

Solid pseudopapilläre Pankreasneoplasie

Wenn «chinesische Schriftzeichen» unter dem Mikroskop zur Diagnose führen

Giulia M. Tochtermann^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Reto Bertolini^b; Dr. med. Angelika I. Gajur^c; Dr. med. René Schöneegg^aKantonsspital St. Gallen, St. Gallen: ^a Institut für Pathologie; ^b Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie; ^c Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

Hintergrund

Eine junge Patientin wird mit rezidivierenden Oberbauchschmerzen im Notfall vorstellig. Der scheinbare Routinefall führt zu diversen Abklärungen inklusive einer endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion (EUS-FNP) und stellt sich dank «chinesischer Schriftzeichen» unter dem Mikroskop als zytologische Blickdiagnose heraus.

Der hier präsentierte Fall beleuchtet eine seltene Pankreasneoplasie, die vor allem junge Frauen betrifft, und beschreibt die EUS-FNP als Goldstandard zur präoperativen Diagnosestellung.

Fallbericht

Anamnese und Status

Eine 24-jährige Patientin stellte sich auf dem Notfall vor aufgrund von insgesamt drei Episoden mit starken gürtelförmigen Oberbauchschmerzen über 30 Minuten, teilweise begleitet von Übelkeit. Die Beschwerden waren ohne sicheren Zusammenhang mit dem Essen und erst seit wenigen Wochen vorhanden. Die Reise- und Umgebungsanamnese war unauffällig.

Die klinische Untersuchung ergab einen leichten Druckschmerz epigastrisch und im Oberbauch links, das Murphy-Zeichen war negativ.

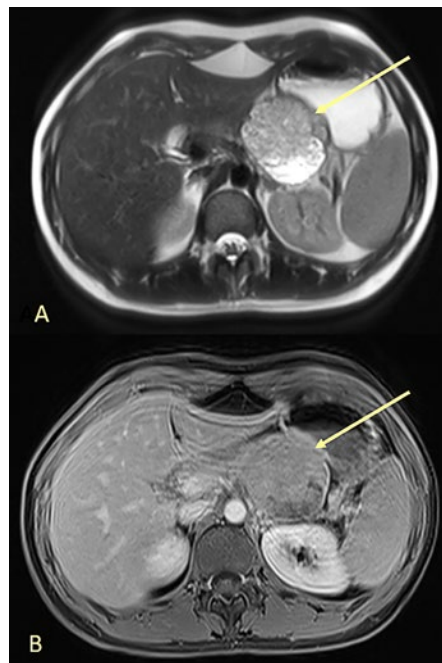


Abbildung 1: Magnetresonanztomogramm des Oberbauchs in axialer Schichtung. **A)** T2-Wichtung: Glatt begrenzte, enkapsulierte, in der T2-Wichtung leicht hyperintense, inhomogene Läsion mit kleinzystischen Arealen und intermediären soliden Anteilen, zwischen Magen und Pankreas gelegen. **B)** T1-Wichtung mit Gadolinium, spätvenöse Phase: In der T1-Wichtung zeigt die Läsion ein hypointenses, heterogenes Signal. Nach Kontrastmittelapplikation trat ein frühes heterogenes und langsam fortschreitendes Enhancement auf.

Befunde

Im Labor fanden sich normale Entzündungsparameter, ein Bilirubin von 35 µmol/l (Norm: <20 µmol/l), eine erhöhte Alanin- (ALAT) und Aspartataminotransferase (ASAT) von maximal zweimal der oberen Norm, wobei ASAT > ALAT war, sowie normale Tumormarker Carcinoembryonales Antigen (CEA) und Carbohydrat-Antigen (CA) 19-9.

Als erste bildgebende Untersuchung erfolgte eine Abdomensonographie, mittels der eine Cholezystolithiasis ohne Cholezystitis sowie im medianen Oberbauch eine runde und solid wirkende Raumforderung von knapp 7 cm Grösse zur Darstellung kamen.

