

**Aus dem Institut für Tierpathologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Tumoren des feline Pankreas:
Ihre detaillierte histopathologische Charakterisierung und ihr
Einfluss auf die feline pankreasspezifische Lipase**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Katrin Törner
Tierärztin aus Heidelberg**

**Berlin 2020
Journal-Nr.: 4210**

Aus dem Institut für Tierpathologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Tumoren des feline Pankreas:
Ihre detaillierte histopathologische Charakterisierung und ihr Einfluss auf die feline
pankreasspezifische Lipase**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Karin Törner
Tierärztin aus Heidelberg

Berlin 2020
Journal-Nr.: 4210

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Robert Klopffleisch
Zweite Gutachterin:	PD Dr. Heike Aupperle-Lellbach
Dritte Gutachterin:	Univ.-Prof. Dr. Barbara Kohn

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

cats, pancreas, pancreatitis, pancreatic diseases, neoplasms, histopathology, triacylglycerol
lipase

Tag der Promotion: 17.06.2020

Anfertigung bei Laboklin GmbH & Co. KG, Bad Kissingen

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	1
2. LITERATURÜBERSICHT	2
2.1. Pankreaserkrankungen der Katze	2
2.1.1. Rasseprädispositionen, Risikofaktoren, Häufigkeit, Prognose	2
2.1.2. Klinisches Erscheinungsbild	5
2.1.3. Diagnostik	5
2.1.3.1. Bildgebende Verfahren.....	5
2.1.3.2. Blutparameter	6
2.1.3.3. Makroskopie, Histologie und Zytologie	9
2.1.3.3.1. Pankreatitis	10
2.1.3.3.2. Tumorähnliche Läsionen	11
2.1.3.3.3. Tumoren.....	12
2.1.3.3.4. Exokrine Pankreasinsuffizienz.....	14
2.1.3.4. Immunhistologie	14
2.1.3.5. Genetische Analyse	15
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	16
3.1. Ziele und Fragestellungen der durchgeführten Untersuchungen	16
3.2. Zusammenstellung der eigenen Publikationen	17
3.2.1. Studie 1: Primary solid and cystic tumours of the exocrine pancreas in cats ...	18
3.2.2. Studie 2: Histopathology and feline pancreatic lipase immunoreactivity in inflammatory, hyperplastic and neoplastic pancreatic diseases in cats	34
4. DISKUSSION	52
4.1. Untersuchungsgut, Klassifikationsschemata, Limitationen.....	52
4.2. Erkenntnisse zum Vorkommen von Pankreastumoren	55
4.3. Erkenntnisse zum Einfluss von Pankreastumoren auf den Parameter fPLI	57
4.4. Schlussfolgerungen, Ausblick.....	59
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	62
6. SUMMARY	64
7. LITERATURVERZEICHNIS	66
8. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	80
9. DANKSAGUNG.....	82
10. ERKLÄRUNG ZU INTERESSENSKONFLIKTEN.....	83
11. SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	84

LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CA	Karzinom
CA19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
DGGR-Lipase	1,2-o-Dilauryl-Rac-Glycero-3-Glutarat-(6'-Methylresorufin) Ester-Lipase
DiD	Dickdarm
DLH	Domestic Longhair
DMH	Domestic Middlehair
DSH	Domestic Shorthair
DüD	Dünndarm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
et al.	und Mitarbeiter
fPLI	feline Pankreaslipase Immunreaktivität
fTLI	feline Trypsin-ähnliche Immunreaktivität
ggr.	geringgradig
hgr.	hochgradig
IPMN	intraduktal papillär muzinöse Neoplasie
kA	keine Angaben
LK	Lymphknoten
M	männlich
MCN	muzinöse zystische Neoplasie
mgr.	mittelgradig
MK	männlich kastriert

n	Stichprobenumfang
RIA	Radioimmunassay
SAA	Serum Amyloid A
Tab.	Tabelle
W	weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WK	weiblich kastriert

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Überblick über feline primäre Pankreastumoren in der Literatur	4
Tab. 2: Literaturübersicht von Spezifität und Sensitivität verschiedener feliner Pankreatitis-Parameter	9

1. EINLEITUNG

Pankreaserkrankungen der Katze sind sehr vielfältig. Dabei ist die feline Pankreatitis am häufigsten und klinisch besonders relevant. Noduläre Hyperplasien sind oft ein Zufallsbefund bei älteren Katzen, weil sie in der Regel keine klinischen Symptome verursachen. Im Gegensatz dazu kommen Pankreastumoren oder Pankreasinsuffizienzen nur selten vor.

Katzen mit Pankreaserkrankungen zeigen meist unspezifische klinische Symptome. Auch sonographische Befunde des Pankreas sind nicht immer eindeutig und können insbesondere die Frage der Dignität von Tumoren in den meisten Fällen nicht beantworten. Die Histopathologie ist vor allem in der Tumordiagnostik die einzige Methode, die eine sichere und detaillierte Diagnose liefern kann und wird als Goldstandard angesehen. Sie wird jedoch häufig nicht durchgeführt, da die Probenentnahme invasiv ist und Komplikationen gefürchtet werden. Neben den soliden Pankreastumoren sind beim Menschen auch zystische Neoplasien bekannt. Diese sind bei der Katze lediglich mit einem Fallbericht und einer Poster-Veröffentlichung beschrieben. Somit steht bei einer zystischen Masse im Abdomen sicherlich nicht immer ein Pankreastumor auf der Liste der Differentialdiagnosen.

Labordiagnostisch wird vor allem die feline Pankreaslipase Immunreaktivität (fPLI) zum Nachweis einer Pankreatitis herangezogen. Bislang ist jedoch wenig erforscht, wie sich dieser Parameter bei neoplastischen oder nodulär hyperplastischen Veränderungen des Pankreas verhält.

Es stehen also mehrere Methoden für die Diagnose einer Pankreaserkrankung der Katze zur Verfügung. Da die klinischen Symptome jedoch unspezifisch sind, jede Methode ihre Einschränkungen hat und feline Pankreastumoren kaum erforscht sind, ist eine Diagnosefindung in vielen Fällen aufwändig.

Ziel der durchgeführten Untersuchungen von Studie 1 ist eine detaillierte makroskopische und histologische Beschreibung der feline exokrinen Pankreastumoren mit besonderer Berücksichtigung der für Katzen bislang sehr wenig beschriebenen zystischen Pankreastumoren.

Ziel der zweiten Studie ist die Beurteilung des Einflusses von histologisch verifizierten Pankreastumoren, nodulären Hyperplasien und Pankreatitiden auf den Parameter fPLI.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Pankreaserkrankungen der Katze

2.1.1. Rasseprädispositionen, Risikofaktoren, Häufigkeit, Prognose

Im Allgemeinen werden eher ältere Katzen mit Pankreaserkrankungen vorstellig (HECHT et al. 2006, DE COCK et al. 2007). Im Gegensatz zum Hund, bei dem Rasseprädispositionen für Pankreatitiden zum Beispiel bei Terriern (HESS et al. 1999), Cavalier King Charles Spaniels (WATSON et al. 2007, WATSON et al. 2010, WATSON et al. 2011) und bei vom amerikanischen Kennel Club klassifizierten Toy-Rassen (BOSTROM et al. 2013) publiziert wurden, gibt es für die Katze keine entsprechenden Angaben zur Häufigkeit von betroffenen Rassen.

Zu den Risikofaktoren einer felinen Pankreatitis zählen unter anderem Hyperkalzämie (FRICK et al. 1990, NIVY et al. 2018), Trauma (SCHAER 1991, ZIMMERMANN et al. 2013, NIVY et al. 2018), Anästhesie (NIVY et al. 2018), Infektionen (WEISS und SCOTT 1981, DUBEY und CARPENTER 1993, VYHNAL et al. 2008), Pankreatolithiasis (BAILIFF et al. 2004) und eine Organophosphat-Vergiftung (HILL und VAN WINKLE 1993, NIVY et al. 2018). Die meisten Pankreatitiden entstehen jedoch idiopathisch (MANSFIELD und JONES 2001a, XENOULIS und STEINER 2008). Beim Hund werden Adipositas, Medikamente und Operationen als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pankreatitis genannt (FRICK et al. 1987, HESS et al. 1999, GASKILL und CRIBB 2000, TREPANIER 2004, LEM et al. 2008). Beim Menschen sind unter anderem der genetische Hintergrund (HRUBAN et al. 2010), Alkohol, Medikamente und Zigaretten als prädisponierende bzw. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pankreatitis oder eines Pankreastumors beschrieben (RAIMONDI et al. 2010, CANNISTRA et al. 2015).

Negativ prognostische Faktoren für den Verlauf einer felinen Pankreatitis sind unter anderem hochgradige Dyspnoe, die Dauer der klinischen Symptome, Anorexie über den Zeitraum des Klinikaufenthaltes, Gewichtsverlust, Hypothermie, Hyperkalämie, Hypokalzämie oder ein erhöhter fPLI-Wert (KIMMEL et al. 2001, STOCKHAUS et al. 2013, DIAS und CARREIRA 2015, NIVY et al. 2018).

Frühere Studien beschreiben Sterblichkeitsraten von 80 % (n = 5, AKOL et al. 1993) bzw. 41 % (n = 46, KIMMEL et al. 2001) für Katzen mit akuter Pankreatitis, jedoch hat sich seither die Diagnostik verbessert und damit auch die Zeit bis zum Beginn der Therapie verkürzt. In neueren Studien liegt die Sterblichkeitsrate bereits niedriger zwischen 22 % und 33 % ohne

Unterscheidung von akuter und chronischer Pankreatitis (STOCKHAUS et al. 2013, MOSER et al. 2018, NIVY et al. 2018). Eine Studie beschreibt sogar nur eine Sterblichkeitsrate von 9 % bei Katzen mit akuter Pankreatitis (KLAUS et al. 2009).

Da noduläre Hyperplasien im Pankreas in der Regel keine Symptome verursachen, sind sie ein häufiger Zufallsbefund bei älteren Katzen (HEAD et al. 2003).

Beim Menschen ist die globale Inzidenz von Pankreastumoren gering: 8,2 / 100.000 Männern und 5,4 / 100.000 Frauen (JEMAL et al. 2011). In einer veterinärmedizinischen Studie wurden 12,6 / 100.000 Katzen und 17,8 / 100.000 Hunde mit einem primären Pankreaskarzinom diagnostiziert (PRIESTER 1974). Das Pankreaskarzinom stellt sowohl bei den Haustieren (KIRCHER und NIELSEN 1976, STEINER et al. 1999, HEAD et al. 2003, JUBB und STENT 2016, MUNDAY et al. 2017) als auch beim Menschen (BOSMANN et al. 2010) die häufigste Neoplasie des Pankreas dar.

Es gibt nur wenige Publikationen zu felinen Pankreastumoren, die zudem alle relativ geringe Fallzahlen aufweisen (Tab. 1). KIRCHER und NIELSEN (1976) geben lediglich eine Gesamtzahl (n = 55) der untersuchten Tiere an, ohne weitere Angaben zur Anzahl der einzelnen Tierarten oder Diagnosen. Außerdem gibt es eine exotische Fallbeschreibung eines Pankreaskarzinoms bei einem sibirischen Tiger (*Panthera tigris altaica*) (GOMBAC et al. 2015).

Überlebenszeiten für Katzen mit Pankreastumoren sind nur selten beschrieben und wenn, dann sind sie sehr variabel (Tab. 1). Die Katzen werden oft erst vorstellig, wenn schon Metastasen vorhanden oder die Tumoren bereits inoperabel sind. Die größte veröffentlichte Studie (34 Pankreaskarzinome) beschreibt eine durchschnittliche Überlebenszeit von 97 Tagen ohne und 165 Tagen mit chirurgischer Behandlung oder Chemotherapie (LINDERMAN et al. 2013). Eine weitere Studie (8 Pankreaskarzinome und 2 Pankreasadenome) stellt eine maximale Überlebenszeit von sieben Tagen nach Diagnosestellung fest (SEAMAN 2004). Zwei neuere Studien finden etwas längere Überlebenszeiten: 317 Tage nach chirurgischer Entfernung des Pankreaskarzinoms (n = 9, NICOLETTI et al. 2018) und 792 Tage nach Chemotherapie (n = 1, DEDEAUX et al. 2018).

Tab. 1: Überblick über feline primäre Pankreastumoren in der Literatur

Studie	Rasse	Alter (Jahre)	Geschlecht	Histologische Tumordiagnosen	Metastasen	Überlebenszeit (Tage)
PRIESTER 1974	7 DSH, 1 Siam, 1 Perser	2–19	4 M, 5 W	9 PankreasCA	kA	kA
KIRCHER & NIELSEN 1976	55 Fälle ohne Rasseangaben	kA	kA	kA	kA	kA
BENNETT et al. 2001	5 DSH	10 (5–17)	4 MK, 1 WK	5 PankreasCA	4 Katzen: LK, Leber, Milz, DüD, DiD, Lunge, Herz	kA
SEAMAN 2004	5 DSH, 3 DLH, 1 Siam, 1 Perser	11 (4–20)	5 MK, 1 M, 4 WK	8 PankreasCA, 2 Adenome	4 Katzen: LK, Leber, DüD, Lunge, Herz, Diaphragma	Maximal 7 Tage
HECHT et al. 2007	10 DSH, 2 DLH, 1 Maine Coon, 1 Mix	12 (3–18)	5 MK, 9 WK	11 PankreasCA, (+ 1 PlattenepithelCA, 1 Lymphosarkom, 1 Lymphangiosarkom)	1 Katze: Leber	kA
LINDERMAN et al. 2013	21 DSH, 4 DLH, 4 Maine Coon, 1 Colourpoint, 1 Bengale, 1 Norwegische Waldkatze, 1 Perser, 1 DMH	12 (4–19)	20 MK, 14 WK	34 PankreasCA	kA	97 ohne Therapie 165 mit chirurgischer Behandlung oder Chemotherapie
BORSCHENSKY et al. 2014	19 DSH	12 (7–14)	3 MK, 3 M, 8 WK, 2 W, 3 KA	14 PankreasCA (11 solide, 3 zystische), 5 zystische Pankreasadenome	kA	kA
YOSHIMURA et al. 2015	1 Mix	11	W	Zystisches Pankreasadenom	Keine	kA
GOMBAC et al. 2015	1 sibirischer Tiger (<i>Panthera tigris altaica</i>)	18	M	PankreasCA	Leber, DüD, Mesenterium	kA
NICOLETTI et al. 2018	5 DSH, 2 DLH, 1 Perser, 1 Sphinx	12 (10–14)	4 MK, 5 WK	9 PankreasCA	kA	317 mit chirurgischer Therapie
DEDEAUX et al. 2018	1 DSH	11	WK	PankreasCA	Omentum	792 mit Chemotherapie

Legende: CA: Karzinom; DiD: Dickdarm; DLH: Domestic Longhair; DMH: Domestic Middlehair; DSH: Domestic Shorthair; DüD: Dünndarm; kA: keine Angaben; LK: Lymphknoten; M: männlich; MK: männlich kastriert; W: weiblich; WK: weiblich kastriert

2.1.2. Klinisches Erscheinungsbild

Die klinischen Erscheinungsbilder einer Pankreatitis bzw. eines Pankreastumors sind bei Katzen meist nicht voneinander abgrenzbar und sehr unspezifisch (ZORAN 2006, LINDERMAN et al. 2013). Zu den Symptomen zählen unter anderem Lethargie, Anorexie, Dehydratation, Hypothermie, Erbrechen, Gewichtsverlust, Ikterus und abdominale Dolenz (HILL und VAN WINKLE 1993, KIMMEL et al. 2001, MANSFIELD und JONES 2001a,b, FERRERI et al. 2003, ARMSTRONG und WILLIAMS 2012, MOSER et al. 2018, NIVY et al. 2018).

2.1.3. Diagnostik

Da sich das klinische Erscheinungsbild bei feline Pancreaserkrankungen in der Regel so unspezifisch darstellt, sind häufig weiterführende Untersuchungen indiziert. Meist ist eine Kombination von klinischem Erscheinungsbild, bildgebenden Verfahren, Blutparametern und zytologischer oder histologischer Untersuchung zur Diagnosefindung unumgänglich (ZORAN 2006, XENOULIS et al. 2008, ARMSTRONG und WILLIAMS 2012, BAZELLE und WATSON 2014).

2.1.3.1. Bildgebende Verfahren

Der abdominale Ultraschall ist eine gängige Methode, auch für die Beurteilung des Pankreas. Häufige Befunde bei Pancreaserkrankungen sind diffuse Hypo-, Hyper- oder Heteroechogenität, Vergrößerung des Pankreas, irreguläre Grenzen, Noduli, Massen, Pseudozysten oder Abszesse (HECHT und HENRY 2007, MOSER et al. 2018, NIVY et al. 2018). Begleitend können unter anderem ein hyperechogenes angrenzendes Mesenterium, Aszites, Lymphknotenvergrößerungen oder eine extrahepatische Gallengangsobstruktion gefunden werden (HECHT und HENRY 2007, MOSER et al. 2018, NIVY et al. 2018). Auch die Größe der Veränderungen kann relevante Hinweise bringen. So sprechen Noduli bis zu 1 cm eher für eine noduläre Hyperplasie und Massen über 2 cm eher für eine maligne Neoplasie (HECHT et al. 2007). Bei einer Pankreatitis können jedoch auch Umfangsvermehrungen gefunden werden, genauso wie bei einer malignen Neoplasie auch diffuse Veränderungen gefunden werden können (HECHT et al. 2007). Dementsprechend können bei einer Pankreatitis sowohl falsch-positive, als auch falsch-negative sonographische

Ergebnisse diagnostiziert werden (XENOULIS 2015). Die Sensitivität wird sicherlich durch die Qualität des Ultraschallgeräts und die Erfahrung des Tierarztes beeinflusst und wird sehr variabel zwischen 11 und 84 % angegeben (GERHARDT et al. 2001, SAUNDERS et al. 2002, FORMAN et al. 2004, HECHT und HENRY 2007, ARMSTRONG und WILLIAMS 2012, WILLIAMS et al. 2013, ZIMMERMANN et al. 2013, BAZELLE und WATSON 2014, MOSER et al. 2018).

Mittels Kontrast-Doppler-Ultraschall wurde ein signifikanter Unterschied in der Vaskularität und dem Blutvolumen zwischen gesunden Katzen und Katzen mit einer Pankreaserkrankung wie einer nodulären Hyperplasie, einer eitrigen oder gemischten Pankreatitis oder einem Pankreastumor gefunden (RADEMACHER et al. 2008).

Die Computertomographie scheint bislang kein sinnvolles Diagnostikum für feline Pankreaserkrankungen zu sein. Bei nur zwei von zehn Katzen mit chronischer oder chronisch-aktiver Pankreatitis konnten mittels Kontrast-Computertomographie entsprechende Veränderungen dargestellt werden (FORMAN et al. 2004).

Erste Ergebnisse der Magnetresonanztomographie sind allerdings vielversprechend. Bei neun von zehn Katzen mit Verdacht auf Pankreatitis und / oder Cholangitis war das Pankreasparenchym ohne Kontrastmittel hypointens in der T1- und hyperintens in der T2 Gewichtung (MAROLF et al. 2013). Beim Menschen werden insbesondere für die Suche nach Metastasen häufig Computertomographie und Magnetresonanztomographie verwendet (CANNISTRA et al. 2015).

2.1.3.2. Blutparameter

Blutuntersuchungen sind generell ein elementarer Bestandteil in der human- und veterinärmedizinischen Diagnostik. Bei Pankreaserkrankungen korrelieren deren Befunde jedoch nicht in allen Fällen gut mit histopathologischen Ergebnissen (FORMAN et al. 2004, XENOULIS et al. 2008). Dieser Umstand erschwert maßgeblich die Diagnosefindung.

Das exokrine Pankreas produziert ein Verdauungsssekret, das Zymogene, aktive Enzyme und schützende Proteine beinhaltet (WOLFFRAM und SCHARRER 2010). Zymogene sind Verdauungsenzyme, die vor allem zum Schutz des eigenen Gewebes als inaktive Vorstufen sezerniert und erst im Darm aktiviert werden. Zu den aktiven Enzymen zählen zum Beispiel die α -Amylase und Lipasen, inklusive der Pankreaslipase. Werden die Verdauungsenzyme

bereits im Pankreas aktiviert, wie zum Beispiel bei einer Pankreatitis, kommt es zur Selbstverdauung und Zerstörung dieses Gewebes und somit wiederum zur vermehrten Freisetzung der Zymogengranula (WOLFFRAM und SCHARRER 2010). Zur Diagnostik einer Pankreatitis wurden dementsprechend Tests auf die Bestandteile des Pankreassekrets entwickelt, die sich auch im Blut anreichern. Eine alleinige Pankreasdiagnostik mittels unspezifischer Lipase oder Amylase wird allerdings nicht empfohlen (HILL und VAN WINKLE 1993, SIMPSON et al. 1994, LIDBURY und SUCHUDOLSKI 2016).

Vor einigen Jahren wurde zunächst ein Radioimmunoassay (RIA) (FORMAN et al. 2004, STEINER et al. 2004) und später ein Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) (FORMAN et al. 2009) für die Detektion der spezifischen Pankreaslipase entwickelt, die als spezifischster und sensitivster Blutparameter angesehen wird. Ein fPLI-Wert unter 3,5 µg/l wird als physiologisch angesehen und ein Wert über 5,4 µg/l deutet auf eine Pankreatitis hin. Liegt der Wert im Graubereich dazwischen, sollten eine Kontrolltestung und / oder weiterführende Untersuchungen wie zum Beispiel eine Sonographie herangezogen werden (WILLIAMS et al. 2013). Die initial gemessene Höhe des fPLI-Wertes erweist sich des Weiteren als negativ prognostischer Faktor (STOCKHAUS et al. 2013, MOSER et al. 2018). Jedoch sollte bei diesem Parameter auch eine biologische Variation des Einzeltiers bedacht werden (COHN-URBACH et al. 2017). Beim Hund kann die Untersuchung der Pankreaslipase, aber auch der allgemeinen Lipase und der α -Amylase in Aszites bei der Diagnostik einer Pankreatitis hilfreich sein (CHARTIER et al. 2014).

Seit einigen Jahren wird als Ersatz für die recht unspezifische 1,2-Diglycerid-Lipase auch die 1,2-o-Dilauryl-Rac-Glycero-3-Glutarat-(6'-Methylresorufin) Ester-Lipase (DGGR-Lipase) im Serum zur Pankreatitis-Diagnostik herangezogen. Studien haben eine gute Korrelation der Konzentration der DGGR-Lipase mit dem fPLI-Wert nachgewiesen (OPPLIGER et al. 2013, LIDBURY und SUCHODOLSKI 2016, OPPLIGER 2016).

Darüber hinaus steht der Parameter feline Trypsin-ähnliche Immunoreaktivität (fTLI) zur Verfügung. Dieser wird standardmäßig zur Diagnostik einer Pankreasinsuffizienz verwendet. Besonders hohe Werte können allerdings auch auf eine Pankreatitis hindeuten, jedoch mit niedriger Spezifität und Sensitivität (SWIFT et al. 2000, GERHARDT et al. 2001, FORMAN et al. 2004). In Tabelle 2 sind die unterschiedlichen Spezifitäten und Sensitivitäten von drei pankreasspezifischen Laborparametern aufgeführt.

In der Humanmedizin hilft die Messung der pankreatischen Enzyme Amylase und Lipase nicht bei der Unterscheidung von tubulären Karzinomen und chronischen Pankreatitiden oder muzinösen zystischen Läsionen (PEZZILLI et al. 2016). Bei humanen azinären Karzinomen kann die Serum-Lipase bei der Diagnose und dem Monitoring jedoch hilfreich sein (KRUGER

et al. 2016). Diese Parameter kommen bei der Diagnostik von humanen Pankreastumoren allerdings nur bedingt zum Einsatz, da beim Menschen überwiegend tubuläre Karzinome vorkommen (BOSMANN et al. 2010) und azinäre maligne Neoplasien nur selten diagnostiziert werden (WANG et al. 2016).

Als major Akute-Phase-Protein der Katze kann auch der unspezifische Entzündungsmarker Serum Amyloid A (SAA) zur Diagnostik einer Pankreatitis herangezogen werden. Er kann insbesondere bei der Therapiekontrolle hilfreich sein (TAMAMOTO et al. 2009). Beim Hund (NAKAMURA et al. 2000, MANSFIELD et al. 2008, SATO et al. 2017) und auch beim Menschen (VIEDMA et al. 1994, UCHIKOV et al. 2000) ist vor allem das C-reaktive Protein (CRP) für die Prognose wichtig.

Tab. 2: Literaturübersicht von Spezifität und Sensitivität verschiedener feliner Pankreatitis-Parameter

Studie	Tierzahl	Histologie	Spezifität	Sensitivität
OPPLIGER et al. 2016	60	Ja	fPLI (ELISA) 69 % (lymphozytäre Pankreatitis < 10 % in der Histologie zählt als normal)	fPLI (ELISA): 61,1 % (lymphozytäre Pankreatitis < 10 % in der Histologie zählt als normal)
			DGGR-Lipase: 78,6 %	DGGR-Lipase: 66,7 %
OPPLIGER et al. 2013	31	Ja	fPLI (ELISA): 63 %	fPLI (ELISA): 57 % (100 % akute Pankreatitis, 47 % chronische Pankreatitis)
			DGGR-Lipase: 63 %	DGGR-Lipase: 48 %
FORMAN et al. 2009	182	Nein	fPLI (ELISA): 82 %	fPLI (ELISA): 79 %
FORMAN et al. 2004	21	Ja	fPLI (RIA): 91 %	fPLI (RIA): 67 % (100 % mgr. – hgr. Pankreatitis, 54 % ggr. Pankreatitis)
			fTLI: 82 %	fTLI: 28 % (80 % mgr. – hgr. Pankreatitis, 8 % ggr. Pankreatitis)
GERHARDT et al. 2001	21	Nein	Keine Angaben	fTLI 86 % (cut-off 49 µg/l) 33 % (cut-off 100 µg/l)
SWIFT et al. 2000	28	ja	fTLI: 57 %	fTLI: 36 % (cut-off 82 µg/l)

Legende: DGGR-Lipase: 1,2-o-Dilauryl-Rac-Glycero-3-Glutarat-(6'-Methylresorufin) Ester-Lipase; ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay; fPLI: feline Pankreaslipase Immunreaktivität; fTLI: feline Trypsin-ähnliche Immunreaktivität; ggr.: geringgradig; hgr.: hochgradig; mgr.: mittelgradig; RIA: Radioimmunassay

2.1.3.3. Makroskopie, Histologie und Zytologie

Das Pankreas der Katze liegt im Abdomen mit seinem linken Schenkel der Milz und seinem rechten Schenkel dem Duodenum an. Diese Lobi sind wiederum in kleinere Lobuli unterteilt (KÖNIG et al. 2009). Das Gewebe enthält generell in einen endogenen und einen exogenen Anteil (WOLFFRAM und SCHARRER 2010). Während der endogene Teil aus Inselzellen

besteht und vor allem für die Insulin- und Glukagon-Produktion zuständig ist, umfasst das exokrine Pankreas die Pankreassekret-produzierenden Azinuszellen (WOLFFRAM und SCHARRER 2010). Histologisch sind diese Zellen pyramidenförmig, besitzen basal einen runden Zellkern und apikal Zytoplasma, das die Zymogengranula enthält. Angeordnet sind die Zellen als Azini (WOLFFRAM und SCHARRER 2010).

Die Histopathologie wird als Goldstandard angesehen und kann trotz der vielen diagnostischen Möglichkeiten bislang als einzige eine detaillierte und gesicherte Diagnose von feline Pankreaserkrankungen liefern. Diese invasive Methode steht jedoch im Verdacht, durch den Gewebeschaden selbst eine Pankreatitis zu induzieren (BENNETT et al. 2001, LIDBURY und SUCHODOLSKI 2016). Andere Studien empfehlen bei nicht erklärbarer Anorexie, erhöhten Lipase-Werten und passender Makroskopie dennoch die Entnahme von Pankreasbiopsien und beschreiben ein relativ geringes Risiko, dadurch eine Pankreaserkrankung zu verursachen (WEBB und TROTT 2008, PRATSCHKE et al. 2015). Auch der fPLI-Wert wird nicht maßgeblich beeinflusst (COSFORD et al. 2010). Wenn jedoch keine größeren Läsionen sichtbar sind, kann eine Biopsie aufgrund ihrer geringen Größe unter Umständen relevante Lokalisationen verpassen (STEINER 2003).

Auch eine zytologische Untersuchung mittels ultraschallgeführter Feinnadelaspiration kann für die Identifizierung von Pankreaserkrankungen hilfreich sein (BJORNEBY und KARI 2002, CRAIN et al. 2015). Im Rahmen einer Studie zur Diagnostik von Pankreaskarzinomen war eine Diagnose in acht von zehn Fällen möglich (BENNETT et al. 2001). Jedoch sind in einer anderen Studie lediglich neun von 19 Proben diagnostisch (RADEMACHER et al. 2008). CRAIN et al. (2015) finden eine Korrelation von 86 % zwischen Zytologie und Histologie. Es gilt auch zu beachten, dass immer nur ein positiver zytologischer Befund beweisend ist und ein negativer Befund eine Pankreaserkrankung nicht ausschließt (RAUT et al. 2003).

2.1.3.3.1. Pankreatitis

Nachdem 2006 ein Beurteilungsschema für die kanine Pankreatitis veröffentlicht wurde (NEWMAN et al. 2006), publizierten DE COCK et al. (2007) kurz darauf einen Leitfaden für die histologische Beurteilung der feline Pankreatitis. Die akute Pankreatitis ist durch die Gewebeinfiltration von neutrophilen Granulozyten und Pankreas- oder Fettgewebsnekrose charakterisiert. Die chronische Pankreatitis zeigt eine lymphoplasmazelluläre Gewebsinfiltration, Fibrose und Atrophie (DE COCK et al. 2007). Eine ältere Studie über die

akute feline Pankreatitis differenziert die akute nekrotisierende von der akuten eitrigen Pankreatitis, wobei nur die erstere Fettgewebnekrosen aufweist (HILL und WINKLE 1993). Jedoch werden in die Gruppe der akuten nekrotisierenden Pankreatitis auch Katzen mit gleichzeitigen chronischen Veränderungen wie Fibrose oder lymphoplasmazellulärer Gewebsinfiltration mit eingeschlossen (HILL und WINKLE 1993). Makroskopisch stellen sich Fettgewebnekrosen in der Laparotomie typischerweise als weiße feste Herde dar. Histologisch finden sich schollige Massen in den Fettzellen. Bei einer akuten Pankreatitis kommt es zu einer enzymatisch bedingten Kolliquationsnekrose des Fettgewebes, bedingt zum Beispiel durch die vom Pankreas in aktiver Form sezernierten Lipasen (WOLFFRAM und SCHARRER 2010).

Bei gastrointestinalen Erkrankungen, wie beispielsweise Enteritis, feline infektiöse Peritonitis, Lymphom oder anderen gastrointestinalen Tumoren, sind die histologischen Veränderungen häufig nur fokal und vor allem im linken Pankreasschenkels deutlicher (DE COCK et al. 2007). Trotz unauffälligem histologischem Befund ist somit eine Pankreatitis an einer anderen Lokalisation nicht auszuschließen (STEINER 2003).

