

Pancreas

Maggio 2016

Prof. Zanconati

Common bile duct, Pancreatic duct, Tail of pancreas, Lobules, Head of pancreas, Acinar cells secrete digestive enzymes., Pancreatic islet cells secrete hormones., Exocrine cells secrete pancreatic juice., Pancreatic duct

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Anatomia del pancreas: richiami

Diagramma pancreas, duodeno, e dotti escretori associati.

Il dotto pancreatico principale (di Wirsung) attraversa la lunghezza del pancreas ed entra nel duodeno con il dotto biliare comune. Il dotto pancreatico accessorio (di Santorini) è comunemente presenti e sfocia nel duodeno mediante la papilla duodenale minore. Il punto in cui il dotto biliare comune e il dotto pancreatico principale si fondono è tipicamente caratterizzato da una papilla duodenale maggiore visibile sulla mucosa duodenale.

"Il pancreas abbraccia teneramente il rene sinistro, con la sua coda fa il solletico alla milza, stringe fra le sue braccia il duodeno, fa da culla all'aorta, fa opposizione alla vena cava, giocherella con il peduncolo renale di destra, si nasconde dietro il peritoneo parietale posteriore, e si avvolge tutto intorno ai vasi mesenterici superiori"

H. Durmen

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

acinar cells, blood vessel, centroacinar cells, intercalated duct, capillary, intralobular collecting duct, acinar cells, zymogen granules, centroacinar cell, intercalated duct

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

isolotto di Langerhans

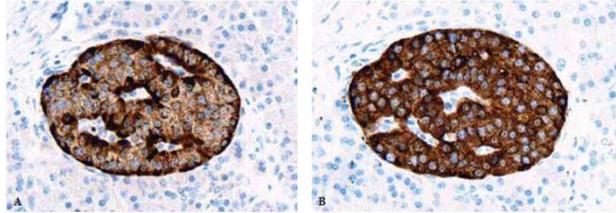
Questa immagine immunofluorescenza mostra un isolotto di Langerhans e la distribuzione di cellule A glucagone-secrerenti A (verde) e cellule B insulina secererenti (rosso) nel pancreas adulto. Il bli indica la fluorescenza di tutti i nuclei presenti nel preparato.

CELLS: Alpha cells, D cells, Beta cells. SECRETES: Glucagon, Somatostatin, Insulin, Amylin.

Exocrine cells, Endocrine cells, Islet of Langerhans, Alpha cells, Beta cells, D cells

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Isoletto di Langerhans



Le cellule alfa si colorano più intensamente per la cromogranina di quanto non facciano le cellule beta (A), mentre tutte le cellule insulari si colorano in modo uniforme per la sinatofisina (B).

La distribuzione / densità delle isole è simile tra le regioni della testa e del corpo, ma è 2 volte superiore nella regione coda.

Regional Differences in Human Islet Distribution; PLOS ONE | www.plosone.org 2 June 2013 | Volume 8 | Issue 6



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore.



Patologie del pancreas

- **Pancreatite**
 - Acuta
 - Cronica
- **Cisti**
 - Non neoplastiche (cisti congenite, pseudocisti)
 - Neoplastiche (tumori sierosi, tumori mucinosi)
- **Neoplasie del pancreas**



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore.



Pancreatiti

- **ACUTE**
- **CRONICHE**



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore.



definizione

PANCREATITE ACUTA

- La pancreatite acuta è l'espressione di una improvvisa distruzione enzimatica del parenchima pancreatico causata dalla presenza nel tessuto ghiandolare e perighiandolare di enzimi pancreatici attivati.
- Vari livelli di gravità:
 - Pancreatite **lieve/edematosa (85% dei casi)**
 - Pancreatite **severa/necrotico-emorragica (15% dei casi)**
- Relativamente frequente: 10-20 su 100.000 abitanti nei paesi occidentali
- Patogenesi quasi sempre (80%) legata a:

1. **Litiasi biliare**
2. **Etilismo**

Altre cause:

- Ostruzione non litiasica della papilla di Vater
- Ipertrigliceridemia
- Ipercalcemia
- Traumi del pancreas e cause iatrogene (pancreatiti postoperatorie, pancreatiti post-sfinterotomia endoscopica)
- Farmaci o droghe
- Infezione da paramyxovirus (parotite)
- Pancreatite idiopatica



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore.



microscopica

- Danno microvascolare e edema
- Steatonecrosi e calcificazioni
- Infiltrato infiammatorio acuto
- Distruzione proteolitica del parenchima pancreatico
- Emorragia interstiziale

Enzymic fat necrosis (cell shadows)

no nuclei, loss of architecture

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

- Danno microvascolare e edema
- Steatonecrosi e calcificazioni
- Infiltrato infiammatorio acuto
- Distruzione proteolitica del parenchima pancreatico
- Emorragia interstiziale

Infiltrato infiammatorio acuto

Distruzione proteolitica del parenchima pancreatico

Emorragia interstiziale

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

definizione

PANCREATITE CRONICA

- La pancreatite cronica è una malattia progressiva del pancreas, caratterizzata da modificazioni morfologiche irreversibili e graduale sostituzione fibrotica della ghiandola, presente perdita della funzione esocrina ed endocrina. I sintomi principali sono dolore addominale e cattiva digestione.

Consistenza dura della ghiandola
Calcificazioni
Dotti enormemente dilatati
Cisti e pseudocisti

Calcificazioni

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

cause

PANCREATITE CRONICA

La principale **causa** di pancreatite cronica nel mondo occidentale è l'**abuso di alcolici**

Altre cause di pancreatite cronica includono:

- Ostruzione del dotto pancreatico principale da calcoli/neoplasie (spesso benigne/borderline e a lenta crescita)
- Malattie genetiche (e.g. fibrosi cistica)
- Malformazioni pancreatiche (e.g. pancreas divisum)
- Distrofia cistica del duodeno (groove pancreatitis)
- Autoimmunità (pancreatite autoimmune)
- Farmaci
- Cause sconosciute (pancreatiti croniche idiopatiche)

La pancreatite cronica secondaria ad abuso di alcol è caratterizzata dalla formazione di pseudocisti e calcoli intraduttali

La pancreatite cronica può simulare una neoplasia pancreaticata

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Pancreatite cronica

microscopica

Pancreas normale Pancreatite cronica

Diffusa atrofia della ghiandola con importante reazione desmoplastica

- Definita da infiammazione con distruzione del parenchima e sostituzione con tessuto connettivo fibroso e adiposo (**infiltrato infiammatorio cronico**)
- Architettura lobulare mantenuta
- Epitelio duttale rimanente atrofico o reattivo
- Isolotti di Langerhans residui: possono mimare una neoplasia perché si aggregano

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

PANCREATITE CRONICA

evoluzione

Non è mortale nell'immediato, ma ha una mortalità del 50% a 20-25 anni per complicanze!

- Crisi di pancreatite acuta
- Insufficienza pancreatica esocrina
- Diabete mellito

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Il concetto chiave è escludere l'adenocarcinoma pancreatico ben differenziato!

Benign pancreas Pancreatitis Adenocarcinoma

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Adenocarcinoma del pancreas

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Neoplasie del pancreas

I tumori pancreatici possono essere suddivisi in :

- **Tumori a prevalente struttura solida (90-95%)**
 - Adenocarcinoma duttale
 - Carcinoma acinare
- **Tumori cistici (5-10%)**

SIEROSI

- Neoplasie benigne
- Neoplasie borderline
- Neoplasie maligne

MUCINOSI

- Neoplasie benigne
- Neoplasie borderline
- Neoplasie maligne

21

prof Zar



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Neoplasie del pancreas

- **Tumori cistici (5-10%)**

Le neoplasie cistiche propriamente dette sono quelle in cui le cisti sono rivestite da un epitelio proprio.