Die anschliessende Magnetresonanztomographie (MRT) vom Oberbauch ergab eine scharf begrenzte, bekapselte und inhomogene Läsion zwischen Pankreasschwanz und Magen. Aufgrund der Grösse konnte nicht sicher beurteilt werden, ob die Läsion vom Pankreas oder Magen ausging (Abb. 1). Hinweise einer Choledocholithiasis bestanden keine.

Zur weiteren Abklärung wurde eine Gastroskopie mit Endosonographie durchgeführt. Die Magenmukosa war intakt, zeigte aber eine Impression der Korpuswand. Es konnte keine Beziehung zur Magenwand dargestellt werden, was gegen einen Magenwandtumor wie zum Beispiel einen gastrointestinalen Stromatumor (GIST) sprach.

Man ging von einem Pankreastumor aus, der sich mehrheitlich solide mit mikrozystischen Anteilen darstellte. Das Restpankreas war unauffällig, die Lymphknoten nicht pathologisch vergrößert.

Mit einer 22-Gauge-Nadel wurden endosonographisch gesteuerte Punktionen durchgeführt und Material für die Zytologie sowie Biopsien für die Histologie entnommen (Abb. 2).

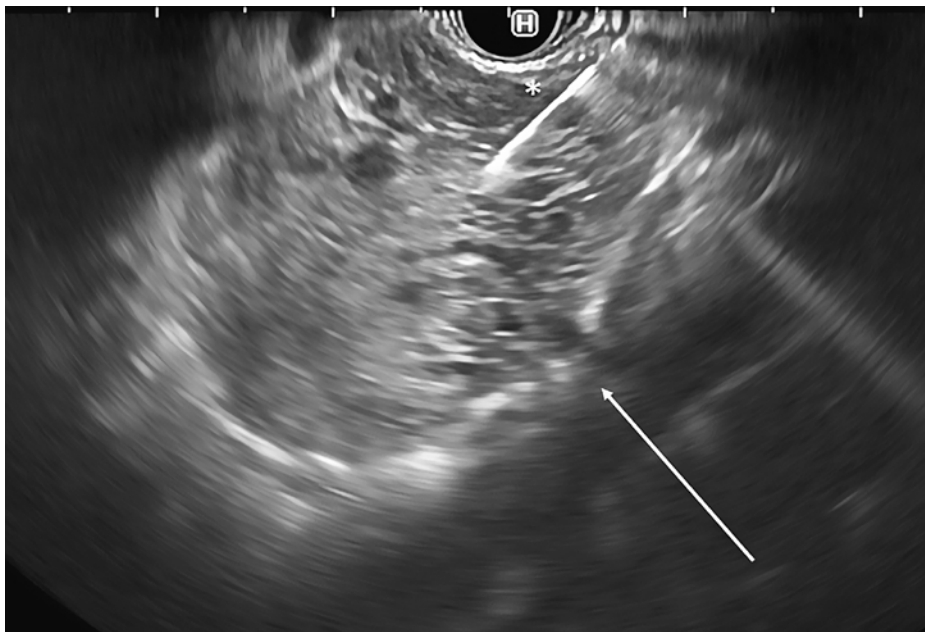


Abbildung 2: Endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion (EUS-FNP): Lineares Endosonographiebild mit dem gemischt soliden und mikrozystischen Pankreasbefund (Pfeil). Im oberen rechten Bereich des Tumors (*) ist die weiße, gerade 22-Gauge-Nadel gut sichtbar, mit der unter endosonographischer Kontrolle die Punktion durchgeführt wird.

