

Pancreas

Maggio 2017

Prof. Zanconati

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

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Anatomia del pancreas: richiami

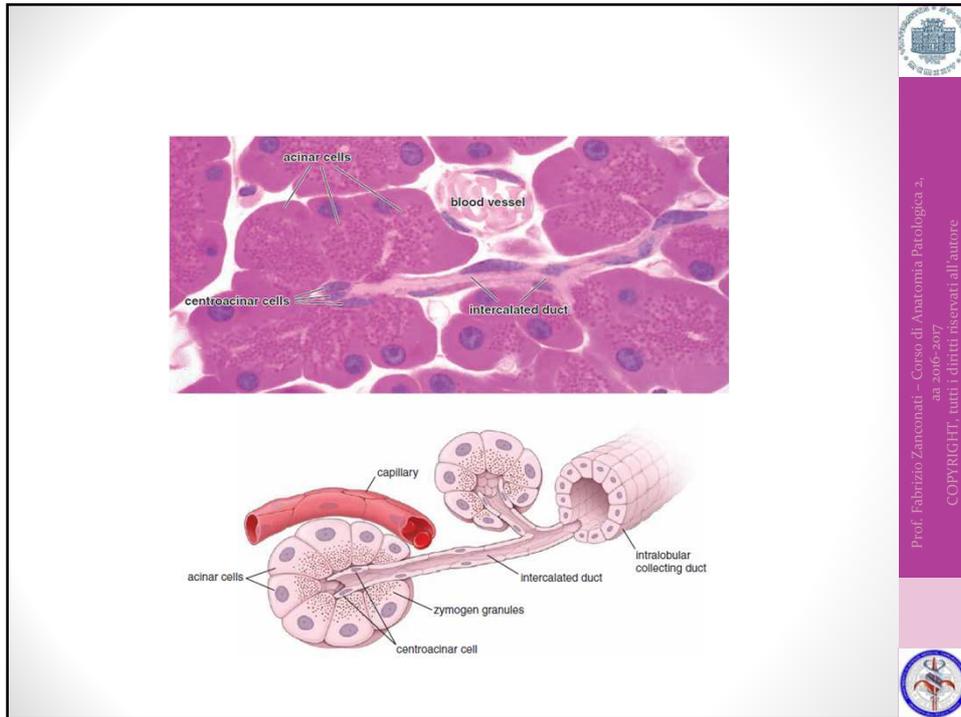
Diagramma pancreas, duodeno, e dotti escretori associati.

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.

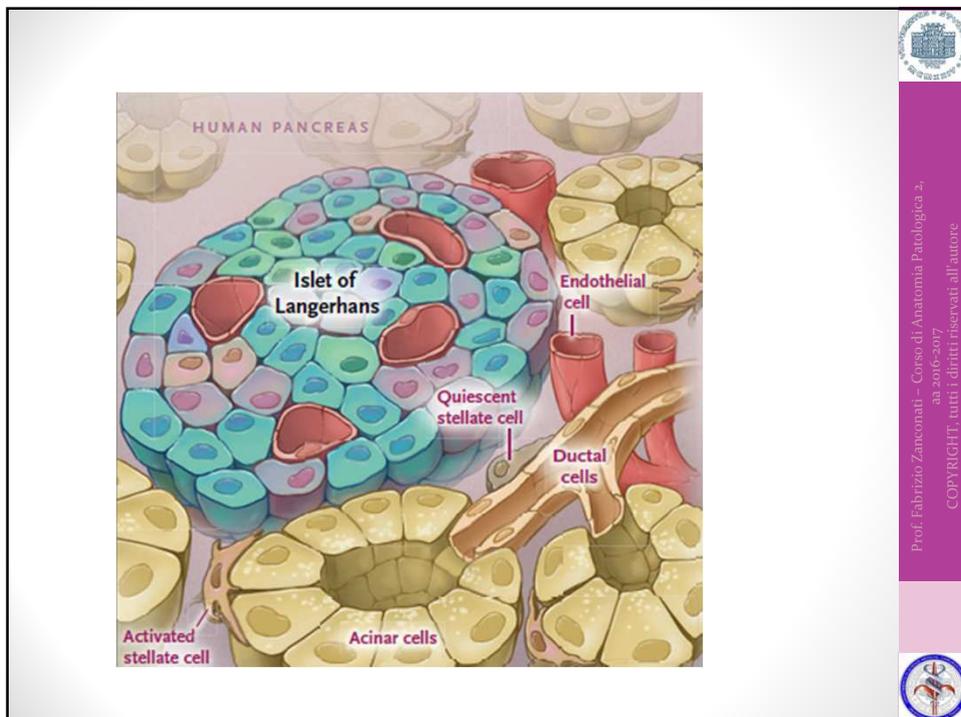
"Il pancreas abbraccia teneramente il rene sinistro, con la sua coda fa il solletico alla milza, stringe fra le sue braccia il duodeno, fa da culla all'aorta, fa opposizione alla vena cava, giocherella con il peduncolo renale di destra, si nasconde dietro il peritoneo parietale posteriore, e si avvolge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

H. Durmen

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



CELL	SECRETES
Alpha cells	Glucagon
D cells	Somatostatin
Beta cells	Insulin, amylin

(b) (c)

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

isolotto di Langerhans

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

Prof. Fabrizio Zanconati – Corso di Anatomia Patologica 2, 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Isolotto 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 Zanconati – Corso di Anatomia Patologica 2, 2016-2017
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 Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Pancreatiti

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



Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
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 perigiandolare 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:
 - Litiasi biliare**
 - Etilismo**

Altre cause:

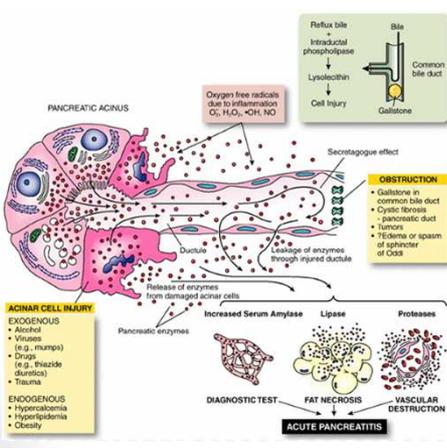
- Ostruzione non litiasica della papilla di Vater
- Ipertrigliceridemia
- Ipercalcemia
- Traumi del pancreas e cause iatrogene (pancreatiti postoperatorie, pancreatiti post-sfinterotomia endoscopica)
- Farmaci o droghe
- Infezione da paramyxovirus (parotite)
- Pancreatite idiopatica


 Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 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 perigiandolare di enzimi pancreatici attivati.



ACINAR CELL INJURY

ENDOGENOUS

- Alcohol
- Viruses (e.g., mumps)
- Drugs (e.g., thiazide, steroids)
- Trauma

ENDOGENOUS

- Hypercalcemia
- Hyperlipidemia
- Obesity

OBSTRUCTION

- Gallstone at common bile duct
- Cystic fibrosis - pancreatic duct
- Tumors
- Hypertonia or spasm of sphincter of Oddi

ACUTE PANCREATITIS

DIAGNOSTIC TEST

FAT NECROSIS

VASCULAR DESTRUCTION

Punti chiave:

- Digestione proteolitica dei tessuti da attivazione della tripsina
- Necrosi dei vasi con conseguenti emorragie da attivazione dell'elastasi
- Steatonecrosi da attivazione della lipasi
- Reazione infiammatoria secondaria al danno tissutale


 Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Pancreatite acuta

macroscopica

Steatonecrosi: aspetto peculiare in forma di **chiazze bianche ceree a «gocce di cera»** (saponi di calcio che si formano per riassorbimento del glicerolo e successiva associazione degli acidi grassi con i Sali di calcio del fluido extra cellulare) a livello del tessuto peripancreatico e omentale. In alcuni casi molto ci possono essere **focolai a livello del adiposo sottocutaneo** (segno di pancreatite grave).

segni di **Grey Turner** e di **Cullen** (che indicano lo stravasamento dell'essudato emorragico, rispettivamente, ai fianchi o nella regione ombelicale).



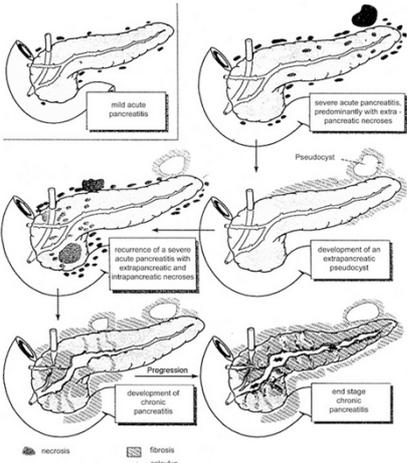

Steatonecrosi

- Edema e arrossamento (pancreatite lieve)
- Zone emorragiche rosso-nerastre e aree di steatonecrosi giallo-bianche (grave)
- Possibile coinvolgimento dell'omento e del mesentere

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Pancreatite acuta

evoluzione





Complicanze:
 Ascessi pancreatici sterili
 Pseudocisti
 Infezione (40-60% delle pancreatiti necrotizzanti)

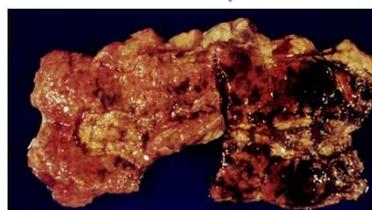
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Pancreatite acuta

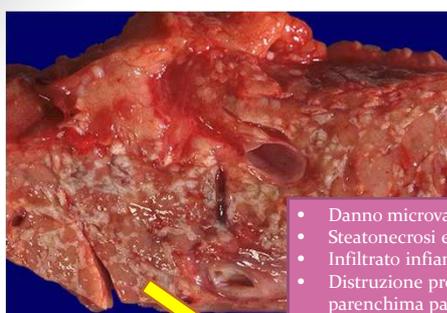
evoluzione

La **pancreatite acuta lieve** (85% circa dei casi) è caratterizzata prevalentemente da edema del pancreas senza danni permanenti né interessamento, anche transitorio, di altri organi. Tale forma è generalmente a risoluzione spontanea e non si accompagna ad alterazioni della funzionalità pancreatiche a lungo termine. **La mortalità è minore del 2% ed è spesso correlata a comorbidità (presenza di altre patologie).**

La **pancreatite acuta severa** (15% circa dei casi) si distingue invece per necrosi più o meno estesa di aree di tessuto pancreatico. E' di regola presente un interessamento sistemico che si può accompagnare a insufficienza d'organo "a distanza" (e.g. insufficienza respiratoria, insufficienza renale, insufficienza epatica) sino a quadri di insufficienza multiorgano. **La mortalità è intorno al 15%, ma diventa superiore al 30-40% in caso di sovrainfezione della necrosi pancreatiche con shock settico e insufficienza multiorgano. Le forme più gravi di pancreatite acuta, cosiddette fulminanti, possono provocare la morte del paziente entro 48 ore dall'esordio.**



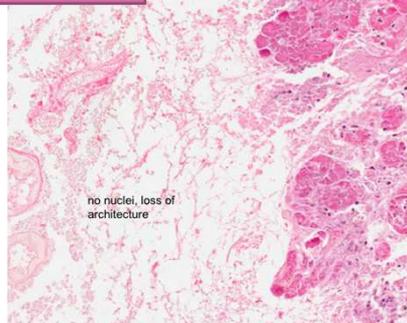
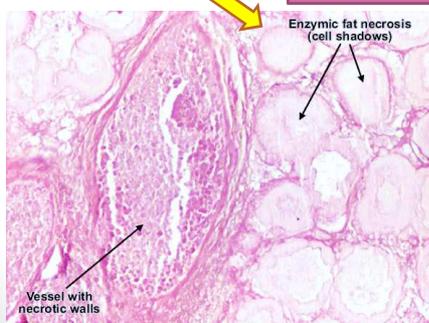
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



microscopica



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



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 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

Necrosi

Infiltrato infiammatorio acuto

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

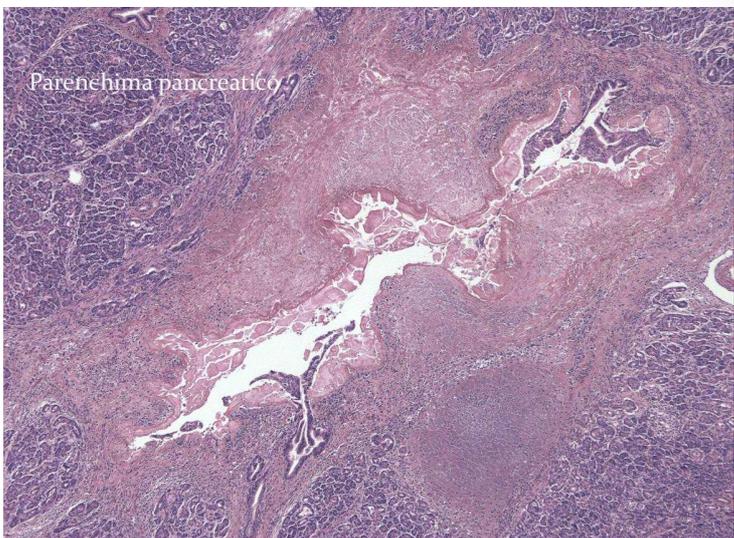
15

Infarcimento emorragico

Steatonecrosi
 Si intravede l'architettura degli adipociti, ma la goccia lipidica (colore bianco con colorazione E-E perché il tessuto adiposo si scioglie durante la processazione ad opera dell'alcol) è sostituita da materiale amorfo eosinofilo

Adipociti non coinvolti circondati da infiltrato infiammatorio

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Parenchima pancreatico

Dotto pancreatico con epitelio di rivestimento in parte necrotico in parte preservato.

