

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

**Dottorato di Ricerca in Chirurgia Epatobiliopancreatica,
Gastroenterologica avanzata e Fisiopatologia dell'apparato
digerente**

Ciclo XXV

**Sorveglianza e Terapia Chirurgica nei tumori cistici del
pancreas. Analisi dei risultati su 253 casi.**

**Coordinatore
Chiar.mo Prof. Mario Sianesi**

**Tutor:
Chiar.mo Prof. Francesco Minni**

Dottorando: Dott. Claudio Ricci

1. Introduzione

Le neoplasie del pancreas sono distinte in tumori del pancreas esocrino e tumori del pancreas endocrino (questi ultimi facenti parte del più ampio capitolo dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici). I tumori del pancreas esocrino, certamente molto più frequenti, vengono suddivisi in epiteliali, non epiteliali e metastatici (WHO 1996, con revisione nel 2000). Le neoplasie epiteliali, oltre alla ben nota divisione in forme benigne, borderline e maligne, possono anche essere distinte, basandosi sull'aspetto morfologico macroscopico, in solide o cistiche. Il più frequente dei tumori solidi è l'adenocarcinoma duttale, che da solo rappresenta più del 90% di tutte le neoplasie del pancreas.

Questa trattazione verterà invece sui tumori cistici del pancreas (TCP), che al giorno d'oggi rappresentano un capitolo eterogeneo di neoplasie, alcune delle quali peraltro di recente definizione, con aspetti clinici, diagnostici e terapeutici molto diversi. Questi tumori sono fondamentalmente caratterizzati dall'aspetto macro o microcistico (talvolta rilevabile solo all'esame istologico), da un'evoluzione molto variabile, da forme benigne a forme borderline o decisamente maligne, oltre che dalla presenza di cellule con aspetti funzionali differenziati a seconda del tipo di neoplasia (a produzione di mucina, a produzione ormonale, con segni di ormono-sensibilità, con cellule che presentano a volte caratteristiche tali da non poter definire una sicura istogenesi).

Nonostante il forte incremento nella diagnosi, grazie all'uso routinario nella pratica medica di ecografia e TC, al momento attuale i tumori cistici rappresentano una minoranza tra tutte le masse cistiche primitive del pancreas: le pseudocisti rimangono il tipo di lesione cistica di gran lunga più frequente nella ghiandola, e proprio con le pseudocisti del resto, risulta di primaria importanza fare diagnosi differenziale. Fortunatamente, spesso un

corretto inquadramento anamnestico e clinico, unitamente alle tecniche d'imaging, permettono di giungere a una diagnosi corretta.

È bene, infatti, ricordare che queste neoplasie vengono di solito scoperte incidentalmente (nel 40-75% dei casi sono del tutto asintomatiche o comunque prive di sintomatologia specifica) durante esami eseguiti per dolore addominale, diarrea o altri sintomi gastrointestinali aspecifici, laddove al contrario la pseudocisti s'inserisce nel contesto di una storia di pancreatite, patologie biliari o trauma addominale (ad esempio).

Una volta esclusa la pseudocisti, una buona strategia clinica, che risulta essenziale ai fini prognostico-terapeutici, è quella di dividere le cisti pancreatiche in neoplasie sierose e mucinose; da ultimo ci si porrà il problema di comprendere se si tratta di una lesione benigna o maligna. La diagnosi differenziale fra le varie lesioni cistiche pancreatiche, fra lesioni benigne e maligne, e il fatto di riuscire a giungere a una corretta diagnosi preoperatoria, è attualmente la sfida maggiore che coloro che si occupano di tali patologie si trovano a dover affrontare.

Una corretta diagnosi è fondamentale anche alla luce del fatto che tumori solidi come l'adenocarcinoma duttale, i tumori neuroendocrini e il rarissimo carcinoma a cellule acinari possono, in circa il 5% dei casi, mostrare all'imaging aree di degenerazione cistica, è ciò può indirizzare il medico verso una diagnosi errata, con tutti i danni che questo comporterebbe vista la ben diversa prognosi di questi tumori rispetto ai tumori cistici del pancreas.

Come infatti sappiamo, rispetto all'adenocarcinoma duttale pancreatico (che ha un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 20% negli studi più ottimistici), i tumori cistici del pancreas hanno una prognosi molto migliore. I tumori cistici sierosi sono pressoché totalmente benigni ed hanno una sopravvivenza a 5 anni del 100%; i cistoadenomi mucinosi e gli IPMN benigni hanno un tasso di sopravvivenza tra il 95 e il 100% a 5 anni, con i cistoadenomi mucinosi che presentano un tasso di recidiva vicino allo zero. Per gli IPMN maligni il

valore si abbassa al 60-70%, mentre la prognosi peggiore spetta al cistoadenocarcinoma mucinoso con una sopravvivenza a 5 anni del 50-60% (comunque di gran lunga superiore a quella del ben più infausto adenocarcinoma duttale).

Da un punto di vista terapeutico, gli IPMN (in particolar modo il tipo I-III) e i tumori cistici mucinosi sono considerate sempre lesioni precancerose, in virtù del ben documentato potenziale maligno; i cistoadenomi sierosi sono nella stragrande maggioranza dei casi lesioni benigne (nonostante siano stati riportati casi di trasformazione maligna) e per questo, in casi selezionati, il loro management può essere di tipo conservativo; il tumore solido cistico papillare (o tumore solido pseudopapillare) ha un rischio di trasformazione maligna ben stabilito e va dunque più spesso incontro a resezione chirurgica.

Tutto ciò che sappiamo oggi riguardo a queste patologie, lo dobbiamo all'interesse e agli sforzi di numerosi ricercatori che, tramite la produzione di studi scientifici, hanno gradualmente apportato nuove informazioni al bagaglio conoscitivo su tali lesioni cistiche: la sfida al giorno d'oggi è dunque quella di riuscire a organizzare in maniera razionale e completa la vastità e molteplicità di conoscenze, evitando il rischio di erronee valutazioni diagnostiche e prognostico-terapeutiche, cui potrebbe portare un accumulo caotico d'indicazioni.

Infine, l'ampia esperienza accumulata dalla Clinica Chirurgica I dell'Università degli Studi di Bologna, diretta dal Prof. Francesco Minni, ha permesso di osservare, nell'ultimo decennio, un significativo numero di lesioni cistiche del pancreas, con problematiche diagnostico-terapeutiche differenti e talvolta complesse. L'analisi della nostra casistica ci consentirà di trarre alcune conclusioni sullo stato attuale dell'arte riguardo a questo "recente" e interessante capitolo di patologie del pancreas.

2. Classificazione dei tumori cistici del pancreas

I tumori del pancreas esocrino sono stati suddivisi dalla WHO (1996, con revisione nel 2000 alla luce delle nuove conoscenze acquisite sugli IPMN e sul TCM) in base all'istologia in epiteliali, non epiteliali (mesenchimali) e metastatici (vedi Tabella 1a e 1b).

Le neoplasie epiteliali oltre alla divisione in base al grado di aggressività biologica in forme benigne, borderline e maligne, vengono comunemente distinte in base alla morfologia in solide e cistiche.

I tumori cistici del pancreas presi in considerazione in questa trattazione sono:

- il tumore cistico sieroso (TCS): suddiviso in forma benigna (cistoadenoma sieroso) e maligna (cistoadenocarcinoma sieroso);
- il tumore cistico mucinoso (TCM): suddiviso in forma benigna (cistoadenoma mucinoso), borderline (tumore cistico mucinoso con moderata displasia) e maligna (cistoadenocarcinoma mucinoso, a sua volta distinto in invasivo e non invasivo);
- la neoplasia papillare intraduttale mucosecernente (IPMN): suddivisa in forma benigna (IPM-adenoma), borderline (IPM-borderline) e maligna (IPM-carcinoma, a sua volta distinto in invasivo e non invasivo);
- il tumore solido cistico papillare (TSCP) o tumore solido pseudopapillare: suddiviso in forma borderline e maligna;
- il linfangioma cistico (LC), neoplasia cistica facente parte dei tumori non epiteliali (mesenchimali) esocrini del pancreas;

Per quel che riguarda l'istogenesi, si rimanda ai singoli capitoli.

Da ricordare inoltre il tumore cistico a cellule insulari (TCCI), controparte cistica di tumore endocrino (solitamente ad aspetto solido) del pancreas.

Rimangono fuori da questo elenco l'adenocarcinoma duttale e il rarissimo carcinoma a cellule acinari che, pur essendo tumori esocrini epiteliali solidi

del pancreas, possono in rari casi presentarsi con aspetti di degenerazione cistica, rendendo difficile una corretta diagnosi preoperatoria.

Tabella 1a. Classificazione dei tumori esocrini del pancreas (WHO 2000)

Tumori epiteliali	
Benigni	
Cistoadenoma sieroso	
Cistoadenoma mucinoso	
Adenoma papillare intraduttale mucinoso	
Teratoma maturo	
Borderline	
Tumore cistico mucinoso con displasia moderata	
Tumore papillare intraduttale mucinoso con displasia moderata	
Tumore solido pseudopapillare	
Maligni	
Carcinoma in situ	
Adenocarcinoma duttale	
Carcinoma mucinoso non cistico	
Carcinoma a cellule signet-ring	
Carcinoma adenosquamoso	
Carcinoma anaplastico	
Carcinoma misto dutto-endocrino	
Cistoadenocarcinoma sieroso	
Cistoadenocarcinoma mucinoso	
Non invasivo	
Invasivo	
Carcinoma papillare intraduttale mucinoso	
Non invasivo	
Invasivo	
Cistoadenocarcinoma a cellule acinari	
Carcinoma misto acinare-endocrino	
Pancreatoblastoma	
Carcinoma solido pseudopapillare	
Tumori non epiteliali	
Tumori metastatici	

Tabella 1b. Classificazione dei tumori esocrini del pancreas (Japan Pancreas Society 1996)

Tumori esocrini	
Tumori cistici sierosi	Carcinoma duttale invasivo
Cistoadenoma sieroso	Adenocarcinoma papillare
Cistoadenocarcinoma sieroso	Adenocarcinoma tubulare
Tumori cistici mucinosi	Ben differenziato
Cistoadenoma mucinoso	Moderatamente differenziato
Cistoadenocarcinoma mucinoso	Scarsamente differenziato
Non invasivo	Carcinoma adenosquamoso
Invasivo	Carcinoma mucinoso
Tumori intraduttali	Carcinoma duttale anaplastico
Adenoma papillare intraduttale	Tumori a cellule acinari
Adenocarcinoma papillare intraduttale	Adenoma a cellule acinari
Non invasivo	Carcinoma a cellule acinari
Minimamente invasivo	
Invasivo	

3. Epidemiologia

I tumori cistici del pancreas, fino ad alcuni anni fa ritenuti di raro riscontro, hanno subito negli ultimi decenni un notevole aumento di frequenza. Questo grazie alle più sofisticate metodologie di diagnostica per immagini, come l'ecografia e la tomografia computerizzata, oltre che a un più attento studio anatomo-patologico.

Dalla revisione della letteratura è difficile valutare con esattezza la reale incidenza dei tumori cistici rispetto agli altri tipi di tumore pancreatico. Nelle pubblicazioni in cui emerge questo dato, nell'ambito dei tumori esocrini, la frequenza dei tumori cistici del pancreas, pur essendo variabile da casistica a casistica, è compresa tra l'1 e il 5%.

Prendendo invece in considerazione, globalmente, tutte le lesioni cistiche pancreatiche, l'incidenza dei tumori cistici riportata in letteratura va dal 5 al 15%, riconoscendo nella pseudocisti la lesione più frequente (circa l'80%), mentre più rare se non addirittura eccezionali sono le cisti congenite, parassitarie e disontogenetiche.

Per quanto riguarda invece l'incidenza delle diverse forme anatomo-patologiche di TCP, la casistica raccolta (253 pazienti suddivisi in 117 trattati chirurgicamente e 136 sottoposti a follow-up) evidenziava fra i pazienti del braccio chirurgico, quindi con diagnosi istologica definitiva, 29/117 (24.8%) casi di TCS, 37/117 (31.6%) casi di TCM, 39/117 (33.3%) casi di IPMN, 6/117 (5.1%) casi di TSCP, 3/117 (5.1%) casi di LC e 3/117 (2.6 %) casi di lesione cistica non altrimenti specificata (N.A.S.).

Fra i pazienti sottoposti a follow-up, e dunque solo con diagnosi radiologica, la casistica mostrava invece 9/136 (6.7%) presunti casi di TCS, 118/136 (86.8%) presunti casi di IPMN e 8/136 (6.5%) presunti casi di lesione cistica non altrimenti specificata.

4. Tumore cistico sieroso (TCS)

4.1 Generalità, incidenza ed anatomia patologica

Con il termine di *tumore cistico sieroso del pancreas* vengono comprese alcune entità nosologiche con caratteristiche anatomico-cliniche diverse: **l'adenoma microcistico sieroso**, **l'adenoma macrocistico sieroso** e il **cistoadenocarcinoma sieroso**.

Il TCS sembra originare dalle cellule centroacinari e/o dal sistema duttale intercalato, predilige il sesso femminile (78,5%) rispetto a quello maschile (21,5%) con età media di 62 anni (range 15-94) (53-56). Rappresenta l'1-2% di tutte le neoplasie pancreatiche e il 25-30% circa dei tumori cistici del pancreas (2-55-56-60-63-67-69-80). È solitamente unico (raramente sono state descritte forme a localizzazione multipla, generalmente associate alla sindrome di Von Hippel-Lindau), di notevoli dimensioni, variabili da 1 a 25 cm (media 6,5 cm), localizzato in sede cefalica (soprattutto la forma macrocistica) nel 39,5%, nel corpo pancreatico nel 28,2%, in sede caudale nel 29,6% e diffuso a tutta la ghiandola nel 3,2% dei casi.

Prevalentemente si tratta di forme microcistiche benigne, più raramente macrocistiche, eccezionalmente di cistoadenocarcinomi sierosi (meno del 3% di tutti i TCS). Uno studio comparativo fra cistoadenomi e cistoadenocarcinomi sierosi ha evidenziato che i pazienti con cistoadenocarcinoma sieroso tendono ad essere più anziani di circa 5 anni al momento della diagnosi (66 vs 61) e più spesso sintomatici (86% vs 66%). Secondo alcuni autori inoltre, la diagnosi di adenocarcinoma sieroso si baserebbe solo sulla presenza d'invasione e di metastasi extrapancreatiche sincrone o metacrone. Anche in tal caso tuttavia, la lesione primitiva e i secondarismi sono spesso istologicamente indistinguibili da un cistoadenoma

sieroso, ponendo diversi dubbi sul fatto che si tratti di una malattia multifocale piuttosto che di una neoplasia metastatica (56-67).

Macroscopicamente il tumore cistico sieroso si presenta come una massa più spesso ovoidale, ben delimitata, compresa nel contesto del parenchima pancreatico, con superficie esterna bozzoluta e multiloculata, tale da configurare talvolta un caratteristico aspetto a “grappolo d’uva”, con bozzolature di piccola o media grandezza (variante microcistica, 70%) o di dimensioni maggiori ai 2 cm di diametro (variante macrocistica).

Localizzazioni multiple del tumore cistico sieroso, come già accennato, sono state talvolta descritte, soprattutto come adenomi sierosi macrocistici (ai quali, secondo alcuni autori, in rarissimi casi si associa anche un tumore neuroendocrino del pancreas), in concomitanza (50-80% dei casi) con la malattia di Von Hippel-Lindau (53-79).

La superficie di sezione della variante microcistica presenta colorito grigio-roseo ed è di solito caratterizzata da una cicatrice centrale, biancastra, a forma di stella, talvolta calcifica (e in tal caso patognomonica), costituita da tessuto connettivo, e da un insieme di numerosissime cisti, di diametro variabile da 0,8 a 2 cm, che conferiscono alla neoformazione il tipico aspetto a “nido d’ape” (honeycomb pattern) o spugnoso (vedi Figura 2).

Le cisti variano nella configurazione geometrica e nelle dimensioni: le cisti più grandi (1-2 cm di diametro) sono disposte solitamente in periferia, mentre le più piccole (fino a 0,1 cm di diametro) sono situate centralmente; gli spazi cistici non comunicano con il sistema duttale pancreatico.

Le cisti sono separate le une dalle altre da un sottile setto di tessuto connettivo e contengono più frequentemente un liquido chiaro e sieroso, più raramente un liquido siero-ematico. Talvolta le cisti possono comprimere per contiguità strutture limitrofe come ad esempio il coledoco, causando ostruzione con ittero colestatico.

La superficie di sezione della forma macrocistica, caratterizzata dalla presenza di cisti con diametro superiore ai 2 cm, è costituita da ampie cavitazioni cistiche, delimitate da spessi setti fibrosi. I principali elementi differenziali tra le due forme sierose sono la mancanza, nella variante macrocistica, di un aspetto a nido d'ape e della cicatrice centrale stellariforme.

La neoformazione cistica è solitamente provvista di una pseudocapsula, spessa e fibrosa, che delimita nettamente la neoplasia dal parenchima circostante (vedi Figura 2). Talvolta però la pseudocapsula è ben definita solo in alcuni punti (tipico aspetto delle forme oligocistiche) attorno al tumore e può presentare aree di vera e propria estensione al grasso peripancreatico; in altri casi invece le cisti, seppure ben riconoscibili nel contesto del parenchima pancreatico, appaiono frammiste al tessuto pancreatico senza essere chiaramente delimitate da un'evidente e ben definita parete cistica.

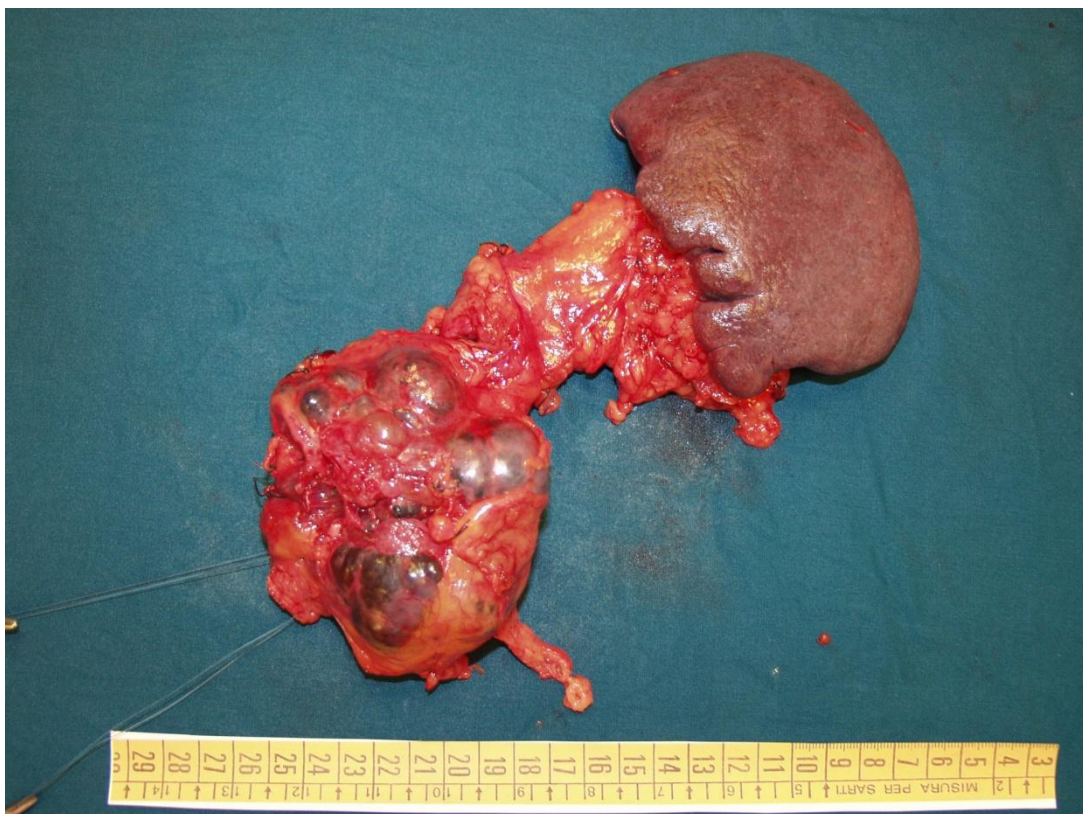


Figura 2. Pancreasectomia sinistra con splenectomia: l'esame istologico evidenziava cistoadenoma sieroso micro-macroscopico.

Microscopicamente le cisti, sia nella variante microcistica che macrocistica, appaiono rivestite da un singolo strato di epitelio cuboidale o piatto, con cellule a margini nettamente distinti, citoplasma chiaro ed un nucleo unico di forma rotonda od ovoidale, localizzato nella porzione centrale della cellula (vedi Figura 4 e 5).

L'attività mitotica è solitamente assente, così come le atipie cellulari. È inoltre possibile osservare, con opportune colorazioni (PAS), la presenza di glicogeno intracellulare che rappresenta un importante mezzo di diagnosi differenziale con i tumori mucinosi. Tale caratteristica giustifica la denominazione di “adenoma glicogen-rich” attribuito a tale neoplasia da numerosi autori (vedi Figura 3).

Talvolta possono evidenziarsi, all'interno delle cisti, delle estroflessioni muco-papillari, ricoperte da epitelio cubico o piatto, il cui asse centrale è sottile e costituito da tessuto fibroso.

Le cisti sono separate da setti di connettivo acellulato che possono risultare estremamente sottili (14 μ) o più spesso grossi e fibrosi con stroma formato principalmente da collagene.

In alcune aree, inoltre, lo stroma può contenere calcificazioni, granuli di emosiderina ed aggregati periferici di linfociti. La cicatrice centrale è costituita da tessuto ialinizzato.

In alcuni casi un tessuto denso e fibroso separa il tumore dal parenchima pancreatico adiacente, ma una capsula completa non è un aspetto microscopico costantemente presente.

Da un punto di vista immunohistochimico la natura epiteliale di queste neoplasie è dimostrata dalla loro positività per gli antigeni epiteliali di membrana (EMA), l' α -inibina, MUC1, MUC6 e per le citocheratine 7, 8, 18, 19, AE1/AE3 e CAM 5.2. Le cellule tumorali possono mostrare inoltre positività focale per il CA 19/9 e B72.3.

Le cellule neoplastiche presentano costante negatività per l'antigene carcinoembrionario (CEA), CK20, la cromogranina, la sinaptofisina, la vimentina, MUC5AC, la tripsina, l'insulina, il glucagone, la somatostatina, il VIP, il polipeptide pancreatico, il fattore VIII e la proteina S100 (53-79). In alcuni casi è stata dimostrata positività per l'enolasi neurono-specifica (NSE), mentre i markers per le cellule endoteliali sono risultati negativi.

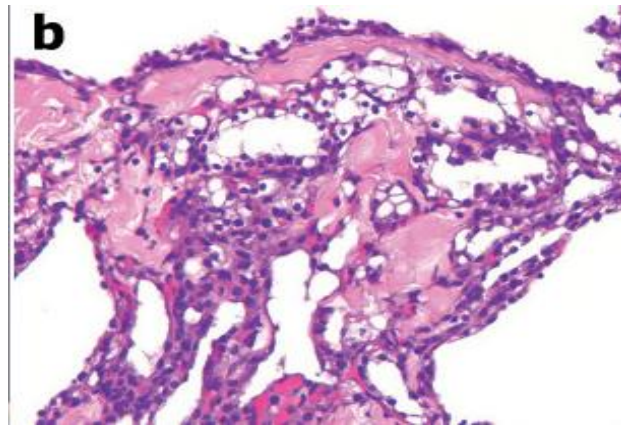


Figura 3. Aspetto istologico di un cistoadenoma sieroso: la colorazione evidenzia le cellule epiteliali ricche in glicogeno.

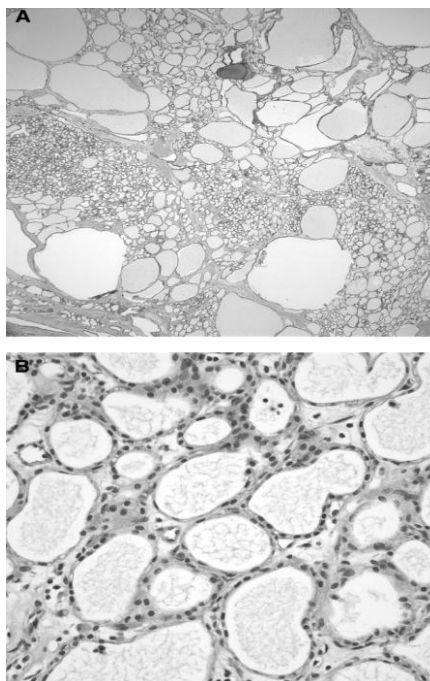


Figura 4. Adenoma microcistico sieroso: A) la microfotografia a basso ingrandimento (20X) mostra numerose cisti di dimensioni variabili; B) le cisti sono rivestite da cellule cuboidali o piatte con nuclei piccoli e un citoplasma chiaro (200X).

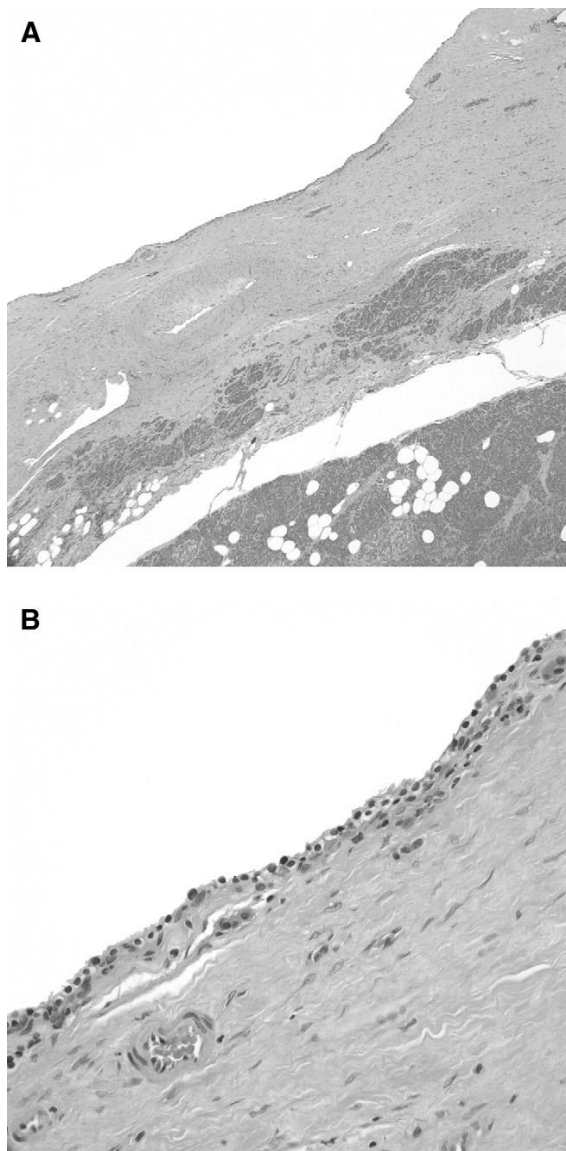


Figura 5. Adenoma macrocistico sieroso: A) al piccolo ingrandimento (20X) è evidente un singolo e voluminoso spazio cistico; B) la cisti è rivestita da cellule simili in apparenza a quelle mostrate nella fig. 2B (100X).

Il tumore cistico sieroso è stato per decenni ritenuto un tumore benigno, senza alcuna tendenza alla degenerazione maligna. Recentemente però, sono stati descritti in letteratura alcuni casi di tumore cistico sieroso (George 1989, Kamei 1991, Yoshimi 1992) che, pur presentando aspetti istologici riferibili ad un adenoma, mostravano un atteggiamento maligno per la presenza di invasività locale e di metastasi epatiche e linfonodali.

Alla luce delle osservazioni di George, Kamei e Yoshimi è giustificato introdurre il termine di “cistoadenocarcinoma sieroso”. Se quest’ultimo sia la degenerazione maligna di un cistoadenoma o se invece sia maligno ab inizio, rappresentando pertanto una vera e propria nuova entità clinica, è molto difficile da stabilire soprattutto per la rarità delle osservazioni.

Dal punto di vista genetico, sono state identificate loss of heterozygosity (LOH) al cromosoma 10q in circa la metà dei cistadenomi microcistici sierosi e LOH al cromosoma 3p (sede del gene oncosoppressore VHL) nel 40-70 % dei casi di TCS. Sono stati messi altresì in evidenza il ruolo del Ki-67 e di p53 nei cistoadenocarcinomi sierosi (56).

4.2 Clinica

Il tumore cistico sieroso compare prevalentemente in donne di età superiore ai 60 anni, non etiliste, senza precedenti traumi addominali, biliopatie o patologie pancreatiche. In circa la metà dei casi è asintomatico e viene pertanto scoperto casualmente in corso di esami strumentali o di un trattamento chirurgico eseguiti per altre patologie.

Se presenti (di solito quando le dimensioni superano i 4 cm), i sintomi sono per lo più in relazione alla compressione delle strutture limitrofe: dolore addominale, per il coinvolgimento delle strutture nervose pancreatiche e peripancreatiche; ittero, per l’interessamento della via biliare principale; nausea, vomito e turbe dispeptiche, se viene interessato il tratto gastro-duodenale; ematemesi e melena, se viene compressa la vena splenica con conseguente ipertensione portale distrettuale e varici gastro-esofagee; dimagrimento e massa palpabile addominale (1-56-67-79). Sono state riportate come complicanze anche la pancreatite cronica ostruttiva, la rottura e il sanguinamento post-traumatico, la stenosi colica e la formazione di una fistola tra tumore e duodeno o via biliare.

4.3 Diagnosi

Attualmente, i due parametri concordemente considerati d'importanza rilevante per la diagnosi della variante microcistica del tumore cistico sieroso, sono il numero (maggiore di 6) e le dimensioni (minori di 2 cm) delle cisti.

All'*esame ecografico* il tumore cistico sieroso microcistico appare come una massa scarsamente demarcata alla periferia, disomogenea, con piccole aree anecogene espressione di cisti di piccole dimensioni (maggiori di 6, inferiori ai 2 cm di diametro) che corrispondono al caratteristico aspetto anatomicopatologico "a nido d'ape" (visibile anche alla TC). Talvolta, quando le dimensioni delle cisti sono particolarmente ridotte e singolarmente non rilevabili all'ecografia, il tumore può apparire come una massa solida, ponendo notevoli problemi di diagnosi differenziale con l'adenocarcinoma pancreatico (1-60-67). Altri segni ecografici sono la presenza di un'area centrale ad ecogenicità particolarmente accentuata o chiaramente iperecogena con cono d'ombra posteriore, espressione della cicatrice fibrosa stellata (scar) endotumorale, che può talvolta essere calcifica.

Il tumore cistico sieroso macrocistico ha invece l'aspetto di una o poche (meno di 6) formazioni cistiche, di notevoli dimensioni (maggiori di 2 cm), talvolta con presenza di alcune sedimentazioni ecogene endoluminali riferibili alle pareti di formazioni cistiche contigue parzialmente fuse tra loro. Questi aspetti possono generare confusione con una pseudocisti o un tumore cistico mucinoso, rendendo molto spesso difficile una diagnosi preoperatoria corretta.

Alla *TC* i tumori cistici sierosi appaiono di solito come voluminose neoformazioni ovali o rotondeggianti, a sede diversa, a volte ben delimitate, altre a contorni non ben definiti, a densità disomogenea, variabile da una densità idrica ad una muscolare (30-50 UH) in relazione alla presenza più o meno significativa di materiale proteico nel fluido endocistico. Al loro interno

è spesso visibile una cicatrice stellata centrale di tessuto connettivo che può contenere occasionalmente depositi calcifici amorfi (segno patognomonico, ma purtroppo presente solo nel 20-30% dei casi) (53-55-56).

Questi ultimi possono essere rilevati anche lungo la parete della neoformazione. Lo studio dopo iniezione di mezzo di contrasto consente di rilevare in maniera evidente molteplici setti interni ipervascolarizzati che suddividono la lesione in numerosi spazi cistici (> di 6) marcatamente ipodensi, di diametro solitamente inferiore ai 2 cm (vedi Figura 6). Inoltre viene meglio evidenziata la parete cistica che può apparire ben definita seppure irregolare e, talvolta, bozzoluta. Il tumore cistico sieroso può però presentarsi con aspetti atipici, che ne rendono particolarmente difficile la diagnosi. In alcuni casi infatti, le formazioni cistiche possono essere innumerevoli e di piccolissime dimensioni (< ai 2 mm) tali da conferire un aspetto diffusamente ipodenso alla lesione che appare come massa solida e può essere confusa con il più frequente adenocarcinoma pancreatico (1-68). In tali casi anche l'iniezione di mezzo di contrasto non è sufficiente ad evidenziare i setti interni per cui la diagnosi è estremamente difficile e può rendersi necessaria una biopsia TC-guidata utilizzando anche la colorazione per la ricerca del glicogeno.

Nei tumori cistici sierosi, varietà macrocistica, la neoplasia appare come una voluminosa neoformazione cistica pancreaticata, a densità idrica, a pareti irregolari e bozzolute, con evidenti setti interni che dividono la neoformazione in poche cavità cistiche di diametro superiore ai 2 cm. Talvolta sono visibili nell'ambito dei setti alcuni microdepositi calcifici. Tale forma risulta indistinguibile alla TC ed all'esame macroscopico dal cistoadenoma mucinoso e dal linfangioma cistico dai quali viene riconosciuto solamente mediante l'esame istologico definitivo; tuttavia, la presenza di un profilo lobulato, l'assenza di enhancement parietale e la localizzazione nella

testa del pancreas depongono più per un adenoma macrocistico sieroso che per un cistoadenoma mucinoso (vedi Figura 7) (53-56-67).