SIEROSI

- Neoplasie benigne
- Neoplasie borderline
- Neoplasie maligne

MUCINOSI

- Neoplasie benigne
- Neoplasie borderline
- Neoplasie maligne

Nel 1,4% delle ecografie eseguite per problematiche pancreatiche sono presenti lesioni cistiche del pancreas.

Di queste il 20-30% sono tumori primitivi del pancreas.

- Elevato tasso di resecabilità chirurgica → 90-100% vs 10-20% dell'adenocarcinoma
- Elevato tasso di guarigione dopo asportazione

22

prof Zar



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Neoplasie sierose cistiche

- 1-2% di tutti i tumori esocrini del pancreas
- **40-50 % dei tumori cistici**
- Sono forme quasi esclusivamente benigne costituite da cisti rivestite da epitelio cubico, privo di atipie e ricco di glicogeno, PAS-positivo, che producono liquido sieroso.
- Solitamente di grandi dimensioni, ben circoscritta, più frequente in donne di 60-70 anni.
- **Rispetto le neoplasie mucinose ha decorso clinico indolente.**
- Sede: ubiquitaria (testa, corpo-coda)
- Sintomatologia:
 - asintomatico con riscontro casuale
 - Dolore, malessere, senso di peso addominale, nausea, vomito
 - NO ITTERO, sposta il coledoco, non lo infiltra
- **Prognosi: eccellente.**

23



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Neoplasie sierose cistiche

- **Cistoadenoma sieroso microcistico** o forma classica (60-70%)
- **Cistoadenoma sieroso macrocistico** (30%)
- Cistoadenoma sieroso solido
- Cistoadenocarcinoma
- Neoplasie cistiche sierose associate a sindrome di von Hippel-Lindau (VHL)

24

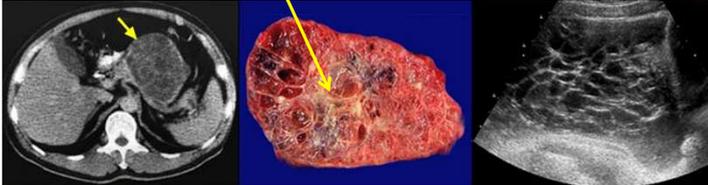


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

macroscopica

Cistoadenoma sieroso microcistico

Variante più rappresentata, (forma classica) con prevalenza nella coda. Il tumore si presenta con margini bozzuti ma ben circoscritto, frequentemente con cicatrice centrale, assieme alla presenza di numerose piccole cisti (da 1 mm a 1-2cm) conferisce alla lesione il tipico aspetto «a spugna», ben riconoscibile anche alle indagini radiologiche.



Pancreatic Serous Cystadenoma - used to be referred to as microcystic cystadenoma. Serous cystadenomas are fairly large at presentation. Pancreatic serous cystadenomas are rare, although there is an increased incidence in patients with von Hippel-Lindau disease. A grapelike cluster of cysts and external lobulation strongly suggests a serous cystadenoma, however, when the cysts are small, the mass can be hyperechoic and can appear solid. Serous cystadenomas typically have cysts smaller than 2 cm, although the cysts may be larger, confusing the diagnosis with that of a mucinous cystic neoplasms.

25

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

macroscopica

Cistoadenoma sieroso microcistico



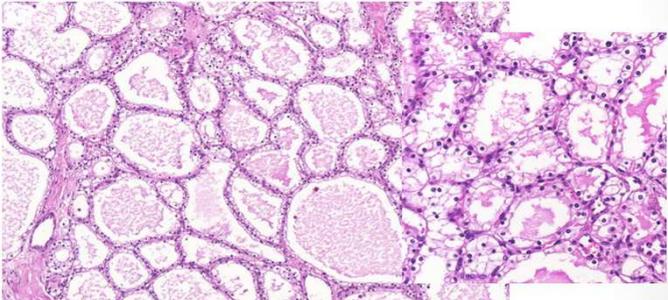
26

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

microscopica

Cistoadenoma sieroso microcistico

Numerose piccole cisti danno alla superficie di taglio un aspetto spugnoso. Le cisti sono solitamente rivestite da epitelio cubico con abbondante citoplasma chiaro.



Tipico epitelio cubico con citoplasma chiaro ricco di glicogeno (PAS-positivo), nucleo rotondeggiante, privo di caratteri atipici e di evidente attività replicativa (mitosi rarissime)

27

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

macroscopica

Cistoadenoma sieroso macrocistico

Più frequente nella testa del pancreas, presenti poche cisti del diametro maggiore ai 2 cm (fino a 15-20 cm), con margini sfumati. Assenza di cicatrice stellata centrale. Prevale nel sesso femminile.

Tale forma è difficilmente differenziabile preoperatoriamente sia dalle pseudocisti infiammatorie che dalle neoplasie mucinose cistiche. Questa difficoltà spiega l'elevata incidenza di resezioni chirurgiche biologicamente non necessarie vista la natura indolente.

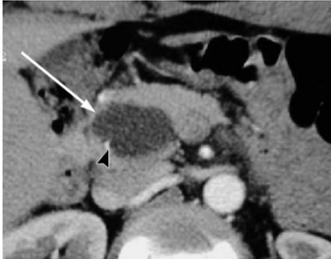


Immagine TC in una donna di 50 anni con cistoadenoma sieroso uniloculare macrocistico. Presente una lesione cistica (freccia) nella testa del pancreas circondato da una parete impercettibile. I margini sembrano lobulati. Nota la calcificazione periferica (punta di freccia).

28

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Neoplasie sierose cistiche

- **Cistoadenoma sieroso microcistico** o forma classica (60-70%)
- **Cistoadenoma sieroso macrocistico** (30%)
- Cistoadenoma sieroso solido
- **Cistoadenocarcinoma**
- **Neoplasie cistiche sierose associate a sindrome di von Hippel-Lindau (VHL)**

Presenta caratteristiche morfologicamente indistinguibili dalle forme benigne. **L'aspetto determinante per definire la natura maligna è rappresentato dalla crescita localmente infiltrativa con interessamento dei tessuti e organi vicini.**

Neoplasie cistiche sierose associate a sindrome di von Hippel-Lindau (VHL)

Presenti nel 60-80% dei pazienti. Si associano multiple lesioni a fegato, polmone, rene, milza ed epididimo.



Neoplasie del pancreas

I tumori pancreatici possono essere suddivisi in :

- **Tumori a prevalente struttura solida (90-95%)**
 - Adenocarcinoma duttale
 - Carcinoma acinare
- **Tumori cistici (5-10%)**

SIEROSI

- Neoplasie benigne
- Neoplasie borderline
- Neoplasie maligne

MUCINOSI

- Neoplasie benigne
- Neoplasie borderline
- Neoplasie maligne

30



Neoplasie mucinose cistiche

- 30% dei tumori cistici
- In base al **grado di displasia epiteliale** si classificano in:
 - adenomi, atipia di grado lieve
 - borderline, atipia di grado moderato
 - Carcinomi, atipia di grado severo
- Quasi esclusivamente donne più giovani rispetto ai sierosi (40 anni).
- Sede: 90% corpo-coda, se della testa sono più frequentemente cistoadenocarcinomi.
- Sintomatologia:
 - Lesioni piccole: asintomatico con riscontro casuale
 - Lesioni grandi: sintomi da compressione.
- Prognosi: relativamente buona, dipende dal grado di infiltrazione della capsula tumorale o peritumorale.