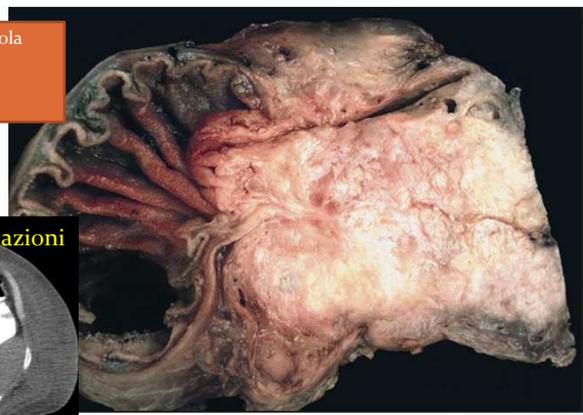
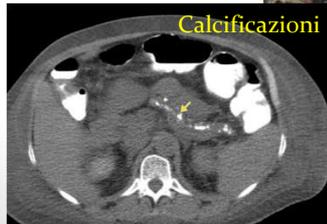
Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2005-2006
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

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 Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2006-2007
 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

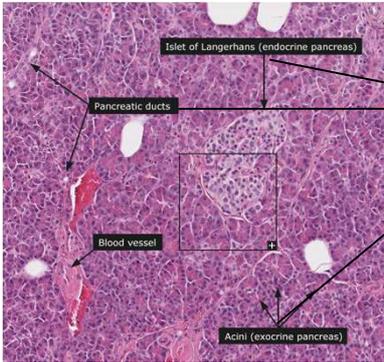
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore




microscopica

Pancreatite cronica

Pancreas normale



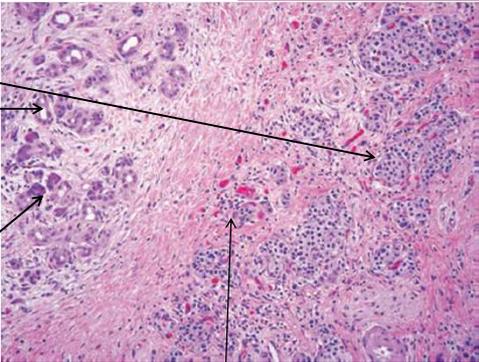
Islet of Langerhans (endocrine pancreas)

Pancreatic ducts

Blood vessel

Acini (exocrine pancreas)

Pancreatite cronica



Diffusa atrofia della ghiandola con importante reazione desmoplastica

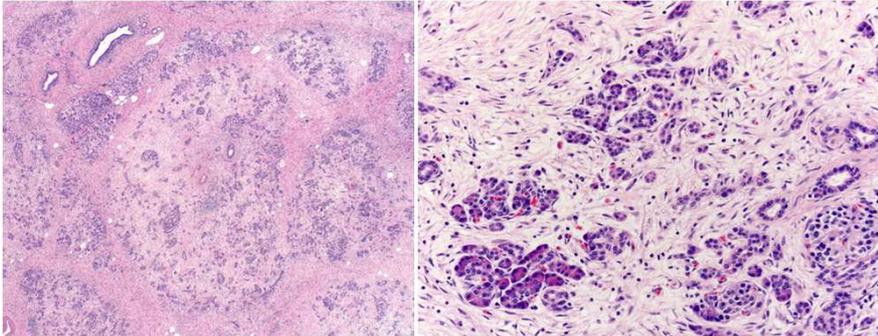
- Definita da infiammazione con distruzione del parenchima e sostituzione con tessuto connettivo fibroso e adiposo (**infiltrato infiammatorio cronico**)
- Architettura lobulare mantenuta
- Epitelio duttale rimanente atrofico o reattivo
- Isolotti di Langerhans residui: possono mimare una neoplasia perché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

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore




evoluzione

PANCREATITE CRONICA



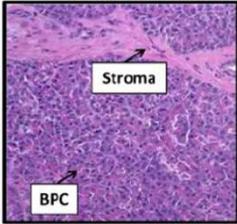
Non è mortale nell'immediato, ma ha una mortalità del 50% a 20-25 anni per complicanze!

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

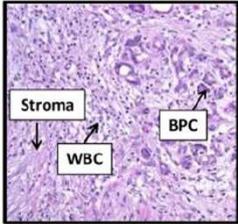
Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

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

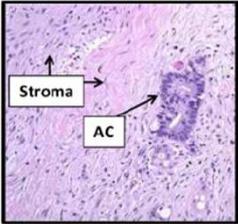
Benign pancreas



Pancreatitis



Adenocarcinoma



Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2015-2016
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Adenocarcinoma del pancreas



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
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



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
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**

25

prof Zan



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 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.**

26



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 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)

27



Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Cistoadenoma sieroso microcistico ^{macroscopica}

Variante più rappresentata, (forma classica) con prevalenza nella coda. Il tumore si presenta con margini bozzuti ma ben circoscritto, frequentemente con ciatrice 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.



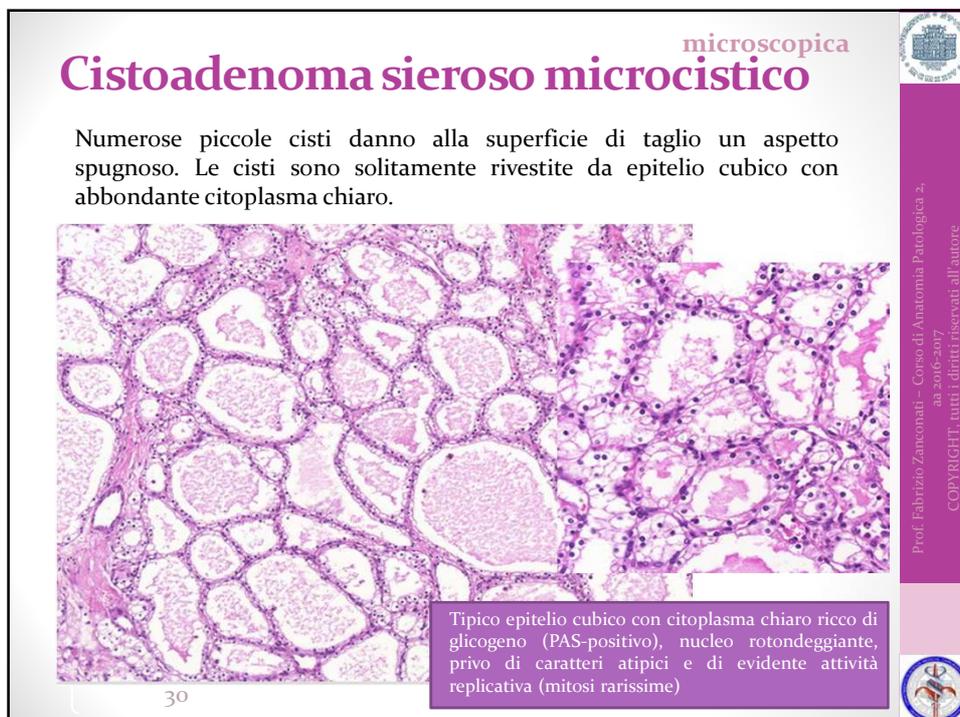
Pancreatic Serous Cystadenoma - used to be referred to as microcystic cystadenoma. Serous cystadenomas are fairly large at presentation. Pancreatic serous cystadenomas are rare, although there is an increased incidence in patients with von Hippel-Lindau disease. A grapelike cluster of cysts and external 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.

28



Patologia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore





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).

31



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 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.



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 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

33



Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



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.

34



Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



macroscopica

Neoplasie mucinose cistiche

Neoformazioni rotondegianti, dotate di pseudocapsula con frequenti calcificazioni (importante segno radiologico), uni o multiconcamerate, a contenuto prevalentemente mucoso 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)

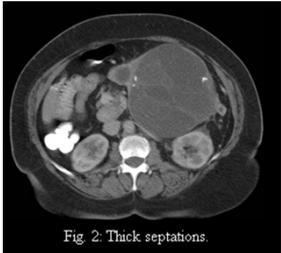


Fig. 2. Thick septations.



Fig. 3. Eccentric coarse calcifications.

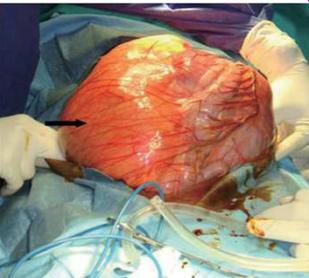


Figure 3 Operative photograph showing the pancreatic tumour. Black arrow marks the fatty component of the tumour

35

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



microscopica

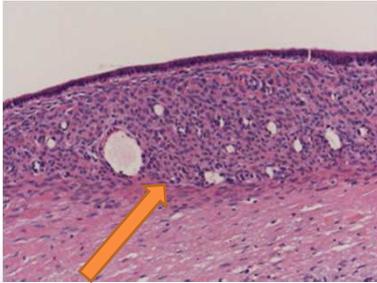
Neoplasie mucinose cistiche

Le neoplasie mucinose cistiche presentano due distinte componenti:

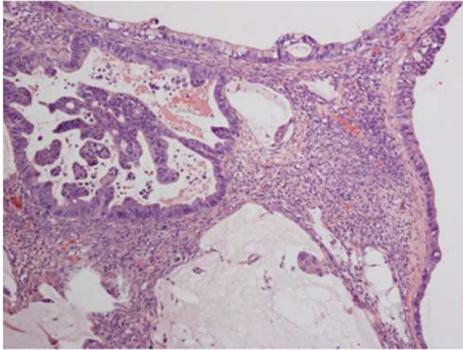
- Epitelio di rivestimento prevalentemente colonnare e mucosecerno
- Stroma sottoepiteliale di «tipo ovarico».

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».



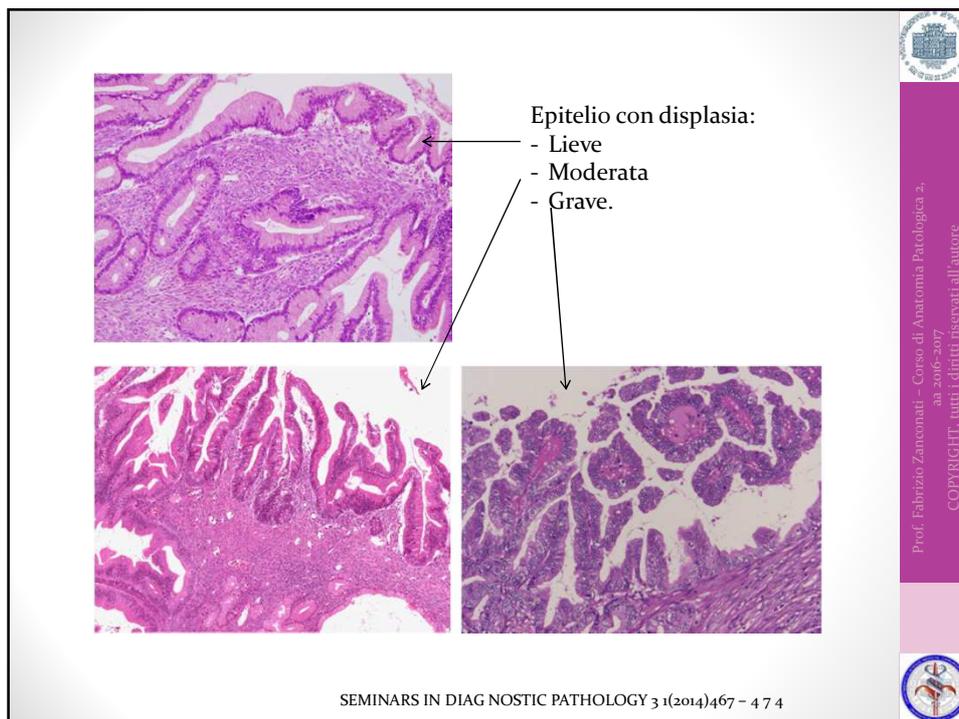
Stroma sottoepiteliale di «tipo ovarico»



36

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore





Neoplasie papillari mucinose intraduttali (IPMN).