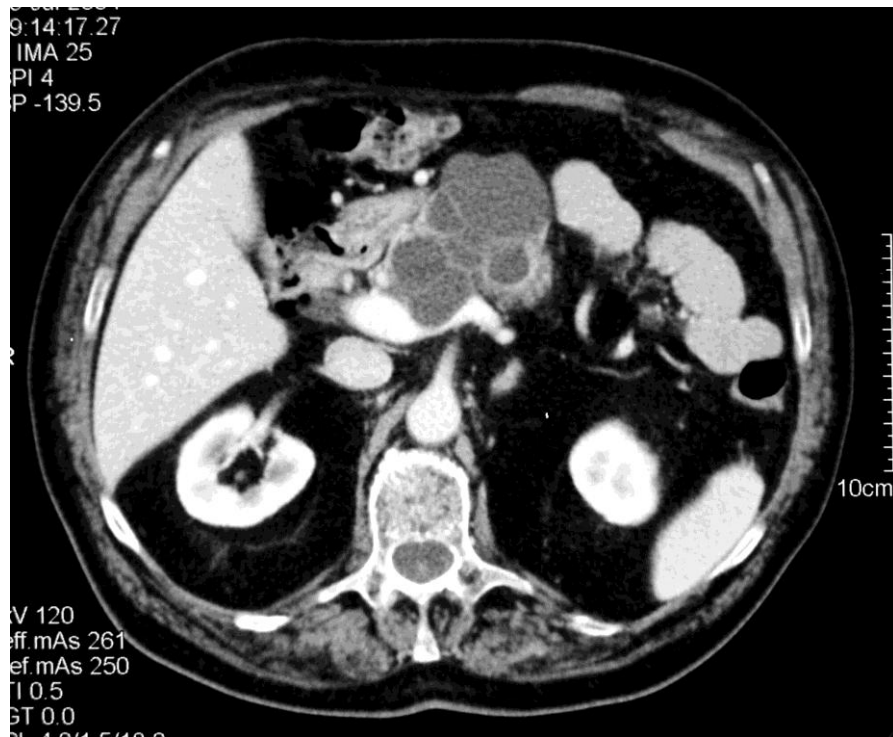


Figura 6. L'immagine TC con m.d.c. mostra in corrispondenza del corpo-coda pancreatico una voluminosa formazione settata. All'esame istologico definitivo la lesione sarà diagnosticata come cistoadenoma sieroso micro e macrocistico.

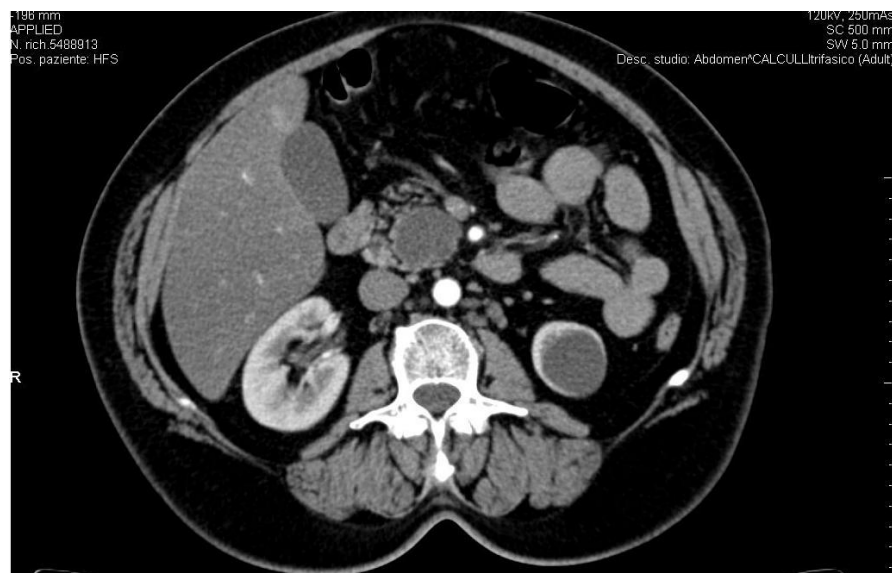


Figura 7. L'immagine TC con m.d.c. mostra in sede cefalo-pancreatica una formazione ipodensa a contorni regolari (\varnothing max 31x22 mm) che sembra avere un punto di contatto con la vena mesenterica superiore. Solo l'esame istologico definitivo rivelerà trattarsi di cistoadenoma sieroso variante macrocistica, essendo impossibile da quest'immagine differenziarlo da un tumore cistico mucinoso.

Altre metodiche di imaging che possono essere eseguite per la diagnosi di tumore cistico sieroso sono l'*eco-endoscopia* e la *risonanza magnetica*. Queste vengono eseguite di solito in seconda istanza qualora l'ecografia e la TC non abbiano fornito sufficienti elementi diagnostici.

All'*eco-endoscopia* il tumore cistico sieroso riproduce in maniera più o meno evidente quanto già evidenziato con l'ecografia, ovvero una massa a contorni multilobulati, priva di rinforzo di parete posteriore e con un'architettura interna "a nido d'ape" dovuta alla presenza di setti multipli che delimitano piccoli spazi cistici (vedi Figura 8). Inoltre mediante questa metodica è possibile effettuare un'agobiopsia (EUS-FNA) con prelievo di liquido cistico che consente spesso la diagnosi differenziale con i TCM: l'esame citologico e dei markers mostra infatti cellule epiteliali cuboidali ricche in glicogeno e bassi livelli di amilasi e CEA (53-55-60-65-69).

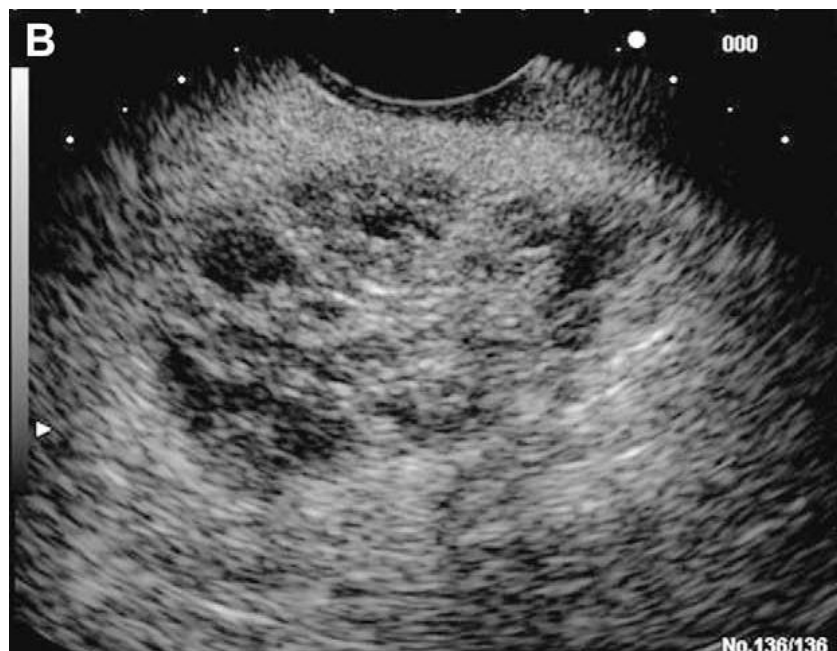


Figura 8. Immagine EUS che mostra il tipico pattern "honeycomb" di cistoadenoma microcistico sieroso.

La *RM* sta assumendo sempre più un ruolo rilevante nello studio di questi tumori grazie alle accurate informazioni, soprattutto sulla presenza o meno di setti, che è in grado di fornire (52). Il tumore cistico sieroso, nella variante

microcistica, è caratterizzato da un segnale omogeneo di ipointensità nelle sequenze T1 e di iperintensità nelle sequenze T2 (83). Talvolta il contenuto cistico può risultare iperintenso in T1, ma questo è dovuto alla natura emorragica del liquido cistico. I multipli setti che separano tra di loro le singole cavità cistiche risultano meglio visibili, apparendo come zone ipointense, nelle sequenze T2. La migliore dimostrazione dell'aspetto "a nido d'ape" dei tumori cistici sierosi microcistici viene comunque fornito dalla esecuzione di una RM con mezzo di contrasto (vedi figura 9) (53). Lo svantaggio principale della RM è la difficoltà nell'evidenziare eventuali calcificazioni (56-69-80). Recentemente è stata introdotta la colangio-Wirsung RM che consente uno studio accurato della via biliare e del dotto di Wirsung, e quindi permette un'adeguata valutazione dei rapporti del tumore con l'albero biliare e il dotto pancreatico principale (importante nella diagnosi differenziale con BD-IPMN con aspetto settato) (80).

Numerosi autori consigliano, qualora vi sia un dubbio diagnostico, l'esecuzione di un *agoaspirato per via ECO-TC guidata* che permette in molti casi di distinguere tra loro le diverse forme di lesioni cistiche. L'agoaspirato eseguito per via percutanea, utilizzando un ago sottile, può consentire uno studio citologico, talvolta anche istologico, e biochimico del materiale prelevato. Lo studio citologico consente di evidenziare o meno la presenza di cellule neoplastiche. Inoltre, l'utilizzazione di particolari metodiche di colorazione per la mucina e per il glicogeno può consentire una differenziazione tra forme sierose e mucinose (la viscosità del fluido e i livelli di mucina sono bassi nelle forme sierose). Lo studio biochimico del materiale prelevato consente il dosaggio delle amilasi, delle lipasi, dei markers tumorali quali CEA, CA19/9, CA125, CA15/3, CA72/4, che spesso possono dirimere il dubbio diagnostico tra pseudocisti e tumore cistico del pancreas.



Figura 9. Cistoadenoma sieroso: la RM coronale T2-weighted mostra una massa composta da cisti multiple localizzata nel corpo del pancreas.

Le indagini diagnostiche preoperatorie possono, talvolta, portare al letto operatorio pazienti con diagnosi generica di neoformazione cistica, in cui però non è stato riconosciuto il tipo di lesione. Pertanto la diagnostica intraoperatoria riveste una notevole importanza per una diagnosi corretta. L'esplorazione chirurgica di un tumore cistico sieroso permette di individuare la lesione e i rapporti che questa contrae con il pancreas circostante e con gli organi ad essa adiacenti. Consente inoltre di rilevare l'aspetto macroscopico, segni di malignità, peraltro quasi mai presenti in tali neoplasie, e metastasi loco-regionali o a distanza.

L'*ecografia intraoperatoria* riproduce in alcuni casi, in maniera più evidente, gli aspetti già segnalati all'*ecografia preoperatoria*. In particolare, nelle forme microcistiche può mettere in evidenza un aspetto disomogeneo del tumore per la presenza di piccole e multiple cisti, mentre nelle forme macrocistiche può mostrare setti o proliferazioni endocistiche.

Di notevole importanza è l'esecuzione di una *biopsia intraoperatoria della parete cistica* o comunque della lesione cistica, che deve sempre essere eseguita nei casi dubbi.

4.4 Terapia chirurgica

I tumori cistici sierosi, come già ampiamente detto in precedenza, sono, tranne rare eccezioni, tumori benigni, a crescita indolente, senza apparente tendenza alla degenerazione maligna, localizzati per lo più nel corpo-coda della ghiandola, asintomatici in circa la metà dei casi e talvolta difficilmente differenziabili da altri tumori pancreatici a prognosi molto più infausta. Tuttavia in letteratura sono stati riportati diversi casi di TCS associato a metastasi sincrone o metacrone, prevalentemente epatiche.

Per una corretta strategia terapeutica è necessario valutare, oltre a fattori generici legati al paziente quali l'età, le condizioni generali e le malattie associate, alcuni elementi specifici relativi alla neoplasia, quali il quadro clinico, la certezza diagnostica preoperatoria e il tipo di exeresi pancreatica.

Nei casi asintomatici e con diagnosi certa di tumore cistico sieroso alcuni autori preferiscono un attento monitoraggio clinico e morfologico del tumore (con una HRCT/anno), soprattutto se questo è localizzato nella testa del pancreas (ma altri autori depongono per un intervento chirurgico perché un tumore in questa sede, benché benigno, può causare complicanze); i casi sintomatici, di grandi dimensioni (> 4 cm, o con crescita > 2 cm/anno) o con cambiamenti nell'aspetto radiologico invece, devono essere tutti trattati chirurgicamente (2-56-67). In questi ultimi casi peraltro, esistono in letteratura pareri discordanti per quanto riguarda il tipo di trattamento chirurgico da effettuare. Alcuni autori eseguono sempre l'exeresi completa della neoplasia con resezioni pancreatiche talvolta anche estese (DCP, pancreasectomia totale); altri preferiscono eseguire interventi resettivi per le forme localizzate nel corpo-coda del pancreas, mentre ritengono più opportuni, nei casi a localizzazione cefalica, interventi palliativi non resettivi o la semplice escissione completa del tumore con totale risparmio di parenchima pancreatico.

Il trattamento dei tumori cistici sierosi pone in effetti non pochi problemi di strategia chirurgica. Alcuni autori preferiscono eseguire sempre un intervento resettivo qualunque sia la sede ed il quadro clinico, altri ritengono più opportuno modulare la scelta tra interventi resettivi e palliativi in relazione al caso in questione, altri ancora suggeriscono, invece, un atteggiamento di astensione dell'atto operatorio, preferendo controllare la crescita del tumore con la diagnostica per immagini, soprattutto nelle forme asintomatiche a sede cefalica.

La terapia chirurgica dei tumori cistici sierosi si può avvalere pertanto di interventi resettivi, con asportazione completa della neoplasia, di interventi palliativi quali una derivazione bilio-digestiva, una cisto-digiunostomia, un'exeresi parziale del tumore e di laparotomie esplorative. Gli interventi resettivi comprendono la DCP, eseguita con o senza conservazione dello stomaco e del piloro, la pancreasectomia totale, la pancreasectomia sinistra, con o senza conservazione della milza, la pancreasectomia intermedia e l'escissione completa della neoplasia o tumorectomia.

Nei casi in cui viene a mancare una precisa diagnosi preoperatoria, infine, è sempre necessario intervenire chirurgicamente per poter differenziare tale neoplasia dall'adenocarcinoma duttale del pancreas, dal tumore cistico mucinoso, dal tumore solido-cistico papillare, dal tumore neuroendocrino non funzionante del pancreas, i quali presentano una prognosi notevolmente più infausta rispetto ad un tumore cistico sieroso.

Un cenno a parte merita, da ultimo, l'approccio laparoscopico. In letteratura pochi casi sono riportati, quasi esclusivamente di enucleoresezione o di resezione corpo-caudale con o senza conservazione della milza. Le enucleoresezioni e le pancreasectomie distali presentano una degenza ridotta (4-5 giorni) rispetto all'approccio laparotomico, minore dolore nel postoperatorio ed un tempo operatorio non eccessivamente prolungato (4 ore).

Controindicazioni relative all'approccio laparoscopico possono essere rappresentate da pregressi interventi nell'area sovramesocolica.

La tecnica laparoscopica consiste nell'introduzione di un trocar a sede ombelicale per l'ottica, quindi di un trocar da 5 mm a sede paraxifoidea sinistra, uno di 5-12 mm in fianco destro, uno di 5-12 mm in ipocondrio sinistro: l'operatore è in mezzo alle gambe divaricate del paziente, un aiuto alla sua destra e l'altro, che manovra l'ottica, alla sua sinistra.

Riassumendo, al giorno d'oggi la maggior parte degli autori depone per interventi completi ma non radicali: per TCS localizzati nella coda del pancreas, l'intervento consiste generalmente in una pancreasectomia distale spleen-preserving per via laparoscopica o laparotomica; per TCS della testa si opta per una pancreaticoduodenectomia pylorus-preserving; per il corpo si può ricorrere ad una pancreasectomia intermedia o distale subtotale. Alcuni autori hanno anche eseguito interventi di enucleazione ma, a causa del maggiore rischio di complicanze (fistola pancreatica), attualmente questo tipo d'intervento non è indicato.

Il follow-up generalmente non è necessario, poiché l'asportazione completa della neoformazione è curativa in via definitiva (60-67-80).

Da ultimo è bene ricordare che anche interventi resettivi palliativi possono essere presi in considerazione, qualora non sia possibile eseguire un intervento radicale, essendosi dimostrati efficaci nel migliorare la qualità della vita del paziente.

5. Tumore cistico mucinoso (TCM)

5.1 Generalità, incidenza ed anatomia patologica

I *tumori cistici mucinosi* possono essere distinti in: **cistoadenoma mucinoso (CAM)**, **tumore cistico mucinoso borderline** (con moderata displasia) ed **cistoadenocarcinoma mucinoso (CCM)**, a sua volta distinto in forma non invasiva ed invasiva. Rappresentano il 2% delle neoplasie pancreatiche, ma circa 1/3 (in alcune casistiche fino al 45%) delle neoplasie cistiche (2-55-60-63-67-69).

Si tratta di tumori caratterizzati dalla formazione di cisti settate, dalla produzione di mucina e dalla presenza di un tipico stroma simil-ovarico. Di solito sono lesioni singole, di dimensioni fra 5 e 35 cm (in media 7-8 cm), con una spessa parete fibrosa e nessuna comunicazione con il sistema duttale pancreatico. In letteratura tuttavia sono stati riportati alcuni casi di TCM in comunicazione col sistema duttale (fistola): ad ogni modo, in linea generale, la presenza di una comunicazione fra lesione cistica e sistema duttale depone fortemente per un'IPMN, anche se non esclude con certezza un TCM (56-77). I TCM prevalgono nettamente nel sesso femminile (20:1 rispetto al sesso maschile), con un'età media alla diagnosi fra i 40 e i 50 anni, ed insorgono prevalentemente (90%) nel corpo-coda della ghiandola (ad eccezione del cistoadenocarcinoma che è più frequente nella testa del pancreas) (46-53). I pazienti con cistoadenocarcinoma mucinoso sono solitamente più anziani di 15 anni rispetto a quelli con la controparte benigna, riflettendo la progressione maligna che per questo tumore, a differenza del TCS, è ben nota (56-69-78-80).

Il cistoadenoma mucinoso, pur presentando caratteristiche istologiche di assoluta benignità, deve essere considerato, da un punto di vista biologico, come una neoplasia potenzialmente maligna, per la capacità di degenerare

dimostrata per primo da Lichtenstein nel 1934 e via via confermata da altri autori. Attualmente infatti, i tumori cistici mucinosi vengono considerati neoplasie che possono progredire, in numero variabile di anni, attraverso uno spettro di alterazioni morfologiche che va dal cistoadenoma al tumore cistico mucinoso borderline, al cistoadenocarcinoma non invasivo o in situ fino al cistoadenocarcinoma mucinoso invasivo (che può dare metastasi epatiche e peritoneali) (1-53). Circa il 20% (range 6-36%) dei TCM è associato a carcinoma invasivo: tuttavia, nei casi in cui una componente invasiva è presente (CCM), tale elemento invasivo assomiglia più comunemente ad un tipico adenocarcinoma duttale pancreatico, anche se altri tipi di neoplasia pancreatiche possono manifestarsi (come ad esempio il carcinoma indifferenziato con cellule giganti simil-osteoclastiche, il carcinoma adenosquamoso, il coriocarcinoma o il sarcoma ad alto grado) (53-55-75-78-79).

I TCM possono presentare focali aree di malignità frammiste ad epitelio ad aspetto benigno e, in tal caso, sono classificati in base al massimo grado di malignità riscontrato. Oltre a ciò, questi tumori presentano spesso un rivestimento epiteliale discontinuo, addirittura con zone in cui la parete cistica manca del rivestimento epiteliale (necrosi da pressione) e zone in cui l'epitelio normale appare nettamente separato da altre aree in cui vi è displasia o franca carcinomatosi; questo espone al rischio di errori di campionamento e quindi a diagnosi cito-istologiche non accurate (falsi negativi) (56-65-67-78-80).

Dal punto di vista genetico, l'aumentato grado di displasia e la tendenza all'invasione sono state correlate a mutazioni puntiformi a carico degli oncogeni K-ras e TP5, oltre che all'inattivazione del gene SMAD4/DPC4; tuttavia queste mutazioni non sono riscontrabili nello stroma simil-ovarico, suggerendo la natura non neoplastica di quest'ultimo (46-56-78-79). L'analisi del profilo genico, ottenuto da una linea cellulare isolata da un cistoadenocarcinoma mucinoso non invasivo pancreatico, ha rivelato l'iperpressione di alcuni geni, fra cui: S100P, PSCA, jagged1, dlk, catepsina

E e pepsinogeno C (nell'epitelio), STAR e ESR1 (nelle cellule stromali simil-ovariche) (79-84). In particolare jagged1 e dlk sono membri della via di segnalazione intracellulare "Notch", che svolge un ruolo essenziale nella proliferazione e differenziazione cellulare (anche del pancreas); danni a carico di questa via di segnalazione sono stati osservati in cellule di adenocarcinoma duttale pancreatico, il che evidenzia come il TCM rappresenti una lesione premaligna (84). Con questi presupposti appare ovvio che qualsiasi tumore cistico mucinoso non invasivo (cistoadenoma, borderline o cistoadenocarcinoma non invasivo o in situ) debba essere rimosso in maniera completa, poiché ciò elimina il rischio di progressione della malattia verso forme più maligne, di metastasi a distanza e di recidive. In letteratura però, sono state riportate casistiche in cui una piccola parte di tumori cistici mucinosi non invasivi completamente resecati hanno presentato recidive o addirittura metastasi. Tutto ciò è probabilmente il frutto, come accennato in precedenza, di un inadeguato campionamento del pezzo operatorio: infatti, focali aree maligne e/o invasive non vengono identificate se non sono eseguite un numero sufficiente di sezioni del tumore.

Macroscopicamente il cistoadenoma e il cistoadenocarcinoma possono essere indistinguibili l'uno dall'altro. Si presentano come voluminose masse rotondeggianti (anche se le forme benigne sono solitamente più piccole) con superficie esterna liscia e lucente, di colore grigio-rossastro, abitualmente percorse da numerosi vasi ectasici variamente ramificati (vedi Figura 10).

Il contenuto di tali neoformazioni è vario: talvolta si raccoglie liquido filante, mucoide, viscoso, chiaro, di colore giallo citrino; altre volte il liquido si presenta corpuscolato, denso e marrone, necrotico; più raramente infine, è possibile osservare un liquido francamente emorragico.

Alla sezione i tumori cistici mucinosi possono apparire uniloculati o più frequentemente multiloculati e macrocistici (> 2 cm, < 6 cisti) (53-56-62-69).

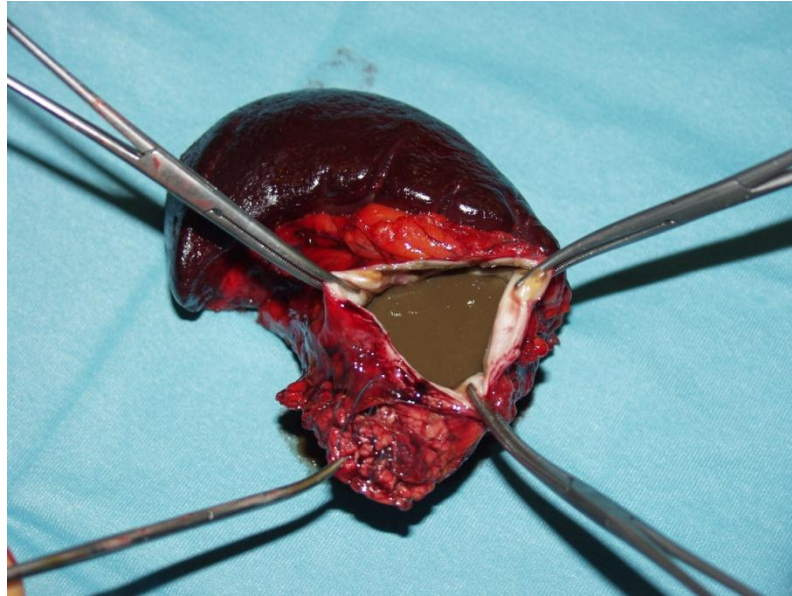


Figura 10. Tumore cistico mucinoso. Il contenuto della neoformazione si presenta corpuscolato, denso e marrone, di verosimile natura necrotica. L'esame istologico evidenziava un cistoadenocarcinoma mucinoso in situ.

Le forme *uniloculari* sono costituite da un'unica voluminosa cavità cistica con parete fibrosa spessa e biancastra. La superficie interna delle cisti può essere liscia, ma talora è possibile rilevare piccole cisti figlie, vegetazioni papillari solide endocistiche uniche o multiple, di dimensioni variabili da pochi millimetri a qualche centimetro, di colorito rossastro, oppure vere e proprie aree nodulari solide. Questi ultimi aspetti macroscopici sono fortemente indicativi di una forma borderline o maligna.

Le forme *multiloculari* sono costituite da molteplici cavità cistiche di diametro variabile, separate tra loro da setti fibrosi biancastri di vario spessore. Al loro interno possono essere visibili cisti figlie, vegetazioni papillari e noduli solidi, che solitamente rappresentano aree di displasia ad alto grado o di carcinoma invasivo (1-56-69-79).

I tumori cistici mucinosi sono separati dal parenchima pancreatico circostante da una capsula fibrosa, liscia, di colorito biancastro e di spessore da 1 a 2 cm, che può contenere calcificazioni, visibili anche con la TC, o tessuto pancreatico residuo sottoforma di dotti atrofici o isole di Langerhans.

Tale parete cistica è sottile e regolare nelle lesioni benigne o borderline, spessa ed irregolare (con calcificazioni periferiche, proliferazioni papillari e un pattern d'ipervascolarizzazione) in quelle maligne (46-60). Il pancreas circostante è solitamente normale.

Per quanto riguarda l'**istologia**, nel *cistoadenoma* le pareti delle cisti appaiono rivestite da un epitelio colonnare alto o cuboidale muco-secerneente disposto in un unico strato. Gli elementi neoplastici contengono muco, presentano un nucleo ovale, basale e assenza di mitosi. Frammisto all'epitelio di rivestimento sono dimostrabili frequentemente cellule calciformi, argirofile, argentaffini e cellule di Paneth, espressione di una differenziazione intestinale, che questi tumori sembrano avere. Talora si possono evidenziare focali proliferazioni papillari e piccole gemmazioni intracistiche, senza atipie nucleo-citoplasmatiche. L'epitelio colonnare muco-secerneente è supportato da uno stroma densamente cellulato, cosiddetto simil-ovarico, che può contenere cellule luteiniche e foci di ialinizzazione che ricordano il corpus albicans, vasi ematici dilatati e che non risulta mai infiltrato dall'epitelio neoplastico (vedi Figura 11) (53-79).



Figura 11. Stroma di tipo ovarico in TCM, con struttura ialinizzata e parzialmente calcificata simile al corpus albicans (20X).

Caratteristicamente tali cellule stromali, in analogia con lo stroma ovarico specializzato, mostrano all'indagine immunohistochimica positività per i recettori estrogenici e progestinici (nuove evidenze scientifiche, fra cui la descrizione di casi di rapida crescita di questa neoplasia avvenuti durante gravidanza, depongono per una dipendenza del TCM dagli ormoni sessuali), per l'hCG (nel 60% circa dei casi), per l'actina-muscolo liscio, la vimentina, la calretinina, la tirosina idrossilasi, l' α -inibina, Melan-A, CD99, CD10 (tipico delle cellule stromali endometriali) e Bcl-2 (vedi Figura 12). È stata dimostrata l'espressione, da parte delle cellule stromali di tipo ovarico dei TCM pancreatici, di due enzimi coinvolti nella steroidogenesi (3β -idrossisteroide deidrogenasi e la 17α -idrossilasi): l'espressione di questi due geni evidenzia fortemente come le cellule luteiniche di questo stroma simil-ovarico siano perfettamente in grado di compiere la steroidogenesi (84). L'origine di questo stroma ovarico è tuttora dibattuta: una stimolazione dell'endoderma immaturo da parte di ormoni femminili o l'impianto di cellule vitelline primitive nel pancreas sono state suggerite in letteratura, poiché le gemme del tratto genitale e del pancreas dorsale sono fra loro adiacenti durante l'embriogenesi. Oltretutto, la crescita della gemma dorsale dà origine al corpo-coda del pancreas e questo spiegherebbe il perché della predilezione dei TCM per il pancreas distale (2-46).

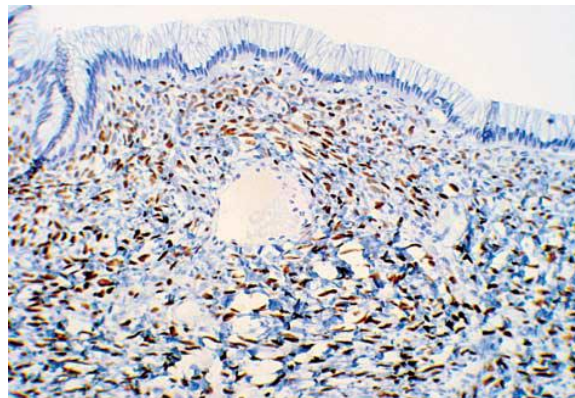


Figura 12. L'esame immunohistochimico (X200) rivela cellule stromali simil-ovariche che esprimono il recettore per il progesterone. Simili risultati si ottengono con anticorpi contro il recettore degli estrogeni, la vimentina e l'inibina.

Nel 2004 la consensus conference della IAP (International Association of Pancreatology) tenutasi a Sendai in Giappone, ha stabilito che è necessaria la presenza istologica di uno stroma di tipo ovarico per diagnosticare una neoplasia cistica mucinosa, essendo questa una peculiarità assente in qualsiasi altra neoplasia pancreatica (5-65-78).

Talvolta infine è possibile osservare, all'interno della parete cistica del cistoadenoma, foci emorragici e microcalcificazioni.

Nel *tumore cistico mucinoso a basso grado di malignità (borderline)* l'epitelio colonnare mucosecernente può presentare aree di displasia che possono essere diffuse o solamente a distribuzione focale. Le aree displastiche si caratterizzano per la presenza di un epitelio mucosecernente pluristratificato che forma talvolta vere e proprie papille con atipie cellulari, deplezione mucipara, pseudostratificazione, ipercromia nucleare e mitosi in numero variabile. Il grado di atipia può variare da lieve a moderato a severo. L'invasione vascolare e stromale sono tuttavia assenti.

I *cistoadenocarcinomi* presentano, accanto ad aree morfologicamente benigne e/o con displasia lieve-moderata, aspetti di displasia severa-carcinoma in situ che sono generalmente focali e rilevabili solo da un accurato studio anatomopatologico del pezzo operatorio mediante molteplici sezioni da differenti parti del tumore. Tali aree carcinomatose si presentano o come cellule carcinomatose pluristratificate, o come aggregati di cellule neoplastiche che configurano strutture micropapillari e/o cribriformi. Sono presenti atipie nucleari, alterato rapporto nucleo/citoplasma, ipercromia nucleare, evidenti nucleoli e frequenti mitosi. La presenza di invasione stromale dei setti fibrosi e/o della parete cistica ad opera di ghiandole neoplastiche distingue la forma invasiva da quella non invasiva (vedi Figura 13) (1-84).

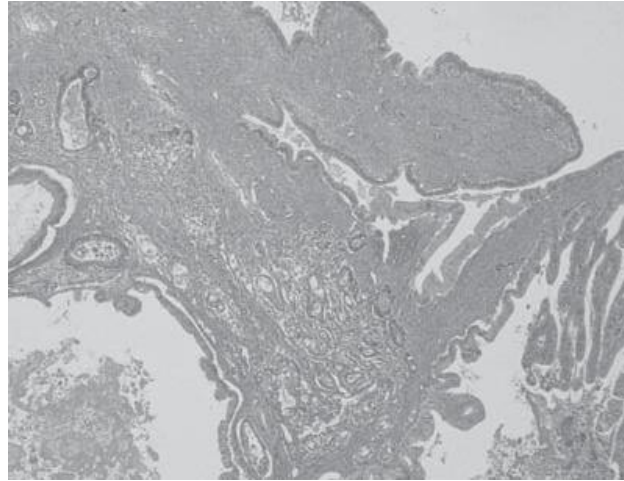


Figura 13. CCM invasivo: la componente invasiva è visibile nel setto che separa due spazi cistici della neoplasia.

Lo studio istochimico ha dimostrato la secrezione di mucina intra- extracellulare. Il citoplasma delle cellule neoplastiche benigne contiene sulfomucina e sialomucina che possono essere dimostrate con colorazioni particolari; questa secrezione mucipara decresce con l'aumentare della severità dell'atipia-displasia e risulta assente o presente solo in tracce nelle aree maligne (MUC1+).

Dal punto di vista immunoistochimico le cellule epiteliali tumorali risultano positive per gli antigeni epiteliali di membrana (EMA), per le citocheratine 7, 8, 18 e 19 e per MUC5AC; meno frequentemente per CK20, CA 19-9, CEA e DUPAN-2 (46-53-79-84). Nel 70-90% dei casi sono presenti cellule endocrine enterocromaffini positive per la cromogranina A, la sinaptofisina e l'enolasi neurono-specifica. Un recente studio ha evidenziato la positività anche per alcuni markers del pepsinogeno II gastrico e per una subunità dell' α -integrina (84).

Dal punto di vista anatomico-patologico i tumori cistici mucinosi devono essere differenziati dai tumori cistici sierosi e soprattutto dalle neoplasie papillari intraduttali mucosecernenti (IPMN). La diagnosi differenziale tra tumori cistici mucinosi e neoplasie papillari intraduttali mucosecernenti può risultare

particolarmente difficile sia istologicamente che da un punto di vista immunoistochimico e ultrastrutturale. Infatti, i TCM e le IPMN sono del tutto simili: all'indagine immunoistochimica risultano entrambi positivi per le citocheratine 7, 8, 18 e 19, gli antigeni epiteliali di membrana, MUC1, il CEA e il CA 19/9; al microscopio elettronico entrambe le neoplasie presentano cellule epiteliali con microvilli ben sviluppati e granuli di mucina. Tuttavia i TCM e le IPMN possono essere differenziati se vengono valutati in maniera accurata alcuni elementi anatomico-clinici: le IPMN interessano i dotti pancreatici, i TCM solitamente non comunicano con il sistema duttale; le IPMN non presentano lo stroma ovarico, tipico invece dei TCM; le IPMN sono prevalentemente a sede cefalica, mentre i TCM sono a localizzazione caudale; infine le IPMN si manifestano più frequentemente in uomini di 60-70 anni circa, mentre i TCM insorgono in donne di giovane età (40-50 anni). Più semplice risulta la diagnosi differenziale con i TCS. Questi presentano cellule cuboidali o piatte, ricche in glicogeno, sono negative allo studio immunoistochimico per il CEA ed infine presentano cisti di piccole dimensioni, almeno nella varietà microcistica. Anche il tumore solido cistico papillare è facilmente distinguibile dal TCM in quanto compare in giovani donne (20-30 anni), presenta un aspetto solido, cistico, con pseudopapille, e risulta costituito da cellule non mucosecarnenti, che all'indagine immunoistochimica mostrano positività per l' α -antitripsina, l'enolasi neuro-specifica, la vimentina e negatività per le citocheratine, il CEA, il CA 19/9, ed al microscopio elettronico sono ricche in mitocondri.