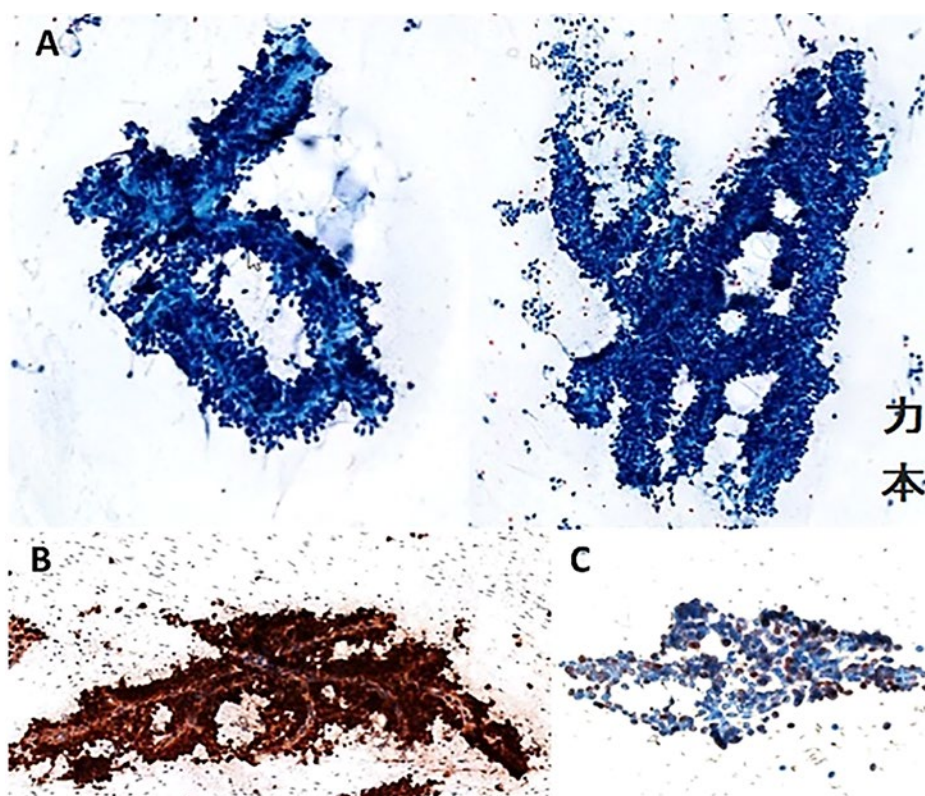


Abbildung 3: Zytologie der solid pseudopapillären Neoplasie. **A)** Im Hintergrund zeigen sich zahlreiche einzeln liegende, kleine und monomorphe Tumorzellen. Im Vordergrund stehen verzweigte Gefässe mit anhaftenden Tumorzellen, die chinesischen Schriftzeichen ähneln (siehe beispielhafte chinesische Schriftzeichen rechts unten zum Vergleich). Die Tumorzellen färben sich deutlich nukleär/zytoplasmatisch positiv für β -Catenin (**B**) und teilweise für Progesteron-Rezeptoren (**C**).

Bei einer «rapid on-site evaluation» (ROSE) konnte mittels einer Schnelfärbung vor Ort durch einen Zytologen kontrolliert werden, ob die Läsion getroffen wurde und ob die entnommene Materialmenge eine Diagnosestellung ermöglichte. Unter dem Mikroskop zeigten sich zahlreiche papilliforme Zellverbände, die um oft verzweigte Kapillaren angeordnet waren. Was dem Zytologen «chinesisch» vorkam, führte sofort zur Verdachtsdiagnose. Die charakteristische Anordnung der Zellen zu sogenannten «chinese characters» ist nämlich spezifisch für eine bestimmte Tumorentität des Pankreas (Abb. 3A). Die Verdachtsdiagnose wurde mit immunzytochemischen Färbungen wie β -Catenin und Progesteron-Rezeptoren (PR) (Abb. 3B–C) sowie mit den Biopsien bestätigt.

Die anschliessende Computertomographie (CT) des Thorax ergab keine metastasensuspekten Läsionen.