- 30% dei tumori cistici
- Sono neoplasie mucosecerneti, 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
- Predilige il sesso maschile (65 anni).
- Sede: 70-80% testa.
- Sintomatologia: assente o mimica pancreatite cronica.
- Prognosi: **sopravvivenza a 5 anni del 50-80%.**

Sottoclassificazione istologica delle IPMN

a. gastric b. intestinal

c. pancreatobiliary d. oncocytic

38

macroscopica

Neoplasie papillari mucinose intraduttali (IPMN).

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

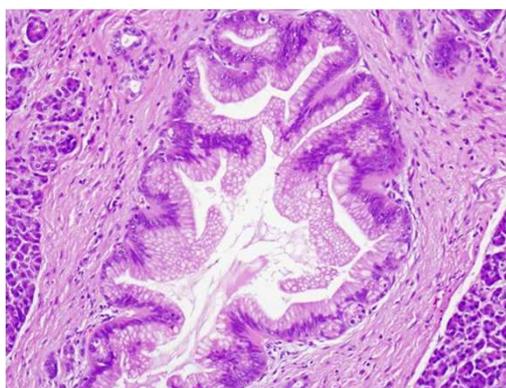
39



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



microscopica

Neoplasie papillari mucinose intraduttali (IPMN).

neoplasia mucinosa papillare intraduttale: displasia di basso grado

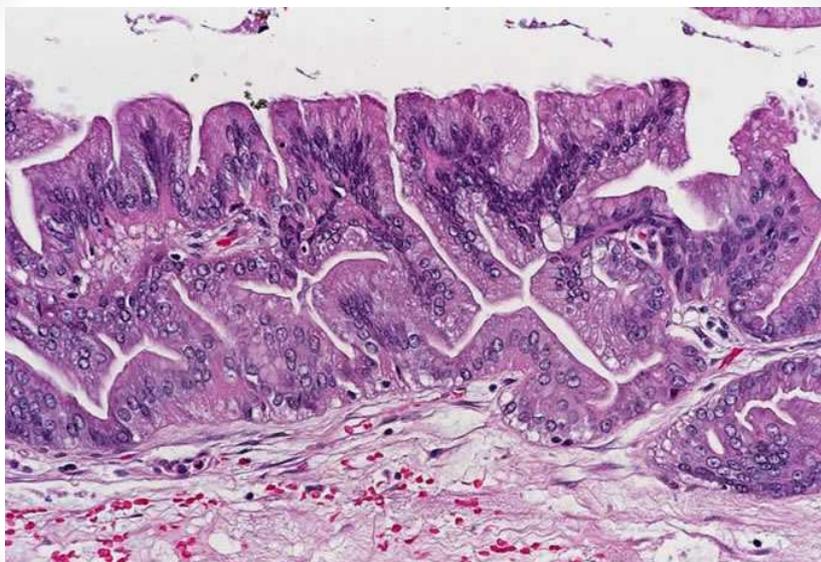
40



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



IPMN – Borderline/maligno



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
prova scritta 2016-2017
33/2815/2816
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

41



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	80
varianti del duttale	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

42

Linee guida Aiom



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
a.a. 2016-2017
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%

43



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

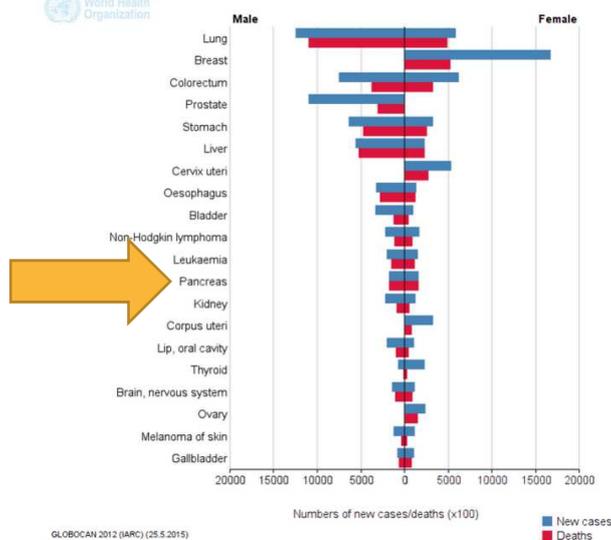


12° posto mondiale

International Agency for Research on Cancer

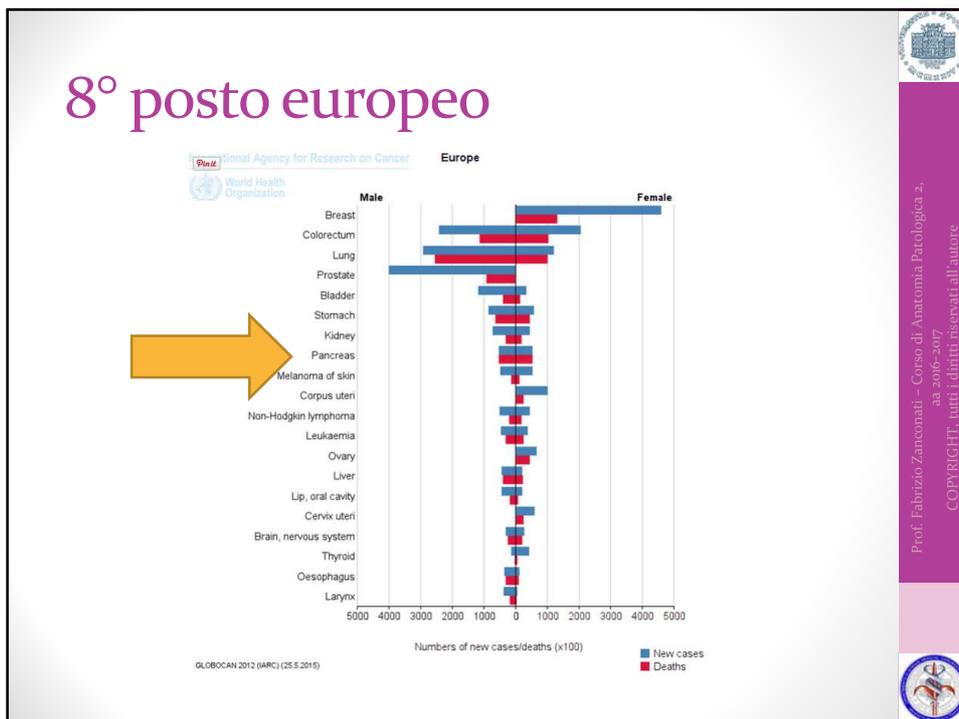


World

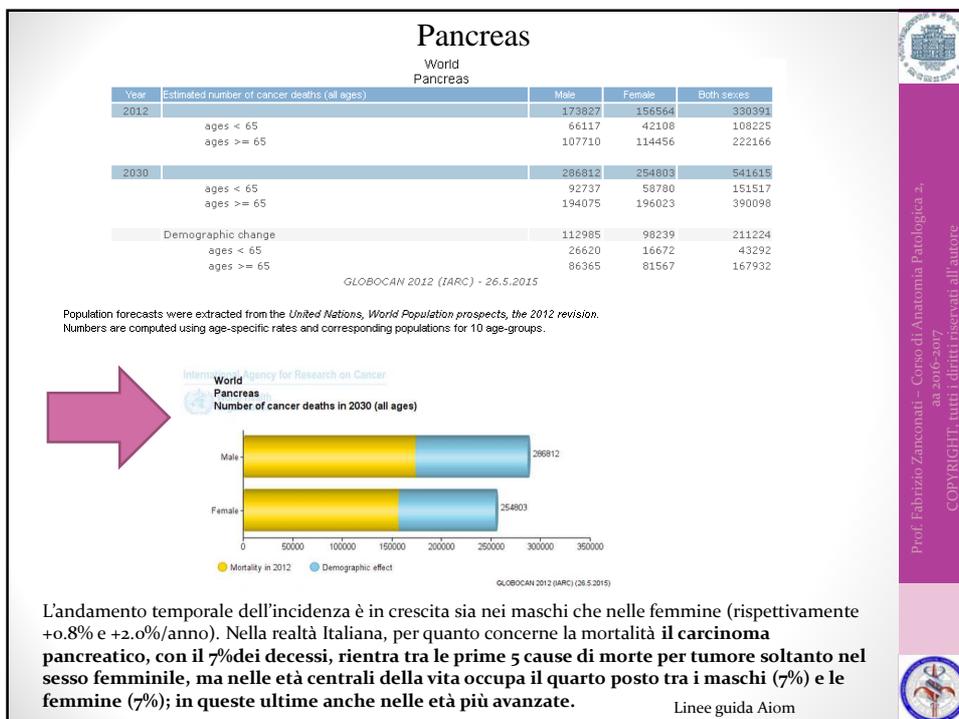


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore





Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 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



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
dal 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Fattori di rischio

1. **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.
2. **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.**
3. **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.
4. **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,
dal 2016-2017
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 SKT11, 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 coloretale ereditario non poliposico (HNPCC)**: è stata associata ad una particolare suscettibilità allo sviluppo della neoplasia pancreaticata di tipo cosiddetto midollare. E' 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 Zanconati – Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



La diagnosi passa attraverso:

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



Prof. Fabrizio Zanconati – Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

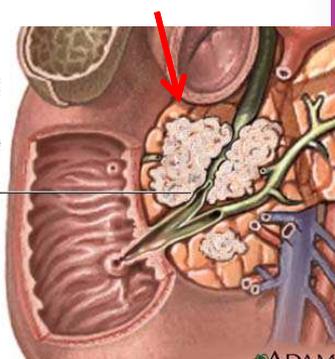


macroscopica

Carcinoma del pancreas

Sede

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



Pancreatic tumor obstructs the flow of bile into duodenum

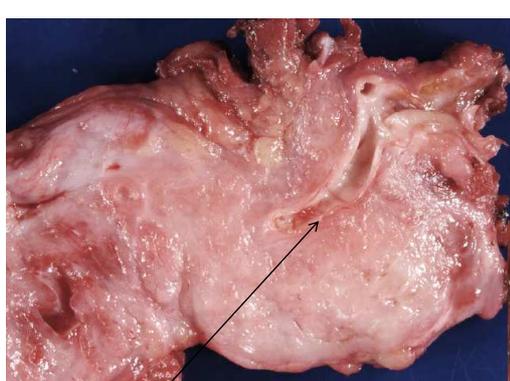
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

ADAM

51

macroscopica

ADENOCARCINOMA PANCREATICO



massa che avvolge a manico una arteria

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



dotto pancreatico dilatato

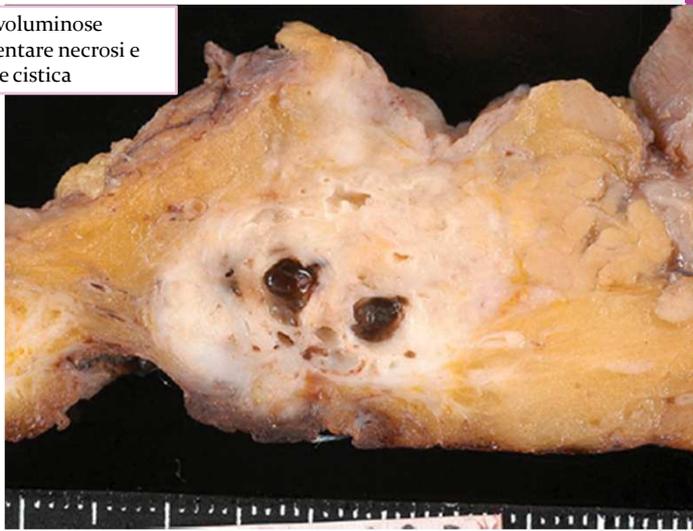
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

ADAM

macroscopica

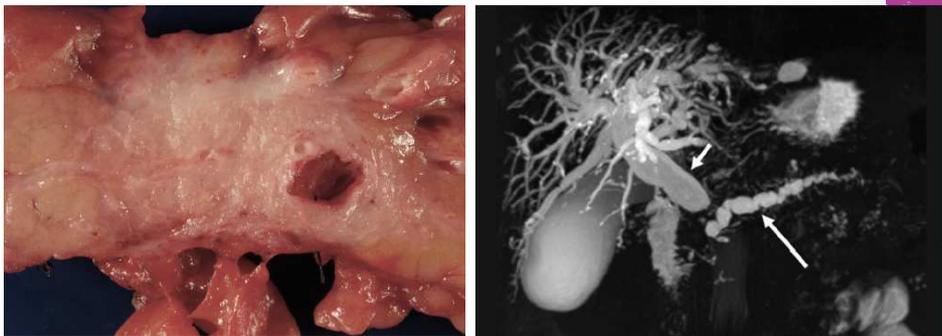
ADENOCARCINOMA PANCREATICO

- Masse molto voluminose possono presentare necrosi e degenerazione cistica



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
2016-2017
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 possono mimare un adk

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).