5.2 Clinica

Nei TCM il quadro clinico è sostanzialmente diverso nei CAM rispetto ai CCM. Il CAM compare solitamente nelle donne di età tra i 40 e i 50 anni, non

etiliste, senza precedenti traumi addominali, biliopatie o patologie pancreatiche pregresse. Possono essere asintomatici nel 20% dei casi e venire scoperti casualmente durante un'ecografia eseguita per altre cause o un intervento praticato per altre patologie. Nell'80% dei casi però, i CAM sono sintomatici e si presentano solitamente (70-80%) con dolore addominale di lieve entità, sotto forma di senso di peso postprandiale, in epigastrio, ipocondrio destro e/o sinistro, talora irradiato posteriormente in regione dorso-lombare; con nausea e dispepsia. Il dolore può essere di recente insorgenza o presente da molti anni. Quest'ultima eventualità si verifica soprattutto per le forme a localizzazione caudale, ove il ritardo diagnostico può arrivare fino a 15 anni. Un modesto calo ponderale può verificarsi nel 75% circa dei casi; un attento esame obiettivo dell'addome può evidenziare una massa palpabile fissa, rotonda, spesso morbida e mobile con il respiro, in ipocondrio sinistro nel 9-45% dei casi. È possibile infine, che il tumore si manifesti con una complicanza quale l'ittero (5-8% dei casi), dovuto alla compressione della via biliare principale o più raramente alla formazione di una fistola cisto-biliare; la pancreatite acuta ricorrente, per la compressione del dotto pancreatico principale o per la presenza di una comunicazione della lesione cistica con il dotto di Wirsung (12-20%); l'emorragia digestiva per erosione gastrica o duodenale o per un'ipertensione portale distrettuale; l'ostruzione duodenale e la fissurazione intraperitoneale.

I CCM compaiono più frequentemente in donne di età superiore ai 60 anni, non etiliste, senza precedenti traumi addominali, biliopatie e pregresse patologie pancreatiche. Essi sono solitamente sintomatici e solo in una piccola percentuale di casi (5% circa) rappresentano un riscontro casuale. Il sintomo più frequente è il dolore che però, a differenza di quanto accade nei CAM, è piuttosto intenso, irradiato posteriormente e molto simile al dolore dell'adenocarcinoma duttale. Anche il diabete è un sintomo associato a malignità. Il calo ponderale è spesso presente e marcato; una massa

addominale palpabile può essere rilevata nel 22-60% dei casi, un ittero nel 25-50% e una pancreatite acuta nell'8%. Le emorragie digestive sono piuttosto rare (5-10% dei casi) (1-56-80).

5.3 Diagnosi

I tumori cistici mucinosi entrano in diagnosi differenziale con altre lesioni cistiche neoplastiche (TCS e IPMN) e non neoplastiche (pseudocisti). Non esiste attualmente un singolo test in grado di discriminare queste diverse entità e la diagnosi preoperatoria si basa su una combinazione di fattori, comprese le caratteristiche cliniche, i markers tumorali, la TC, la RM e l'EUS (ecoendoscopia) con prelievo e analisi del liquido cistico.

Già il dosaggio sierico di alcuni markers tumorali può essere d'aiuto non solo nel differenziare i TCM dai TCS (in quest'ultimi i livelli sierici di CEA sono normali), ma talora anche nel predire la malignità di un TCM (CEA elevato e CA 19.9 > 37 U/ml) (67).

All'*ecografia* i TCM possono apparire come lesioni uniloculari o multiloculari. I TCM uniloculari forniscono un quadro ecografico simile a quello di una pseudocisti con un'area ipo-anecogena delimitata da una capsula che presenta buona trasmissione del fascio ultrasonico e rinforzo di parete posteriore. Si possono però talora osservare escrescenze papillari parietali, di aspetto ecogeno, che protrudono nella cavità cistica, mai rilevabili nelle pseudocisti, e talora possono essere presenti calcificazioni parietali o setti intraluminali.

Il contenuto dei TCM può apparire uniformemente anecogeno se presente solo liquido mucinoso, oppure con echi di bassa densità diffusi o prevalentemente declivi nel caso in cui vi sia liquido mucinoso frammisto a materiale necrotico-emorragico.

I TCM multiloculari si presentano come neoformazioni generalmente di notevoli dimensioni, a contorni irregolari e lobulati (vedi Figura 14). All'interno della neoformazione multiloculare sono rilevabili sepimentazioni ecogene, più o meno spesse, corrispondenti ai setti che separano le cavità cistiche tra di loro. Bottoni neoplastici solidi, ecogeni, possono ispessire a tratti i setti o le pareti interne delle cavità cistiche. L'eco-color-doppler può risultare molto utile nel definire i rapporti della lesione cistica con le strutture vascolari peripancreatiche, in particolare con il tronco mesenterico-portale (1).



Figura 14. Eco addome che mostra una voluminosa massa cistica con all'interno un gettone solido.

L'*ecoendoscopia (EUS)* aumenta l'accuratezza diagnostica dell'ecografia convenzionale (che non supera il 50%) e permette una migliore valutazione della parete cistica, consentendo spesso la visualizzazione di sepimentazioni e noduli intracistici. Inoltre, l'EUS può essere utilizzata per ottenere tramite aspirazione campioni del contenuto cistico e per effettuare biopsie della parete (EUS-FNA); il grande vantaggio dell'EUS-FNA è che, grazie all'analisi citologica (con analisi del K-ras e dei LOH nel DNA) e di alcuni markers (soprattutto il CEA, il CA 19.9, la mucina e le amilasi) del liquido cistico, è spesso in grado di differenziare le lesioni mucinose (TCM e IPMN) dai tumori cistici sierosi o dalle pseudocisti, e di distinguere fra lesioni premaligne/maligne e benigne (53-54-55-76). Una concentrazione di amilasi nel

liquido cistico < 250 U/l consente di escludere una pseudocisti (sensibilità 40-45%, specificità 95-100%), mentre valori elevati depongono per una pseudocisti o un'IPMN, entrambi comunicanti con il sistema duttale. Valori di CEA < 5 ng/ml depongono verosimilmente per un TCS (sensibilità 45-50%, specificità 95-100%). Un valore di CEA > 192 ng/ml mostra la maggiore accuratezza (79%) nel differenziare le neoplasie cistiche mucinose da quelle non mucinose (34-53-54-67-68). Un valore di CEA > 400-6000 ng/ml è inoltre in grado di predire con un'accuratezza del 75-80% la malignità del tumore (46-65-67). La dimostrazione attraverso l'EUS di una componente solida (noduli murali), di calcificazioni, di un'invasione al di fuori del pancreas o di un'ostruzione del dotto pancreatico è altamente indicativa di lesione maligna (sensibilità 70%, specificità 100%).

Fortunatamente, l'EUS-FNA è una tecnica abbastanza sicura, con un tasso di sanguinamento < 1% (anche se un'emorragia intracistica autolimitante può avvenire nel 6% dei casi), di pancreatite indotta dell'1-2% e d'infezione < 1% (generalmente si fa una profilassi antibiotica anche se non esistono dati scientifici a supporto di tale uso) (60-68).

Una revisione sistematica e metanalisi pubblicata nel 2010 si proponeva di valutare il ruolo dell'EUS-FNA (con prelievo e analisi citologica del campione) nella diagnosi delle lesioni cistiche mucinose pancreatiche, basandosi sugli studi prospettici e retrospettivi presenti in letteratura (51). I criteri d'inclusione di questo studio prevedevano che i risultati dell'esame citologico mediante EUS-FNA fossero stati confrontati con la biopsia chirurgica o l'esame istologico definitivo del pezzo operatorio. Solo i pazienti con lesioni cistiche erano inclusi nello studio. Complessivamente 11 studi (10 USA, 1 Francia) soddisfacevano i criteri d'inclusione e vennero dunque selezionati per la metanalisi: 7 erano studi retrospettivi e 4 erano prospettici. In totale i pazienti erano 937 (361 maschi e 576 femmine) con un'età media di 59 anni. Di questi 937 pazienti, 788 vennero sottoposti a EUS-FNA e 446 a

biopsia o resezione chirurgica: solamente 376 pazienti tuttavia furono sottoposti sia ad un'EUS-FNA soddisfacente ai fini della diagnosi citologica che alla biopsia o all'esame istologico del pezzo chirurgico (gold standard).

Index	Author	MCA		Adenocarcinoma		IPMN		Total mucinous	
		EUS-FNA	Histology	EUS-FNA	Histology	EUS-FNA	Histology	EUS-FNA	Histology
1	Hernandez	0	0	2	2	0	0	2	2
2	Sedlack	0	4	1	1	0	1	1	6
3	Frossard	16	17	9	9	15	14	40	40
4	Moparty	5	3	2	2	1	3	8	8
5	Attasaranya	0	10	3	3	0	0	3	13
6	Belsley	2	0	0	0	0	0	2	0
7	Shami	7	12	6	6	6	9	19	27
		30	46	23	23	22	27	75	96
% of correct diagnosis		56.52		100		77.78		72.91	

Tabella 2. Sottotipi di lesione cistica mucinosa (adenoma cistico mucinoso, IPMN, adenocarcinoma): dettagli dei risultati di EUS-FNA ed esame istologico definitivo in 7 studi.

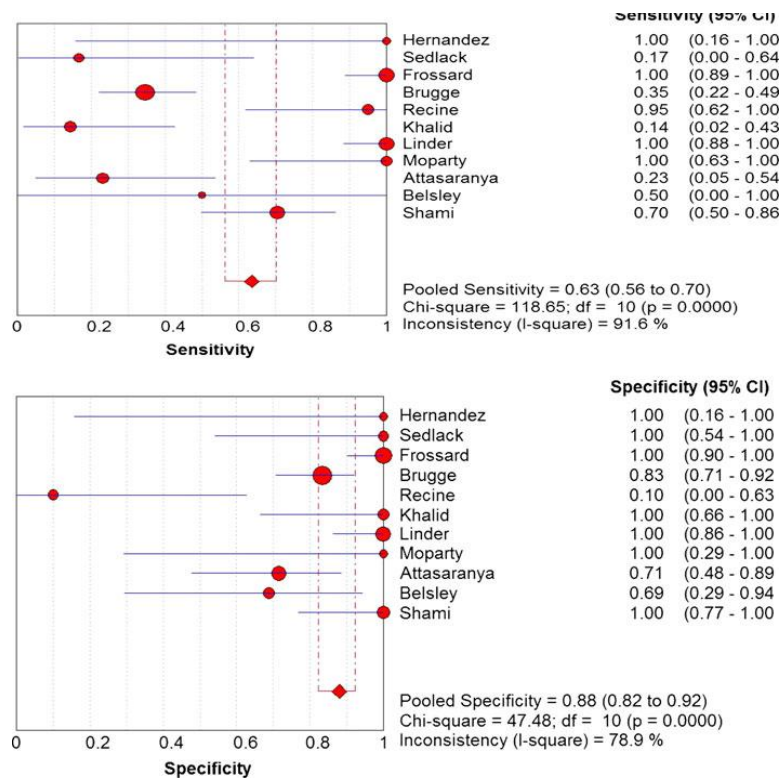


Figura 15. Sensibilità e specificità dell'esame citologico tramite EUS-FNA per la diagnosi di lesione cistica mucinosa.

L'EUS-FNA ha un vantaggio diagnostico rispetto alla biopsia ECO o TC-guidata, che spesso risultano insoddisfacenti a causa delle piccole dimensioni e dell'inaccessibilità delle cisti pancreatiche. Questa revisione sistematica ha

dimostrato che l'EUS-FNA ha una buona accuratezza diagnostica (con un'AUC di 0.89); la metanalisi evidenzia una sensibilità complessiva del 63% (95% CI, 0.56-0.70) e una specificità complessiva dell'88% (95% CI, 0.83-0.93); tuttavia, la sensibilità probabilmente risulta essere sottostimata così come la specificità sovrastimata, in quanto non tutti i pazienti che hanno effettuato l'EUS-FNA sono poi stati sottoposti a verifica tramite analisi del pezzo chirurgico (non essendo spesso quest'ultima eticamente e praticamente attuabile). Inoltre l'analisi dei sottotipi di lesioni cistiche mucinose ha mostrato che l'EUS-FNA diagnosticava correttamente l'adenocarcinoma nel 100% dei casi, l'IPMN nel 77.78% e i CAM nel 56.52% (vedi Tabella 2 e Figura 15).

I problemi maggiori nella diagnosi differenziali delle lesioni cistiche mucinose tramite EUS-FNA sono rappresentati dalla possibile inadeguatezza dell'aspirato e dalla difficoltà nel differenziare la mucina patologica (più spessa e viscosa, extracellulare o intracellulare, mista a cellule neoplastiche) da eventuali contaminazioni secondarie gastrointestinali dovuti all'approccio transgastrico o transduodenale (51).

Attualmente inoltre, l'EUS-FNA è oggetto di numerose ricerche mirate al suo utilizzo in potenziali ablazioni cistiche. Negli ultimi anni diversi studi hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia dell'ablazione cistica EUS-guidata mediante l'utilizzo di etanolo con o senza paclitaxel (anche se questo trattamento è controindicato per le lesioni in comunicazione con il sistema duttale pancreatico, come l'IPMN) (49-59-61). Queste tecniche, oggi ancora sperimentali, in un futuro potranno essere prese in considerazione come alternativa non chirurgica per pazienti con lesioni cistiche di piccole dimensioni o con gravi comorbilità che pongono controindicazioni all'intervento chirurgico.

Alla *TC spirale* i TCM uniloculari possono apparire come voluminose neoformazioni, a densità idrica o maggiore (per la presenza di detriti o liquido

emorragico all'interno della cisti), con pareti ben evidenti (soprattutto dopo iniezione di mezzo di contrasto) e di spessore variabile, contenenti talvolta minute calcificazioni (vedi Figura 16). Si può osservare, anche se non è un reperto tipico, una dilatazione del dotto pancreatico dovuta alla distorsione architetturale del parenchima e alla conseguente ostruzione duttale. Le calcificazioni periferiche “a guscio d'uovo” sono di raro riscontro (15% dei casi), ma patognomoniche del TCM e altamente predittive di malignità (53-60-65-67).

Altri aspetti delle forme uniloculari possono essere costituiti da una parete regolare e ben definita per cui la neoplasia risulta difficilmente distinguibile da una pseudocisti. Elementi distintivi invece, possono essere la presenza di pochi setti iperdensi e/o di gettoni solidi iperdensi aggettanti nel lume della cavità cistica. Entrambi gli aspetti risultano meglio rilevabili dopo iniezione di mezzo di contrasto. Irregolarità della parete cistica, ispessimenti di parete (> 2 cm) ed escrescenze solido-papillari sono indicative di malignità (53-55-57-67).

Le forme multiloculari, più frequenti, si presentano come voluminose neoformazioni rotondeggianti, bozzolute, ipodense, a pareti ben evidenti e di spessore irregolare, caratterizzate dalla presenza di setti interni iperdensi, di spessore variabile, che delimitano alcune cavità cistiche (solitamente meno di 6) di diametro superiore ai 2 cm. I setti, meglio visibili dopo iniezione di mezzo di contrasto, possono essere sottili o robusti e tortuosi e delimitare aree di diversa densità. Talvolta possono essere visualizzate proliferazioni solide iperdense aggettanti nella cavità cistica.

La PET con FDG può essere utile in certi casi, nel tentativo di differenziare una lesione benigna da una maligna, ma ancora gli studi a questo proposito sono insufficienti e pertanto questa metodica non rientra nella diagnostica standard di questa patologia (come del resto per tutti gli altri TCP) (57).

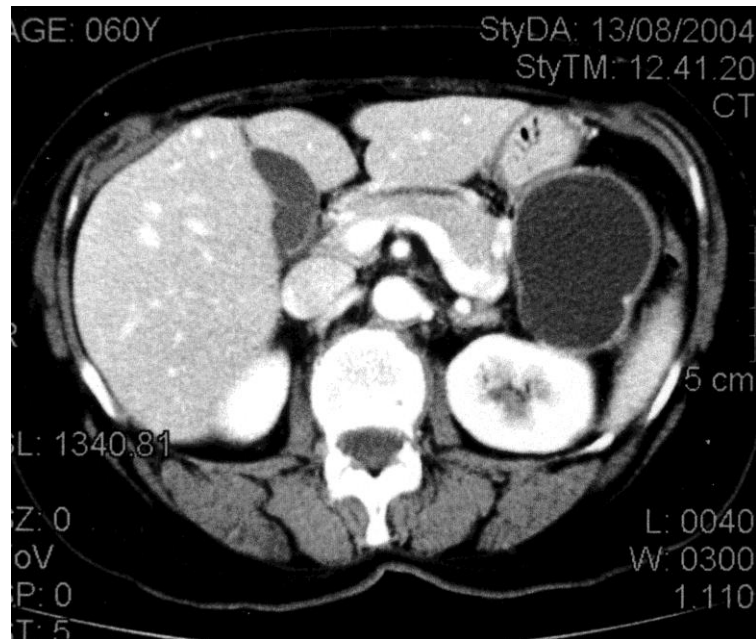


Figura 16. L'immagine TC con m.d.c. mostra una formazione cistica localizzata a livello della coda del pancreas, con un piccolo gettone solido ipercaptante il m.d.c.. All'esame istologico definitivo la lesione sarà diagnosticata come cistoadenocarcinoma mucinoso in situ.

Alla *RM* il TCM appare come una lesione cistica ben definita, uni o multiloculare, con setti o componenti solide, similmente a quello che ci mostrano le immagini TC (vedi Figura 17). Nelle sequenze T1, il TCM può apparire come una lesione ipo o iperintensa in relazione alle caratteristiche del liquido intracistico: un liquido fluido presenta un segnale di bassa intensità, mentre un liquido denso o emorragico ha un segnale più intenso. Nelle sequenze T2 i TCM appaiono come lesioni iperintense. In presenza di lesione cistica multiloculare il segnale può variare da un compartimento all'altro e i setti interni presentano un segnale di bassa intensità. La RM (soprattutto la CW-RM) presenta anche il grosso vantaggio di meglio definire la relazione del tumore con il dotto pancreatico, che è un'importante caratteristica che consente di far diagnosi differenziale con l'IPMN; lo svantaggio principale della tecnica è rappresentato però dall'incapacità di evidenziare in maniera soddisfacente eventuali calcificazioni intratumorali (53).

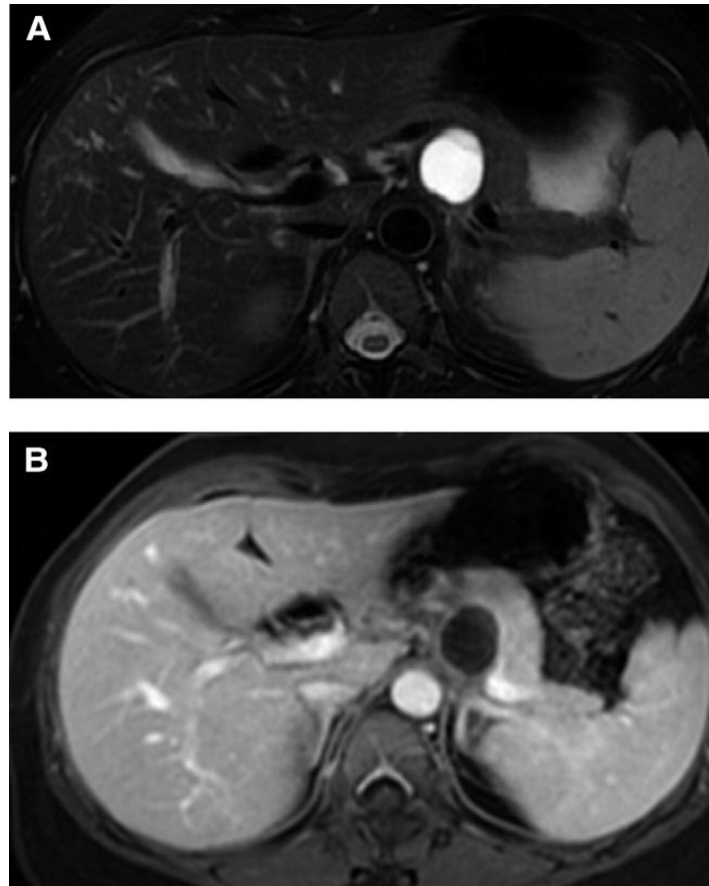


Figura 17. Cistoadenoma mucinoso. A) L'immagine assiale T2-weighted e B) T1-weighted dopo iniezione di m.d.c. mostra una massa cistica uniloculare, con parete relativamente spessa, localizzata nel corpo pancreatico. Il dotto pancreatico principale è di calibro normale lungo tutto il pancreas.

L'esame radiologico diretto dell'addome può mostrare calcificazioni (5-20% dei casi) che solitamente si dispongono in periferia all'interno della parete cistica (che risulta spessa e fibrosa), assumono un aspetto a "guscio d'uovo" e possono riscontrarsi sia nelle forme maligne (più frequentemente) che in quelle benigne. Talvolta possono essere visibili piccoli foci centrali di calcificazioni evidenziabili microscopicamente in zone di emorragia e necrosi. Talora può essere visibile un'opacità disomogenea arrotondata. All'esame radiologico del tubo digerente con pasto baritato ed al clisma opaco con doppio contrasto si possono visualizzare segni di compressione ab estrinseco dello stomaco e/o del colon.

L'agoaspirato per via ECO-TC guidata può essere di notevole ausilio per la diagnosi di TCM. L'esame citologico del liquido intracistico mostra

solitamente (75% dei casi) le cellule tipiche dei TCM, cilindriche e ricche di mucina; il CEA risulta elevato (>400 ng/ml), così come il CA 19/9 (> 50000 U/ml) sia nei CAM che nei CCM; la viscosità è elevata e gli enzimi pancreatici presentano valori variabili anche se solitamente non sono elevati.

L'utilizzazione delle metodiche di imaging, con particolare riferimento all'ecografia ed alla TC spirale, e l'agoaspirato sono in grado di determinare la diagnosi di TCM in una percentuale elevata di casi.

La diagnosi preoperatoria di TCM tuttavia, può presentare alcuni problemi di diagnosi differenziale che possono riguardare, in particolare, la distinzione con una pseudocisti, un TCS o un tumore neuroendocrino cistico non funzionante. Risulta inoltre particolarmente difficile identificare elementi distintivi tra un CAM ed un CCM.

Il TCM nella sua forma uniloculare può essere erroneamente diagnosticato come una pseudocisti. Tale errore diagnostico può portare, a causa del ritardo terapeutico, alla possibile evoluzione verso un CCM. Diventa quindi molto importante fare diagnosi corretta di TCM. Attualmente si ritiene utile, per una corretta distinzione tra TCM e pseudocisti, tenere in considerazione i seguenti elementi: a) i pazienti affetti da TCM sono solitamente di sesso femminile, non etilisti, senza precedenti traumi addominali, storie di pancreatiti o biliopatie; b) l'ecografia e la TC possono presentare aspetti tipici dei TCM quali setti interni, proiezioni solide papillari che protrudono nel lume cistico, parete cistica irregolare, di spessore variabile, con presenza talvolta di calcificazioni; le pseudocisti invece, presentano pareti sottili, regolari, senza calcificazioni, setti o gettoni, e sono a sede extrapancreatica. Le pseudocisti complicate o multiloculate, con detriti necrotici o materiale emorragico endoluminale, sono molto difficili da distinguere dai TCP. In questi casi il rilievo anamnestico su precedenti di etilismo, pancreatite, litiasi biliare e traumi è di fondamentale importanza; c) l'ERCP, quando eseguita, non mostra nei TCM, se non raramente, una comunicazione tra il tumore e il dotto

pancreatico principale, evenienza che può invece verificarsi nel 60-70% delle pseudocisti; d) l'esame del liquido endocistico mostra nei TCM la presenza di cellule cilindriche ricche di mucina, CEA e CA 19/9 elevati, valori di amilasi e lipasi variabili, ma solitamente bassi, mentre nelle pseudocisti sono presenti cellule di natura infiammatoria ed elevati valori di amilasi e lipasi.

La diagnosi differenziale tra TCM e TCS può essere molto agevole se vengono considerate le forme sierose microcistiche, risulta estremamente complessa con le forme sierose macrocistiche. È possibile distinguere i TCS varietà microcistica dai TCM per alcune caratteristiche evidenziabili all'ecografia e alla TC. Gli elementi distintivi più importanti sono il numero ed il diametro delle cisti. I TCS presentano un numero di cisti solitamente superiore a 6 con un diametro inferiore o uguale a 2 cm; i TCM un numero di cisti inferiore a 6 con un diametro superiore ai 2 cm. I TCS inoltre, possono caratterizzarsi per la presenza di uno scar stellato centrale, occasionalmente calcifico; i TCM per la presenza di calcificazioni periferiche parietali e di gettoni o noduli aggettanti nella cavità cistica.

Il tumore macrocistico sieroso è indistinguibile dal TCM in quanto le dimensioni ed il numero delle cisti sono equivalenti nelle due forme che vengono pertanto differenziate solo con la biopsia estemporanea o l'esame istologico definitivo.

Per quanto riguarda la differenziazione tra CAM e CCM, alcuni autori riferiscono che nelle forme di TCM che non presentano chiari segni di invasione locale o di metastasi linfonodali e/o epatiche risulta particolarmente difficile la diagnosi differenziale tra la forma benigna e maligna. Altri autori, al contrario, riportano alcune caratteristiche morfologiche che potrebbero essere considerate come indicative di malignità, quali la presenza di proiezioni papillari endoluminali o di veri e propri noduli solidi parietali, di una parete molto spessa (1-2 cm) ed irregolare, di calcificazioni periferiche o

enhancement (ben evidenziabili alla TC), di ostruzione duttale e dell'invasione di strutture vascolari circostanti (2-52-83).

Elementi diagnostici differenziali tra forme benigne e maligne si possono poi ottenere con le indagini diagnostiche intraoperatorie (1).

La diagnostica intraoperatoria si impone sempre per quei TCM in cui preoperatoriamente non sia stata fatta diagnosi precisa, ma può risultare molto utile anche in quei casi di diagnosi accertata per una migliore conoscenza delle caratteristiche morfologiche della lesione, dei rapporti con le strutture limitrofe e per la corretta scelta della strategia chirurgica da adottare. Oltre all'esecuzione di un'accurata esplorazione e palpazione della massa tumorale e delle strutture limitrofe, in grado di permettere tra l'altro l'identificazione di metastasi o invasività loco-regionale, per lo studio di un TCM sono importanti l'ecografia intraoperatoria e la biopsia estemporanea della parete cistica.

L'*ecografia intraoperatoria (EIO)* è spesso in grado di far conoscere i rapporti con la ghiandola pancreatica, con le formazioni vascolari e parenchimali circostanti, e talora la struttura interna della neoformazione, con la presenza di setti che appaiono come tralci iperecogeni che sepimentano la cavità. Il reperto di tale elemento permette di differenziare i TCM dalle pseudocisti che di solito non presentano tali concamerazioni multiple. Altro elemento morfologico ecografico intraoperatorio importante è la presenza di aree iperecogene solide spesso adese alla parete interna delle cisti o ai setti. La presenza di queste inclusioni solide nel contesto di cisti multiloculate rappresenta un elemento diagnostico suggestivo di malignità. Esse infatti risultano essere gettoni neoplastici di tipo carcinomatoso.

La certezza diagnostica è possibile solo con la *biopsia intraoperatoria della parete cistica*, che deve sempre essere eseguita, anche nei casi in cui risulti probabile la diagnosi di pseudocisti. La biopsia infatti, può evidenziare la

presenza di un epitelio di rivestimento muciparo con vari gradi di atipia, diagnostico di TCM. È necessario peraltro eseguire biopsie multiple, poiché l'epitelio di rivestimento può essere discontinuo, oppure eseguire il prelievo bioptico su quelle zone identificate dall'EIO come gettoni solidi, al fine di inviare materiale il più significativo possibile per una diagnosi istologica estemporanea. L'esperienza dell'operatore e la giusta sede del prelievo, guidate anche dall'ecografia intraoperatoria, possono migliorare tale diagnostica (1).

5.4 Terapia chirurgica

Il trattamento dei TCM deve prendere in considerazione alcuni aspetti fondamentali e distintivi di tali neoplasie. Innanzitutto è bene ricordare la biologia dei TCM: infatti, come detto in precedenza, tale gruppo di tumori ha un preciso percorso evolutivo che dal cistoadenoma mucinoso porta, in un periodo variabile di tempo, al tumore cistico mucinoso borderline, con displasia moderata, al cistoadenocarcinoma non invasivo, ed infine al cistoadenocarcinoma invasivo; è necessario quindi riconoscere questi tumori e trattarli in maniera adeguata (resezione ogniqualvolta non sussistano controindicazioni all'intervento come da linee guida della IAP), senza lasciare residui, per evitare il rischio di una progressione carcinogenetica con notevole peggioramento della prognosi. Il TCM inoltre, insorge solitamente in donne giovani, in buone condizioni generali, è localizzato alla coda del pancreas e si presenta con sintomi specifici (solo raramente è asintomatico).

Un cenno a parte merita il trattamento dei TCM occorsi durante la gravidanza (numerosi casi sono stati descritti in letteratura): allo stato attuale, viene considerato sicuro l'intervento di pancreasectomia distale con risparmio della milza eseguito durante il secondo trimestre di gravidanza.

Il CAM, pur presentando caratteristiche istologiche di assoluta benignità, deve essere considerato potenzialmente maligno per la capacità di degenerare. Per tali motivi il CAM deve sempre essere trattato chirurgicamente con interventi di ampia exeresi con buon margine di tessuto pancreatico sano. Se l'approccio laparotomico è sicuramente preferito per tali neoplasie solitamente voluminose, l'approccio laparoscopico non può non essere ricordato. Quest'ultimo può essere eseguito sia nei cistoadenomi che nelle forme borderline, ma non trova alcun razionale nelle forme di cistoadenocarcinoma. In letteratura pochi casi sono stati descritti: per lo più si trattava di forme di piccole o modeste dimensioni (< 3 cm), senza evidenza di noduli murali o calcificazioni (e pertanto ritenute a basso rischio di invasività), a sede corpo-caudale che trovavano beneficio da un'enucleoresezione o da una pancreasectomia distale con o senza conservazione della milza (minore dolore postoperatorio, ridotta degenza postoperatoria, tempi operatori non eccessivamente lunghi). L'incidenza dopo intervento laparoscopico della complicanza postoperatoria più frequente, ovvero la fistola pancreatica, si aggravava attorno al 5-8% per le pancreasectomie distali spleen-preserving e al 10-15% per le splenopancreasectomie distali (2-46).

L'unico trattamento a carattere curativo per i CCM è la loro completa asportazione che talora può comprendere anche la resezione di organi vicini (stomaco, colon) oltre che la resezione del tronco mesenterico-portale. Nei casi con metastasi epatiche singole, numerosi autori preferiscono resecare il tumore primitivo e contestualmente la metastasi epatica. Molto importante risulta, durante la manipolazione chirurgica, il mantenimento dell'integrità della lesione cistica, al fine di evitare una disseminazione neoplastica in peritoneo (78). Il CCM può risultare resecabile e curabile in una percentuale variabile di casi (74% in letteratura).

Le resezioni pancreatiche sono, ovviamente, in relazione alla sede della neoplasia: se la sede è cefalica si può eseguire una duodenocefalopancreasectomia (solitamente con conservazione del piloro) o un'enucleoresezione (se la neoplasia è benigna, di dimensioni < 2cm o se risulta a sviluppo extrapancreatico); se il tumore è a localizzazione corpo-caudale (90% dei casi) si esegue una pancreasectomia sinistra con o senza splenectomia, ma con margine sufficiente di parenchima pancreatico sano. Talora in presenza di una neoplasia benigna a prevalente sviluppo extrapancreatico può essere eseguita una semplice tumorectomia. Nei casi in cui l'asportazione della lesione cistica è successiva ad un precedente intervento di cistodigiunostomia è opportuno ricorrere ad una resezione pancreatica ampia nel cui contesto venga compresa anche l'ansa digiunale precedentemente utilizzata per la derivazione della cisti (1).

La linfadenectomia loco-regionale si rende necessaria quando si sospetta un carcinoma invasivo.

La chemioterapia per le forme di TCM avanzato si avvale della Gemcitabina (GEM); recentemente alcune combinazioni di farmaci come GEM-oxaliplatino sono state riportate come più efficaci in termini di sopravvivenza rispetto alla sola Gemcitabina (46).

La *prognosi* dei TCM dipende principalmente dalla loro invasività. Pertanto i CAM e i TCM borderline, qualora asportati in maniera completa, non hanno tendenza a recidivare o metastatizzare (nessun follow-up necessario) e presentano quindi una prognosi molto buona, con sopravvivenze del 100% a 10 anni (60-65-78). Nei CCM, viceversa, è molto importante riconoscere e separare quelli non invasivi (carcinomi in situ) da quelli invasivi. I CCM non invasivi infatti, non hanno tendenza a recidivare (come invece fanno gli IPMN) o a metastatizzare se asportati completamente e, se l'esame anatomicopatologico e la diagnosi istologica sono stati eseguiti correttamente, presentano, parimenti ai cistoadenomi e ai TCM borderline, una prognosi

buona con sopravvivenza a 10 anni del 100%. I CCM invasivi invece, presentano una prognosi peggiore con sopravvivenze a 2 e 5 anni rispettivamente del 67 e 31% (a 5 anni sopravvivenza del 50-60% secondo altre casistiche) (60-65-78-79). Altri fattori che possono condizionare la prognosi per i CCM invasivi sono: l'età, l'attuazione di una terapia non radicale e la presenza di metastasi linfonodali e/o epatiche. In questi casi pertanto, un follow-up ogni 6 mesi con TC o RM è indicato per evidenziare precocemente recidive locali o metastasi (solitamente per via ematogena) (5-62).

Tuttavia il CCM invasivo presenta pur sempre una prognosi migliore rispetto a quella dell'adenocarcinoma duttale del pancreas (1-56-79).

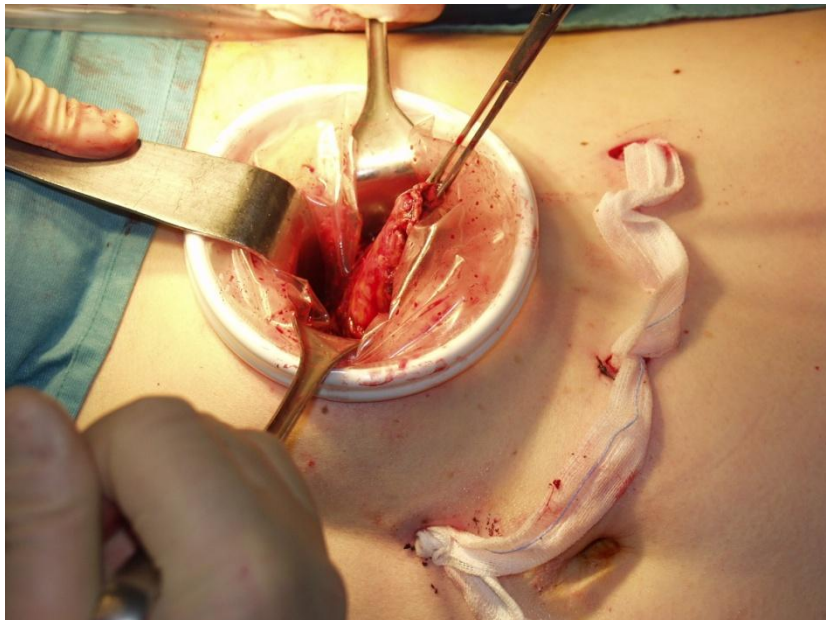


Figura 18. Estrazione del pezzo operatorio durante intervento eseguito per via laparoscopica di pancreasectomia sinistra con splenectomia. L'esame istologico evidenziava cistoadenocarcinoma mucinoso in situ.