Beurteilung

Die Befunde waren vereinbar mit einer solid pseudopapillären Neoplasie (SPN) des Pankreas sowie einer Cholezystolithiasis. Ob die drei Schmerzereignisse auf die Cholezystolithiasis oder den Pankreastumor zurückzuführen sind, kann nicht sicher beurteilt werden. Der gürtelförmige Schmerzcharakter spricht für eine pankreatogene Ursache, die erhöhten Leberwerte deuten jedoch auf eine biliäre Genese hin, zum Beispiel durch einen spontanen Steinabgang bei einer Choledocholithiasis, die aber bildgebend nie darstellbar war.

Therapie und Verlauf

Nach einer interdisziplinären Besprechung am gastrointestinalen Tumorboard wurde aufgrund der Lokalisation im Pankreasschwanz und der Tumorgrosse eine onkologische Pankreaslinksresektion mit Splenektomie, inklusive Entfernung peripankreatischer Lymphknoten, dem Ligamentum hepatoduodenale und der Gallenblase vorgenommen.

Histologisch zeigte sich die SPN am Operationspräparat 6,5 cm gross, mehrheitlich zystisch, teils solid-papillär aufgebaut mit Einblutungen und fokaler Invasion der Tumorpseudokapsel ohne Infiltration des Pankreas- oder Fettgewebes (Abb. 4). Zudem wurden Gefäss- und Perineuralscheideninfiltrationen nachgewiesen. Lymphknoten, Milz und Resektatrand waren tumorfrei.

Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Die Nachsorge gestaltete sich ähnlich wie beim Pankreaskarzinom mit klinischen und laborchemischen Verlaufskontrollen, begleitet von einer halbjährlichen Bildgebung mittels MRT vom Abdomen und