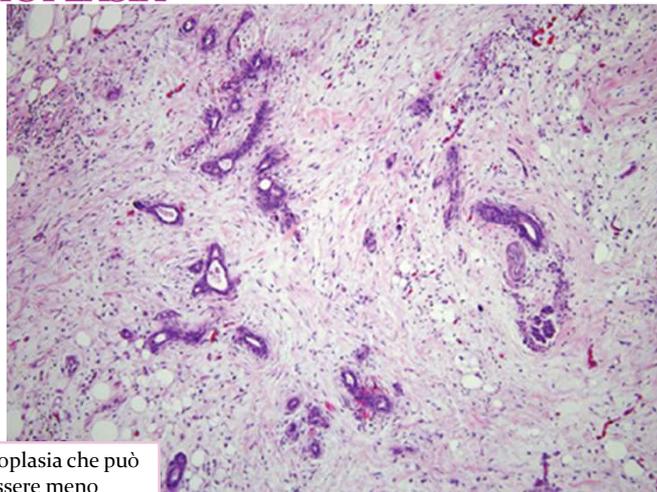


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



microscopica

ADENOCARCINOMA PANCREATICO DESMOPLASIA



Desmoplasia che può essere meno pronunciata o assente nelle metastasi.



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
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.

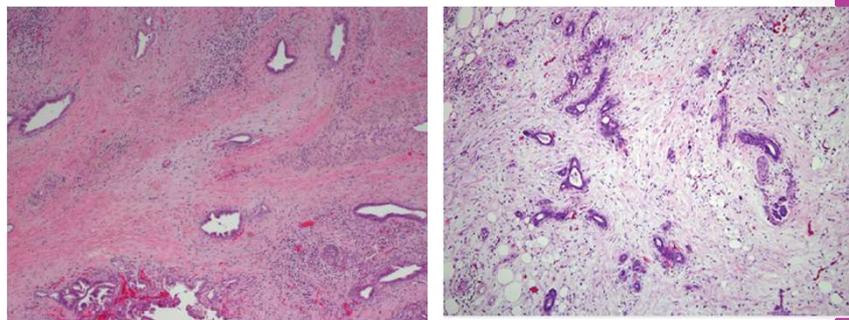


Hematoxylin and Eosin features useful in distinguishing benign glands and invasive adenocarcinoma

	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



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, 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

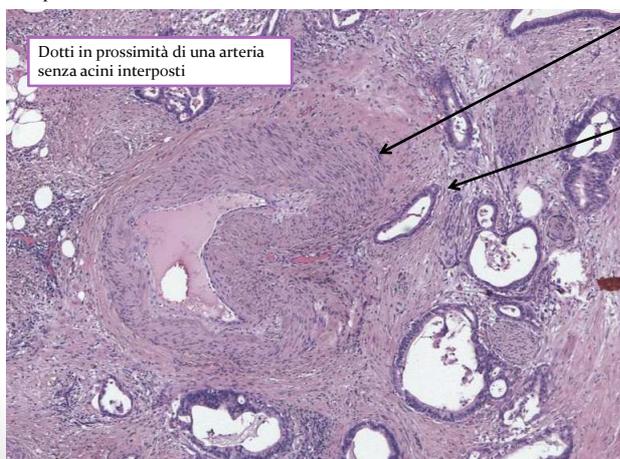


Conseguenza della prima caratteristica.

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 patognomonico perché presente anche nelle pancreatiti croniche, anche se non frequentemente.

2. Ghiandole adiacenti ai vasi



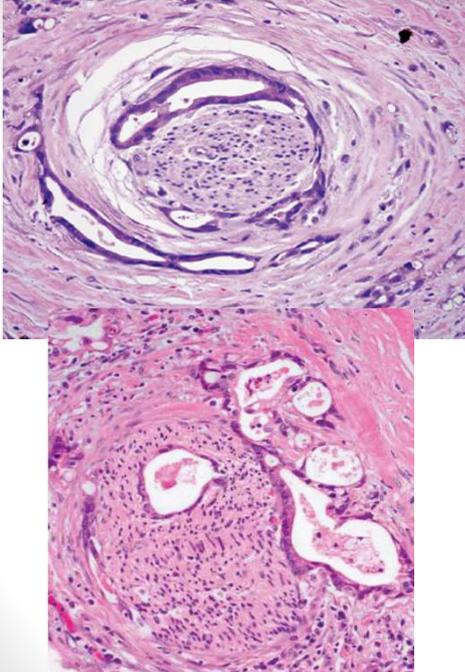
Vaso arterioso

ghiandole neoplastiche



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

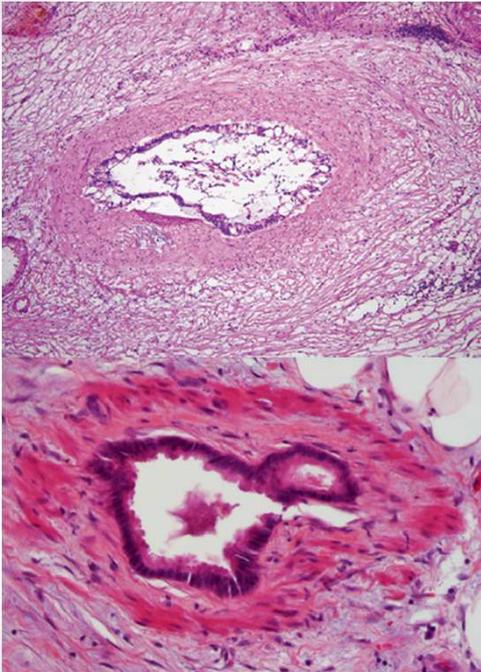




3. Infiltrazione perineurale

Ghiandole benigne adiacenti ad un nervo sono state riscontrate in casi estremamente rari di grave pancreatite cronica, ma la vera invasione perineurale è patognomonica di adk pancreatico. Nelle pncreatiti croniche possono essere presenti nel nervo delle cellule neuroendocrine...!

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



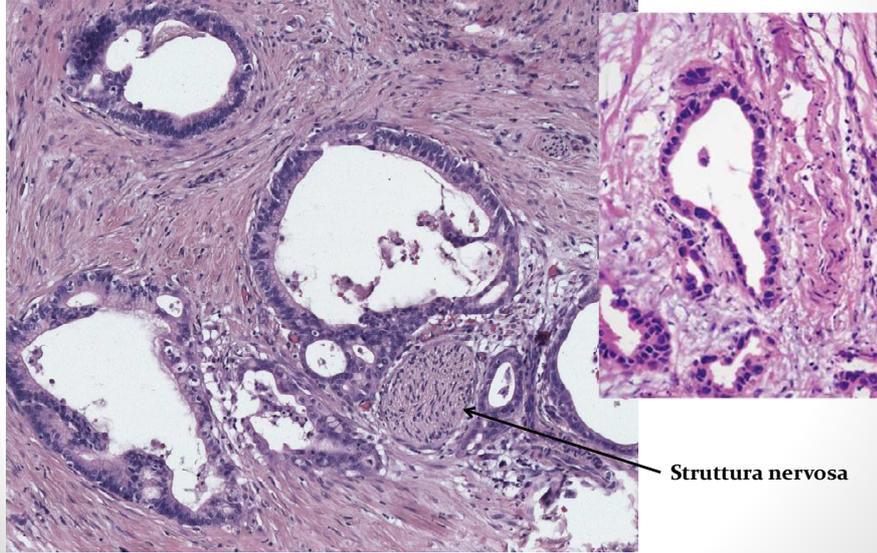
4. Invasione vascolare

C'è un aspetto particolare dell'invasione dei vasi che bisogna tenere a mente. Quando il tumore del pancreas infiltra 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 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

5. La regola del «4 a 1»

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.

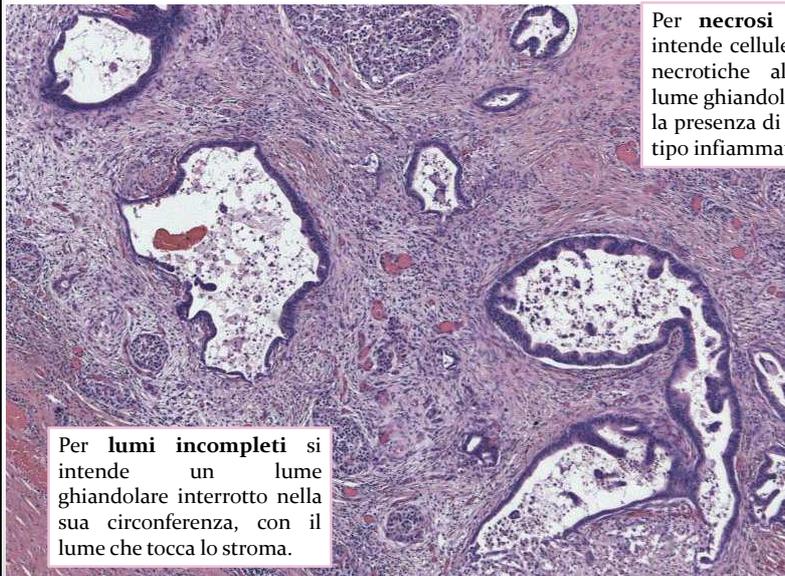


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

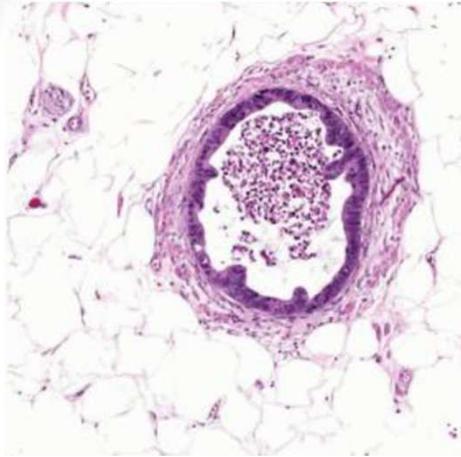
6. Necrosi luminale e 7. Lumi incompleti

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.



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



8. Ghiandole immerse nel grasso



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Profilo immunofenotipico

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

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



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Profilo molecolare

Table 4. Genetic alterations in pancreatic cancer*

Type of gene	Gene	Chromosome	Mechanism of alteration	% Of cases
Oncogenes	KRAS	12p	Point mutations in codon 12	>90
	BRAF	7q	Point mutations	Tumors with wild-type KRAS
	MYB	6q	Amplification	10
	AKT2	19q	Amplification	10-20
	ABL	20q	Amplification	66
	HER2-neu	17q	Overexpression	Large range
Tumor suppressor genes	P16/CDKN2A	9p	LOH+IM, HD, Meth	>95
	TP53	17p	LOH+IM	50-75
	SMAD4/DPC4	18q	LOH+IM, HD	55
	MK167	17p	LOH+IM, HD	4
	STK11/LKB1	19p	Germline, LOH+IM	4-6
	TGFBR2 (ALK 5)	9q	HD	2
	TGFBR2	3p	HD, Bi-IM	4-7 (tumors with MSI)
	ACVR2B (ALK 4)	12q	HD, LOH+IM	2
	ACVR2	2q	Bi-IM, LOH+IM	Tumors with MSI
	FBXW7	4	LOH+IM	<5
	EP300	22q	LOH+IM	25
DNA mismatch repair	MLH1	3p	Germline, Meth	3-15
	BRCA2	13q	Germline	7
	FANCC	9q	HD, LOH+IM	<5
	FANCG	9p	LOH+IM	<5
Mitochondrial genome	Multiple	Mitochondrial DNA	IM	100

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

Prof. Fabrizio Zanonati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



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

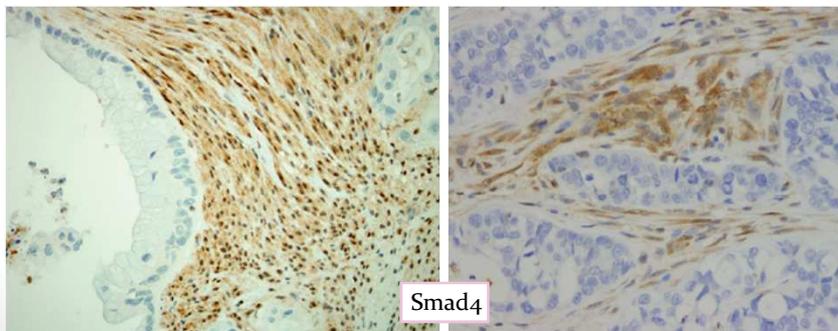
	Benign glands (chronic pancreatitis, benign bile duct lesions) (% Abnormal expression)	Ductal adenocarcinoma (% Abnormal expression)
CEA (monoclonal) ^b	10	90
B72.3	5	92
p53 ^c	0	60
Smad4 (dpc4) ^d	0	55
mesothelin	5	95

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

^b Abnormal expression is cytoplasmic reactivity.

