

Pathologie 2019 · 40 (Suppl 3):S311–S315
<https://doi.org/10.1007/s00292-019-00697-4>
 Online publiziert: 8. November 2019
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019



E. Hewer

Institut für Pathologie, Universität Bern, Bern, Schweiz

Zytologie des Pankreas – Morphologie und Zusatzmarker

Die Zytologie schließt eine wichtige Lücke in der Diagnose und Therapie von Raumforderungen des Pankreas: Endoskopisch gewonnene Proben mittels Bürstenzytologie und Feinnadelpunktionen erlauben eine minimalinvasive Diagnostik. Diese trägt einerseits zu einer raschen definitiven Diagnosestellung und Therapie bei und hat andererseits das Potenzial, die mit einer chirurgischen Übertherapie verbundene Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Die Abklärung und Therapie von Raumforderungen des Pankreas ist eine interdisziplinäre Herausforderung. Die relative Häufigkeit duktaler Pankreaskarzinome und deren weiterhin sehr ungünstige Prognose assoziiert mit einer oft späten Diagnose machen eine rasche Abklärung und ggf. Therapie bildgebender Befunde erforderlich. Andererseits ist die chirurgische Therapie – typischerweise eine modifizierte Pankreatoduodenektomie nach Whipple – mit einer erheblichen Morbidität verbunden, sodass das Risiko einer Übertherapie minimiert werden sollte.

Die Zytologie spielt in diesem Spannungsfeld als Teil einer minimalinvasiven Diagnostik eine wichtige Rolle. Einerseits erlaubt sie eine rasche definitive Diagnosestellung als Grundlage einer weiteren Therapie, andererseits kann sie helfen, einer Übertherapie zu vermeiden, insbesondere onkologisch-chirurgische Eingriffe bei nichtneoplastischen Prozessen.

In der aktuellen Praxis sind vor allem 2 Typen endoskopisch gewonnener Proben in der pankreatobiliären Zytologie relevant: Bürstenmaterial der extrahepatischen Gallengänge und endoskopisch

gesteuerte Feinnadelpunktionen. Letztere erfolgen je nach Lokalisation der Läsion transgastrisch oder transduodenal. Die Kenntnis des Punktionswegs ist oftmals hilfreich, um zwischen läsionalen Bestandteilen und einer Kontamination zu unterscheiden.

Probenverarbeitung und Triage

Wie in den meisten Bereichen der Zytologie kann die Verarbeitung der Proben von Labor zu Labor erheblich variieren. Am Institut für Pathologie der Universität Bern erhalten wir Bürstenzytologien in Flüssigkeit und fertigen je nach Menge des Sediments ein Zytozentrifugat oder 1–3 Ausstriche an, die nach Alkoholfixation mit dem Papanicolaou-Protokoll für extragnäthologische Proben gefärbt werden. Von Feinnadelpunktaten werden 3 Ausstriche angefertigt (entweder bereits bei der Punktion oder – falls das gesamte Material in Flüssigkeit eingesandt wird – nach Zentrifugation) und ebenfalls mit einer Papanicolaou-Färbung gefärbt. Aus dem restlichen Sediment und allen größeren Fragmenten wird ein Zellblock nach der Plasma-Thrombin-Methode angefertigt.

Variationen hiervor können je nach lokalen Präferenzen und Gewohnheiten sicher sinnvoll sein. Generell beobachten wir eine Tendenz in vielen Labors, Giemsa-gefärbte luftgetrocknete Ausstriche bei pankreatobiliären Proben zu vermeiden, da die bessere Transparenz der Papanicolaou-Färbung bei den oft eher dicken und mit extrazellulärem Material überlagerten Ausstrichen von Vorteil ist. Zellblöcke sollten nach unserer Erfahrung routinemäßig von allen Feinnadelpunktaten oder zumindest niederschwellig angefertigt werden, da sie nicht

nur für Zusatzuntersuchungen wertvoll sind, sondern auch wichtige komplementäre morphologische Informationen liefern können.