Uno studio retrospettivo multi-centrico della Japan Pancreas Society, pubblicato nel 2011, si è proposto di analizzare le caratteristiche clinicopatologiche e la prognosi dei TCM (47).

Il gruppo di lavoro ha raccolto e analizzato 171 casi chirurgici di sospetto TCM, rigorosamente definito come neoplasia cistica costituita da cellule

colonnari mucino-secerenti e da uno stroma di tipo ovarico. La neoplasia veniva classificata come adenoma, carcinoma in situ, carcinoma minimamente invasivo (quando all'analisi microscopica veniva riscontrata un'invasione di 5 mm o minore oltre la parete cistica all'interno del parenchima pancreatico) e carcinoma invasivo.

I dati demografici e clinici dei pazienti includevano: età, sesso, sintomi, associazione con tumori extrapancreatici, associazione con altre patologie pancreatiche, dimensione e sede della neoplasia, tasso di positività immunoistochimica ai recettori per gli estrogeni e progesterone, scelta del tipo d'intervento.

Tutti i valori sono stati espressi come media +/- deviazione standard (DS). Le differenze erano considerate significative con $p < 0.05$ (vedi Tabella 3).

	MCA (n = 129)	MCC (n = 27)
Age, yr	47.6 +/- 14.9	50.6 +/- 11.7
Sex ratio (male-female)	2:127	1:26
Location ratio (head-body-tail)	1:51:77	0:8:19
Symptom ratio (+/-)	51:59	11:12
Cyst diameter, mm	60.1 +/- 38	<u>90 +/- 45.8 (p < 0.001)</u>
Presence of nodule	28 (21.9%)	<u>14 (51.9%) (p = 0.003)</u>

Tabella 3. Confronto sulle caratteristiche clinicopatologiche fra cistoadenoma mucinoso (CAM) e cistoadenocarcinoma mucinoso (CCM).

I risultati dello studio istopatologico postoperatorio mostravano che dei 171 pazienti arruolati e sottoposti a resezione, 156 (91.2%) potevano essere diagnosticati come TCM sulla base della presenza dello stroma di tipo ovarico. Di questi 156, 129 (82.7%) erano adenomi, 21 (13.4%) carcinomi in situ, 4 (2.6%) carcinomi minimamente invasivi e 2 (1.3%) carcinomi invasivi). Metastasi sincrone epatiche e linfonodali venivano osservate in un solo paziente affetto da carcinoma invasivo.

L'età media al momento dell'intervento chirurgico era di 48.1 +/- 14.4 anni (range 19-84 anni), ma circa un quarto dei pazienti (23.7%) aveva 60 o più anni. Tutti i pazienti tranne tre (98.1%) erano donne. Su 138 pazienti, 67 erano sintomatici (48.6%). Su 154 pazienti, 10 (6.5%) avevano associati tumori a carico di altri organi, inclusi la mammella (3), il colon (2), il fegato (2), lo stomaco (1), l'utero (1) e la tiroide (1). Su 153 pazienti inoltre, 20 (13.1%) soffrivano contemporaneamente di altre patologie pancreatiche, fra cui pancreatite acuta (10), diabete mellito (7), tumori neuroendocrini (2) ed episodi d'iperamilasemia (1).

Tutti i tumori tranne uno (99.4%) erano localizzati al corpo-coda della ghiandola; il diametro medio della lesione cistica era di 65.3 +/- 40.9 mm (range 10-264 mm). Su 138 pazienti, in 25 (18.1%) veniva riscontrata una comunicazione fra cisti e dotto pancreatico, aspetto questo che solitamente è assente nei TCM ed anzi è peculiare dell'IPMN. Lo studio immunohistochimico per i recettori degli estrogeni e del progesterone mostravano rispettivamente una positività del 78 e 87.9%.

Per quel che riguarda l'outcome a lungo termine, tre pazienti (di cui due con carcinoma invasivo ed uno con carcinoma non invasivo), sono deceduti per la malattia primitiva. Un paziente con adenoma è deceduto invece per cancro gastrico. Dei tre pazienti deceduti per malattia primitiva, in due (un carcinoma invasivo e un carcinoma in situ) la causa è stata la disseminazione peritoneale della malattia conseguente a fuoriuscita di materiale dalla cisti; in un caso di carcinoma invasivo la causa di decesso è stata invece la metastatizzazione epatica. Una metastasi epatica fu riscontrata anche in un'altra paziente con carcinoma minimamente invasivo 6 mesi dopo l'intervento, ma, sottoposta a intervento di resezione della metastasi epatica, la stessa era in vita dopo un follow-up di 4 anni.

I tassi di sopravvivenza postoperatori a 3, 5 e 10 anni erano rispettivamente del 97.6, 96.6 e 96.6%. Queste percentuali variano sensibilmente se

distinguiamo fra cistoadenoma (99.8, 98.8 e 98.8%) e cistoadenocarcinoma (92.3, 86.5 e 86.5%), così come se distinguiamo fra pazienti con carcinoma invasivo (includendo il minimamente invasivo - 83.3, 62.5 e 62.5%) e non invasivo (94.7% a 3, 5 e 10 anni).

6. Neoplasia papillare intraduttale mucosecernente (IPMN)

6.1 Generalità, incidenza ed anatomia patologica

La *Neoplasia Papillare Intraduttale Mucosecernente (IPMN)* è una rara neoplasia riconosciuta come entità anatomo-clinica nosologicamente autonoma da Morohoshi nel 1989. Negli anni precedenti, ovvero nel decennio 1980-1990, tali neoplasie sono state riportate in letteratura da vari autori utilizzando terminologie molto eterogenee quali: carcinoma villosa diffuso del dotto di Wirsung (Hivet 1975), papilloma intraduttale (Klöppel 1984), adenoma villosa diffuso del dotto pancreatico (Roger 1985), carcinoma in situ del pancreas (Smith 1986), adenocarcinoma papillare intraduttale (Conley 1987), tumore intracanicolare primitivo multiplo del dotto di Wirsung (Halphen 1988).

Nel 1982 Ohhashi, prendendo spunto dall'osservazione di 4 casi di neoplasia pancreatiche che presentavano aspetti anatomo-patologici peculiari, aveva già identificato una specifica varietà istologica di tumore del pancreas che presentava caratteristiche quali una crescita di tipo papillare, intraduttale, interessante sia il dotto pancreatico principale che i rami collaterali più ampi che apparivano dilatati in maniera diffusa, e che risultava associata ad un'abbondante secrezione di mucina densa. Tale entità venne definita dall'autore come "carcinoma pancreatico produttore mucina" e successivamente come tumore muco-secernente.

Altre denominazioni, sempre a sottolineare i caratteri morfologici più peculiari, furono attribuite in seguito a tale neoplasia: cistoadenoma mucinoso duttoectasico (Itai 1986), carcinoma mucinoso duttoectasico (Itai 1987), ectasia duttale mucinosa (Bastid 1990) e neoplasia intraduttale muco-secernente (Morohoshi 1989, Rickaert 1991).

Nel 1991 Rickaert, basandosi sulla propria esperienza di 8 casi di neoplasia intraduttale mucinoso secernente e di circa 70 casi descritti in letteratura, particolarmente giapponese, sottolineava come la neoplasia intraduttale mucino-secernente sia indistinguibile dalla neoplasia papillare intraduttale sia da un punto di vista istologico che immunoistochimico. L'unico elemento differenziale è rappresentato dalla produzione di mucina che risulta macroscopicamente evidente nelle forme mucino-secernenti, mentre è solo microscopicamente visibile nelle neoplasie papillari intraduttali. Pertanto Rickaert conclude come le due forme (neoplasia papillare intraduttale mucosecernente e neoplasia papillare intraduttale) rappresentino un'unica entità anatomo-clinica che presenta varianti in rapporto all'entità della produzione di mucina.

Ritenendo che la neoplasia papillare intraduttale e le forme più recentemente descritte (tumore produttore di mucina e neoplasia intraduttale mucina-ipersecernente) possano rappresentare espressioni morfologiche dello stesso tipo di tumore, in considerazione delle loro simili caratteristiche principali, Santini e colleghi nel 1994 hanno suggerito che il termine neoplasia papillare intraduttale mucosecernente (IPMN) potesse essere la migliore definizione. Definizione successivamente confermata dalla classificazione dei tumori esocrini del pancreas della WHO (1996). In essa si racchiudono tumori con caratteristiche di: a) crescita papillare prevalentemente intraduttale caratterizzata da proliferazioni villose di cellule mucipare, che si accrescono dentro ai dotti principali e secondari che così risultano cisticamente dilatati e ripieni di muco; b) aspetto villoghiandolare delle papille che consiste principalmente di cellule colonnari mucosecernenti ben differenziate; c) scarsa tendenza infiltrativa; d) sintomi clinici della pancreatite cronica; e) elevato indice di resecabilità e prognosi favorevole. Nel contesto delle IPMN possiamo riconoscere, in relazione al grado di displasia epiteliale, l'adenoma,

la neoplasia papillare intraduttale con displasia moderata (forme cosiddette borderline) e il carcinoma, a sua volta distinto in invasivo e non invasivo.

In letteratura molteplici sono le pubblicazioni che riportano singoli casi o casistiche, anche se non numerose, di IPMN. L'originale revisione di Morohoshi (1987) riportava solo 14 casi; successivamente Rickaert (1991) raccolse 70 casi prevalentemente dalla letteratura giapponese; nel 1996 Shyr ridefinì le caratteristiche di tali neoplasie mediante la raccolta di 104 casi. Più recentemente infine, Kimura (1998) ha compiuto una revisione di tale neoplasia raccogliendo 259 casi e sollevando una serie di interrogativi riguardo la diagnosi differenziale, la terapia, la patogenesi e il comportamento biologico, soprattutto confrontandola con le forme cistiche mucinose e l'adenocarcinoma duttale (1).

Dall'anno 2000, il numero di casi di IPMN è significativamente aumentato. Questo aumento tuttavia non riflette una reale alterazione nell'incidenza dell'IPMN, ma è più che altro il risultato di un miglioramento nella diagnosi di questa neoplasia. Infatti, solo nel 1999 si è fatta chiarezza sulla distinzione fra TCM e IPMN (quest'ultimi venivano spesso erroneamente diagnosticati come TCM). Inoltre, il miglioramento delle moderne tecniche di imaging ha permesso una più precisa identificazione di queste lesioni cistiche, anche quando piccole e asintomatiche (45-82).

Attualmente le IPMN rappresentano circa l'1-3% delle neoplasie esocrine del pancreas, anche se in alcune casistiche internazionali arrivano a toccare il 20% di tutte le resezioni pancreatiche (secondo solo all'adenocarcinoma duttale) (2-52-56-67). Se si restringe il gruppo alle sole neoplasie cistiche, le IPMN rappresentano, a seconda delle casistiche, il 25-50% (2-45-55-56-60-63-67).

Non esistono fattori di rischio ben stabiliti, anche se le IPMN sono state riportate in pazienti fumatori, con sindrome di Peutz-Jeghers e Poliposi Familiare del Colon (45-56-62-79).

La sede più colpita è la testa del pancreas (65% dei casi), seguita dal corpo (20% circa) e dalla coda (5% circa). Tale neoplasia, che origina dall'epitelio duttale, non cresce in maniera concentrica, come le altre neoplasie pancreatiche, ma in senso longitudinale, per cui può essere diffusa a tutto la ghiandola pancreatica (10% dei casi). Per molti anni si è pensato che fosse maggiormente frequente nell'uomo (in cui peraltro alcuni studi hanno riscontrato un tasso maggiore di trasformazione maligna), ma recenti studi hanno dimostrato una distribuzione uniforme tra i due sessi, con un'età media di insorgenza di 68 anni (3-4-76). L'incidenza è statisticamente maggiore nella razza bianca caucasica, risultando in alcune casistiche 8-9 volte maggiore che nella nera (3).

Le IPMN vengono suddivise in Main Type (20%) e Branch Type (40%). I Mixed Type (che si riscontrano nel 40% dei casi) vengono oggi considerati come dei Main per le analogie in termini di prognosi e strategie di trattamento (2-45-62). I tumori dei dotti secondari (Branch Duct) sono riscontrati solitamente in soggetti più giovani ed hanno prognosi migliore, con un tasso di rischio di progressione maligna che va dal 6 al 46% (2-5-55-56-79). Viceversa, i tumori dei dotti principali (Main Duct) rispecchiano l'età media generale, ma hanno tassi di rischio più elevati, che si attestano tra il 57 e il 92% (2-5-55-56).

Studi multipli hanno calcolato un tempo medio di 5-6 anni dalla presentazione di un'IPMN a displasia lieve alla evoluzione in carcinoma invasivo (2-14-45-62-65). Nel loro studio, per esempio, Sohn e colleghi hanno dimostrato che l'età media di insorgenza di un tumore a displasia lieve si attestava intorno ai 63,2 anni, mentre per avere un carcinoma invasivo bisognava raggiungere i 68,2 (2-3).

In molti studi, infine, si è visto che pazienti con IPMN hanno un rischio maggiore di avere tumori primari extrapancreatici sincroni o metacroni, con percentuali di associazione intorno al 25%. Le sedi più colpite sono lo

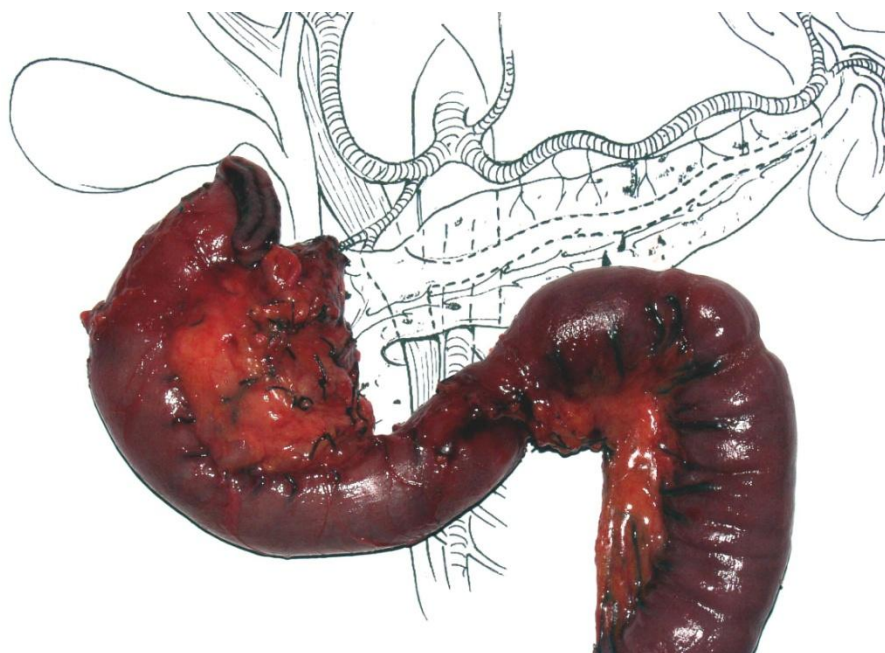
stomaco e il colon-retto; in quota minore esofago, polmone, mammella e fegato (2-56). Pertanto si impone un accurato studio preoperatorio (ed anche intraoperatorio) al fine di escludere altre lesioni pancreatiche (in circa il 10% dei casi vi è un'associazione con un adenocarcinoma duttale pancreatico sincrono o metacrono) o extrapancreatiche (71-79).

Gli studi di Tanaka hanno messo in evidenza come l'IPMN possa essere un marker di carcinoma invasivo: in alcuni pazienti infatti, l'IPMN sembra rappresentare un indicatore di "difetto duttale" con propensione allo sviluppo di cancro al pancreas, che a volte si sviluppa a distanza rispetto all'IPMN stesso (5).

La classificazione anatomica delle IPMN si basa sul coinvolgimento dei dotti (WHO 2000). Le IPMN Main duct (MD-IPMN) coinvolgono il dotto pancreatico principale e sono caratterizzate da una diffusa o segmentaria dilatazione del dotto di Wirsung, di solito maggiore di 10 mm. La dilatazione diffusa del dotto pancreatico principale può essere però dovuta sia all'iperproduzione di mucina, che all'ostruzione da parte della neoplasia, che all'interessamento neoplastico diffuso di tutto il dotto, rendendo dunque molte volte difficile l'esatta localizzazione della massa tumorale (80). Le IPMN Branch duct (BD-IPMN) coinvolgono uno o più dotti secondari del pancreas. Solitamente quest'ultime comunicano con il dotto principale, che non appare dilatato, e sono più frequenti nel pancreas prossimale, specialmente nella testa e nel processo uncinato (3). Circa il 40% dei BD-IPMN sono inoltre multifocali: la presenza di IPMN metacroni può essere dovuta sia alla multifocalità che a "difetti" dell'intero epitelio duttale che predispongono quest'ultimo a sviluppare IPMN (5-52). I Mixed type IPMN (Mix-IPMN) coinvolgono allo stesso tempo sia il dotto principale sia i secondari e presentano, come dice il nome, caratteristiche miste degli altri sottogruppi.

Macroscopicamente (vedi Figure 19-20-21) l'IPMN si caratterizza per la presenza di un pancreas ispessito, di aspetto nodulare, aumentato di volume, di consistenza lignea (più frequentemente nei MD-IPMN e nei Mix-IPMN, mentre nei BD-IPMN il parenchima circostante può apparire del tutto normale). Ciò è in parte da attribuire alla pancreatite cronica ostruttiva spesso conseguenza dell'IPMN stessa che, accrescendosi caratteristicamente dentro al lume del dotto ne causa l'ostruzione e quindi la pancreatite ostruttiva (53-79). La superficie di sezione mostra un parenchima pancreatico costituito da un tessuto biancastro, fibroso, di aspetto micro-macroscistico, con presenza di dotti pancreatici ectasici (con diametro variabile da 1 a 8 cm) all'interno dei quali si evidenziano piccole, solitarie o multiple, lesioni polipoidi sessili o proiezioni papillari villose che appaiono come masse soffici, friabili e di color roseo. Tali lesioni possono interessare sia il dotto pancreatico principale che i dotti collaterali secondari, principalmente a livello della testa-corpo della ghiandola.

Talvolta sono evidenziabili anche piccole dilatazioni cistiche rotonde od ovali con diametro di 1-2 cm. All'interno dei dotti dilatati o delle cisti può essere macroscopicamente visibile una quantità variabile di muco denso (1).



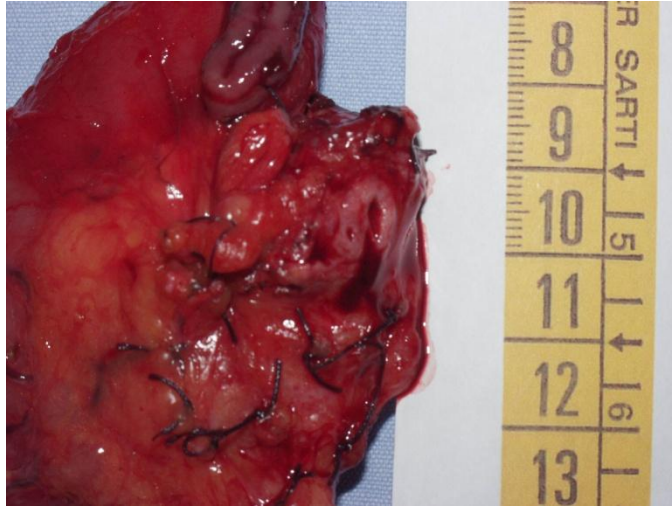


Figura 19. Pezzo chirurgico di DCP secondo Traverso-Longmire per MD-IPMN (tipo I). L'esame istologico rivelerà trattarsi di lesione borderline (sottotipi istologici gastrico e intestinale). Da notare la dilatazione del dotto di Wirsung.

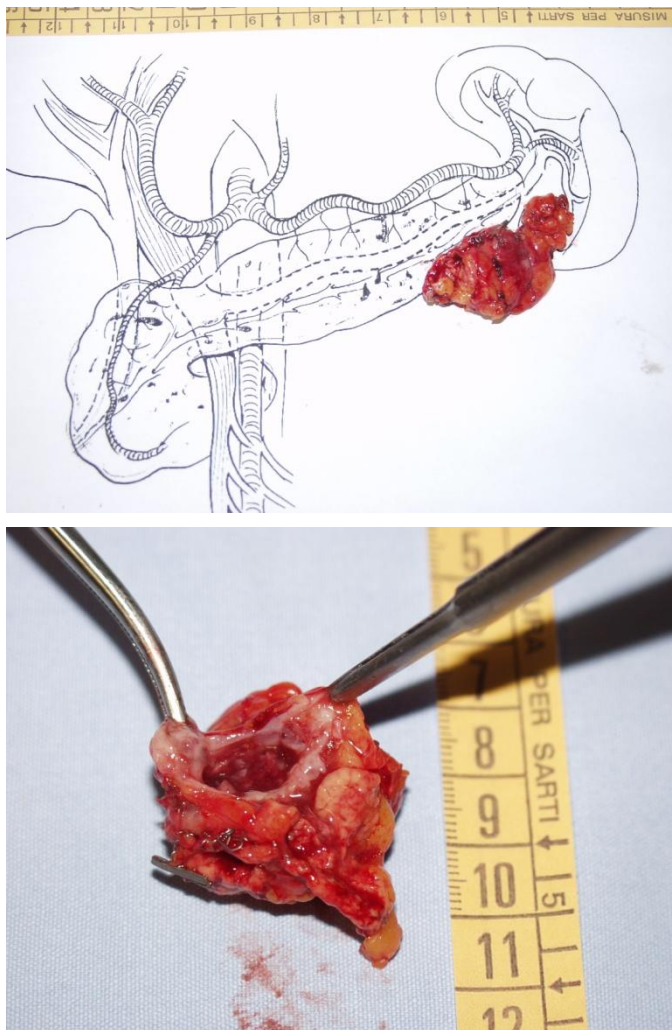


Figura 20. Pezzo chirurgico di pancreatectomia sinistra laparoscopica per BD-IPMN (tipo II). L'esame istologico rivelerà trattarsi di lesione borderline (sottotipi istologici biliopancreatico e gastrico).

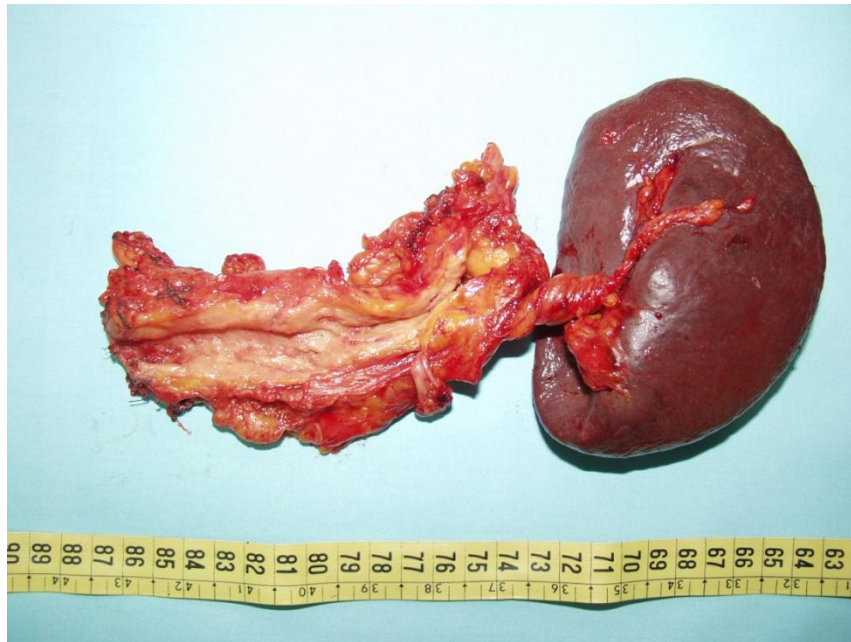


Figura 21. Pezzo chirurgico di pancreatectomia totale pylorus-preserving con splenectomia per Mix-IPMN (tipo III). Da notare il dotto di Wirsung diffusamente ectasico. L'esame istologico rivelerà trattarsi di lesione borderline.

Istologicamente si evidenziano all'interno dei dotti pancreatici, marcatamente dilatati e circondati da stroma denso e fibroso, diffuse proliferazioni papillari. Queste presentano un aspetto di tipo villosa con un sottile asse fibrovascolare rivestito da epitelio colonnare mucinoso talvolta con segni di deplezione mucipara e pseudostratificazioni. Tale epitelio è caratterizzato da nuclei basali frequentemente pseudostratificati, di forma ovale e con minimo pleomorfismo. Le mitosi non sono frequenti. Le proliferazioni villose mostrano crescita adenomatosa con gradi variabili e variamente distribuiti di displasia da lieve a severa fino al carcinoma invasivo. Pertanto, in considerazione di ciò e del fatto che le aree di displasia severa sono spesso focali, si rende necessario lo studio accurato di tutto il pezzo operatorio, al fine di non incorrere in errori diagnostici come la sottostadiazione delle neoplasie. Tutti i gradi di iperplasia papillare, dalla stratificazione pseudopapillare focale di alte cellule epiteliali alle lesioni

papillari villose, vengono osservate sia nelle immediate vicinanze che a distanza dalla neoplasia.

La maggior parte delle cellule tumorali produce mucina evidenziabile con le colorazioni istochimiche specifiche.

Il tessuto pancreatico circostante si presenta solitamente fibrotico con atrofia acinare e ciò riproduce l'aspetto di una pancreatite cronica secondaria all'ostruzione duttale ad opera della neoplasia o del muco denso (1-68-69).

All'esame microscopico l'IPMN condivide diverse caratteristiche con la neoplasia pancreatica intraepiteliale (PanIN), precursore dell'adenocarcinoma duttale; da questa tuttavia l'IPMN si distingue per il fatto che è radiologicamente e macroscopicamente visibile (laddove la PanIN è una lesione clinicamente silente, con un diametro di < 5 mm, diagnosticabile solo microscopicamente, MUC2- e con la perdita dell'oncosoppressore SMAD4/DPC4 tipica dell'adenocarcinoma duttale pancreatico), oltre che associato nel 40% dei casi a un carcinoma invasivo di tipo colloide, decisamente più indolente se confrontato con il carcinoma tubulare che solitamente origina dalla PanIN (60-79-82).

Le IPMN sono classificate dalla WHO sulla base del grado progressivamente più severo di displasia in adenoma, lesione borderline e carcinoma, in situ e invasivo (vedi Figura 22).

L'IPMN-adenoma (IPMA) mostra i caratteri morfologici tipici della displasia lieve: tutte le papille sono ben formate e presentano un sottile ma evidente asse fibrovascolare. Le papille e le ghiandole sono rivestite da cellule colonnari alte contenenti abbondanti quantità di mucina nella loro porzione apicale tra cui possono essere identificate rare cellule endocrine. Un nucleo rotondo o ovale è visibile alla base della cellula. I nuclei, regolarmente pseudostratificati, non sono solitamente ipercromatici e contengono due piccoli nucleoli. Per l'abbondante contenuto di mucina nel citoplasma il

rapporto nucleo-citoplasma è spesso più basso che nelle cellule duttali normali. Le mitosi sono più spesso assenti.

L'IPMN-borderline presenta una displasia moderata; le cellule tumorali formano papille più irregolari e allungate con asse fibrovascolare impercettibile. Le cellule sono ancora colonnari e mostrano gradi variabili di deplezione mucipara. I nuclei sono spesso di forma irregolare, lievemente ipercromatici e allungati con stratificazione atipica. Occasionalmente possono contenere un piccolo nucleolo. Il rapporto nucleo-citoplasma è maggiore che nei casi con displasia lieve. Le mitosi non sono frequenti.

L'IPMN-carcinoma (IPMC) comprende sia la displasia severa-carcinoma in situ che il carcinoma invasivo. Il tasso di trasformazione maligna dell'IPMN è stato calcolato intorno all'1%/anno (53). Le alterazioni possono essere diffuse in tutto il tumore o essere focali, riguardando solo una parte più o meno estesa del tumore stesso. In queste forme le papille, rivestite da un epitelio atipico, sono irregolari e ramificate e non sono supportate da un asse fibrovascolare; possono mostrare invece un aspetto cribriforme. Le cellule non contengono mucina o ne hanno poca, presentano un nucleo allargato con evidente nucleolo. Le mitosi sono numerose.

Il carcinoma invasivo (che si riscontra circa nel 60% dei MD-IPMN e nel 30% dei BD-IPMN) presenta, accanto ad una crescita papillare con gradi variabili di displasia, un'invasione carcinomatosa del parenchima pancreatico, focale o diffusa (63-69).

Nella nostra casistica, su 34 pazienti operati per IPMN, 4/34 (11,8%) erano adenomi, 12/34 (35,3%) erano borderline, 2/34 (5,9%) erano carcinomi in situ e 16/34 (47%) carcinomi invasivi.

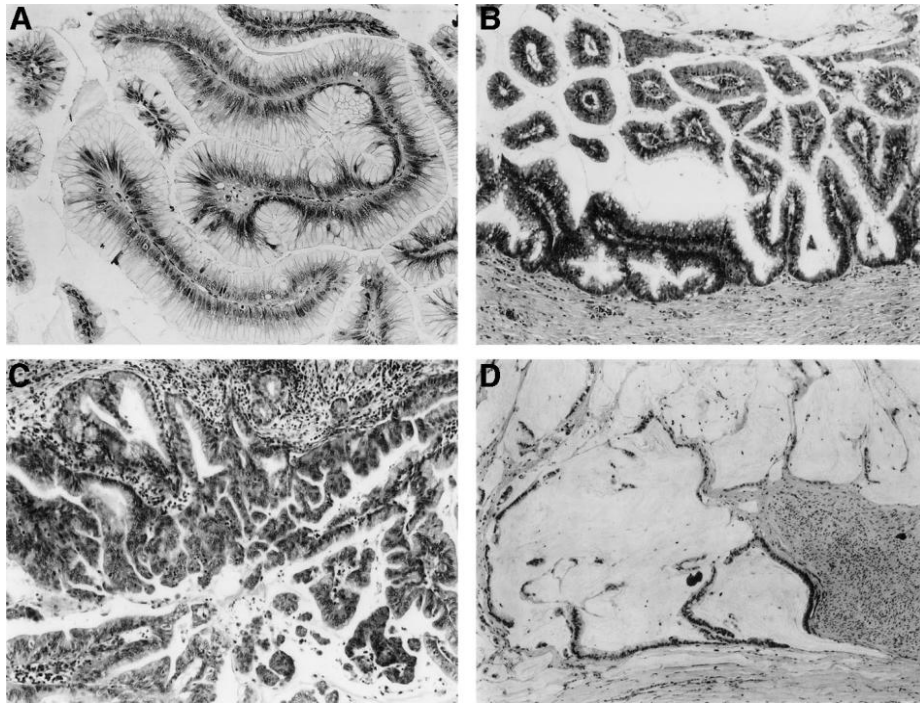


Figura 22. A) IPMN-adenoma; B) IPMN-borderline; C) IPMN-carcinoma in situ; D) IPMN-carcinoma invasivo.

Microscopicamente le IPMN mostrano diverse caratteristiche morfologiche e sono stati suddivise in vari sottotipi cellulari: il “tipo intestinale” (20%), il “tipo gastrico” (70%) e il “tipo biliopancreatico” (7%), oltre al “tipo oncocitico” (3%) (45) (vedi Figure 23-24).

Il sottotipo intestinale ha delle strutture villose ben formate, rivestite di cellule colonnari variabilmente ripiene di mucina intercalate a cellule caliciformi, che morfologicamente assomigliano molto agli adenomi villosi del colon. È il sottotipo più frequente nei MD-IPMN, nei quali è stato riscontrato nel 75% circa dei casi (7-8). I carcinomi invasivi che si sviluppano a partire dall’“intestinal type” sono per lo più carcinomi colloidali (6).

Il “gastric type”, detto anche gastrico-foveolare o null type, insorge tipicamente nei BD-IPMN ed è costituito da cellule colonnari mucipare con nuclei disposti alle basi ed un’abbondante mucina apicale. Ricorda molto la mucosa gastrica antro-pilorica ed è maggiormente associato agli adenomi: il

carcinoma insorge raramente su questo tipo di epitelio (8-77). Tuttavia quando si sviluppa un carcinoma invasivo, questo è di tipo tubulare (45).

Il “tipo biliopancreatico” è più complesso, con papille spesse che assomigliano alle neoplasie papillari dei dotti biliari. Lo stroma centrale è rivestito da cellule cuboidali che presentano nucleoli prominenti. È il tipo maggiormente associato a displasia severa (atipie cellulari e nucleari). Sembra essere il sottotipo più aggressivo, portando alla crescita di un carcinoma tubulare, a prognosi peggiore rispetto al colloide.

I sottotipi intestinale e biliopancreatico possono essere associati al tipo gastrico-foveolare in una singola lesione, ma l’associazione fra intestinale e biliopancreatico è rara (53).

Infine, il “tipo oncocitico”, da alcuni autori ritenuto entità nosologica distinta con il nome di neoplasia papillare intraduttale oncocitica (IOPN), presenta la caratteristica distintiva di avere cellule di apparenza oncocitica (con un abbondante citoplasma granulare eosinofilo ricco in mitocondri) ed un pattern papillare peculiare, costituito da papille esuberanti e con multiple ramificazioni, con rivestimento cellulare che varia da uno a cinque strati di cellule cuboidali. I nuclei contengono un nucleolo singolo e prominente. Uno degli aspetti distintivi e relativamente specifici di questa entità è la presenza di lumi intraepiteliali contenenti muco, di aspetto rotondeggiante, realizzanti un’architettura cribriforme. Carcinomi invasivi possono insorgere anche in associazione a questo istotipo anche se di solito si mantengono ben differenziati, conservando le peculiarità morfologiche appena elencate (1-53-77-79).