^c Abnormal expression is reactivity in >20% of nuclei.

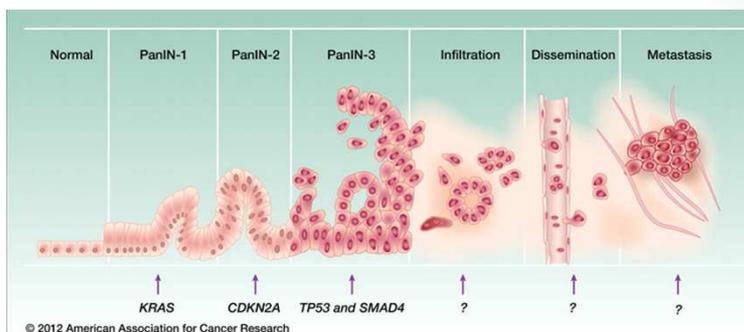
^d Abnormal expression is loss of cytoplasmic and nuclear activity.



Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Ruolo di SMAD4 nella progressione tumorale.



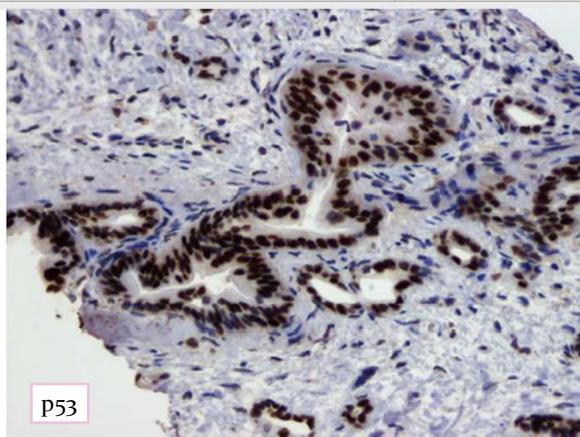
La perdita di Smad4 differenzia l'atipia dalla lesione neoplastica.
 Utilizzo per identificare la primitività pancreatica di una metastasi.
 Indicazioni prognostiche.

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

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

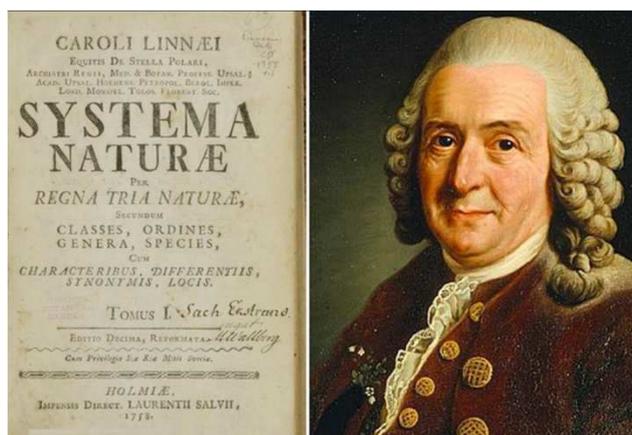
	Benign glands (chronic pancreatitis, benign bile duct lesions) (% Abnormal expression)	Ductal adenocarcinoma
CEA (monoclonal) ^b	10	90
B72.3	5	92
p53 ^c	0	60
Smad4 (dpc4) ^d	0	55
Mesothelin	5	95

Espresso in
 > 20% dei
 nuclei



Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

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



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



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 hMH2), prognosi migliore e peculiare profilo di chemosensibilità.



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



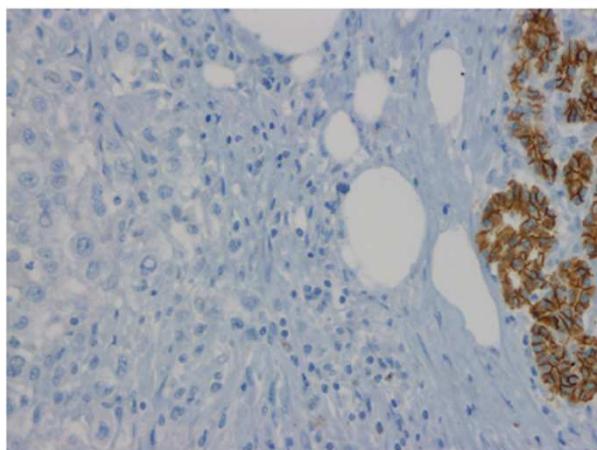


Fig. 6 – Loss of expression of e-cadherin is seen in some poorly differentiated carcinomas and is associated with a poor prognosis. Note the intact membranous expression in non-neoplastic acinar cells (right) and the loss of expression in the poorly differentiated carcinoma on the left. (Immunolabeling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



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



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



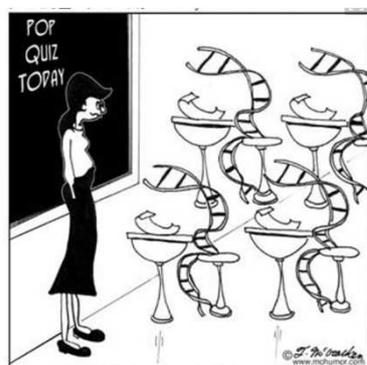
si, la
 proliferazione e la migrazione. Una sovraespressione di BIRC e inienta in molti
 tipi di tumore umano, quali il tumore della mammella, della prostata e del colon



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2015-2016
 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,
 aa 2016-2017
 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

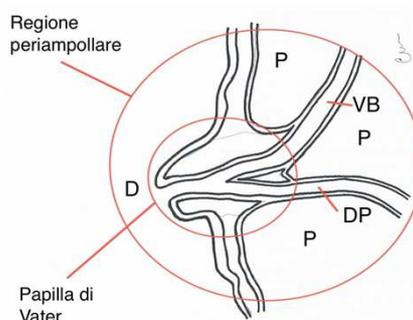


Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



L'origine anatomica delle neoplasie della testa pancreatica

- L'*origine anatomica delle neoplasie della testa pancreatica* 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.



Linee guida Aiom



Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 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 esocrino del pancreas



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 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.

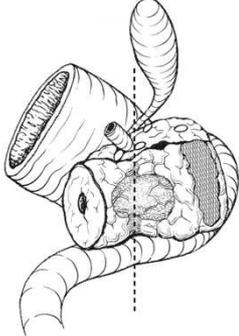


FIGURE 24.2. The retroperitoneal pancreatic margin (hatched area; also referred to as the mesenteric or uncinate) consists of soft tissue that often contains perineural tissue adjacent to the superior mesenteric artery.

- 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;
 - R0: assenza di tumore residuo macroscopico e microscopico;
 - R1: tumore residuo microscopico;
 - R2: tumore residuo macroscopico.

Linee guida Aiom



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



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

Linee guida Aiom



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 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	80
varianti del duttale	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

82

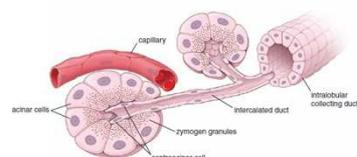
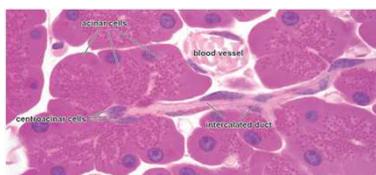
Linee guida Aiom



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 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 pancreaticata .
- Esiste tuttavia una notevole discrepanza tra la prevalenza del carcinoma duttale (90%) e del carcinoma acinare (1%) 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!!!**

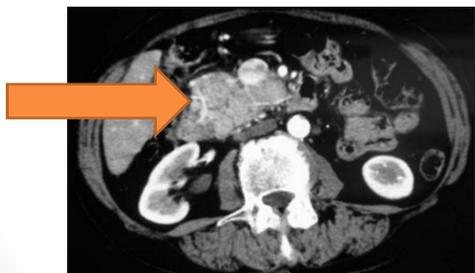


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



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.



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



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.

Aspetto tipo acinoso

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
dal 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

microscopica

CARCINOMA ACINARE

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

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
dal 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

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.**



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 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	80
varianti del duttale	5
Cistoadenoma sieroso	1
Neoplasia mucinosa cistica (cistoadenoma mucinoso)	1
Neoplasia intraduttale papillare mucinosa	5
Carcinoma a cellule acinari	1
Pancreatoblastoma	1
Neoplasie solide pseudopapillare	1
Neoplasie neuroendocrine	5

88

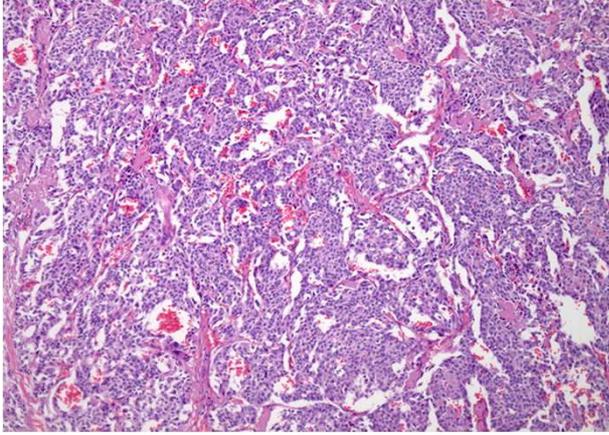
Linee guida Aiom



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Guardiamo attentamente questa foto.



- Tumore midollare della mammella?
- Tumore midollare della tiroide?
- Tumore neuroendocrino del pancreas?



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
dal 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Midollare della tiroide!



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
dal 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



epidemiologia

Tumori Neuroendocrini gastro-entero-pancreatici

- I tumori neuroendocrini (NET) rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie ad insorgenza ubiquitaria, caratterizzate da un comportamento biologico variabile.
- meno dello 0,5% di tutte le neoplasie maligne.
- Incidenza di circa 2/100.000 individui/anno per il sesso maschile e 2.4 per quello femminile

SEER = Surveillance, Epidemiology and End Results.

Adattato da Yao JC, et al. J Clin Oncol 2008; 26(18): 3063-3072

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

definizione

Tumori Neuroendocrini gastro-entero-pancreatici

- I tumori endocrini (NET) del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP) sono neoplasie rare, costituite da cellule con differenziazione endocrina, che esprimono i marcatori presenti nei vari tipi di cellule del sistema endocrino diffuso (SED) del tratto GEP.

Tipo cellulare	Ormone prodotto	Pancreas	Stomaco		Intestino				Crasso	
			CF	An	Tenue				C	R
					D	Dg	I	Ap		
P/D1	Grelina	s	+	s	+	s	s			
EC	Serotonina	s	+	+	+	+	+	+	+	+
D	Somatostatina	+	+	+	+	s	s	+	s	+
L	GLI/PYY				s	+	+	+	+	+
A	Glucagone	+	fn							
PP	PP	+			fn					
B	Insulina	+								
X	Sconosciuto		+							
ECL	Istamina		+							
G	Gastrina			+						
CCK	CCK				+	+	s			
S	Secretina				+	+				
GIP	GIP				+	+	s			
M	Motilina				+	+	s			
N	Neurotensina				s	+	+			

CF: corpo-fondo; An: antro; D: duodeno; Dg: digiuno; I: ileo; Ap: appendice cecale; C: colon; R: retto; +: presenti; s: presenti in numero scarso; fn: presenti nel feto e nel neonato; EC: enterocromaffine; GLI: immunoreagenti glucagone-simili (glicentina, glucagone-37, glucagone-29); PYY: peptide PP-simile con tirosina-amide N-terminale; PP: polipeptide pancreatico; ECL: enterocromaffino-simile; CCK: colecistochinina; GIP: polipeptide gastro-inibitore.