In vielen Institutionen sind endoskopische Feinnadelpunktionen eine der häufigsten Indikationen für eine zytologische Schnellbeurteilung vor Ort („rapid on-site evaluation“, ROSE). Diese kann ein wertvolles Hilfsmittel sein, gerade wenn die Quote an repräsentativen Proben eines Punkteurs noch verbesserungsbedürftig ist. Wichtige Faktoren für eine erfolgreiche Zusammenarbeit sind neben der Qualität von Punktion, Ausstrichen und Färbung ein enger Austausch zwischen Endoskopie und Zytologie über die jeweiligen Befunde und differenzialdiagnostischen Überlegungen. Im Fall von zystischen Läsionen wird von einer ROSE abgeraten, da beim Ausstreichen des flüssigen Zysteninhalts wertvolles Material verloren geht und weder für die Schnellfärbung noch die für die definitive Beurteilung zur Verfügung steht.

Diagnostische Kategorien

Mit dem *Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreatobiliary Cytology* [5] existiert eine international verbreitete Klassifikation und Terminologie für die Diagnostik zytologische Befunde aus dem pankreatobiliären Trakt. Es folgt ähnlichen Prinzipien wie andere international angewandte Diagnosesysteme, insbesondere ähnelt es in vielen Aspekten dem Bethesda-System [1] für die Schilddrüsenzytologie (■ Tab. 1).

Prinzipiell gleichartig wie im Bethesda-System ist das Konzept der Kategorien „Maligne“, „Verdächtig auf Malignität“ und „Atypisch“ (bzw. im Fall der

Tab. 1 Gegenüberstellung der Diagnosesysteme für die Zytologie des Pankreas und der Schilddrüse (Übersetzung der englischsprachigen Nomenklatur durch den Autor). Neben vielen Analogien gibt es eine Reihe von Unterschieden, die durch die Biologie der jeweiligen Läsionen bedingt sind

	Papanicolaou Society System for Reporting Pancreatobiliary Cytology (PSRPC)	Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (BSRTC)	Anmerkungen
I	Nicht repräsentativ	Nicht repräsentativ	PSRPC beinhaltet keine definierte Mindestzahl von Zellen
		Formal nicht repräsentativ, ausschließlich Zystenflüssigkeit	Gilt je nach Kontext im PSRPC als negativ (Pseudozyste)
II	Negativ	Benigne	BSRTC macht stärkere Aussage
III	Atypisch	Atypie unbestimmter Signifikanz	–
IV	Neoplastisch, benigne	–	Kein Äquivalent im BSRTC (keine benignen Tumoren)
	Neoplastisch, sonstiges	Follikuläre Neoplasie	Neoplastische Läsionen, deren Dignität aus prinzipiellen Gründen nur am Resektat bestimmt werden kann
V	Verdächtig auf Malignität	Verdächtig auf Malignität	–
VI	Maligne	Maligne	–

Tab. 2 Diagnostisch nützliche immunzytochemische Marker

Entität	Marker
Onkozytäre intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie	HepPar-1
Solid-pseudopapillärer Tumor	β-Catenin (nukleär)
	CD99 (perinukleäre globuläre Anfärbung)
	Sox-11
Seröses Zystenadenom	Inhibin
	Carboanhydrase IX
Duktales Adenokarzinom	SMAD4 (Expressionsverlust in ca. 50 % der Karzinome)
Neuroendokrine Tumoren	Synaptophysin + Chromogranin A
	Islet-1; ATRX, DAXX

Schilddrüse „Atypie unbestimmter Signifikanz“). Als „maligne“ soll eine definitive Malignitätsdiagnose kommuniziert werden, die als ausreichend für eine onkologische Therapie angesehen wird. Ebenso wie in anderen Organen sollte der Typ von maligner Neoplasie so genau wie möglich angegeben bzw. sollten differenzialdiagnostische Unsicherheiten bezüglich des Tumortyps diskutiert werden.

Diagnostische Unsicherheit

Der Sinn der Kategorie „Verdächtig auf Malignität“ besteht darin, die Katego-

rie „Maligne“ von Fällen freizuhalten, in denen die Sicherheit der Malignitätsdiagnose geringer erscheint und somit deren hohe Spezifität und positiven prädiktiven Wert zu erhalten. Typischerweise handelt es sich um Fälle mit wenigen und/oder schlecht erhaltenen, jedoch sehr atypischen Zellen. Daneben kann diese diagnostische Kategorie hilfreich sein, um einen Verdacht auf Übergang in ein Karzinom auf dem Boden einer neoplastischen zystischen Läsion zu kommunizieren. Die Ursache für die diagnostische Unsicherheit sollte erläutert werden.

