser undtagen G0, og forekomsten af positive celler i en tumor er således udtryk for proliferationsfraktionen. Højt Ki67 index i epitheliale strukturer kan give støtte til mistanken om en neoplastisk proces.

Maspin er et 42-kDa protein og hører med til ovalbumin-gruppen af serin protease inhibitorer (serpiner) [86]. Proteinets præcise rolle i udviklingen af cancer er endnu ikke klarlagt, men man mener at maspin spiller en rolle for progression og metastasering af bl.a. adenokarcinom i ventriklen [87, 88]. I pancreas rapporteres maspin udtrykt i 100 % af tilfældene af duktalt adenokarcinom, hvorimod normale udførselsgange i pancreas ikke eksprimerer proteinet [67, 89]. Robustheden af maspin til differentialdiagnosen højt differentieret duktalt adenokarcinom versus reaktive kirtler pancreaskirtler synes dog endnu ikke helt tilstrækkeligt belyst.

MUC omfatter ca. 13 typer af muciner. Typerne MUC4 og MUC5AC er sparsomt udtrykt i normalt og reaktivt pancreasvæv. Overekspression ses i dysplastiske og neoplastiske forandringer [90-92]. Overekspression af MUC1 ses i invasive epiteliale neoplasier, især ved pancreatikobiliær differentiering [93]. MUC-profilen er for det pankreatiske duktale adenokarcinoms vedkommende den samme som i de fleste adenokarcinomer med udgangspunkt i ampulla og galdeveje. MUC2, der er nært knyttet til intestinal differentiering, ses kun i beskedent omfang i pankreasneoplasier, inklusive de fleste subtyper af IPMN, på nær den intestinale type af IPMN [94]. MUC-profilen har fået stor betydning for subtypiseringen af IPMN (se Tabel 3).

p53 er et cellecykluskontrollerende protein. Mutationer i p53 genet - en af de hyppigst forekommende mutationer i maligne epiteliale tumorer - fører til akkumulation af nukleært protein. Ved duktalt adenokarcinom ses oftest p53 ekspression. Ved MCN og IPMN påvises p53 akkumulation i 20-30 % af tilfældene, korreleret til malignitetsgraden [95]. p53 kan være til hjælp i biopsier ved differentialdiagnosen mellem reaktive og dysplastiske forandringer, men kun kraftigt og diffust udtryk bør tolkes som indikator for dysplasi.

Progesteron receptor ses i solid-pseudopapillær neoplasi i den overvejende del af tilfældene, men forekommer især i stromaet af MCN og i visse neuroendokrine tumorer. pVHL (von Hippel-Lindau) er et tumor suppressor protein. VHL genet koder for 2 forskellige biologisk aktive proteiner (pVHL) med molekylærvægte på hhv. 30 kD og 19 kD. pVHL er udtrykt i forskellige normale epiteler, især i proksimale nyretubuli og den exokrine pancreas [96]. Der rapporteres derimod tab af pVHL i duktalt adenokarcinom og ydermere i de fleste tilfælde af PanIN [97]. Brugbarheden af pVHL til differentialdiagnosen af duktalt adenokarcinom versus reaktiv atypi af kirtler i pancreas synes især værdifuld i et panel sammen med IMP3, maspin og S100P [67].

S100P hører til S100-molekylfamilien. Familien består af mindst 10 forskellige molekyler, som udviser et celletype-specifikt ekspressionsmønster og som spiller en rolle for den cytoplasmatiske calciumregulering. De oprindeligt beskrevne medlemmer af denne familie, S100 $\alpha$  og S100 $\beta$ , blev identificeret i kvæg, hvorimod S100P blev isoleret i menneskets placenta [98]. S100P er rapporteret overudtrykt i duktalt adenokarcinom og eksprimeres ikke i normalt pankreatisk udførselsgangsepitel [99, 100]. Det skal dog understreges, at S100P også opreguleres i dysplastisk epitel i PanIN læsioner og IPMN [100].

SMAD4 er en transkriptionsaktivator, der er til stede i alle normale celler. Mutation i eller deletion af SMAD4 genet fører til tab af proteinekspresion. Over halvdelen af de pankreatikobiliære adenokarcinomer viser tab af SMAD4 protein. Tab af proteinet er i nogen grad knyttet til invasiv vækst, hvilket gør det anvendeligt i differentieringen overfor reaktive forandringer og in situ-neoplasier [101].