2.1.3.3.2. Tumorähnliche Läsionen

Noduläre Hyperplasien sind kleine Umfangsvermehrungen < 1 cm, die meist keine klinische Relevanz besitzen und häufige Zufallsbefunde insbesondere bei älteren Tieren darstellen (DE COCK et al. 2007, HECHT et al. 2007). Sie zeigen histologisch eine azinäre Struktur, sind nicht bekapselt und komprimieren das umliegende Gewebe nicht.

Auch eine ektopische Milz ist meist ein Zufallsbefund. Bei 24 von 540 Katzen, von denen routinemäßig Pankreasgewebe zu LABOKLIN GmbH & Co. KG geschickt wurde, konnte ektopisches Milzgewebe gefunden werden (UNVERÖFFENTLICHTE DATEN). Dieses versprengte Milzgewebe stellt sich ebenfalls als eine noduläre Masse im Pankreas dar, ist aber von dunkelroter Farbe. Dieser Befund geht in der Regel nicht mit Symptomen einher (RAMÍREZ et al. 2013).

Als weiteren Befund im feline Pankreas sind die gutartigen (Pseudo-)Zysten zu nennen (HINES et al. 1996, VANENKEVORT et al. 1999, COLEMAN et al. 2005, BRANTER und VIVIANO 2010). Sie stellen eine Differentialdiagnose zu zystischen Pankreastumoren dar. Bei den (Pseudo-)Zysten handelt es sich um Ansammlungen von Pankreasenzymen, Blut und

Produkten der Gewebsverdauung, die meist durch eine Pankreatitis (VANENKEVORT et al. 1999, COLEMAN et al. 2005) oder idiopathisch (BRANTER und VIVIANO 2010) entstehen.

2.1.3.3.3. Tumoren

Adenom

Adenome sind gutartige epitheliale Tumoren (HEAD et al. 2003). Sie sind in der Regel > 1 cm im Durchmesser, abgekapselt, komprimieren das umliegende Gewebe und wachsen expansiv (HEAD et al. 2003, JUBB und STENT 2016, MUNDAY et al. 2017). Histologisch wird je nach Morphologie der entarteten Zellen zwischen den beim Tier häufiger vorkommenden azinären und den selteneren tubulären / duktaalen Adenomen unterschieden (HEAD et al. 2003, JUBB und STENT 2016, MUNDAY et al. 2017), wobei die Begriffe „tubulär“ und „duktal“ als Synonyme bei der Klassifikation von Pankreastumoren benutzt werden. Im Gegensatz zum Haustier finden sich beim Menschen vor allem duktaale Neoplasien des Pankreas (BOSMANN et al. 2010). Malignitätskriterien sind bei Adenomen nicht nachweisbar (HEAD et al. 2003).

In den meisten Fällen sind Adenome nicht von klinischer Relevanz und eher Zufallsbefunde im Rahmen einer Laparotomie. Je nach Größe können sie jedoch auch umliegendes Gewebe verdrängen, was dann zu sekundären Veränderungen führen kann (MUNDAY et al. 2017).

Beim Menschen sind neben den soliden Neoplasien auch zystische Pankreastumoren bekannt (MOROHOSHI et al. 1983, BOSMANN et al. 2010). Sie werden eingeteilt in benigne (Azinuszelladenom oder seröses Adenom), prämaligne (intraduktal papillär muzinöse Neoplasie (IPMN), tubulopapilläre Neoplasie, muzinöse zystische Neoplasie (MCN)) oder maligne (IPMN oder MCN mit invasivem Karzinom, seröses Zystadenokarzinom oder azinäres Zystadenokarzinom) (MOROHOSHI et al. 1983, BOSMANN et al. 2010).

Beim Haustier sind zystische Pankreastumoren in der Nomenklatur der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nicht gelistet (HEAD et al. 2003). Es gibt bislang lediglich einen Fallbericht über ein Zystadenom bei der Katze (YOSHIMURA et al. 2013) und ein Poster Abstract über acht gut- und bösartige feline zystische Pankreastumoren (BORSCHENSKY et al. 2014).

Bekannte zystische Veränderungen des felinen Pankreas sind gutartige (Pseudo-)Zysten (HINES et al. 1996, VANENKEVORT et al. 1999, COLEMAN et al. 2005, BRANTER und VIVIANO 2010). Diese können hauptsächlich durch eine Pankreatitis (VANENKEVORT et al. 1999, COLEMAN et al. 2005) oder idiopathisch (BRANTER und VIVIANO 2010) entstehen, müssen aber differentialdiagnostisch zu einem zystischen Tumor in Betracht gezogen werden.

Karzinom

Karzinome des Pankreas sind bösartige epitheliale Tumoren (HEAD et al. 2003). Sie sind in der Humanmedizin gut charakterisiert (BOSMANN et al. 2010). Bei der Katze kommen sie selten und beim Hund noch seltener vor (AUPPERLE-LELLBACH et al. 2019). In der Tiermedizin werden Pankreaskarzinome beruhend auf der Morphologie in azinär, tubulär / duktal, gemischt, undifferenziert und hyalinisiert unterteilt (HEAD et al. 2003, JUBB und STENT 2016, MUNDAY et al. 2017). Hyalinisierte Tumoren sind bislang nur für den Hund beschrieben (DENNIS et al. 2008). Während Pankreaskarzinome beim Menschen meist eine duktale Morphologie aufweisen (HRUBAN und FUKUSHIMA 2007), findet man bei der Katze widersprüchliche Veröffentlichungen. Bei einer Studie werden überwiegend azinäre Karzinome beschrieben (LINDERMAN et al. 2013), bei einer anderen vor allem tubuläre Karzinome (KIRCHER und NIELSEN 1976). Bei Pankreaskarzinomen finden sich häufig mehrere histopathologische Malignitätskriterien, wie zum Beispiel Anisozytose, Kernpleomorphie, verschobene Kern-Plasmarelation, Mitosen oder infiltratives Wachstum (HEAD et al. 2003).

Pankreaskarzinome der Katze wachsen invasiv und metastasieren häufig in Lymphknoten, Peritoneum, Leber, Dünndarm und Lunge (SEAMAN 2004, LINDERMAN et al. 2013).

Eine Metaplasie der pankreatischen Azinuszellen hin zu einer dukталen Morphologie kommt bei Haustieren häufig vor (HEAD et al. 2003, JUBB und STENT 2016, MUNDAY et al. 2017). Beim Menschen ist die Entwicklung solch einer Metaplasie zu einem Karzinom beschrieben, wenn die Läsion durch einen onkogenen Stimulus induziert wird (BOSMANN et al. 2010, STORZ 2017). Eine Studie beschreibt die Karzinogenese des exokrinen Pankreas in verschiedenen Versuchstieren (RAO 1987): unabhängig von dem verwendeten Karzinogen zeigen die neoplastischen Azinuszellen von Meerschweinchen eine duktale Transformation, während sich bei Ratten und Mäusen überwiegend azinäre Karzinome entwickeln. Beim

Hamster finden sich Tumoren mit azinärem und duktalem Ursprung (RAO 1987). Bei genetisch veränderten Mäusen zeigen sich vermehrt duktale Adenokarzinome (MURTAUGH 2014).

Weitere Tumoren

Zudem können auch Tumoren wie Lymphome, Sarkome, nicht klassifizierte Tumoren oder Metastasen im Pankreas vorkommen, werden aber bei der Katze nur sehr selten beschrieben (KIRCHER und NIELSEN 1976, HEAD et al. 2003, SEAMAN 2004, JUBB und STENT 2016, MUNDAY et al. 2017).

2.1.3.3.4. Exokrine Pankreasinsuffizienz

Eine weitere Erkrankung des Pankreas ist die exokrine Pankreasinsuffizienz. Sie beschreibt einen Verlust von funktionellem Pankreasgewebe und kommt bei der Katze, im Gegensatz zum Hund, nur selten vor (STEINER 2012). Die Hauptursache ist dann eine chronische Pankreatitis mit Zerstörung von Pankreasgewebe, aber auch eine Pankreasatrophie, Pankreasaplasie oder Pankreashypoplasie werden berichtet (STEINER 2012). Betroffene Katzen zeigen klinisch unter anderem Gewichtsverlust, ungeformten Kot, Anorexie, gesteigerten Appetit, Haarkleid-Veränderungen und Lethargie (XENOULIS et al. 2016).

2.1.3.4. Immunhistologie

Die verschiedenen Wuchsformen der Pankreastumoren sind in der Humanmedizin weitaus besser untersucht als in der Veterinärmedizin (HEAD et al. 2003, BOSMANN et al. 2010). Vielfältige immunhistochemische Marker, wie zum Beispiel verschiedene Zytokine und Muzine, Trypsin, Chymotrypsin, Lipase, Phospholipase, Chromogranin, Synaptophysin, Carbohydrate Antigen 19-9 (CA19-9), epitheliales Membranantigen, karzinoembryonales Antigen, Anti-Proliferating Cell Nuclear Antigen, Vimentin oder Ki67, stehen für die genaue Klassifikation zur Verfügung (BOSMANN et al. 2010). Eine veterinärmedizinische Studie verglich immunhistochemische Expressionen (Amylase, Carboxypeptidase A, α 1-Antitrypsin, karzinoembryonales Antigen und Keratin) in physiologischem kaninen Pankreasgewebe und in Pankreasgewebe von Hunden mit primären exokrinen Karzinomen (RABANAL und

FONVILA 1992). Eine Expression von Amylase und Carboxypeptidase sprach für den Ursprung in Azinuszellen (RABANAL und FONVILA 1992). Dies ist insbesondere dann hilfreich, wenn nur Metastasen mit unzureichenden histomorphologischen Kriterien vorhanden sind (RABANAL und FONVILA 1992). Bei der Katze konnten immunhistologische Zytokeratin-Expressionsmuster beschrieben werden, die unter anderem pankreasspezifisch sind (ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. 1999). Auch bei der Verifizierung des epithelialen Ursprungs von Pankreastumoren (HAGIWARA et al. 2017) oder bei der Unterscheidung von endokrinen und exokrinen Neoplasien des Pankreas (MICHISHITA et al. 2017) kann die immunhistologische Untersuchung von Zytokeratinen (vor allem Zytokeratin AE1 / AE3, Zytokeratin 7, Zytokeratin 19 und Zytokeratin 20) bei der Katze hilfreich sein.

2.1.3.5. Genetische Analyse

In der Tiermedizin wird davon ausgegangen, dass fünf verschiedene genetische Defekte in derselben Zelle vorhanden sein müssen, damit es zur Entstehung eines malignen Tumors kommt (GRUBER und KLOPFLEISCH 2015). Diese Veränderungen müssen erst das Tumorstadium auf genetischer Ebene initiieren und im zweiten Schritt die Zellteilung aktivieren (Promotion) oder über Stoffwechselwege das Tumorrisiko erhöhen, damit sich ein Tumor entwickelt (GRUBER und KLOPFLEISCH 2015). In der Humanmedizin sind der genetische Hintergrund und sogar die evolutionäre Geschichte der Pankreaskarzinome weitaus besser erforscht (GERSTUNG et al. 2020). Die KRAS-Mutation kommt zum Beispiel häufig in dukalen Pankreaskarzinomen des Menschen vor (ALMOGUERA et al. 1988, BRYANT et al. 2014). Im Gegensatz zur Humanmedizin, wo azinäre Pankreaskarzinome nur sehr selten beschrieben werden (WOOD und KLIMSTRA 2014), kommen diese bei Hund und Katze häufiger vor (PRIESTER 1974, AUPPERLE-LELLBACH et al. 2019). Hier konnte bislang keine KRAS-Mutation nachgewiesen werden (CROZIER et al. 2016).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Ziele und Fragestellungen der durchgeführten Untersuchungen

Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen hatten das Ziel, die primären exokrinen Pankreastumoren der Katze detailliert makroskopisch und histologisch zu beschreiben und anhand einer größeren Fallzahl einen Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen primären Neoplasien, unter Berücksichtigung der zystischen Tumoren, zu geben. Zudem sollte der Einfluss von verschiedenen Pankreaserkrankungen, speziell Pankreastumoren, auf den Blutparameter fPLI untersucht werden.

In Studie 1 sollten anhand größerer Fallzahlen (n = 70) insbesondere folgende Fragestellungen behandelt werden:

- Welche primären Pankreastumoren kommen bei den Katzen unseres Untersuchungsgutes vor?
- Wie lassen sich die felines zystischen Pankreastumoren makroskopisch und histologisch charakterisieren und klassifizieren?
- Gibt es Zusammenhänge zwischen Größe und Dignität der soliden bzw. zystischen Pankreastumoren?

In Studie 2 wurden korrespondierende Blut- und Gewebeproben von 80 Katzen mit folgenden Fragestellungen untersucht:

- Wie beeinflussen verschiedene Erkrankungen des exokrinen Pankreas, insbesondere die noduläre Hyperplasie und primäre Pankreastumoren, den fPLI-Wert?
- Welche Bedeutung hat die fPLI-Bestimmung für die Diagnose von Pankreastumoren?

3.2. Zusammenstellung der eigenen Publikationen

Eigenanteilbeschreibung:

Ich habe die durchgeführten Studien geplant, das Probenmaterial ausgesucht und dieses ausgewertet. Zudem habe ich die makroskopischen und histologischen Fotografien der fixierten Gewebe angefertigt. Im Anschluss habe ich die Publikationen verfasst und die dazugehörigen Tabellen erstellt.

Herr Prof. Dr. Robert Klopffleisch aus dem Institut für Tierpathologie der Freien Universität Berlin war Leiter und fachlicher Begleiter der zweiten Studie. Er beteiligte sich zudem an der Anfertigung der Publikation.

Frau PD Dr. Heike Aupperle-Lellbach der Laboklin GmbH & Co. KG hat an der Planung der Studien mitgewirkt und beide fachlich begleitet. Sie war des Weiteren an der Auswertung der Ergebnisse und der Anfertigung der Publikation beteiligt.

Frau Dr. Marlies Staudacher und Herr Andreas Staudacher der Tierärztlichen Klinik Dr. Staudacher haben Fälle eingesandt, Bildmaterial der Operationen zur Verfügung gestellt und waren Ansprechpartner für klinische Details.

Frau Dr. Katja Steiger aus dem Institut für Pathologie der Technischen Universität München und Frau Dr. Christina Stadler der Laboklin GmbH & Co. KG überprüften geblindet die histologischen Diagnosen.

Frau Dr. Corinna Weber und Frau Dr. Ursula Tress haben bei der Entwicklung des fPLI-ELISA-Tests bei Laboklin GmbH & Co. KG mitgewirkt.

Frau Dr. Elisabeth Müller stellte als Leitung der Laboklin GmbH & Co. KG das Material für die Durchführung der Studien zur Verfügung und begleitete fachlich die zweite Studie.

Frau Julia Grassinger der Laboklin GmbH & Co. KG war an der statistischen Auswertung der zweiten Studie beteiligt.

3.2.1. Studie 1: Primary solid and cystic tumours of the exocrine pancreas in cats

TÖRNER K, AUPPERLE-LELLBACH H, STAUDACHER A, STAUDACHER M, STEIGER K (2019): Primary solid and cystic tumours of the exocrine pancreas in cats. *Journal of comparative pathology*. 169: 5–19.

<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.04.002>



NEOPLASTIC DISEASE

Primary Solid and Cystic Tumours of the Exocrine Pancreas in Cats

**K. Törner^{*}, H. Aupperle-Lellbach^{*}, A. Staudacher[†], M. Staudacher[†]
and K. Steiger[‡]**

^{}LABOKLIN GmbH & Co. KG, Labor für klinische Diagnostik, Steubenstr. 4, Bad Kissingen, [†]Tierärztliche Klinik Dr. Staudacher, Trierer Str. 652-658, Aachen and [‡]Comparative Experimental Pathology, Institut für Pathologie, Technische Universität München, Trogerstrasse 18, Munich, Germany*

Summary

Tumours of the exocrine pancreas are rare in cats and few cases are described in the literature. Cystic tumours of the pancreas are not included in the World Health Organization (WHO) international histological classification of tumours of domestic animals. The aim of this study was to characterize the pathology of primary epithelial tumours of the feline exocrine pancreas, with emphasis on cystic tumours. We reviewed tumours of the exocrine pancreas in 70 cats, including complete tumours or the entire pancreas ($n = 18$) and excisional biopsy samples of pancreatic tumours ($n = 52$). Macroscopically, the tumours were grouped as solid ($n = 45$) or cystic ($n = 25$). Solid tumours were subdivided into adenomas ($n = 5$) and carcinomas ($n = 40$) and cystic neoplasms into adenomas ($n = 15$), carcinomas ($n = 7$) and cases with diverse growth patterns ($n = 3$). All five grossly solid adenomas had acinar morphology, while the macroscopically solid carcinomas showed acinar ($n = 17$), tubular ($n = 14$) or mixed ($n = 9$) growth microscopically. Cystic adenomas had acinar ($n = 2$), tubular ($n = 12$) or mixed ($n = 1$) growth, while cystic carcinomas had exclusively tubular growth ($n = 7$). Three cases with cystic lesions showed diverse histopathological growth patterns. The clinical outcome was available in 57 cases. The majority of cats with carcinomas died or were humanely destroyed during or shortly after surgery ($n = 32$). However, 2/7 animals with cystic carcinomas showed longer survival times. Cats with cystic adenomas had survival times of up to 5 years. The results of this study show that cystic pancreatic tumours should be considered a differential diagnosis in cats with cystic intra-abdominal masses, even though these are not yet described in the WHO classification. Based on the relatively long survival times of cats with cystic adenomas, complete resection with subsequent histopathological examination is recommended.

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: cat; epithelial; exocrine pancreas; tumour

Introduction

Tumours of the pancreas are rare. In man, the incidence of all pancreatic tumours is 8.2/100,000 men and 5.4/100,000 women in the global population (Jemal *et al.*, 2011). Primary pancreatic carcinomas in animals presented to veterinary clinics have an incidence of 12.6/100,000 cats and 17.8/100,000 dogs (Priester, 1974) and are the most common

tumours of the exocrine pancreas in domestic animals (Head *et al.*, 2003; Jubb and Stent, 2016; Munday *et al.*, 2017) as well as in man (Bosmann *et al.*, 2010). Other pancreatic tumours in domestic animals include adenomas, sarcomas, lymphomas, unclassified tumours and metastases (Kircher and Nielsen, 1976; Head *et al.*, 2003; Seaman, 2004; Jubb and Stent, 2016; Munday *et al.*, 2017).

Well-described, non-neoplastic lesions of the feline pancreas include nodular hyperplasia (De Cock *et al.*, 2007; Hecht *et al.*, 2007), benign (pseudo-)

Correspondence to: K. Törner (e-mail: katrin.toerner@yahoo.de).

0021-9975/\$ - see front matter
<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.04.002>

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

cysts (Hines *et al.*, 1996; VanEnkevort *et al.*, 1999; Coleman *et al.*, 2005; Branter and Viviano, 2010), ectopic splenic tissue (Ramírez *et al.*, 2013) and pancreatitis (De Cock *et al.*, 2007).

The literature on feline pancreatic tumours describes relatively low case numbers, with the largest study including 34 cats (Linderman *et al.*, 2013). Further studies reported 14 (Hecht *et al.*, 2007), 10 (Seaman, 2004), nine (Priester, 1974) and five (Bennett *et al.*, 2001) cats, respectively. A single study has been published on pancreatic tubular carcinoma in a wild cat, a Siberian tiger (*Panthera tigris altaica*) (Gombac *et al.*, 2015).

In one study, median survival time of feline pancreatic carcinomas was described as 97 days without treatment and 165 days after chemotherapy ($n = 23$) or surgical removal ($n = 12$) (Linderman *et al.*, 2013). Another study reported a maximum survival time of only 7 days after diagnosis (Seaman, 2004).

Pancreatic carcinomas in domestic animals are classified as acinar, tubular/ductal, mixed, undifferentiated or hyalinized (Head *et al.*, 2003; Jubb and Stent, 2016; Munday *et al.*, 2017). Hyalinized carcinomas have only been described in dogs (Dennis *et al.*, 2008). In veterinary medicine, the terms ‘tubular’ or ‘ductal’ are used synonymously in the classification of pancreatic neoplasms. Few studies have characterized feline pancreatic carcinoma subtypes and conflicting data has been published, including reports of the predominance of acinar (Linderman *et al.*, 2013) or tubular growth patterns (Kircher and Nielsen, 1976). In man, pancreatic carcinomas predominantly derive from pancreatic ducts and show tubular morphology, while acinar carcinomas are rare (Hruban and Fukushima, 2007).

Metaplasia of acinar cells to a ductal morphology is a common finding in the pancreas of domestic animals (Head *et al.*, 2003; Jubb and Stent, 2016; Munday *et al.*, 2017). Subsequent development into carcinoma has been described in human medicine, if the metaplasia is induced by an oncogenic stimulus (Bosmann *et al.*, 2010; Storz, 2017). Exocrine pancreatic carcinogenesis has been investigated in different experimental animal models: guinea pigs showed carcinomas originating from dedifferentiated acinar cells with duct-like transformation (Rao, 1987). In contrast, rats and mice developed predominantly acinar carcinoma, regardless of the type of carcinogen used experimentally (Rao, 1987). Ductal adenocarcinomas occur in genetically engineered mouse models (Murtaugh, 2014). Hamsters have both dedifferentiated acinar cells and ductal cells as origins of pancreatic carcinomas (Rao, 1987).

In human medicine, cystic pancreatic tumours are rarely described, with pancreatic ductal adenocarci-

noma being the most prevalent pancreatic tumour (Morohoshi *et al.*, 1983; Bosmann *et al.*, 2010). Cystic neoplasia in man can occur as benign (acinar cell or serous cystadenoma), premalignant (intraductal papillary mucinous neoplasm [IPMN]), tubulopapillary neoplasm, mucinous cystic neoplasm (MCN) or malignant (IPMN or MCN with associated invasive carcinoma, serous cystadenocarcinoma or acinar cystadenocarcinoma) (Morohoshi *et al.*, 1983; Bosmann *et al.*, 2010). In human medicine, the prognosis for exocrine pancreatic tumours is poor with cystic neoplasia in rare cases representing a potentially detectable precursor lesion (especially in IPMN) that can be resected before progression to invasive cancer (Bosmann *et al.*, 2010).

Cystic pancreatic tumours are not included in the World Health Organization (WHO) international histological classification of tumours of domestic animals (Head *et al.*, 2003). However, a case report of a cystadenoma in one cat (Yoshimura *et al.*, 2013) and a study on eight cases of benign and malignant cystic pancreatic tumours in cats (Borschensky *et al.*, 2014) have been published.

The aim of this study was to characterize the pathological presentation of primary tumours of the feline exocrine pancreas and to describe feline cystic pancreatic tumours in more detail.

Materials and Methods

This retrospective study reviewed samples from 70 cats with tumours of the pancreas, which had been submitted to Laboklin GmbH & Co. KG, Bad Kissingen, Bavaria, Germany (2011–2018) and met inclusion criteria. Inclusion criteria were: (1) tumours of epithelial pancreatic origin, (2) sufficient tissue preservation, and (3) representative sample size. Tumour-like lesions such as nodular hyperplasia, (pseudo-)cysts or ectopic splenic tissue, pancreatitis-induced metaplasia as well as neoplasms of the endocrine pancreas were excluded. Other epithelial tumours metastatic to the pancreas were also not included. In 45 cases, additional organ samples were submitted and analysed for metastases.

The ages of the cats ranged from 2 to 20 years with a median age of 11.0 years. The sex distribution was 42 males (12 entire, 30 neutered) and 27 females (five entire, 22 neutered). For one cat, the sex was unknown. The majority were domestic shorthair cats ($n = 50$). Other breeds were Norwegian forest cat ($n = 3$), British shorthair ($n = 2$), Carthusian ($n = 2$), Siamese ($n = 2$) and others ($n = 7$). For four cats, the breed was not specified.

Complete tumours or the entire pancreas ($n = 18$) as well as excisional biopsy samples of the pancreas ($n = 52$) and further organ samples were included in the study. The samples were measured and inspected grossly with focus on size, appearance of the cut surface and colour. Results in this study refer to the size of the complete neoplasm unless otherwise stated. Representative sites were sampled for routine histopathological examination. Tissues were fixed in 10% neutral buffered formalin, processed routinely and embedded in paraffin wax according to standard procedures. Sections were stained with haematoxylin and eosin (HE). For evaluation of basement membranes, the periodic acid–Schiff (PAS) reaction was performed in selected cases. Macroscopically, solid neoplasms were diagnosed according to the WHO classification of tumours of the pancreas of domestic animals (Head *et al.*, 2003). Cystic tumours were diagnosed if they included one large cyst or showed a multicystic appearance. Carcinomas were classified as acinar or tubular, if most parts (approximately 75%) of the neoplastic tissue showed morphology compatible with one pattern or the other. Mitotic figures were counted within 10 high-power fields (HPFs; $\times 400$; visual field: $68,700 \mu\text{m}^2$) in areas of the highest mitotic activity and the total number per 10 HPFs was reported.

Results

Macroscopically, the 70 epithelial neoplasms of the feline exocrine pancreas were grouped as solid ($n = 45$) or cystic ($n = 25$) in appearance. Tumours were classified as cystic if they included one large cyst or had a multicystic appearance.

Solid Acinar Cell Adenomas

Solid acinar cell adenomas occurred in five cats and appeared as solitary firm masses (Table 1) with an intact serosal surface, homogeneous brown-coloured cut surfaces and a firm consistency. No tubular adenomas were included. Histologically, the tumour growth was well demarcated and expansive. The masses were encapsulated and the tumour compressed the surrounding tissue (Fig. 1A). The masses were composed of well-differentiated pyramid-shaped acinar cells with basally located round nuclei and apical cytoplasm containing a variable amount of eosinophilic zymogen granules. The isomorphic cells were arranged as acini (Fig. 1B). Mitotic figures were rare (Table 1).

Nodular hyperplasia was distinguished from adenomas by the occurrence of multiple small nodules (<1 cm) and the lack of a capsule. There was also no compression of the surrounding pancreatic tissue

(Munday *et al.*, 2017). Similarities consisted of rare mitotic figures and well-differentiated and enlarged acinar cells, which were stained less intensively.

Solid Carcinomas

Macroscopically, solid carcinomas ($n = 40$) showed solitary, firm, irregularly-shaped masses of varying sizes (ranging from $1.3 \times 1.3 \times 1.3$ to $8.0 \times 6.0 \times 4.5$ cm) (Tables 2–4) with cauliflower-like appearance (Fig. 2A). The serosal surface of the samples was intact or adherent to the surrounding tissue. The cut surface was heterogeneous, more or less multicoloured, with firm, grossly multinodular consistency and multifocal necroses (Fig. 2B).

Histologically, three types of differentiation were found: acinar ($n = 17$), tubular ($n = 14$) and mixed ($n = 9$).

The acinar cell carcinomas showed a loss of lobular arrangement. The neoplastic acinar cells were well (Fig. 3A), moderately (Fig. 3B), or poorly differentiated (Fig. 3C) with round to oval nuclei and few zymogen granules. The cells were mostly arranged in acini of varying sizes. In addition to the characteristic acinar growth pattern, mild tubular differentiation was visible multifocally ($n = 5$). An additional solid adenoma was found in one cat (number 7) and another cat had multiple foci of the carcinoma (number 12). The mitotic count varied (5–225 mitoses/10 HPFs) (Table 2). Vascular infiltration occurred in nine cases and metastases in six cases (Table 2).

Solid tubular carcinomas showed ductal formation with highly varying diameters (Figs. 3E and F). These were filled with moderate amounts of eosinophilic proteinaceous cell-free fluid and areas of mineralization in two cases (numbers 30 and 38). The neoplastic epithelium was single- or multilayered and cuboidal to columnar. The nuclei were enlarged and pleomorphic. The majority (10/14) showed desmoplasia with a large amount of mildly to moderately cell-rich stroma between neoplastic ducts. If desmoplastic growth was detected, anisocytosis and anisokaryosis were moderate or high and mitotic count varied (Table 3). Vascular infiltration was visible in 10 and metastases in seven cases (Table 3).

Mixed carcinomas contained acinar or tubular components in relatively equal numbers (Fig. 3D). Mitotic counts were variable; vascular infiltration occurred in four and metastases in two cases (Table 4).

Cystic Adenomas

The overall size of submitted masses ranged from $6.0 \times 5.0 \times 3.0$ to $12.0 \times 6.0 \times 2.0$ cm for cystic

Table 1
Solid acinar adenomas: signalment of cats, sample size, selected malignancy criteria and survival time

Case	Age (years)	Sex	Breed	Sample size (pancreas)	Additional samples	Aniso	Mitoses/10 HPFs	Survival time
1	10	M	Unknown	Tissue sample (1.0 × 0.7 × 0.2 cm)	None	+	2	Unknown
2	10	MN	DSH	Complete mass (2.5 × 2.0 × 1.8 cm)	Lymph node	+	1	Unknown
3	15	MN	DSH	Tissue sample (3.5 × 2.5 × 1.5 cm)	None	+	1	Died at surgery
4	15	MN	DSH	Tissue sample (0.5 × 0.5 × 0.5 cm)	Spleen	+	0	Unknown
5	16	FN	DSH	Tissue sample (1.3 × 1.1 × 0.6 cm)	Lymph node	+	0	3 years (still alive)

+, mild; Aniso, anisocytosis and anisokaryosis; DSH, domestic shorthair; FN, female neutered; HPFs, high-power fields; M, male; MN, male neutered.

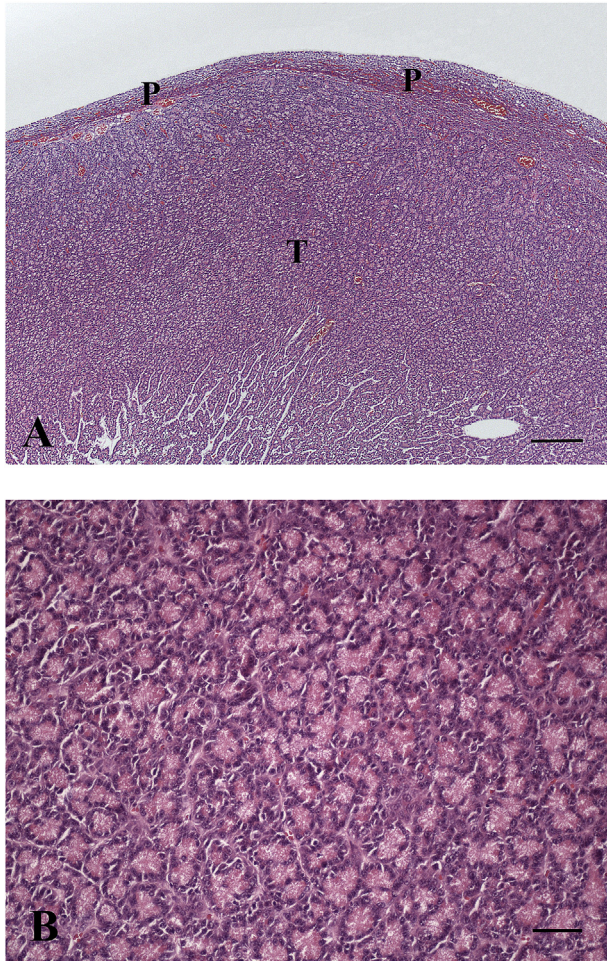


Fig. 1. (A) Solid acinar adenoma. Tumour (T) compresses surrounding pancreatic tissue (P) of a 10-year-old male neutered domestic shorthair cat (case 2). HE. Bar, 250 μ m. (B) Solid acinar adenoma. Well-differentiated, mildly enlarged acinar cells in a higher magnification of the same adenoma as shown in Fig. 1A. HE. Bar, 50 μ m.

adenomas (Fig. 2C) (Table 5). The cut surface was heterogeneous and more or less multicoloured with numerous cysts of varying size filled with clear or brown watery fluid (Fig. 2D). Cysts were connected by fibrous tissue. Histologically, cystic adenomas showed acinar ($n = 2$), tubular ($n = 12$) or mixed ($n = 1$) growth.