Analog hierzu dient die Kategorie „Atypisch“ dazu, das statistische Malignitätsrisiko als „Negativ“ klassifizierter Fälle gering zu halten. Wie in anderen Gebieten der Zytologie wird auch hier empfohlen, eine Einstufung als „Atypisch“ zurückhaltend zu verwenden und klar reaktive Atypien als „Negativ“ einzustufen. Auch hier sollte erläutert werden, woraus sich die diagnostische Unsicherheit ergibt. In vielen Fällen kann eine Empfehlung zum weiteren diagnostischen Vorgehen sinnvoll sein. Zudem liegt bei diesen unklaren Fällen ein wesentliches Potenzial für die Anwendung zur Zusatzuntersuchungen.

Ein dritten Typ von diagnostischer Unsicherheit reflektiert die Kategorie mit der etwas sperrigen Bezeichnung „Neoplastisch, Sonstiges“ („Neoplastic, other“). Analog dem Konzept der follikulären Neoplasie in der Schilddrüsenzytologie bildet diese diagnostische Situationen ab, in denen aus prinzipiellen Gründen die Dignität der Läsion an einer limitierten Probe nicht definitiv bestimmt werden kann. Dies gilt insbesondere für neoplastische muzinöse Zysten, d. h. intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN) und muzinöse zystischen Neoplasien (MCN), bei denen sich eine definitive Malignitätsdiagnose aus den histologischen Nachweis eines invasiven Wachstums ergibt. Ferner werden auch solid-pseudopapilläre Tumoren (SPT) und gut differenzierte neuroendokrine Tumoren dieser Kategorie zugeordnet.

Wesentliche Unterschiede zum Bethesda-System

Prinzipielle Unterschiede des Papanicolaou- zum Bethesda-System ergeben sich an mehreren Stellen aus der unterschiedlichen Biologie der Läsionen. Im Gegensatz zur Schilddrüse gibt es im Pankreas verschiedenen benigne, an der Zytologie sicher diagnostizierbare Tumoren, z. B. seröse Zystenadenome oder Schwannome, die somit als „Neoplastisch, benigne“ eingestuft werden können. Andererseits ist es in der Schilddrüse aufgrund des limitierteren Spektrums an Läsionen möglich – und aufgrund der Algorithmen für klinische Nachkontrollen sinnvoll – bei Ne-

gativbefunden eine stärkere Aussage zu treffen und diese als „benigne“ zu klassifizieren. Im Gegensatz dazu macht das Papanicolaou-System bei negativen Befunden mit der Bezeichnung als „Negativ (für Malignität)“ eine etwas schwächere Aussage. Relevant in diesem Zusammenhang ist auch, dass die Kriterien für eine repräsentative Probe (und im Gegenzug diejenigen für eine Einstufung als „Nicht-diagnostisch“) weniger scharf definiert sind als in der Schilddrüse und insbesondere keine bestimmte Mindestzahl von beurteilbaren Epithelzellen verlangt wird.

Nutzen und Grenzen der formalen Klassifikation

Das *Papanicolaou Society System* bietet eine allgemein verständliche Nomenklatur und damit eine wichtige Voraussetzung für eine zukünftige Weiterentwicklung und Verfeinerung der diagnostischen Kriterien. An vielen Stellen ist die Datenlage jedoch noch schwächer als in der Zytologie anderer Organe, insbesondere als in der Schilddrüsenzytologie. Beispielsweise liegen zum statistischen Malignitätsrisiko der einzelnen Kategorien bislang nur limitierte Daten vor. Auch das klinische Management lässt sich in vielen Fällen weniger direkt aus der diagnostischen Kategorie ableiten, zumal die relevanten Entitäten sehr viel zahlreicher und heterogener als in der Schilddrüse sind.

Wichtig ist ferner, sich klarzumachen, dass alle zytologischen Diagnosesysteme nicht den kognitiven Prozess der (Differenzial-)Diagnose ersetzen können, sondern lediglich einen Standard darstellen, um die Ergebnisse dieses Prozesses zu kommunizieren. Anzumerken ist, dass wie auch in der Schilddrüsenzytologie davon abgeraten wird, die Nummern der einzelnen Kategorien zu verwenden, insbesondere wenn sie nicht von der jeweiligen verbalisierten Bezeichnung begleitet werden.