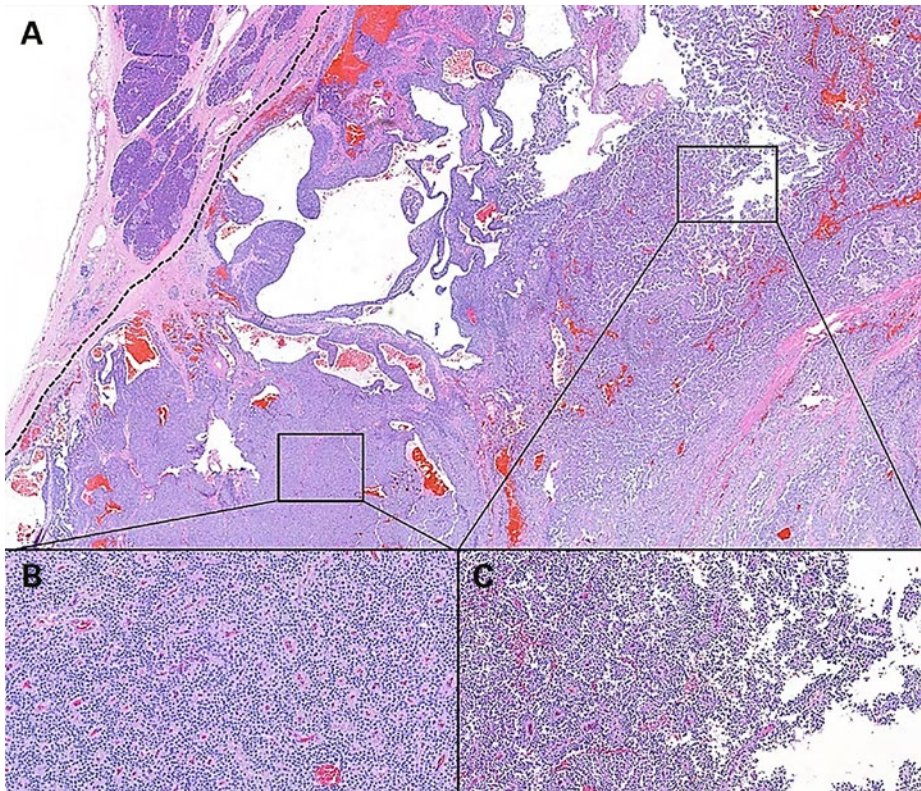


Abbildung 4: Histologie der solid pseudopapillären Neoplasie am Pankreaslinksresektat (Hämatoxylin-Eosin-Färbung): **A)** Oben links über der gestrichelten Linie erkennt man residuelles Pankreasgewebe. Die gestrichelte Linie zeichnet die Pseudokapsel und darunter erkennt man das Tumorgewebe, in der Übersicht teils zystisch, teils solide. **B)** Vergrößerung der soliden Anteile, die sich aus den Pseudopapillen ergeben. **C)** Vergrößerung eines pseudozystischen Anteils.

einem CT von Thorax und Abdomen nach einem Jahr.

Diskussion

Bei der SPN des Pankreas handelt es sich um einen seltenen Tumor mit niedrigem Malignitätspotential. Er grenzt sich durch seine besondere Morphologie sowie eine deutliche Prädisposition für junge Frauen von anderen Pankreastumoren ab.

Hintergrund

Die SPN wurde 1959 erstmalig beschrieben und 1996 in die Weltgesundheitsorganisation (WHO-)Klassifikation der Pankreastumoren unter dem Namen «solid pseudopapillärer Tumor» aufgenommen [1]. Ursächlich für sein namensgebendes, teils solid-pseudopapilläres und teils zystisches Erscheinungsbild ist eine somatische Mutation im *CTNNB1*-Gen, die zu einem Funktionsverlust des β -Catenin-Proteins als Adhäsionsmolekül führt und in einem Kohäsionsverlust der Tumorzellen resultiert [2]. Die SPN besteht deshalb oft aus Einzelzellen anstelle zusammenhängender Zellverbände mit dem Resultat von zystischerfallenden Tumorebenen. Der solid-pseudopapilläre Charakter erklärt sich durch verzweigte, den Tumor durchziehende Kapil-

laren, die als Gerüst dienen und an denen noch Tumorzellen haften.

Klinik

Die SPN macht 0,9–2,7% aller Pankreasneoplasien aus [2] und betrifft weitaus häufiger Frauen (10:1) [1]. Das Durchschnittsalter beträgt 28 Jahre, in 20% sind Kinder betroffen [2]. Bei Männern weist der Tumor ein höheres Malignitätspotential auf [3]. Pankreaskorpus und -schwanz sind Prädisloktionsstellen der SPN, aber auch extrapankreatische Lokalisationen wie retropankreatisches Weichgewebe, Ovarien und Hoden werden beschrieben [2].

Die häufigsten Symptome sind unspezifische abdominale Beschwerden wie Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, selten Ikterus und Gewichtsverlust [2]. 30–40% der Betroffenen sind asymptomatisch und die SPN erscheint als Zufallsbefund in der Bildgebung [4–6]. 8% der Fälle präsentieren sich mit einem akuten Abdomen bei spontaner oder traumatisch bedingter Ruptur der Tumorkapsel [6]. Die SPN führt zu keiner Erhöhung der Tumormarker [2].

Diagnostik

Zur Abklärung von Pankreasläsionen eignen sich bildgebende Verfahren wie Sonographie, MRT, CT und EUS. Die SPN präsentiert sich

dabei typischerweise solitär, scharf begrenzt, variabel solid und zystisch ohne Kommunikation mit dem Gangsystem sowie einer Durchschnittsgrösse von 7–8 cm. Je kleiner der Tumor, desto solider ist seine Konfiguration, was die Diagnose in der Bildgebung und eine Abgrenzung von anderen soliden Pankreasveränderungen erschwert [7]. Trotz deutlich verbesserter radiologischer Methoden kann eine SPN oft nur vermutet und erst durch eine Gewebesenntnahme bestätigt werden.