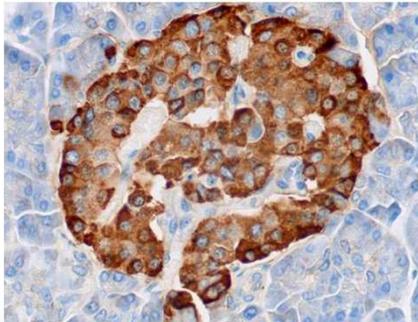
Tabella modificata da Solcia et al. 2000 (9)

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

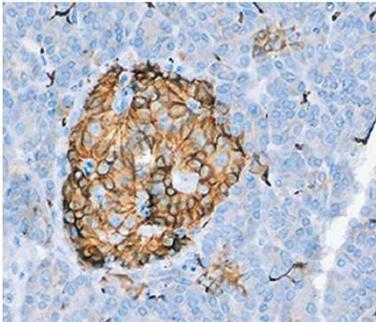
Tumori Neuroendocrini gastro-entero-pancreatici

definizione

- Morfologicamente, l'accertamento di una differenziazione endocrina si evidenzia con tecniche immunostochimiche per contenuti
- in granuli secretori come le cromogranine,
- in piccole vescicole simil-sinaptiche come la sinaptofisina
- o per glicoproteine di membrana come la molecola di adesione delle cellule neuronali (NCAM-CD56).



cromogranina



NCAM – CD56



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
dal 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tumori Neuroendocrini gastro-entero-pancreatici

classificazione

due categorie maggiori:

- NET ben differenziati
- NET scarsamente differenziati



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
dal 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tumori Neuroendocrini gastro-entero-pancreatici BEN DIFFERENZIATI

- sono indicativi di un NET ben differenziato l'aspetto architetturale organoide (insulare o trabecolare), il monomorfismo cellulare, l'assenza di rilevanti atipie citologiche ed un basso indice mitotico.
- i marcatori citosolici, granulari e microvescicolari sono tutti intensamente e diffusamente espressi.

classificazione



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

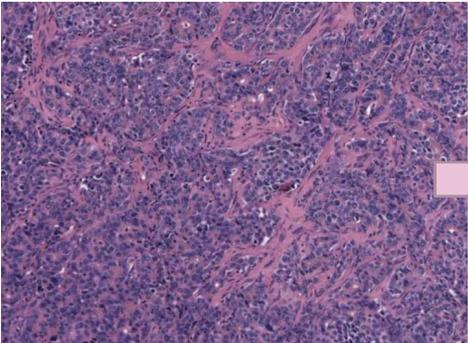


Tumori Neuroendocrini gastro-entero-pancreatici SCARSAMENTE DIFFERENZIATI

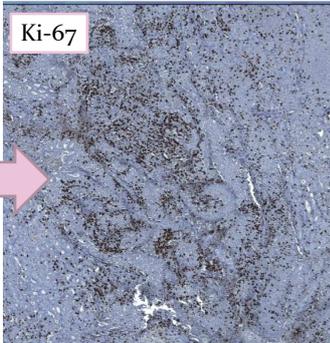
- aspetto prevalentemente solido del tumore, spesso con ampie zone di necrosi, alto grado di atipia citologica ed indici mitotico e proliferativo elevati.
- Poiché queste caratteristiche morfologiche si riscontrano anche in carcinomi esocrini GEP ad alto grado di malignità, diventa indispensabile la dimostrazione immunohistochimica di una differenziazione endocrina.
- Solitamente, i marcatori microvescicolari, come sinaptofisina o di membrana come NCAM-CD56 sono ben espressi nei CESD. Al contrario, CROMOGRANINA assente o solo focalmente espressa.

classificazione





Ki-67



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tumori Neuroendocrini gastro-entero-pancreatici

Andamento prognostico

Una serie di parametri morfologici hanno dimostrato di avere un significativo valore prognostico

I parametri principalmente considerati sono i seguenti:

- **dimensioni** del tumore (i tumori più voluminosi sono più aggressivi)
- **invasione profonda**, oltre la sottomucosa, della parete (stomaco, intestino) od invasione di organi vicini (pancreas, appendice)
- aspetto architetturale con prevalenza di **ampie aree solide**
- presenza di **estese aree di necrosi**
- atipia cellulare con ridotto rapporto nucleo-citoplasmatico
- distribuzione irregolare della cromatina ed evidenza dei nucleoli
- **numero di mitosi per 10 campi ad alto ingrandimento** (High Power Field - HPF) o per $2 \text{ mm}^2 > 2$
- numero di nuclei Ki67 positivi $> 2\%$
- evidenza di angio- o neuroinvasione
- sdifferenziazione cellulare con perdita o scarsa espressione di cromogranine e di ormoni
- iperespressione nucleare di p53



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



pancreas

Tumori Neuroendocrini pancreatici

I NET pancreatici sono costituiti principalmente dalle cellule che sono normalmente presenti nelle isole pancreatiche (cellule β , α , δ e a PP). In alcuni casi, essi sono invece formati da cellule che producono ormoni ectopici quali gastrina, VIP, GHRH, ACTH e calcitonina.

Classificazione WHO dei tumori endocrini del pancreas

Tumore endocrino ben differenziato
A) <i>A comportamento benigno</i> : confinato al pancreas, non angioinvasivo, di dimensioni $< 2 \text{ cm}$, ≤ 2 mitosi X 10 HPF, $\leq 2\%$ cellule Ki67 positive a) funzionante: insulinoma b) non funzionante
B) <i>A comportamento incerto</i> : confinato al pancreas, di dimensioni $\geq 2 \text{ cm}$ o angioinvasivo, > 2 mitosi X 10 HPF, $> 2\%$ di cellule Ki67 positive a) funzionante: gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatinoma o con sindrome endocrina inappropriata* b) non funzionante
Carcinoma endocrino ben differenziato
<i>A basso grado di malignità</i> , con invasione locale macroscopica e/o metastasi a) funzionante: gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatinoma o con sindrome endocrina inappropriata* b) non funzionante
Carcinoma endocrino scarsamente differenziato
<i>Ad alto grado di malignità</i> (a cellule piccole/intermedie o a grandi cellule)

*Sindrome endocrina inappropriata: Cushing (ACTH), acromegalia o gigantismo (GHRH), ipercalcemia (PTH), ecc.

WHO



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



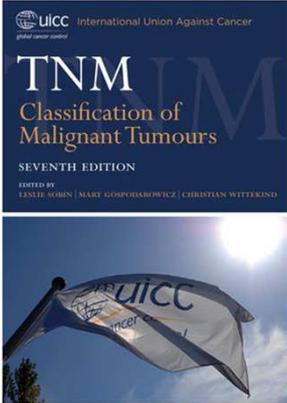
pancreas

Tumori Neuroendocrini pancreatici

Changes from the Sixth Edition

1. Pancreatic neuroendocrine tumors and carcinoid tumors were specifically excluded in prior editions of the *AJCC Cancer Staging Manual*. Pancreatic neuroendocrine tumors typically have a better prognosis than adenocarcinoma. However, neuroendocrine tumors can be staged by the exocrine cancer staging system. Although tumor size and the presence of lymph node metastases are of questionable importance, the survival discrimination seen likely stems from T and N stage serving as proxy for other prognostic factors that have been shown to be significant for neuroendocrine tumors such as tumor differentiation and functional status. Inclusion of these tumors in the staging system will improve data collection to facilitate investigation of prognostic factors.
2. Survival tables have been added for pancreatic adenocarcinoma and neuroendocrine tumors. These data from the National Cancer Data Base (NCDB) offer prognostic information for patients, provide detailed information for treatment decisions, and improve for stratification in clinical trials.

Con l'ultima edizione del TNM sono inclusi nella classificazione del pancreas!



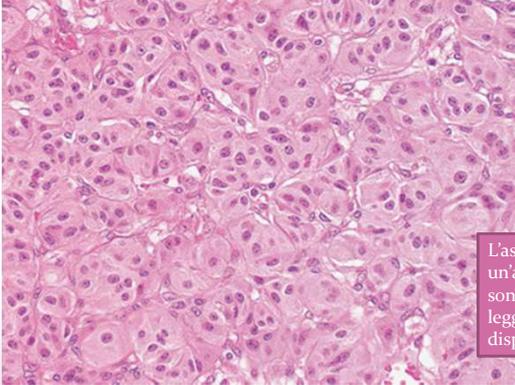
Prof. Fabrizio Zanconati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



pancreas

Tumori Neuroendocrini pancreatici

- I **tumori endocrini ben differenziati** sono neoplasie epiteliali costituite da cellule con scarse atipie citologiche e con abbondanti granuli secretori, disposte in trabecole, lobuli od aggregati solidi non ben definiti.
- I microadenomi clinicamente silenti (di dimensioni comprese tra 0.005 e 0.5 cm) rappresentano per lo più un reperto incidentale all'autopsia.
- In genere, i tumori confinati al pancreas, di diametro < 2 cm, senza segni di angioinvasione, con numero di mitosi ≤ 2 per 10 HPF o 2 mm² ed indice proliferativo Ki67 $\leq 2\%$ hanno un comportamento benigno (macroadenomi).
- I tumori che dimostrano angioinvasione o numero di mitosi > 2 o indice proliferativo Ki67 $> 2\%$ sono a comportamento biologico incerto (aumentato rischio di comportamento maligno).



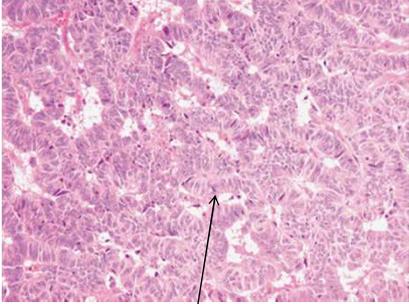
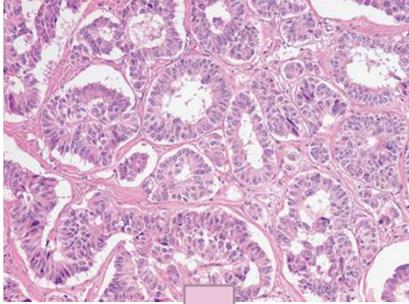
L'aspetto istologico tipico è quello di un'architettura a nidi; le cellule tumorali sono tonde/ovoidali eosinofile, citoplasma leggermente granuloso e cromatina dispersa « sale e pepe». Nucleoli evidenti.

Prof. Fabrizio Zanconati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

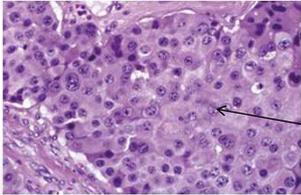


pancreas

Tumori Neuroendocrini pancreatici

Trabecole con affollamento cellulare



Cromatina a sale e pepe

↓

Un pattern di crescita di tipo ghiandolare può ingannare! d.d. con adk esocrino del pancreas. Importanti i marcatori cromogranina, sinaptofisina e CD56



Prof. Fabrizio Zanonati - Corso di Anatomia Patologica 2, 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Classificazione WHO dei tumori endocrini del pancreas

Tumore endocrino ben differenziato

A) *A comportamento benigno*: confinato al pancreas, non angioinvasivo, di dimensioni < 2 cm, ≤ 2 mitosi X 10 HPF, ≤ 2% cellule Ki67 positive

a) funzionante: insulinoma
 b) non funzionante

B) *A comportamento incerto*: confinato al pancreas, di dimensioni ≥ 2 cm o angioinvasivo, o > 2 mitosi X 10 HPF, o > 2% di cellule Ki67 positive

a) funzionante: gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatinoma o con sindrome endocrina inappropriata*
 b) non funzionante

Carcinoma endocrino ben differenziato

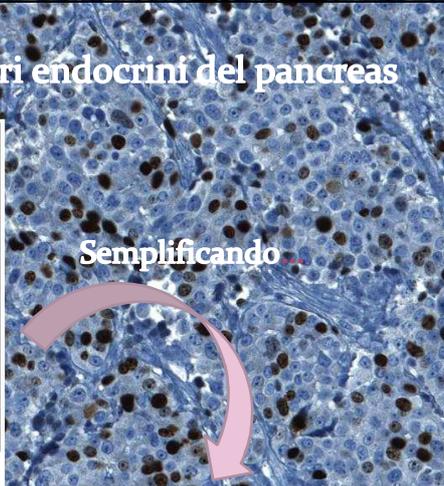
A basso grado di malignità, con invasione locale macroscopica e/o metastasi

a) funzionante: gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatinoma o con sindrome endocrina inappropriata*
 b) non funzionante

Carcinoma endocrino scarsamente differenziato

Ad alto grado di malignità (a cellule piccole/intermedie o a grandi cellule)

*Sindrome endocrina inappropriata: Cushing (ACTH), acromegalia o gigantismo (GHRH), ipercalcemia (PTH), ecc.