Diagnostik von Pankreaszysten – Berner Erfahrungen

Zystische Läsionen des Pankreas stellen eine besondere diagnostische Herausfor-

Pathologe 2019 · 40 (Suppl 3):S311–S315 <https://doi.org/10.1007/s00292-019-00697-4>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

E. Hewer

Zytologie des Pankreas – Morphologie und Zusatzmarker

Zusammenfassung

Hintergrund. In der stufenweisen Abklärung von Raumforderungen des Pankreas nimmt die Zytologie eine zentrale Rolle ein. Die Bürstenzytologie und ultraschallgesteuerte endoskopische Feinnadelpunktionen liefern Material für eine Diagnosestellung vor einer chirurgischen oder konservativen Therapie. Das Diagnosesystem der *Papanicolaou Society of Cytopathology* bildet einen konzeptuellen Rahmen für die Befundung dieser Proben. Eine besondere Herausforderung in der Zytologie des Pankreas sind zystische Läsionen, da diese oftmals rein zytomorphologisch nicht adäquat diagnostiziert werden können. Aus konzeptueller Sicht wegweisend ist die Einbindung nichtmorphologischer Methoden im *Papanicolaou Society System*: Laborchemische (CEA >192 ng/ml) und molekulare (*KRAS*- und/oder *GNAS*-Mutation) Befunde an der Zystenflüssigkeit sind Bestandteil der formalen diagnostischen Kriterien neoplastischer Zysten. **Ergebnisse.** Die Berner Erfahrungen zeigen, dass ein solcher integrativer Ansatz zu einem erheblichen Gewinn an diagnostischer

Aussagekraft führt. In einer Analyse von 88 Fällen konnte in 84 Fällen (95 %) adäquate DNA aus der Zystenflüssigkeit extrahiert werden. Pathogene Mutationen waren mittels Next Generation Sequencing in 48 Fällen (55 %) nachweisbar. Davon wäre in 35 Fällen (77 %) die Diagnose einer neoplastischen Zyste rein morphologisch nicht möglich gewesen.

Schlussfolgerung. Diese Erfahrungen eröffnen neue Perspektiven für die die Einbindung von Zusatztechniken an Stellen, wo die reine zytomorphologische Diagnostik an ihre Grenzen stößt. In diesem Sinne sollte die Liquid Biopsy nicht als Ersatz, sondern als Erweiterung der zytologischen Diagnostik gesehen werden, entsprechend dem Motto „Doing more with less“.

Schlüsselwörter

Carcinoembryonales Antigen · Endoskopische ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion · Hochdurchsatzsequenzierung · Liquid Biopsy · Pankreaszyste

Pancreatic cytology—morphology and ancillary markers

Abstract

Background. Cytology has a key role in the step-wise diagnostic approach to pancreatic mass lesions. Brush cytology and ultrasound-guided endoscopic fine-needle aspiration provide specimens for diagnosis prior to surgical or conservative therapy. The diagnostic system of the Papanicolaou Society of Cytopathology provides a conceptual framework for reporting these specimens. Cystic lesions represent a particular challenge in pancreatic cytology, as in many instances a purely morphological approach will not result in an adequate diagnostic interpretation. Noteworthy from a conceptual point of view is how the *Papanicolaou Society System* incorporates non-morphological methods: laboratory chemical (CEA >192 ng/ml) and molecular (*KRAS* and/or *GNAS* mutations) findings are part of the formal diagnostic criteria for neoplastic cysts. **Results.** The Bern experience shows that such an integrated approach results in

a significantly increased diagnostic yield. Among 83 samples analyzed, adequate DNA could be extracted in 79 samples (95%). Next generation sequencing identified pathogenic mutations in 46 cases (58%). Of these, in 35 (76%) a neoplastic cyst could not have been diagnosed by morphology alone.

Conclusion. These findings illustrate a new perspective for diagnostic situations, where morphology alone does allow for a sufficient diagnostic work-up. Along this line of thinking, liquid biopsy should not be regarded as a replacement, but rather an extension of the cytology's diagnostic armamentarium, according to the principle of “doing more with less.”