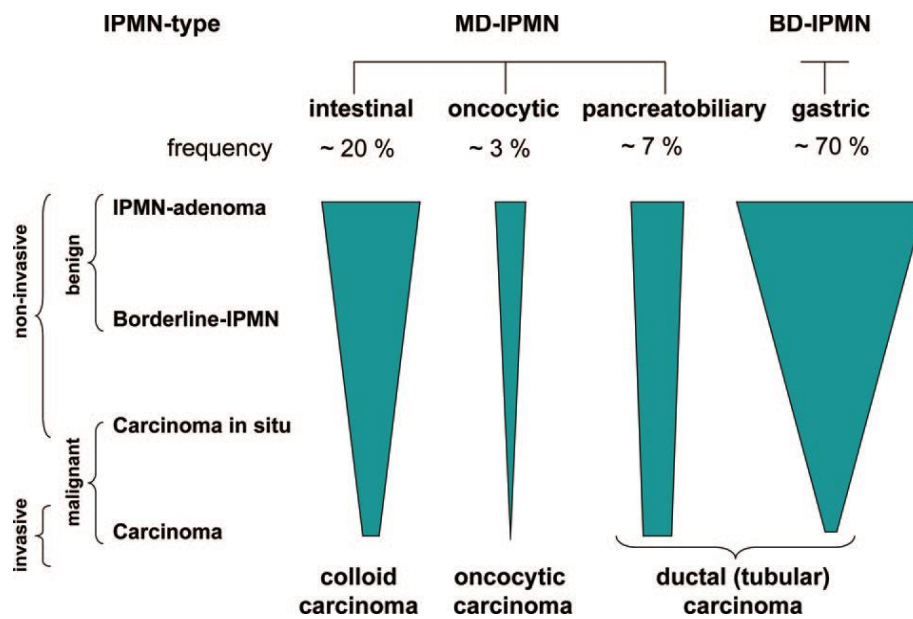


Figura 23. Sottotipi e biologia dell'IPMN.

Type	MUC expression	Prognosis	Frequency	Type of invasive carcinoma (% of cases)
Intestinal, MD-IPMN	MUC2+ MUC1- MUC5AC+ MUC6+ CDX2+	Favorable	Most common MD-IPMN	Colloid carcinoma (30-50)
Pancreatobiliary, MD-IPMN	MUC1+ MUC2- MUC5AC+ CDX2-	Poor	Rare MD-IPMN	Ductal adenocarcinoma (>50)
Gastric, BD-IPMN	MUC1- MUC2- MUC5AC+ MUC6+	Favorable	Most common IPMN	Ductal adenocarcinoma (10-30)
Oncocytic, MD-IPMN	MUC1+ MUC2+/- MUC5AC+/- MUC6+	Poor	Rare MD-IPMN	Oncocytic adenocarcinoma (?) 25% (?)

Tabella 4. Classificazione e caratteristiche dei sottotipi di IPMN. CDX2 (caudal type homeobox transcription factor 2): marcatore neoplasie d'origine intestinale.

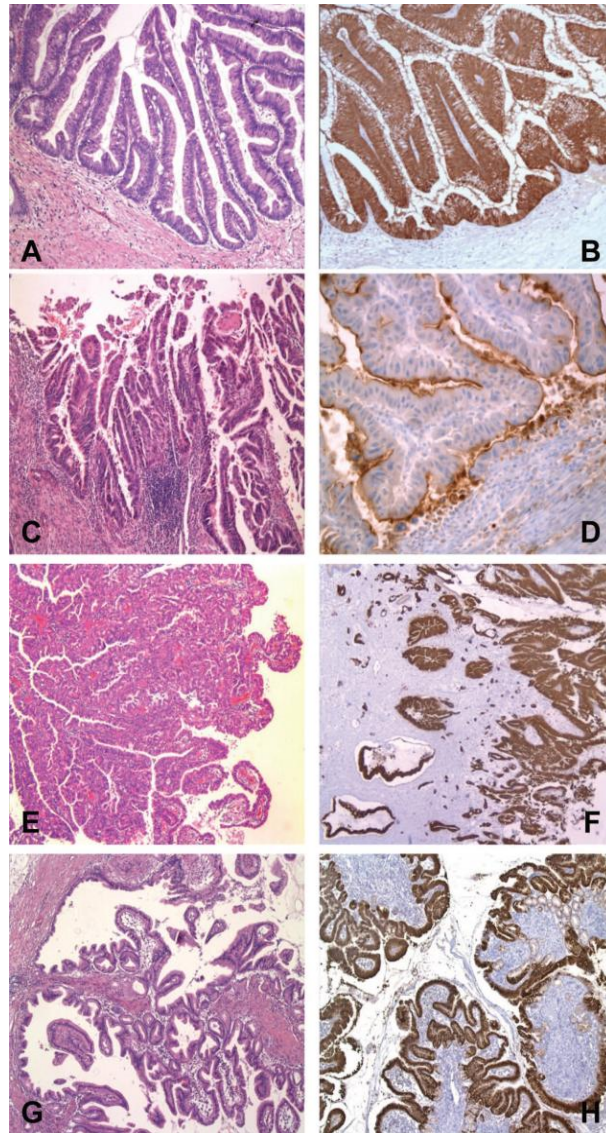


Figura 24. Sottotipi di IPMN e loro pattern di espressione di mucina: A,B) intestinale MUC2+; C,D) biliopancreatico MUC1+; E,F) oncocitico MUC5+; G,H) gastrico MUC5+.

Quattro diversi carcinomi sono descritti come derivanti da un IPMN: colloide, tubulare, mixed type e anaplastico (vedi Figura 25). Il colloide è costituito da grandi ammassi di mucina extracellulare che contengono cellule neoplastiche singole, in gruppi o in fini cordoni cellulari. Circa il 40% dei carcinomi invasivi nati da un'IPMN sono di tipo colloide (4-60). Il carcinoma tubulare, invece, ricorda l'adenocarcinoma duttale invasivo convenzionale, con ghiandole tubulari neoplastiche predominanti associate ad uno stroma desmoplastico, in assenza di laghi di muco. I pazienti affetti da quest'ultimo tipo di carcinoma mostrano una sopravvivenza a 5 anni notevolmente

peggiore se comparata con quella dei pazienti affetti da carcinoma colloide (37% vs 57%) (3-4-45). Il mixed type ha caratteristiche tipiche di entrambe i precedenti, mischiate in un unico contesto; infine l'anaplastico è un tumore totalmente indifferenziato, con aberrazioni cellulari e cromosomiche tra cui variazioni dimensionali e citoarchitetture a livello di nucleo e nucleoli, con un elevato numero di mitosi e un comportamento estremamente aggressivo (3-4).

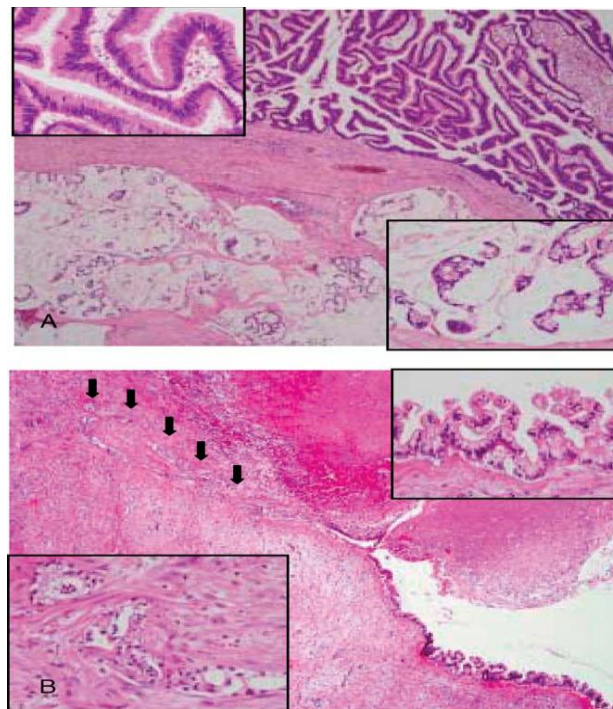


Figura 25. IPMN-carcinoma invasivo. A) Carcinoma colloide derivato da un IPMN intestinal-type. B) Carcinoma tubulare (identico all'adenocarcinoma duttale pancreatico) derivato da un IPMN gastric-type.

Allo studio immunohistochimico l'IPMN evidenzia positività per le citocheratine 7, 8, 18 e 19, la β -catenina, il CEA, il CA 19/9 e Adnab-9 (nel 25% dei casi). La maggior parte degli IPMN sono inoltre MUC7-, mentre l'espressione di MUC4, Fascina, MMP7 e DUPAN-2 correla con l'aumento della grading biologico della malattia (79).

Da un punto di vista genetico, moltissime alterazioni sono state descritte nel contesto dell'IPMN: mutazioni degli oncogeni K-ras (proteina coinvolta nel MAPK signalling), PI3K-PKB/Akt, SHH (sonic hedgehog), hTERT e LOH

(loss of heterozygosity) degli oncosoppressori p53 (compresa la cascata ATM-Chk2-p53, attivata normalmente in caso di danno al DNA al fine di consentire l'arresto del ciclo cellulare con successiva riparazione del danno o apoptosi), CDKN2A/p16/MTS1 e CDKN1C/p57KIP2. Altri geni recentemente chiamati in causa sono DUSP6 e STK11/LKB1 (gene coinvolto nella sindrome di Peutz-Jeghers). Alcuni geni (ppENK, Cyclin D2, SOCS-1 e TFPI-2) vengono silenziati mediante ipermetilazione. A questo proposito, gli IPMC invasivi tendono ad avere multipli geni legati al controllo del ciclo cellulare (p16, p73, APC), alla riparazione del DNA (MGMT e hMLH1) e all'adesione cellulare (E-caderina) ipermetilati, e questa acquisizione sequenziale di ipermetilazioni potrebbe spiegare la progressione del tumore; inoltre in questo stadio gli IPMN sembrano ipersprimere lipocalina 2, galectina 3, catepsina E, claudina 4, CXCR4, S100A4 e mesotelina (48-79). In futuro, dettagliate analisi molecolari del liquido cistico e del succo pancreatico potranno fornirci migliori informazioni diagnostiche preoperatorie, differenziando meglio fra lesioni mucinose e non, fra IPMN e TCM, ma soprattutto fra lesioni benigne e maligne (definendo il comportamento biologico e l'aggressività del neoplasia attraverso l'analisi molecolare e genomica). L'obiettivo è infatti quello di riuscire ad avere una migliore selezione dei pazienti candidati alla chirurgia attraverso dei markers prognostici affidabili. I soggetti che, in base all'analisi di questi "futuri" markers, risultassero portatori di una neoplasia chiaramente benigna, potrebbero essere infatti selezionati per un management minimamente invasivo come il lavaggio EUS-guidato con etanolo o chemioterapici della lesione cistica (49).

Recentemente sono stati inoltre individuati due micro RNA (miR-155 e miR-21) iperespressi nell'IPMN rispetto a quanto avviene nelle cellule dei dotti normali, indicando un loro ruolo nella storia naturale di questa neoplasia (45).

Inoltre, l'azione della telomerasi e modificazioni nell'espressione di PCNA, VEGF e MMP-7 sembrano svolgere un ruolo nella progressione da forme benigne a maligne (69).

Sono stati riscontrati numerosi e variabili patterns di espressione dei geni per le mucine (vedi Tabella 4) (45). Le mucine sono una famiglia eterogenea di glicoproteine, alcune localizzate nella membrana cellulare, altre sintetizzate per essere immagazzinate in granuli secretori ed escrete. MUC1 è stato considerato un marker di aggressività fenotipica ed è infatti presente uniformemente nell'adenocarcinoma duttale infiltrante. MUC2, invece, è un tipo di mucina secretoria prodotta quasi esclusivamente dalle goblet cells intestinali con la funzione di barriera protettiva dell'epitelio, ed è considerata un marker di comportamento biologico più indolente. La maggior parte delle IPMN-tipo intestinale esprimono MUC2 e l'homeobox protein CDX2 (un marker di differenziazione intestinale) ma non MUC1, mentre la maggior parte delle IPMN-tipo biliopancreatico presentano MUC1 ma non MUC2 (6-45-53). Inoltre IPMN MUC1-positivi sono associati a carcinoma tubulare, con prognosi peggiore rispetto ai MUC2-positivi associati solitamente con il carcinoma colloide (9-10-45-53).

Per quanto riguarda la storia naturale, durante il recente (2010) simposio dell'ASCO (American Society of Clinical Oncology) sui tumori gastrointestinali, si è posta attenzione al processo biologico che porta alla formazione di un'IPMN maligna, cercando di individuarne possibili markers citologici o genetici (11). Si è quindi abbozzata una sorta di catena evolutiva delle IPMN, partendo dal tessuto pancreatico normale fino ad arrivare al carcinoma.

La prima tappa è rappresentata dall'esposizione del pancreas ad un insulto che può essere di tipo infiammatorio, a seguito di una pancreatite, o di tipo tossico, da parte di radicali liberi endogeni o esogeni. In alcune famiglie,

inoltre, potrebbe essere presente una maggiore suscettibilità a questi insulti, che in ultima analisi porta a mutazioni genetiche e fenotipiche cellulari. Le modificazioni fenotipiche possono portare le cellule duttali a due distinti percorsi differenziativi: verso il tumore cistico mucinoso (TCM) o verso l'IPMN. In quest'ultimo caso, mentre si sviluppa la metaplasia, si sommano variazioni nella normale funzione duttale, fino alla possibile formazione di cisti. Queste cisti inducono infiammazione locale mediante il rilascio di citochine, quantificabili mediante un esame del liquido cistico. In questa fase, sembra che una quota bassa di citochine prodotte e di infiltrazione da parte dei linfociti B CD4+/CD25+/FoxP3+, siano predittori di un decorso benigno e indolente, portando la progressione in una fase di stallo e mantenendo il tumore in una fase quiescente. Quando invece le condizioni di infiammazione e di insulto biologico si fanno croniche, il tumore inizia la produzione di cloni di cellule potenzialmente maligne o metastatiche. Il normale assetto immunologico del paziente è tuttavia ancora in grado di costituire uno scudo protettivo, grazie al reclutamento di cellule T CD4+/CD25+ che, ritrovate nel sangue periferico, favoriscono la lotta al tumore. Con il passare del tempo però, l'instabilità genomica delle cellule tumorali può portare alla nascita di cloni con potenziale maligno ulteriormente aumentato, esitando nella comparsa all'interno dell'IPMN di alcune zone di carcinoma in situ o invasivo.

Questo schema evolutivo non chiarisce ancora le modalità e i tempi con cui la progressione maligna si manifesta, né tantomeno tiene conto delle diverse tipologie anatomiche e istologiche di IPMN. Si è però arrivati a confermare parzialmente l'idea diffusa che le IPMN progrediscono da adenomi a carcinomi invasivi in modo analogo a quello dei polipi adenomatosi del colon. Questo concetto è finora supportato dai reperti istologici, in cui vari gradi di displasia spesso coesistono nello stesso tumore, e dall'osservazione clinica, che mostra come i pazienti più anziani siano a rischio maggiore di sviluppare

un carcinoma invasivo (45% nei pazienti con meno di 60 anni; 73% nei pazienti over 60) (12-13).

L'evoluzione maligna, come già detto in precedenza, è stata poi osservata più frequentemente in pazienti con MD-IPMN (circa 70%) rispetto a quelli con BD-IPMN (circa 25%) (5).

Il meccanismo e il rischio di progressione maligna sembrano dunque essere intrinsecamente connessi ai diversi tipi morfologici di IPMN, anche se a tutt'oggi non si è ancora capito effettivamente come questo avvenga.

6.2 Clinica

La clinica delle IPMN sembra seguirne l'andamento biologico. La fase asintomatica rispecchia la benignità del tumore nella maggioranza dei casi. Le fasi successive invece, sintomatiche, sembrano correlare con un viraggio della neoplasia verso la malignità.

Circa il 30% dei pazienti con IPMN è asintomatico (soprattutto i BD-IPMN): in questi casi la neoplasia viene di solito riscontrata incidentalmente come una cisti pancreatica durante un'ecografia o una TC effettuate per altri motivi (14-15). L'assenza di sintomi tuttavia, non può essere considerato un marker affidabile di benignità (in particolare per gli IPMN tipo I e III), poiché alcuni studi hanno mostrato come fino ad un 40% di pazienti con IPMN maligno risultino asintomatici (5-14-15-16-17-56).

Nei casi sintomatici, i pazienti si presentano con manifestazioni cliniche riferibili ad una pancreatite cronica. La sintomatologia più spesso è caratterizzata da dolori epigastrici (50-70%), eventualmente irradiati posteriormente alla regione dorso-lombare e da episodi di iperamilasemia. Il 20% circa dei pazienti ha una storia di pancreatite acuta e può inoltre pazienti sviluppare un'insufficienza pancreatica con steatorrea e diabete, dovuta alla cronica e progressiva ostruzione dei dotti pancreatici da parte della mucina.

Altro sintomo rilevabile in presenza di IPMN è l'ittero colestatico secondario all'ostruzione della via biliare ad opera o del tumore o della mucina (3-4-18-19-20-45-67) (vedi Tabella 5).

La perdita di peso ha due differenti meccanismi patogenetici in base allo stadio della malattia: in uno stadio precoce l'iperproduzione di mucina ostruisce i dotti ed impedisce la normale secrezione pancreatica, provocando dolore ai pasti e portando dunque il paziente ad evitare i pasti per evitare il dolore. In stadio più avanzato la perdita di peso è dovuta soprattutto a tutti quei fattori neoplastici responsabili della cachessia (69).

La perdita di peso, l'ittero, il dolore e il diabete sembrano essere i sintomi maggiormente associati a malattia invasiva (56).

Study	Patients <i>N</i>	No symptoms %	Pain %	Jaundice %	Weight loss %	Nausea/ vomiting %	Pancreatitis %	Diabetes mellitus %
Nagai et al. (2008)	72	43	35	8	22	-	13	29
Salvia et al. (2004)	136		52	17	29	14	13	-
Niedergethmann et al (2008)	97		43	30	32	-	-	38
Schmidt et al. (2007)	150	7	79	12	32	38	43	19
Wang et al. (2005)	57	22	56	18	32	16	32	39
Wang et al. (2005)	100	8	78	16	30		36	16

Tabella 5. Sintomi e segni clinici di IPMN.

6.3 Diagnosi

La diagnosi di IPMN è solitamente il risultato dell'integrazione di tecniche di imaging diverse (vedi Figura 34). All'imaging le IPMN appaiono più spesso come masse policistiche, irregolari e mal demarcate (aspetto che le differenzia dai TCM) (67).

Le due sfide più importanti nella caratterizzazione delle IPMN sono la distinzione tra IPMN tipo II e IPMN tipo I-III e l'individuazione di indicatori prognostici di malignità.

In passato la diagnosi era tradizionalmente affidata all'ERCP, che mostrava la cosiddetta "triade di Ohashi": ampolla di Vater rigonfia e sporgente, secrezione di mucina, dotto di Wirsung dilatato (52).

Per quel 30% di lesioni asintomatiche, sempre più spesso la prima diagnosi di IPMN o di sospetta IPMN è data dall'ecografia (US) addominale. La visualizzazione con essa di una cisti pancreatica, pone poi problemi di diagnosi differenziale da affrontare con tecniche più appropriate. I due esami di imaging certamente più sensibili e specifici, alla luce di numerosi studi in letteratura, sono la TC e la colangio-Wirsung RM, che permettono un'accuratezza diagnostica molto alta e la visualizzazione di caratteristiche peculiari della patologia. Con queste tecniche i MD-IPMN sono diagnosticati con dilatazione del Wirsung maggiore di 10 mm, contenente mucina; i BD-IPMN appaiono invece come un raggruppamento a grappolo di cisti che, per definizione, devono risultare comunicanti con il dotto pancreatico principale, non dilatato (21-56).

Inoltre, il dosaggio sierico di alcuni markers neoplastici, in particolar modo il CEA e il CA19/9, possono risultare talvolta aumentati anche se, di solito, in maniera modesta.

L'*ecografia* può mostrare una dilatazione cistica diffusa o segmentaria del dotto pancreatico principale o dei dotti secondari. Le lesioni cistiche, di grandezza variabile, possono essere uniloculari o multiloculari. Al loro interno possono essere talvolta rilevate lesioni polipoidi espressione delle proiezioni papillari o dei tappi di muco. Tuttavia l'ECO, pur essendo una tecnica di rapido utilizzo e poco costosa, è operatore-dipendente e limitata dall'impossibilità di visualizzare l'intero pancreas e di caratterizzare le masse cistiche (soprattutto per la presenza di gas intestinali) (63).

La *TC spirale addominale* mostra anomalie duttali nel 97% dei pazienti con IPMN (vedi Figure 26-27) (22). La tipica immagine è quella di una massa lobulata, mal definita e policistica, con associata dilatazione del dotto

pancreatico principale o dei dotti secondari (56). Dilatazione diffusa o segmentaria del dotto pancreatico principale pone il sospetto diagnostico di MD-IPMN. La sensibilità per i BD-IPMN è molto alta, anche se alcune lesioni possono non presentare il classico raggruppamento di cisti “grape-like” e la netta e ben riconoscibile comunicazione con il dotto di Wirsung. Per quanto riguarda i Mixed type, questi avranno gli aspetti degli altri due, sommati.

Alcuni studi hanno sottolineato come la TC possa riuscire a visualizzare alcune caratteristiche del tumore indicative di malignità, ovvero: rigonfiamento della papilla di Vater, presenza di zone solide invece che cistiche, contenuti cistici intraluminali calcificati o attenuati, cisti morfologicamente eterogenee e settate, invasione loco-regionale, dilatazione del dotto pancreatico principale e gettoni solidi murali endocistici (22-23-24-55).

Inoltre la TC può fornirci immagini che testimoniano l’invasività del tumore, come la dilatazione della via biliare principale (VBP), aree parenchimali circostanti ad attenuazione anormale, invasione locale e vascolare, oltre alla presenza di metastasi epatiche (25).

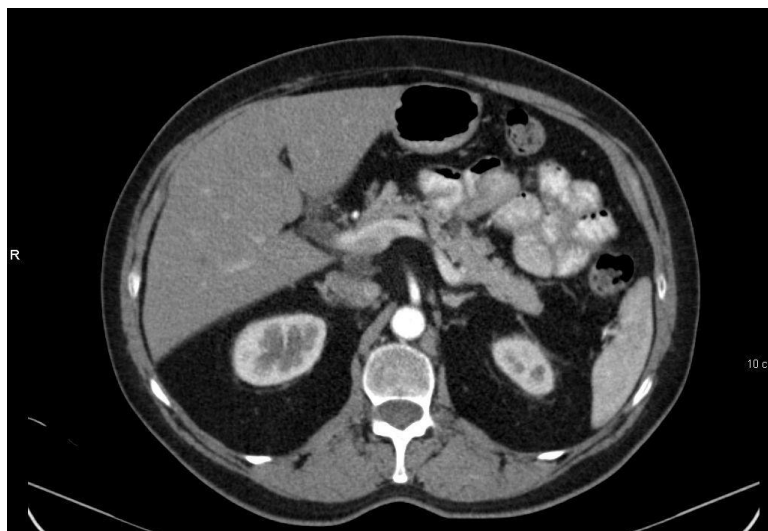


Figura 26. La TC con m.d.c. mostra una lesione focale ipodensa a livello della testa-processo uncinato del pancreas (Ø 2cm). A livello del margine anteriore del corpo si apprezza una seconda lesione ipodensa (Ø 1cm). Entrambe le lesioni non mostravano enhancement significativo alla somministrazione del m.d.c. La diagnosi istologica definitiva dopo DCP secondo Traverso-Longmire era di IPMN tipo II (borderline).

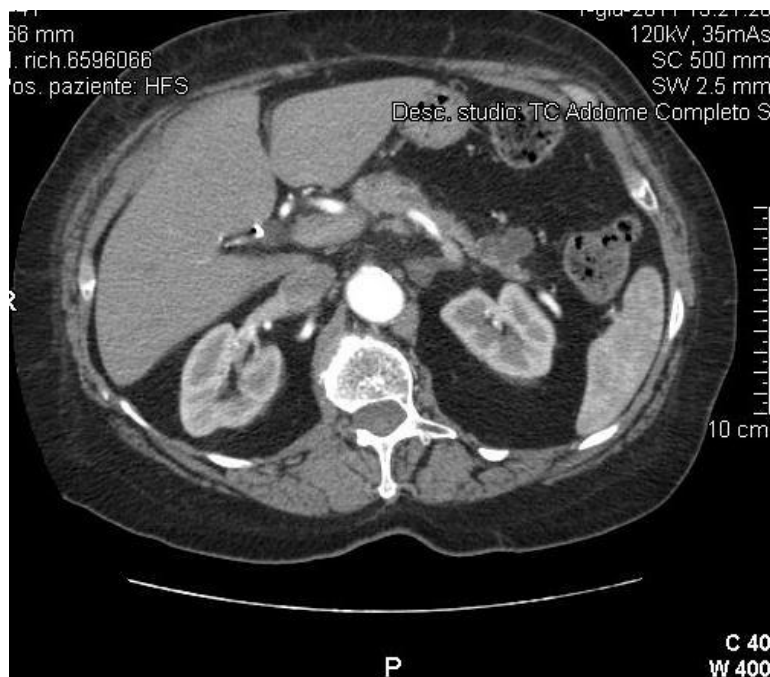


Figura 27. La TC con m.d.c. mostra a livello del terzo distale del corpo pancreatico una lesione ipodensa (20x 30 mm) a prevalente sviluppo esofitico sul profilo antero-superiore della ghiandola. La diagnosi istologica definitiva dopo pancreasectomia subtotale con splenectomia era di IPMN tipo III (carcinoma invasivo).

La *colangio-Wirsung RM* è una tecnica eccellente nel mostrare l'architettura duttale pancreatico, delineare e descrivere le lesioni cistiche e definire l'estensione tumorale; numerosi autori ne raccomandano l'utilizzo per un management ottimale del paziente con IPMN, avendo questa tecnica, soprattutto nelle immagini T2-weighted, mostrato performance diagnostiche superiori rispetto alla TC (accuratezza dell'80% per i MD-IPMN e del 100% per i BD-IPMN) (26-27-53-72).

Questa metodica risulta infatti più accurata della TC e dell'EUS nell'identificazione e visualizzazione della comunicazione tra BD-IPMN e dotto di Wirsung soprattutto in tumori molto piccoli, mentre per quanto riguarda il riconoscimento di caratteristiche di malignità le due tecniche sembrano sovrapponibili (vedi Figure 28-29-30) (28-29-53-62).

La sensibilità, specificità e accuratezza totali della CW-RM nella diagnosi di IPMN maligni sono del 70%, 92% e 80%, rispettivamente (30). L'infusione

endovenosa di secretina prima dell'esecuzione dell'esame migliora la qualità dello studio poiché, stimolando la secrezione esocrina pancreatica, incrementa la possibilità di una buona visualizzazione dei dotti.

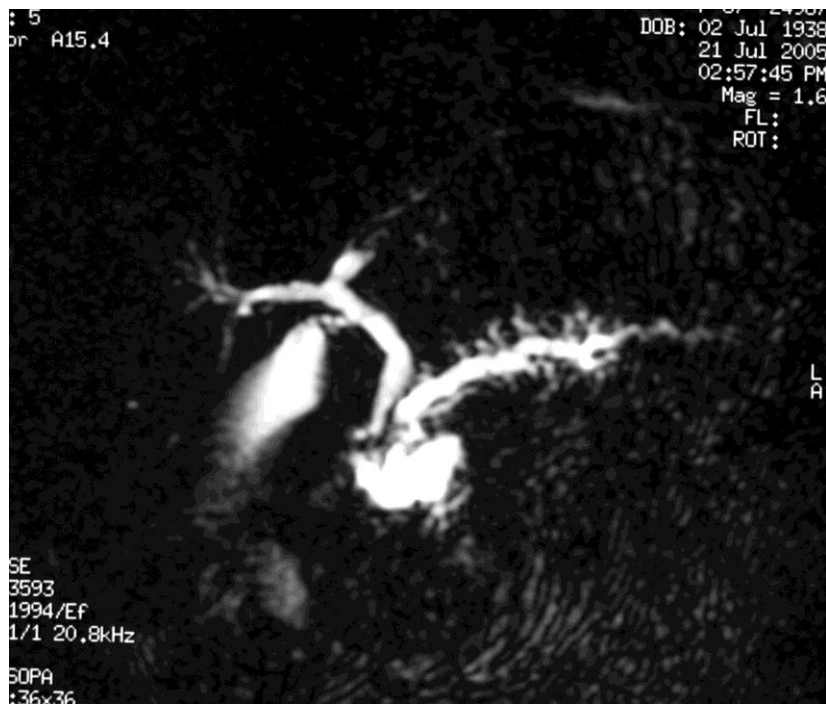


Figura 28. CW-RM in paziente affetto da IPMN tipo I. L'esame istologico definitivo dopo DCP secondo Traverso-Longmire rivelerà trattarsi di lesione borderline.

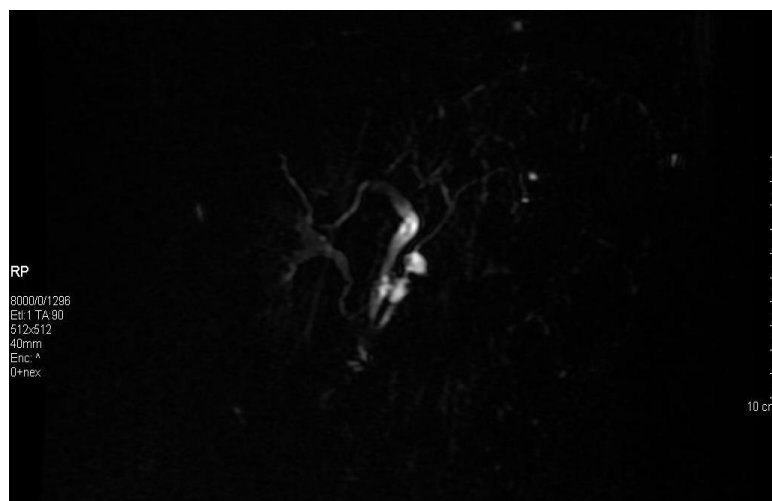


Figura 29. La CW-RM mostra a livello della testa del pancreas due formazioni fluide, di pertinenza dei dotti secondari (IPMN tipo II), entrambe di \varnothing 1,4 cm, pluriconcamerate, munite di sottile colletto di connessione con il dotto di Wirsung. L'esame istologico definitivo dopo DCP secondo Traverso-Longmire rivelerà trattarsi di carcinoma in situ.

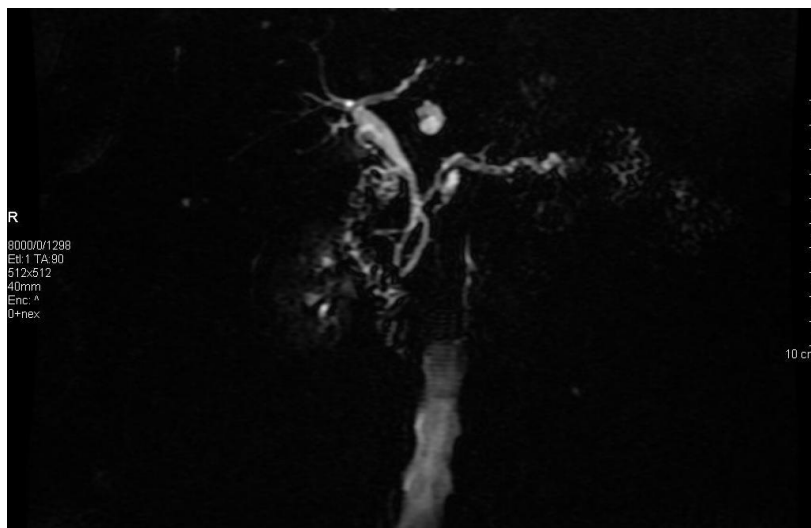


Figura 30. La CW-RM mostra formazione fluida di pertinenza di un dotto pancreatico secondario al passaggio tra istmo e corpo (\varnothing 1,5 cm). La lesione è in connessione mediante peduncolo con il dotto di Wirsung, che appare diffusamente ectasico (5 mm) e con multipli difetti di riempimento endoluminali (IPMN tipo III). L'esame istologico definitivo dopo pancreasectomia sinistra spleen-preserving rivelava trattarsi di lesione borderline.

L'*ecoendoscopia (EUS)* negli anni è diventata una delle tecniche di riferimento sia per la diagnosi differenziale tra IMPN e altri tumori cistici, che per quella fra IMPN benigne e maligne (vedi Figura 31-32). Si è infatti dimostrato un esame molto valido per confermare la dilatazione del dotto pancreatico, valutare eventuali proiezioni papillari del tumore e visualizzare i gettoni solidi endotumorali, tutti indicatori di malignità (5-31). Pur essendo una tecnica utile e accurata nella determinazione del tipo e dell'estensione del tumore, presenta lo svantaggio di essere invasiva, di avere “angoli morti” e di non fornire un'eventuale mappa visuale che possa guidare il chirurgo nelle valutazioni e nell'eventuale pianificazione preoperatoria (29).

Recentemente uno studio ha evidenziato che il livello medio (pg/ μ l) di PGE-2 nel liquido cistico (prelevato tramite EUS-FNA, ERCP o intraoperatoriamente) nell'IPMN (2.2 +/- 6) è maggiore che nei TCM (0.2 +/- 0.1) con p value < 0.05, e che questo correla anche con il grado di displasia della lesione (53).

Numerosi studi si sono proposti di valutare accuratezza, sensibilità e specificità di questa metodica principalmente per quanto riguarda la capacità di distinzione tra IPMN benigne e maligne. Uno studio retrospettivo del 2001 (Kubo e colleghi) descrive un'importante funzione e particolarità dell'EUS: la capacità di calcolare esattamente la grandezza dei gettoni solidi endocistici. Prendendo come cut-off 10 mm, gettoni maggiori o uguali al centimetro erano stati riscontrati nel 78% dei pazienti con tumore maligno, ma solo nell'1% dei pazienti con tumore benigno, risultando statisticamente significativo nella predizione di malignità (32).

Questa è una differenza molto importante rispetto alla TC e alla RM, le quali possono solamente visualizzare i gettoni murali come localizzati aumenti di densità in un'area della cisti, senza differenziare né descrivere nel dettaglio la morfologia del gettone stesso. Un altro studio del 2009 (Ohno e colleghi) valutava appunto la capacità dell'EUS nel visualizzare la morfologia dei gettoni endoluminali (33). Questi erano stati suddivisi in quattro tipi secondo la morfologia: tipo I (micro-gettoni protrudenti dalla parete cistica o dall'epitelio del dotto principale), tipo II (gettoni polipoidi), tipo III (gettoni papillari, formanti una struttura simil-villosa), tipo IV (gettoni invasivi con sconfinamento della base della struttura villosa all'interno del parenchima pancreatico). Si cercava quindi una correlazione tra tipologia di gettone e istologia e malignità tumorale. I risultati evidenziavano che la presenza di gettoni di tipo III/IV correlava in modo statisticamente significativo con la probabilità e il grado di malignità della neoplasia.

Il teorico svantaggio di questa tecnica di essere invasiva, può talvolta trasformarsi in un vantaggio per la possibilità di eseguire una Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) con analisi citologica e di alcuni markers (mucina, CEA, amilasi, K-ras e p53 ad esempio). La mucina, infatti, se presente nell'aspirato della cisti, è molto utile nella diagnosi di IPMN. Un importante studio ha dimostrato inoltre che la presenza nel liquido cistico di

concentrazioni di CEA superiori ai 192ng/ml ha una sensibilità di circa l'80% nel distinguere tra tumori mucinosi e non (34).