31



Neoplasie mucinose cistiche

macroscopica

Neoformazioni rotondeggianti, dotate di pseudocapsula con frequenti calcificazioni (importante segno radiologico), uni o multiconcamerate, a contenuto prevalentemente mucoide e prive di connessione con il dotto principale di Wirsung e con i dotti secondari. Cisti con diametro medio 12 cm.

La superficie interna delle cisti appare liscia nelle forme benigne, mentre la presenza di escrescenze papillari e di aree solide contraddistingue di solito i cistoadenocarcinomi. (riconoscibile anche radiologicamente)

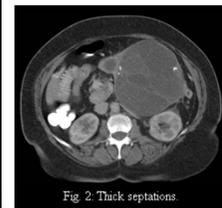


Fig. 2. Thick septations.



Fig. 3. Eccentric coarse calcifications.



Figure 4 Operative photograph showing the pancreatic tumour. Black arrow mark: the fatty component of the tumour

32



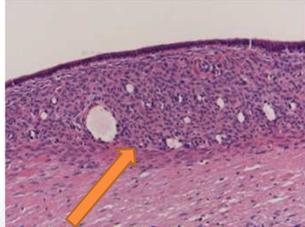
Neoplasie mucinose cistiche microscopica

Le neoplasie mucinose cistiche presentano due distinte componenti:

- Epitelio di rivestimento prevalentemente colonnare e mucosecernente
- Stroma sottoepiteliale di «tipo ovarico».

All'interno delle cisti si possono osservare delle vere e proprie formazioni papillari, costituite da asse stromale e rivestimento epiteliale con diversi gradi di displasia. La presenza di formazioni pseudopapillari è caratteristica dei gradi più elevati di displasia e del carcinoma in situ.

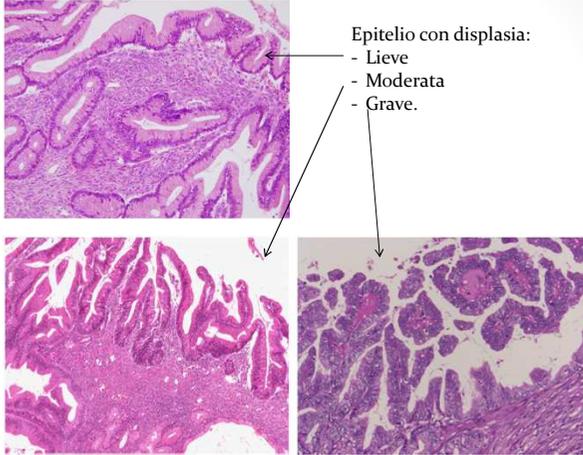
Condizione indispensabile per l'individuazione dei possibili focolai di infiltrazione è l'esteso campionamento della lesione, con particolare attenzione alle aree solide e alle formazioni papillari. Si parla di cistoadenocarcinomi mucinosi con «noduli murali».



Stroma sottoepiteliale di «tipo ovarico»

33

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.



Epitelio con displasia:

- Lieve
- Moderata
- Grave.

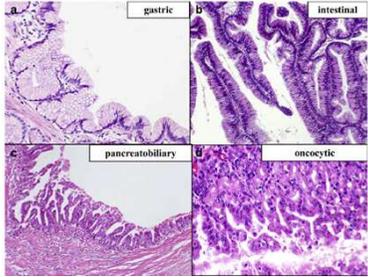
SEMINARS IN DIAGNOSTIC PATHOLOGY 31(2014)467 - 474

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Neoplasie papillari mucinose intraduttali (IPMN).

- 30% dei tumori cistici
- Sono neoplasie mucosecernenti, caratterizzate da accrescimento intraduttale, prevalentemente di tipo papillare e da **dilatazione duttale maggiore a 1 cm, macroscopicamente e radiologicamente visibile.**
- In base al **grado di displasia epiteliale** si classificano in:
 - adenomi, atipia di grado lieve
 - borderline, atipia di grado moderato
 - Carcinomi, atipia di grado severo

Sottoclassificazione istologica delle IPMN



- Predilige il sesso maschile (65 anni).
- Sede: 70-80% testa.
- Sintomatologia: assente o mimica pancreatite cronica.
- Prognosi: **sopravvivenza a 5 anni del 50-80%.**

35

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Neoplasie papillari mucinose intraduttali (IPMN). macroscopica

L'elemento distintivo è la crescita intraduttale, con dilatazione diffusa o segmentaria del dotto in assenza di stenosi meccanica o tumorale.

La neoplasia può coinvolgere:

- Il dotto di Wirsung tipo «centrale»
- I dotti secondari tipo «periferico»
- Entrambi tipo «misto».

Le IPMN possono essere associate ad una componente carcinomatosa invasiva. Spesso si accompagnano a protrusione nel lume duodenale sia della papilla maggiore, che di quella minore, con secrezione di mucina dagli orifizi papillari dilatati.

Si distinguono due varianti principali:

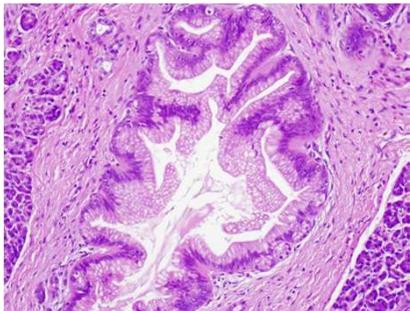
- Prevalentemente papillare: vegetazioni intraluminali di tipo villosa
- Prevalentemente ectasica: pieni di muco con mucosa piatta

36

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

microscopica

Neoplasie papillari mucinose intraduttali (IPMN).

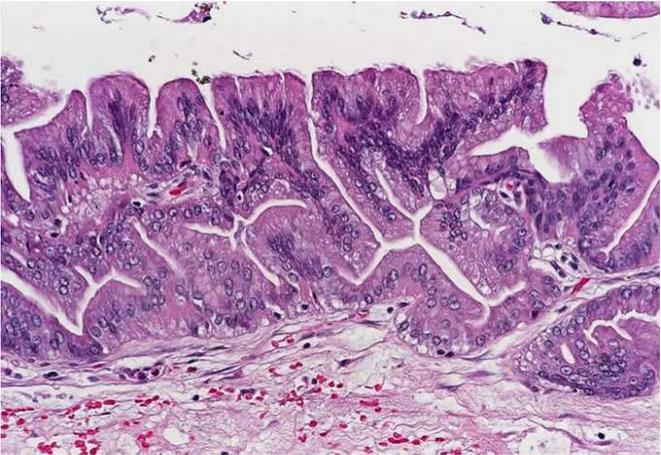


neoplasia mucinosa papillare intraduttale: displasia di basso grado

37

Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2a
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

IPMN – Borderline/maligno



38

Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2a
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

Neoplasie del pancreas

I tumori pancreatici possono essere suddivisi in :

- **Tumori a prevalente struttura solida (90%)**
 - Adenocarcinoma duttale
 - Carcinoma acinare
- **Tumori cistici (5-10%)**

Tabella 1. Classificazione semplificata delle neoplasie epiteliali del pancreas⁶⁷

Entità nosografica	%
Adenocarcinoma duttale varianti del duttale	80 5
Cistoadenoma sieroso	1
Neoplasia mucinosa cistica (cistoadenoma mucinoso)	1
Neoplasia intraduttale papillare mucinosa	5
Carcinoma a cellule acinari	1
Pancreatoblastoma	1
Neoplasia solida-pseudopapillare	1
Neoplasie neuroendocrine	5

39

Linee guida Aiom

Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2a
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