In all cases, cystic growth was expansive and cysts often extended into the adjacent pancreatic tissue. Cysts were partly filled with eosinophilic proteinaceous cell-free fluid and six cats showed mineralization of the secretions and the pancreatic calculi.

Cystic acinar adenomas contained high numbers of enlarged acini and fibrous stroma between the epithelial cysts (Figs. 4A and B). A fibrous wall was not present. Cysts of varying diameter were lined by predominantly single-layered cuboidal, columnar or pseudostratified columnar epithelium. The nuclei were round or slightly oval. Zymogen granules were present occasionally.

Cystic tubular adenomas showed numerous papillae supported by fibrous cores projecting into the cystic lumen. A fibrous wall was not present. Desmoplastic growth was also detected in one case (number 59). Cysts were characterized by cuboidal, columnar or pseudostratified columnar epithelial cells with round or slightly oval nuclei. Occasional zymogen granules were present. The lining was predominantly single-layered and well differentiated. Mitotic count was 1 mitosis/10 HPFs (Table 5).

One cat with cystic mixed adenoma (number 60) showed both acinar and tubular growth patterns as described above.

Cystic Carcinomas

Macroscopically, no differences were detected between cystic adenomas and carcinomas (Tables 5 and 6). Histologically, all cystic carcinomas had a

Table 2
Solid acinar carcinomas: signalment of cats, sample size, selected malignancy criteria and survival time

Case	Age (years)	Sex	Breed	Sample size (pancreas)	Additional samples	Aniso	Mitoses/10 HPFs	Vessel infiltration, metastases	Survival time
6	14	M	DSH	Two tissue samples (3.0 × 2.0 × 2.0 cm, 4.0 × 3.0 × 3.0 cm)	—	+	14	—	4 months
7	14	FN	DSH	Complete mass (5.0 × 5.0 × 5.0 cm)	Omentum, stomach, intestine, spleen	+	5	—	Died at surgery
8	12	MN	DSH	Six tissue samples (0.8 × 0.2 × 0.1 to 4.0 × 3.0 × 2.0 cm)	—	+	13	—	2 months
9	20	MN	OSH	Four tissue samples (1.6 × 0.8 × 0.7 to 2.0 × 1.3 × 0.7 cm)	—	+	12	—	Died at surgery
10	7	MN	DSH	Four tissue samples (0.4 × 0.3 × 0.2 to 0.8 × 0.5 × 0.3 cm)	—	+	11	—	7 months
11	13	MN	DSH	Complete mass; multinodular (8.0 × 6.0 × 4.5 cm)	Omentum, kidney with a mass (0.3 × 0.3 × 0.3 cm)	+	85	Vessel infiltration, metastasis to omentum and kidney	Died at surgery
12	15	MN	DSH	Complete pancreas (12.0 × 7.5 × 2.5 cm)	Intestine	+	5	—	Died at surgery
13	13	MN	DSH	Complete pancreas (1.6 × 1.3 × 1.3 and 2.5 × 1.3 × 1.2 cm)	—	+	5	—	3 weeks
14	17	FN	DSH	Tissue sample (6.4 × 5.0 × 3.4 cm)	—	++	5	Vessel infiltration	Died at surgery
15	10	MN	DSH	Tissue sample (5.0 × 4.0 × 4.0 cm)	Omentum, intestine	+++	106	Vessel infiltration, metastasis to omentum	2 weeks
16	13	FN	DSH	Two tissue samples (1.5 × 0.9 × 0.5 cm, 2.4 × 1.3 × 0.3 cm)	Liver	+++	17	—	5 months
17	12	M	DSH	Two tissue samples (4.0 × 4.0 × 4.0 cm, 5.0 × 5.4 × 3.5 cm)	—	+++	27	Vessel infiltration	Died at surgery
18	12	MN	NFC	Complete mass (5.0 × 0.5 × 0.3 cm)	Spleen with multiple masses (0.1 cm), omentum with multiple masses (0.5–1.5 cm), intestine, lymph node	+++	26	Vessel infiltration, metastasis to spleen, omentum, lymph node	Died at surgery
19	13	F	DSH	Tissue sample (10.0 × 6.0 × 1.2 cm) with multiple metastases (0.1–0.3 cm)	Omentum, intestine	+++	58	Vessel infiltration, metastasis to omentum	Died at surgery
20	9	MN	Siamese	Tissue sample (5.6 × 4.0 × 2.0 cm)	Fat	+++	55	Vessel infiltration, metastasis to fat	Died at surgery
21	14	MN	DSH	Two tissue samples (2.0 × 1.9 × 1.3, 2.7 × 2.5 × 1.1 cm)	—	+++	138	Vessel infiltration	1 month
22	12	FN	DSH	Tissue sample (5.0 × 4.0 × 3.0 cm)	Spleen with multiple metastases (0.4–1.0 cm)	+++	225	Vessel infiltration, metastasis to spleen	1 month

-, none/negative; +, mild; ++, moderate; +++, marked; Aniso, anisocytosis and anisokaryosis; DSH, domestic shorthair; F, female; FN, female neutered; HPFs, high-power fields; M, male; MN, male neutered; NFC, Norwegian forest cat; OSH: Oriental shorthair.

Table 3
Solid tubular carcinomas: signalment of cats, sample size, growth pattern, selected malignancy criteria and survival time

Case	Age (years)	Sex	Breed	Sample size (pancreas)	Additional samples	Growth pattern	Aniso	Mitoses/10 HPFs	Vessel infiltration, metastases	Survival time
23	11	FN	DSH	Complete mass (4.7 × 3.4 × 2.7 cm)	—	Solid	+	12	—	Died at surgery
24	13	FN	DSH	Tissue sample (5.0 × 4.5 × 3.0 cm)	—	Solid	+	12	Vessel infiltration	Unknown
25	10	M	NFC	Tissue sample (2.5 × 1.5 × 0.5 cm)	Lymph node	Solid	+	9	—	Died at surgery
26	6	FN	Birman	Tissue sample (1.4 × 1.3 × 0.8 cm)	—	Solid	++	186	—	Died at surgery
27	10	MN	Carthusian	Tissue sample (3.9 × 3.0 × 2.5 cm) with a mass (2.7 × 2.5 × 1.9 cm)	Spleen, fat	Desmoplasia	++	28	Vessel infiltration, metastasis to spleen and fat	Died at surgery
28	10	F	DSH	Complete pancreas (10.0 × 1.8 × 1.0 cm)	Intestine	Solid and desmoplasia	+++	13	Metastasis to intestine	Died at surgery
29	8	FN	DSH	Two tissue samples (1.0 × 0.6 × 0.3 cm, 1.7 × 1.6 × 0.8 cm)	Fat	Solid and desmoplasia	+++	51	Vessel infiltration, metastasis to fat	Died at surgery
30	5	MN	Siamese	Complete pancreas (10.0 × 5.0 × 4.0 cm) with multiple masses	Kidney, omentum, intestine, liver, spleen	Solid and desmoplasia	+++	205	Vessel infiltration, metastasis to kidney, omentum, intestine, liver, spleen	Died at surgery
31	8	MN	DSH	Four tissue samples (0.5 × 0.5 × 0.5 to 1.5 × 1.5 × 1.5 cm)	Fat	Desmoplasia	+++	16	Vessel infiltration	Died at surgery
32	4	M	Somali	Tissue sample (7.0 × 4.0 × 3.0 cm)	Spleen with one mass (2.2 × 2.0 × 1.3 cm), fat, lymph node	Desmoplasia	+++	26	Vessel infiltration, metastasis to spleen, fat, lymph node	Died at surgery
33	12	FN	DSH	Complete pancreas (7.0 × 5.0 × 2.0 cm)	Intestine	Desmoplasia	+++	60	Vessel infiltration	Died at surgery
34	8	FN	BSH	Complete pancreas (12.0 × 8.0 × 0.5 cm) with complete mass (3.0 cm)	Omentum, intestine, lymph node	Desmoplasia	+++	59	Vessel infiltration	Died at surgery
35	12	FN	DSH	Complete mass (1.3 × 1.3 × 1.3 cm)	Fat, intestine	Desmoplasia	+++	88	Vessel infiltration, metastasis to fat, intestine	Died at surgery
36	13	MN	Mixed	Complete mass (3.0 × 3.0 × 3.0 cm)	Omentum and spleen with multiple masses (0.1–1.0 cm), lymph node	Desmoplasia	+++	36	Vessel infiltration, metastasis to omentum, spleen, lymph node	Died at surgery

-, none/negative; +, mild; ++, moderate; + + +, marked; BSH, British shorthair; DSH, domestic shorthair; F, female; FN, female neutered; HPFs, high-power fields; M, male; MN, male neutered; NFC, Norwegian forest cat.

Table 4
Solid mixed carcinomas: signalment of cats, sample size, selected malignancy criteria and survival time

Case	Age (years)	Sex	Breed	Sample size (pancreas)	Additional samples	Aniso	Mitoses/10 HPFs	Vessel infiltration, metastases	Survival time
37	15	MN	Maine Coon	Tissue sample (1.0 × 0.6 × 0.3 cm)	Liver, intestine, lymph node	+	2	—	Unknown
38	12	FN	DSH	Tissue sample (3.5 × 3.2 × 3.0 cm)	—	+	62	—	Died at surgery
39	2	M	Bengal	Complete mass (0.3 × 0.3 × 0.3 cm)	—	+	65	—	Died at surgery
40	14	F	DSH	Tissue sample (6.0 × 3.0 × 2.0 cm)	Fat	++	24	Metastasis to fat	Unknown
41	8	M	DSH	Complete pancreas (8.2 × 7.0 × 3.9 cm)	Liver, intestine, fat, lymph node	++	15	Metastasis to intestine	Died at surgery
42	15	M	DSH	Three tissue samples (1.0 × 1.0 × 0.8 to 4.0 × 2.5 × 2.0 cm)	Intestine	++	28	Vessel infiltration	Died at surgery
43	17	FN	DSH	Tissue sample (5.0 × 3.0 × 2.7 cm)	—	++	25	Vessel infiltration	1 month
44	4	MN	DSH	Tissue sample (2.7 × 1.6 × 0.8 cm)	Fat	+++	24	Vessel infiltration	Died at surgery
45	3	MN	DSH	Three tissue samples (0.7 × 0.3 × 0.3 to 0.8 × 0.4 × 0.3 cm)	—	+++	45	Vessel infiltration	Unknown

-, none/negative; +, mild; ++, moderate; +++, marked; Aniso: anisocytosis and anisokaryosis; DSH, domestic shorthair; F, female; FN, female neutered; HPFs, high-power fields; M, male; MN, male neutered.

tubular appearance (Fig. 4C). Growth was infiltrative (Fig. 4D). Tumour borders were not always well defined and surrounding tissue was infiltrated by destruction of the basement membrane. In questionable cases, this was confirmed with PAS staining. As in cases with cystic adenomas, cysts were partly filled with eosinophilic proteinaceous cell-free fluid and six cats showed mineralization of secretions and pancreatic calculi. Multiple neutrophils were present within the cysts of one cat (number 64).

Histologically, as in cases with cystic tubular adenomas, numerous papillae projected into the cystic lumen (Fig. 4C). Epithelial cells were also cuboidal, columnar or pseudostratified columnar with round or slightly oval nuclei. Occasional zymogen granules were present. The lining was single- or multilayered. Well- and moderately-differentiated areas with moderate anisocytosis and anisokaryosis occurred side by side. In contrast to grossly solid carcinomas, only few mitotic figures (1/10 HPFs, range: 0 to 2) were detected in cystic tumours (Table 6). Metastases were detected in all cystic carcinomas in connective tissue, omentum or fat (Table 6). Cystic acinar carcinomas were not diagnosed in this case series.

Tumours with Diverse Growth Patterns

In three cases, more than one morphological growth pattern was found (Table 7). Case number 68 showed a combination of cystic tubular and solid acinar ade-

noma and moderately-differentiated solid mixed carcinoma with desmoplastic areas. Vessel infiltration was not visible. Mitoses and metastases are listed in Table 7.

Case number 69 showed three foci of different carcinoma types. One was a well-differentiated cystic tubular carcinoma, another a well-differentiated solid acinar cell carcinoma and the third a moderately-differentiated solid tubular carcinoma. Vessel infiltration was not visible. Mitoses and metastases are listed in Table 7.

Case number 70 showed one cystic lesion (7.0 × 6.0 × 5.0 cm) with a 0.2–0.3 cm thick border and cauliflower-like masses protruding into the lumen in the distal right lobe of the pancreas (Fig. 2E). Histological examination revealed a poorly differentiated tubular carcinoma in the solid masses and the wall of the markedly dilated main pancreatic duct. The ductal borders and the intraluminal masses consisted of a poorly differentiated solid tubular carcinoma. Vessel infiltration was not visible. Mitoses and metastases are listed in Table 7.

Additional Histological Findings

Apart from the neoplasms, changes in the remaining pancreatic tissue occurred frequently (Table 8). Accompanying pancreatitis and interstitial fibrosis of varying degree were the most common findings ($n = 57$). Areas of necroses were predominantly found in solid carcinomas (21/40). Nodular hyperplasia of

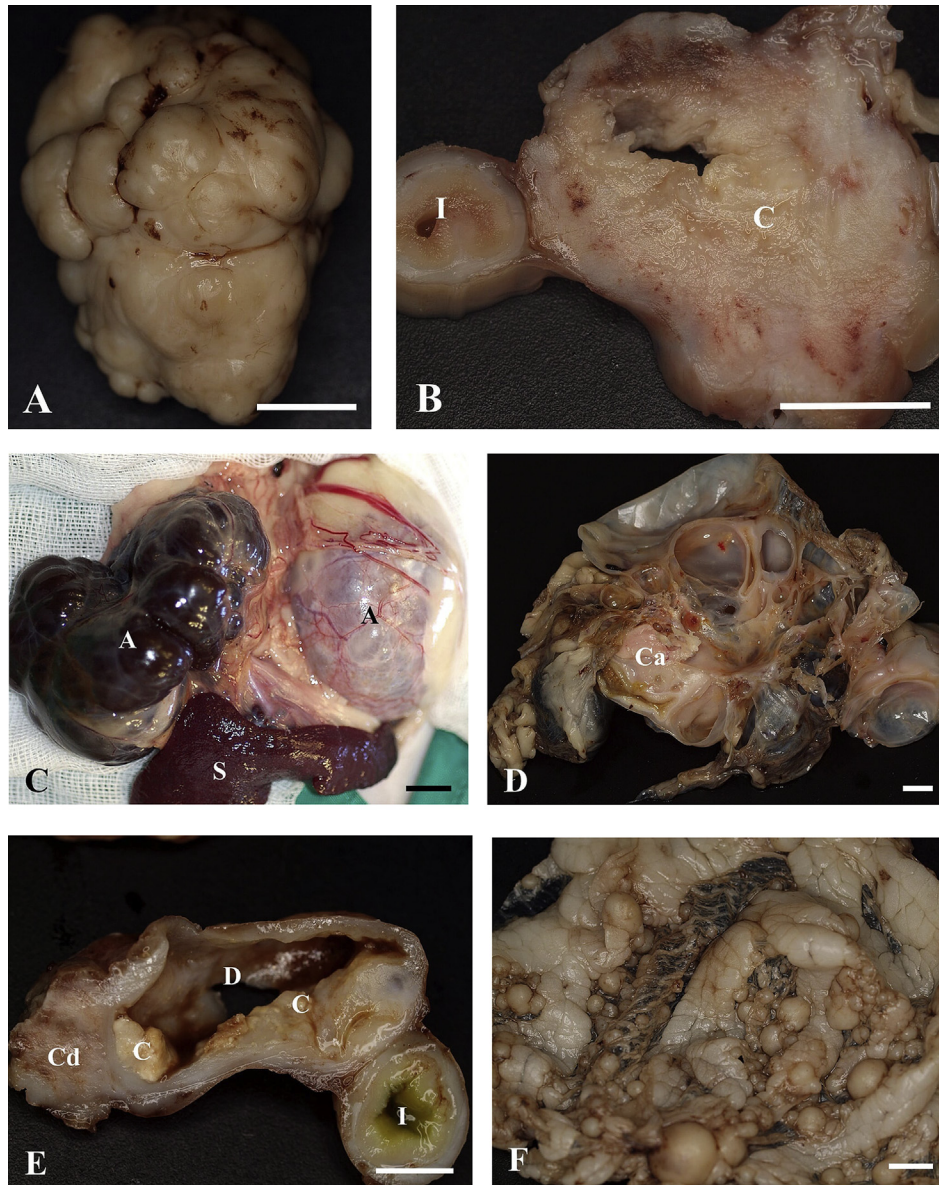


Fig. 2. (A) Solid carcinoma. Cauliflower-like appearance of a pancreatic mass in a 14-year-old male domestic shorthair cat (case 6). Bar, 1 cm. (B) Solid carcinoma. Heterogeneous cut surface (C) and part of small intestine (I) from an 8-year-old female neutered British shorthair cat (case 34). Bar, 1 cm. (C) Cystic adenoma. Two large brown and white cysts of the tumour (A) close to the spleen (S) during laparotomy from a 15-year-old female domestic shorthair cat (case 56). Bar, 1 cm. (D) Cystic and solid carcinoma. Cut surface of multiple cysts with varying diameters and a solid mass (Ca) from a 15-year-old male neutered domestic shorthair cat (case 69). Bar, 1 cm. (E) Cystic duct and solid carcinoma. Dilated main duct (D) of the pancreas with intraluminal (C) and intraductal (Cd) masses of a solid carcinoma and part of the small intestine (I) from a 12-year-old male neutered domestic shorthair cat (case 70). Bar, 1 cm. (F) Metastases of a solid carcinoma. Omentum with multiple variable sized masses from a 12-year-old male neutered Norwegian forest cat (case 18). Bar, 1 cm.

the exocrine pancreas was seen in 22 of the 70 cases. One cat with mixed carcinoma (number 39) had an accessory spleen and another (number 41) had multiple abscesses as well as a marked purulent inflammation. Granulation tissue was present in one cat with cystic tubular carcinoma (number 64).

Signalment and Clinical Outcome

Eleven cats aged 7 years or younger were included in this study (Tables 2–6). The youngest cat was 2 years old. Information on the clinical outcome was provided for 57 of the 70 cats with epithelial tumours (Tables 1–7). Six cats with

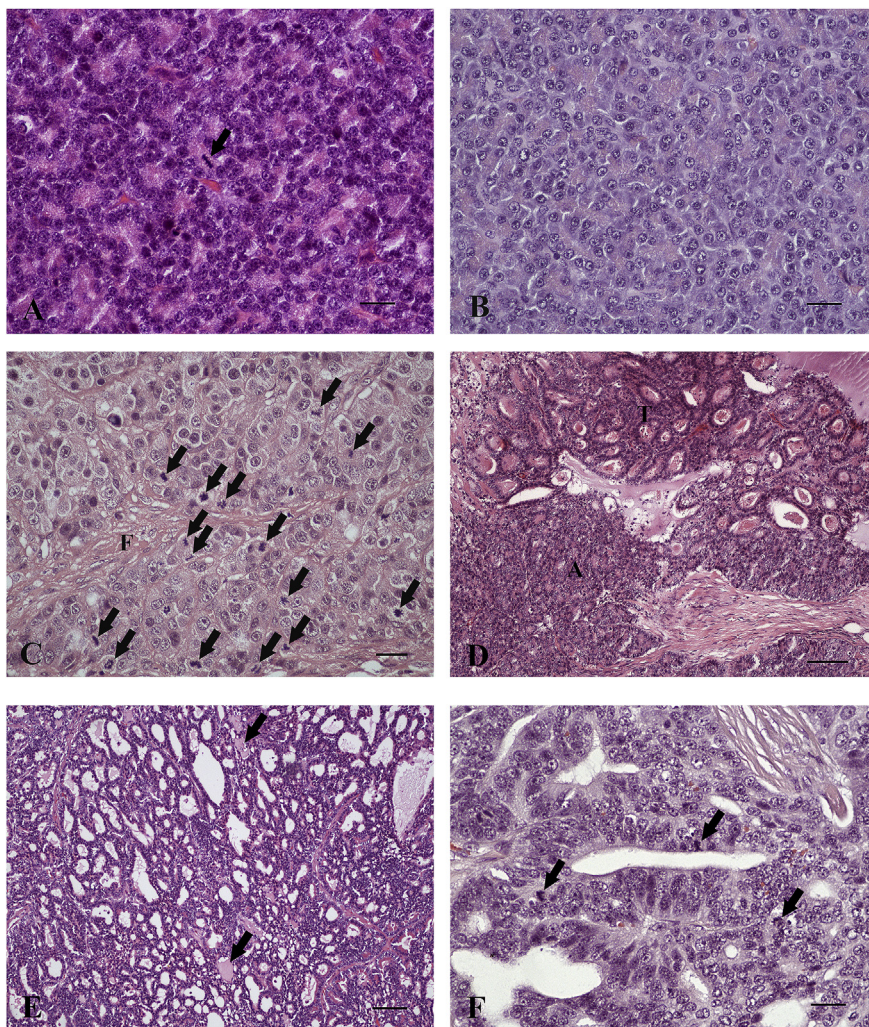


Fig. 3. (A) Solid acinar carcinoma. Well-differentiated neoplastic cells form acinar structures and show mild anisocytosis, anisokaryosis and mitotic count (arrow) in a 12-year-old male neutered domestic shorthair cat (case 8). HE. Bar, 25 μ m. (B) Solid acinar carcinoma. Moderately-differentiated acinar carcinoma with moderate anisocytosis and anisokaryosis. Acinar structures are still recognizable in a 20-year-old male neutered Oriental shorthair cat (case 9). HE. Bar, 25 μ m. (C) Solid poorly differentiated acinar carcinoma. Tumour shows marked anisocytosis, anisokaryosis and high mitotic count (arrows). Additional mild fibrosis (F) is present in a 12-year-old female neutered domestic shorthair cat (case 22). HE. Bar, 25 μ m. (D) Mixed differentiation in solid acinar carcinoma. Areas with acinar (A) and tubular (T) growth patterns. Secretion in the ducts and few inflammatory cells in an 8-year-old female neutered domestic shorthair cat (case 29). HE. Bar, 100 μ m. (E) Solid tubular carcinoma. Multiple neoplastic pancreatic ducts of varying size lined predominantly by single-layered ductal differentiated epithelium with intraluminal secretion (arrows) from a 13-year-old female neutered domestic shorthair cat (case 24). HE. Bar, 250 μ m. (F) Tubular differentiation in solid mixed carcinoma. Neoplastic pancreatic tubules lined by multilayered epithelium with marked anisocytosis, anisokaryosis and mitotic figures (arrows) from a 15-year-old male domestic shorthair cat (case 42). HE. Bar, 25 μ m.

benign tumours survived for 3 years or were alive at the time of submission of the manuscript (Tables 1 and 5). The deaths of seven cats with benign tumours were documented. They were humanely destroyed due to anorexia and poor general condition without further diagnostics (cases 3, 46, 48, 49 and 57), diabetes and heart failure (case 53) or liver and kidney disease (case 56). The majority ($n = 32$) of animals

with carcinomas died or were humanely destroyed during or shortly after surgery. No information was provided on any attempted chemotherapy.

Discussion

Pancreatic tumours are rare in dogs, cats (Priester, 1974) and people (Jemal *et al.*, 2011). To the authors'

Table 5
Cystic adenomas: signalment of cats, sample size, growth pattern, selected malignancy criteria and survival time

Case	Age (years)	Sex	Breed	Sample size (pancreas)	Additional samples	Growth pattern	Aniso	Mitoses/10 HPFs	Survival time
46	15	FN	DSH	Tissue sample (3.0 × 1.5 × 1.0 cm)	Fat	Acinar	+	1	Died at surgery
47	13	M	Unknown	Complete mass (6.0 × 4.8 × 4.5 cm)	Omentum, spleen, lymph node	Acinar	+	1	Unknown
48	3	FN	DSH	Three tissue samples (0.4 × 0.2 × 0.1 to 1.4 × 0.7 × 0.4 cm)	—	Tubular	+	1	1 week
49	8	FN	DSH	Seven tissue samples (1.5 × 1.2 × 0.1 to 4.0 × 2.8 × 0.7 cm)	Fat, spleen	Tubular	+	0	Died at surgery
50	8	MN	DSH	Tissue sample (3.5 × 3.0 × 2.0 cm)	—	Tubular	+	1	3 years
51	10	FN	DSH	Five tissue samples (0.1 × 0.1 × 0.1 to 2.5 × 1.5 × 0.3 cm)	—	Tubular	+	0	Unknown
52	10	FN	DSH	Tissue sample (12.0 × 0.3 × 0.3 cm)	Omentum, spleen,	Tubular	+	2	2 months (still alive)
53	10	MN	DSH	Complete mass (1.6 × 1.6 × 1.6 cm)	Spleen, lymph node	Tubular	+	2	1 month
54	12	F	DSH	Complete mass (12.0 × 6.0 × 2.0 cm)	Omentum, fat, spleen	Tubular	+	2	Unknown
55	13	FN	DSH	Complete mass (0.8 × 0.1 × 0.1 cm)	—	Tubular	+	0	Unknown
56	15	F	DSH	Tissue sample (5.0 × 3.0 × 3.0 cm)	Spleen	Tubular	+	2	4 months
57	8	MN	Carthusian	Complete mass (6.0 × 5.0 × 3.0 cm), tissue sample (2.0 × 2.0 × 1.0 cm)	—	Tubular	+	2	Died at surgery
58	7	MN	NFC	Tissue sample (5.0 × 3.0 × 1.7 cm)	Omentum	Tubular	+	0	5 years (still alive)
59	5	Unknown	Unknown	Five tissue samples (0.2 × 0.2 × 0.2 to 0.5 × 0.5 × 0.4 cm)	—	Tubular	+	1	2 months (still alive)
60	13	MN	DSH	Twenty-four tissue samples (0.3 × 0.3 × 0.3 to 1.0 × 1.0 × 0.8 cm)	Lymph node	Mixed	+	1	6 months (still alive)

-, none/negative; +, mild; DSH, domestic shorthair; F, female; FN, female neutered; HPFs, high-power fields; M, male; MN, male neutered; NFC, Norwegian forest cat.

knowledge this study presents the largest case series ($n = 70$) of feline primary pancreatic tumours. Due to the retrospective study design, samples were collected over an extended period of time. Therefore, signalment, history, data on treatment and outcome were not always complete.

Young cats from 2 to 7 years of age with different diagnoses (benign, $n = 3$; malignant, $n = 8$) were included in this study. Pancreatic tumours should therefore be considered as differential diagnoses even in younger cats.

Conflicting data have been published regarding the frequency of different carcinoma types. Kircher and Nielsen (1976) reported small and large tubular carcinomas. They mentioned acinar

carcinoma, but did not include any cases in their study. In contrast, Linderman *et al.* (2013) described predominantly acinar growth in feline pancreatic carcinomas. In the present study, solid acinar carcinomas ($n = 17$) were slightly more common than solid tubular carcinomas ($n = 14$). In man, tubular differentiation tends to be predominant (Hruban and Fukushima, 2007).

In human medicine, acinar cell plasticity is considered in the classification of exocrine pancreatic tumours, including dedifferentiated acinar cells and acinar to ductal metaplasia. If an oncogenic stimulus initiates metaplasia, the metaplasia can develop into carcinoma with tubular morphology, despite being of acinar origin (Bosmann *et al.*, 2010; Storz, 2017). Although

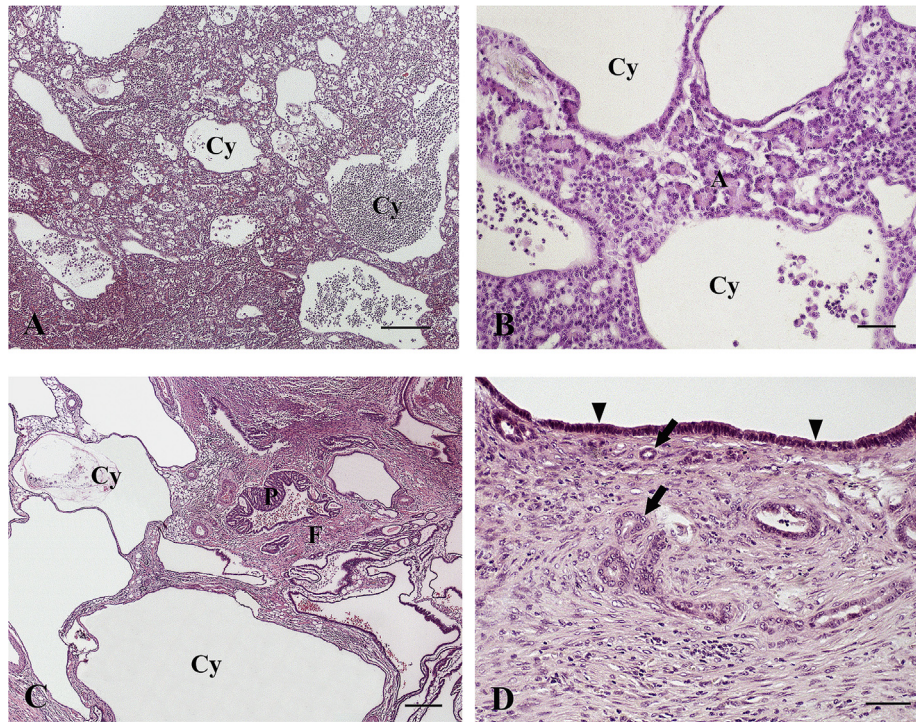


Fig. 4. (A) Cystic acinar adenoma. Numerous cysts of varying size (Cy) filled with inflammatory cells and acini forming tumour cells from a 13-year-old male cat of unknown breed (case 47). HE. Bar, 250 μ m. (B) Cystic acinar adenoma. Enlarged and loosely arranged acinar cells (A) in between single-layered cysts (Cy) filled with few inflammatory cells. Higher magnification of the same cat as in Fig. 4A. HE. Bar, 50 μ m. (C) Cystic tubular carcinoma. Multiple cysts of varying size (Cy) with focal papillary growth (P) separated by fibrous tissue (F) from a 15-year-old male neutered domestic shorthair cat (case 69). HE. Bar, 250 μ m. (D) Cystic tubular carcinoma. Single-layered cystic lining (arrowheads) and infiltrative growth (arrows) into fibrous tissue from a 13-year-old female neutered domestic shorthair cat (case 62). HE. Bar, 50 μ m.