Synaptofysin er nært knyttet til neuroendokrin differentiering og den mest følsomme markør for neuroendokrin neoplasi [102]. Spredtliggende synaptofysin-positive celler ses ofte i adenokarcinomer, uden at det skal tages som udtryk for et blandet karcinom.

#### Immunhistokemisk undersøgelse af frysesnit

I forbindelse med peroperativ frysesnitsundersøgelse kan immunhistokemisk undersøgelse til f.eks. påvisning af små infiltrater i lymfeknuder eller enkeltliggende tumorceller i fibrøst væv foretages ved hjælp af farvning for cytokeratiner.

5B. Molekylærpatologiske undersøgelser Der er beskrevet en række genetiske læsioner såsom punktmutationer i KRAS, p16 og

TP53 samt tab af BRCA2 og SMAD4 i såvel PanIN som duktale karcinomer tydende på, at i det mindste visse genetiske læsioner er et tidligt fænomen i udviklingen af duktale karcinomer [103, 104].

Ca. 5 % af pancreascancer tilfældene er familiære, dog uden kendt arvegang eller identificeret genetisk baggrund. Der ses ophobning af CP sammen med andre sjældne syndromer som FAMMM-syndrom, Peutz-Jeghers syndrom o.a., hvor genetiske læsioner er velbeskrevet.

Identifikation af genetiske ændringer spiller endnu ingen stor klinisk rolle, hverken diagnostisk, terapeutisk eller prognostisk, men påvisning af ændret proteinekspresion som følge af genetiske skader er relevante i den immunhistokemiske udredning (f.eks. SMAD4, se afsnit 5A).

#### 6. Konklusion og anbefaling

Patoanatomisk diagnostik af CP har en rimeligt høj sensitivitet og en meget høj specificitet. Grundlaget for den patoanatomiske undersøgelse og diagnostik bør være WHO- og TNM klassifikationerne samt de i rapporten beskrevne principper for udskæring og farvning.

Differentieringen mellem CP og andre neoplastiske læsioner såvel som kronisk pankreatitis kan være vanskelig og kræver rutine. Immunhistokemiske undersøgelser kan i nogle tilfælde støtte den morfologiske diagnostik. Molekylærbiologiske undersøgelser har endnu ikke for alvor vundet indpas i diagnostikken.

## 7. Referencer

[1] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, (eds.). WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2010: 1-417

[2] Adsay V, Ohike N, Tajiri T et al. Ampullary region carcinomas: definition and site specific classification with delineation of four clinicopathologically and prognostically distinct subsets in an analysis of 249 cases. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:1592-1608

[3] Stelow EB, Hong SM, Frierson HF. Gallbladder and Extrahepatic Biliary System. In: Mills SE (ed.), *Histology for Pathologists*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2012: 759-776

[4] Sarmiento JM, Nagomey DM, Sarr MG et al. Periampullary cancers: are there differences? *Surg Clin North Am* 2001; 81:543-555

[5] Albores-Saavedra J, Hruban RH, Klimstra D et al. Invasive adenocarcinoma of the ampullary region. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.), *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2010: 87-91

[6] Heinrich S, Clavien PA. Ampullary cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26:280-285

[7] Klimstra DS, Adsay NV. Tumors of the Pancreas and Ampulla of Vater. In: Odze RD, Goldblum JR (eds.), *Surgical Pathology of the GI-Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Philadelphia: Saunders, an Imprint of Elsevier Inc. 2009: 1st ed

[8] Pomianowska E, Grzyb K, Westgaard A et al. Reclassification of tumour origin in resected periampullary adenocarcinomas reveals underestimation of distal bile duct cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38:1043-1050

[9] Carter JT, Grenert JP, Rubenstein L et al. Tumors of the ampulla of vater: histopathologic classification and predictors of survival. *J Am Coll Surg* 2008; 207:210-218

[10] Kim WS, Choi DW, Choi SH et al. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of vater cancer. *J Surg Oncol* 2012; 105:266-272

[11] Morini S, Perrone G, Borzomati D et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: morphological and immunophenotypical classification predicts overall survival. *Pancreas* 2013; 42:60-66

[12] Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN et al. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2008; 8:170

[13] Westgaard A, Clausen OP, Gladhaug IP. Survival estimates after pancreatoduodenectomy skewed by non-standardized histopathology reports. *APMIS* 2011; 119:689-700

[14] Westgaard A, Pomianowska E, Clausen OP et al. Intestinal-type and pancreatobiliary-type adenocarcinomas: how does ampullary carcinoma differ from other periampullary malignancies? *Ann Surg Oncol* 2013; 20:430-439

[15] Zhao XQ, Dong JH, Zhang WZ et al. Prognosis of ampullary cancer based on immunohistochemical type and expression of osteopontin. *Diagn Pathol* 2011; 6:98

[16] de Paiva Haddad LB, Patzina RA, Penteado S et al. Lymph node involvement and not the histopathologic subtype is correlated with outcome after resection of adenocarcinoma of the ampulla of vater. *J Gastrointest Surg* 2010; 14:719-728

[17] Hruban RH, Goggins M, Parsons J et al. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2969-2972

[18] Sundhedsstyrelsen. Cancer incidens i Danmark. 2001.