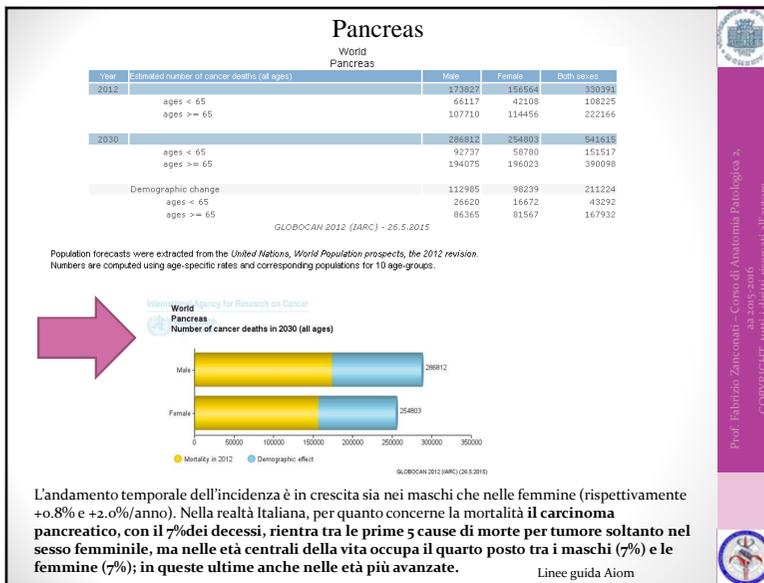
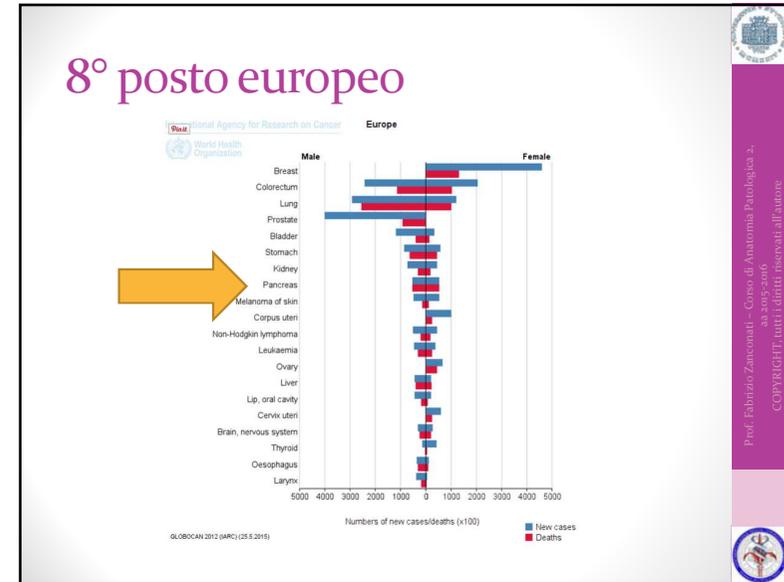
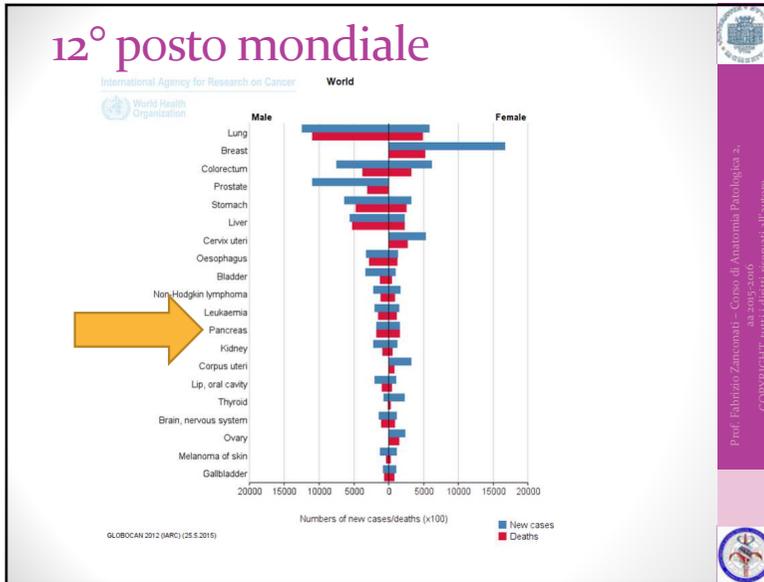
Carcinoma del pancreas

Adenocarcinoma duttale infiltrante

- 90% di tutte le neoplasie pancreatiche
- Decima neoplasia più frequente in Europa e negli Stati Uniti
- In Italia incidenza 9,2/100.000
- Quarta causa di morte per cancro negli Stati Uniti, altissimo tasso di letalità
- Sopravvivenza a 5 anni < 5%

40

Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2a
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore



Fattori di rischio e predisposizione genetica

Non esistono ad oggi possibilità di screening di massa per il carcinoma del pancreas. Una sorveglianza più stretta potrebbe essere condotta nei soggetti considerati a maggior rischio. Tuttavia, quelli che sono considerati i più comuni fattori di rischio sono del tutto aspecifici e non vi è concordanza tra i diversi studi che sono stati condotti per valutare il loro ruolo.

Linee guida Aiom

Fattori di rischio

- Fumo:** il fumo di sigaretta è il fattore di rischio più chiaramente associato all'insorgenza del cancro del pancreas. I fumatori presentano un rischio di incidenza da **doppio a triplo rispetto ai non fumatori**; ben documentata, inoltre, è la diminuzione del rischio in rapporto alla cessazione del fumo. La somministrazione prolungata di nitroderivati presenti nel tabacco, attraverso interazioni con il DNA, può provocare alterazioni genetiche quali la **mutazione attivante dell'oncogene K-ras**. Attualmente si calcola che **circa il 30% dei casi di carcinoma del pancreas possa essere attribuito al fumo di sigaretta**.
- Dieta:** una diretta correlazione tra **assunzione di grassi alimentari**, consumo di carne rossa ed insorgenza di carcinoma del pancreas è stata evidenziata in alcuni studi. **L'incremento dell'indice di massa corporea** si associa ad un rischio maggiore di sviluppo della neoplasia. **Numerosi studi, inoltre, hanno mostrato un incremento dell'insorgenza del tumore negli alcolisti**.
- Fattori occupazionali:** l'esposizione professionale a sostanze chimiche come la beta-naftilamina e la benzidina rappresenta un rischio concreto di sviluppare il tumore del pancreas, un dato che è ben noto già dalla fine degli anni Sessanta. Altre sostanze ritenute possibili responsabili sono i solventi, i derivati del petrolio, i pesticidi ed il DDT.
- Patologie correlate:** numerosi studi hanno dimostrato un'associazione tra insorgenza di diabete mellito di tipo 2 e sviluppo del carcinoma pancreatico. Una maggior incidenza della neoplasia è stata osservata nei pazienti sottoposti a pregressa gastrectomia o affetti da pancreatite cronica. In particolare, in un recente studio è stato dimostrato un incremento del rischio di sviluppo della neoplasia di 7.2 volte nei pazienti con anamnesi positiva per pancreatite cronica.

Linee guida Aiom



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

Predisposizione genetica

Il 10% dei pazienti con tumori pancreatici presenta una storia familiare, definita come almeno due parenti di primo grado affetti da cancro del pancreas.