Table 6
Cystic tubular carcinomas: signalment of cats, sample size, selected malignancy criteria and survival time

Case	Age (years)	Sex	Breed	Sample size (pancreas)	Additional samples	Aniso	Mitoses/10 HPFs	Metastases	Survival time
61	9	M	DSH	Two tissue samples (2.0 \times 1.0 \times 0.6 cm, 3.3 \times 3.0 \times 2.0 cm)	—	+	1	Connective tissue	2 weeks
62	13	FN	DSH	Tissue sample (4.5 \times 2.2 \times 1.9 cm)	Intestine	+	1	Connective tissue	Unknown
63	16	M	Unknown	Three tissue samples (3.0 \times 2.5 \times 0.5 to 7.0 \times 3.3 \times 0.5 cm)	—	+	1	Connective tissue	Unknown
64	5	MN	DSH	Five tissue samples (1.5 \times 0.5 \times 0.3 to 3.0 \times 1.5 \times 1.0 cm)	Omentum	++	0	Omentum	Died at surgery
65	10	MN	DSH	Six tissue samples (0.2 \times 0.2 \times 0.2 to 3.0 \times 2.1 \times 0.6 cm)	Fat, intestine	++	1	Fat	7 months
66	12	FN	Mixed	Two tissue samples (4.0 \times 2.0 \times 0.8 cm, 8.0 \times 5.5 \times 3.0 cm)	Fat	++	1	Fat	Died at surgery
67	9	M	DSH	Five tissue samples (2.0 \times 0.5 \times 0.4 to 5.0 \times 4.0 \times 2.0 cm)	Omentum	++	1	Omentum	1 year (still alive)

-, none/negative; +, mild; ++, moderate; DSH, domestic shorthair; FN, female neutered; HPFs, high-power fields; M, male; MN, male neutered.

Table 7
Diverse cases: signalment of cats, sample size, diagnoses, selected malignancy criteria and survival time

Case	Age (years)	Sex	Breed	Sample size (pancreas)	Additional samples	Diagnoses, differentiation	Mitoses/10 HPFs	Metastases	Survival time
68	14	MN	BSH	Complete mass (8.0 × 6.0 × 3.0 cm)	Omentum with one large (2.5 × 2.2 × 2.0 cm) and multiple smaller masses (0.1–0.3 cm diameter)	Cystic tubular adenoma, solid acinar adenoma, solid mixed carcinoma, moderate	2 (cystic), 1 (adenoma), 29 (carcinoma)	Omentum	Died at surgery
69	15	MN	DSH	Complete mass (16.0 × 7.0 × 7.0 cm)	Intestine	Cystic tubular carcinoma, solid acinar carcinoma, solid tubular carcinoma, moderate	2 (cystic), 3 (acinar carcinoma), 53 (tubular carcinoma)	Connective tissue	Died at surgery
70	12	MN	DSH	Complete mass (7.0 × 6.0 × 5.0 cm) with 0.2–0.3 cm wall	Omentum and fat with multiple masses (0.1–1.3 cm diameter), intestine, kidney, liver, lymph node	Markedly dilated main pancreatic duct, solid tubular carcinoma, poor	120	Omentum, fat, intestine	Died at surgery

BSH, British shorthair; DSH, domestic shorthair; HPFs, high-power fields; MN, male neutered.

ductal metaplasia has also been described in domestic animals, classification refers only to obvious morphology (Head *et al.*, 2003; Jubb and Stent, 2016; Munday *et al.*, 2017). Interestingly, although often observed in the remaining pancreatic tissue in human patients, the most frequent precursor lesion to pancreatic ductal adenocarcinoma in man, pancreatic intraepithelial neoplasia, was not observed in any of the cats in the present study. Different growth patterns of pancreatic neoplasms are much better investigated in human medicine than in veterinary medicine and various immunohistochemical markers are available for classification. Furthermore, the molecular background, with *KRAS* gene point mutations by far the most prevalent molecular event, is better documented in human pancreatic ductal adenocarcinoma (Almoguera *et al.*, 1988; Bryant *et al.*, 2014). One study compared immunohistochemistry (for expression of amylase, carboxypeptidase A, α 1-antitrypsin, carcinoembryonic antigen and keratin) in normal canine pancreatic tissue and in carcinomas of the exocrine pancreas (Rabanal and Fonvila, 1992). The detection of amylase and carboxypeptidase was diagnostic for pancreatic acinar origin, especially if only metastases were present without sufficient histological features in HE-stained tissues (Rabanal and Fonvila, 1992). For cats, further studies including immunohistochemistry (e.g. amylase, cytokeratin, E-cadherin and Ki67) are needed to verify acinar or ductal origin of pancreatic neoplasms.

Yoshimura *et al.* (2013) were the first to report a cystadenoma in a cat in detail. Borschensky *et al.* (2014) described eight benign and malignant feline cystic pancreatic tumours. The present study is the first to describe the morphology of cystic neoplasms in cats in detail on a larger scale. When cystic masses are found in the abdomen of cats, their origin is often unclear. Histopathology may be carried out more frequently in such unusual cases, which might explain the relatively high number of such cases in the present study. The high prevalence of cystic neoplasia of the pancreas in cats (25/70 epithelial tumours) in the present study suggests that the cat may be a potential model for rare subtypes of cystic pancreatic neoplasia in human patients.

The gross appearance of cystic pancreatic neoplasms varied, but we could not identify any correlation between size and malignancy. Histopathologically, classification into benign and malignant was predominantly based on infiltrative growth because (in contrast to grossly solid tumours) anisocytosis, anisokaryosis and mitotic figure counts were similar in both benign and malignant cystic tumours. Cystic neoplasms were mostly benign (15/25) in contrast to solid tumours (5/45). This is similar to

Table 8
Frequency of additional histological findings depending on tumour type

<i>Tumour type</i>	<i>Grade</i>	<i>Inflammation</i>	<i>Fibrosis</i>	<i>Necrosis</i>	<i>Hyperplasia</i>	<i>Secretion in ducts</i>	<i>Haemosiderosis</i>
Solid acinar adenoma (<i>n</i> = 5)	+		1		1		
	++	1					
Solid acinar carcinoma (<i>n</i> = 17)	+	5	5	1	1		
	++	6	5	8	2		
	+++	2	4		3		
Solid tubular carcinoma (<i>n</i> = 14)	+	1	1	1			
	++	9	4	1	1	1	
	+++	2	8	4	1		
Solid mixed carcinoma (<i>n</i> = 9)	+	1	3				
	++	5	5	4	1	1	1
	+++	2		2	1		
Cystic acinar adenoma (<i>n</i> = 2)	++	1	2			2	
	+++	1					
Cystic tubular adenoma (<i>n</i> = 12)	+	2	7	1	2	1	2
	++	7	3		1	2	1
	+++	2					3
Cystic mixed adenoma (<i>n</i> = 1)	+	1					
	++					1	
Cystic tubular carcinoma (<i>n</i> = 7)	+		2				
	++	4	5	1	4	6	
	+++	3			1		4

+, mild; ++, moderate; + + +, marked.

data from human medicine, where cystic tumours have a greater likelihood of being benign (Adsay, 2008). Cystic pancreatic tumours should be considered by clinicians as a differential diagnosis if intra-abdominal cystic masses are found by imaging or during laparotomy. If the samples are small, differentiation between adenomas and carcinomas, as well as between acinar, tubular and mixed growth patterns may be difficult. We therefore recommend resection and examination of the complete cystic mass.

The aetiology of cystic neoplasms is still unknown in both human (Bosmann *et al.*, 2010) and veterinary medicine. Cystic tumours must be differentiated from (pseudo-)cysts, which can develop following inflammation or retention. In this study, one complex case (case 70) showed a dilated main pancreatic duct without signs of malignancy, but with a solid tubular carcinoma protruding into the lumen. This might have led to blockage of secretions and therefore to cystic dilation of the duct.

We frequently found additional histological changes in the surrounding pancreatic tissue in these tumours (Table 8), excluding solid adenomas. It was often not entirely clear whether the neoplasm induced the additional changes or vice versa, especially when marked inflammation was present, which was the most common additional finding. It is possible for carcinomas to be missed, especially in cases in which only biopsy samples are examined. IHC for cytokeratin in the feline pancreas has only been reported rarely

(Hagiwara *et al.*, 2017; Michishita *et al.*, 2017), but it might be helpful in identifying the growth pattern and lobular structure of the parenchyma in highly inflammatory lesions if an epithelial neoplasm is suspected.

Metastases occurred often in these cases. It is, however, difficult to draw conclusions on their frequency based on our data. The submitted organ spectrum was not complete due to the retrospective study design. It is therefore not possible to rule out metastasis, even if no metastases were detected. Further studies are necessary to assess the rate of metastasis and prognosis, especially after complete surgical removal.

The death of most cats with malignant tumours at the time of surgery (*n* = 32) underlines the fact that pancreatic neoplasms are aggressive tumours (Seaman, 2004; Linderman *et al.*, 2013). However, seven cats with benign tumours were also humanely destroyed (cases 3, 48, 49, 53, 56 and 57), probably due to complications during surgery, other diseases or ignorance of origin and nature of the lesions, which have not been described previously. In cat 53, diabetes could not be confirmed histopathologically, but only one small excisional biopsy sample was submitted.

Cystic tubular adenomas showed relatively long survival times and relatively good outcomes were even reported for two cats with cystic carcinomas. In human medicine, the prognosis for cystic tumours

depends on the extent of tumour invasion and on complete removal, but it is better than for macroscopically solid neoplasia in most cases (Bosmann *et al.*, 2010).

In summary, this study demonstrated the variety of primary neoplastic changes in the feline pancreas and is the first to describe cystic tumours in detail, including their morphology and clinical outcomes. A pancreatic origin should be considered for cystic masses detected in the abdominal cavity. Because of the relatively good prognosis for cystic adenomas, masses should be removed completely and be submitted for adequate histopathological examination. This also applies to cystic carcinomas due to the even longer documented survival times in those patients.

Acknowledgments

The authors thank I. Hoffmann, O. Seelbach and R. Marschang for technical assistance.

Conflict of Interest Statement

The authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organisation or entity with any financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript. Nevertheless, Laboklin offers the performed histopathological examinations regularly.

References

- Adsay. (2008) Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **12**, 401–404.
- Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N *et al.* (1988) Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell Press*, **53**, 549–554.
- Bennett PF, Hahn KA, Toal RL, Legendre AM (2001) Ultrasonographic and cytopathological diagnosis of exocrine pancreatic carcinoma in the dog and cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **37**, 466–473.
- Borschensky C, Steiger K, Staudacher A, Schlitter M, Esposito I *et al.* (2014) *Cystic Pancreatic Neoplasia in Cats*. Proceedings of the ECVIM-CA Congress, Mainz, Germany, poster 24.
- Bosmann FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (2010) Tumours of the pancreas. In: *World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System*, 4th Edit., FT Bosmann, F Carneiro, RH Hruban, ND Theise, Eds., IARC Press, Lyon, pp. 279–337.
- Branter EM, Viviano KR (2010) Multiple recurrent pancreatic cysts with associated pancreatic inflammation and atrophy in a cat. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, **12**, 822–827.
- Bryant KL, Mancias JD, Kimmelman AC, Der CJ (2014) KRAS: feeding pancreatic cancer proliferation. *Trends in Biochemical Sciences*, **39**, 91–100.
- Coleman MG, Robson MC, Harvey C (2005) Pancreatic cyst in a cat. *New Zealand Veterinary Journal*, **53**, 157–159.
- De Cock HEV, Forman MA, Farver TB, Marks SL (2007) Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Veterinary Pathology*, **44**, 39–49.
- Dennis MM, O'Brien TD, Wayne T, Kiupel M, Williams M *et al.* (2008) Hyalinizing pancreatic adenocarcinoma in six dogs. *Veterinary Pathology*, **45**, 475–483.
- Gombac M, Dolensek T, Jausovec D, Kvapil P, Svava T *et al.* (2015) Simultaneous occurrence of pancreatic carcinoma and Brunner's gland adenoma in a Siberian tiger (*Panthera tigris altaica*). *Journal of Comparative Pathology*, **153**, 363–367.
- Hagiwara K, Michishita M, Yoshimura H, Ochiai K, Azakami D *et al.* (2017) Pancreatic colloid carcinoma in an elderly cat. *Journal of Comparative Pathology*, **157**, 266–269.
- Head KW, Cullen JM, Dubielzig RR, Else RW, Misdorp W *et al.* (2003) Histological classification of tumours of the pancreas of domestic animals. In: *World Health Organization International Histological Classification of Tumours of Domestic Animals: Histological Classification of Tumours of the Alimentary System*, KW Head, JM Cullen, RR Dubielzig, RW Else, W Misdorp *et al.*, Eds., Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, pp. 111–118.
- Hecht S, Penninck DG, Keating JH (2007) Imaging findings in pancreatic neoplasia and nodular hyperplasia in 19 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **48**, 45–50.
- Hines BL, Salisbury SK, Jakovljevic S, DeNicola DB (1996) Pancreatic pseudocyst associated with chronic-active necrotizing pancreatitis in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **32**, 147–152.
- Hruban RH, Fukushima N (2007) Pancreatic carcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. *Modern Pathology*, **20**, 61–70.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E *et al.* (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer Journal for Clinicians*, **61**, 69–90.
- Jubb KVF, Stent AW (2016) Exocrine pancreas. In: *Pathology of Domestic Animals*, Vol. 2, MG Maxie, Ed., Elsevier, St. Louis, pp. 353–368.
- Kircher CH, Nielsen SW (1976) Tumours of the pancreas. *Bulletin of the World Health Organization*, **53**, 195–202.
- Linderman MJ, Brodsky EM, De Lorimier LP (2013) Feline exocrine pancreatic carcinoma: a retrospective study of 34 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, **11**, 208–218.
- Michishita M, Takagi M, Kishimoto TE, Nakahira R, Nogami T *et al.* (2017) Pancreatic neuroendocrine carcinoma with exocrine differentiation in a young cat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **29**, 325–330.
- Morohoshi T, Held G, Klöppel G (1983) Exocrine pancreatic tumors and their histological classification. A study based on 167 autopsy and 97 surgical cases. *Histopathology*, **7**, 645–661.

- Munday JS, Loehr CV, Kiupel M (2017) Tumors of the alimentary tract. In: *Tumors in Domestic Animals*, 5th Edit., DJ Meuten, Ed., Wiley-Blackwell, Ames, pp. 499–601.
- Murtaugh LC (2014) Pathogenesis of pancreatic cancer: lessons from animal models. *Toxicologic Pathology*, **42**, 217–228.
- Priester WA (1974) Data from eleven United States and Canadian colleges of veterinary medicine on pancreatic carcinoma in domestic animals. *Cancer Research*, **34**, 1372–1375.
- Rabanal R, Fondevila D (1992) Immunocytochemical detection of amylase, carboxypeptidase A, carcinoembryonic antigen and α 1-antitrypsin in carcinomas of the exocrine pancreas of the dog. *Research in Veterinary Science*, **52**, 217–223.
- Rao MS (1987) Animal models of exocrine pancreatic carcinogenesis. *Cancer and Metastasis Reviews*, **6**, 665–676.
- Ramírez GA, Altimira J, García-González B, Vilafranca M (2013) Intrapancreatic ectopic splenic tissue in dogs and cats. *Journal of Comparative Pathology*, **148**, 361–364.
- Seaman RL (2004) Exocrine pancreatic neoplasia in the cat: a case series. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **40**, 238–245.
- Storz P (2017) Acinar cell plasticity and development of pancreatic ductal carcinoma. *Gastroenterology and Hepatology*, **14**, 296–304.
- VanEnkevort BA, O'Brien R, Young KM (1999) Pancreatic pseudocysts in 4 dogs and 2 cats: ultrasonographic and clinicopathologic findings. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **13**, 309–313.
- Yoshimura H, Matsuda Y, Kawamoto Y, Michishita M, Ohkusu-Tsukada K *et al.* (2013) Acinar cell cystadenoma of the pancreas in a cat. *Journal of Comparative Pathology*, **149**, 225–228.

[Received, January 26th, 2019]
[Accepted, April 8th, 2019]

3.2.2. Studie 2: Histopathology and feline pancreatic lipase immunoreactivity in inflammatory, hyperplastic and neoplastic pancreatic diseases in cats

TÖRNER K, STAUDACHER M, TRESS U, WEBER CN, STADLER C, GRASSINGER JM, MÜLLER E, AUPPERLE-LELLBACH H (2020): Histopathology and feline pancreatic lipase immunoreactivity in inflammatory, hyperplastic and neoplastic pancreatic diseases in cats. *Journal of comparative pathology*. 174: 63–72.

<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.10.195>



SPONTANEOUSLY ARISING DISEASE

Histopathology and Feline Pancreatic Lipase Immunoreactivity in Inflammatory, Hyperplastic and Neoplastic Pancreatic Diseases in Cats

K. Törner^{*}, M. Staudacher[†], U. Tress^{*}, C. N. Weber^{*}, C. Stadler^{*},
J. M. Grassinger^{*}, E. Müller^{*} and H. Aupperle-Lellbach^{*}

^{*}LABOKLIN GmbH & Co. KG, Steubenstrasse 4, Bad Kissingen and [†]AniCura Aachen, Dres Staudacher, Trierer Strasse 652–658, Aachen, Germany

Summary

The most common pancreatic diseases in cats are pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency (EPI). Non-invasive methods, such as serological quantification of feline pancreatic lipase immunoreactivity (fPLI), are often used in the diagnosis of pancreatitis. Previous studies have compared fPLI concentrations with histopathology, considered to be the gold standard for diagnosis of feline pancreatitis. However, fPLI concentrations in cats suffering from pancreatic tumours were rarely described. The aim of the present study was to determine the sensitivity and specificity of an in-house enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the quantification of fPLI in serum samples based on histopathological findings in cats diagnosed with various pancreatic diseases. Pancreatic biopsy samples from 80 cats were included. Five groups were defined on the basis of pancreatic histopathology: group 1, normal pancreas; group 2, nodular hyperplasia; group 3, mild pancreatitis; group 4, marked (moderate/severe) pancreatitis; and group 5, pancreatic neoplasia. Serum samples from all cats were tested by fPLI ELISA (<3.6 µg/l normal, 3.6–5.3 µg/l questionable, >5.3 µg/l pancreatitis). In group 1 ($n = 19$), serum fPLI values were within the reference interval in 74% of cases and in group 2 ($n = 9$) in 78%. Cats with mild pancreatitis ($n = 23$), marked pancreatitis ($n = 11$) and pancreatic neoplasms ($n = 18$) had significantly increased fPLI concentrations compared with group 1 ($P = 0.004/0.001/\leq 0.0001$). Cats with nodular hyperplasia had significantly lower fPLI values than cats with marked pancreatitis ($P = 0.048$) or tumours ($P = 0.002$). Serum fPLI concentrations in group 3 were <3.6 µg/l ($n = 6$), 3.6–5.3 µg/l ($n = 4$) and >5.3 µg/l ($n = 13$). Calculated test sensitivity for mild pancreatitis was fPLI >3.5 µg/l: 73.9% and fPLI >5.3 µg/l: 56.5%. In group 4 ($n = 11$), seven of nine cats (77.8%) with marked purulent pancreatitis had elevated fPLI. In group 4, a sensitivity of 81.8% was detected for fPLI >3.5 µg/l and 63.6% for fPLI >5.3 µg/l. Two cats with marked non-purulent pancreatitis had elevated fPLI, while two cats with marked purulent pancreatitis had normal fPLI values (<3.6 µg/l). In group 5, one cat with pancreatic adenoma and one with pancreatic acinar carcinoma had normal fPLI concentrations. The other cats with pancreatic adenoma (solid, $n = 1$; cystic, $n = 4$) or carcinoma (solid, $n = 9$; cystic, $n = 2$) had elevated or high fPLI values (4.1 to >40 µg/l, median 21.2 µg/l), probably caused by additional inflammation. The results of the present study confirm the importance of detailed histopathological characterization for the interpretation of clinical signs and fPLI values in feline pancreatitis. Primary pancreatic neoplasms may also lead to elevated fPLI concentrations as there is concurrent pancreatitis in most cases. However, severe pancreatic diseases, such as chronic non-purulent pancreatitis or tumours without inflammation, may result in normal fPLI values.

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: cat; feline pancreatic lipase immunoreactivity; pancreatitis; tumour

Correspondence to: K. Törner (e-mail: katrin.toerner@yahoo.de).

0021-9975/\$ - see front matter

<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.10.195>

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Pancreatitis is a common disease in cats, but the diagnosis is challenging because the clinical signs (i.e. lethargy, inappetence and vomiting) and the clinicopathological findings are non-specific (Hill and Van Winkle, 1993; Mansfield and Jones, 2001a,b; Washabau *et al.*, 2001; Armstrong and Williams, 2012). Therefore, histopathological differentiation between acute, chronic active (purulent) and chronic non-purulent pancreatitis (Xenoulis and Steiner, 2008) or neoplastic processes (Törner *et al.*, 2019) is important for the interpretation of serological data, prognosis and therapy (Armstrong and Williams, 2012; Bazelle and Watson, 2014). Biopsy is performed infrequently because pancreatitis may be caused by tissue damage during the biopsy procedure itself (Bennet *et al.*, 2001; Lidbury and Suchodolski, 2016). However, Webb and Trott (2008) recommend pancreatic biopsy in cases of unexplained anorexia, where there are elevated lipase values and gross abnormalities during laparotomy. Pancreatic lesions are often multifocal and small biopsy samples may miss the relevant locus if no gross findings are available. Furthermore, inflammation is more prominent in the left limb of the pancreas in cases of gastrointestinal disease (De Cock *et al.*, 2007).

Most routine laboratory tests, including serum amylase and lipase activity, are of limited clinical use for the diagnosis of feline pancreatitis (Lidbury and Suchodolski, 2016). Several years ago, a radioimmunoassay for quantifying pancreatic lipase immunoreactivity in feline serum samples (Spec fPL) was designed and validated by the Gastrointestinal Laboratory, Texas A&M University, Texas, USA (Steiner *et al.*, 2004). Some years later, the same laboratory developed an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for feline pancreatic lipase immunoreactivity (fPLI). The reference interval for serum Spec-fPL concentration was set to $<3.6 \mu\text{g/l}$ (pancreatitis unlikely) and $>5.3 \mu\text{g/l}$ (value indicative of pancreatitis). If the value was questionable (between 3.6 and $5.3 \mu\text{g/l}$), the cat may have pancreatitis and the test should be re-evaluated or confirmed by clinical examination such as abdominal ultrasonography (Williams *et al.*, 2013).

In general, neoplasms of the exocrine pancreas are rare in all species. However, solid and cystic pancreatic neoplasms have been described in a large case series of 70 cats (Törner *et al.*, 2019). In most cases, additional inflammation of the pancreatic tissue was reported. Clinical signs of pancreatic tumours in cats were mostly non-specific and similar to those of pancreatitis (Linderman *et al.*, 2013; Törner *et al.*,

2019). Therefore, our hypothesis was that pancreatic neoplasia could be masked in clinical pathology testing if accompanying inflammation led to elevated fPLI values. The aim of the present study was to examine the sensitivity and specificity of an in-house fPLI ELISA based on histopathology as the ‘gold standard’ for inflammatory and neoplastic pancreatic diseases.

Materials and Methods

Histopathology

Pancreatic biopsy samples and simultaneously collected serum samples from 80 cats were submitted to Laboklin GmbH & Co. KG, Bad Kissingen, Germany, between 2012 and 2019 for routine diagnostics. Pancreatic samples and further organ biopsy samples were obtained during elective exploratory surgery ($n = 65$). If the cat was subjected to necropsy examination, the entire pancreas was available ($n = 15$). Tissue pieces were fixed in 10% neutral buffered formalin. Serum samples were taken at the same time as the biopsy or before humane destruction and immediately submitted to the laboratory. The time period between blood sample collection and laparotomy or necropsy was no longer than 2 days. A good quality tissue sample and the availability of clinical history were mandatory for inclusion in the study.

Gross features of the tissue samples were documented. After serially sectioning the pancreas every 0.5 cm, representative sites were routinely embedded in Paraplast™ (SAV Liquid Production GmbH, Flintsbach am Inn, Germany) and sections were stained with haematoxylin and eosin (HE). Slides were evaluated blindly by two German board certified veterinary pathologists (HA-L and CS) and a trainee pathologist (KT). The cats were grouped, in accordance with the literature, based on the main histopathological findings within the exocrine pancreas. Cats in group 1 had a normal pancreas (De Cock *et al.*, 2007) with no or minimal interstitial infiltration of lymphocytes, mild interstitial fibrosis or mild nodular hyperplasia. Cats in group 2 had nodular hyperplasia (Head *et al.*, 2003), characterized by multiple hyperplastic acinar areas without capsule, compression or infiltration of the surrounding pancreatic tissue. Cats in group 3 had mild pancreatitis (De Cock *et al.*, 2007), characterized by mild infiltration of neutrophils and/or lymphocytes and macrophages with few small foci of acute acinar degeneration or necrosis ($<10\%$ of the section affected). Cats in group 4 had marked pancreatitis ($>50\%$ of the section affected) (Xenoulis and Steiner, 2008). Cats in group 4 were further subcategorized: (1) acute purulent

pancreatitis characterized by moderate or severe infiltration of neutrophils with extended areas of necrosis and destruction of pancreatic acini. Necrosis and purulent inflammation of fat tissue may also be present; (2) chronic non-purulent pancreatitis characterized by moderate or severe lymphoplasmacytic inflammation, prominent fibrosis and a varying degree of acinar atrophy. Tubular dilation and nodular hyperplasia may be present; (3) chronic active pancreatitis characterized by moderate or severe purulent or mixed cellular inflammation with fibrosis. Necrotic foci in pancreatic tissue and fat tissue may be present. Cats in group 5 had tumours of the exocrine pancreas (Head *et al.*, 2003; Törner *et al.*, 2019). Cystic tumours were diagnosed if they included one large cyst or had a multicystic appearance. Adenomas were characterized by having a well-defined, expansive proliferation and a minimal fibrous capsule. Carcinomas displayed multiple signs of malignancy. They were classified as acinar or tubular if most parts (approximately 75%) of the neoplastic tissue showed morphology compatible with one pattern or the other.

Nodular hyperplasia was the only tumour-like lesion included in this study. Others, for example (pseudo-)cysts or ectopic splenic tissue, pancreatitis-induced metaplasia as well as neoplasms of the endocrine pancreas or tumours metastatic to the pancreas, were excluded.

Determination of Feline Pancreatic Lipase Immunoreactivity

Serum fPLI was measured using an in-house indirect sandwich ELISA (Laboklin, Bad Kissingen, Germany). In summary, recombinant pancreatic lipase was used to prepare a standard dilution with concentrations ranging from 0 to 40 µg/l. Both standard and serum samples were incubated at room temperature for 90 min in a microtitre plate coated with antibodies against pancreatic lipase and subsequently washed. Biotin-conjugated detecting antibodies were added, incubated for another 90 min and the plate was again washed. Streptavidin BM chemiluminescence ELISA substrate (Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Germany) was added to the plates and incubated for 20 min. The colour reaction was produced by adding tetramethylbenzidine (TMB One™ solution, Biotrend Chemikalien, Cologne, Germany) and the plates were incubated for a further 15 min. The colour reaction was stopped by adding sulphuric acid. Optical density (OD) values were evaluated spectrophotometrically at a wavelength of 450 nm.

The detection range of the fPLI ELISA was 0.5–80 µg/l, and the limit of detection (LOD) was 0.2 µg/l. Serial dilutions of serum samples for assess-

ment of the linearity of the assay showed a ratio of calculated to observed values between 4.9 and 6.0%. Correlation of fPLI concentrations of 46 serum samples measured against the Spec fPL ELISA (Gastrointestinal Laboratory, Texas A&M University) was $r = 80$. The reference intervals (fPLI <3.6 µg/l normal, fPLI 3.6–5.3 µg/l questionable, fPLI >5.3 µg/l consistent with pancreatitis) were subsequently revalidated using our dataset. Based on the interpretation as ‘consistent with pancreatitis’ (fPLI >5.3 µg/l) or ‘pancreatitis unlikely’ (fPLI <3.6 µg/l), an agreement of 90% was achieved between the two laboratories. The test precision was determined using three feline serum samples (low, medium and high concentrations). The intra-assay variations were calculated from five replicates within a test run with variation coefficients ranging from 2.2 to 4.1%. For the interassay variations, four replicates each were tested in different runs with variation coefficients ranging from 4.0 to 11.9%.

Further blood and serum parameters were determined for routine diagnostic purposes, but are not included in this study. The final diagnoses for the cats, based on all clinical, serological and pathological findings were provided by the clinicians and are listed in [Supplementary Tables 3–7](#).

Statistical analysis was with IBM SPSS Statistics (version 25; IBM, Armonk, New York, USA) using the Kruskal–Wallis test.

Results

The median age of all cats included into the study was 10.5 years (range 0.6–20 years). Included were 50 males (12 entire and 38 neutered) and 30 females (eight entire and 22 neutered). The most common breeds were domestic shorthair ($n = 59$), British shorthair ($n = 5$), Chartreux ($n = 4$), Persian ($n = 2$) and Siamese ($n = 2$). There was no breed predisposition for pancreatic disease evident in any group.

Pancreata of 19 cats were normal, nine showed nodular hyperplasia, 23 cats had mild pancreatitis, 11 were categorized as having marked pancreatitis and 18 animals had primary epithelial pancreatic neoplasms.

Group 1: Normal Pancreas

The most common clinical signs shown by cats in group 1 were diarrhoea ($n = 9$), vomiting ($n = 8$), weight loss ($n = 6$), inappetence ($n = 5$) and an abdominal mass ($n = 3$). Clinically suspected diseases and main differential diagnoses after first clinical investigations were abdominal neoplasm ($n = 7$), pancreatic diseases ($n = 6$) and enteritis ($n = 3$). Based

on this, exploratory laparotomy, including biopsy sampling of varying organs, was performed.

The smooth pancreatic tissue from these cases was light red in colour with flat lobules (Fig. 1A). Histopathologically, the structure of the exocrine pancreas was normal (Fig. 2A). In 14/19 cats with a normal pancreas, serum fPLI concentrations were in the normal range (specificity 74%, Table 1). In five cats, the acinar structure of the pancreas was normal, but fPLI values were questionably elevated. These cats suffered from intestinal tumours ($n = 3$), enteritis ($n = 1$) or hepatitis ($n = 1$) and biopsy samples may have missed the relevant location within the pancreas.

Based on the results of all tests in group 1, the final diagnoses comprised gastritis/enteritis ($n = 8$), lymphoma ($n = 2$), intestinal carcinoma ($n = 2$), inflammation/infection ($n = 3$), ileus ($n = 1$),

cardiovascular ($n = 1$) or renal failure ($n = 1$) and trauma ($n = 1$).