[19] Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas, Washington, D.C.: American Registry of Pathology. 2007: 1-422

[20] Klöppel G, Adsay NV. Chronic pancreatitis and the differential diagnosis versus pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:382-387

[21] Zamboni G, Capelli P, Scarpa A et al. Nonneoplastic mimickers of pancreatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:439-453

[22] Lüttges J, Schemm S, Vogel I et al. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *J Pathol* 2000; 191:154-161

[23] Adsay NV, Basturk O, Bonnett M et al. A proposal for a new and more practical grading scheme for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:724-733

[24] Hruban RH, Boffetta P, Hiraoka N et al. Ductal adenocarcinoma of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.), WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2010: 281-291



[25] Fukushima N, Hruban RH, Kato Y et al. Ductal adenocarcinoma variants and mixed neoplasms of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.), WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2010: 292-295

[26] 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; 28:977-987

[27] Terris B, Fukushima N, Hruban RH. Serous neoplasms of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.), WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2010: 296-299

[28] 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; 23:410-422

[29] Schlitter AM, Esposito I. [Pathology and classification of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas]. In German. *Chirurg* 2012; 83:110-115

[30] Adsay NV, Fukushima N, Furukawa T et al. Intraductal neoplasms of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.), WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2010: 304-313

[31] Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004; 239:788-797

[32] Suda K, Hirai S, Matsumoto Y et al. Variant of intraductal carcinoma (with scant mucin production) is of main pancreatic duct origin: a clinicopathological study of four patients. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:798-800

[33] 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; 30:1067-1076

[34] Detlefsen S, Sipos B, Feyerabend B et al. Pancreatic fibrosis associated with age and ductal papillary hyperplasia. *Virchows Arch* 2005; 447:800-805

[35] Tajiri T, Tate G, Inagaki T et al. Intraductal tubular neoplasms of the pancreas: histogenesis and differentiation. *Pancreas* 2005; 30:115-121

[36] 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; 33:1164-1172

[37] Klimstra DS, Hruban RH, Klöppel G et al. Acinar cell neoplasms of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.), WHO Classification of

Tumours of the Digestive System. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2010: 314-318

[38] Ohike N, Kosmahl M, Klöppel G. Mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas. A clinicopathological study and comparison with acinar-cell carcinoma. *Virchows Arch* 2004; 445:231-235

[39] Klöppel G, Hruban RH, Klimstra DS et al. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.), *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2010: 327-330

[40] Adamthwaite JA, Verbeke CS, Stringer MD et al. Solid pseudopapillary tumour of the pancreas: diverse presentation, outcome and histology. *JOP* 2006; 7:635-642

[41] Cao D, Antonescu C, Wong G et al. Positive immunohistochemical staining of KIT in solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas is not associated with KIT/PDGFR mutations. *Mod Pathol* 2006; 19:1157-1163

[42] Liu BA, Li ZM, Su ZS et al. Pathological differential diagnosis of solidpseudopapillary neoplasm and endocrine tumors of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2010; 16:1025-1030

[43] Hammer ST, Owens SR. Pancreatoblastoma: a rare, adult pancreatic tumor with many faces. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137:1224-1226

[44] Bien E, Godzinski J, Dall'igna P et al. Pancreatoblastoma: a report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPERT). *Eur J Cancer* 2011; 47:2347-2352

[45] Morohoshi T, Hruban RH, Klimstra DS et al. Pancreatoblastoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.), *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2010: 319-321

[46] Salman B, Brat G, Yoon YS et al. The diagnosis and surgical treatment of pancreatoblastoma in adults: a case series and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2013; 17:2153-2161

[47] Campbell F, Verbeke CS. Endocrine Neoplasia. In: Campbell F, Verbeke CS (eds.), *Pathology of the Pancreas. A Practical Approach*. 2013: 249-272

[48] Schron DS, Mendelsohn G. Pancreatic carcinoma with duct, endocrine, and acinar differentiation. A histologic, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Cancer* 1984; 54:1766-1770