In alcuni casi è possibile spiegare la storia familiare nel contesto di sindromi note:

- 1. **Carcinoma pancreatico familiare associato a mutazione di BRCA2 o di geni della Anemia di Fanconi:** il 15% di pazienti con storia di carcinoma pancreatico familiare in famiglie prive dei criteri per la diagnosi carcinoma mammella-ovaio familiare presenta mutazioni germinali di BRCA2^{19,21}. Mutazioni nei geni codificanti per le proteine dell'Anemia di Fanconi (FANC-C e FANC-G), che appartengono allo stesso sistema di riparazione del DNA cui appartiene BRCA2, sono state riscontrate in pazienti con aggregazioni familiari di cancro del pancreas.
- 2. **Sindrome del cancro mammella e ovaio** da mutazioni germinali di BRCA e, più recentemente del gene PALB2²³: sono associate a maggior rischio di sviluppo di carcinoma pancreatico.
- 3. **Pancreatite ereditaria** autosomica dominante da mutazioni del gene PRSS1: aumenta il rischio d'insorgenza di un cancro del pancreas di circa 70 volte²⁷⁻²⁹.
- 4. **Sindrome di Peutz-Jeghers:** legata a mutazione germinale del gene SKT1, con rischio aumentato di oltre 100 volte³⁰.
- 5. **Sindrome del nevo displastico** (conosciuta anche come "sindrome del melanoma familiare" o "familial atypical multiple mole-melanoma, FAMMM"): caratterizzata da nevi atipici e melanomi multipli e legata nel 35% dei casi alla mutazione germinale del gene CDKN2A (P16)³¹ (rischio relativo compreso tra 2 e 5).
- 6. **Sindrome da carcinoma colorettale ereditario non poliposico** (HNPCC): è stata associata ad una particolare suscettibilità allo sviluppo della neoplasia pancreatico di tipo cosiddetto midollare. È stata riportata in particolare una mutazione di MSH2 associata ad una famiglia con tre parenti di primo grado affetti da cancro del pancreas.

Linee guida Aiom



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

La diagnosi passa attraverso:

- INQUADRAMENTO MACROSCOPICO
- QUADRO MORFOLOGICO: E&E
- PROFILO IMMUNOFENOTIPICO
- PROFILO BIOMOLECOLARE

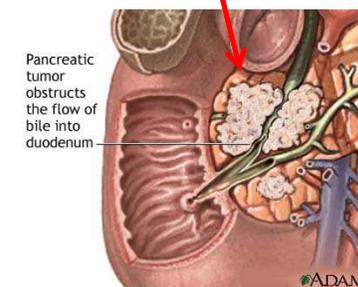


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

Carcinoma del pancreas Sede

macroscopica

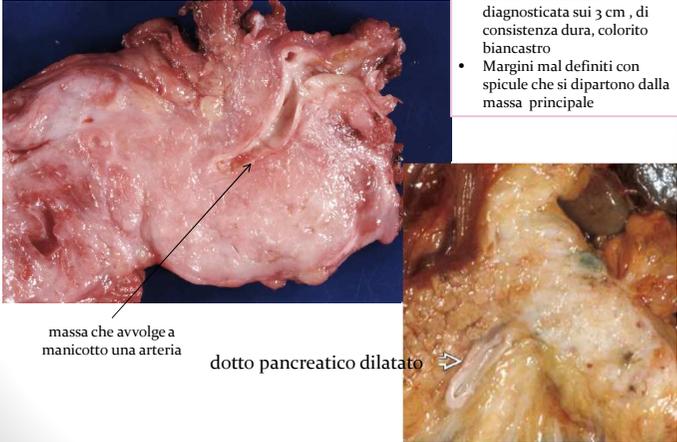
- 60% a livello della **testa del pancreas**:
 - Frequente **coinvolgimento del coledoco**, **ITTERO ostruttivo ingravescente e progressivo**
- Altre sedi:
 - 15% corpo
 - 5% coda
 - **20% diffuso**



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

macroscopica

ADENOCARCINOMA PANCREATICO



- Massa solitamente diagnosticata sui 3 cm , di consistenza dura, colorito biancastro
- Margini mal definiti con spicule che si dipartono dalla massa principale

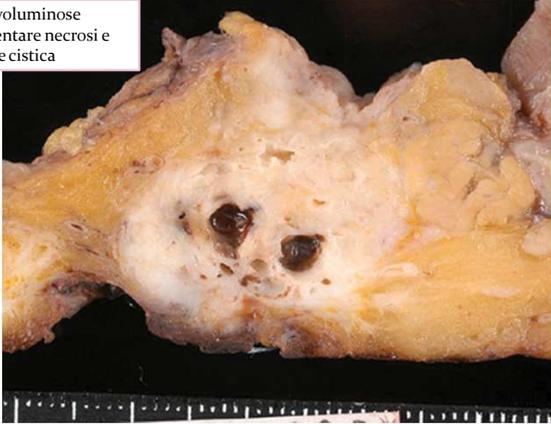
massa che avvolge a manico una arteria

dotto pancreatico dilatato

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 4
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

macroscopica

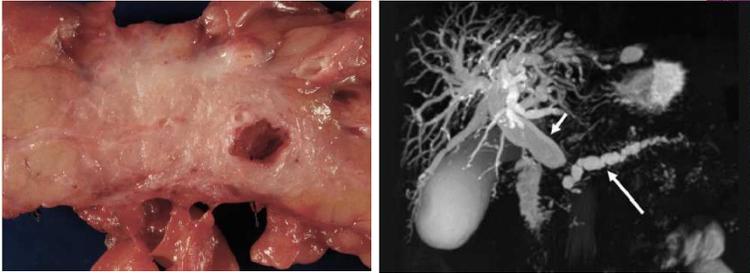
ADENOCARCINOMA PANCREATICO



- Masse molto voluminose possono presentare necrosi e degenerazione cistica

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 4
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

RMCP: segno del doppio dotto



La tecnica MRCP mostra le vie biliari ed il dotto pancreatico
Il segno del cosiddetto «doppio dotto» è considerato patognomonico dell'adenocarcinoma nel momento in cui sono presenti dotti dilatati e massa consensuale.
!!! Alcune forme di pancreatite localizzata posso mimare un adk

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 4
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

ASPETTI MICROSCOPICI

Due sono gli aspetti salienti di questa lesione:

- DESMOPLASIA
- DIFFERENZIAZIONE GHIANDOLARE

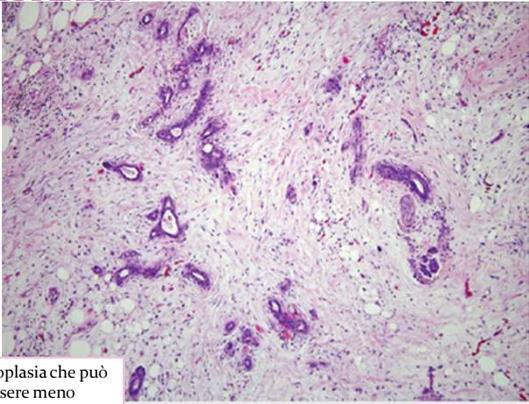
Varianti dell'adenocarcinoma duttale:

- carcinoma adenosquamoso,
- colloide (adenocarcinoma mucinoso non cistico),
- epatoide, midollare,
- a cellule ad anello con castone,
- indifferenziato (anaplastico).

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 4
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

microscopica

ADENOCARCINOMA PANCREATICO DESMOPLASIA



Desmoplasia che può essere meno pronunciata o assente nelle metastasi.

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Grading istologico

Tumor grade	Glandular differentiation	Mucin production	Mitoses (per 10 hpf)	Nuclear atypia
1	Well-differentiated duct-like glands	Intensive	≤5	Little pleomorphism, polar arrangement
2	Moderately differentiated duct-like structures and tubular glands	Irregular	6-10	Moderate pleomorphism
3	Poorly differentiated glands, muco-epidermoid and pleomorphic structures	Abortive	>10	Marked pleomorphism and increased nuclear size

C'è una discrepanza tra la sua natura letale e la sua morfologia... infatti spesso si tratta di una lesione ben differenziata.