Keywords

Carcinoembryonic antigen · Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration · High-throughput nucleotide sequencing · Liquid biopsy · Pancreatic cyst

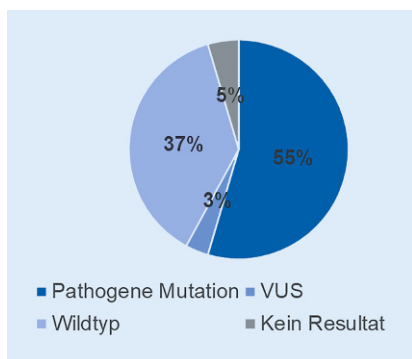


Abb. 1 ▲ Prozentuale Verteilung der Befunde an 88 konsekutiven molekular untersuchten Zystenflüssigkeiten. VUS Variante unbestimmter Signifikanz

derung dar. Es handelt sich um einen relativ häufigen bildgebenden Zufallsbefund. Nur ein kleiner Prozentsatz der zystischen Läsionen besitzt ein malignes Potenzial. Angesichts der ungünstigen Prognose fortgeschrittener Karzinome ist es jedoch wünschenswert, diese in einem möglichst frühen Stadium zu identifizieren. Bei größeren und/oder anderweitig bildgebend suspekten bzw. klinisch symptomatischen Zysten spielen hier die Endosonographie ggf. mit Zystenpunktion eine wichtige Rolle.

Die Aussagekraft einer alleinigen zytomorphologischen Diagnostik ist in diesem Kontext unbefriedigend, da der Inhalt neoplastischer Zysten zytologisch oftmals ausschließlich Makrophagen zeigt und somit als Pseudozyste unterdiagnostiziert würde. Aus diesem Grund akzeptiert das Papanicolaou-System nicht nur neoplastisches muzinöses Epithel bzw. Muzin als hinreichendes diagnostisches Kriterium für eine neoplastische Zyste, sondern auch laborchemische (CEA in der Zystenflüssigkeit >192 ng/ml) und molekulare (KRAS- und/oder GNAS-Mutation) Parameter. Konzeptuell bemerkenswert ist, dass damit die formale Diagnose eines neoplastischen Prozesses gestellt werden kann, ohne dass morphologisch Zellen des neoplastischen Prozesses nachweisbar sind. Man kann diesen diagnostischen Ansatz somit als eine spezielle Spielart der Liquid Biopsy auffassen, die das

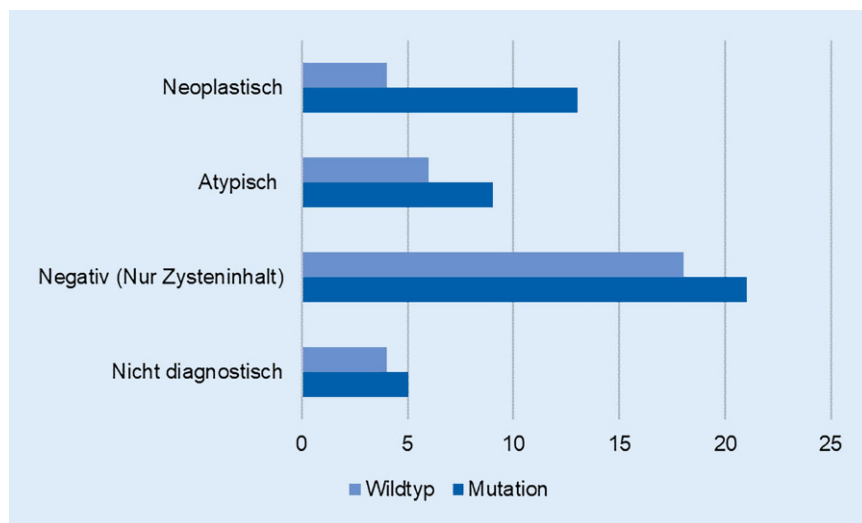


Abb. 2 ▲ Mutationsstatus, stratifiziert nach Zytomorphologie (absolute Zahlen)

Methodenspektrum der Zytologie auf interessante Weise ergänzt.

In einer Analyse des Berner Einsendegutes konnte in 84 von 88 konsekutiven Fällen (95%) adäquate DNA aus der Zystenflüssigkeit extrahiert und die genetische Analyse (Ion AmpliSeq™ Hotspot Cancer Panel, ThermoFisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) durchgeführt werden (■ **Abb. 1**). Mindestens eine pathogene Mutation war in 48 Fällen (55%) nachweisbar. Varianten unklarer Signifikanz (VUS) wurden in 3 Fällen (3%) gefunden; 33 Fälle zeigten eine Wildtypsequenz für alle untersuchten Gene (darunter *CTNNA1*, *GNAS*, *KRAS*, *PIK3CA*, *PTEN*, *TP53* und *VHL*).