Group 2: Nodular Hyperplasia

Cats with pancreatic nodular hyperplasia were presented to the clinicians because of vomiting ($n = 5$), weight loss ($n = 3$), diarrhoea ($n = 2$), inappetence ($n = 1$), painful abdomen ($n = 1$), dehydration ($n = 1$), sudden death ($n = 1$) or seizures ($n = 1$). Tentative clinical diagnoses were primarily neoplasms in various organs ($n = 6$) and pancreatitis ($n = 2$).

Grossly, the pancreas had a normal or prominent lobular structure with occasional multiple small masses. Histologically, multiple foci of non-neoplastic acinar nodular hyperplasia were present (Fig. 2B). These areas were non-encapsulated and

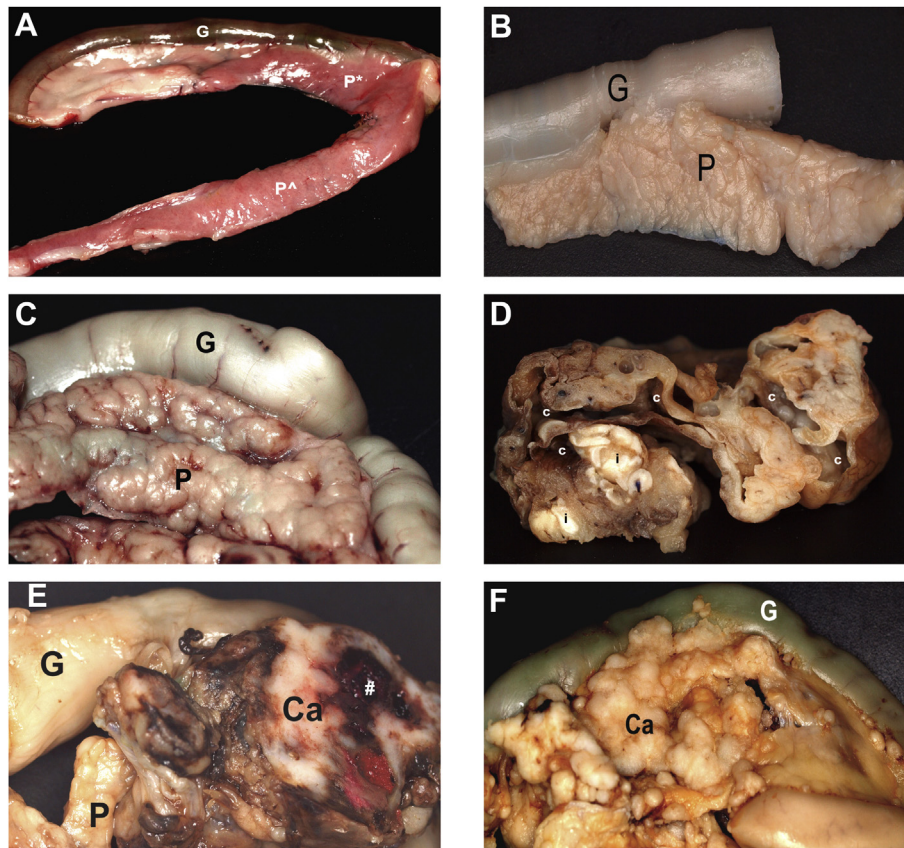


Fig. 1. (A) Group 1, case 3, a 12-year-old domestic shorthaired cat. Normal, smooth, light red pancreas (P* left limb, P[^] right limb) and gut (G). Unfixed tissue. (B) Group 3, case 40, 16-year-old domestic shorthaired cat. Mildly prominent lobular structure of the pancreas (P) in a case of mild pancreatitis and mild nodular hyperplasia; gut (G). Formalin-fixed tissue. (C) Group 4, case 59, 12-year-old domestic shorthaired cat. Multinodular structure of firm pancreatic tissue (P) with severe chronic-active purulent pancreatitis close to the gut (G). Formalin-fixed tissue. (D) Group 5, case 75, 5-year-old domestic shorthaired cat. A cystic tubular adenoma shows collapsed cystic lumina (c) and multiple areas of severe purulent inflammation (i). Formalin-fixed tissue. (E) Group 5, case 65, 12-year-old Norwegian forest cat. A solid acinar pancreatic carcinoma (Ca) appears as a firm, irregularly formed mass within the pancreas (P) with haemorrhagic necrosis (#) at the cut surface. Formalin-fixed tissue. (F) Group 5, case 71, 5-year-old Siamese. A solid pancreatic ductal carcinoma (Ca) appears as a multinodular firm white mass close to the gut (G). Formalin-fixed tissue.

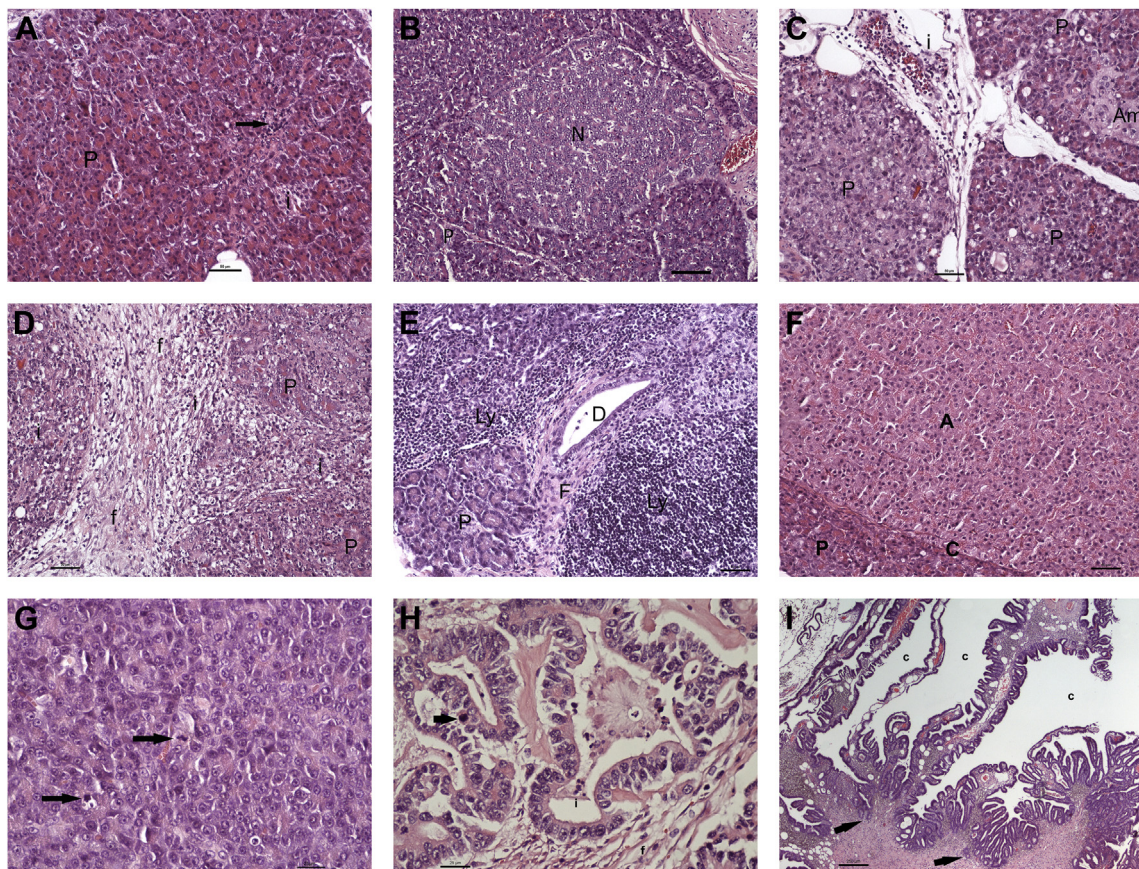


Fig. 2. (A) Group 1, case 15, 11-year-old domestic shorthaired cat. The normal exocrine pancreas (P) is composed of normal acini and endocrine islets (arrow). HE. Bar, 50 μ m. (B) Group 2, case 22, 11-year-old domestic shorthaired cat. Nodular hyperplasia (N) without a capsule, compression or infiltration of the surrounding normal pancreatic tissue (P). HE. Bar, 100 μ m. (C) Group 3, case 47, 8-year-old Siberian. Normal pancreatic acini (P) and multifocal acini with mild vacuolar degeneration and mild interstitial (i) mixed cellular pancreatitis and amyloidosis of an endocrine islet (Am). HE. Bar, 50 μ m. (D) Group 4, case 59, 12-year-old domestic shorthaired cat. Few normal pancreatic acini (P) surrounded by severe fibrosis (f) with multiple lymphocytes, plasma cells and neutrophils in a case of severe chronic-active pancreatitis. HE. Bar, 50 μ m. (E) Group 4, case 57, 9-year-old domestic shorthaired cat. Focal normal pancreas (P) surrounded by mild fibrosis (F) and areas with severe lymphoplasmacytic (Ly) inflammation in a case of chronic non-purulent pancreatitis. HE. Bar, 50 μ m. (F) Group 5, case 63, 14-year-old domestic shorthaired cat. Solid pancreatic adenoma (A) with low anisocytosis, separated from the normal pancreas (P) by a thin fibrous capsule (C). HE. Bar, 50 μ m. (G) Group 5, case 68, 20-year-old Oriental shorthair. Solid acinar pancreatic carcinoma with loss of acinar structure, multiple mitoses (\blackrightarrow) and multiple cellular and nuclear atypia. HE. Bar, 25 μ m. (H) Group 5, case 71, 5-year-old Siamese. Solid tubular pancreatic carcinoma with mitosis (\blackrightarrow) and mild purulent inflammation (i) and fibrosis (f). HE. Bar, 25 μ m. (I) Group 5, case 79, 10-year-old domestic shorthaired cat. Cystic tubular pancreatic carcinoma with tubulopapillary projections into cystic lumina (c) and multifocal mild infiltrative growth (\blackrightarrow). HE. Bar, 250 μ m.

lacked compression or infiltration of the surrounding tissue. The cells were enlarged with more cytoplasm and less basophilic nuclei. Mitoses were very rare.

Concentrations of fPLI were within the reference interval in seven of the nine cats (78%, <1.0–2.4 μ g/l, median 1.6 μ g/l). One cat with enteritis (case 27) had a questionable fPLI value (4.9 μ g/l) and another cat with splenic myelolipoma (case 28) had an increased fPLI concentration (11.0 μ g/l). There was no significant difference between fPLI concentrations in cats with hyperplastic pancreas (group 2) and cats with normal (group 1) or mildly inflamed pancreas (group 3). However, cats with nodular hyperplasia

(group 2) had significantly lower fPLI concentrations than cats with marked pancreatitis (group 4, $P = 0.048$) or neoplasia (group 5, $P = 0.002$).

Final diagnoses included lymphoma extending beyond the pancreas ($n = 4$), splenic myelolipoma ($n = 1$), insulinoma ($n = 1$), enteritis ($n = 1$), ileus ($n = 1$) and cardiovascular failure ($n = 1$).

Group 3: Mild Pancreatitis

The cats in group 3 were presented because of inappetence ($n = 12$), vomiting ($n = 10$), apathy ($n = 7$), weight loss ($n = 5$), jaundice ($n = 4$), painful abdomen

Table 1
Sensitivity and specificity of fPLI in group 1 (normal pancreas), group 3 (mild pancreatitis) and group 4 (marked pancreatitis)

	<i>Normal pancreas</i> (n = 19)	<i>Mild pancreatitis</i> (n = 23)	<i>Marked pancreatitis</i> (n = 11)
Concentration of fPLI consistent with pancreatitis (>5.3 µg/l)	0	8 mixed 4 lymphoplasmacytic 1 purulent	7 purulent
Questionable fPLI concentration (3.6–5.3 µg/l)	5	2 purulent 2 mixed	2 lymphoplasmacytic
Normal fPLI concentration (<3.6 µg/l)	14	3 lymphoplasmacytic 3 mixed	1 chronic–active 1 purulent
	Specificity 74%	Sensitivity >5.3 µg/l: all cases: 56.5% purulent/mixed pancreatitis: 56.3% Sensitivity >3.5 µg/l: all cases: 73.9% purulent/mixed pancreatitis: 81.3%	Sensitivity >5.3 µg/l: all cases: 63.6% purulent/ chronic–active pancreatitis: 77.8% Sensitivity >3.5 µg/l: all cases: 81.8% purulent/ chronic–active pancreatitis: 77.8%

fPLI, feline pancreatic lipase immunoreactivity.

(*n* = 3), diarrhoea (*n* = 3), a palpable abdominal mass (*n* = 2), faecal impaction (*n* = 1) or a thyroid mass (*n* = 1). After clinical examination, the following diseases were diagnosed: abdominal tumour/mass (*n* = 14), (gastro-)enteritis (*n* = 4), liver (*n* = 5) or pancreatic (*n* = 4) diseases and peritonitis (*n* = 1).

Pancreata appeared normal or with a prominent lobular structure (Fig. 1B). Histologically, the interlobular septa of the exocrine pancreas showed mild oedema and mild mixed cellular (*n* = 13) (Fig. 2C) or lymphoplasmacytic (*n* = 7) pancreatitis. In three cats (cases 35, 36 and 50), there was peripancreatic fat tissue with severe purulent–necrotizing steatitis, while the pancreatic parenchyma showed mild purulent inflammation only.

Six cats with mild pancreatitis had serum fPLI concentrations within the reference interval (<1.0–2.9 µg/l, median 1.15 µg/l). There were four cats with questionably elevated fPLI concentrations (4.0–5.3 µg/l, median 4.7 µg/l) and 13 cats had high values (6.6–31.5 µg/l, median 10.2 µg/l). The fPLI concentrations of the cats with mild pancreatitis were significantly higher than those of the cats with a normal pancreas (group 1, *P* = 0.004) (Fig. 3). There was no significant difference between groups 2 and 3. Depending on the cut-off and the nature of the pancreatitis, the sensitivity of fPLI in cases of mild pancreatitis (group 3) ranged from 56.3% to 81.3% (Table 1).

Final diagnoses for the cats in group 3 included neoplastic disease (*n* = 9), gastrointestinal disease (*n* = 5), peritonitis/steatitis (*n* = 4), hypereosinophilic syndrome (*n* = 2), renal insufficiency (*n* = 2) and liver disease (*n* = 1).

Group 4: Marked Pancreatitis

Inappetence (*n* = 5), weight loss (*n* = 5) and vomiting (*n* = 3) were the main clinical findings in cats of group 4. Clinically suspected diseases included neoplasms and/or pancreatitis (*n* = 9), foreign body disease (*n* = 1) and gallbladder disease (*n* = 1).

Grossly, the pancreas in these cases appeared diffusely or focally thickened with prominent lobules or a mass (up to 4.0 × 1.7 × 1.0 cm). Foci of dark brown colouration (i.e. haemorrhages) and thickened interlobular septa were present (Fig. 1C). Fat tissue necrosis appeared as firm white to brown areas.

Histological examination of the pancreas showed moderate (*n* = 8) or severe (*n* = 3) inflammation. In most cases, chronic–active purulent (*n* = 8) (Fig. 2D) or acute purulent (*n* = 1) inflammation was present, characterized by areas of purulent and mixed inflammation. Seven of these nine cats had high (7.2 µg/l to >40 µg/l, median 22.6 µg/l) and two (cases 52 and 53) had normal fPLI concentrations. Two cats (cases 54 and 55) suffered from

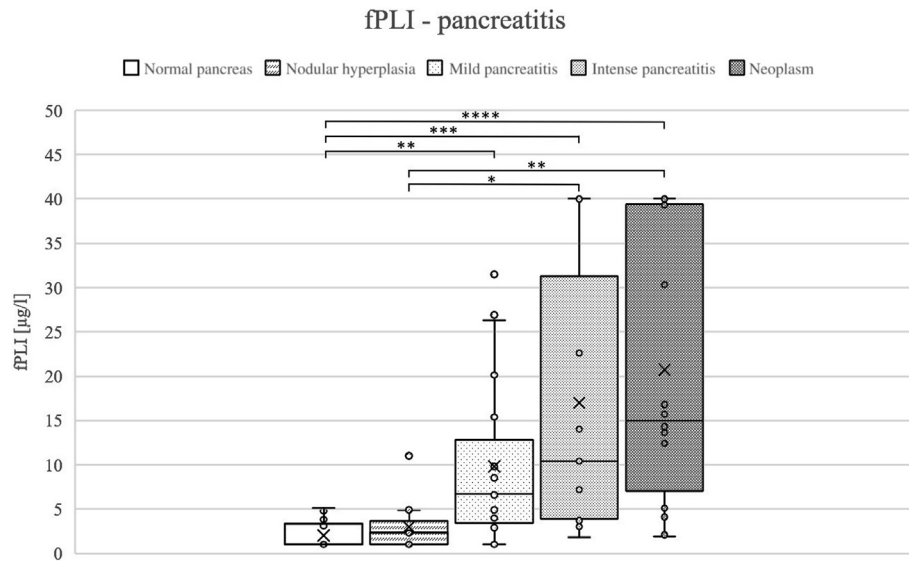


Fig. 3. fPLI values in group 1 (normal pancreas) were significantly lower than in group 3 (mild pancreatitis, $P = 0.004$), group 4 (marked pancreatitis, $P = 0.001$) and group 5 (neoplasia, $P \leq 0.0001$). The fPLI concentrations in group 2 (nodular hyperplasia) were also significantly lower than in group 4 (marked pancreatitis, $P = 0.048$) and group 5 (neoplasia, $P = 0.002$).

chronic lymphoplasmacytic pancreatitis (Fig. 2E) and their fPLI values were questionably elevated (3.7 µg/l and 4.1 µg/l, respectively). The fPLI values of cats with marked pancreatitis were significantly higher than in cats with a normal pancreas (group 1, $P = 0.001$) or in those with nodular hyperplasia (group 2, $P = 0.048$) (Fig. 3). In cases of marked pancreatitis (group 4), sensitivity was up to 81.8% depending on the cut-off and nature of the pancreatitis. Sensitivity of mild and marked pancreatitis combined was 76.5% in cats with fPLI >3.5 µg/l (Table 1). In all cases of group 4, pancreatitis was the final diagnosis.

Group 5: Pancreatic Tumours

Vomiting ($n = 8$), enlarged abdomen ($n = 8$), inappetence ($n = 7$) and weight loss ($n = 7$) were the main clinical findings in the cats of group 5. Further signs included abdominal mass ($n = 5$), lethargy ($n = 4$)

and cystitis ($n = 1$). Clinically suspected diseases were neoplasia ($n = 17$), pancreatitis ($n = 4$), intestinal disease ($n = 1$) and diabetes ($n = 1$). Laparotomy and tissue sampling or necropsy examination after humane destruction were performed in order to confirm the diagnoses.

Histopathological examination of the pancreatic neoplasms identified 12 solid (adenoma, $n = 2$; carcinoma, $n = 10$) and six cystic (adenoma, $n = 4$; carcinoma, $n = 2$) masses.

There were two cases of solid adenoma (cases 63 and 64). For one of these cases, a complete, white and firm mass with a diameter of 1.0 cm was submitted. Histologically, the well-differentiated solid nodule of acinar cells was surrounded by a thin rim of connective tissue (Fig. 2F). A 14-year-old cat (case 63) had an adenoma with mild lymphoplasmacytic infiltration and the fPLI value was within the reference interval (2.1 µg/l). In contrast, a 7-year-

Table 2
Serum fPLI concentrations in 18 cats with pancreatic neoplasia (group 5)

	Solid adenoma (n = 2)	Solid acinar carcinoma (n = 6)	Solid tubular carcinoma (n = 4)	Cystic adenoma and carcinoma (n = 6)	All neoplasms (n = 18)
Concentration of fPLI consistent with pancreatitis (>5.3 µg/l)	1	3	3	6	13
Questionable fPLI concentration (3.6–5.3 µg/l)	0	2	1	0	3
Normal fPLI concentration (<3.6 µg/l)	1	1	0	0	2

fPLI, feline pancreatic lipase immunoreactivity.

old cat (case 64) showed focal mild purulent pancreatitis and the fPLI concentration was high (30.3 µg/l).

Six cats (cases 65–70) suffered from solid acinar pancreatic carcinomas with masses up to 5.6 × 4.0 × 2.0 cm in size (Fig. 1E) or diffuse thickened areas with an homogeneous or multinodular white–brown cut surface. Microscopically, the acinar structures were more or less recognizable (Fig. 2G), and nuclear atypia, pleomorphism and 12–138 mitoses/10 high-power fields (HPFs, × 400) were observed. Invasive growth and vascular invasion were obvious in all cases.

Four cats with solid tubular pancreatic carcinoma (cases 71–74) showed masses up to 10.0 × 4.0 × 5.0 cm (Fig. 1F). Histologically, tubular formation with varying diameters and intraluminal secretion were typical for this type of tumour (Fig. 2H). The neoplastic epithelium was single- or multilayered and showed 59–205 mitoses/10 HPFs. In one 12-year-old cat (case 74), the main pancreatic duct showed marked cystic dilation.

Four cystic adenomas (cases 75–78) measured up to 6.0 × 5.0 × 3.0 cm in size, with a multicystic smooth cut surface (Fig. 1D). All of them derived from pancreatic ducts and showed a tubular growth pattern. Cysts were lined by a single-layered cuboidal, columnar or pseudostratified columnar epithelium with round or slightly oval nuclei. Mitotic count was 1 mitosis/10 HPFs. Multifocally, papillae projected into the cystic lumen. There were three cases (cases 75–77) with marked and one case (case 78) with mild inflammation of the pancreatic tissue, but fPLI concentrations were high in all of them (13.6 to >40 µg/l). Furthermore, there was one cat (case 79) with cystic tubular carcinoma (Fig. 2I) and another cat (case 80) with a complex pancreatic carcinoma composed of areas with cystic tubular and solid acinar differentiation.

All pancreatic tumours were accompanied by mild ($n = 7$) or marked ($n = 11$) inflammation or necrosis (Table 1). In most cases, pancreatitis was present either at the location of the tumour or in the closely surrounding pancreatic tissue. The fPLI concentrations were normal ($n = 2$), questionably elevated ($n = 3$) or high ($n = 13$, 12.4 to >40 µg/l) (Table 2). Accordingly, 88.8% of all tumours showed elevated and 72.2% high fPLI concentrations. The fPLI concentrations of cats in group 5 (neoplasia) were significantly higher than those in groups 1 (normal pancreas) ($P \leq 0.0001$) and 2 (nodular hyperplasia, $P = 0.002$) (Fig. 3). However, one 12-year-old Norwegian forest cat (case 65) with solid acinar carcinoma and moderate chronic active purulent inflammation had a normal fPLI concentration.

Discussion

Clinical diagnosis of pancreatic diseases in cats is often challenging and mainly focuses on pancreatitis. The presumptive diagnosis of feline acute pancreatitis is made based on history as well as on clinical and laboratory findings. Pancreatic lipase immunoreactivity is currently considered to be the most accurate non-invasive test for the diagnosis of feline pancreatitis (Forman *et al.*, 2004; Xenoulis and Steiner, 2012). However, pancreatic tumours also occur in cats (Törner *et al.*, 2019) and may be missed clinically if no histopathology of the pancreas is performed. This is the first study investigating the utility of fPLI in cases of feline primary exocrine tumours.

As a first step, an in-house fPLI ELISA was used to compare fPLI concentration with histopathology, which is considered to be the gold standard. The fPLI values from 19 cats with a normal pancreas, 23 cats with mild pancreatitis, nine cats with marked purulent pancreatitis and two cats with marked lymphoplasmacytic pancreatitis were available. The age of the animals with marked pancreatitis was 4–16 years (median 12 years), which is in accordance with the literature (Armstrong and Williams, 2012). There was no breed predisposition amongst the cats with mild (group 3) or marked (group 4) pancreatitis (72.6% domestic shorthairs). The specificity of the fPLI ELISA was 74%, which is within the range of other studies (63%–91%, reviewed by Lidbury and Suchodolski, 2016). In the literature, fPLI sensitivity (cut-off not defined) was 54% in mild and 100% in marked pancreatitis compared with clinical, computed tomographical and histological data (Forman *et al.*, 2004). Independent of the nature and degree of inflammation, reported fPLI sensitivity was 65% (<3.6 µg/l) and 57% (>5.3 µg/l) (Oppliger *et al.*, 2013) or 53% (<3.6 /l) and 42% (>5.3 µg/l) (Oppliger *et al.*, 2016). The fPLI test established in our laboratory showed a comparable or higher sensitivity: mild pancreatitis (>3.5 µg/l, 73.9% or >5.3 µg/l, 56.5%); purulent/mixed pancreatitis 81.3% or 56.3%), marked pancreatitis (>3.5 µg/l, 81.8% or >5.3 µg/l, 63.6%); purulent/chronic active pancreatitis 77.8%).

As described by other authors, for the correct interpretation of biomarkers of feline pancreatitis, it is important to differentiate between purulent and non-purulent pancreatitis by means of histopathology (Xenoulis and Steiner, 2008). Purulent pancreatitis in cats may be acute or chronic–active with fibrosis (Xenoulis and Steiner, 2008). In contrast to Oppliger *et al.*, (2013), there were only two cats in the present study (cases 54 and 55) with marked non-purulent pancreatitis and elevated fPLI values

(3.7 and 4.1 $\mu\text{g/l}$). Due to this low number of cases, sensitivity could not be calculated. In general, a limitation of this study was the low number of cases ($n = 11$) with marked pancreatitis, which is, however, comparable with other studies (Lidbury and Suchodolski, 2016).

In the second step, 18 cases for which clinical data and values were available were selected from the pathological case collection of 70 feline pancreatic tumours described by Törner *et al.* (2019). Four of the six adenomas in the present study were cystic and tubular. Pancreatic carcinomas showed acinar (solid, $n = 6$), tubular (solid, $n = 4$; cystic, $n = 1$) or mixed (cystic with solid areas, $n = 1$) differentiation. In contrast to cats, acinar carcinomas are very rare in man (Wang *et al.*, 2016). Measurement of pancreatic enzymes in man does not help to distinguish pancreatic tubular carcinomas from pancreatic diseases such as chronic pancreatitis or mucinous cystic lesions (Pezzilli *et al.*, 2016). However, serum lipase may be a helpful tool for diagnosing and monitoring human acinar cell carcinoma (Kruger *et al.*, 2016). In dogs, pancreatic carcinomas are rare, but clinical pathology in most cases revealed elevated pancreas-specific and inflammatory values (Cello and Olander, 1963; Anderson and Johnson, 1967; Bleicher, 1976; Quigley *et al.*, 2001; Gear *et al.*, 2006; Aupperle-Lellbach *et al.*, 2019). The present study is the first to report fPLI values in a defined group of cats diagnosed with pancreatic neoplasms. In this study, 88.8% of the cats had elevated fPLI concentrations $>3.6 \mu\text{g/l}$ (72.2% fPLI $>5.3 \mu\text{g/l}$). This is consistent with the sensitivity of fPLI in cats with pancreatitis in this study. Additionally, clinical signs and gross findings during exploratory laparotomy in cats with pancreatitis and pancreatic neoplasia were similar. Therefore, pancreatic tumours may be misdiagnosed clinically as unsuccessfully treated pancreatitis. All clinical, clinicopathological, imaging and pathological findings must be evaluated together for a detailed diagnosis. Depending on the findings of the previous history and clinical examination, we recommend imaging techniques or laparotomy as further diagnostic procedures. During surgery, the pancreas should be palpated carefully in order to detect changes in consistency and to avoid destroying the tissue. Macroscopically, lesions can often not be assigned to a diagnosis. Histopathological examination is necessary in order to distinguish between the different diseases and may explain the fatal outcome in some cases. As pancreatic histopathology is not often performed due to a fear of complications (Bennet *et al.*, 2001; Lidbury and Suchodolski, 2016), feline pancreatic tumours are probably under-

diagnosed. We agree with Webb and Trott (2008) who recommend pancreatic samples being taken by laparoscopic biopsy because no complications were described.

Whether pancreatitis induced the tumour or *vice versa* could not be determined in this study. However, pancreatitis was predominantly located directly adjacent to the feline tumours, which makes it more likely that pancreatitis developed secondary to the neoplasm.

In conclusion, serum fPLI is useful in the diagnosis of purulent pancreatitis in cats. High fPLI concentrations indicate acute or chronic—active purulent pancreatitis, but underlying pancreatic neoplasms should be considered. Cats with pancreatic tumours (with or without inflammation) often have signs similar to those with inflammation only. This may result in misdiagnosis and unsuccessful treatment of pancreatitis. However, as described above, a negative fPLI test result may miss some cases of acute or chronic—active purulent pancreatitis with or without a concurrent neoplasm. A combination of clinical, serological and histopathological examinations is necessary for a detailed diagnosis of inflammatory and neoplastic pancreatic diseases in cats.

Acknowledgments

We thank D. Collen and D. Girndt for English language editing of the manuscript.

Conflict of Interest Statement

The authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organisation or entity with any financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript. Nevertheless, Laboklin, Bad Kissingen, Germany, offers the performed histopathological examinations and measurement of fPLI on a regular basis.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.10.195>.

References

- Anderson NV, Johnson KH (1967) Pancreatic carcinoma in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **150** 286-195.
- Armstrong PJ, Williams DA (2012) Pancreatitis in cats. *Topics in Companion Animal Medicine*, **27**, 140–147.
- Aupperle-Lellbach H, Törner K, Staudacher M, Müller E, Steiger K *et al.* (2019) Characterisation of 22 canine pancreatic carcinomas and review of literature. *Journal of Comparative Pathology*, **173**, 71–82.