L'accuratezza dell'esame citologico del liquido delle cisti è solo del 59%, ma può essere diagnostico quando globet cells produttrici di mucina, organizzate in aggregati papillari, vengono identificate all'interno di muco spesso e viscoso (35-36). Frammenti papillari, chiarificazione paranucleare, clusters di atipia, ipercellularità, necrosi e infiammazione possono essere indicatori di malignità (37).

Alla tecnica di EUS-FNA può inoltre associarsi una biopsia guidata di componenti solide nell'ambito del tumore, di cruciale importanza per la definizione istologica preoperatoria.

Nel complesso l'EUS-FNA mostra una sensibilità compresa tra il 68 e il 91% ed un'accuratezza diagnostica di circa l'85% nel descrivere IPMN maligne (19-31-38-39).

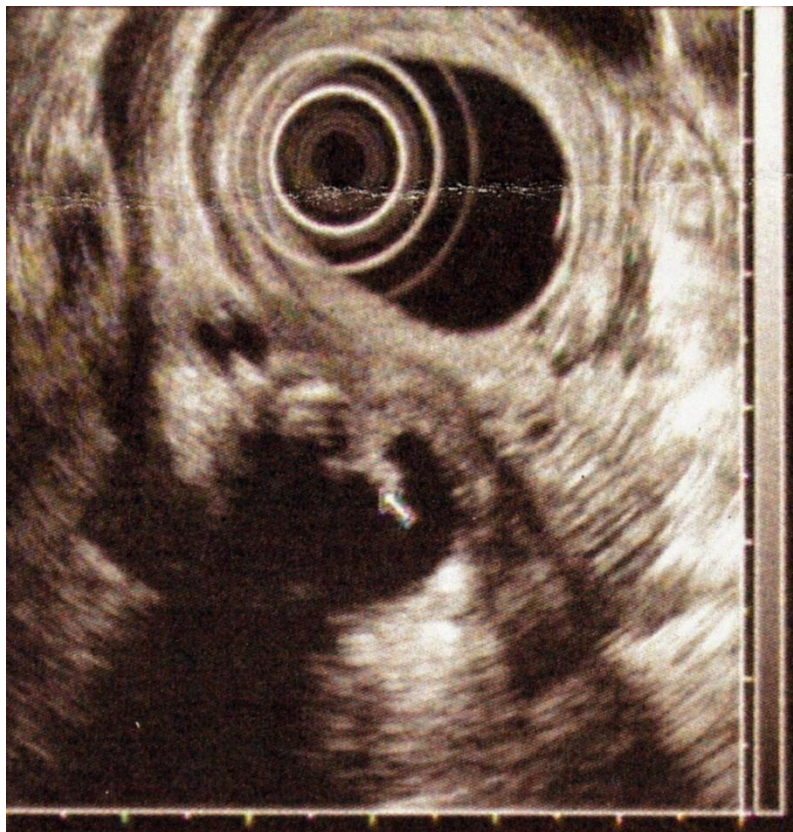


Figura 31. EUS, IPMN tipo I con proiezioni papillari intracistiche.



Figura 32. EUS-FNA di BD-IPMN della testa del pancreas.

L'ERCP non è usata di routine nella diagnosi di IPMN (soppiantata dall'avvento della CW-RM che non espone il paziente al rischio di pancreatite iatrogena), ma può essere utile per evidenziarne alcune caratteristiche (quasi patognomiche, aspetto a “fish mouth” della papilla duodenale maggiore, vedi Figura 33) quali difetti di riempimento e dilatazioni duttali, un'ampolla di Vater allargata da cui fuoriesce materiale mucoso nei MD-IPMN (solo nel 30% dei casi) e la comunicazione tra dotto pancreatico principale e cisti nei BD-IPMN (19-38-53-55-63-80). L'ERCP conserva un ruolo dal punto di vista interventistico, nel caso si renda necessaria una decompressione della via biliare con sfinterotomia e inserimento di uno stent per risolvere l'ittero ostruttivo eventualmente provocato dalla compressione della neoplasia cistica (53).

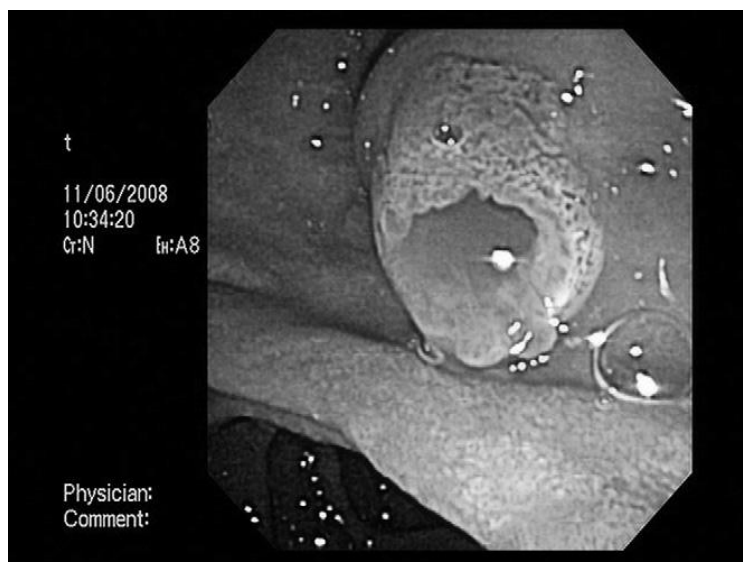


Figura 33. ERCP in corso di IPMN. Vista della papilla di Vater allargata da cui fuoriesce materiale mucoso.

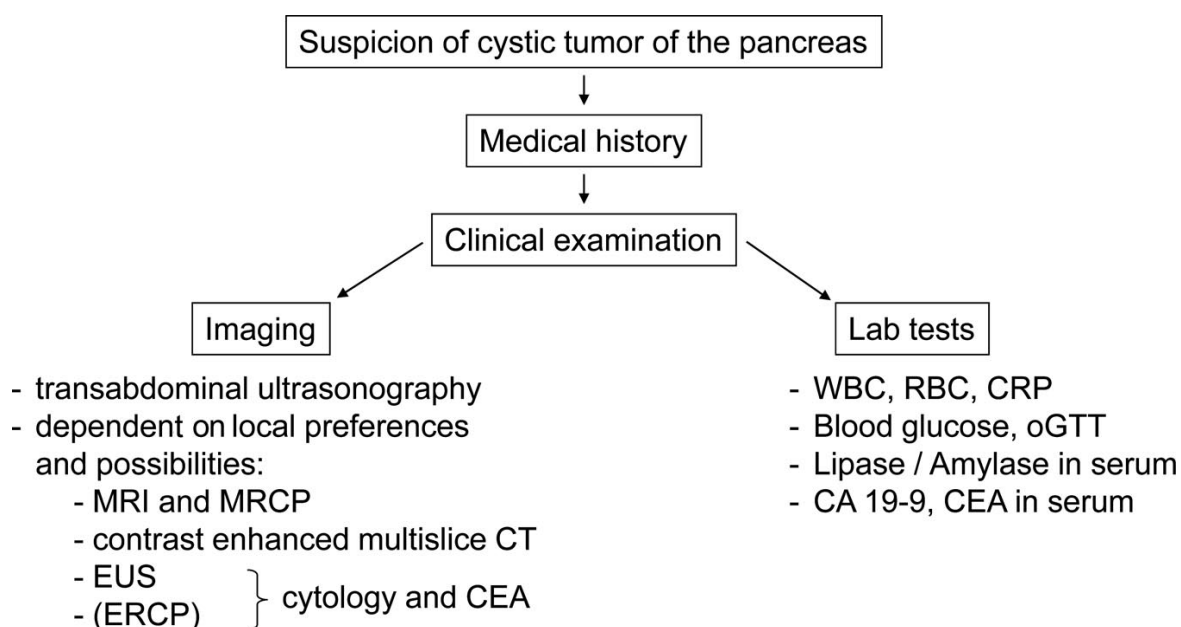


Figura 34. Algoritmo diagnostico per sospetta IPMN (45).

La *pancreatoscopia perorale (POPS)* e l'*ecografia intraduttale (IUS)* sono infine modalità diagnostiche emergenti che potrebbero risultare utili e divenire routinarie nel futuro (vedi Figura 35-36). Esse rappresentano l'evoluzione dell'EUS e dell'ERCP e consistono nell'inserimento all'interno del dotto di Wirsung e, idealmente, nelle sue ramificazioni, di finissimi cateteri o endoscopi (1,5-3,5 mm di diametro) che consentono come grande vantaggio diagnostico il fatto di poter direttamente visualizzare la superficie

mucosa del sistema duttale. In uno studio del 2002, la combinazione di queste due ultime tecniche ha mostrato una sensibilità del 91% e una specificità dell'82% nel differenziare le lesioni benigne dalle maligne (74).

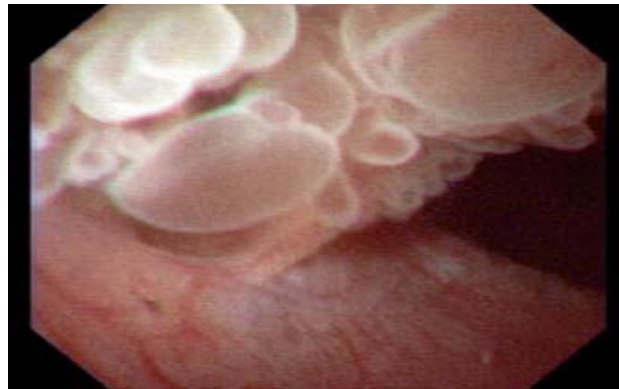


Figura 35. Aspetto “fish egg-like” di un MD-IPMN alla pancreascopia perorale (POPS).

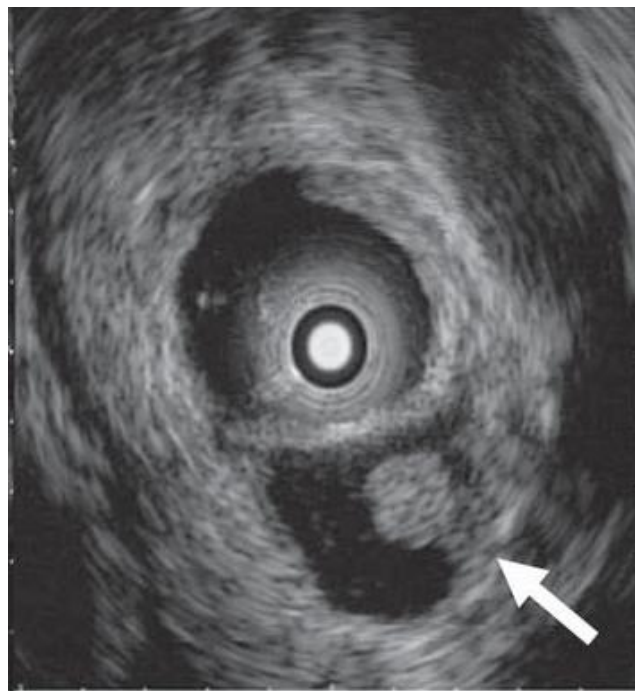


Figura 36. L'ecografia intraduttale (IUS) mostra un nodulo murale in un BD-IPMN della testa del pancreas.

In conclusione, gli obiettivi, spesso difficilmente raggiungibili, della diagnosi preoperatoria sono la differenziazione di un'IPMN da un'altra neoplasia (TCS, TCM) o lesione cistica, la distinzione fra MD-IPMN e BD-IPMN e l'identificazione di quei parametri associati ad un rischio maggiore di malignità, ovvero: presenza di sintomi (soprattutto ittero, steatorrea e nuova

insorgenza o peggioramento di diabete); diametro della lesione cistica > 3 cm; presenza di noduli (specie se > 3-5 mm), ispessimenti di parete o proiezioni papillari; dilatazione del dotto pancreatico principale > 1 cm o difetti di riempimento; calcificazioni intraluminali; livelli di CEA nel succo pancreatico molto elevati (vedi Tabella 6) (52-53-56-67-69).

6.4 Terapia chirurgica

Una volta stabilita la diagnosi, le successive decisioni chirurgiche per il management dell'IPMN si basano principalmente sulla potenzialità maligna della neoplasia (vedi Figura 37). Solitamente, poiché i MD-IPMN e i Mix-IPMN hanno un rischio significativo di evolvere verso forme maligne (70% circa), in un periodo di tempo peraltro non ancora riportato con certezza in letteratura, e poiché nessuna combinazione di tecniche diagnostiche è in grado di evidenziare l'invasività o meno della neoplasia preoperatoriamente, la terapia chirurgica resettiva è il trattamento di scelta. Per questi due tipi dunque, la decisione si basa unicamente sugli esami di imaging, senza riguardo alla presenza o assenza di sintomi, e i pazienti vengono inviati alla chirurgia in assenza di controindicazioni di carattere medico. Per quanto riguarda invece i BD-IPMN, la decisione d'intervenire chirurgicamente piuttosto che eseguire un attento follow-up è basata su determinati fattori che predicono l'eventuale comportamento maligno (vedi paragrafo 7.4.2).

Author, year	Number of patients	Clinical, imaging or cyst fluid characteristics
Murakami, 2007	62	<u>MPD > 6 mm</u> , fluid cytology-malignant cells
Allen, 2006	67	<u>Size > 3 cm</u> , solid component, ductal dilatation
Goh, 2006	344	<u>Size > 3cm</u>
Salvia, 2004	140	Jaundice, diabetes
Matsumoto, 2003	57	<u>Mural nodule</u> , <u>size > 3 cm</u> (branch duct)
Bernard, 2002	53	<u>Size > 3 cm</u> (branch duct), <u>MPD > 15 mm</u> , <u>mural nodules</u>
Bassi, 2002	157	> 2 of 3 serum tumor markers elevated (<u>CEA</u> > 5 ng/dl, CA19-9, CA125)
Shima, 2000	34	<u>Size > 3 cm</u> , <u>MPD > 5 mm</u> , <u>mural nodules</u> , enlarged papillary orifice
Sugiyama, 1998	41	<u>Size > 3 cm</u> (branch duct), <u>MPD > 15 mm</u> , <u>mural nodules</u>

Tabella 6. La tabella riporta i fattori più comuni che sono stati associati a malignità nell'IPMN (65).

Le tecniche chirurgiche usate sono sostanzialmente le stesse degli altri tumori del pancreas, basandosi principalmente su sede ed estensione del tumore all'interno della ghiandola. Può essere d'aiuto nella decisione della tecnica e dell'estensione della resezione il pattern morfologico della dilatazione duttale, poiché ci offre indicazioni circa la localizzazione e il tipo tumorale.

Quattro tipi di patterns sono riconoscibili: ectasia diffusa del dotto pancreatico principale, ectasia segmentaria del dotto principale, ectasia di una branca secondaria, cisti multifocali comunicanti con il dotto principale (40-41-73).

L'ectasia diffusa del dotto pancreatico principale può essere dovuta a ostruzione per la crescita neoplastica, produzione di muco da parte di un tumore della testa o ad una neoplasia che coinvolge diffusamente tutto il dotto. La tecnica più indicata in questo caso è la duodenocefalopancreasectomia (DCP), anche se l'analisi in estemporanea dei margini di resezione può talvolta costringere il chirurgo a resezioni più estese delle ghiandola, fino alla pancreasectomia totale.

L'ectasia segmentale invece, di solito coinvolge il corpo e la coda. È quindi preferita una pancreasectomia distale spleen-preserving o con splenectomia, sempre però accompagnata da un esame istologico intraoperatorio della trancia di sezione.

L'ectasia dei dotti secondari è più spesso riscontrabile nella testa o nel processo uncinato ed è il pattern che causa la maggiore incertezza diagnostico-operatoria. Spesso è infatti presente in soggetti asintomatici per cui si impone un'attenta riflessione preoperatoria mirata a decidere se inviare il paziente a un intervento impegnativo ed invalidante come la duodenocefalopancreasectomia. Altro problema è che pseudocisti, cisti semplici e cistoadenomi sierosi possono apparire simili all'imaging, così che spesso è necessaria una ricerca di indicatori di malignità attraverso l'ausilio dell'EUS e dell'esame citologico del liquido cistico (FNA).

Il quarto pattern è indicatore di una malattia diffusa a tutto il pancreas e solitamente richiede una pancreasectomia totale.

Estremamente importante, inoltre, è l'esame estemporaneo della trancia di sezione per valutare il coinvolgimento dei margini. Le attuali evidenze, tuttavia, suggeriscono che non c'è necessità di resezione aggiuntiva nel caso di margine R1 contenente tracce di adenoma o tumore borderline, in quanto il tasso di recidiva non sembra esserne significativamente influenzato (5-67).

Bisogna infatti ricordare che la negatività dei margini non assicura l'assenza di cellule neoplastiche nel rimanente pancreas; come già detto, gli IPMN possono essere multifocali e possono dunque esserci "skip lesions" interposte a tessuto pancreatico sano (5).

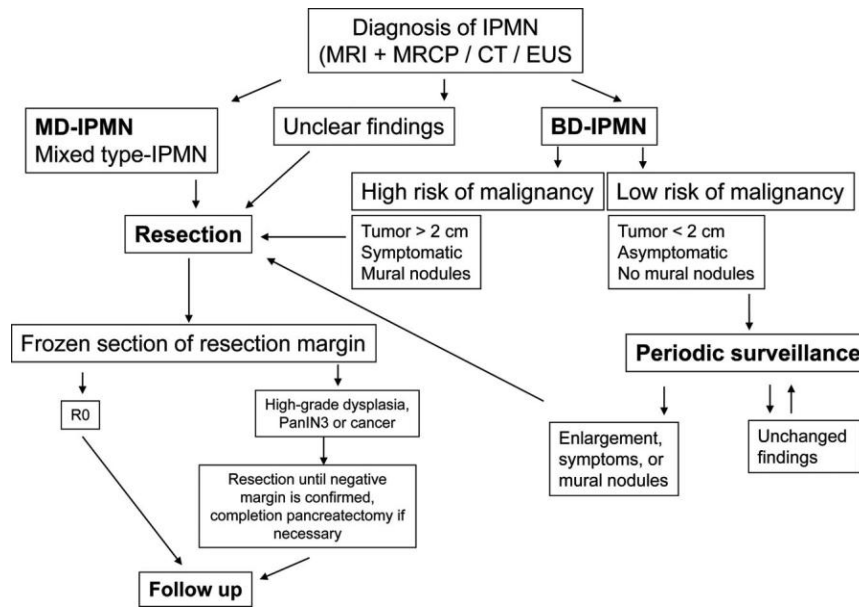


Figura 37. Algoritmo terapeutico per l'IPMN (45).

In Figura 38 è riportato l'algoritmo di management dei margini di resezione proposto da uno studio di Eguchi e colleghi (2006) sul ruolo della citologia ed istologia intraoperatoria estemporanea negli IPMN carcinomi (42).

Per quel che riguarda gli IPMN invasivi, margini positivi incidono negativamente sulla sopravvivenza rispetto a resezioni a margini negativi (in uno studio è riportata a 5 anni una sopravvivenza rispettivamente dello 0% vs 46%) (56).

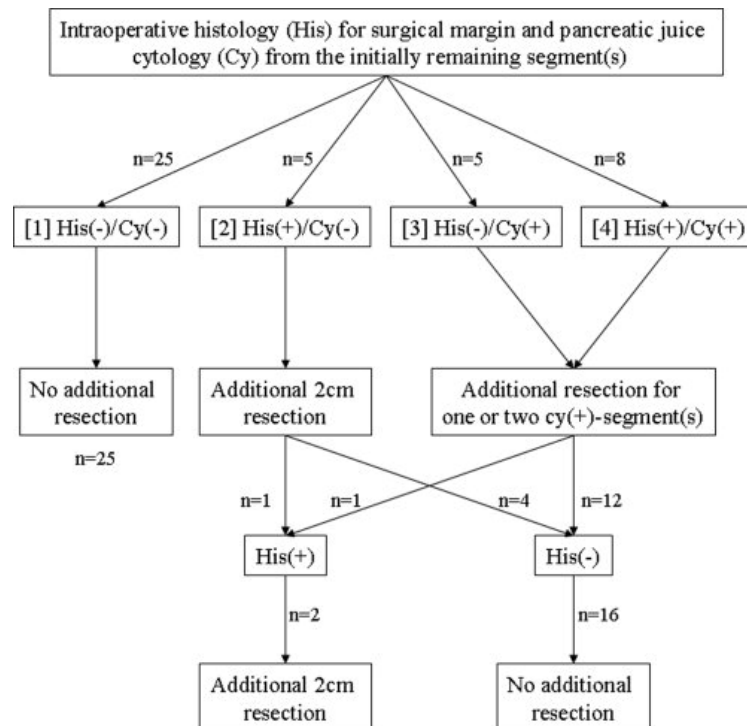


Figura 38. Procedure di pancreatectomia in base ai risultati dell'esame istologico intraoperatorio del margine chirurgico e dell'esame citologico intraoperatorio del succo pancreatico.

Una casistica riporta 140 casi di MD-IPMN in cui il tasso di negatività dei margini chirurgici era stato del 58.8%; i risultati dell'esame istologico estemporaneo dei margini di sezione aveva poi portato ad un'estensione della resezione o a pancreatectomia totale 29 pazienti (20.7%) (52).

Diversi studi sono stati condotti per valutare quale fosse il tipo di resezione che determinava il miglior outcome: questi studi hanno evidenziato che il tasso di recidiva dopo resezione per IPMN invasivo era simile sia dopo pancreatectomia parziale che dopo pancreatectomia totale (56). Oltre a ciò, la maggior parte delle recidive dopo interventi di pancreatectomia totale o parziale erano a carico di altri organi. Di conseguenza, la pancreatectomia totale non sembra apportare vantaggi in termini di protezione da recidiva o di sopravvivenza, rispetto a pancreatectomie più limitate; oltre a ciò, una pancreatectomia totale causa una insufficienza esocrina ed endocrina totale (diabete, malassorbimento e steatorrea) esponendo il paziente a tutta una serie

di importanti morbilità. Attualmente, le linee guida raccomandano una resezione parziale a margini negativi per tutti gli IPMN, riservando la pancreasectomia totale ai MD-IPMN con coinvolgimento diffuso del dotto pancreatico principale (5).

Per quel che riguarda il follow-up, attuato per identificare precocemente un'eventuale recidiva, per le IPMN non invasive andate incontro a resezione pancreatica parziale R0 (7-10% di recidive) si raccomanda l'esecuzione di una TC/CW-RM all'anno; per le IPMN invasive (50-90% di recidive) il timing è ridotto a 6 mesi (5-56-62-82).

Il più importante fattore prognostico per l'IPMN è la presenza o meno di un carcinoma invasivo (a seconda delle casistiche, sopravvivenza a 5 anni del 40-60% vs 80-100%); tuttavia la prognosi di un'IPMC invasivo resta in ogni caso migliore rispetto a quella dell'adenocarcinoma duttale (10-25%) (70-82). La ragione di questo vantaggio prognostico sembra essere dovuto ad una diagnosi e ad un trattamento in stadio più precoce (45).

La migliore prognosi dei BD-IPMN rispetto ai MD-IPMN è probabilmente dovuta alla minore frequenza di carcinomi invasivi (0-31% vs 23-57%, a seconda delle casistiche) (5-79).

Uno studio retrospettivo pubblicato nel 2010, si è proposto di valutare i fattori che predicono la sopravvivenza e il ruolo della terapia adiuvante nelle IPMN invasive (vedi Tabella 7-8-9) (50).

Lo studio prendeva in considerazione 412 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per IPMN; in un database venivano raccolti anamnesi ed esame obiettivo, RX torace, TC e RM. La diagnosi citopatologica preoperatoria veniva fatta tramite EUS-FNA o ERCP con brushing. In base agli esami radiologici preoperatori le IPMN venivano classificate nei tre sottotipi morfologici (Main, Mixed e Branch Duct); con l'esame anatomopatologico del pezzo chirurgico veniva poi effettuato il grading (adenoma n = 140, borderline n = 124, CIS = 50, invasivo = 98).

Dei 98 pazienti con IPMN invasivo, 62 (63%) venivano sottoposti a DCP, 19 (20%) a pancreasectomia distale e 17 (17%) a pancreasectomia totale. La dissezione linfonodale veniva comunemente eseguita al fine di eradicare eventuali cellule neoplastiche residue; l'esame istologico estemporaneo del margine chirurgico veniva eseguito di routine e, in pazienti con margini positivi, veniva eseguita una resezione aggiuntiva fino al raggiungimento di un margine R0 (quando possibile).

Nessuno dei pazienti di questo studio ha eseguito terapia neoadiuvante; il trattamento adiuvante era impiegato in pazienti con linfonodi e/o margini di resezione positivi, di norma dopo 4-8 settimane dall'intervento chirurgico (in accordo con il performance status del paziente). Il regime del trattamento adiuvante (chemioterapia o chemioradioterapia), includeva l'utilizzo di 5-FU e/o gemcitabina (1 infusione e.v. settimanale di 1000 mg/m² per 6 mesi); per quel che riguarda la chemioradioterapia il regime prevedeva 45 Gy somministrati nel corso di 5 settimane e la somministrazione di 5-FU o gemcitabina durante la prima e l'ultima settimana di radioterapia.

Mean age, years	70
Sex ratio, male:female	5:1
Symptoms, <i>n</i>	87 (90%)
Abdominal pain	54 (56%)
Jaundice	33 (34%)
Weight loss	32 (33%)
Pancreatitis	23 (23%)
IPMN type, <i>n</i>	
Main	41 (42%)
Mixed	47 (47%)
Branch	10 (11%)
Operation, <i>n</i>	
DCP	62 (62%)
Distal pancreatectomy	19 (20%)
Total pancreatectomy	17 (18%)
Duration of stay, days	14.5
Morbidity	44%
Mortality (30-day)	3%
Mean size, cm	4 (range 0.9-10)
AJCC stage, <i>n</i>	
I	36
IIA	16
IIB	45
III	0
IV	1
Margin + (R1), <i>n</i>	9 (9%)
Perineural invasion +, <i>n</i>	47 (48%)
Perivascular invasion +, <i>n</i>	18 (18%)

Tabella 7. Caratteristiche dei 98 pazienti con IPMN invasivo (50).

Pathological findings	Median serviva, months	p-value
Invasive component		<u>0.01</u>
< 2 cm	79 (30-not defined)	
≥ 2 cm	22 (10-41)	
Pathology determined IPMN type		0.54
Main duct	33 (15-80)	
Branch duct	37 (10-not defined)	
Mixed	22 (11-63)	
Lymph nodes		<u>≤ 0.001</u>
Involved	15 (10-33)	
Not involved	41 (21-127)	
Margins with invasive IPMN		<u>0.09</u>
Involved	15 (11-38)	
Not involved	32 (12-82)	
Perineural invasion		<u>0.02</u>
Yes	15 (10-41)	
No	41 (23-80)	
Perivascular invasion		<u>≤ 0.001</u>
Yes	11 (7-17)	
No	41 (15-119)	
Poorly differentiated		<u>≤ 0.001</u>
Yes	15 (10-35)	
No	44 (22-119)	
Adjuvant therapy		
Yes	23 (11-48)	0.13
No	38 (12-119)	

Tabella 8. Analisi univariata delle caratteristiche patologiche che predicono una minor sopravvivenza in pazienti con IPMN invasivo (50).

Il gruppo di pazienti sottoposti a terapia adiuvante ($n = 37$) aveva una dimensione media della componente invasiva maggiore (3.5 cm vs 2.5 cm con $p = 0.01$) rispetto al gruppo non sottoposto a terapia adiuvante ($n = 61$), una percentuale maggiore di linfonodi positivi (65% vs 26% con $p = 0.001$) e un'incidenza maggiore di margini chirurgici positivi (19% vs 3% con $p = 0.02$). Non vi era nessuna differenza però per quel che riguarda la morbilità e mortalità perioperatoria. La terapia adiuvante consisteva in chemioterapia (5-FU in 2 casi, gemcitabina in 5 casi) e in chemioradioterapia in 30 casi (4 con

gemcitabina e 26 con 5-FU). I 37 pazienti che hanno ricevuto la terapia adiuvante mostravano una minore sopravvivenza a 5 anni (22% vs 36% con $p = 0.002$), anche se questo risultato probabilmente è dovuto al bias di selezione alla base dello studio. Andando ad analizzare le differenze in termini di sopravvivenza media fra soggetti che avevano o non avevano ricevuto terapia adiuvante, rispettivamente in stadio IIA o minori e margini chirurgici negativi e in stadio IIB o maggiori e margini chirurgici positivi, non emergono differenze statisticamente significative fra i due gruppi di pazienti.

Dei 98 pazienti con IPMN invasivo 45 (46%) svilupparono una recidiva confermata con biopsia, di cui 9 (20%) sotto forma di carcinomatosi, 13 (29%) come recidive locali e 18 (40%) come metastasi (prevalentemente al fegato, 13 pazienti). La mediana di sopravvivenza libera da recidiva dopo l'intervento chirurgico era di 27 mesi. Dei 45 pazienti con recidiva 19 ricevettero trattamento adiuvante (17 chemioterapia e 2 chemioradioterapia), 3 andarono incontro a ri-resezione e 13 non ricevettero alcuna ulteriore terapia: nessuna differenza statisticamente significativa per quel che riguarda la sopravvivenza mediana è stata evidenziata fra i pazienti sottoposti a terapia adiuvante e quelli che non hanno ricevuto alcuna terapia, mentre i pazienti sottoposti a re-intervento mostravano un vantaggio significativo ($p < 0.02$) in termini di sopravvivenza.

Risk factor	Hazard ratio	95% CI	p-value
Age (< 75 years vs > 75 years)	0.61	0.33-1.11	0.11
Weight loss	0.34	0.17-0.69	<u>0.003</u>
Differentiation (poor vs good)	1.62	0.82-3.19	0.17
Size of invasive tumour (> 2 cm vs < 2 cm)	2.26	1.08-4.72	<u>0.03</u>
Lymph node involvement	2.34	1.25-4.38	<u>0.01</u>
Perivascular involvement	1.67	0.81-3.44	0.17

Tabella 9. Analisi multivariata dei fattori di rischio per mortalità nell'IPMN invasivo (50).

Per quel che riguarda la prognosi, in uno studio pubblicato nel 2010, 137 pazienti operati per IPMN, la sopravvivenza a 5 e 10 anni per 80 pazienti con adenoma, tumore borderline e carcinoma in situ era del 100%, mentre per 57 pazienti con carcinoma invasivo era rispettivamente del 60% (in letteratura oscilla fra 36% e 43%) e 50%.

Il tasso di linfonodi positivi in pazienti affetti da IPMN maligno era del 16-46%, ma ciò non sembrava influenzare la sopravvivenza (a differenza di quanto avviene nell'adenocarcinoma duttale) (52). Altri studi tuttavia hanno evidenziato al contrario che la sopravvivenza a 5 anni veniva influenzata dalla positività o negatività dei linfonodi (0% vs 85%) e hanno dunque posto indicazione alla dissezione linfonodale (56-71).

Un altro studio, pubblicato nel 2008, prendendo in considerazione la casistica raccolta in 10 anni (1996-2006), ha valutato le differenze in termini di outcome fra le IPMN invasive e non invasive (vedi Figura 39-40) (66).

Su un totale di 1424 resezioni pancreatiche eseguite in 10 anni, 43 furono diagnosticate subito come IPMN. 207 pazienti con diagnosi di altro tumore cistico o di piccolo tumore solido vennero poi rivalutati istologicamente e 54 di questi vennero diagnosticati in seconda istanza come IPMN, per un totale quindi di 97 casi (6,8% su 1424). Di questi, 29 erano IPMN non invasivi e 68 invasivi. Dei 68 pazienti con IPMN invasivo 28 (41,2%) avevano metastasi linfonodali, 20 (29,4%) invasione perineurale, 21 (30,9%) invasione dei vasi linfatici e 8 (11,8%) margini di resezione positivi all'esame istologico definitivo. In 78 pazienti (80,4%) il tumore originava nella testa del pancreas, in 9 (9,3%) nel corpo, in 8 (8,2%) nella coda e in 2 casi il tumore era multifocale. Il diametro mediano del tumore era di 30 mm (range 4-150) negli IPMN invasivi e di 27,5 mm (range 7-88) nei non invasivi.

Dei 97 pazienti con IPMN, 31 (32%) presentavano perdita di peso, 42 (43,3%) soffrivano di dolore addominali e dorsali e 37 (38%) avevano un

diabete preesistente; inoltre, 29 pazienti (29,9%) si presentavano con ittero e 18 di questi vennero trattati preoperatoriamente per via endoscopica mediante l'introduzione di uno stent. I livelli sierici del CA 19.9 erano aumentati in 40 pazienti (41,2%) e il CEA in 27 (27,8%). L'analisi univariata rivelava una correlazione statisticamente significativa ($p < 0,05$) fra malignità dell'IPMN e dolore addominale e al dorso, perdita di peso, età > 70 anni, ittero ed elevati livelli di CA 19.9.

Una classica DCP è stata eseguita in 29 pazienti (29,9%), in 49 (50,5%) si optò per una pancreaticoduodenectomia pylorus-preserving, in 5 (5,2%) per una pancreatectomia totale e 14 (14,2%) per una pancreatectomia distale. In 10 pazienti fu necessario estendere la resezione alla vena porta o alla vena mesenterica superiore. La morbilità totale (chirurgica e generale) fu del 56,7 %; un solo paziente morì nel postoperatorio a causa di una multiorgan failure dopo pancreatectomia distale per un'IPMN invasivo. La mediana di degenza postoperatoria era di 17 giorni.

La mediana di follow-up era di 36 mesi; i pazienti con IPMN invasivo avevano una mediana di sopravvivenza malattia-correlata di 29 mesi, mentre i pazienti con IPMN non invasivo la stessa era di 68 mesi. Durante il periodo di follow-up la recidiva è stata osservata in 23 pazienti su 97 (23,7%), 4 dei quali con IPMN non invasivo (uno dei quali rioperato e tutti in vita al termine del follow-up) e 19 con IPMN invasivo (2 dei quali rioperati, i rimanenti non operati per la presenza di metastasi o per condizioni generali sfavorevoli, tutti quanti deceduti a causa della malattia nel periodo di follow-up). Il reintervento è risultato essere l'unica opzione terapeutica in caso di recidiva.