Die EUS-FNP gilt heute als sichere, komplikationsarme und verlässliche Methode zur Diagnosestellung von Raumforderungen im Pankreas [8, 9]. Ihre Sensitivität und Spezifität liegen bei 80–90% respektive 85–96% [8]. Komplikationen treten bei 1% der Patientinnen und Patienten auf, meist in Form einer akuten Pankreatitis [8]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass diese Methode die präoperative Diagnostik speziell von SPN deutlich verbessert: 82% der SPN konnten damit bewiesen werden, während mittels CT 23,5% und EUS 41,2% richtig diagnostiziert wurden [4]. Zudem ermöglicht diese Modalität eine enge Zusammenarbeit von Klinik und Pathologie, speziell wenn – wie im vorliegenden Fall – eine ROSE durchgeführt wird. Dabei überprüft eine Zytologin oder ein Zytologe vor Ort die Repräsentativität des entnommenen Gewebes, was eine zeitverschobene Wiederholung der Untersuchung verhindert, die Zeit bis zur Diagnosestellung verkürzt und – je nach zytologischem Bild – eine sofortige Verdachtsdiagnose zulässt.

Die Autorinnen und Autoren empfehlen eine zytologische und/oder histologische Diagnosesicherung solcher Befunde, um andere Differentialdiagnosen ausschliessen und die Pankreaschirurgie rechtfertigen zu können. Der endosonographische Befund hätte auch zu einem serösen Zystadenom gepasst, das nicht hätte operiert werden müssen.

Pathologie

Das zytologische Bild der SPN ist oft spezifisch und geprägt durch Einzelzellen und Kapillarausrisse, an denen noch einzelne Tumorzellen haften (Pseudopapillen). Diese verzweigten Pseudopapillen, die an chinesische Zeichen erinnern, sind der Schlüssel zur Diagnose. Die Expression bestimmter immunzytochemischer Marker (wie β -Catenin, PR) untermauert die Diagnose und schliesst morphologisch ähnliche Tumorentitäten wie Azinuszellkarzinome, Pankreatoblastome oder neuroendokrine Neoplasien aus [10].

Die Histologie repräsentiert die zystisch-solidale Natur der SPN mit einer Kombination von soliden Anteilen aus Pseudopapillen und zystischen, eingebluteten Arealen. Verkalkun-

gen und Verkürzungen können vorkommen. Der Tumor ist meist gut umschrieben, kann aber umgebendes Gewebe infiltrieren. Gefäß- und Perineuralscheideninfiltrationen sind selten [2], wurden in diesem Fall aber detektiert.

Therapie und Prognose

Die onkologische Resektion der SPN mit tumorfreien Schnitträndern ist Therapie der Wahl, um Rezidive zu vermeiden [11]. Sie wird auch bei lokal invasivem Wachstum oder distalen Metastasen durchgeführt [6] und bietet eine exzellente Langzeitprognose (5-Jahres-Überleben: 94–97%) [2, 4]. Das Ausmass der Resektion ist abhängig von der Lage, der Grösse und der Ausdehnung des Tumors in andere Strukturen und reicht von einer simplen Tumorenukleation zur distalen Pankreatektomie mit oder ohne Splenektomie, pyloruserhaltenden Pankreatoduodenektomie oder Whipple-Operation [11]. Gemäss einer Studie von Kim et al. wird zu einer zusätzlichen Lymphadenektomie ab einer Tumorgrosse von 5 cm geraten [12]. Metastasen treten selten auf, am häufigsten werden sie in Leber, Lymphknoten und Peritoneum beschrieben. Rezidive kommen in 6% der Fälle vor [13]. Aufgrund der Seltenheit des Tumors konnten bislang keine klaren pathologischen Kriterien definiert werden, die sicher für ein aggressives Verhalten sprechen. Konsequenterweise werden so alle SPN als low-grade maligne Neoplasien eingestuft [2].