In vielen Fällen waren pathogene Mutationen auch in Proben nachweisbar, die zytologisch entweder keine zellulären Bestandteile oder ausschließlich Makrophagen aufwiesen (■ **Abb. 2**). Auch in der Mehrzahl der zytomorphologisch als „atypisch“ klassifizierten Punktate (9 von 15; 60%) waren pathogene Mutationen nachweisbar, was in den betreffenden Fällen die neoplastische Natur der jeweiligen Läsion sicherte. Andererseits hätte eine rein molekulare Diagnostik 4 von 17 (24%) zytomorphologisch als neoplastisch klassifizierten Punktaten verpasst.

Das Mutationsspektrum ähnelte dem in der Literatur [6, 8] beschriebenen (■ **Abb. 3**). Mutationen in *KRAS* ($n = 32$) und *GNAS* ($n = 21$) traten am häufigsten auf. Daneben wurden mehrfach *VHL*-Mutationen – hinweisend auf ein

seröses Zystadenom – beobachtet, wobei teils auch zytomorphologisch ein seröses Zystadenom diagnostizierbar, in anderen Fällen jedoch zumindest der endosonographische Befund hiermit kompatibel war. Die beobachteten Allelfrequenzen für die Onkogene variierten zwischen 1,2 und 50%.

Immunzytochemische Zusatzuntersuchungen

Für immunzytochemische Untersuchungen bietet sich aufgrund der einfacheren Standardisierung insbesondere der Zellblock an. Nach unserer Erfahrung gewinnen routinierte Endoskopiker in aller Regel mehr als ausreichend Material für erforderliche Zusatzuntersuchungen. Am Institut für Pathologie der Universität Bern haben wir ein breites Spektrum an Markern erfolgreich verwendet. In aller Regel ist für die Färbungen an Zellblöcken keine Anpassung des üblichen für histologische Proben entwickelten Protokolls erforderlich. Wie generell im Fall von limitierten Proben ist jedoch eine gewisse Vorsicht bei der Interpretation der Befunde ratsam.

In ■ **Tab. 2** ist eine Auswahl von Markern aufgeführt, die das Potenzial haben, in diagnostisch problematischen Situationen zu einer spezifischen Diagnose zu führen. Erwähnenswert ist beispielsweise Sox-11, das kürzlich als Marker für SPT beschrieben wurde [3]. Eine Zusammenstellung aller potenziell nützlichen

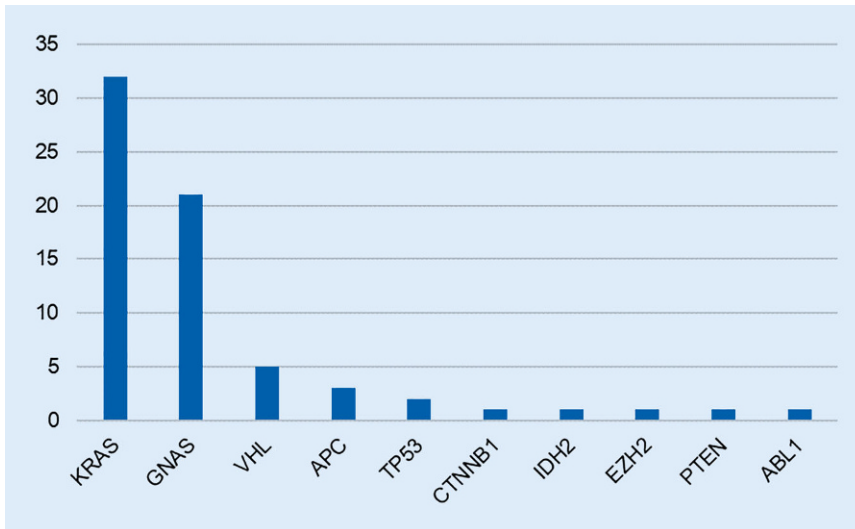


Abb. 3 ▲ Häufigkeit in der Zystenflüssigkeit nachgewiesener Mutationen (absolute Anzahl)

diagnostischen, prognostischen und prädiktiven Marker aufzuführen, würde den Rahmen dieser Arbeit übersteigen. Wie in anderen Organsystemen auch sollte eine Reihe potenzieller Fallstricke berücksichtigt werden, so ist z. B. eine alleinige die Expression von Synaptophysin nicht spezifisch für neuroendokrine Tumoren, sondern kann auch in SPT und Azinuszellkarzinomen beobachtet werden.