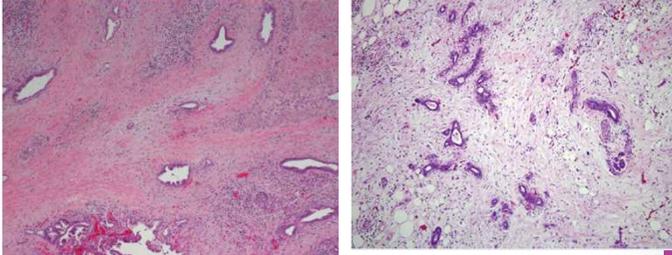
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Hematoxylin and Eosin features useful in distinguishing benign glands and invasive adenocarcinoma

	Benign gland	Invasive carcinoma
Haphazard growth pattern	No	Yes
Glands adjacent to vessels	No	Yes
Perineural invasion	No	Yes
Intravascular invasion	No	Yes
Nuclear variation >4 to 1	No	Yes
Intraluminal necrosis	Usually no	Often
Incomplete glands	No	Often
Gland touching fat	No	Yes

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

1. Haphazard growth pattern



Le ghiandole violano l'architettura lobulare, e sono sparsi nel parenchima senza capo né coda

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

2. Ghiandole adiacenti ai vasi

Conseguenza della prima caratteristica. Le ghiandole neoplastiche si trovano adiacenti alle arterie senza interposizione di parenchima pancreatico.

Nel pancreas non neoplastico, le arterie corrono alla periferia dei lobuli separati dai condotti dal parenchima pancreatico.

Questo segno non è patognomnico perché presente anche nelle pancreatiti croniche, anche se non frequentemente.

Dotti in prossimità di una arteria senza acini interposti

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2a
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

3. Infiltrazione perineurale

Ghiandole benigne adiacenti ad un nervo sono state riscontrate in casi estremamente rari di grave pancreatite cronica, ma la vera invasione perineurale è patognomnica di adk pancreatico.

Nelle pncreatiti croniche possono essere presenti nel nervo delle cellule neuroendocrine...!

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2a
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

4. Invasione vascolare

C'è un aspetto particolare dell'invasione dei vasi che bisogna tenere a mente. Quando il tumore del pancreas infila le venule ha una tendenza a crescere lungo la superficie intimale «ri-endotelizzandole», e simulando una lesione di basso grado - neoplasia intraepiteliale (PanIN).

Un manicotto di cellule muscolari lisce aiuta nel distinguere le due entità.

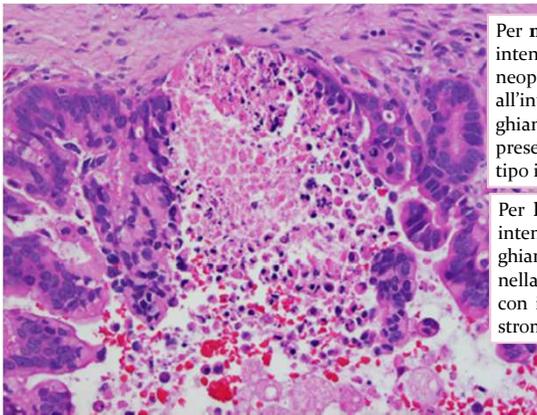
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2a
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

5. La regola del «4 a1»

I nuclei in ghiandole non neoplastiche tendono ad essere uniformi, e in un'unica ghiandola il volume dei nuclei non varia mai più di oltre 4 a 1.

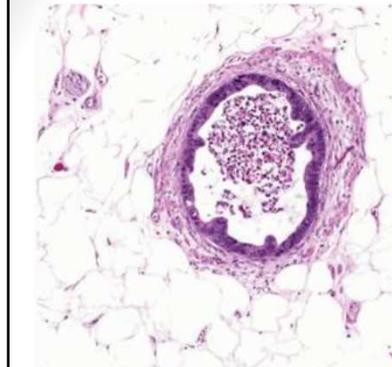
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2a
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore

6. Necrosi luminale e 7. Lumi incompleti



Per **necrosi luminale** si intende cellule neoplastiche necrotiche all'interno del lume ghiandolare, non basta la presenza di sole cellule di tipo infiammatorio.

Per **lumi incompleti** si intende un lume ghiandolare interrotto nella sua circonferenza, con il lume che tocca lo stroma.



8. Ghiandole immerse nel grasso

Profilo immunofenotipico

Table 2 – Immunolabeling characteristics of ductal adenocarcinoma⁶ and the associated desmoplastic stroma.

In the neoplastic cells	
Cytokeratins	CK7, 8, 18, 19, and ± 20
Mucins	MUC1, MUC3, MUC4, and MUC5AC
Cancer markers	CEA, CA19-9, B72.3, DUPAN-2, and CA125
Mutational markers	SMAD4 (lost) and TP53 (labeling gained)
Others	Mesothelin, PSCA, claudin 4, S-100A4, A-100A6, and S-100P
In the stromal cells	
Inflammatory cells	SPARC and fibronectin CD3, CD4, CD8, Tregs (FOXP-3), CD20, and MAC387

Profilo molecolare

Table 4. Genetic alterations in pancreatic cancer⁶

Type of gene	Gene	Chromosome	Mechanism of alteration	% Of Cases
Oncogenes	KRAS	12p	Point mutations in codon 12	100
	BRAF	7q	Point mutations	Tumors with wild type KRAS
	NRAS	1q	Amplification	10
	ATF2	19q	Amplification	10-20
	ABL1	20q	Amplification	60
	NEK2/neu	17q	Overexpression	Large range
Tumor suppressor genes	P16/CDKN2A	9p	LOH/IM, HD, Meth	100
	TP53	17p	LOH/IM	50-75
	SMAD4/DPC4	18q	LOH/IM, HD	95
	INK4A	12p	LOH/IM, HD	4
	STK11/L19E1	19p	Germ-line, LOH/IM	4-6
	TP53/1 (ALK 3)	9q	HD	2
	TP53/2	3p	HD, B1-IM	4-7 (tumors with MSI)
	ACVR2	2q	HD, LOH/IM	2
	FBXW7	4	B1-IM, LOH/IM	Tumors with MSI
	EP300	22q	LOH/IM	25
DNA mismatch repair	MLH1	3p	Germ-line, Meth	3-15
	BRCA2	13q	Germ-line	7
	FANCD1	9q	HD, LOH/IM	<5
	FANCD2	9p	LOH/IM	<5
Mitochondrial genome	Multiple	Mitochondrial DNA	IM	100

HD=heterozygous mutation; IM=homozygous mutation; LOH=loss of heterozygosity; Meth=hypermethylation; MSI=microsatellite instability; B1=BRCA1-allelic; intragenic mutations, usually in a poly A tract in MSI cases.

⁶ Adapted from Hruban et al.⁷ courtesy of the American Registry of Pathology.

Le anomalie molecolari più note e caratteristiche del carcinoma duttale del pancreas comprendono:

- l'attivazione mutazionale dell'oncogene **K-ras**, prerequisito essenziale per lo sviluppo di questo carcinoma e presente già a partire dalle modificazioni iperplastiche (in cui è riscontrata nel 30% dei casi) e
- l'inattivazione dei geni tumorali soppressori
- **p16** in gran parte dei casi
- **p53** e
- **DPC4/SMAD4** in circa la metà dei casi.

Table 2. Immunohistochemical staining in the diagnosis of ductal adenocarcinoma^a

	Benign glands (chronic pancreatitis, benign bile duct lesions) (% Abnormal expression)	Ductal adenocarcinoma (% Abnormal expression)
CEA (monoclonal) ^b	10	90
B72.3	5	92
p53 ^c	0	60
Smad4 (dpc4) ^d	0	55
Mesothelin	5	95

^a Adapted from Hruban et al⁷ courtesy of the American Registry of Pathology.
^b Abnormal expression is cytoplasmic reactivity.
^c Abnormal expression is reactivity in >20% of nuclei.
^d Abnormal expression is loss of cytoplasmic and nuclear activity.