- Bazelle J, Watson P (2014) Pancreatitis in cats. Is it acute, is it chronic, is it significant? *Journal of Feline Medicine & Surgery*, **16**, 395–406.
- Bennet PF, Hahn KA, Toal RL, Legendre AM (2001) Ultrasonographic and cytopathological diagnosis of exocrine pancreatic carcinoma in the dog and cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **37**, 466–473.
- Bleicher DD (1976) Canine pancreatic adenocarcinoma (a case report). *Veterinary Medicine*, **71**, 43–45.
- Cello RM, Olander H (1963) Cord compression and paraplegia in a dog secondary to pancreatic carcinoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **142**, 1407–1412.
- De Cock HEV, Forman MA, Farver TB, Marks SL (2007) Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Veterinary Pathology*, **44**, 39–49.
- Forman MA, Marks SL, De Cock HE, Hergesell EJ, Wisner ER (2004) Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **18**, 807–815.
- Gear RNA, Bacon NJ, Langley-Hobbs S, Watson PJ, Woodger N (2006) Panniculitis, polyarthritis and osteomyelitis associated with pancreatic neoplasia in two dogs. *Journal of Small Animal Practice*, **47**, 400–404.
- Head KW, Cullen JM, Dubielzig RR, Else RW, Misdorp W *et al.* (2003) Histological classification of tumours of the pancreas of domestic animals. In: *World Health Organization International Histological Classification of Tumours of the Alimentary System of Domestic Animals*. KW Head, JM Cullen, RR Dubielzig, RW Else, W Misdorp *et al.*, Eds., Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, pp. 111–118.
- Hill RC, Van Winkle TJ (1993) Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat: a retrospective study of 40 cases (1976–1989). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **7**, 25–33.
- Kruger S, Haas M, Burger PJ, Ormanns S, Modest DP (2016) Acinar cell carcinoma of the pancreas: a rare disease with different diagnostic and therapeutic implications than ductal adenocarcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **142**, 2585–2591.
- Lidbury JA, Suchodolski JS (2016) New advances in the diagnosis of canine and feline liver and pancreatic disease. *The Veterinary Journal*, **215**, 87–95.
- Linderman MJ, Brodsky EM, De Lorimier LP (2013) Feline exocrine pancreatic carcinoma: a retrospective study of 34 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, **11**, 208–218.
- Mansfield CS, Jones BR (2001a) Review of feline pancreatitis part one: the normal feline pancreas. The pathophysiology, classification, prevalence and aetiologies of pancreatitis. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, **3**, 117–124.
- Mansfield CS, Jones BR (2001b) Review of feline pancreatitis part two: clinical signs, diagnosis and treatment. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, **3**, 125–132.
- Oppliger S, Hartnack S, Riond B, Reusch CE, Kook PH (2013) Agreement of the serum Spec fPL and 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester lipase assay for the determination of serum lipase in cats with suspicion of pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **27**, 1077–1082.
- Oppliger S, Hilbe M, Hartnack S, Zini E, Reusch CE *et al.* (2016) Comparison of serum Spec fPL and 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester assay in 60 cats using standardized assessment of pancreatic histology. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **30**, 764–770.
- Pezzilli R, Melzi d'Eril G, Barassi A (2016) Can serum pancreatic amylase and lipase levels be used as diagnostic markers to distinguish between patients with mucinous cystic lesions of the pancreas, chronic pancreatitis, and pancreatic ductal adenocarcinoma? *Pancreas*, **45**, 1272–1275.
- Quigley KA, Jackson ML, Haines DM (2001) Hyperlipaemia in 6 dogs with pancreatic or hepatic neoplasia: evidence for tumor lipase production. *Veterinary Clinical Pathology*, **30**, 114–120.
- Steiner JM, Wilson BG, Williams DA (2004) Development and analytical validation of a radioimmunoassay for the measurement of feline pancreatic lipase immunoreactivity in serum. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **68**, 309–314.
- Törner K, Aupperle-Lellbach H, Staudacher A, Staudacher M, Steiger K (2019) Primary solid and cystic tumours of the exocrine pancreas in cats. *Journal of Comparative Pathology*, **165**, 5–19.
- Wang Y, Wang S, Zhou X, Zhou H, Cui Y (2016) Acinar cell carcinoma: a report of 19 cases with a brief review of the literature. *World Journal of Surgical Oncology*, **14**, 172.
- Washabau RJ (2001) Feline acute pancreatitis—important species differences. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, **3**, 95–98.
- Webb CB, Trott C (2008) Laparoscopic diagnosis of pancreatic disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **22**, 1263–1266.
- Williams JM, Panciera DL, Larson MM, Werre SR (2013) Ultrasonographic findings of the pancreas in cats with elevated serum pancreatic lipase immunoreactivity. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **27**, 913–918.
- Xenoulis PG, Steiner JM (2008) Current concepts in feline pancreatitis. *Topics in Companion Animal Medicine*, **23**, 185–192.
- Xenoulis PG, Steiner JM (2012) Canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity. *Veterinary Clinical Pathology*, **41**, 312–324.

[Received, August 30th, 2019]
 [Accepted, October 30th, 2019]

Ergänzendes Material:

Table 3: Signalment, clinical findings and fPLI values in cats with histopathologically normal pancreas (group 1, $n = 19$)

Case	Sex	Breed	Age (years)	Clinical history	Tentative clinical diagnosis	Final diagnosis	fPLI ($\mu\text{g/l}$)	Sample size (cm)
1	m	BSH	0.6	diarrhoea, weight loss	allergic enteritis	inflammatory bowel disease	<1.0	0.5x0.4x0.1
2	m	Chartreux	1	inappetence, vomiting, abdominal mass	abdominal tumour	pyogranulomatous lymphadenitis	<1.0	0.4x0.3x0.3
3	mn	DSH	12	vomiting, inappetence, weight loss	stomach tumour	gastric lymphoma	<1.0	complete
4	mn	DSH	12	inappetence, weight loss	disturbance of intestinal transit	enteritis, food intolerance	<1.0	0.7x0.5x0.3
5	f	DSH	8	vomiting, diarrhoea	gastrointestinal disease	cardiovascular failure	<1.0	0.7x0.3x0.2
6	f	DSH	10	diarrhoea, hepatic mass	abdominal tumour	cysts in kidney and liver, renal insufficiency	<1.0	0.3x0.3x0.1
7	mn	Siam Mix	5	trauma, diaphragmatic hernia	pancreatitis due to hernia	trauma, diaphragmatic hernia	<1.0	0.4x0.1x0.1
8	m	DSH	3	foreign body in intestine	cystic changes in the pancreas	ileus due to foreign body	<1.0	0.5x0.3x0.1
9	mn	DSH	10	vomiting	intestinal haemorrhage	triaditis with EPI	<1.0	0.5x0.3x0.3
10	mn	DSH	12	vomiting, diarrhoea	lymphoma	inflammatory bowel disease	<1.0	0.3x0.3x0.3
11	fn	Persian	7	vomiting	ileus	inflammatory bowel disease	<1.0	complete
12	mn	DSH	15	vomiting, apathy	ileus, pancreatitis	gastroenteritis	1.1	0.3x0.3x0.3
13	f	DSH	1	diarrhoea, weight loss	peritonitis	feline infectious peritonitis	1.2	0.4x0.4x0.4
14	fn	Angora	12	diarrhoea	enteritis, pancreatitis, EPI	enteritis, food intolerance	3.1	0.4x0.3x0.2
15	mn	DSH	11	weight loss	abdominal tumour	intestinal carcinoma	3.6	0.7x0.4x0.2
16	mn	DSH	11	vomiting, diarrhoea, weight loss, palpable mass	intestinal tumour	intestinal carcinoma	3.8	1.5x0.5x0.5
17	fn	BSH	4	diarrhoea, inappetence	pancreatitis, peritonitis, inflammatory bowel disease	intestinal lymphoma	4.0	1.7x1.3x0.6
18	mn	DSH	8	diarrhoea	EPI	enteritis, food intolerance	4.8	0.3x0.3x0.3
19	mn	DSH	14	inappetence, sudden death	inflammation <i>versus</i> lymphoma	hepatitis and islet cell amyloidosis	5.1	two 0.1x0.1x0.1

BSH: British Shorthair; DSH: Domestic Shorthair; EPI: exocrine pancreatic insufficiency; f: female; fn: female neutered; fPLI: feline pancreatic lipase immunoreactivity; m: male; mn: male neutered

Table 4: Signalment, clinical findings and fPLI values in cats with pancreatic nodular hyperplasia (group 2, $n = 9$)

Case	Sex	Breed	Age (years)	Clinical history	Tentative clinical diagnosis	Final diagnosis	fPLI ($\mu\text{g/l}$)	Sample size (cm)
20	m	DSH	12	vomiting, diarrhoea, painful abdomen, weight loss	stomach ulcer, pancreatitis, tumour	gastric lymphoma	<1.0	0.5x0.4x0.3
21	fn	DSH	2	vomiting, exsiccosis	pancreatitis due to foreign body	ileus due to foreign body	<1.0	0.4x0.1x0.1
22	mn	DSH	11	sudden death	death of unclear origin	cardiovascular failure	<1.0	complete
23	m	Maine Coon	10	vomiting	stomach lymphoma	gastric lymphoma	<1.0	two 0.3x0.3x0.3 and 1.0x0.6x0.4
24	fn	DSH	13	vomiting, diarrhoea	abdominal tumour	lymphoma	2.3	complete
25	mn	DSH	12	seizures	insulinoma	insulinoma	2.3	2.5x2.0x1.5
26	fn	DSH	14	inappetence	abdominal tumour	gastric lymphoma	2.4	5.0x1.5x1.5
27	f	DSH	14	vomiting, weight loss	peritonitis, lymphadenopathy	enteritis, food intolerance	4.9	0.5x0.3x0.2
28	m	DSH	14	weight loss	splenic tumour	splenic myelolipoma	11.0	two 0.3x0.3x0.3 and 0.1x0.1x0.1

DSH: Domestic Shorthair; f: female; fn: female neutered; fPLI: feline pancreatic lipase immunoreactivity; m: male; mn: male neutered

Table 5: Signalment, clinical findings and fPLI values in cats with histopathologically mild pancreatitis (group 3, *n* = 23)

Case	Sex	Breed	Age (years)	Clinical history	Tentative clinical diagnosis	Final diagnosis	fPLI ($\mu\text{g/l}$)	Sample size (cm)	Histological diagnosis pancreas
29	mn	DSH	11	weight loss, inappetence, mass in thyroid gland	tumour	carcinoma of thyroid gland	<1.0	three 0.5x0.5x0.2 to 1.5x0.5x0.3	+ lypc. pancreatitis
30	fn	DSH	10	vomiting, inappetence	renal failure, duodenal mass	enteritis, renal insufficiency	<1.0	0.2x0.2x0.2	+ lypc. pancreatitis
31	fn	DSH	9	diarrhoea, painful abdomen	mass in pancreatic region	enteritis	<1.0	0.3x0.3x0.3	+ lypc. pancreatitis
32	mn	DSH	9	vomiting, inappetence, painful abdomen	triaditis	duodenal ulcer with peritonitis	1.3	0.3x0.1x0.1	+ mixed pancreatitis, +++ peritonitis, foreign material
33	mn	DSH	9	vomiting, inappetence	gastro-intestinal mass	lymphoma	1.4	two 8.5x3.0x1.5 and 4.5x2.0x1.0	+ mixed pancreatitis
34	mk	DSH	14	recurrent faecal impaction	tumour	hyper-eosinophilic syndrome	2.9	6.5x1.5x1.2	+ mixed pancreatitis, ++ nod. hyp.
35	fn	DSH	15	painful abdomen	peritonitis, pancreatitis	triaditis, peritonitis, steatitis	4.0	complete	+ pur. pancreatitis, +++ acute pur.-necr. steatitis
36	m	DSH	8	vomiting, apathy, tenesmus	abdominal mass	peritonitis, steatitis	4.6	two 0.2x0.2x0.2	+ pur. pancreatitis, +++ pur. steatitis
37	mn	DSH	5	diarrhoea	pancreatitis, social stress	social stress	4.9	0.1x0.1x0.1	+ mixed pancreatitis
38	fn	DSH	14	vomiting, apathy, weight loss	pancreatic or hepatic disease, lymphoma	gastro-intestinal disease	5.3	1.1x0.5x0.2	+ mixed pancreatitis, focal bleedings
39	mn	DSH	5	inappetence, weight loss, jaundice	post hepatic jaundice	fatty liver, cholecystitis	6.6	complete	+ mixed pancreatitis, multifocal + degeneration
40	fn	DSH	16	vomiting, inappetence, weight loss, apathy	stomach ulcer, tumour	carcinoma of stomach	6.7	two 6.0x1.0x0.5 and 2.0x2.0x0.4	+ lypc. pancreatitis, ++ nod. hyp.
41	mn	Chartreux	18	inappetence, apathy	abdominal tumour	carcinoma in liver and net	7.0	0.3x0.3x0.3	+ mixed pancreatitis
42	fn	DSH	9	vomiting	enteritis	hyper-eosinophilic syndrome	8.5	2.5x2.2x0.5	+ mixed pancreatitis
43	fn	DSH	18	weight loss, ascites	abdominal mass	renal insufficiency	8.9	0.4x0.3x0.3	+ lypc. pancreatitis, single cysts
44	mn	DSH	12	inappetence, apathy, palpable abdominal mass	intestinal tumour	intestinal lymphoma	9.8	0.2x0.2x0.2	+ mixed pancreatitis

45	fn	DSH	17	jaundice	hepatic mass	lymphoma	10.2	0.6x0.5x0.4	+ mixed pancreatitis
46	m	Norwe-gian Forest cat	14	diarrhoea	IBD, pancreatitis, abdominal tumour	lymphoma	15.4	1.4x0.6x0.5	+ lypc. pancreatitis
47	fn	Siberian	8	vomiting, inappetence, jaundice	gall bladder obstruction	lymphoma	20.1	complete	+ mixed pancreatitis, + acinar atrophy
48	m	BSH	11	vomiting, inappetence	ileus	stomach ulcer	20.1	two 0.5x0.3x0.3	+ mixed pancreatitis
49	f	BSH	13	inappetence, jaundice	post hepatic jaundice	lymphoma	26.3	two 1.0x0.5x0.5 and 11.5x0.5x0.5	+ lypc. pancreatitis, multifocal + necroses
50	mn	Birman	12	vomiting, inappetence, apathy	ileus	steatitis, pancreatitis	26.9	0.2x0.2x0.2	+ pur. pancreatitis, +++ pur. steatitis
51	mn	Persian	7	apathy, palpable abdominal mass	abdominal tumour	pancreatitis and steatitis	31.5	four 0.3x0.3x0.3 to 0.5x0.5x0.5	+ mixed pancreatitis

+: mild; ++: moderate; +++: marked; DSH: Domestic Shorthair; f: female; fn: female neutered; fPLI: feline pancreatic lipase immunoreactivity; hyp.: hyperplasia; IBD: inflammatory bowel disease; lypc.: lymphoplasmacytic; m: male; mn: male neutered; necr.: necrotic; nod.: nodular; pur.: purulent

Table 6: Signalment, clinical findings and fPLI values in cats with histopathologically intense pancreatitis (group 4, $n = 11$)

Case	Sex	Breed	Age (years)	Clinical history	Tentative clinical diagnosis	Final diagnosis	fPLI ($\mu\text{g/l}$)	Sample size (cm)	Histological diagnosis pancreas
52	fn	DSH	14	Lymphadenopathy	pancreatitis versus tumour	pancreatitis	1.8	mass 4.0x1.7x1.0	+++ chron. active pur. pancreatitis, +++ fibrosis, ++ atrophy
53	fn	DSH	12	inappetence, painful abdomen	pancreatitis versus tumour	pancreatitis	3.0	0.4x0.4x0.4	++ acute pur. interstitial pancreatitis, ++ vacuolar acinar degeneration
54	f	DSH	16	inappetence, weight loss, diarrhoea	pancreatitis	pancreatitis	3.7	1.3x0.8x0.6	++ chron. lypc. pancreatitis, ++ acinar atrophy
55	f	DSH	15	diarrhoea, weight loss, inappetence	pancreas disease	pancreatitis	4.1	0.4x0.1x0.1	++ chron. lypc. pancreatitis
56	mn	DSH	9	inappetence, jaundice	gall bladder disease	pancreatitis	7.2	complete, prominent lobular structure	++ chron. active pur. pancreatitis
57	mn	DSH	9	vomiting, weight loss	pancreatic mass with cholestasis	pancreatitis	10.4	complete, prominent lobular structure	++ chron. active pur. pancreatitis, focal +++ destructive fibrosis and acinar atrophy, ++ cystic ducts with inflammation
58	mn	DSH	4	recurrent gastritis and pancreatitis	pancreatitis versus tumour	pancreatitis	14	two 6.0x3.0x2.0 and 6.0x5.0x3.0, multinodular structure	+++ chron. active pur. pancreatitis
59	mn	DSH	12	vomiting, inappetence	foreign body in stomach or tumour	pancreatitis	22.6	complete, prominent lobular structure	+++ chron. active pur. pancreatitis
60	m	Chartreux	9	painful abdomen	pancreatitis	pancreatitis	>40	1.0x0.8x0.4	++ chron. active pur. pancreatitis, + acinar atrophy
61	mn	DSH	13	jaundice, weight loss	pancreatitis versus tumour	pancreatitis	>40	4.1x2.5x0.9, prominent lobular structure	++ chron. active pur. pancreatitis, +++ nodular hyperplasia
62	mn	DSH	13	vomiting, weight loss	pancreatitis	pancreatitis	>40	two 1.5x1.8x0.8 and 2.2x1.4x0.8	++ chron. active pur. pancreatitis

++: moderate; +++: marked; chron.: chronic; DSH: Domestic Shorthair; f: female; fn: female neutered; fPLI: feline pancreatic lipase immunoreactivity; lypc.: lymphoplasmacytic; m: male; mn: male neutered; pur.: purulent

Table 7: Signalment, clinical findings and fPLI values in cats with solid or cystic epithelial neoplasm of the exocrine pancreas (group 5, $n = 18$)

Case	Sex	Breed	Age (years)	Clinical history	Tentative clinical diagnosis	Final diagnosis	fPLI ($\mu\text{g/l}$)	Sample size (cm)	Histological diagnosis pancreas
63	fn	DSH	14	vomiting, apathy, abdominal mass	abdominal tumour	pyo-granulomatous abdominal mass of unclear cause, solid PaAd	2.1	complete, one mass 1.0x1.0x1.0	solid adenoma, multifocal + lypc. inflammation
64	mn	DSH	7	inappetence, apathy	pancreatitis, diabetes mellitus	+ pur. pancreatitis, diabetes mellitus, solid PaAd	30.3	four 0.5x0.5x0.4 to 0.8x0.5x0.3	solid adenoma, focal + pur. inflammation
65	mn	Norwegian Forest cat	12	vomiting, abdominal mass, inappetence, ascites	abdominal tumour	solid PaCa	1.9	complete, one mass 2.0x2.0x2.0	solid acinar PaCa, ++ chron. active pur. inflammation
66	mn	DSH	14	weight loss, abdominal mass	pancreatitis versus tumour	solid PaCa, focal +++ acute inflammation	4.1	six 0.1x0.1x0.1 to 4.0x3.0x2.0, multinodular structure	solid acinar PaCa, focal +++ necrosis with pur. inflammation, + lypc. inflammation
67	mn	Siamese	9	abdominal mass	abdominal tumour	solid PaCa, + pancreatitis	5.1	5.6x4.0x2.0, multinodular structure	solid acinar PaCa, + chron. active pur. inflammation, ++ fibrosis
68	mn	Oriental Shorthair	20	vomiting, weight loss	pancreatitis versus tumour	solid PaCa, ++ pancreatitis	39.4	four 1.6x0.8x0.7 to 2.0x1.3x0.7, multinodular structure	solid acinar PaCa, + chron. active pur. inflammation
69	m	DSH	8	inappetence, weight loss, vomiting	pancreatitis versus tumour	solid PaCa, +++ acute pancreatitis	39.3	complete, one mass 3.0x3.0x3.0	solid acinar PaCa, +++ chron. active pur. pancreatitis
70	m	DSH	15	vomiting, weight loss, ascites	abdominal tumour	solid PaCa	>40	three 1.0x1.0x0.8 to 4.0x2.5x2.0	solid acinar PaCa, +++ chron. active pur. inflammation
71	mn	Siamese	5	vomiting, inappetence, weight loss, apathy	abdominal tumour	solid PaCa, ++ acute pancreatitis	5.2	mass 10.0x4.0x5.0	solid tubular PaCa, ++ chron. active pur. inflammation
72	fn	BSH	8	vomiting, gastritis, weight loss	lymphoma, intestinal disease	solid PaCa, ++ acute pancreatitis	16.8	complete, three masses: 0.5x0.5x0.5 to 3.0x3.0x3.0	solid tubular PaCa, multinodular, focal +++ acute necrosis, + chron. active pur. inflammation
73	mn	DSH	12	diarrhoea, weight loss, inappetence	pancreatitis versus tumour	solid PaCa, ++ chron. pancreatitis	12.5	complete, multiple nodules up to 1.0	solid tubular PaCa, ++ acinar atrophy, +++ chron. active pur. inflammation
74	mn	DSH	12	inappetence, enlarged abdomen	tumour	solid PaCa, + lypc. inflammation	>40	mass 7.0x6.0x5.0	solid tubular PaCa, +++ dilated pancreatic main duct, + lypc. inflammation

75	f	DSH	5	lethargy, enlarged abdomen, vomiting, inappetence	tumour	cystic PaAd	13.6	five 0.2x0.2x0.2 to 0.5x0.5x0.4	cystic tubular adenoma, +++ chron. active pur. inflammation
76	mn	Chartreux	8	enlarged abdomen	tumour	cystic PaAd	14.3	mass 6.0x5.0x3.0	cystic tubular adenoma, ++ chron. active pur. inflammation
77	f	DSH	15	cystitis, enlarged abdomen	tumour	cystic PaAd	15.7	5.0x3.0x3.0	cystic tubular adenoma, ++ chron. active pur. inflammation
78	fn	DSH	8	enlarged abdomen	tumour	cystic PaAd	>40	seven 1.5x1.2x0.1 to 4.0x2.8x0.7	cystic tubular adenoma, + lypc. inflammation
79	mn	DSH	10	enlarged abdomen	tumour	cystic PaCa	12.4	six 0.2x0.2x0.2 to 3.0x2.1x1.0	cystic tubular PaCa, ++ chron. active pur. inflammation
80	mn	DSH	15	abdominal mass	tumour	cystic PaCa	>40	mass 16.0x7.0x7.0	Complex cystic tubular and focal solid acinar PaCa, ++ chron. active pur. inflammation

+: mild; ++ moderate; +++: marked; BSH: British Shorthair; chron.: chronic; DSH: Domestic Shorthair; f: female; fn: female neutered; fPLI: feline pancreatic lipase immunoreactivity; lypc.: lymphoplasmacytic; m: male; mn: male neutered; PaAd: pancreatic adenoma; PaCa: pancreatic carcinoma; pur.: purulent

4. DISKUSSION

In den vorliegenden Studien wurden die zystischen Pankreastumoren der Katze erstmals detailliert makroskopisch und histologisch beschrieben. Erkenntnisse über zystische Pankreastumoren der Katze wurden bislang nur vereinzelt und mit sehr geringen Fallzahlen publiziert. Auch über die diagnostische Relevanz von fPLI-Werten bei Katzen mit Pankreastumoren ist bislang fast nichts bekannt.

4.1. Untersuchungsgut, Klassifikationsschemata, Limitationen

Um eine möglichst große und damit repräsentative Fallzahl zu bekommen, wurden Proben ausgewertet, die routinemäßig zu LABOKLIN GmbH & Co. KG zwischen 2011 und 2019 (Studie 1: 2011 – 2018, Studie 2: 2012 – 2019) zur Diagnostik eingesandt wurden. Die erste Studie schloss 70 Katzen mit primären epithelialen Pankreastumoren ein (TÖRNER et al. 2019). Von der gleichen Arbeitsgruppe bei LABOKLIN wurde ein Poster Abstract über acht zystische Pankreastumoren veröffentlicht (BORSCHENSKY et al. 2014). Ein Teil der Tiere erfüllte die Einschlusskriterien der aktuellen Studien und wurde in diese aufgenommen (TÖRNER et al. 2019, TÖRNER et al. 2020a). In der zweiten Studie wurden 80 Katzen mit verschiedenen histologischen Befunden des Pankreas untersucht: 19 Katzen mit unverändertem Pankreas, neun mit nodulärer Hyperplasie, 23 mit geringgradiger Pankreatitis, elf mit ausgeprägter Pankreatitis und 18 Katzen mit primärem Tumor des exokrinen Pankreas (TÖRNER et al. 2020a). Die Tumorgruppe der zweiten Studie bestand aus einem Teil des Tiergutes der ersten Studie. Es wurden die 18 der 70 Katzen mit primären Pankreastumoren aus der ersten Studie eingeschlossen, bei denen Daten über das klinische Erscheinungsbild, die Verdachtsdiagnosen und die finale Diagnose sowie der Serum-Parameter fPLI vorhanden waren. Ausgeschlossen wurden bei beiden Studien Katzen mit nicht eindeutigen histologischen Befunden bzw. ungenügender Größe oder Qualität des eingesandten Gewebes. Signalement, Vorbericht, Therapie und Verlauf wurden soweit wie möglich ermittelt, jedoch sind diese Angaben durch die retrospektive Aufarbeitung nicht bei allen Katzen vollständig vorhanden (TÖRNER et al. 2019, TÖRNER et al. 2020a).

Die Katzen mit Pankreastumoren waren in den vorliegenden Untersuchungen im Median 11 Jahre alt (Studie 1: 2 – 20 Jahre, Studie 2: 5 – 20 Jahre) (TÖRNER et al. 2019, TÖRNER et al. 2020a). Dies stimmt mit der Literatur zu feline Pancreasneoplasien überein, bei denen die Tiere im Median zwischen 10 und 12 Jahren alt waren (Tab. 1). Es fanden sich in der

vorliegenden Arbeit bei etwas mehr männlichen (Studie 1: n = 42, Studie 2: n = 13) als weiblichen Katzen (Studie 1: n = 27, Studie 2: n = 5) ein Pankreastumor (TÖRNER et al. 2019, TÖRNER et al. 2020a). Wenn man alle bereits publizierten Katzen mit Pankreastumoren und einer Angabe zum Geschlecht zusammenzählt, erhält man jedoch ein ausgeglichenes Ergebnis: 50 männliche und 50 weibliche Tiere (Tab. 1). Es fanden sich in den meisten bereits publizierten Studien über Pankreastumoren überwiegend Domestic Shorthair Katzen (Tab. 1), was auch das vorliegende Patientengut bestätigte (Studie 1: n = 50, Studie 2: n = 12) (TÖRNER et al. 2019, TÖRNER et al. 2020a). Da dies allerdings die Verteilung der Katzen in den Haushalten widerspiegelt, kann hier nicht von einer wirklichen Rasseprädisposition gesprochen werden.

Sowohl für den Hund (NEWMAN et al. 2006) als auch für die Katze (DE COCK et al. 2007) wurde jeweils bereits ein histologisches Einteilungsschema für die Pankreatitis veröffentlicht. Die histologische Beurteilung der felines Pankreatitis in der zweiten Studie erfolgte somit in Anlehnung an das bereits publizierte Schema (DE COCK et al. 2007), wurde jedoch in einigen Punkten modifiziert. Wie auch bei DE COCK et al. (2007) wurden vereinzelte kleine Nester an Lymphozyten als normal eingestuft. Im Gegensatz zu DE COCK et al. (2007), die eine gering-, mittel- und hochgradige Pankreatitis unterschieden, wurde in der eigenen Arbeit, aufgrund der klinischen Relevanz, lediglich in geringgradig und ausgeprägt (mittel- und hochgradig) unterteilt. Histologisch waren bei geringgradigen Pankreatitiden < 10 % des Gewebes mit Entzündungszellen infiltriert und < 15 % des Gewebes fibrotisch bzw. ödematös oder nekrotisch. Bei Katzen mit ausgeprägter Pankreatitis waren dementsprechend > 10 % infiltriert und > 15 % fibrotisch bzw. ödematös oder nekrotisch. Auch andere typische Veränderungen wie Fettgewebsnekrosen bei akuter Pankreatitis oder azinäre Atrophie bzw. tubuläre Dilatation bei chronischer Pankreatitis wurden in die Beurteilung mit einbezogen (TÖRNER et al. 2020a).

Die Grundlage für die Diagnosen der Neoplasien bildete die histologische WHO-Klassifikation für Pankreastumoren der Haustiere (HEAD et al. 2003). Karzinome wurden als azinär oder tubulär klassifiziert, wenn ungefähr 75 % des Tumors die entsprechende Morphologie aufwies. Da die zystischen Pankreastumoren in der veterinärmedizinischen WHO-Klassifikation jedoch nicht gelistet sind (HEAD et al. 2003), wurden Kriterien aus der Humanmedizin herangezogen (BOSMANN et al. 2010). In den vorliegenden Studien wurden die Pankreastumoren als zystisch eingeteilt, wenn makroskopisch mehrere Zysten oder eine große Zyste sichtbar waren. Die Einteilung in gut- oder bösartig beruhte vor allem auf dem Vorhandensein von infiltrativem Wachstum, da keine Unterschiede bei der Ausprägung von Anisozytose, Anisokaryose und Anzahl der Mitosen zwischen benignen und malignen Tumoren gefunden wurden. Für seröse zystische Pankreastumoren besteht auch in der

Humanmedizin der Unterschied zwischen gut- und bösartig vor allem in dem Vorhandensein von (gefäß-)invasivem Wachstum, jedoch findet sich zusätzlich ein Zellpleomorphismus (BOSMANN et al. 2010). Muzinöse zystische Pankreasneoplasien zeigen deutlich mehr Zelltypen und Mitosen (BOSMANN et al. 2010). Insbesondere bei kleinen Proben kann demnach eine Einschätzung der Dignität für feline zystische Pankreastumoren schwierig sein, da sich die gutartigen zystischen Neoplasien bei der Katze lediglich in einem Malignitätskriterium von den bösartigen unterscheiden. Wenn möglich, wird also zu einer Totalresektion und histologischen Untersuchung der gesamten Umfangsvermehrung geraten und nicht zu einer Biopsieentnahme.

In den meisten Fällen der vorliegenden Studien (Studie 1: 52 / 70, Studie 2: 65 / 80) wurden in der Laparotomie jedoch Biopsien entnommen und nur in wenigen Fällen (Studie 1: 18 / 70, Studie 2: 15 / 80) konnte das gesamte Pankreas postmortal histologisch untersucht werden (TÖRNER et al. 2019, TÖRNER et al. 2020a). Die Veränderungen im Pankreas sind oft multifokal und nicht immer sind bereits makroskopisch Auffälligkeiten zu erkennen. Zusätzlich werden bei gastrointestinalen Erkrankungen im Rahmen einer Pankreatitis prominentere Veränderungen im linken Pankreasschenkel beschrieben (DE COCK et al. 2007). In den meisten Fällen des vorliegenden Patientenguts wurde keine Entnahmelokalisation der Biopsie angegeben. Es besteht bei der Untersuchung einer so kleinen Gewebeprobe also immer die Gefahr, die relevante Lokalisation zu verpassen, insbesondere wenn keine makroskopischen Veränderungen sichtbar sind.

Die histologische Klassifikation der Pankreastumoren des Menschen unterscheidet sich zum Teil von der beim Haustier. Während die Einteilung bei den Haustieren auf der Morphologie beruht (HEAD et al. 2003, JUBB und STENT 2016, MUNDAY et al. 2017), schließt die Humanmedizin den Ursprung der Zellen mit ein (BOSMANN et al. 2010), da bekannt ist, dass tumorös entartete Azinuszellen auch eine tubuläre Morphologie annehmen können (STORZ 2017). Auch in dem vorliegenden Untersuchungsgut war die Einteilung zum Teil nicht einfach. Es wurden immer wieder auch Misch- und Übergangsformen gefunden. Deswegen wurden die Tumore als azinär bzw. tubulär eingeteilt, wenn 75 % des Tumors einem Wachstumsmuster entsprachen. Weitere diagnostische Möglichkeiten, wie zum Beispiel immunhistologische Marker, könnten bei der Einteilung helfen und gegebenenfalls auch prognostische Unterschiede identifizieren.

Obwohl die erste Studie die größte bislang publizierte Studie (n = 70) über feline Pankreastumoren darstellt (TÖRNER et al. 2019), ist die Anzahl der Fälle als Limitation zu nennen. Insbesondere in den Untergruppen wäre eine noch höhere Fallzahl erstrebenswert.