[49] Ulich T, Cheng L, Lewin KJ. Acinar-endocrine cell tumor of the pancreas. Report of a pancreatic tumor containing both zymogen and neuroendocrine granules. *Cancer* 1982; 50:2099-2105

[50] Klöppel G, Rindi G, Perren A et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010; 456:595-597

[51] Rindi G, Arnold R, Bosman FT et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.), *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2010: 13-14

[52] Basturk O, Tang L, Hruban RH et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2014; 38:437-447

[53] Verbeke CS. Endocrine tumours of the pancreas. *Histopathology* 2010; 56:669-682

[54] Klimstra DS, Arnold R, Capella C et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.), *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2010: 322-327

[55] Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, New York: International Union Against Cancer (UICC). 2009

[56] Elek G, Gyokeres T, Schafer E et al. Early diagnosis of pancreatobiliary duct malignancies by brush cytology and biopsy. *Pathol Oncol Res* 2005; 11:145-155

[57] Jailwala J, Fogel EL, Sherman S et al. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:383-390

[58] Stewart CJ, Mills PR, Carter R et al. Brush cytology in the assessment of pancreatobiliary strictures: a review of 406 cases. *J Clin Pathol* 2001; 54:449-455

[59] Fritscher-Ravens A, Brand L, Knofel WT et al. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2768-2775

[60] Moreno Luna LE, Kipp B, Halling KC et al. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. *Gastroenterology* 2006; 131:1064-1072

[61] Leiman G. My approach to pancreatic fine needle aspiration. *J Clin Pathol* 2007; 60:43-49

[62] Itani KM, Taylor TV, Green LK. Needle biopsy for suspicious lesions of the head of the pancreas: pitfalls and implications for therapy. *J Gastrointest Surg* 1997; 1:337-341

[63] Fetsch PA, Simsir A, Brosky K et al. Comparison of three commonly used cytologic preparations in effusion immunocytochemistry. *Diagn Cytopathol* 2002; 26:61-66

[64] Detlefsen S, Drewes AM, Vyberg M et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria. *Virchows Arch* 2009; 454:531-539

[65] Zamboni G, Capelli P, Pesci A et al. Pancreatic head mass: what can be done? Classification: the pathological point of view. *JOP* 2000; 1:77-84

[66] Detlefsen S, Mortensen MB, Criebe AS et al. Laparoscopic and percutaneous core needle biopsy play a central role for the diagnosis of autoimmune pancreatitis in a single-center study from Denmark. [*Pancreas*, in press 2015]

[67] Liu H, Shi J, Anandan V et al. Reevaluation and identification of the best immunohistochemical panel (pVHL, Masp1, S100P, IMP-3) for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:601-609

[68] Esposito I, Kleeff J, Bergmann F et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1651-1660

[69] Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet? *Histopathology* 2008; 52:787-796

[70] Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2009; 11:282-289

[71] Chang DK, Johns AL, Merrett ND et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2855-2862

[72] Jamieson NB, Chan NI, Foulis AK et al. The prognostic influence of resection margin clearance following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2013; 17:511-521

[73] Zhang Y, Frampton AE, Cohen P et al. Tumor infiltration in the medial resection margin predicts survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:1875-1882

[74] Cioc AM, Ellison EC, Proca DM et al. Frozen section diagnosis of pancreatic lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1169-1173

[75] Hornick JL, Lauwers GY, Odze RD. Immunohistochemistry can help distinguish metastatic pancreatic adenocarcinomas from bile duct adenomas and hamartomas of the liver. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:381-389

[76] Tiemann K, Heitling U, Kosmahl M et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas show an interruption of the Wnt-signaling pathway and express gene products of 11q. *Mod Pathol* 2007; 20:955-960

[77] Chetty R, Serra S, Salahshor S et al. Expression of Wnt-signaling pathway proteins in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a tissue microarray analysis. *Hum Pathol* 2006; 37:212-217

[78] Sipos B, Klöppel G. [Acinar cell carcinomas and pancreatoblastomas: related but not the same]. In German. *Pathologie* 2005; 26:37-40

[79] Deschamps L, Handra-Luca A, O'Toole D et al. CD10 expression in pancreatic endocrine tumors: correlation with prognostic factors and survival. *Hum Pathol* 2006; 37:802-808

[80] Chu PG, Schwarz RE, Lau SK et al. Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreatobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma: application of CDX2, CK17, MUC1, and MUC2. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:359-367