Smad4

Ruolo di SMAD4 nella progressione tumorale.

© 2012 American Association for Cancer Research

La perdita di Smad4 differenzia l'atipia dalla lesione neoplastica. Utilizzo per identificare la primitività pancreatico di una metastasi. Indicazioni prognostiche.

Table 2. Immunohistochemical staining in the diagnosis of ductal adenocarcinoma^a

	Benign glands (chronic pancreatitis, benign bile duct lesions) (% Abnormal expression)	Ductal adenocarcinoma (% Abnormal expression)
CEA (monoclonal) ^b	10	90
B72.3	5	92
p53 ^c	0	60
Smad4 (dpc4) ^d	0	55
Mesothelin	5	95

Espresso in > 20% dei nuclei

p53

La caratterizzazione molecolare ha un ruolo anche nella definizione dei sottotipi...

Varianti istologiche

- **carcinoma mucinoso non-cistico**, massiccia produzione di muco e componente papillare mucinosa intraduttale, più o meno evidente ;
- **carcinoma adenosquamoso** aspetti misti adeno-squamoso con frequenti aree simil-sarcomatose, comportamento clinico estremamente aggressivo;
- **carcinoma indifferenziato**, neoplasia costituita da una popolazione neoplastica che non mostra distinta differenziazione verso strutture riconoscibili;
- **carcinoma indifferenziato a cellule giganti di tipo similosteoclastico**, presenza di componente epiteliale neoplastica con elementi mononucleati e componente reattiva di cellule giganti simil-osteoclasti
- **carcinoma a cellule chiare**, prevalentemente cellule pleomorfe a citoplasma chiaro ricco di glicogeno, talora associato ad una componente intraduttale
- **carcinoma a cellule mucosecernenti ad anello con castone**, costituito da una prevalenza di cellule mucosecernenti; la diagnosi differenziale con un carcinoma gastrico o mammario deve sempre essere considerata prima di formulare la diagnosi di primitività pancreatico
- **carcinoma misto duttale-endocrino**, caratterizzato dalla presenza di una componente endocrina > 30%, strettamente commista alla componente ghiandolare neoplastica

- **carcinoma "midollare"**, caratterizzato da crescita espansiva, da spiccato infiltrato infiammatorio peritumorale e da scarsa differenziazione cellulare. Altre caratteristiche identificative sono rappresentate dalla predisposizione familiare, frequenti mutazioni di BRAF, instabilità microsatellitare (hMLH1 e hMMH2), prognosi migliore e peculiare profilo di chemosensibilità.



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

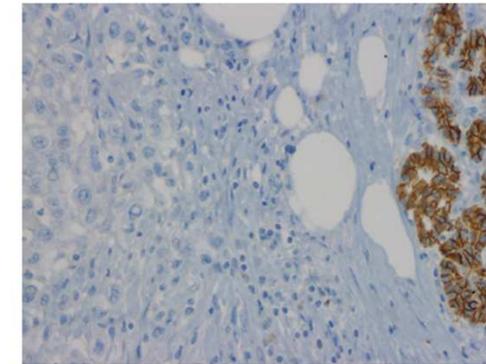


Fig. 6 - Loss of expression of e-cadherin is seen in some poorly differentiated carcinomas and is associated with a poor prognosis. Note the intact membranous expression in non-neoplastic acinar cells (right) and the loss of expression in the poorly differentiated carcinoma on the left. (Immunolabeling for e-cadherin.)



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.



Table 2 - Immunolabeling characteristics of ductal adenocarcinoma⁶ and the associated desmoplastic stroma.

In the neoplastic cells

Cytokeratins	CK7, 8, 18, 19, and \pm 20
Mucins	MUC1, MUC3, MUC4, and MUC5AC
Cancer markers	CEA, CA19-9, B72.3, DUPAN-2, and CA125
Mutational markers	SMAD4 (lost) and TP53 (labeling gained)
Others	Mesothelin, PSCA, claudin 4, S-100A4, A-100A6, and S-100P

In the stromal cells

Inflammatory cells	SPARC and fibronectin CD3, CD4, CD8, Tregs (FOXP-3), CD20, and MAC387
--------------------	--

SPARC (secreted protein acidic, rich in cysteine) è una glicoproteina secreta acidica, presente nella matrice extracellulare, che ha un ruolo vitale nella mineralizzazione dell'osso, nelle interazioni cellule-matrice e nel legame del collagene.

La proteina SPARC favorisce l'attività delle cellule tumorali come l'angiogenesi, la proliferazione e la migrazione. Una sovraespressione di SPARC è riferita in molti tipi di tumore umano, quali il tumore della mammella, della prostata e del colon



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.



potenziale terapeutico di Abraxane (= Paclitaxel legato ad Albumina in nanoparticelle)



si, la proliferazione e la migrazione. Una sovraespressione di SPARC è riferita in molti tipi di tumore umano, quali il tumore della mammella, della prostata e del colon



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.



L'espressione genica può guidare la terapia.
Hent-1: (stromale) marker predittivo di risposta a gemcitabina.



DNA Testing.

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Diagnostica standardizzata su pezzo operatorio

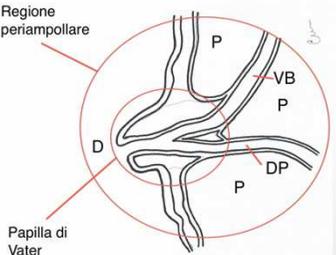
- Nel caso di lesioni operabili, la diagnosi definitiva si basa sull'esame del reperto operatorio, che fornisce anche le informazioni per la stadiazione pTNM.
- Vanno sottolineati alcuni punti di particolare interesse clinico a fini prognostici:
 - l'origine anatomica delle neoplasie della testa,
 - la valutazione dei margini di resezione chirurgica,
 - la valutazione del coinvolgimento dei linfonodi.

Linee guida Aiom

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

L'origine anatomica delle neoplasie della testa pancreaticca

- L'origine anatomica delle neoplasie della testa pancreaticca deve essere identificata e differenziata in
 - **carcinomi pancreatici;**
 - **carcinomi ampollari;**
 - **carcinomi del terzo inferiore del dotto biliare;**
 - **carcinomi periampollari,** in cui la precisa origine anatomica non può essere identificata a causa dello stadio avanzato.
- I carcinomi dell'ampolla hanno in genere una prognosi migliore rispetto ai tumori originanti da diverse sedi anatomiche. D'altro canto essi possono originare dalle diverse componenti anatomiche che compongono l'ampolla di Vater e presentarsi come carcinomi pancreatico-biliari o intestinali o con eterogeneità morfologica ampia e marcatori prognostici da convalidare.