Semplificando

WHO 2010 classification and grading of PETs (5,21)

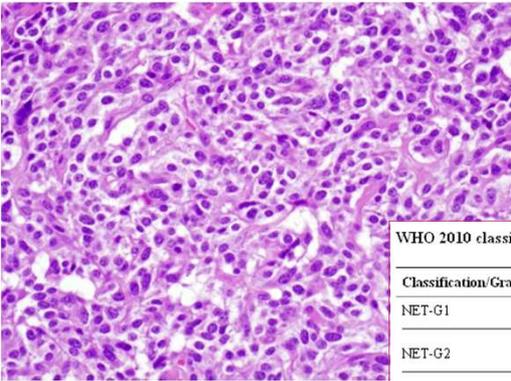
Classification/Grade	Mitotic count (per 10 hpf)	Ki-67 Index (%)
NET-G1	<2	<3
NET-G2	2-20	3-20
NEC-G3	>20	>20

NET, neuroendocrine tumor; NEC, neuroendocrine carcinoma; hpf, high power field; 10 HPF ≈ 2 mm², at least 40 fields (at 400x magnification) evaluated in areas of highest mitotic density

pancreas

Tumori Neuroendocrini pancreatici

- Il **carcinomi endocrini ben differenziati** sono tumori epiteliali con segni di invasione locale e/o evidenza di metastasi loco-regionali o a distanza. Questi tumori hanno di solito un diametro attorno a 5-6 cm. Spesso, vi è un'atipia citologica moderata con nuclei ipercromatici e nucleoli ben evidenti. Le mitosi sono comprese tra 2 e 20 per 10 HPF, l'indice proliferativo Ki67 è tra il 3% e 20% ed è presente angio- e/o neuroinvasione .



Importante la conta mitotica oppure l'attività proliferativa!

WHO 2010 classification and grading of NETs (5,21)

Classification/Grade	Mitotic count (per 10 hpf)	Ki-67 Index (%)
NET-G1	<2	<3
NET-G2	2-20	3-20
NET-G3	>20	>20

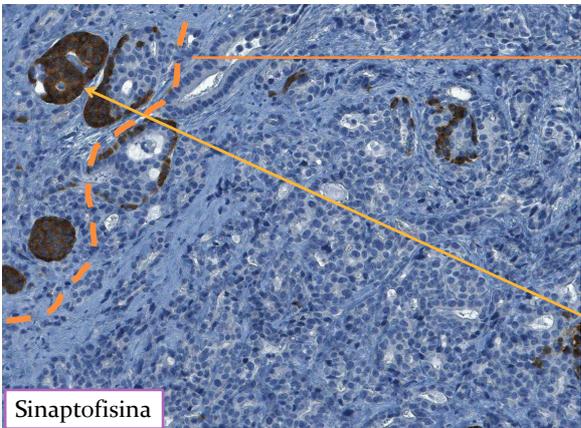
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



pancreas

Tumori Neuroendocrini pancreatici

- I **carcinomi endocrini scarsamente differenziati (CESD)** sono neoplasie epiteliali altamente aggressive, che di solito vengono diagnosticate quando sono già presenti metastasi epatiche o extra-addominali. I CESD hanno, in prevalenza, una struttura solida associata ad ampie aree di necrosi. Le cellule dei CESD sono marcatamente atipiche, di dimensioni da piccole a grandi e mostrano un indice mitotico > 20 per 10 HPF o 2 mm², indice proliferativo Ki67 > 20%, frequente accumulo di p53 nel nucleo e frequente angioinvasione .



Carcinoma scarsamente differenziato, questo specifico caso produce AFP ed è risultato solo in alcuni campi debolmente positivo... è talmente tanto sdifferenziato che ha perso i marcatori tipici del neuroendocrino!

Isola di Langerhans positiva per sinaptofisina

Sinaptofisina

Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



stomaco

Tumori Neuroendocrini stomaco

Tumore endocrino ben differenziato

- A) *A comportamento benigno*: confinato alla mucosa-sottomucosa, non angioinvasivo, di dimensioni ≤ 1 cm, non funzionante
- Tumore a cellule ECL del corpo-fondo associato a gastrite cronica atrofica (GCA, spesso con anemia perniciososa) o con sindrome MEN1
 - Tumore produttore serotonina
 - Tumore produttore gastrina
- B) *A comportamento incerto*: confinato alla mucosa-sottomucosa, di diametro > 1 cm o angioinvasivo
- Tumori a cellule ECL con GCA o sindrome MEN1 o sporadici
 - Tumori produttori gastrina, somatostatina o serotonina (rari)

Carcinoma endocrino ben differenziato

- A basso grado di malignità*, invadente in profondità (muscolare propria od oltre) o con metastasi
- Non funzionante
 - Tumore a cellule ECL, di solito sporadico, raramente associato a GCA o sindrome MEN1
 - Tumori produttori gastrina, somatostatina o serotonina (rari)
 - Funzionante
 - Gastrinoma
 - Carcinoma produttore serotonina con sindrome da carcinoide
 - Carcinoma a cellule ECL con sindrome da carcinoide atipica
 - Carcinoma produttore ACTH con sindrome di Cushing

Carcinoma endocrino scarsamente differenziato

Carcinoma ad alto grado di malignità (a cellule piccole/intermedie o a grandi cellule), di solito non funzionante, a volte associato a sindrome di Cushing

Sulla base delle caratteristiche cliniche, sono stati identificati tre sottotipi di tumori a cellule ECL. I tumori di tipo I sono generalmente benigni, spesso multipli e di piccole dimensioni ed originano su una mucosa sede di gastrite cronica atrofica autoimmune (tipo A) associata ad acloridria, marcata ipergastrinemia, con o senza anemia perniciososa. I tumori di tipo II sono estremamente rari ed originano nel contesto di una gastropatia ipertrofica-ipersecretoria, con ipergastrinemia, dovuta all'associazione di una sindrome MEN1 con una sindrome di Zollinger-Ellison (MEN1/ZES). I carcinoidi gastrici a cellule ECL di tipo III (sporadici) sono rari e si presentano come lesioni singole, spesso maligne, che originano in una mucosa gastrica priva di altre patologie.

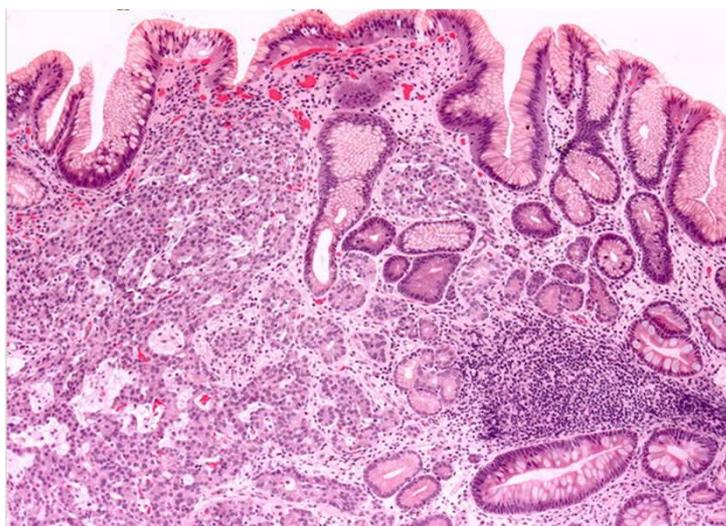


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



stomaco

Tumori Neuroendocrini ben differenziati

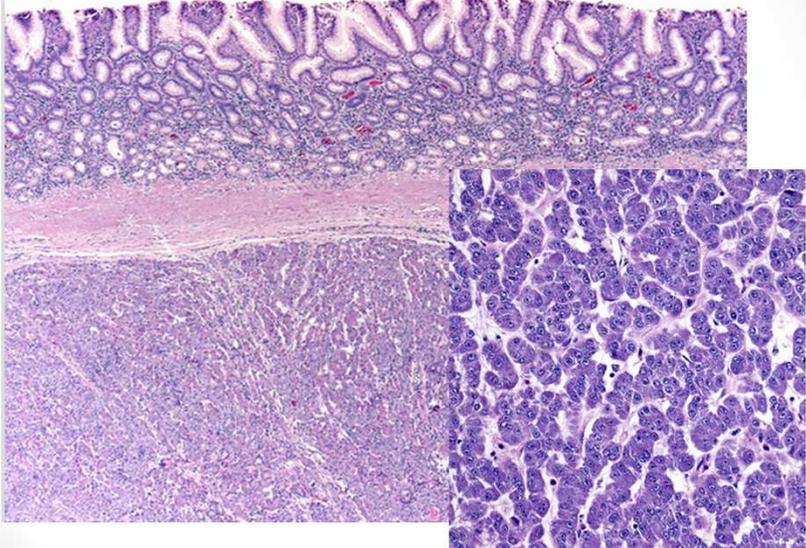


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



stomaco

Tumori Neuroendocrini scarsamente differenziati

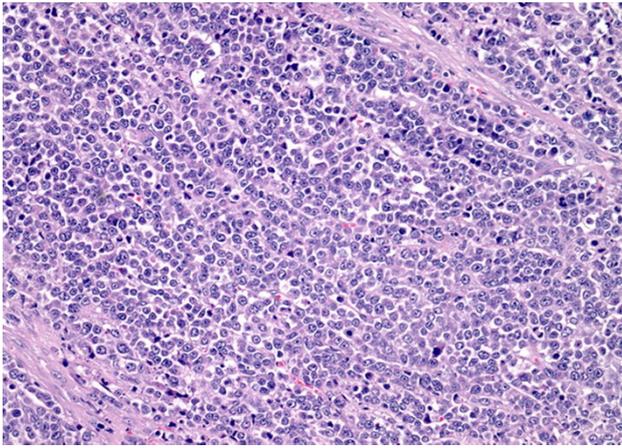


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
dal 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



stomaco

Tumori Neuroendocrini scarsamente differenziati



Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule dello stomaco che assomiglia ai carcinomi a piccole cellule di altri organi.

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
dal 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Duodeno e digiuno

Tumori Neuroendocrini del duodeno e digiuno prossimale.

- I NET del duodeno e del digiuno prossimale interessano principalmente la prima e la seconda porzione duodenale, con sostanziali diversità in relazione ai diversi tipi di tumore.

