

## **Anatomia patologica: diagnosi, classificazione, inquadramento morfologico e funzionale**

### **P. Visca**

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) originano dal sistema neuroendocrino diffuso e pertanto possono essere riscontrate in tutti gli organi anche se i due terzi originano dal tratto gastroenteropancreatico (GEP).

I principali fattori prognostici negativi sono: la sede del tumore primitivo (le NEN pancreatiche hanno prognosi peggiore rispetto a quelle intestinali), la stadiazione secondo TNM e la classificazione secondo la WHO, che valuta sia l'aspetto morfologico che l'indice mitotico e quello proliferativo (Ki67); quest'ultimo, espresso in tre categorie di grado, oggi è considerato il più importante fattore prognostico delle NEN in generale.

La classificazione istopatologica attualmente utilizzata è quella della WHO 2010 e deve prendere in considerazione sempre la sede, il grado di differenziazione, il grado di malignità e la stadiazione della malattia.

Le GEP NEN si distinguono in "tumori" e "carcinomi".

Morfologicamente i NET hanno pattern di crescita tumorale organoide con aspetti a nidi e/o trabecole, con modeste atipie citologiche e vengono distinti in due categorie prognostiche: NET G1 e NET G2 in base alla conta mitotica e/o all'espressione immunoistochimica del Ki67.

I NEC presentano invece crescita solida, diffusa, spesso con estesa necrosi e marcate atipie citologiche e vengono suddivisi in due categorie istologiche: a piccole ed a grandi cellule. Queste caratteristiche istologiche secondo la WHO 2010 devono essere integrate dalla classificazione TMN.

La valutazione di marcatori immunoistochimici risulta fondamentale per l'identificazione del fenotipo neuroendocrino. Cromogranina A (CgA), sinaptofisina (SIN), CD56 (N-CAM), PGP 9.5, enolasi neuro specifica (NSE) e neurofilamenti sono i markers utilizzabili. I più sensibili e specifici risultano CgA e SIN. I NET generalmente esprimono CgA e SIN nel 100% delle cellule mentre i NEC sono positivi alla SIN ma spesso parzialmente perdono l'espressione della CgA. Inoltre può risultare utile l'identificazione del profilo di secrezione ormonale, soprattutto nelle NEN duodenali e pancreatiche (insulina, glucagone, somatostatina, polipeptide intestinale vasoattivo, gastrina, serotonina, calcitonina).

Per definire l'origine di un NET occulto possono essere utilizzati anche alcuni marcatori organo-specifici come TTF1 (origine tiroidea o polmonare), CDX2 (origine gastroenteropancreatica) e Islet-1 (origine pancreatica). Bisogna comunque tenere presente che l'espressione di questi marcatori nelle neoplasie neuroendocrine potrebbe

essere aberrante e condizionata anche dal grado di differenziazione dei tumori (perdita nelle forme meno differenziate).

La classificazione WHO 2010 identifica tre gruppi principali di GEP NEN (NET G1, NET G2 e NEC G3) in considerazione della morfologia e dell'attività proliferativa del tumore, espressa come grading (G). Questo è basato sull'indice proliferativo, inteso come numero di mitosi su 10 campi microscopici ad alto ingrandimento (HPF) o come valore di Ki67 inteso come percentuale di cellule immunohistochimicamente positive all'anticorpo MIB-1 su 2000 cellule, nell'area di maggiore marcatura nucleare. Il cut-off previsto per distinguere i NET G1 dai NET G2 è di 2 mitosi/10 HPF e 3% di Ki67. Conta mitotica maggiore di 20/10 HPF e indice Ki67 > del 20% identifica un NEC.

Possibili variazioni future nel grading potrebbero essere:

- la zona di confine tra i NET G1 e G2 pancreatici dove generalmente vengono riscontrati valori di Ki67 più alti a parità di morfologia. E' stato proposto di alzare al 5% il cut-off del Ki67 nei NET G1 perché sembrerebbe migliore la capacità predittiva di prognosi.
- la zona di confine tra NET G2 e NEC. Si è visto come in alcuni casi tumori con morfologia differenziata possano avere valori di Ki67 superiori al 20%. Poiché sembra comunque che in questi casi la sopravvivenza sia migliore si è proposta l'introduzione di una nuova categoria diagnostica chiamata NET G3 che includerebbe NEN ben differenziate con Ki67 compreso tra 21 e 55%.

Le NEN sottoposte ad intervento chirurgico radicale devono essere stadiate secondo UICC 2017 e ENETS.

Dott. Paolo Visca, Dirigente Anatomopatologo, Istituto Regina Elena, Roma

Per la corrispondenza: visca@ifo.it