Zusatzuntersuchungen im Fall zytologischer Atypien

Eine häufige diagnostisch problematische Situation besteht in einer „atypischen“ Zytologie im Kontext eines geringen oder moderaten klinischen Malignomverdachts. Typischerweise handelt es sich um Fälle, bei denen differenzialdiagnostisch ein duktales Adenokarzinom in Betracht kommt. Der Nutzen immunzytochemischer Zusatzuntersuchungen ist in diesem Kontext mit Ausnahme von SMAD4 gering. Nicht selten wird die Interpretation durch einen Stent zusätzlich erschwert, da dieser erhebliche zytologische Veränderungen induzieren kann.

Neuere Studien legen nahe, dass in diesem Kontext molekulare Zusatzuntersuchungen ein erhebliches Potenzial besitzen könnten. In der Vergangenheit wurde eine Reihe von Studien zur Anwendung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (meist UroVysion™, Ab-

bott, Abbott Park, IL, USA) publiziert, die mehrheitlich eine hohe Spezifität aber limitierte Sensitivität zeigten. Im Gegensatz dazu legen mehrere neuere Studien nahe, dass Next Generation Sequencing eine gute Sensitivität mit einer hohen Spezifität verbinden könnte [2, 4, 7].

Fazit für die Praxis

- Das Klassifikationssystem der *Papanicolaou Society of Cytopathology* ist eine hilfreiche und praktikable Grundlage für Kommunikation von Befunden.
- Das hierzu erschienene Buch ist eine nützliche Informationsquelle, selbst wenn man die Klassifikation nicht verwendet.
- Die Morphologie steht im Zentrum der diagnostischen Beurteilung. Zusatzuntersuchungen haben jedoch insbesondere bei unsicheren Befunden, zur Typisierung von Tumoren und im Rahmen der integrativen Diagnostik von Pankreaszysten ein großes Potenzial.
- Die Diagnostik von Pankreaszysten ist konzeptuell interessant bezüglich Integration von Morphologie, Laborchemie und Genetik.
- Sie stellt eine Chance dar, eine spezielle Variante von Liquid Biopsy in unsere Praxis zu integrieren.

- Die Rolle der Zytologie beginnt bereits bei der adäquaten Triage des Probenmaterials.

Korrespondenzadresse



Dr. med. E. Hewer, Fiac
 Institut für Pathologie,
 Universität Bern
 Murtenstraße 31, 3008 Bern,
 Schweiz
 ekkehard.hewer@
 pathology.unibe.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Hewer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen oder an menschlichem Gewebe wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. Ali SZ, Cibas ES (2018) The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology
2. Dudley JC, Zheng Z, McDonald T et al (2016) Next-generation sequencing and fluorescence in situ hybridization have comparable performance characteristics in the analysis of pancreaticobiliary brushings for malignancy. *J Mol Diagn* 18:124–130
3. Foo WC, Harrison G, Zhang X (2017) Immunocytochemistry for SOX-11 and TFE3 as diagnostic markers for solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas in FNA biopsies. *Cancer Cytopathol* 125:831–837
4. Layfield L (2019) Role of Ancillary Techniques in Biliary Cytopathology Specimens. *Acta Cytol* 23:1–7
5. Pitman MB, Layfield LJ (2015) The Papanicolaou Society of Cytopathology system for reporting pancreaticobiliary cytology: definitions, criteria and explanatory notes
6. Rosenbaum MW, Jones M, Dudley JC et al (2017) Next-generation sequencing adds value to the preoperative diagnosis of pancreatic cysts. *Cancer Cytopathol* 125:41–47
7. Sibinga Mulder BG, Mieog JS, Handgraaf HJ et al (2017) Targeted next-generation sequencing of FNA-derived DNA in pancreatic cancer. *J Clin Pathol* 70:174–178
8. Singhi AD, Mcgrath K, Brand RE et al (2018) Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut* 67:2131–2141