Tumore endocrino ben differenziato	
A)	<i>A comportamento benigno:</i> confinato alla mucosa-sottomucosa, non angioinvasivo, di dimensioni ≤ 1 cm, non funzionante
a)	Tumore produttore gastrina (duodeno prossimale)
b)	Tumore produttore serotonina
c)	Paranglioma gangliocitico, di qualsiasi dimensione (regione ampollare)
B)	<i>A comportamento incerto:</i> confinato alla mucosa-sottomucosa, di dimensioni > 1 cm e/o angioinvasivo
a)	Tumore produttore somatostatina, con o senza malattia di Von Recklinghausen (regione ampollare)
b)	Tumore produttore gastrina, funzionante (gastrinoma) o non funzionante, sporadico o associato a MEN1
c)	Tumore produttore serotonina, non funzionante
Carcinoma endocrino ben differenziato	
<i>A basso grado di malignità,</i> esteso oltre la sottomucosa o con metastasi	
a)	Carcinoma produttore gastrina funzionante (gastrinoma), sporadico o associato a MEN1
b)	Carcinoma produttore somatostatina (regione ampollare) con o senza malattia di Von Recklinghausen
c)	Carcinoma produttore serotonina, non funzionante o funzionante (di qualsiasi estensione o dimensione), con sindrome da carcinoide
d)	Paranglioma gangliocitico maligno
Carcinoma endocrino scarsamente differenziato	
<i>Carcinoma ad alto grado di malignità</i> (a cellule piccole/intermedie o a grandi cellule) (regione ampollare)	

Classificazione WHO dei tumori endocrini del duodeno e del digiuno prossimale



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tumori Neuroendocrini digiuno, ileo, colon, appendice e retto

- I NET del digiuno, ileo, colon destro ed appendice (intestino medio) e del resto del colon e retto (intestino distale) sono morfologicamente simili in tutte le sedi, anche se mostrano una storia naturale che è sede-correlata

Classificazione WHO dei tumori endocrini intestinali del digiuno distale, ileo, colon e retto

Tumore endocrino ben differenziato	
A)	<i>A comportamento benigno:</i> non funzionante, confinato alla mucosa-sottomucosa, di dimensioni ≤ 1 cm o 2 cm*
a)	Tumore produttore serotonina
b)	Tumore produttore enteroglucagone
B)	<i>A comportamento incerto:</i> non funzionante, confinato alla mucosa-sottomucosa, di dimensioni > 1 cm o > 2 cm** o angioinvasivo
a)	Tumore produttore serotonina
b)	Tumore produttore enteroglucagone
Carcinoma endocrino ben differenziato	
<i>A basso grado di malignità,</i> con invasione profonda (muscolare propria o oltre) o con metastasi	
a)	Carcinoma produttore serotonina, con o senza sindrome da carcinoide
b)	Carcinoma produttore enteroglucagone
Carcinoma endocrino scarsamente differenziato	
<i>Carcinoma ad alto grado di malignità</i> (a cellule piccole/intermedie o a grandi cellule) (colon e retto)	

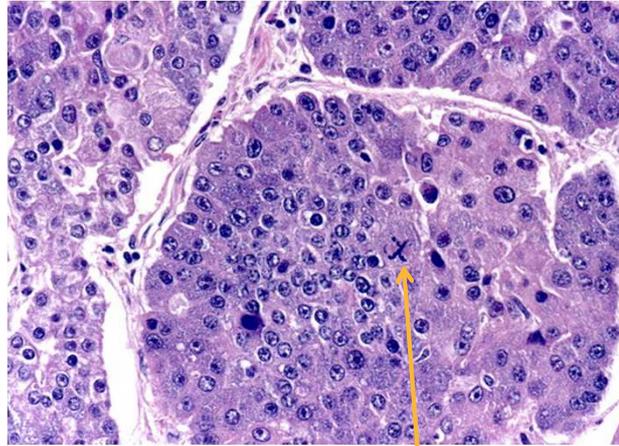
* ≤ 1 cm per i tumori del piccolo intestino; ≤ 2 cm per i tumori del colon-retto e dell'appendice. ** > 1 cm per i tumori del piccolo intestino; > 2 cm per i tumori del colon-retto e dell'appendice



Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tumori Neuroendocrini digiuno, ileo, colon, appendice e retto



Anche in questo caso le categorie tumore ben differenziato, carcinoma e scarsamente differenziato sono determinate dalla conta mitotica!



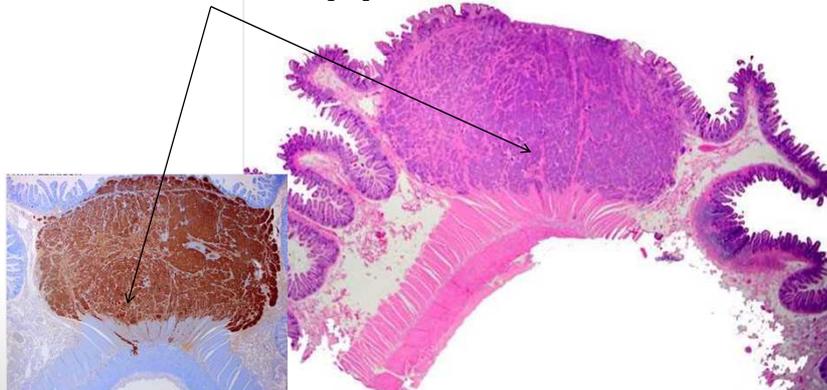
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tumori Neuroendocrini digiuno, ileo, colon, appendice e retto

- La maggior parte dei NET dell'intestino medio sono rappresentati da tumori ben differenziati (carcinoidi) costituiti da cellule EC producenti serotonina/sostanza P ed una serie di fattori di crescita.
- I tumori a cellule EC del piccolo intestino e del colon destro, in genere, **invadono profondamente la parete** e causano sintomi locali di tipo ostruttivo. Solo alcuni casi si associano alla tipica sindrome da carcinoide, che compare solo in presenza di metastasi epatiche.

Ileo: Invasione delle muscolare propria.

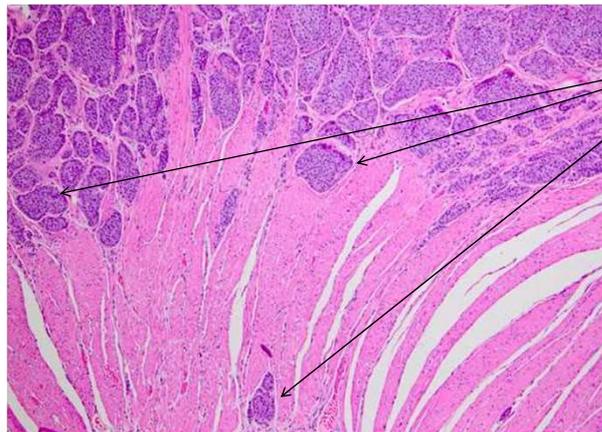


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
 aa 2016-2017
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tumori Neuroendocrini digiuno, ileo, colon, appendice e retto

I tumori neuroendocrini ben differenziati mostrano una caratteristica architettura costituita da nidi solidi, che sono ben demarcati, alla periferia, da una palizzata di cellule riccamente granulate ed intensamente reattive ai metodi istochimici.



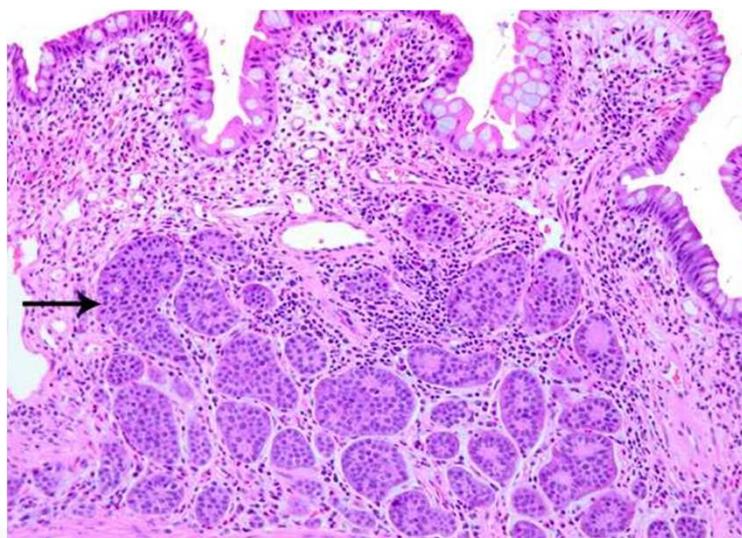
Nidi solidi



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
dal 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tumori Neuroendocrini digiuno, ileo, colon, appendice e retto

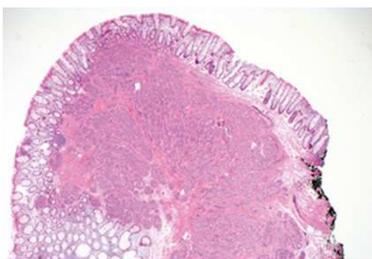


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
dal 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



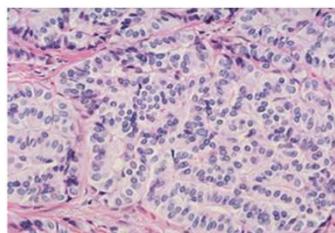
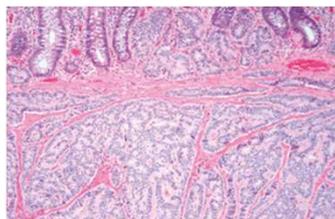
Tumori Neuroendocrini digiuno, ileo, colon, appendice e retto

- I NET del retto e del sigma sono in prevalenza proliferazioni di piccole dimensioni, non funzionanti, trabecolari, limitate alla mucosa e sottomucosa,.
- I CESD, ad alto grado di malignità, spesso costituiti da piccole cellule, sono principalmente localizzati al grosso intestino.



Resezione endoscopica di un tumore del retto neuroendocrino (NET) che invade la mucosa-sottomucosa, ma non la muscolare propria.

Il pattern di crescita, cambiando la sede, rimane sempre uguale!
Tipo trabecolare con cellule molto simili tra loro.

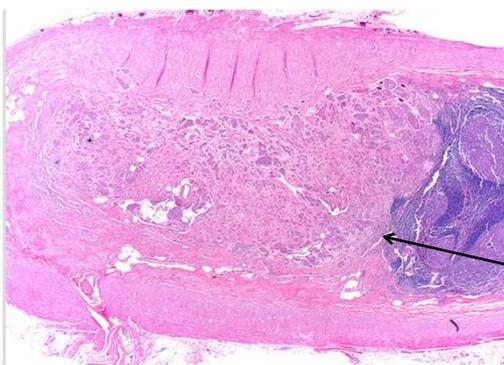


Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
dal 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tumori Neuroendocrini dell'appendice.

- I NET (tumori neuroendocrini, G1) dell'appendice si localizzano principalmente all'estremità distale del viscere ed infiltrano profondamente la parete causando sintomi locali.
- Nonostante il loro carattere infiltrativo, nella maggior parte dei casi i NET rimangono confinati all'appendice, sono di piccole dimensioni (< 2 cm) e mostrano un comportamento benigno.



Sezione di appendice longitudinale con una lesione giallastra, tipico colore dei neuroendocrini che secernono serotonina

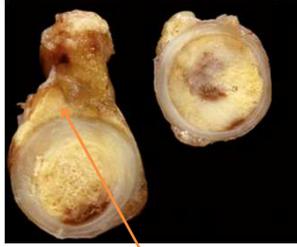
Sezione di appendice con il lume quasi completamente occupato da tumore neuroendocrino



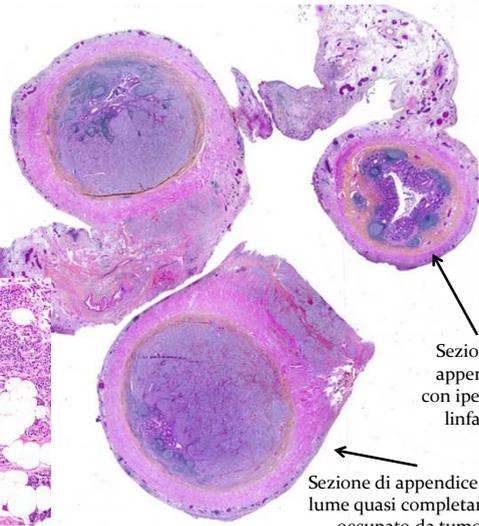
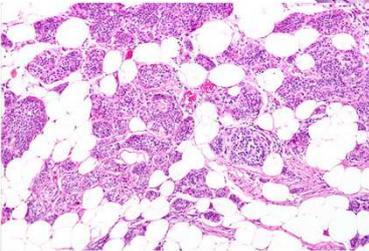
Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2,
dal 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Tumori Neuroendocrini dell'appendice.



Infiltrazione del mesenterio



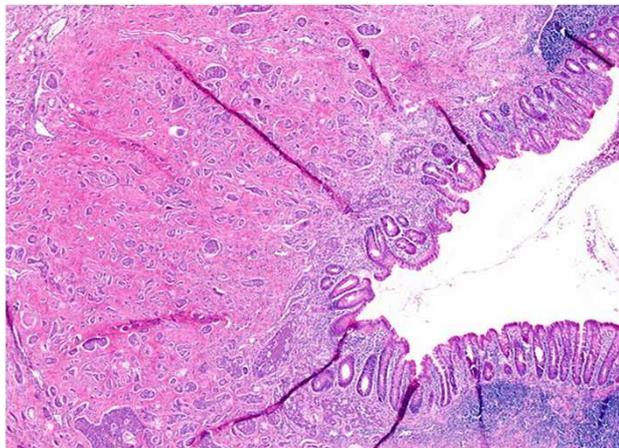
Sezione di appendice con iperplasia linfatica

Sezione di appendice con il lume quasi completamente occupato da tumore neuroendocrino



Tumori Neuroendocrini dell'appendice.

- I **carcinomi endocrini ben differenziati (carcinoidi maligni, G2)** dell'appendice invadono il mesoappendice, il cieco o danno metastasi ai linfonodi regionali ed al fegato.
- Raramente, i carcinoidi dell'appendice sono funzionanti; sono stati descritti rari casi di sindrome da carcinoide in associazione a carcinomi endocrini appendicolari metastatici al fegato.



Fine



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2,
aa 2016-2017
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