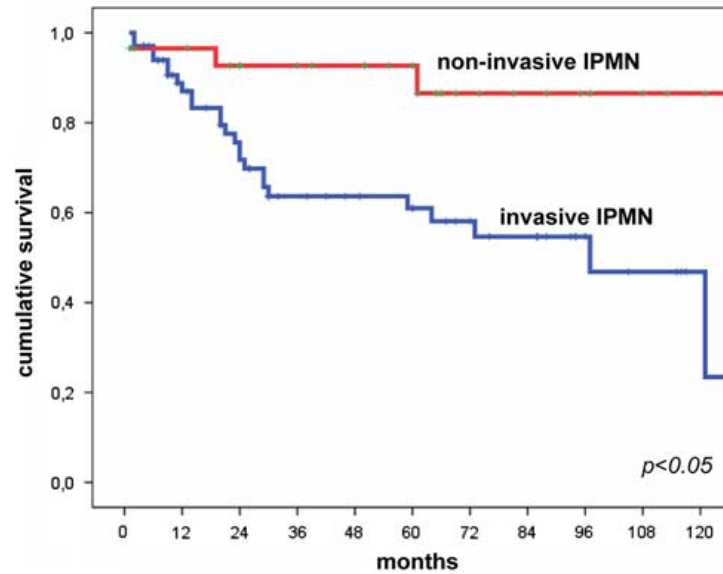


Figura 39. La sopravvivenza a 10 anni dei 29 pazienti con IPMN non invasivo era del 90% (a 5 anni, 95%), mentre per i 68 pazienti con IPMN invasivo era solo del 25% (a 5 anni, 60%).

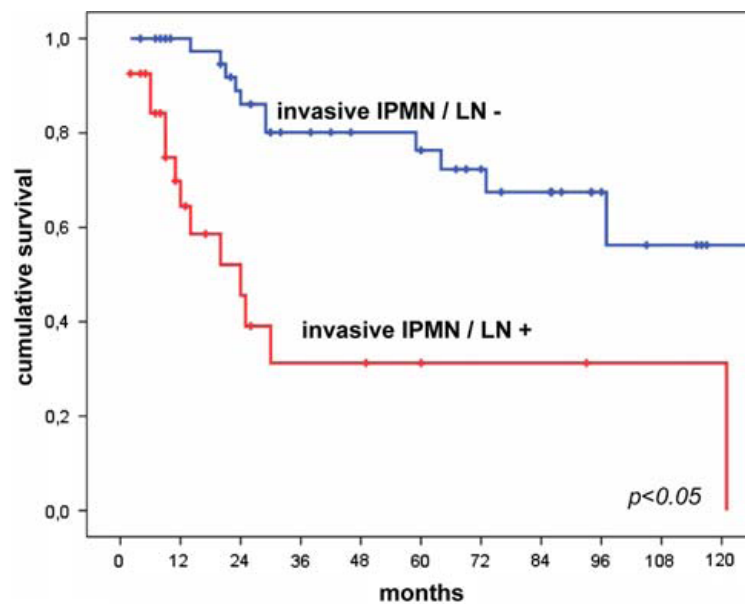


Figura 40. La mediana di sopravvivenza per 28 pazienti con IPMN invasivo e linfonodi positivi era di 26 mesi con una sopravvivenza a 5 anni del 30%, mentre per 40 pazienti con IPMN invasivo ma linfonodi negativi la sopravvivenza a 5 anni era del 75%.

Nel tentativo di evidenziare i fattori in grado di predire la sopravvivenza, è stata fatta un'analisi multivariata che ha indicato come unico marker significativo di sopravvivenza l'invasività o meno del tumore.

Per quel che riguarda l'intervento chirurgico, gli autori sconsigliano un pancreasectomia totale in caso d'IPMN invasivo localizzato (ovvero non

multifocale), poiché innanzitutto non sembra prevenire le recidive e in secondo luogo il tasso di recidiva è comunque basso in confronto ad altri tumori maligni (28%, 19 casi su 68). A maggior ragione una pancreasectomia totale è sconsigliata per un'IPMN non invasivo localizzato, poiché esporrebbe il paziente alle severe complicanze metaboliche postoperatorie e poiché in questi pazienti le recidive non sembrano modificare significativamente il tasso di sopravvivenza. Gli autori propongono dunque questa strategia di management intraoperatorio: in caso di margini di resezione positivi in un'IPMN invasivo bisogna effettuare resezioni aggiuntive fino a che non si raggiunge un margine negativo (fino ad arrivare alla pancreasectomia totale nei casi di IPMN multifocale); in caso di IPMN non invasivo con margini positivi, la scelta di attuare un'ulteriore resezione dovrebbe essere riservata solo a quei pazienti in buone condizioni generali (5-66).

6.4.1 Indicazioni al trattamento chirurgico dell'IPMN tipo I-III

I tipi I e III, corrispondenti rispettivamente ai MD-IPMN e Mix-IPMN, vengono solitamente inclusi nello stesso gruppo per quel che riguarda il loro management e conseguentemente le loro indicazioni chirurgiche. Infatti il fattore predittivo di malignità principale è il coinvolgimento del dotto di Wirsung, caratteristica comune a entrambi.

Mentre in altri tumori pancreatici gli esami preoperatori sono in grado di localizzare accuratamente il tumore e quindi di consentire la scelta del miglior tipo d'intervento chirurgico, questo non sempre avviene nel caso delle MD-IPMN. Spesso infatti, l'imaging mostra solo una dilatazione segmentale del dotto di Wirsung con o senza formazioni cistiche; la dilatazione può essere sia prossimale che distale al tumore a causa della secrezione di mucina e ciò rende più problematica la localizzazione della neoplasia. Inoltre, le MD-IPMN possono diffondersi lungo il dotto pancreatico principale fino a

coinvolgerlo interamente. Gli interventi chirurgici maggiormente eseguiti sono dunque resezioni standard come la DCP, la pancreasectomia distale e la pancreasectomia totale, tutti completati da un'accurata dissezione linfonodale (52).

Le più recenti linee guida della International Association of Pancreatology (IAP) suggeriscono, qualora vi sia sospetto clinico-radiologico di un IPMN I-III, di considerare la chirurgia se il paziente è candidabile. Questo perché la frequenza media di malignità è del 70%, di cui approssimativamente 2/3 sono carcinomi invasivi (5). A favore della “chirurgia in tutti i casi” vi è poi il problema dell'incapacità di qualsiasi combinazione di reperti clinici e radiologici a discriminare con assoluta certezza una neoplasia maligna da una non maligna. Quando il dotto pancreatico principale è diffusamente coinvolto è difficile infatti determinare se la dilatazione duttale è dovuta alla progressione tumorale o semplicemente a fenomeni di ostruzione (in questi casi la colangio-Wirsung RM può essere d'aiuto).

Un altro aspetto che supporta le attuali linee guida è l'evidenza che i MD-IPMN sviluppano malignità conclamata in un periodo di tempo relativamente breve rispetto ai BD-IPMN.

Data l'assenza di specifiche correlazioni morfologiche del tumore con diversi gradi di malignità, la scelta del trattamento dei MD-IPMN e conseguentemente dei Mix-IPMN è tuttora una scelta empirica, basata principalmente sulle condizioni del soggetto e su alcune caratteristiche cliniche. Di fatto, i MD-IPMN vengono per lo più inviati alla chirurgia perché portatori di un'alta probabilità di malignità, che in certi casi può correlare con determinati aspetti clinici e anamnestici.

La recidiva nel pancreas residuo può svilupparsi anche se i margini di resezione sono negativi e se il paziente ha una malattia non ancora in stadio invasivo. Le ragioni di questo possono essere le seguenti: la multicentricità della MD-IPMN, che può determinare la presenza di “skip lesions” sincrone

lungo il dotto pancreatico principale; il fatto che l'IPMN rappresenti un marker di “difetto” dell'epitelio duttale associato ad una maggiore propensione allo sviluppo di tumori, che quindi si svilupperebbero come lesioni metacrone nel pancreas residuo nel corso degli anni successivi all'intervento chirurgico (52).

6.4.2 Indicazioni al trattamento chirurgico dell'IPMN tipo II

La decisione verso un eventuale trattamento chirurgico nei BD-IPMN è probabilmente lo scoglio maggiore che i chirurghi di oggi si trovano a dover affrontare quando si confrontano con tale patologia (vedi Figura 41). Mentre infatti, come abbiamo visto, per gli altri tipi di IPMN c'è consenso unanime sull'operarli nel più breve tempo possibile dalla diagnosi, anche se con alcune riserve legate principalmente alla situazione clinica e funzionale del paziente, per questa entità biologica i dubbi permangono. Questo è dovuto principalmente alla relativa benignità della malattia che, per caratteri biologici e anatomici, tende ad evolvere lentamente nel tempo, sia come dimensioni che come aggressività istologica, e ad essere frequentemente asintomatica. Negli anni si è cercato di definire quali possano essere i più affidabili indicatori per un approccio chirurgico: questi prendono in considerazione alcune caratteristiche morfo-dimensionali della neoplasia, correlate ad una maggiore probabilità di viraggio verso la malignità.

Le prime raccomandazioni si basano sulle linee guida della Consensus Conference di Tanaka (IAP-2006) (2-5-56).

. Queste linee guida, basandosi su diversi studi in merito, raccomandano come parametri da seguire nell'indirizzare il paziente verso un management terapeutico adeguato le seguenti caratteristiche della neoplasia:

- cut off dimensionale di 3 cm

- assenza/presenza di caratteristiche sospettate come indicative di alto rischio di malignità, ovvero: gettoni murali, dotto pancreatico principale dilatato (> 10 mm, in altri studi il limite è posto a 6 mm), citologia positiva (atipia, necrosi, infiammazione, frammenti papillari)
- assenza/presenza di sintomi, tra cui: pancreatite, dolore addominale, ittero, sintomi sistemici di cancro

Una recente revisione di tali linee guida (57) ha modificata lievemente le indicazioni all'intervento chirurgico. I pazienti vengono distinti in due categorie : “high risk stigmata” , “worrisome features” e “no risk”.

Nella prima categoria rientrano i pazienti che presentino almeno uno dei seguenti fattori: dilatazione del Wirsung > 10 mm, ittero o gettoni solidi. Per tali pazienti è sempre consigliato il trattamento chirurgico.

Nella seconda categoria rientrano i pazienti con diagnosi clinica-laboratoristica di pancreatite, cisti superiori ai 3 cm, dotto pancreatico tra 5-9 mm, dubbio di noduli solidi, brusco cambio di calibro del dotto di Wirsung.

Tali pazienti devono essere studiati con EUS e se quest'ultimo esame conferma la presenza di noduli murali e/o dilatazione del Wirsung e/o una citologia sospetta alla FNA devono essere inviati al trattamento chirurgico se considerati pazienti a basso rischio.

Tutti i pazienti che non presentano caratteristiche inquadrabili nei “worrisome features” sono considerati non a rischio e dunque candidabili a follow-up.

Ulteriore problema legato ai BD-IPMN è quello della multifocalità, presente in circa il 40% dei casi. Il comportamento nel tempo dei BD-IPMN multifocali, tuttavia, sembra rispecchiare quello dei monofocali, con percentuali di malignità tra il 15 e il 25%. Considerando queste conoscenze e sommandole alla relativa sicurezza delle linee guida IAP, sembrerebbe ragionevole trattare ogni singola lesione separatamente, usando le linee guida stesse. Le lesioni che non rientrano nei criteri di sorveglianza andrebbero

resecate, mentre le altre, che li soddisfano, andrebbero sorvegliate nel postoperatorio. Questo concetto è molto importante, poiché ribalta completamente il fine stesso della chirurgia oncologica, ossia la realizzazione di resezioni radicali. Solitamente anche per i BD-IPMN vengono effettuate le classiche tecniche resettive, ma la caratteristica intrinseca di questo tipo di neoplasia di presentare dimensioni solitamente piccole permetterebbe di effettuare resezioni più limitate.

Le linee guida attuali sono sufficientemente sensibili nel riconoscere e trattare i BD-IPMN maligni; tuttavia il problema è dato dalla loro bassa specificità, che porta a resezione pancreatica ancora troppi pazienti con BD-IPMN benigno (overtreatment). Solamente l'esame istologico definitivo infatti, ci può dire se e quando il trattamento chirurgico è stato realmente necessario.

È ragionevole chiedersi quanto e quando sia indicata una chirurgia ad alto rischio, che inoltre comporta una successiva insufficienza cronica esocrina ed endocrina, in pazienti frequentemente anziani, ma soprattutto spesso asintomatici, che hanno un tumore pancreatico a comportamento quantomeno incerto (43).



Figura 41. Pancreasectomia sinistra laparoscopica per IPMN tipo II (borderline).

Uno studio prospettico pubblicato nel 2010 si è occupato del management conservativo in pazienti asintomatici affetti da sospetto BD-IPMN (definita alla CW-RM come lesione cistica comunicante con dotto pancreatico principale non dilatato) con diametro < 3.5 cm, senza noduli o proiezioni papillari e con markers tumorali nella norma (52). Fra il 2000 e il 2003 furono osservati 109 pazienti: 20 (18.3%) vennero sottoposti immediatamente a intervento chirurgico perché sintomatici o positivi ai parametri associati a malignità; la diagnosi di BD-IPMN fu confermata in tutti i casi dall'esame istologico, che riscontrò inoltre la presenza di 2 carcinomi invasivi (10%) e 1 in situ (5%). 89 pazienti (81.7%) furono invece sottoposti a follow-up (mediante ECO con m.d.c. e CW-RM ogni 6 mesi) per una mediana di tempo di 32 mesi: di questi 89, 57 pazienti (64%) presentavano una malattia multifocale. Dopo una media di follow-up di 18.2 mesi, 5 pazienti (5.6%) mostrarono un incremento dimensionale del tumore e furono sottoposti a intervento chirurgico con diagnosi definitiva di IPMN-adenoma in 3 casi e IPMN-borderline in 2.

Questo studio suggerisce quindi che, in casi ben selezionati, un approccio conservativo è sicuro e attuabile (52).

In Tabella 10 sono riportati i risultati di alcuni studi prospettici eseguiti per valutare l'appropriatezza del management conservativo nei BD-IPMN che non presentavano le cosiddette CIR (consensus-guideline indication for resection): tutti gli studi dimostrano che il BD-IPMN è una patologia piuttosto indolente e che i pazienti senza CIR, soprattutto se anziani e con serie controindicazioni all'intervento, possono essere monitorati con un buon grado di sicurezza. Gli studi altresì dimostrano, che anche nei pazienti in cui la

lesione col tempo evolve e rientra nelle CIR, la percentuale di malignità all'esame istologico del pezzo operatorio è comunque minoritaria (61).

Trial	Design	Number of patients	Duration of follow-up (months)	% Who developed CIR	% Malignant pathology
Salvia et al.	Prospective cohort	89	32	5.6	0 (0/5)
Rautou et al.	Prospective cohort	121	33	27.2	15 (5/33)
Tanno et al.	Prospective cohort	82	61	15.9	14 (1/7)

Tabella 10. Trials sulla storia naturale dei BD-IPMN senza CIR andati incontro a management conservativo.

Il concetto ormai acquisito che i BD-IPMN sono lesioni neoplastiche ma a lenta progressione e a basso potenziale di malignità ha fatto sì che il mondo chirurgico si sia chiesto quale fosse il management adeguato per questi pazienti, valutando quanto fosse possibile allo stesso tempo massimizzare la sopravvivenza globale e la sopravvivenza aggiustata alla qualità della vita (QoL). Weinberg e colleghi hanno recentemente pubblicato un interessante studio che cercava di dare risposte a questa esigenza, usando nomogrammi clinici basati sul modello di Markov (44). Il punto cruciale era mettere in discussione le linee guida della IAP, considerate imperfette. Il modello consente alcune considerazioni: per prima cosa, in pazienti che cercano primariamente la sopravvivenza globale un cut off di 2 cm sembra sufficiente per procedere alla chirurgia (limite inferiore rispetto a quello di 3 cm proposto dalle linee guida IAP). In secondo luogo, per migliorare sia sopravvivenza che qualità della vita, la strategia del “do nothing” o il follow up sembrano ottimali in pazienti con cisti < 3 cm e tra i 65-75 anni. Infine, se la QoL è

l'unico outcome desiderato, nessuna lesione dovrebbe essere operata in soggetti con età > 85 anni.

Dunque la strategia ottimale per ogni paziente varierà a seconda della morbilità chirurgica sospettata, dell'età, delle dimensioni della lesione e della scelta dell'outcome (sopravvivenza e QoL).

7. Tumore solido cistico papillare (TSCP)

7.1 Generalità, incidenza ed anatomia patologica

Il *tumore solido cistico papillare*, detta anche neoplasia solida pseudopapillare, è una rara neoplasia del pancreas che solo recentemente è stata considerata come entità anatomo-clinica autonoma (sebbene la prima osservazione risalgia al 1927). La prima descrizione dettagliata di un TSCP è da riferire a Frantz nel 1959, anche se solo nel 1979 tale neoplasia venne inclusa nella classificazione dei tumori esocrini del pancreas formulata da Cubilla e Fitzgerald. Il TSCP è stato riportato nel corso degli anni con termini diversi; tuttavia la definizione di tumore solido cistico papillare, da riferire primariamente a Morohoshi nel 1987 e successivamente a Von Herbay nel 1990, sembra essere quella che maggiormente si identifica con i caratteri istologici della neoplasia, anche se appare opportuno riconoscere e distinguere forme a basso grado di malignità da forme chiaramente carcinomatose, come riportato nella più recente classificazione dei tumori esocrini del pancreas della WHO (1996) (1).

Alla luce delle conoscenze attuali possiamo definire il TSCP come una rara neoplasia epiteliale del pancreas la cui istogenesi risulta ancora oggi incerta, in considerazione del fatto che l'immunofenotipo cellulare del TSCP non ha

corrispondenza in alcuna linea cellulare pancreatica (duttale, acinare, endocrina) (78). Recentemente è stata suggerita una genesi da cellule primordiali-primitive multipotenti o di natura “blastomatosa”. La varietà di definizioni con cui nel corso degli anni questa neoplasia cistica è stata denominata, è indice, non a caso, dell’incertezza sulla natura della cellula d’origine.

L’incidenza del TSCP è andata via via aumentando in relazione alla migliore conoscenza e consapevolezza della sua esistenza e alla vasta disponibilità di tecniche immunoistochimiche: attualmente nel contesto dei TCP i TSCP rappresentano una piccola percentuale, variabile in relazione alle diverse casistiche riportate in letteratura, ma comunque intorno al 2-9% dei casi (81-82).

Il TSCP colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile (91,3% dei casi) con età media di 32 anni (range 8-69), molto bassa rispetto alle altre forme di tumori cistici; si localizza nel 45,6% dei casi alla testa del pancreas, nel 31,5% alla coda e nel 21,6% al corpo del pancreas, solo nello 0,3% è stato descritto diffuso a tutta la ghiandola; solitamente è una lesione singola di notevoli dimensioni (diametro medio 8,7 cm con un range 2-30). È stata riportata una maggiore incidenza nelle popolazioni asiatiche e afro-americane, rispetto alle caucasiche (84).

Il TSCP è stato distinto in una *forma borderline* ed una *maligna*, ma solitamente si presenta come una neoplasia a lenta crescita e bassa malignità presentando principalmente un’aggressività locale, con possibile invasione della capsula e delle strutture circostanti e solo eccezionalmente con metastatizzazione ai linfonodi o a distanza (circa nel 10% dei casi e a carico principalmente di fegato e peritoneo) (76). È stata ipotizzata una maggiore frequenza di evoluzione maligna in pazienti di sesso maschile e con età avanzata.

Macroscopicamente il TSCP appare come una massa ovoidale o rotondeggiante, capsulata e solitamente ben separata dal tessuto pancreatico circostante (vedi Figura 42). La superficie di sezione evidenzia l'alternanza in diverse proporzioni di aree solide, compatte e gialle, ed aree cistiche (formatisi in seguito a processi degenerativi o necrotici), di dimensioni variabili, di colorito biancastro, contenenti liquido siero-emorragico con talvolta associati aspetti necrotici ed emorragici. Ciò condiziona l'aspetto macroscopico della superficie di sezione che può apparire costituita prevalentemente da aree solide alternate a zone di necrosi e piccole cisti tale da configurare un aspetto spugnoso, oppure simulare un ematoma pancreatico per la vasta area di emorragia e degenerazione cistica all'interno del tumore. I TSCP di più piccole dimensioni appaiono prevalentemente di aspetto solido o fibroso con minima componente cistica; spesso non presentano capsula ben definita. Le forme di maggiori dimensioni presentano solitamente una spessa capsula fibrosa che circonda il tumore, il quale può presentare una superficie di sezione con aspetti diversi, interamente cistica, interamente solida, mista solida e cistica o con ampie aree di emorragia.

La capsula fibrosa, di colorito biancastro e di spessore variabile da 0,2 a 0,8 cm circonda solitamente la massa neoplastica in maniera apparentemente completa, tale da separare la neoplasia dal parenchima pancreatico, anche se sono stati osservati alcuni casi di infiltrazione del tessuto pancreatico circostante. Talora la parete può risultare in alcuni suoi tratti calcifica (1).

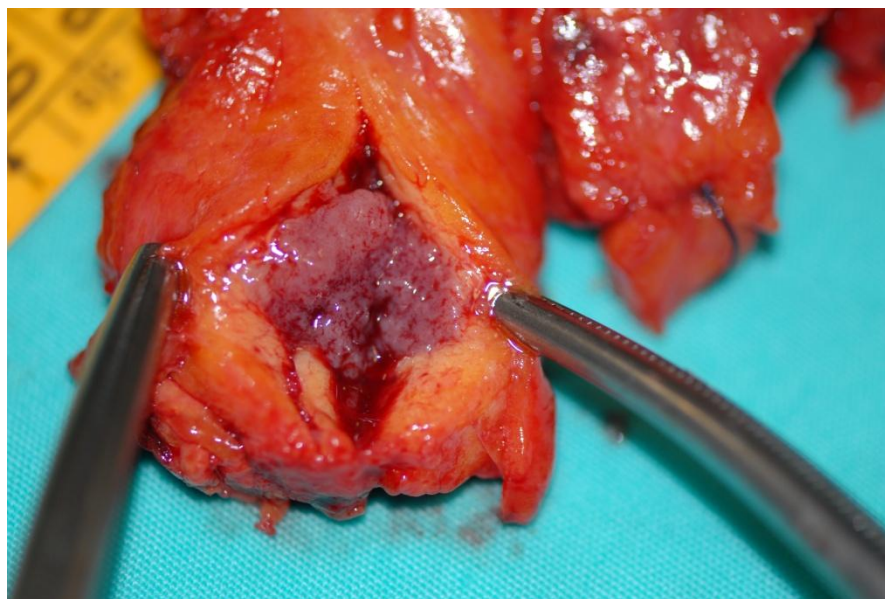


Figura 42. Tumore solido pseudo papillare (carcinoma) dopo pancreatectomia distale con splenectomia.

Microscopicamente le cellule tumorali di forma cilindrica, cuboidale o poligonale, si dispongono a formare aree solide, papillari e cistiche, associate ad una delicata rete vascolare (vedi Figura 43-45). Le aree solide sono costituite da cordoni di piccole cellule uniformi e poligonali, con citoplasma eosinofilo e vacuolato attorno ad un nucleo ovale, contenente frammenti di cromatina e nucleoli. Caratteristici sono aggregati focali di globuli ialini citoplasmatici PAS positivi che variano di dimensioni e possono anche essere extracellulari (80). L'indice mitotico è solitamente molto basso a testimonianza della bassa malignità della neoplasia. La componente papillare è costituita da un asse centrale fibrovascolare rivestito da epitelio cilindrico o cubico, mono o bistratificato. Tra le papille si evidenziano spazi microcistici che contengono piccole quantità di materiale amorfo, basofilo che si colora positivamente con l'alcian blue.

Altro aspetto istologico caratteristico è rappresentato dalla formazione di pseudopapille con cellule tumorali che si allineano in strati a rivestire un sottile asse fibrovascolare; possono essere presenti anche pseudo-rosette formate da cellule epitelioidi. Aspetti degenerativi ed emorragici, con aree più

o meno ampie di istiociti e/o aghi colesterinici, si osservano molto frequentemente (78).

È possibile inoltre rilevare una degenerazione stromale di tipo mixoide tra le proliferazioni tumorali, sia nelle aree solide che in quelle papillari, tale da determinare un aspetto di tipo pseudogliandolare.

La capsula, costituita da tessuto connettivo, può talvolta presentare aree di infiltrazione focale ad opera di nidi di cellule neoplastiche, così come è possibile evidenziare un'infiltrazione del parenchima pancreatico circostante da parte di tappeti cellulari neoplastici solidi e/o papillari del tumore. Il carcinoma solido cistico papillare è identico al tumore solido cistico papillare da un punto di vista istologico, pur mostrando chiari criteri di malignità quali l'infiltrazione vascolare, nervosa, la presenza di metastasi linfonodali e/o epatiche (1).

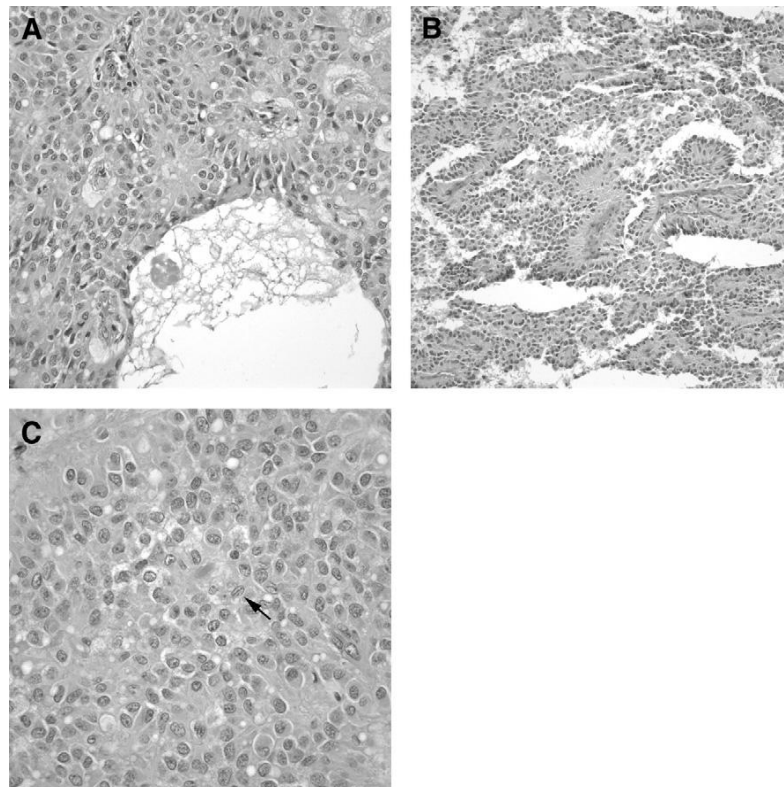


Figura 43. Neoplasia solida pseudo-papillare. A) 100X, cellule in apparenza epitelioidi che formano pseudo-rosette; B) 40X, aspetti degenerativi più estesi e architettura pseudo-papillare; C) 200X, cellule con citoplasma abbondante e nuclei che mostrano scanalature.

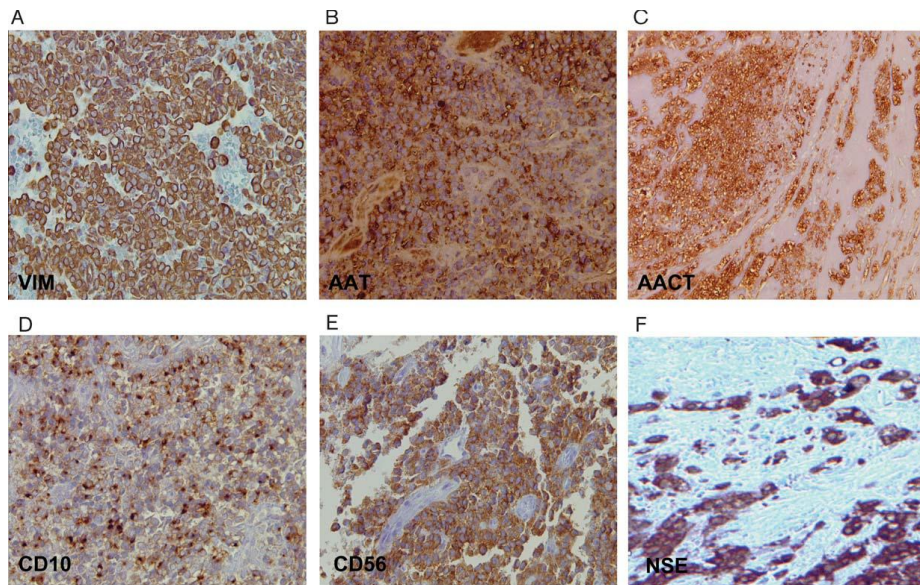


Figura 44. Immunoreattività forte e diffusa per la vimentina, l' α 1-antitripsina, l' α 1-antichimotripsina, il CD10, il CD65 e l'enolasi neuro-specifica.

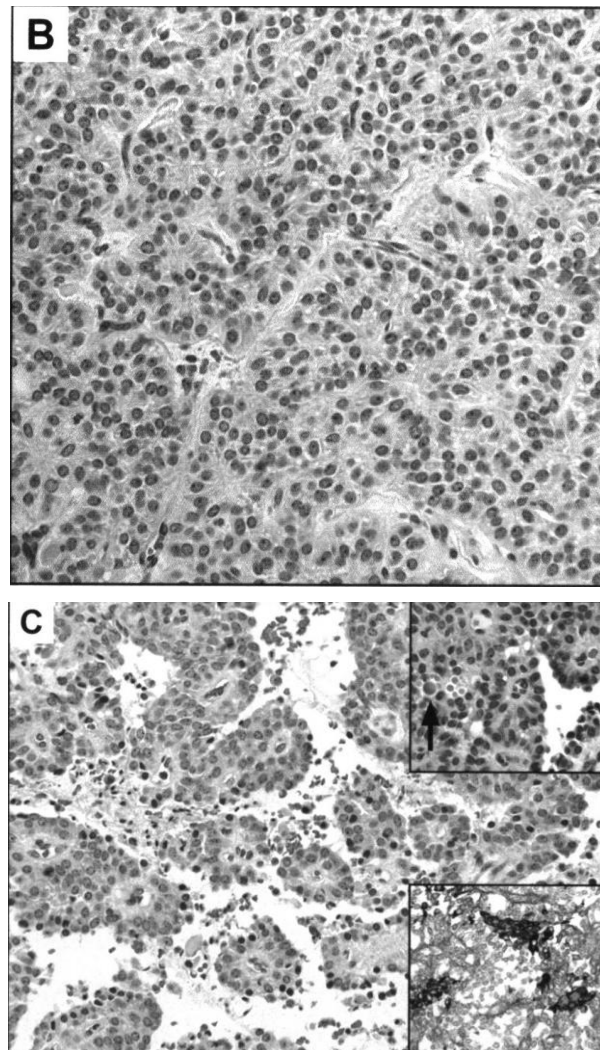


Figura 45. B): architettura solida con cellule poligonali con abbondante citoplasma eosinofilo.

C): pseudopapille; nel riquadro in alto a destra: sferule intracellulari e interstiziali eosinofile; nel riquadro in basso a destra: sferule intensamente positive per l' α 1-antitripsina.

Il profilo immunostochimico dei TSCP è dato principalmente dalla positività per la vimentina, la β -catenina (> 90%), l' α 1-antitripsina, il CD65, l'enolasi neurono-specifica, i recettori estrogenici (β) e progestinici e per l' α 1-antichimotripsina (vedi Figura 44). La positività per markers epiteliali come AE1/AE3 e CAM 5.2 è spesso focale e debole; la sinaptofisina solitamente è positiva, mentre non lo è la cromogranina; recentemente è stata inoltre dimostrata la positività per CD10, ciclina D1 (75% dei casi), CD117 e FLI-1 (53-78).

Dal punto di vista genetico, nella maggior parte dei TSCP sono state individuate mutazioni puntiformi nell'esone 3 del gene della β -catenina assieme alla perdita dell'E-caderina dalla membrana cellulare: la distruzione delle giunzioni cellulari porterebbe quindi alla dissociazione delle cellule tumorali, producendo un pattern di crescita di tipo pseudopapillare (80).

Al **microscopio elettronico** il TSCP presenta aspetti altamente caratteristici. Le cellule tumorali appaiono cilindriche o irregolarmente poligonali con nucleo centrale, ovalare, citoplasma abbondante, ricco in mitocondri e povero in reticolo endoplasmatico rugoso (vedi Figura 46). Talvolta sono presenti granuli di zimogeno di forma rotondeggiante od ovalare, di diametro variabile (da 400 a 2000 μ m) con membrana limitante poco evidente o discontinua (1).

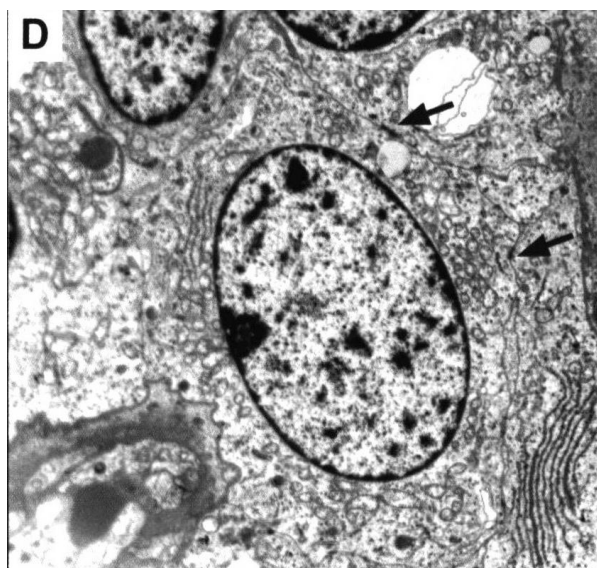


Figura 46. L'analisi ultrastrutturale mostra giunzioni intercellulari, caratteristiche di una differenziazione epiteliale, e assenza di caratteristiche neuroendocrine.

7.2 Clinica

I TSCP possono essere asintomatici (in circa il 20% dei casi) o presentarsi con sintomi riferibili all'effetto massa. I casi asintomatici possono essere evidenziati casualmente durante un esame obiettivo della regione addominale (reperito di massa addominale), durante l'esecuzione di una ecografia o TC eseguite per altri motivi o, infine, in corso di laparotomia per patologia ginecologica o trauma addominale (emoperitoneo da rottura della neoplasia).

I TSCP di maggiori dimensioni sono quelli che più frequentemente si manifestano con una sintomatologia di solito da riferire alla compressione degli organi vicini (dolore addominale). Può essere presente perdita di peso (82-83).

7.3 Diagnosi

Il tumore, dal punto di vista dell'imaging, appare come una massa capsulata a margini definiti e ben vascolarizzata (quest'ultimo aspetto può determinare

confusione con i tumori neuroendocrini, che possono presentare aree di degenerazione cistica).