Es fanden sich zum Beispiel lediglich zwei zystische azinäre Pankreasadenome und ein zystisches gemischtes Pankreasadenom. Zystische azinäre Pankreaskarzinome konnten in diesen Studien nicht gefunden werden. Es bleibt also offen, ob sie nur in dem vorliegenden Patientengut oder bei der Katze überhaupt nicht vorkommen.

Eine Limitation hinsichtlich der Angaben zu Dignität und Prognose stellt das unvollständige eingesandte Organspektrum dar. Die Beurteilung der Metastasierung in der ersten Studie war dadurch deutlich eingeschränkt (TÖRNER et al. 2019). Metastasen können also in nicht beprobtem Gewebe auch bei negativem Ergebnis des Einzelfalles in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden. Auch hier sind weitere Studien mit einer Weiterverfolgung der Fälle nötig, um die Häufigkeit und die Zielorgane von Metastasen besser zu charakterisieren, insbesondere nach Komplettresektion des Tumors.

4.2. Erkenntnisse zum Vorkommen von Pankreastumoren

Die erste Studie beschäftigte sich vor allem mit den histopathologischen Details von Pankreastumoren der Katze. Bei elf jungen Katzen zwischen zwei und sieben Jahren wurden sowohl benigne (n = 3) als auch maligne (n = 8) Neoplasien im Pankreas diagnostiziert (TÖRNER et al. 2019). Dies unterstreicht, dass auch bei jungen Katzen mit passendem klinischem Bild differentialdiagnostisch an einen Pankreastumor gedacht werden muss.

Es wurden etwas mehr solide azinäre Karzinome (n = 17) gefunden als Karzinome mit tubulärer Morphologie (n = 14) (TÖRNER et al. 2019). In der Literatur finden sich dazu widersprüchliche Daten. KIRCHER und NIELSEN (1976) schlossen überwiegend tubuläre Karzinome ein, wohingegen bei LINDERMAN et al. (2013) vor allem azinäre Karzinome beschrieben wurden. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen darauf schließen, dass weitere Faktoren eine Rolle spielen könnten, wie zum Beispiel Umwelteinflüsse oder der Genpool in den verschiedenen geografischen Lagen. Beim Menschen finden sich jedoch generell häufiger tubuläre Karzinome (HRUBAN und FUKUSHIMA 2007). Die in der Humanmedizin häufig vorkommenden prämaligen Pankreastumoren (IPMN) wurden interessanterweise in den vorliegenden Studien nicht gefunden.

Die zystischen Tumoren waren überwiegend gutartig (15 / 25), im Gegensatz zu den soliden Tumoren (5 / 45) (TÖRNER et al. 2019). Dies stimmt mit den Erkenntnissen in der Humanmedizin überein (ADSAY 2008). Obwohl die Makroskopie der zystischen

Pankreastumoren vielfältig war, konnte in dem vorliegenden Patientengut keine Korrelation zwischen der Größe und der Malignität gefunden werden.

Zystische Pankreastumoren müssen von den (Pseudo-)Zysten unterschieden werden, die aufgrund einer Entzündung oder Retention entstehen können. Ein komplexer Fall der ersten Studie unterstrich die Wichtigkeit der histopathologischen Untersuchung für eine detaillierte Diagnose. Es zeigte sich makroskopisch ein hochgradig zystisch dilatierter Pankreasgang ohne Anzeichen von Malignität. Innerhalb der Wand fand sich jedoch ein solides tubuläres Karzinom. Da dieses Karzinom in das Lumen hineinwächst, wäre pathogenetisch eine initiale Blockade des Ganges denkbar und eine sekundäre zystische Dilatation des Ganges.

Es gibt eine detaillierte Beschreibung über ein pankreatisches Zystadenom bei der Katze (YOSHIMURA et al. 2013) und ein Poster Abstract über acht benigne und maligne feline zystische Pankreastumoren (BORSCHENSKY et al. 2014). Die eigene erste Studie ist also nicht nur die größte Studie über feline primäre Pankreastumoren (n = 70), sondern auch die erste Studie, die die Morphologie der zystischen Pankreastumoren detailliert und in größerem Umfang (n = 25) beschreibt (TÖRNER et al. 2019). Die verhältnismäßig hohe Prävalenz der zystischen Pankreastumoren in den eigenen Untersuchungen könnte mit einer Bereitschaft zur histologischen Untersuchung in makroskopisch ungewöhnlichen Fällen erklärt werden, da der Ursprung von zystischen Massen im felines Abdomen oft unklar ist. Pankreastumoren sollten also als Ursache von zystischen Umfangsvermehrung im felines Abdomen als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden.

Beim Menschen kommen im Gegensatz zu Hund und Katze überwiegend duktale Pankreasneoplasien vor (BOSMANN et al. 2010). Der Umstand, dass die stabiler aufgebauten Tubuli eher dilatieren als Azini, könnte auch ein Grund sein, warum beim Menschen Pankreastumoren mit zystischer Ausprägung häufiger vorkommen als zum Beispiel bei der Katze, die sowohl azinäre als auch tubuläre Pankreaskarzinome in einem einigermaßen ausgeglichenen Verhältnis entwickeln. Passend dazu sind beispielsweise beim Hund, der nur selten tubuläre Pankreaskarzinome hat, bislang keine zystischen Pankreastumoren beschrieben (AUPPERLE-LELLBACH et al. 2019). Generell ist aber die Ätiologie der zystischen Tumoren sowohl in der Humanmedizin (BOSMANN et al. 2010), als auch in der Veterinärmedizin unklar.

Neben den Tumoren fanden sich häufig weitere histologische Veränderungen, wie eine Pankreatitis im umliegenden Gewebe (TÖRNER et al. 2019, Tab. 8). Hierbei konnte nicht festgestellt werden, ob die Tumoren die entzündlichen Veränderungen induzierten oder ob es

sich anders herum verhielt. Jedoch war insbesondere die Entzündungszellinfiltration direkt neben dem Tumor lokalisiert, weshalb von einer sekundären Pankreatitis ausgegangen werden kann.

Feline Pankreastumoren sind bekannt für ihre Aggressivität und Neigung zur Metastasierung (SEAMAN 2004, LINDERMAN et al. 2013). Auch in der vorliegenden ersten Studie wurden häufig Metastasen beobachtet und die meisten Katzen mit malignen Pankreastumoren (n = 32) starben bei der Operation bzw. kurz danach oder wurden aufgrund einer vermeintlich schlechten Prognose euthanasiert (TÖRNER et al. 2019). Letzteres wäre eine Erklärung, warum auch Katzen mit benignen Tumoren (n = 7) euthanasiert wurden. Weitere Gründe wären Komplikationen während der Operation oder andere, vorberichtlich nicht erwähnte Erkrankungen. Zystische tubuläre Adenome hatten in der eigenen Studie (TÖRNER et al. 2019) relativ lange Überlebenszeiten von bis zu fünf Jahren und sogar zwei Katzen mit zystischen Karzinomen überlebten sieben Monate bzw. ein Jahr. Auch in der Humanmedizin ist für die meisten Fälle mit zystischen Tumoren, abhängig von dem Umfang der Invasion und der kompletten Resektion, eine bessere Prognose als für solide Tumoren beschrieben (BOSMANN et al. 2010).

4.3. Erkenntnisse zum Einfluss von Pankreastumoren auf den Parameter fPLI

In der zweiten Studie wurde der Einfluss unterschiedlicher histologisch verifizierter Pankreaserkrankungen auf den Laborparameter fPLI untersucht, da die Pankreatitis in Katzen zwar häufig vorkommt, aber dennoch zum Teil schwierig zu diagnostizieren ist. Die Bestimmung der fPLI wird aktuell als spezifischste und sensitivste nicht-invasive Methode angesehen (FORMAN et al. 2004, XENOULIS und STEINER 2012). Bislang gibt es jedoch keine größer angelegte Studie, die die Auswirkungen von primären exokrinen Neoplasien des Pankreas auf die fPLI-Konzentration in Katzen untersucht hat.

Das Alter der Katzen mit hochgradiger Pankreatitis war 4 – 16 Jahre (Median 12 Jahre), was mit der Literatur übereinstimmt (ARMSTRONG und WILLIAMS 2012). Das vermehrte Vorkommen der Rasse Domestic Shorthair wird mit dem besonders hohen Anteil in der Haustierpopulation erklärt. Eine echte Rasseprädisposition oder auch eine Geschlechtsprädisposition wurden nicht gefunden.

Die Spezifität des fPLI ELISAs betrug 74 % (TÖRNER et al. 2020a), was vergleichbar ist mit anderen Studien, die eine Spezifität zwischen 63 % und 91 % feststellten (Tab. 2).

Die ermittelte Sensitivität in dieser Studie entsprach ebenfalls derjenigen in der Literatur oder war sogar besser. Für Katzen mit milder Pankreatitis betrug die Sensitivität 73,9 % (> 3,5 µg/l) bzw. 56,5 % (> 5,3 µg/l) und für Katzen mit milder eitriger / chronisch-aktiver Pankreatitis 81,3 % (> 3,5 µg/l) bzw. 56,3 % (> 5,3 µg/l). Katzen mit ausgeprägter Pankreatitis zeigten eine allgemeine Sensitivität von 81,8 % (> 3,5 µg/l) bzw. 63,6 % (> 5,3 µg/l). Die Sensitivität für eine hochgradige eitrige / chronisch-aktive Pankreatitis betrug 77,8 % (TÖRNER et al. 2020a). Verglichen mit dem klinischen Bild, Computertomographie und Histologie ermittelten FORMAN et al. (2004) eine Sensitivität von 67 % (54 % in geringgradiger und 100 % in hochgradiger Pankreatitis). Unabhängig vom Grad und Charakter der Entzündung fanden OPPLIGER et al. (2013) eine Sensitivität von 65 % (> 3,5 µg/l) bzw. 57 % (> 5,3 µg/l). FORMAN et al. (2009) stellten eine Sensitivität von 79 % und OPPLIGER et al. (2016) lediglich von 61,1 % fest.

Für eine adäquate Interpretation der Biomarker einer Pankreatitis sollte der Charakter der Entzündung (eitrig oder nicht-eitrig) histologisch ermittelt werden (XENOULIS et al. 2008). Im Gegensatz zu OPPLIGER et al. (2013) zeigt die zweite Studie lediglich zwei Katzen mit ausgeprägter nicht-eitriger Pankreatitis und erhöhten fPLI-Werten, jedoch noch im Graubereich (3,7 µg/l und 4,1 µg/l) (TÖRNER et al. 2020a). Diese geringe Erhöhung ist mit dem Verlauf einer chronischen Pankreatitis vereinbar. In der Regel kommt es hierbei nicht zu einer massiven Zerstörung / Nekrose von Azinuszellen, sondern zu einer langsam fortschreitenden Fibrose und interstitiellen Infiltration von Lymphozyten (DE COCK et al. 2007). Aufgrund der niedrigen Fallzahl konnte keine aussagekräftige Sensitivität für diese Form der Pankreatitis ermittelt werden. Die zweite Studie schloss lediglich elf Katzen mit ausgeprägter Pankreatitis ein, was dennoch vergleichbar ist mit anderen Studien (LIDBURY und SUCHODOLSKI 2016).

Dies ist die erste Studie, die fPLI-Konzentrationen in einer definierten Gruppe an Katzen mit Pankreastumoren (n = 18) beschreibt. Hier hatten 88,8 % der Katzen erhöhte fPLI-Werte über 3,5 µg/l und 72,2 % Werte über 5,3 µg/l unabhängig vom Grad und Charakter der Pankreatitis (TÖRNER et al. 2020a). Verglichen mit der Anzahl der Pankreatitis-Katzen mit erhöhten fPLI-Werten wurden sogar mehr Katzen mit Pankreastumoren detektiert. Die Sensitivität für Katzen mit Pankreatitis lag bei 76,5 % für fPLI-Werte über 3,5 µg/l und bei 58,8 % für Werte über 5,3 µg/l (TÖRNER et al. 2020a). Aufgrund der Tatsache, dass keine Korrelation zwischen der fPLI-Konzentration und dem Grad oder Charakter der begleitenden Entzündung gefunden

wurde, kann vermutet werden, dass nicht nur die Pankreatitis, sondern auch die neoplastischen Epithelzellen selbst zu der Erhöhung des fPLI-Wertes beitragen.

Das klinische Erscheinungsbild und die Makroskopie während der Laparotomie waren bei Katzen mit Pankreatitis und Katzen mit Pankreastumoren ähnlich. Beim Hund sind Pankreaskarzinome auch selten, jedoch wird häufig eine Erhöhung der Pankreaswerte und der Entzündungsparameter beschrieben (CELLO und OLANDER 1963, ANDERSON und JOHNSON 1967, BLEICHER 1976, QUIGLEY et al. 2001, GEAR et al. 2006, AUPPERLE-LELLBACH et al. 2019). Diese Ähnlichkeiten lassen vermuten, dass Pankreastumoren klinisch fälschlicherweise als therapieresistente Pankreatitiden diagnostiziert und somit unterdiagnostiziert sein könnten. Es sollten daher immer alle klinischen, klinisch-pathologischen, bildgebenden und histopathologischen Befunde zusammen interpretiert werden, um zu einer korrekten und detaillierten Diagnose zu gelangen. Eine histopathologische Untersuchung ist meist nötig, um sicher zwischen den Erkrankungen zu unterscheiden und so manchen fatalen Ausgang zu erklären. Die Probenentnahme ist jedoch invasiv und wird häufig aus Angst vor Komplikationen vermieden (BENNETT et al. 2001, LIDBURY und SUCHODOLSKI 2016). In den vorliegenden Studien wurden von den einsendenden Kliniken jedoch keine Komplikationen berichtet. Dies stimmt mit WEBB und TROTT (2008) übereinstimmt, die eine Entnahme von Pankreasproben empfehlen und ebenfalls keine Komplikationen beschrieben haben.

4.4. Schlussfolgerungen, Ausblick

Neben den bekannten soliden Pankreastumoren kommen auch zystische Varianten vor. Selbst junge Katzen können eine Pankreasneoplasie entwickeln (TÖRNER et al. 2019, TÖRNER et al. 2020a). Differentialdiagnostisch sollte also bei zystischen Massen im Abdomen, auch bei jungen Katzen, ein Pankreastumor in Betracht gezogen werden. Es wird des Weiteren zu einer Totalresektion und histologischen Untersuchung der kompletten zystischen Massen geraten, da die Überlebenszeit von zystischen Adenomen (bis zu fünf Jahre) in der vorliegenden Studie verhältnismäßig lang war. Es zeigten sogar zwei Katzen mit malignen zystischen Pankreastumoren eine recht lange Überlebenszeit von 7 Monaten bzw. einem Jahr.

Der firmeneigene fPLI ELISA konnte als spezifische und sensitive Methode für die Detektion einer Pankreatitis bestätigt werden (TÖRNER et al. 2020a). Jedoch kann anhand dieses Parameters keine Aussage über das Vorhandensein eines Pankreastumors getroffen werden,

der eventuell sekundär eine Pankreatitis verursacht hat. Erschwerend kommt hinzu, dass auch die klinischen Symptome von Katzen mit Pankreatitis und Katzen mit Pankreastumoren sich oft ähneln. Es wird also immer zu dem Einbezug aller klinischen, klinisch pathologischen, bildgebenden und histopathologischen Befunde geraten.

In der Literatur gibt es bislang nur wenige Studien über feline Pankreastumoren. Eine definitive Inzidenz ist für die Katze bislang nicht beschrieben. Dies wäre jedoch interessant, da es bislang nur eine Studie über Hunde und Katzen mit Pankreaskarzinomen gibt, die in einer Tierklinik vorstellig wurden (12,6 / 100.000 Katzen, PRIESTER 1974). Bei LABOKLIN GmbH und Co. KG wurde zwischen 2011 und 2018 bei 70 von 548 qualitativ guten, routinemäßig eingesandten, feline Pankreasproben, also in jeder achten Probe, ein primärer Pankreastumor diagnostiziert (UNPUBLIZIERTE DATEN). Das erscheint zunächst sehr viel, jedoch werden diese Zahlen dadurch stark beeinflusst, dass der Kliniker vorab selektiert, was zur Diagnostik eingesandt wird.

Weitere Studien, die ein definiertes Organspektrum untersuchen, den Verlauf dokumentieren und somit eine bessere Aussage über Metastasen und die Prognose treffen können, sind erstrebenswert.

Die erste Studie beschreibt erstmals feline zystische Pankreastumoren im Detail samt Morphologie und Überlebenszeit (TÖRNER et al. 2019). Da in dieser Studie verhältnismäßig viele, nämlich insgesamt 36 % (25 / 70) Katzen mit makroskopisch zystischen Pankreastumoren gefunden wurden, sollten die Eigenschaften dieser Neoplasien anhand von weiteren Studien noch detaillierter charakterisiert werden. Unter anderem wären immunhistochemische Studien für die feline Pankreasneoplasien erstrebenswert (zum Beispiel Amylase, Zytokeratin, E-Cadherin, Ki67), um den genauen Ursprung des Tumors besser detektieren zu können und die Ergebnisse gegebenenfalls in die Klassifikation mit einfließen zu lassen. Eine immunhistochemische Untersuchung mit Zytokeratin kann zudem helfen, die Wuchsform und die lobuläre Struktur von epithelialen Neoplasien zu erkennen, wenn begleitende hochgradige Pankreatitiden die Beurteilung erschweren. Auch der Nachweis von Zymogengranula in den Azinuszellen mittels Elektronenmikroskop ist bei der Differenzierung von kaninen Pankreastumoren beschrieben (BANNER et al. 1978, XU 1985) und wäre auch für die Katze interessant.

Noduläre Hyperplasien können makroskopisch teilweise schwer von anderen malignen Veränderungen unterschieden werden. Sie beeinflussen den fPLI-Wert aber in der Regel nicht. Interessant wäre in diesem Zuge der Einfluss von anderen tumorähnlichen Läsionen wie

(Pseudo-)Zysten oder ektopischen Milzen auf die fPLI-Konzentration oder auch von anderen Tumoren, wie Metastasen oder endokrinen Pankreastumoren. Generell wäre ein Marker zur Diagnostik von Pankreastumoren wünschenswert. In der Humanmedizin gilt das CA19-9 als Marker für Pankreaskarzinome (SCARÀ et al. 2015). In der Veterinärmedizin wurde auch bereits versucht, diesen Parameter bei kaninen Pankreatitiden zu ermitteln, es konnten jedoch keine Werte gemessen werden (ARCHER et al. 1997). Ein aktuelles Poster Abstract beschreibt CA19-9-Konzentrationen bei Hunden und Katzen mit histologisch verifiziertem normalem Pankreas, Pankreatitis und Pankreastumor (TÖRNER et al. 2020b). Es konnten zwar erstmals Konzentrationen des Markers nachgewiesen, jedoch bislang keine signifikanten Unterschiede zwischen den Pankreasveränderungen identifiziert werden (TÖRNER et al. 2020b). Weitere Studien zu Pankreastumor-Markern sind für eine bessere nicht-invasive Diagnostik nötig.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Katrin Törner

„Tumoren des felines Pankreas: Ihre detaillierte histopathologische Charakterisierung und ihr Einfluss auf die feline pankreasspezifische Lipase“

Primäre Pankreastumoren sind bei Menschen und Tieren selten. Die veterinärmedizinische Literatur beschreibt vor allem makroskopisch solide Neoplasien, wohingegen beim Menschen schon lange zystische Varianten bekannt sind. Zystische Pankreastumoren sind in der veterinärmedizinischen histologischen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation nicht aufgeführt und es gibt keine Studien über klinische Daten oder Laborwertveränderungen. Ziele der vorliegenden Untersuchungen waren daher eine detaillierte makroskopische und histologische Beschreibung der felines exokrinen Pankreastumoren sowie die Beurteilung des Einflusses von nodulären Hyperplasien, Pankreatitis und Pankreastumoren auf die feline Pankreaslipase Immunreaktivität (fPLI).

Hierzu wurden Gewebe und korrespondierende Blutproben untersucht, die routinemäßig zu LABOKLIN GmbH & Co. KG zwischen 2011 und 2019 eingesandt wurden. Die erste Studie beschrieb Pankreastumoren von 70 Katzen, und die zweite Studie schloss 80 Katzen mit unverändertem Pankreas (n = 19), nodulärer Hyperplasie (n = 9), Pankreatitis (geringgradig: n = 23, ausgeprägt: n = 11) und Pankreastumor (n = 18) ein, wobei die Tumorgruppe der zweiten Studie aus dem Teil der Katzen der ersten Studie bestand, bei denen ein klinischer Vorbericht und die fPLI-Konzentration vorhanden waren. Das fPLI wurde mittels ELISA gemessen (< 3,6 µg/l normal, 3,6 – 5,3 µg/l Graubereich, > 5,3 µg/l passend zu Pankreatitis). Die Pankreastumoren waren entweder solide (Studie 1: n = 45; Studie 2: n = 12) oder zystisch (Studie 1: n = 25; Studie 2: n = 6) und gutartig (Studie 1: n = 20 (5x solide, 15x zystisch); Studie 2: n = 6 (2x solide, 4x zystisch)) oder bösartig (Studie 1: n = 47 (40x solide, 7x zystisch); Studie 2: n = 12 (10x solide, 2x zystisch)). Mikroskopisch zeigten die soliden Tumoren überwiegend eine azinäre Morphologie (Studie 1: n = 22 (5x Adenom, 17x Karzinom); Studie 2: n = 8 (2x Adenom, 6x Karzinom)) und die zystischen Neoplasien vor allem eine tubuläre Struktur (Studie 1: n = 19 (12x Adenom, 7x Karzinom); Studie 2: n = 5 (4x Adenom, 1x Karzinom)). Von 57 Katzen war der weitere klinische Verlauf bekannt. Die meisten Katzen wurden während oder kurz nach der Operation euthanasiert oder starben (32 / 57). Katzen mit zystischem Adenom hatten eine Überlebenszeit von bis zu fünf Jahren und selbst 2 / 7 Katzen mit zystischem Karzinom zeigten Überlebenszeiten von sieben Monaten bzw. einem Jahr. Bei

74 % der Katzen mit unverändertem Pankreas (14 / 19) und 78 % mit nodulärer Hyperplasie (7 / 9) war die fPLI-Konzentration normal. Katzen mit geringgradiger oder ausgeprägter Pankreatitis oder Pankreastumor zeigten signifikant höhere fPLI-Werte als Katzen mit unverändertem Pankreas. Die meisten Katzen mit Pankreastumor (1x solides Adenom, 4x zystisches Adenom, 9x solides Karzinom, 2x zystisches Karzinom) hatten erhöhte fPLI-Konzentrationen (4,1 bis > 40 µg/l, Median 16,3 µg/l), passend zu der begleitenden Pankreatitis. Da jedoch kein Zusammenhang der Höhe des fPLI-Wertes mit Charakter und Grad der begleitenden Entzündung gefunden werden konnte, besteht die Vermutung, dass auch die entarteten Epithelzellen selbst zur Erhöhung des fPLI-Wertes beitragen können.

Es können also sowohl solide als auch zystische Pankreastumoren eine Erhöhung des fPLI-Wertes bewirken. Je nach klinischem Bild sollte differentialdiagnostisch zur Pankreatitis daher auch eine Neoplasie des Pankreas in Betracht gezogen werden. Aufgrund der verhältnismäßig langen Überlebenszeit der zystischen Tumoren wird zu einer kompletten Resektion und histologischen Untersuchung der verdächtigen Strukturen geraten. Die Diagnose eines Pankreastumors ist also weiterhin mit den aktuellen Methoden aufwendig. Ergänzende Untersuchungen, wie Immunhistologie oder auch Tumormarker im Blut, sind bislang nur wenig beschrieben, würden aber gegebenenfalls therapeutischen und prognostischen Wert besitzen.

6. SUMMARY

Katrin Törner

“Tumours of the feline pancreas: A detailed characterisation and their influence on feline pancreas-specific lipase”

Primary pancreatic tumours are rare in humans and domestic animals. Veterinary literature reports mainly macroscopically solid pancreatic neoplasms, whereas in humans, cystic variants have been well-known for a long time. Cystic pancreatic tumours are not listed in the World Health Organization’s veterinary histological classification and there are no studies about clinical data or changes in clinical pathology. The aims of the present studies therefore were a detailed macroscopical and histological characterisation of feline exocrine pancreatic tumours as well as the evaluation of the influence of nodular hyperplasia, pancreatitis and pancreatic tumours on feline pancreatic lipase immunoreactivity (fPLI).

For this, tissue specimens and corresponding blood samples, routinely submitted to LABOKLIN GmbH & Co. KG between 2011 and 2019, were evaluated. The first study described pancreatic tumours in 70 cats and the second study included 80 cats with normal pancreas (n = 19), nodular hyperplasia (n = 9), pancreatitis (mild: n = 23, intense: n = 11) and pancreatic tumour (n = 18). The tumour group of the second study included the cats of the first study of which the clinical history and the fPLI concentration were available. Concentrations of fPLI were measured by ELISA (< 3.6 µg/l normal, 3.6 – 5.3 µg/l grey area, > 5.3 µg/l consistent with pancreatitis). Pancreatic tumours were either solid (study 1: n = 45; study 2: n = 12) or cystic (study 1: n = 25; study 2: n = 6) and either benign (study 1: n = 20 (5x solid, 15x cystic); study 2: n = 6 (2x solid, 4x cystic)) or malignant (study 1: n = 47 (40x solid, 7x cystic); study 2: n = 12 (10x solid, 2x cystic)). Microscopically, solid tumours showed predominantly acinar morphology (study 1: n = 22 (5x adenoma, 17x carcinoma); study 2: n = 8 (2x adenoma, 6x carcinoma)). Cystic neoplasms mainly had a tubular structure (study 1: n = 19 (12x adenoma, 7x carcinoma); study 2: n = 5 (4x adenoma, 1x carcinoma)). From 57 cats, the further clinical course was known. Most of the cats were euthanised or died during or shortly after surgery (32 / 57). Cats with cystic adenoma had a survival time up to five years and even 2 / 7 cats with cystic carcinomas had a survival time of seven months and one year. In 74% of cats with normal pancreas (14 / 19) and 78% with nodular hyperplasia (7 / 9), fPLI concentration was within the reference range. Cats with mild or intense pancreatitis or pancreatic tumours showed significantly higher fPLI values than cats with normal pancreas. Most of the cats with pancreatic tumours (1x solid adenoma, 4x cystic adenoma, 9x solid

carcinoma, 2x cystic carcinoma) had elevated fPLI concentrations (4.1 bis > 40 µg/l, median 16.3 µg/l), which is consistent with the additional inflammation. Because no correlation was found between fPLI value and degree and character of the additional inflammation, it is assumed that the neoplastic cells themselves contribute to an elevation of the fPLI value.

In conclusion, both solid and cystic pancreatic tumours can lead to increased fPLI values. Depending on the clinical picture, pancreatic neoplasms should also be considered as differential diagnosis to pancreatitis. Because of the relatively long survival times of the cystic tumours, a complete resection and histopathological examination of the suspected structures is recommended. With the current methods, the diagnosis of a pancreatic tumour is still complicated. So far, additional examinations, like immunohistochemistry or tumour markers in the peripheral blood, have rarely been reported, but they might be of a therapeutic and prognostic value.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- ADSAY NV (2008): Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology. *Journal of gastrointestinal surgery*. 12: 401–404.
- AKOL KG, WASHABAU RJ, SAUNDAERS HM, HENDRICK MJ (1993): Acute pancreatitis in cats with hepatic lipodosis. *Journal of veterinary internal medicine*. 35: 205–209.
- ALMOGUERA C, SHIBATA D, FORRESTER K, MARTIN J, ARNHEIM N, PERUCHO M (1988): Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell*. 53: 549–554.
- ANDERSON NV, JOHNSON KH (1967): Pancreatic carcinoma in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 150: 286–195.
- ARCHER FJ, KERR ME, HOUSTON DM (1997): Evaluation of three pancreas specific protein assays, TLI (Trypsin-like immunoreactivity), PASP (pancreas specific protein) and CA 19-9 (glycoprotein) for use in the diagnosis of canine pancreatitis. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A*. 44: 109–113.
- ARMSTRONG PJ, WILLIAMS DA (2012): Pancreatitis in cats. *Topics in companion animal medicine*. 27: 140–147.
- AUPPERLE-LELLBACH H, TÖRNER K, STAUDACHER M, MÜLLER E, STEIGER K, KLOPFLEISCH R (2019): Characterization of 22 canine pancreatic carcinomas and review of literature. *Journal of comparative pathology*. 173: 71–82.
- BANNER BF, ALROY J, PAULI BU, CARPENTER JL (1978): An ultrastructural study of acinic cell carcinomas of the canine pancreas. *The American journal of pathology*. 93: 165–185.
- BAZELLE J, WATSON P (2014): Pancreatitis in cats. Is it acute, is it chronic, is it significant? *Journal of feline medicine and surgery*. 16: 395–406.
- BAILIFF NL, NORRIS CR, SEGUIN B, GRIFFEY SM, LING GV (2004): Pancreatolithiasis and pancreatic pseudoblaster associated with pancreatitis in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 40: 69–74.

- BENNETT PF, HAHN KA, TOAL RL, LEGENDRE AM (2001): Ultrasonographic and cytopathological diagnosis of exocrine pancreatic carcinoma in the dog and cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 37: 466–473.
- BJORNEBY JM, KARI S (2002): Cytology of the pancreas. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. 32: 1293–312.
- BORSCHENSKY C, STEIGER K, STAUDACHER A, SCHLITTER M, ESPOSITO I, AUPPERLE H (2014): Cystic pancreatic neoplasia in cats. 24th ECVIM-CA annual congress, 04.–06.09.2014 in Mainz, Deutschland, Congress abstracts, 481.
- BOSMANN FT, CARNEIRO F, HRUBAN RH, THEISE ND (2010): Tumours of the pancreas. In: BOSMANN FT, CARNEIRO F, HRUBAN RH, THEISE ND, Hrsg. *World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System*, IARC Press, Lyon: 279–337.
- BOSTROM BM, XENOULIS PG, NEWMAN SJ, POOL RR, FOSGATE GT, STEINER JM (2013): Chronic pancreatitis in dogs: a retrospective study of clinical, clinicopathological, and histopathological findings in 61 cases. *Veterinary journal*. 195: 73–79.
- BRANTER EM, VIVIANO KR (2010): Multiple recurrent pancreatic cysts with associated pancreatic inflammation and atrophy in a cat. *Journal of feline medicine and surgery*. 12: 822–827.
- BRYANT KL, MANCIAS JD, KIMMELMAN AC, DER CJ (2014): KRAS: feeding pancreatic cancer proliferation. *Trends in biochemical sciences*. 39: 91–100.
- CANNISTRA M, RUGGIERO M, ZULLO A, SERAFINI S, GRANDE R, NARDO B (2015): Metastases of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review of literature and a new functional concept. *International journal of surgery*. 21: 15–21.
- CELLO RM, OLANDER H (1963): Cord compression and paraplegia in a dog secondary to pancreatic carcinoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 142: 1407–1412.