Regione periampollare

Papilla di Vater

Linee guida Aiom

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

<p>Primary Tumor (T)</p> <p>TX Primary tumor cannot be assessed</p> <p>T0 No evidence of primary tumor</p> <p>Tis Carcinoma in situ</p> <p>T1 Tumor limited to ampulla of Vater or sphincter of Oddi</p> <p>T2 Tumor invades duodenal wall</p> <p>T3 Tumor invades pancreas</p> <p>T4 Tumor invades peripancreatic soft tissues or other adjacent organs or structures other than pancreas</p>	Tumore dell'ampolla
<p>Primary Tumor (T)</p> <p>TX Primary tumor cannot be assessed</p> <p>T0 No evidence of primary tumor</p> <p>Tis Carcinoma in situ*</p> <p>T1 Tumor limited to the pancreas, 2 cm or less in greatest dimension</p> <p>T2 Tumor limited to the pancreas, more than 2 cm in greatest dimension</p> <p>T3 Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of the celiac axis or the superior mesenteric artery</p> <p>T4 Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery (unresectable primary tumor)</p>	Tumore escroino del pancreas

Linee guida Aiom

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Valutazione dei margini di resezione chirurgica

- Nella pancreaticoduodenectomia, i margini di resezione chirurgica devono includere il margine
 - del dotto biliare,
 - della transezione pancreatica,
- Questi primi due dovrebbero essere valutati intraoperatoriamente su sezioni congelate.
 - Il margine duodenale ed
 - il cosiddetto margine circonfrenziale.
- Il margine di resezione circonfrenziale comprende in realtà tre margini di resezione: anteriore, rappresentato dalla sierosa che ricopre la faccia anteriore; il mediale, che è il tessuto della doccia dei vasi mesenterici; il posteriore, ossia il tessuto adiposo peripancreatico dietro la testa del pancreas.
- La classificazione R (tumore residuo) è il sistema utilizzato per la valutazione standardizzata dei margini di resezione dove le seguenti sigle indicano:
 - Rx: la presenza di tumore residuo non può essere definita;
 - Ro: assenza di tumore residuo macroscopico e microscopico;
 - R1: tumore residuo microscopico;
 - R2: tumore residuo macroscopico.

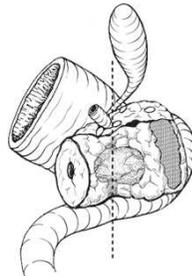


FIGURE 24.2. The retroperitoneal pancreatic margin (hatched area) also referred to as the mesenteric or vascular) consists of soft tissue that often contains peritoneal tissue adjacent to the superior mesenteric artery.

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.



Linee guida Aiom

Valutazione del coinvolgimento dei linfonodi

- i linfonodi andrebbero classificati in base alla sede ed enumerati secondo il sistema TNM poiché rappresentano un importante fattore prognostico.
- Va riportato il numero totale di linfonodi esaminato e il numero di linfonodi metastatici in quanto il rapporto dei linfonodi metastatici sul numero totale è uno dei più forti indicatori prognostici.
- Non esiste indicazione sul numero minimo di linfonodi da analizzare, ma è prassi ritenere inadeguato un numero inferiore a 12-15.

Linfonodi regionali

- Nx: i linfonodi regionali non possono essere definiti
- N0: non metastasi ai linfonodi regionali
- N1: presenza di metastasi ai linfonodi regionali

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.



Linee guida Aiom

Neoplasie del pancreas

- I tumori pancreatici possono essere suddivisi in :
- Tumori a prevalente struttura solida (90%)
 - Adenocarcinoma duttale
 - Carcinoma acinare
 - Tumori cistici (5-10%)

Tabella 1. Classificazione semplificata delle neoplasie epiteliali del pancreas⁶⁷

Entità nosografica	%
Adenocarcinoma duttale varianti del duttale	80
Cistoadenoma sieroso	5
Neoplasia mucinosa cistica (cistoadenoma mucinoso)	1
Neoplasia intraduttale papillare mucinosa	1
Carcinoma a cellule acinari	5
Pancreatoblastoma	1
Neoplasia solida-pseudopapillare	1
Neoplasie neuroendocrine	5

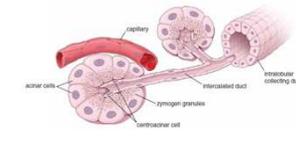
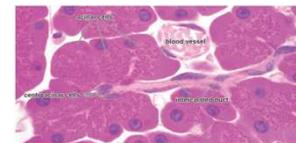
79

Linee guida Aiom

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.



differenziazione di linea



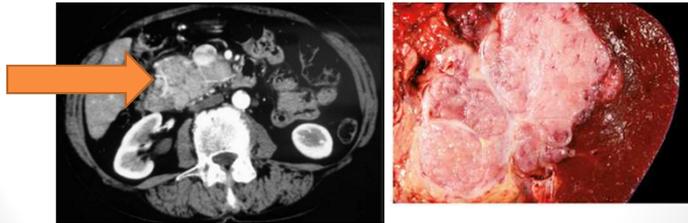
- La differenziazione di linea è l'elemento cruciale che determina sia le caratteristiche biologiche sia il comportamento clinico di una determinata neoplasia pancreatica.
- Esiste tuttavia una notevole discrepanza tra la prevalenza del carcinoma duttale (90%) e del carcinoma acinare (8%) e la percentuale di cellule acinari (80%) e duttali (5-10%) presenti nel pancreas normale.
- Tale discrepanza trova oggi spiegazione con l'ipotesi di una derivazione comune da cellule staminali, che si localizzerebbero nel comparto "duttale".
- Stesso discorso si applica anche al duttale e al lobulare della mammella!!!

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.



CARCINOMA ACINARE

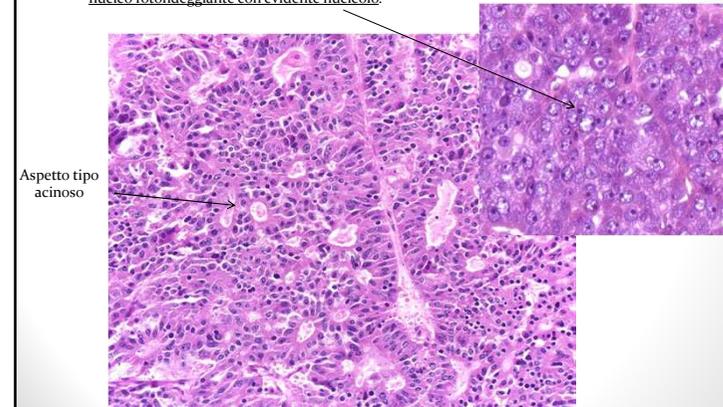
- è una neoplasia rara (1% delle neoplasie del pancreas esocrino)
- prevale nel sesso maschile e nell'età avanzata, anche se sono stati descritti sporadici casi infantili
la maggior parte delle lesioni sono prevalentemente solide, sebbene siano descritte varianti cistiche
- **MACROSCOPICAMENTE:** margini meglio definiti rispetto adk duttale e di consistenza più soffice.



microscopica

CARCINOMA ACINARE

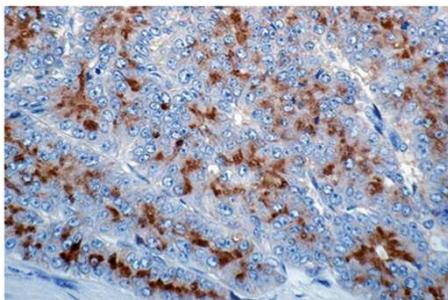
- Microscopicamente, la neoplasia presenta sia aspetti solidi, sia trabecolari e simil-acinosi ed è caratterizzata da cellule con abbondante citoplasma eosinofilo, granulare, Pas-positivo e nucleo rotondeggiante con evidente nucleolo.



microscopica

CARCINOMA ACINARE

- La presenza di atipie e necrosi consente di differenziare le varianti cistiche, classificate come cistoadenocarcinomi acinari, dalle forme cistiche benigne o cistoadenoadenomi a cellule acinose
- La differenziazione di tipo acinoso è dimostrabile con la immunoreattività per la tripsina, mentre possono risultare negative le indagini per l'amilasi e la lipasi.



molecolare

CARCINOMA ACINARE

- Il carcinoma a cellule acinose presenta caratteristiche molecolari distinte rispetto sia al carcinoma duttale, assenza di mutazioni di K-ras, sovraespressione e mutazioni di p53, perdita di DPC4 e p16, sia alle neoplasie endocrine.
- **Le anomalie più caratteristiche sono rappresentate dalla perdita di 4q e 16q e da anomalie a carico di APC/β-catenina nel 25% dei casi.**