Das Wichtigste für die Praxis

- Die solid pseudopapilläre Neoplasie (SPN) ist eine seltene low-grade maligne Pankreasneoplasie, die überwiegend junge Frauen betrifft.
- Klinisch treten oft unspezifische abdominale Symptome auf, einige sind asymptomatisch.
- In der Bildgebung erscheint die SPN gut umschrieben, variabel solid und zystisch.
- Die endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion (EUS-FNP) als Goldstandard stellt verlässlich, komplikationsarm und schnell die Diagnose.
- Therapie der Wahl ist eine komplette chirurgische Tumoresektion und bietet eine exzellente Langzeitprognose.



Giulia M. Tochtermann, dipl. Ärztin
Institut für Pathologie,
Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen

Korrespondenz

Giulia M. Tochtermann
Institut für Pathologie und Molekularpathologie
Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstrasse 12
CH-8091 Zürich
[giulia.tochtermann\[at\]jusz.ch](mailto:giulia.tochtermann[at]jusz.ch)

Verdankung

Wir bedanken uns bei Dr. med. Harald Frick, Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen, für die Zurverfügungstellung der Histologie des Pankreaslinksresektates und den dazugehörigen Bericht.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Author Contributions

GT und RS haben das Konzept des Artikels erstellt, GT hat die Literaturrecherche betrieben und den Fallbericht inklusive Diskussion geschrieben. RB, RS und AG haben das Werk überarbeitet. Alle haben die definitive Fassung genehmigt und geben das Einverständnis, für alle Aspekte des Werkes mitverantwortlich zu sein.

Literatur

- 1 Vassos N, Agaimy A, Klein P, Hohenberger W, Croner RS. Solid-pseudopapillary neoplasm (SPN) of the pancreas: case series and literature review on an enigmatic entity. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(6):1051–9.
- 2 Klöppel G, Basturk O, Klimstra D, Lam A, Notohara K. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. WHO Classification of Tumours Editorial Board Digestive system tumours. Vol.1. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. p.340–2.
- 3 Lin MY, Stabile BE. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: a rare and atypically aggressive disease among male patients. *Am Surg*. 2010;76(10):1075–8.
- 4 Law JK, Ahmed A, Singh VK, Akshintala VS, Olson MT, Raman SP, et al. A systematic review of solid-pseudopapillary neoplasms: are these rare lesions? *Pancreas*. 2014;43(3):331–7.
- 5 De Moura DTH, Coronel M, Ribeiro IB, Farias GFA, Choez MA, Rocha R, et al. The importance of endoscopic ultrasound fine-needle aspiration in the diagnosis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: two case reports. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):107.
- 6 Mirminachi B, Farrokhzad S, Sharifi AH, Nikfam S, Nikmanesh A, Malekzadeh R, et al. Solid Pseudopapillary Neoplasm of Pancreas; A Case Series and Review Literature. *Middle East J Dig Dis*. 2016;8(2):102–8.
- 7 Gandhi D, Sharma P, Parashar K, Kochar PS, Ahuja K, Sawhney H, et al. Solid pseudopapillary Tumor of the Pancreas: Radiological and surgical review. *Clin Imaging*. 2020;67:101–7.
- 8 Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, Zhao R, Zhu L. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):108.
- 9 Kumar P, Rana SS, Kundu R, Gupta P, Rohilla M, Gupta N, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in diagnosing intra-abdominal lesions. *Cytojournal*. 2022;19:56.
- 10 Natasha Rekhtman MKB, Justin A. Bishop. Quick Reference Handbook for Surgical Pathologists. second ed 2019.
- 11 Mazzarella G, Muttillio EM, Coletta D, Picardi B, Rossi S, Rossi Del Monte S, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: A systematic review of clinical, surgical and oncological characteristics of 1384 patients underwent pancreatic surgery. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2024;23(4):331–8.
- 12 Kim MJ, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Sung JY. Surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas and risk factors for malignancy. *Br J Surg*. 2014;101(10):1266–71.
- 13 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(4):512–9.