- CHARTIER MA, HILL SL, SUNICO S, SUCHODOLSKI JS, ROBERTSON JE, STEINER JM (2014): Pancreas-specific lipase concentrations and amylase and lipase activities in the peritoneal fluid of dogs with suspected pancreatitis. *The veterinary journal*. 201: 385–389.
- COHN-URBACH M, RUAUX CG, NEMANIC S (2017): Estimates of biologic variation in specific feline pancreatic lipase concentrations in cats without clinical or ultrasonographic evidence of pancreatitis. *Veterinary clinical pathology*. 46: 615–619.
- COLEMAN MG, ROBSON MC, HARVEY C (2005): Pancreatic cyst in a cat. *New Zealand veterinary journal*. 53: 157–159.
- CRAIN SK, SHARKEY LC, CORDNER AP, KNUDSON C, ARMSTRONG PJ (2015): Safety of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the feline pancreas: a case control study. *Journal of feline medicine and surgery*. 17: 858–863.
- COSFORD KL, SHMON CL, MYERS SL, TAYLOR SM, CARR AP, STEINER JM, SUCHODOLSKI JS, MANTOVANI F (2010): Prospective evaluation of laparoscopic pancreatic biopsies in 11 healthy cats. *Journal of veterinary internal medicine*. 24: 104–113.
- CROZIER C, WOOD GA, FOSTER RA, STASI S, LIU JH, BARTLETT JM, COOMBER BL, SABINE VS (2016): KRAS mutation in canine and feline pancreatic acinar cell carcinoma. *Journal of comparative pathology*. 155: 24–28.
- DE COCK HEV, FORMAN MA, FARVER TB, MARKS SL (2007): Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Veterinary pathology*. 44: 39–49.
- DEDEAUX AM, LANGOHR IM, BOUDREAUX BB (2018): Long-term clinical control of feline pancreatic carcinoma with toceranib phosphate. *The Canadian veterinary journal*. 59: 751–754.
- DIAS C, CARREIRA LM (2015): Serum ionised calcium as a prognostic risk factor in the clinical course of pancreatitis in cats. *Journal of feline medicine and surgery*. 17: 984–990.
- DENNIS MM, O'BRIEN TD, WAYNE T, KIUPEL M, WILLIAMS M, POWERS BE (2008): Hyalinizing pancreatic adenocarcinoma in six dogs. *Veterinary pathology*. 45: 475–483.

- DUBEY JP, CARPENTER JL (1993): Histologically confirmed clinical toxoplasmosis in cats: 100 cases (1952–1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 203: 1556–1566.
- ESPINOSA DE LOS MONTEROS A, FERNÁNDEZ A, MILLÁN MY, RODRÍGUEZ F, HERRÁEZ P, MARTÍN DE LAS MULAS J (1999): Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 in feline and canine carcinomas. *Veterinary pathology*. 35: 179–190.
- FERRERI JA, HARDAM E, KIMMEL SE, SAUNDERS HM, VAN WINKLE TJ, DROBATZ KJ, WASHABAU RJ (2003): Clinical differentiation of acute necrotizing from chronic nonsuppurative pancreatitis in cats: 63 cases (1996–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 223: 469–474.
- FORMAN MA, MARKS SL, DE COCK HE, HERGESELL EJ, WISNER ER, BAKER TW, KASS PH, STEINER JM, WILLIAMS DA (2004): Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *Journal of veterinary internal medicine*. 18: 807–815.
- FORMAN MA, SHIROMA J, ARMSTRONG PJ, ROBERTSON JE, BUCH J (2009): Evaluation of feline pancreas-specific lipase (Spec fPL) for the diagnosis of feline pancreatitis. 2009 ACVIM Forum & Canadian Veterinary Medical Association Convention, 3.–6.06.2009 in Montréal, Québec, Congress abstracts, 733.
- FRICK TW, HAILEMARIAM S, HEITZ PU, LARGIADÈR F, GOODALE RL (1990): Acute hypercalcemia induces acinar cell necrosis and intraductal protein precipitates in the pancreas of cats and guinea pigs. *Gastroenterology*. 98: 1675–1681.
- FRICK TW, DALO S, O'LEARY JF, RUNGE W, BORNER JW, BARANIEWSKI H, DRESSEL T, SHEAREN JG, GOODALE RL (1987): Effects of insecticide, diazinon, on pancreas of dog, cat and guinea pig. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology*. 7: 1–11.
- GASKILL CL, CRIBB AE (2000): Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *The Canadian veterinary journal*. 41: 555–558.

- GEAR RNA, BACON NJ, LANGLEY-HOBBS S, WATSON PJ, WOODGER N, HERRTAGE ME (2006): Panniculitis, polyarthritis and osteomyelitis associated with pancreatic neoplasia in two dogs. *Journal of small animal practice*. 47: 400–404.
- GERHARDT A, STEINER JM, WILLIAMS DA, KRAMER S, FUCHS C, JANTHUR M, HEWICKER-TRAUTWEIN M, NOLTE I (2001): Comparison of the sensitivity of different diagnostic tests for pancreatitis in cats. *Journal of veterinary internal medicine*. 15: 329–333.
- GERSTUNG M, JOLLY C, LESHCHINER I, DENTRO SC, GONZALEZ S, ROSEBROCK D, MITCHELL TJ, RUBANOVA Y, ANUR P, YU K, TARABICHI M, DESHWAR A, WINTERSINGER J, KLEINHEINZ K, VÁZQUEZ-GARCÍA I, HAASE K, JERMAN L, SENGUPUTA S, MACINTYRE G, MALIKIC S, DONMEZ N, LIVITZ DG, CMERO M, DEMEULEMEESTER J, SCHUMACHER S, FAN Y, YAO X, LEE J, SCHLESNER M, BOUTROS PC, BOWTELL DD, ZHU H, GETZ G, IMIELINSKI M, BEROUKHIM R, SAHINALP SC, JI Y, PFEIFER M, MARKOWETZ F, MUSTONEN V, YUAN K, WANG W, MORRIS QD, PCAWG EVOLUTION & HETEROGENEITY WORKING GROUP, SPELLMAN PT, WEDGE DC, VAN LOO P, PCAWG CONSORTIUM (2020): The evolutionary history of 2,658 cancers. *Nature*. 578: 122–128.
- GOMBAC M, DOLENSEK T, JAUSOVEC D, KVAPIL P, SVARA T, POGACNIK M (2015): Simultaneous occurrence of pancreatic carcinoma and Brunner's gland adenoma in a Siberian tiger (*Panthera tigris altaica*). *Journal of comparative pathology*. 153: 363–367.
- GRUBER AD, KLOPFLEISCH R (2015): Tumorpathologie. In: BAUMGÄRTNER W, GRUBER AD, Hrsg. *Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin*, Enke Verlag, Stuttgart: 222–268.
- HAGIWARA K, MICHISHITA M, YOSHIMURA H, OCHIAI K, AZAKAMI D, ISHIWATA T, TAKAHASHI K (2017): Pancreatic colloid carcinoma in an elderly cat. *Journal of comparative pathology*. 157: 266–269.
- HEAD KW, CULLEN JM, DUBIELZIG RR, ELSE RW, MISDORP W, PATNAIK AK, TATEYAMA S, VAN DER GAAG I (2003): Histological classification of tumours of the pancreas of domestic animals. In: HEAD KW, CULLEN JM, DUBIELZIG RR, ELSE RW, MISDORP W, PATNAIK AK, TATEYAMA S, VAN DER GAAG I, Hrsg. *World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals: Histological Classification of Tumours of the Alimentary System*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC: 111–118.

- HECHT S, PENNINCK DG, MAHONY OM, KING R, RAND WM (2006): Relationship of pancreatic duct dilation to age and clinical findings in cats. *Veterinary radiology & ultrasound*. 47: 287–294.
- HECHT S, PENNINCK DG, KEATING JH (2007): Imaging findings in pancreatic neoplasia and nodular hyperplasia in 19 cats. *Veterinary radiology & ultrasound*. 48: 45–50.
- HECHT S, HENRY G (2007): Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clinical techniques in small animal practice*. 22: 115–121.
- HESS RS, KASS P, SHOFR FS, VAN WINKLE TJ, WASHABAU RJ (1999): Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 214: 46–51.
- HILL RC, VAN WINKLE TJ (1993): Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat: a retrospective study of 40 cases (1976–1989). *Journal of veterinary internal medicine*. 7: 25–33.
- HINES BL, SALISBURY SK, JAKOVLJEVIC S, DENICOLA DB (1996): Pancreatic pseudocyst associated with chronic-active necrotizing pancreatitis in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 32:147–152.
- HRUBAN RH, FUKUSHIMA N (2007): Pancreatic carcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. *Modern pathology*. 20: 61–70.
- HRUBAN RH, CANTO M, GOGGINS M, SCHULICK R, KLEIN AP (2010): Update on familial pancreatic cancer. *Advances in surgery*. 44: 293–311.
- JEMAL A, BRAY F, CENTER MM, FERLAY J, WARD E, FORMAN D (2011): Global Cancer Statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 61: 69–90.
- JUBB KVF, STENT AW (2016): Exocrine pancreas. In: MAXIE MG, Hrsg. *Pathology of Domestic Animals*, Vol. 2, Elsevier, St. Louis: 353–368.
- KIMMEL SE, WASHABAU RJ, DROBATZ KJ (2001): Incidence and prognostic value of low plasma ionized calcium concentration in cats with acute pancreatitis: 46 cases (1996–1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 219: 1105–1109.

- KIRCHER CH, NIELSEN SW (1976): Tumours of the pancreas. *Bulletin of the World Health Organization*. 53: 195–202.
- KLAUS JA, RUDOLFF E, KIRBY R (2009): Nasogastric tube feeding in cats with suspected acute pancreatitis: 55 cases (2001-2006). *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*. 19: 337–346.
- KÖNIG HE, SÓTONYI P, LIEBICH HG (2009): Bauchspeicheldrüse (Pancreas). In: KÖNIG HE, LIEBICH HG, Hrsg. *Anatomie der Haussäugetiere, Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis*. Schattauer, Stuttgart: 363–366.
- KRUGER S, HAAS M, BURGER PJ, ORMANN S, MODEST DP, WESTPHALEN CB, KLEESPIES A, ANGELE MK, HARTWIG W, BRUNS CJ, KIRCHNER T, WERNER J, HEINEMANN V, BOECK S (2016): Acinar cell carcinoma of the pancreas: a rare disease with different diagnostic and therapeutic implications than ductal adenocarcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 142: 2585–2591.
- LEM KY, FOSGATE GT, NORBY B, STEINER JM (2008): Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 233: 1425–1431.
- LIDBURY JA, SUCHODOLSKI JS (2016): New advances in the diagnosis of canine and feline liver and pancreatic disease. *Veterinary journal*. 215: 87–95.
- LINDERMAN MJ, BRODSKY EM, DE LORIMIER LP, CLIFFORD CA, POST GS (2013): Feline exocrine pancreatic carcinoma: a retrospective study of 34 cases. *Veterinary and comparative pathology*. 11: 208–218.
- MAROLF AJ, KRAFT SL, DUNPHY TR, TWEDT DC (2013): Magnetic resonance (MR) imaging and MR cholangiopancreatography findings in cats with cholangitis and pancreatitis. *Journal of feline medicine and surgery*. 15: 285–294.
- MANSFIELD CS, JONES BR (2001a): Review of feline pancreatitis part one: the normal feline pancreas. The pathophysiology, classification, prevalence and aetiologies of pancreatitis. *Journal of feline medicine and surgery*. 3: 117–124.

- MANSFIELD CS, JONES BR (2001b): Review of feline pancreatitis part two: clinical signs, diagnosis and treatment. *Journal of feline medicine and surgery*. 3: 125–132.
- MANSFIELD CS, JAMES FE, ROBERTSON ID (2008): Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 233: 936–944.
- MEACHEM MD, SNEAD ER, KIDNEY BA, JACKSON ML, DICKINSON R, LARSON V, SIMKO E (2015): A comparative study of plasma in feline pancreatitis and pancreatic carcinoma using 2-dimensional gel electrophoresis to identify diagnostic biomarkers: A pilot study. *Canadian journal of veterinary research*. 79: 184–189.
- MICHISHITA M, TAKAGI M, KISHIMOTO TE, NAKAHIRA R, NOGAMI T, YOSHIMURA H, HATAKEYAMA H, AZAKAMI D, OCHIAI K, TAKAHASHI K (2017): Pancreatic neuroendocrine carcinoma with exocrine differentiation in a young cat. *Journal of veterinary diagnostic investigation*. 29: 325–330.
- MOROHOSHI T, HELD G, KLÖPPEL G (1983): Exocrine pancreatic tumors and their histological classification. A study based on 167 autopsy and 97 surgical cases. *Histopathology*. 7: 645–661.
- MUNDAY JS, LOEHR CV, KIUPEL M (2017): Tumors of the alimentary tract. In: MEUTEN DJ, Hrsg. *Tumors in Domestic Animals*, Wiley Blackwell, Ames: 499–601.
- MURTAUGH LC (2014): Pathogenesis of pancreatic cancer: lessons from animal models. *Toxicologic pathology*. 42: 217–228.
- NAKAMURA M, TAKAHASHI M, OHNO K, KOSHINO A, NAKASHIMA K, SETOGUCHI A, FUJINO Y, TSUJIMOTO H (2000): C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *The Journal of veterinary medical science*. 70: 127–131.
- NEWMAN SJ, STEINER JM, WOOSLEY K, WILLIAMS DA, BARTON L (2006): Histologic assessment and grading of the exocrine pancreas in the dog. *Journal of veterinary diagnostic investigation*. 18: 115–118.

- NICOLETTI R, CHUN R, CURRAN KM, DE LORIMIER LP, MOGES MA, RAU S, ZWAHLEN CH, THAMM DH (2018): Postsurgical outcome in cats with exocrine pancreatic carcinoma: nine cases (2007–2016). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 54: 291–295.
- NIVY R, KAPLANOV A, KUZU S, MAZAKI-TOVI M, YAS E, SEGEV G, BEN-OZ J, LAVY E, AROCH I (2018): A retrospective study of 157 hospitalized cats with pancreatitis in a tertiary care center: clinical, imaging and laboratory findings, potential prognostic markers and outcome. *Journal of veterinary internal medicine*. 32: 1874–1885.
- OPPLIGER S, HARTNACK S, RIOND B, REUSCH CE, KOOK PH (2013): Agreement of the serum Spec fPL and 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester lipase assay for the determination of serum lipase in cats with suspicion of pancreatitis. *Journal of veterinary internal medicine*. 27: 1077–1082.
- OPPLIGER S, HILBE M, HARTNACK S, ZINI E, REUSCH CE, KOOK PH (2016): Comparison of serum Spec fPL and 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester assay in 60 cats using standardized assessment of pancreatic histology. *Journal of veterinary internal medicine*. 30: 764–770.
- PEZZILLI R, MELZI D'ERIL G, BARASSI A (2016): Can serum pancreatic amylase and lipase levels be used as diagnostic markers to distinguish between patients with mucinous cystic lesions of the pancreas, chronic pancreatitis, and pancreatic ductal adenocarcinoma? *Pancreas*. 45: 1272–1275.
- PRATSCHKE KM, RYAN J, MCALINDEN A, MCLAUCHLAN G (2015): Pancreatic surgical biopsy in 24 dogs and 19 cats: postoperative complications and clinical relevance of histological findings. *Journal of small animal practice*. 56: 60–66.
- PRIESTER WA (1974): Data from eleven United States and Canadian colleges of veterinary medicine on pancreatic carcinoma in domestic animals. *Cancer research*. 34: 1372–1375.
- QUIGLEY KA, JACKSON ML, HAINES DM (2001): Hyperlipasemia in 6 dogs with pancreatic or hepatic neoplasia: evidence for tumor lipase production. *Veterinary clinical pathology*. 30: 114–120.

- RABANAL R, FONDEVILA D, VARGAS A, RAMIS A, BADIOLA J, FERRER L (1992): Immunocytochemical detection of amylase, carboxypeptidase A, carcinoembryonic antigen and α 1-antitrypsin in carcinomas of the exocrine pancreas of the dog. *Research in veterinary science*. 52: 217–223.
- RADEMACHER N, OHLERTH S, SCHARF G, LALUHOVA D, SIEBER-RUCKSTUHL N, ALT M, ROOS M, GREY P, KASER-HOTZ B (2008): Contrast-enhanced power and color Doppler ultrasonography of the pancreas in healthy and diseased cats. *Journal of veterinary internal medicine*. 22: 1310–1316.
- RAIMONDI S, LOWENFELS AB, MORSELLI-LABATE AM, MAISONNEUVE P, PEZZILLI R (2010): Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence and early detection. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 24: 349–358.
- RAMÍREZ GA, ALTIMIRA J, GARCÍA-GONZÁLEZ B, VILAFRANCA M (2013): Intrapancreatic ectopic splenic tissue in dogs and cats. *Journal of comparative pathology*. 148: 361–364.
- RAO MS (1987): Animal models of exocrine pancreatic carcinogenesis. *Cancer metastasis reviews*. 6: 665–676.
- RAUT CP, GRAU AM, STAERKEL GA, KAW M, TAMM EP, WOLFF RA, VAUTHEY JN, LEE JE, PISTERS PWT, EVANS DB (2003): Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *Journal of gastrointestinal surgery*. 7: 118–128.
- SATO T, OHNO K, TAMAMOTO T, OISHI M, KANEMOTO H, FUKUSHIMA K, GOTO-KOSHINO Y, TAKAHASHI M, TSUJIMOTO H (2017): Assessment of severity and changes in C-reactive protein concentration and various biomarkers in dogs with pancreatitis. *The Journal of veterinary medical science*. 79: 35–40.
- SAUNDERS HM, VANWINKLE TJ, DROBATZ K, KIMMEL SE, WASHABAU RJ (2002): Ultrasonographic findings in cats with clinical, gross pathologic, and histologic evidence of acute pancreatic necrosis: 20 cases (1994– 2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 221: 1724–1730.
- SCARÀ S, BOTTONI P, SCATENA R (2015): CA19-9: Biochemical and clinical aspects. *Advances in experimental medicine and biology*. 867: 247–260.

- SCHAER M (1991): Acute pancreatitis in the cat. *Feline practice*. 19: 24–25.
- SEAMAN RL (2004): Exocrine pancreatic neoplasia in the cat: a case series. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 40: 238–245.
- SIMPSON KW, SHIROMA JT, BILLER DS, WICKS J, JOHNSON SE, DIMSKI D, CHEW D (1994): Ante mortem diagnosis of pancreatitis in four cats. *Journal of small animal practice*. 35: 93–99.
- SIMPSON KW (2015): Pancreatitis and triaditis in cats: causes and treatment. *Journal of small animal practice*. 56: 40–49.
- STOCKHAUS C, TESKE E, SCHELLENBERGER K, HUISINGA E, KONIETSCHKE U, MANGELSDORF S, STEINER JM (2013): Serial serum feline pancreatic lipase immunoreactivity concentrations and prognostic variables in 33 cats with pancreatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 243: 1713–1718.
- STEINER JM, WILLIAMS DA (1999): Feline exocrine pancreatic disorders. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. 29: 551–575.
- STEINER JM, WILSON BG, WILLIAMS DA (2004): Development and analytical validation of a radioimmunoassay for the measurement of feline pancreatic lipase immunoreactivity in serum. *Canadian journal of veterinary research*. 68: 309–314.
- STEINER JM (2012): Exocrine pancreatic insufficiency in the cat. *Topics in companion animal medicine*. 27: 113–116.
- SWIFT NC, MARKS SL, MACLACHLAN NJ, NORRIS CR (2000): Evaluation of serum feline trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of pancreatitis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 217: 37–42.
- STOCKHAUS C, TESKE E, SCHELLENBERGER K, HUISINGA E, KONIETSCHKE U, MANGELSDORF S, STEINER JM (2013): Serial serum feline pancreatic lipase immunoreactivity concentrations and prognostic variables in 33 cats with pancreatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 243: 1713–1718.

- STORZ P (2017): Acinar cell plasticity and development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 14: 296–304.
- TAMAMOTO T, OHNO K, OHMI A, SEKI I, TSUJIMOTO H (2009): Time-course monitoring of serum amyloid A in a cat with pancreatitis. *Veterinary clinical pathology*. 38: 83–86.
- TÖRNER K, AUPPERLE-LELLBACH H, STAUDACHER A, STAUDACHER M, STEIGER K (2019): Primary solid and cystic tumours of the exocrine pancreas in cats. *Journal of comparative pathology*. 169: 5–19.
- TÖRNER K, STAUDACHER M, TRESS U, WEBER CN, STADLER C, GRASSINGER JM, MÜLLER E, AUPPERLE-LELLBACH H (2020a): Histopathology and feline pancreatic lipase immunoreactivity in inflammatory, hyperplastic and neoplastic pancreatic diseases in cats. *Journal of comparative pathology*. 174: 63–72.
- TÖRNER K, ARNOLD M, STAUDACHER A, MÜLLER E, WEBER C, AUPPERLE-LELLBACH H (2020b): CA19-9 bei histologischen Veränderungen des kaninen und felinen Pankreas – Pilotstudie. InnLab DVG, 31.01.–01.02.2020 in Gießen, Deutschland, Congress abstracts, 6.
- TREPANIER LA (2004): Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 27: 129–138.
- UCHIKOV PA, SIRAKOVA IP, MURDJEVA MA, UCHIKOV AP (2000): Changes in plasma levels of acute phase proteins in pancreatitis. *Folia medica*. 42: 23–30.
- VANENKEVORT BA, O'BRIEN R, YOUNG KM (1999): Pancreatic pseudocysts in 4 dogs and 2 cats: ultrasonographic and clinicopathologic findings. *Journal of veterinary internal medicine*. 13: 309–313.
- VIEDMA JA, PÉREZ-MATEO M, AGULLÓ J, DOMÍNGUEZ JE, CARBALLO F (1994): Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut*. 35: 822–827.
- VYHNAL KK, BARR SC, HORNBuckle WE, YAEGER AE, WADE SE, FRONGILLO MF, SIMPSON KW, BOWMAN DD (2008): Eurytrema procyonis and pancreatitis in a cat. *Journal of feline medicine and surgery*. 10: 384–387.

- WANG Y, WANG S, ZHOU X, ZHOU H, CUI Y, LI Q, ZHANG L (2016): Acinar cell carcinoma: a report of 19 cases with a brief review of the literature. *World journal of surgical oncology*. 14: 172.
- WASHABAU RJ (2001): Feline acute pancreatitis—important species differences. *Journal of feline medicine and surgery*. 3: 95–98.
- WATSON PJ, ROULOIS A, SCASE T, JOHNSTON PE, THOMPSON H, HERRTAGE ME (2007): Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *Journal of small animal practice*. 48: 609–618.
- WATSON PJ, ARCHER J, ROULOIS AJ, SCASE TJ, HERRTAGE ME (2010): Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *The Veterinary record*. 167: 968–976.
- WATSON PJ, ROULOIS A, SCASE T, HOLLOWAY A, HERRTAGE ME (2011): Characterization of chronic pancreatitis in English Cocker Spaniels. *Journal of veterinary internal medicine*. 25: 797–804.
- WEBB CB, TROTT C (2008): Laparoscopic diagnosis of pancreatic disease in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*. 22: 1263–1266.
- WEISS RC, SCOTT FW (1981): Pathogenesis of feline infectious peritonitis: pathologic changes and immunofluorescence. *American journal of veterinary research*. 42: 2036–2048.
- WILLIAMS JM, PANCIERA DL, LARSON MM, WERRE SR (2013): Ultrasonographic findings of the pancreas in cats with elevated serum pancreatic lipase immunoreactivity. *Journal of veterinary internal medicine*. 27: 913–918.
- WOOD LD, KLIMSTRA DS (2014): Pathology and genetics of pancreatic neoplasms with acinar differentiation. *Seminars in diagnostic pathology*. 31: 491–497.
- WOLFFRAM S, SCHARRER E (2010): Exokrines Pankreas (Bauchspeicheldrüse). In: VON ENGELHARDT W, Hrsg. *Physiologie der Haustiere*. Enke Verlag, Stuttgart: 408–411.
- XENOULIS PG, STEINER JM (2008): Current concepts in feline pancreatitis. *Topic in companion animal medicine*. 23: 185–192.

- XENOULIS PG, STEINER JM (2012): Canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity. *Veterinary clinical pathology*. 41: 312–324.
- XENOULIS PG (2015): Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *Journal of small animal practice*. 56: 13–26.
- XENOULIS PG, ZORAN DL, FOSGATE GT, SUCHODOLSKI JS, STEINER JM (2016): Feline exocrine pancreatic insufficiency: a retrospective study of 150 cases. *Journal of veterinary internal medicine*. 30: 1790–1797.
- XU FN (1985): Ultrastructural examination as an aid to the diagnosis of canine pancreatic neoplasms. *Australian veterinary journal*. 62: 197–198.
- YOSHIMURA H, MATSUDA Y, KAWAMOTO Y, MICHISHITA M, OHKUSU-TSUKADA K, TAKAHASHI K, NAITO Z, ISHIWATA T (2013): Acinar cell cystadenoma of the pancreas in a cat. *Journal of comparative pathology*. 149: 225–228.
- ZIMMERMANN E, HITTMAIR KM, SUCHODOLSKI JS, STEINER JM, TICHY A, DUPRÉ G (2013): Serum feline-specific pancreatic lipase immunoreactivity concentrations and abdominal ultrasonographic findings in cats with trauma resulting from high-rise syndrome. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 242: 1238–1243.
- ZORAN DL (2006): Pancreatitis in cats: diagnosis and management of a challenging disease. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 42: 1–9.

8. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

TÖRNER K, STAUDACHER A, CASANOVA I, AUPPERLE-LELLBACH H, SCHMÄSCHKE R (2018): Eosinophilie und Ikterus in Folge einer eosinophil-sklerosierenden Cholangitis und Pankreatitis bei einer Katze mit Platynosomiasis. InnLab DVG, 02.–03.02.2018 in Hannover, Deutschland, Congress abstracts, 8.

AUPPERLE-LELLBACH H, TÖRNER K, STAUDACHER E, MÜLLER E, STEIGER K, KLOPFLEISCH R (2019): Characterization of 22 canine pancreatic carcinomas and review of literature. *Journal of comparative pathology*. 173: 71–82.

TÖRNER K, AUPPERLE-LELLBACH H, STAUDACHER A, STAUDACHER M, STEIGER K (2019): Primary solid and cystic tumours of the exocrine pancreas in cats. *Journal of comparative pathology*. 169: 5–19.

TÖRNER K, STEIGER K, STAUDACHER M, AUPPERLE-LELLBACH H (2019): Pankreasspezifische Laborwerte bei exokrinen Pankreastumoren der Katze. DGK-DVG, 14.–15.11.2019 in Berlin, Deutschland, Congress abstracts, 245.

WEISS M, TÖRNER K, GRASSINGER J, MÜLLER E, AUPPERLE-LELLBACH H (2019): Serum Vitamin A and E concentrations in dogs with pancreatitis. ECVIM-CA, 19.–21.09.2019 in Mailand, Italien, Congress abstracts, 391.

TÖRNER K, STAUDACHER M, TRESS U, WEBER CN, STADLER C, GRASSINGER JM, MÜLLER E, AUPPERLE-LELLBACH H (2020): Histopathology and feline pancreatic lipase immunoreactivity in inflammatory, hyperplastic and neoplastic pancreatic diseases in cats. *Journal of comparative pathology*. 174: 63–72.

TÖRNER K, ARNOLD M, STAUDACHER A, MÜLLER E, WEBER C, AUPPERLE-LELLBACH H (2020): CA19-9 bei histologischen Veränderungen des kaninen und felinen Pankreas – Pilotstudie. InnLab DVG, 31.01.–01.02.2020 in Gießen, Deutschland, Congress abstracts, 6.

AUPPERLE-LELLBACH H, TÖRNER K, STAUDACHER M, STADLER C, TRESS U, GRASSINGER JM, MÜLLER E, WEBER CN (2020): Histopathological findings and canine pancreatic lipase immunoreactivity in normal dogs and dogs with inflammatory and neoplastic diseases of the pancreas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 34: 1127–1134.

TÖRNER K, STAUDACHER M, STEIGER K, AUPPERLE-LELLBACH H (2020): Clinical and pathological data of 17 non-epithelial pancreatic tumors in cats. *Veterinary Sciences*. 7: 55: doi:10.0.13.62/vetsci7020055.

9. DANKSAGUNG

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen hätte ich meine Dissertation nicht anfertigen können. Für die vielfältige und erfahrene Hilfe möchte ich mich hier sehr herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. Robert Klopffleisch danke ich für die fachliche Betreuung, für die stets konstruktive Kritik und insbesondere für die flexible, unkomplizierte und nette Zusammenarbeit.

Frau Dr. Elisabeth Müller danke ich für die Möglichkeit, die Dissertation bei LABOKLIN anzufertigen. Sie ist eine tolle Arbeitgeberin und ohne sie wäre dieses Projekt niemals zustande gekommen.

Frau PD Dr. Heike Aupperle-Lellbach möchte ich ganz besonders danken. Sie hat mich von Beginn an fachlich betreut, bei der Planung der Studien mitgewirkt und bei der Anfertigung der Publikationen geholfen. Sie hat sowohl meine Arbeit als auch mich privat stets mit großem Engagement, aber auch Verständnis, unterstützt und ist für mich definitiv mehr als nur die beste Betreuerin, die ich mir vorstellen kann.

Frau PD Dr. Rachel Marschang, Frau Doreen Girndt, Frau Daniela Collen und Frau Dr. Ines Hoffmann danke ich für sprachliche Anregungen, vor allem bei den in Englisch verfassten Anteilen dieser Dissertation.

Frau Dr. Katja Steiger möchte ich für den fachlichen Rat bei der Auswertung der histologischen Präparate bedanken. Außerdem danke ich Olga Seelbach und den technischen Mitarbeitern der Abteilung Pathologie von LABOKLIN für die Unterstützung in der Anfertigung der histologischen Präparate.

Der Familie Staudacher möchte ich für ihr Engagement, die Bereitstellung klinischer Bilder und die fachliche Unterstützung insbesondere bei klinischen Fragestellungen danken.

Dem *Journal of Comparative Pathology* danke ich für die Erlaubnis, die eingeschlossenen Publikationen im Rahmen meiner Dissertation abdrucken zu dürfen.

Besonders möchte ich auch meinen lieben Freunden danken, die stets hinter mir standen und wertvolle Hilfestellungen gegeben haben. Ganz besonders danke ich meinen Vet-Mädels und der Laboklin-Truppe, die immer ein offenes Ohr für mich hatten, versucht haben Lösungen zu finden, mich immer wieder aufgebaut haben und einfach immer für mich da waren. Vielen lieben Dank – ohne Euch hätte ich das nicht geschafft!

Zuletzt gilt mein Dank meiner wundervollen Familie für die unermüdliche Unterstützung und weil sie immer die richtigen Worte gefunden und an mich geglaubt hat.

10. ERKLÄRUNG ZU INTERESSENSKONFLIKTEN

Es gibt keine Interessenskonflikte bei der Erstellung und Auswertung der Arbeit. Ich, Katrin Törner, arbeite jedoch bei LABOKLIN GmbH & Co. KG und mein Arbeitgeber bietet die klinisch-pathologischen und histopathologischen Untersuchungen kommerziell an.

11. SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 17.06.2020

Katrin Törner