[81] Kaimaktchiev V, Terracciano L, Tornillo L et al. The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2004; 17:1392-1399

[82] Saad RS, Cho P, Silverman JF et al. Usefulness of Cdx2 in separating mucinous bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung from metastatic mucinous colorectal adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 2004; 122:421-427

[83] Goldstein NS, Bassi D. Cytokeratins 7, 17, and 20 reactivity in pancreatic and ampulla of vater adenocarcinomas. Percentage of positivity and distribution is affected by the cut-point threshold. *Am J Clin Pathol* 2001; 115:695-702

[84] Yantiss RK, Woda BA, Fanger GR et al. KOC (K homology domain containing protein overexpressed in cancer): a novel molecular marker that distinguishes between benign and malignant lesions of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:188-195

[85] Wachter DL, Schlabrakowski A, Hoegel J et al. Diagnostic value of immunohistochemical IMP3 expression in core needle biopsies of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:873-877

[86] Zou Z, Anisowicz A, Hendrix MJ et al. Maspin, a serpin with tumor-suppressing activity in human mammary epithelial cells. *Science* 1994; 263:526-529

[87] Kim SM, Cho SJ, Jang WY et al. Expression of maspin is associated with the intestinal type of gastric adenocarcinoma. *Cancer Res Treat* 2005; 37:228-232

[88] Song SY, Son HJ, Kim MH et al. Prognostic significance of maspin expression in human gastric adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54:973-976

[89] Ohike N, Maass N, Mundhenke C et al. Clinicopathological significance and molecular regulation of maspin expression in ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Lett* 2003; 199:193-200

[90] Jhala N, Jhala D, Vickers SM et al. Biomarkers in Diagnosis of pancreatic carcinoma in fine-needle aspirates. *Am J Clin Pathol* 2006; 126:572-579

[91] Kanno A, Satoh K, Kimura K et al. The expression of MUC4 and MUC5AC is related to the biologic malignancy of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas* 2006; 33:391-396

[92] Terada T, Ohta T, Sasaki M et al. Expression of MUC apomucins in normal pancreas and pancreatic tumours. *J Pathol* 1996; 180:160-165

[93] Ueda M, Miura Y, Kunihiro O et al. MUC1 overexpression is the most reliable marker of invasive carcinoma in intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT). *Hepatogastroenterology* 2005; 52:398-403

[94] Levi E, Klimstra DS, Andea A et al. MUC1 and MUC2 in pancreatic neoplasia. *J Clin Pathol* 2004; 57:456-462

[95] Tomaszewska R, Karcz D, Stachura J. An immunohistochemical study of the expression of bcl-2 and p53 oncoproteins in pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1999; 26:163-171

[96] Lin F, Shi J, Liu H et al. Immunohistochemical detection of the von Hippel-Lindau gene product (pVHL) in human tissues and tumors: a useful marker for metastatic renal cell carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary and uterus. *Am J Clin Pathol* 2008; 129:592-605

[97] Lin F, Shi J, Liu H et al. Diagnostic Utility of S100P and von Hippel-Lindau Gene Product (pVHL) in Pancreatic Adenocarcinoma-With Implication of Their Roles in Early Tumorigenesis. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:78-91

[98] Becker T, Gerke V, Kube E et al. S100P, a novel Ca(2+)-binding protein from human placenta. cDNA cloning, recombinant protein expression and Ca<sup>2+</sup> binding properties. *Eur J Biochem* 1992; 207:541-547

[99] Dim DC, Jiang F, Qiu Q et al. The usefulness of S100P, mesothelin, fascin, prostate stem cell antigen, and 14-3-3 sigma in diagnosing pancreatic adenocarcinoma in cytological specimens obtained by endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2014; 42:193-199

[100] Downen SE, Crnogorac-Jurcevic T, Gangeswaran R et al. Expression of S100P and its novel binding partner S100PBPR in early pancreatic cancer. *Am J Pathol* 2005; 166:81-92

[101] Schwarte-Waldhoff I, Volpert OV, Bouck NP et al. Smad4/DPC4-mediated tumor suppression through suppression of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:9624-9629

[102] Portela-Gomes GM, Hacker GW, Weitgasser R. Neuroendocrine cell markers for pancreatic islets and tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004; 12:183-192

[103] Abraham SC, Lee JH, Hruban RH et al. Molecular and immunohistochemical analysis of intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. *Hum Pathol* 2003; 34:902-910

[104] Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH. Gene expression in neoplasms of the pancreas: applications to diagnostic pathology. *Adv Anat Pathol* 2003; 10:125-134