All'*ecografia* il TSCP può assumere aspetti diversi in relazione alle sue caratteristiche strutturali: neoformazione iper-isoecogena, ben delimitata (forme prevalentemente solide); massa ad ecogenicità disomogenea (alternanza di aree solide e cistiche) solitamente con aree anecogene o ipoecogene centrali (aree cistiche) e aree iperecogene periferiche (aree solide) o infine, come una neoplasia ipo-anecogena (forme prevalentemente cistiche) (vedi Figura 47). Un'ecostruttura mista, in parte solida ed in parte liquida, risulta spesso identificabile soltanto all'indagine ecografica intraoperatoria.

Alla *TC spirale* il TSCP appare, solitamente, come neoformazione ovoidale o rotondeggiante, lobulata, a densità disomogenea (iso-ipodensa), cistica e solida, con rapporto tra le due componenti variabile da caso a caso, talvolta con prevalenza della solida, talaltra della cistica; più frequentemente le due componenti si equivalgono (vedi Figura 48). Le pareti sono solitamente ben definite, di spessore variabile, contenenti calcificazioni nel 30% dei casi (visibili anche all'EUS, vedi Figura 49) (84). All'interno della massa possono essere visibili calcificazioni o setti interni che conferiscono alla neoformazione un aspetto multiloculato.

L'iniezione di mezzo di contrasto consente una migliore visualizzazione della porzione solida della massa, delle calcificazioni e soprattutto della parete che appare solitamente spessa ed irregolare.

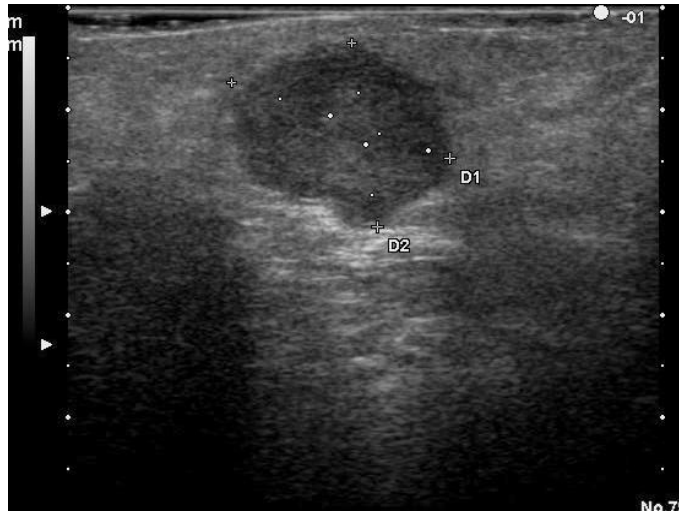


Figura 47. L'ECO mostra una massa circolare, ben definita e di aspetto non omogeneo nel corpo pancreatico (81).

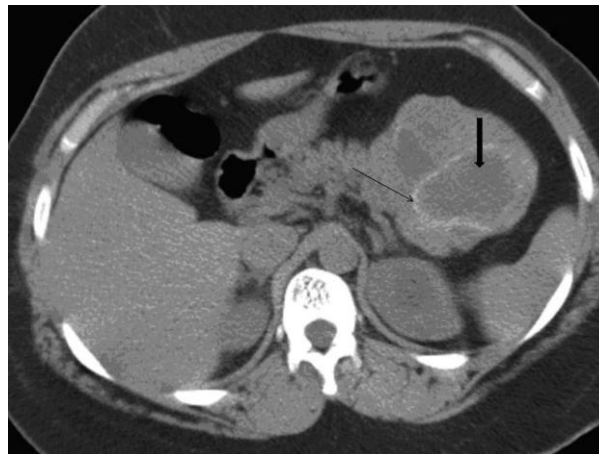


Figura 48. Tumore solido pseudopapillare. L'immagine TC assiale senza m.d.c. mostra una lesione prevalentemente cistica con setti relativamente iperdensi, che si estende anteriormente e lateralmente dalla coda e dal corpo distale del pancreas. Attorno alla lesione è presente una capsula (58).

Alla *RM* nelle sequenze T1 il TSCP mostra aree con elevata intensità di segnale distribuite diffusamente, perifericamente o centralmente; nelle sequenze T2 possiamo ritrovare aree ad elevata intensità di segnale, oppure aree miste, con segnale molto o poco intenso. Solitamente aree ad elevata intensità di segnale nelle sequenze T1 corrispondono ad aree di necrosi emorragica; nelle sequenze T2 un'elevata intensità di segnale può essere riscontrata in aree solide o cistiche emorragiche, in aree solide senza evidenza

di emorragia. La capsula è ben identificata sotto forma di una linea ipointensa nelle sequenze T1.

L'agoaspirato *ECO-TC guidato* o l'*EUS-FNA* possono consentire una diagnosi corretta qualora mostrino la presenza all'esame citologico di irregolari pseudopapille con piccoli vasi centrali circondati da cellule tumorali. I nuclei di quest'ultime sono ovali e il citoplasma eosinofilo.

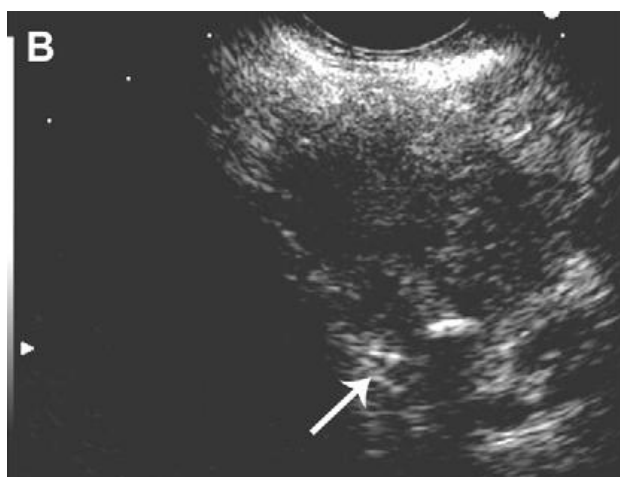


Figura 49. L'EUS mostra una massa cistica complessa con calcificazioni periferiche.

La diagnosi preoperatoria di TSCP è piuttosto difficile sia per la sua estrema rarità che per le similitudini con altre neoplasie più frequenti quali il tumore cistico sieroso (varietà microcistica), il tumore cistico mucinoso o il tumore neuroendocrino non funzionante.

La *diagnostica intraoperatoria* può anch'essa essere di notevole ausilio nella diagnosi di TSCP. Essa si può avvalere, oltre che dell'ispezione e palpazione del tumore e delle strutture ad esso contigue, dell'ecografia e della biopsia estemporanea. L'ecografia può consentire di definire meglio la struttura interna della neoplasia mostrando aspetti non evidenziati dalle metodiche di imaging preoperatorie.

Di notevole utilità per la **diagnosi differenziale**, oltre ai dati clinici ed anamnestici (assenza di precedenti episodi di pancreatite, traumi, etilismo), possono risultare i dati epidemiologici (giovani donne sono interessate da tale

patologia, mentre i TCS sono solitamente di pertinenza di donne anziane e i TCM di donne oltre i 40 anni) e la presenza di voluminosa massa pancreatica, ben capsulata, disomogenea all'ECO e alla TC, con calcificazioni grossolane. Mentre da un punto di vista anatomo-patologico il TSCP mostra rispetto ai TCS e ai TCM evidenti e diverse caratteristiche istomorfologiche e istochimiche, la diagnosi differenziale con i tumori neuroendocrini non funzionanti può risultare molto difficoltosa. Infatti, accanto ad una morfologia ed istoarchitettura abbastanza simili, con cellule monomorfe, lo studio immunohistochimico mostra positività, in entrambe le neoplasie, per l'enolasi neuro-specifica e la sinaptofisina. Gli elementi che distinguono il TSCP dal tumore neuroendocrino non funzionante sono la positività per la vimentina, il CD10, la β -catenina e l' α 1-antitripsina, e la negatività per la cromogranina A. Dal punto di vista ultrastrutturale il TSCP presenta i granuli di zimogeno e i tubuli striati, strutture solitamente non identificabili nei tumori neuroendocrini non funzionanti (1).

7.4 Terapia chirurgica

Il TSCP, nonostante le notevoli dimensioni, presenta scarsa tendenza alla crescita invasiva ed alla metastatizzazione, e pertanto viene comunemente considerata una neoplasia a bassa malignità. È localizzato unicamente al pancreas nell'85% dei casi; metastasi sono presenti nel 10-15% dei casi (epatiche e peritoneali, raramente linfonodali), solitamente sincrone, di rado si sviluppano dopo l'asportazione della neoplasia. Le metastasi epatiche sono per lo più singole, resecabili contestualmente al tumore primitivo, raramente multiple. Per il potenziale aspetto infiltrativo che tali neoplasie possono avere nei confronti del parenchima pancreatico circostante, è necessario asportare un ampio margine di tessuto pancreatico sano per prevenire recidive locali.

Anche i casi che presentano metastasi epatiche possono essere sottoposti a resezione del tumore primitivo ed asportazione sincrona o talora metacrona delle metastasi, con buona sopravvivenza a distanza (78-80). Taluni autori riportano casi in cui non sono state trattate le metastasi epatiche ed ugualmente la neoplasia ha avuto una buona prognosi.

Terapie palliative non chirurgiche utilizzate da alcuni autori, sebbene molto raramente e nel caso in cui una terapia resettiva non sia possibile, sono rappresentate dalla radioterapia, dalla chemioterapia e dall'ormonoterapia.

L'entità e l'estensione della resezione pancreatica dipendono principalmente dalle dimensioni della neoplasia, dalla sede e dall'interessamento delle strutture limitrofe: possono essere così eseguite, per lesioni piccole del corpo del pancreas *pancreasectomie intermedie con o senza pancreaticodigiunostomia del moncone pancreatico distale, pancreasectomie sinistre con splenectomia* per lesioni voluminose della coda del pancreas o *duodenocefalopancreasectomie* solitamente *con conservazione dello stomaco (Traverso-Longmire)* con o senza resezione del tronco mesenterico-portale, per lesioni della testa del pancreas. Raramente viene eseguita una pancreasectomia totale.

La *prognosi* è buona con lunghe sopravvivenze in percentuali molto elevate in relazione allo stadio della malattia al momento della diagnosi: 100% se il tumore è limitato al pancreas; 78% se è presente invasione locale; 75% se sono presenti metastasi. L'insorgenza di metastasi può verificarsi nel 9% dei casi, soprattutto in quelli con invasione locale; recidive possono manifestarsi nel 4-5% dei casi, anche qui con prevalenza nelle forme che alla diagnosi presentano invasività locale. Tutti i casi limitati al pancreas hanno dunque sempre una buona prognosi, con tutti i pazienti viventi senza recidive o metastasi se adeguatamente trattati. È pur vero, peraltro, che anche i casi che si presentano con metastasi o invasione locale possono avere una sopravvivenza molto spesso lunga. La sopravvivenza complessiva a 5 anni

dopo un intervento chirurgico radicale è dunque > 95% ; un follow-up annuale risulta più che sufficiente nella pratica clinica (1-68-81-82).

Alla luce di questo, appare evidente che risulta piuttosto difficile riconoscere fattori che condizionano la prognosi dei TSCP visto e considerato che anche i casi con metastasi possono presentare lunghe sopravvivenze. Comunque molti autori ritengono che i fattori prognostici più importanti siano: la presenza di metastasi con aspetti istologici quali atipia nucleare, invasione vascolare, estensione extrapancreatica, indice mitotico elevato, DNA aneuploide ed elevato indice di proliferazione.

8. Tumori cistici mesenchimali

I tumori cistici ad origine mesenchimale possono essere di natura endoteliale o connettivale. I più frequenti sono i **linfangiomi** (meno di 60 casi descritti in letteratura), seguiti dagli **emangiomi** e dagli **emangioendoteliomi**. Un solo caso di **leiomioma cistico** ed uno di **rabdomiosarcoma cistico** sono stati descritti in letteratura (1).

Il **linfangioma cistico** (LC) del pancreas, descritto per la prima volta da Koch nel 1913, predilige il sesso femminile (77,2% vs 22,8% dei maschi) ed un'età media di 57 anni (range 2-81). Solitamente sono molto voluminosi (diametro medio 12,3 cm con range 4,5-20) e si localizzano preferibilmente alla coda (43,1%), quindi alla testa (34,5%) ed infine al corpo pancreatico (19%), mentre interessano diffusamente la ghiandola nel 3,4% dei casi.

L'origine del linfangioma cistico è ancora oggi oggetto di discussione tra coloro che lo includono nel capitolo delle neoplasie benigne di natura mesenchimale e coloro che lo considerano ad origine disembrilogica a partire da un tessuto linfatico aberrante, che verrebbe sequestrato durante lo sviluppo embriologico e non sarebbe più in grado di comunicare con il sistema linfatico. Questi residui di tessuto linfatico avrebbero poi la capacità di proliferare, e soprattutto di accumulare liquido fino a formare una massa di aspetto cistico (1).

Macroscopicamente si presentano come voluminose masse con diametro medio di 12,7 cm (range 3-20 cm), irregolarmente rotondeggianti, a superficie bozzolosa rivestita da una sottile capsula fibrosa che lascia intravedere il contenuto liquido intracistico (vedi Figura 50).

La superficie di sezione mostra un aspetto multicistico, pluriconcamerato con molteplici cavità cistiche di dimensioni variabili da 1 a 5-6 cm, a contenuto linfatico (fluido proteinaceo eosinofilo) e/o ematico espressione di una

emorragia intracistica. I setti che separano le cisti, di colore biancastro, possono apparire sottili, oppure spessi e fibrosi tali da conferire alla massa un aspetto relativamente solido, al cui interno è talvolta possibile apprezzare, all'esame radiologico dell'addome, la presenza di calcificazioni.

I rapporti del LC con la ghiandola pancreatica sono variabili: talvolta sono indissociabili, talaltra sono connessi al pancreas da un sottile peduncolo suscettibile di torsione (1).

Istologicamente le cavità cistiche sono ricoperte da un sottile strato cellulare piatto di tipo endoteliale, formato da piccole cellule allungate con scarso citoplasma ed un nucleo ovalare periferico ben evidente (vedi Figura 51). L'estrema fragilità di questo strato lo rende particolarmente sensibile alla pressione intracistica che può appiattare le cellule della parete rendendole quasi impercettibili al microscopio ottico. La parete delle cisti, più spesso sottile e costituita da collagene lasso o edematoso, contiene, distribuiti in maniera irregolare, piccoli fasci di muscolatura liscia e/o cellule linfoidi, raggruppate anche in piccoli cumuli, o infine diversi adipociti.

Il tessuto pancreatico adiacente al tumore può presentare un aspetto variabile: può essere normale, ma più frequentemente è fibroso con atrofia del tessuto pancreatico.



Figura 50. Immagine macroscopica di linfangioma policistico, circondato da tessuto pancreatico normale, una volta asportato e sezionato.

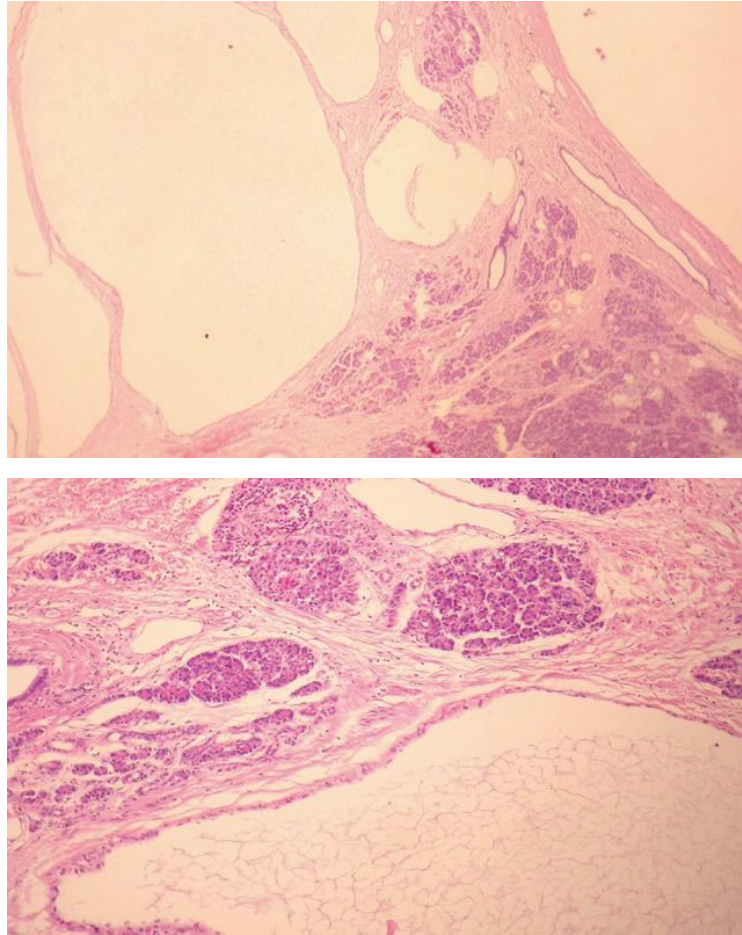


Figura 51. Nella figura superiore: spazi vascolari del linfangioma cistico pancreatico contenenti un fluido chiaro con alcuni eritrociti e linfociti (X13); nella figura inferiore: le cisti e i linfatici dilatati sono circondati da tessuto pancreatico e rivestiti da un sottile strato di cellule endoteliali.

L'immunoistochimica conferma la natura endoteliale del rivestimento delle pareti cistiche mostrando una positività di tali elementi cellulari per il fattore VIII e per CD31 con espressione variabile di CD34. Le cellule endoteliali risultano negative all'alcian blue e alle citocheratine.

L'istogenesi del LC, come già detto, è ancora oggi incerta: diverse teorie sono state proposte quali l'origine embriologica, traumatica o neoplastica. Secondo la maggior parte degli autori il LC è in relazione ad alterazioni congenite e disembrionogenetiche del tessuto vascolare; queste danno luogo ad alterazioni del microcircolo che si manifestano con l'ostruzione delle comunicazioni tra circolo venoso e circolo linfatico. Si produce quindi un accumulo di materiale linfatico che difficilmente può essere drenato, e la cui pressione dilata

cisticamente, fino a lederlo, l'endotelio. I contraccettivi orali, l'iperprogesteronemia e la gravidanza sembrano favorire la crescita del LC spiegando almeno parzialmente la prevalenza del sesso femminile (1).

Dal punto di vista clinico i LC possono essere asintomatici o presentare sintomi specifici.

Le forme asintomatiche vengono scoperte casualmente in corso di accertamenti eseguiti per altre patologie. Le forme sintomatiche presentano sintomi correlati alla compressione delle strutture limitrofe quali dolore addominale, nausea e vomito, massa addominale palpabile, che non rendono agevole la diagnosi preoperatoria. Talora il LC può esordire con una complicanza quale la torsione del peduncolo che lo unisce al parenchima pancreatico, la rottura della lesione cistica, una emorragia intracistica, e manifestarsi con un violento dolore addominale e stato di anemizzazione (1).

Gli esami di imaging possono soltanto orientare la diagnosi. Un esame radiologico diretto dell'addome può mostrare un'opacità e soprattutto l'esistenza di calcificazioni parietali. L'ecografia può evidenziare una voluminosa massa ipoecogena, a contenuto liquido, con al suo interno setti iperecogeni che la suddividono in numerose cavità cistiche (vedi Figura 52).

La TC può non solo mostrare una neoformazione ben circoscritta, capsulata, ipodensa con setti al suo interno (policistica), ma, nei casi dubbi, evidenziare l'origine pancreatica o non della lesione cistica. In particolare nelle forme peduncolate riveste un ruolo molto importante la TC con ricostruzioni multiplanari che, identificando il peduncolo, permette di fare diagnosi di neoformazione cistica ad origine pancreatica. Elemento che può risultare distintivo per la diagnosi corretta di LC, è la visualizzazione di una parete generalmente sottile e solo raramente calcifica. Nonostante questo, la diagnosi preoperatoria di LC è molto difficile poiché tale patologia deve essere differenziata dalle pseudocisti, dai TCM, dai TCS, dalle cisti congenite, dagli adenocarcinomi con aspetti cistici, dall'amartoma cistico. Anche l'esame

istologico del pezzo operatorio talvolta può non essere sufficiente soprattutto quando il rivestimento endoteliale è appiattito e difficilmente evidenziabile. In questi casi solo lo studio immunohistochimico per il fattore VIII e CD 31 potrà confermare la presenza di cellule endoteliali, permettendo di formulare una diagnosi di certezza (1).

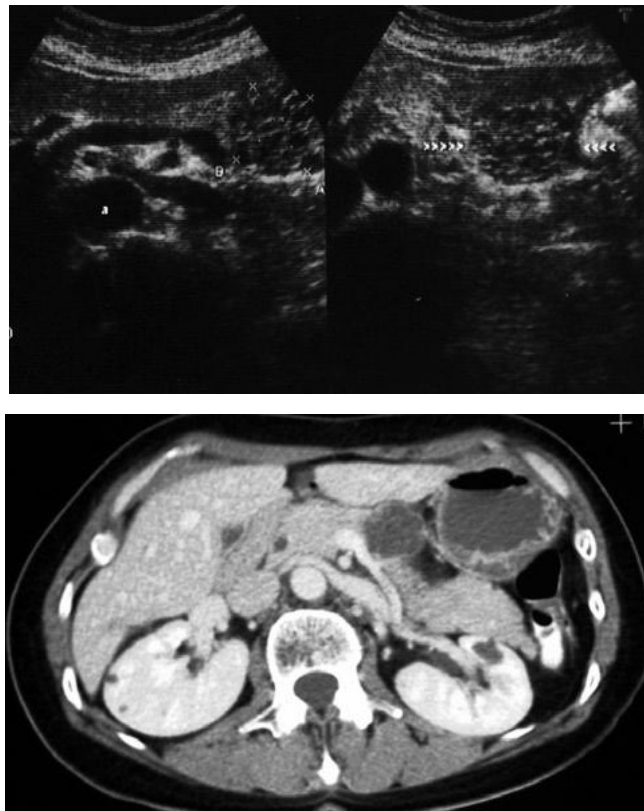


Figura 52. Le immagini ECO e TC mostrano una ben circoscritta lesione policistica di 35 mm del corpo del pancreas con sottili setti all'interno.

Il trattamento del LC è sicuramente chirurgico e ciò è in relazione principalmente all'impossibilità di fare diagnosi preoperatoria. Il tipo di intervento dipende dalla sede e dai rapporti che il LC contrae con il pancreas e gli organi vicini. Tumorectomie o cistectomie possono essere eseguite per linfangiomi superficiali, pancreasectomie sinistre con splenectomia per forme più voluminose a sede corpo-caudale. Interventi più demolitivi o DCP

vengono solo raramente realizzati, soprattutto per masse voluminose non dissociabili dal restante parenchima pancreatico.

La prognosi è molto buona con tutti i pazienti viventi e liberi da malattia con un follow-up da 1 mese a 15 anni (revisione letteratura) (1).

9. Strategie di sorveglianza e terapia chirurgica nei tumori cistici del pancreas. Analisi dei risultati in 253 casi. Esperienza di un singolo centro.

9.1 Obiettivi

L'obiettivo primario era quello di stabilire l'impatto di un programma di sorveglianza dedicato sulla popolazione di pazienti con tumore cistico del pancreas.

Gli obiettivi secondari erano: 1) stabilire l'impatto dei fattori demografici, clinici, radiologici e della strategia di sorveglianza sull'indicazione chirurgica; 2) stabilire l'impatto dei fattori demografici, clinici, morfologici e della strategia di sorveglianza sull'affidabilità della diagnosi radiologica; 3) stabilire la capacità dei fattori demografici, clinici, radiologici e della strategia di sorveglianza di individuare le lesioni benigne e le lesioni pre-maligne; 4) stabilire l'impatto dei fattori demografici, clinici, radiologici, della strategia di sorveglianza e della terapia chirurgica sulla sopravvivenza globale.

9.2 Materiali e metodi

Dal Gennaio 1990 al Giugno 2012 sono stati osservati presso la I Clinica Chirurgica dell'Ospedale Sant'Orsola 253 pazienti con lesione cistica del pancreas.

Di ciascun paziente sono stati registrati in un database prospettico dedicato: età al momento della diagnosi, sesso, comorbidità (intese come patologie cardiovascolari, metaboliche o respiratorie tali da determinare un'insufficienza d'organo anche lieve), presenza di sintomi legati alla lesione cistica pancreatica (ittero o pancreatite), primo esame strumentale effettuato, tipo e numero di esami strumentali necessari alla caratterizzazione della lesione cistica, completamento o meno di un iniziale inquadramento radiologico "standard" (SWRU) (inteso come l'esecuzione di TC addome con

m.d.c. associata a CWRM e/o EUS), dimensione, sede e numero delle lesioni, caratteristiche morfologiche delle lesioni (setti, gettoni, calcificazioni e dilatazione del Wirsung), diagnosi radiologica presunta (DRP), indicazione al trattamento chirurgico o follow-up ed esame istologico definitivo dei pazienti operati. Tutti i pazienti chirurgici e non sono stati sottoposti a follow-up annuale mediante esami di imaging (CW-RM per i sospetti IPMN e TC addome per tutte le altre lesioni cistiche) e visita ambulatoriale o contatto telefonico.

Dal 2000 è stato avviato un programma di sorveglianza standardizzato e dedicato. Tutte le lesioni cistiche osservate nel policlinico venivano inviate ad un ambulatorio con personale dedicato. Tutti gli esami di “imaging” CWRM e TC venivano eseguiti presso la stessa unità radiologica da personale dedicato.

Dopo la prima valutazione ed un eventuale completamento diagnostico, i pazienti venivano inviate al follow-up annuale o al trattamento chirurgico. Il follow-up era eseguito mediante TC con mdc per i TCS e forme non definibili chiaramente alla radiologia ma senza indicazione chirurgica. Nel caso di IPMN il follow-up era eseguito con cadenza annuale mediante CWRM.

9.3 Analisi statistica

Le variabili discrete sono state espresse come frequenza e percentuale. Le variabili continue come medie e deviazioni standard. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati il test di Fischer per le tabelle di contingenza 2 x 2 e il test del Chi quadro (linear by linear) per le tabelle n x 2. Il test di Spearman per i confronti fra scale ordinali. Il confronto tra le medie è stato eseguito con il test di Student. L'analisi multivariata è stata eseguita utilizzando la regressione logistica ed espressa come Odds Ratio e intervallo di confidenza al 95 %.

Per il calcolo della sopravvivenza stimata e la costruzione delle relative curve è stato utilizzato il metodo di Kaplan-Meier. L'analisi multivariata sulle

sopravvivenze e il calcolo delle HR (Hazard Ratio) è stato eseguito mediante la regressione di Cox.

Un valore di P a due code inferiore a 0.05 è stato considerato statisticamente significativo. Per l'analisi è stata utilizzato SPSS per Windows su personal computer.

9.4 Risultati

9.4.1 Caratteristiche del campione

L'età media dei pazienti era di 65 ± 14 anni. Il 62.5 % (158/253) era di sesso femminile mentre il 37.5% (95/253) era di sesso maschile. Il 50.2% (127/253) dei pazienti non presentava alcun tipo di comorbidità associata. Nella maggior parte dei casi la diagnosi di lesione cistica pancreatica era incidentale mentre solo nel 31.2% (77/253) si registravano sintomi riconducibili alla presenza della lesione pancreatica.

La TC addome con e senza m.d.c. rappresentava il primo esame eseguito nella maggior parte dei pazienti (41.1%), meno frequentemente la prima diagnosi veniva posta mediante ecografia (36.8%) e quasi mai mediante CW-RM (4.0%). Il dato relativo al primo esame capace di identificare la lesione non era disponibile per il 18.2 % dei pazienti.

Nel complesso, l'ecografia veniva comunque eseguita nell'iter diagnostico nel 54.2% dei casi, la TC addome nell'85 % dei casi e la CW-RM nel 49.8%. L'EUS era infine la metodica di imaging meno utilizzata (11.9%) per la caratterizzazione delle lesioni cistiche spesso alternativa alla CWRM. Solo 17 pazienti avevano eseguito entrambi gli esami (6.7 %).

Nel complesso uno "standard radiological work up" (SRWU) veniva eseguito nel 54.9 % dei pazienti prima della decisione definitiva sul trattamento chirurgico o sorveglianza.

La diagnosi radiologica presunta (DRP) erano nel 61.3 % dei casi di IPMN la maggior parte dei quali di tipo II (46.2 %), nel 11.9 % dei casi di TCS, nel

4.3 % di TCM. Nel restante 22.5 % dopo l'iter diagnostico non era possibile esprimere una diagnosi univoca sul tipo di lesione cistica (NAS).

La DRP era posta in un periodo antecedente al 2000 nel 22.1 % dei casi, nel 77.9 % nel periodo successivo al 2000.

La dimensione media delle lesioni cistiche era di 34 ± 29 mm. Le lesioni erano singole nel 64.4% e multiple nel 35.6% dei casi. Nella maggior parte dei pazienti le lesioni erano riscontrate a livello della testa del pancreas (32%) o risultavano multiple e diffuse a tutta la ghiandola (33.6%). Nei restanti casi erano localizzate al livello del corpo (19.4%) o della coda (15%). Il dotto di Wirsung risultava dilatato nel 21.7 % dei casi; il 47 % delle lesioni presentava setti al suo interno, mentre solo l'11.5 % presentava gettoni solidi e il 6.3% calcificazioni.

L'indicazione all'intervento chirurgico veniva posta in 125 (49.4%) pazienti ma solo 117 (46.2 %) erano stati operati in quanto 8 pazienti rifiutavano l'intervento. L'indicazione al follow-up radiologico veniva posta nei restanti 128 pazienti (50.6%) a cui si aggiungevano i 6 non trattati chirurgicamente per un totale di 136 pazienti in follow-up radiologico (52.8 %). Nel gruppo dei pazienti in follow-up solo 4/128 avevano richiesto un cambio di strategia e dunque un intervento chirurgico (3.1 %).

Nel gruppo di pazienti operati l'intervento chirurgico più frequente la pancreasectomia distale con o senza conservazione della milza (53 %) seguita dalla duodenocefalopancreasectomia (17.1%), dalla pancreasectomia totale (12 %) e dalle resezioni atipiche (9.4 %). In un 8.5 % dei casi l'intervento risultava non resettivo.

All'esame istologico definitivo si riscontravano: 29/117 (24.8%) TCS, 39/117 IPMN (33.3%), 37/117 TCM (31.6%), 6/109 TSCP (5.1%), 3/117 LC (2.6%), mentre solo in 3 casi (2.6%) la lesione non era caratterizzabile con precisione nemmeno dopo accurato esame anatomico-patologico. In 50/117 casi (42.7%)

si trattava di lesioni benigne, in 21/117 (23.9%) di lesioni a displasia lieve-moderata e in 39/117 (33.4%) di carcinomi in situ o invasivi.

Il follow-up medio complessivo nei 253 pazienti era di 40 ± 49 mesi: nel gruppo dei pazienti non operati era di 31 ± 24 mesi, mentre nel gruppo dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico era di 50 ± 66 mesi. I pazienti deceduti erano 32/230 (12.6%) ma solo in 11 casi (4.3 %) il decesso era imputabile alla malattia neoplastica. Solo un paziente deceduto per malattia era nel gruppo dei pazienti in follow-up. In tale paziente era stata posta l'indicazione all'intervento chirurgico ma il paziente aveva rifiutato lo stesso.

9.4.1 Obiettivo primario. Effetto del programma di sorveglianza dedicato sulla popolazione di tumori cistici del pancreas osservata.

Il confronto in modello univariato ha mostrato sostanziali differenze tra il periodo (P1) pre- programma di sorveglianza dedicato e quello successivo (P2) (**Tabella 1**).

Fattori	P1 N=56	P2 N=197	P value
Età (anni \pm DS)	53 \pm 14	68 \pm 12	<0.001
Sesso (M/F ratio)	0.55	0.61	0.876
Co-morbidità			
No	32 (57.1)	95 (48.2)	0.289
Si	24 (42.9)	102 (51.8)	
Sintomi			
No	14 (25)	160 (81.2)	<0.001
Si	42 (75)	37 (18.8)	
Dimensioni (mm \pm DS)	64 \pm 35	26 \pm 21	<0.001
Numero delle lesioni			
Singola	46 (82.1)	117 (59.4)	0.002
Multiple	10 (17.9)	80 (40.6)	
Sede			
Testa	18 (32.1)	63 (32)	0.027
Corpo-coda	31 (55.4)	56 (28.4)	
Diffuse	7 (12.5)	78 (39.6)	
SRWU			
No	53 (94.6)	61 (31.0)	<0.001
Si	3 (5.4)	136 (69.0)	
Diagnosi radiologica			
TCS	12 (21.4)	18 (9.1)	<0.001
IPMN	3 (5.4)	152 (77.2)	
TCM	1 (1.8)	10 (5.1)	
NAS	40 (71.4)	17 (8.6)	

Tabella 1- Analisi univariata sugli effetti del programma dedicato di sorveglianza. Ove non altrimenti specificato i risultati sono riportati come frequenze assolute e percentuali tra parentesi. **Legenda:** DS (deviazione standard); SRWU (standard radiological work-up); TCS (tumore cistico sieroso); IPMN (neoplasia papillare intraduttale mucosecernente); TCM (tumore cistico mucinoso); NAS (lesione radiologicamente non inquadrabile).

L'effetto sul volume (**Figura 1**) di pazienti era evidente con un aumento notevole di pazienti osservati (56 vs 197).

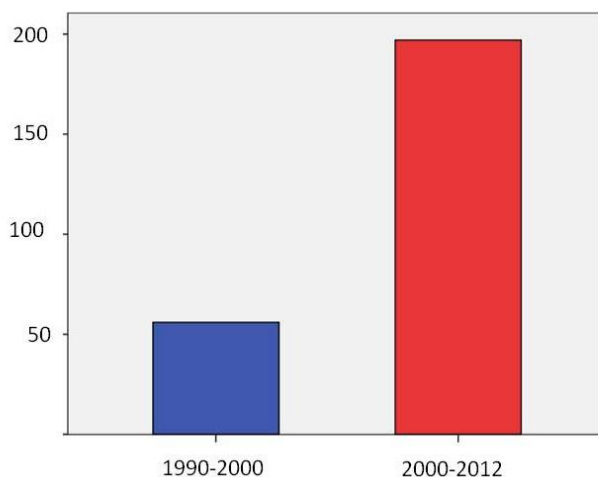


Figura 1 – Distribuzione del numero di pazienti con lesioni cistiche osservate prima e dopo l’avvio di un programma di sorveglianza dedicato. Il numero di lesioni cistiche osservate nel periodo P1 era di 56 mentre nel periodo P2 era di 197.

Le due popolazioni osservate nei periodi P1 e P2 avevano caratteristiche simili per sesso e comorbidità. La popolazione in cui la diagnosi era posta nel periodo P2 presentava un’età media superiore ($P < 0.001$) (**Figura 2**).

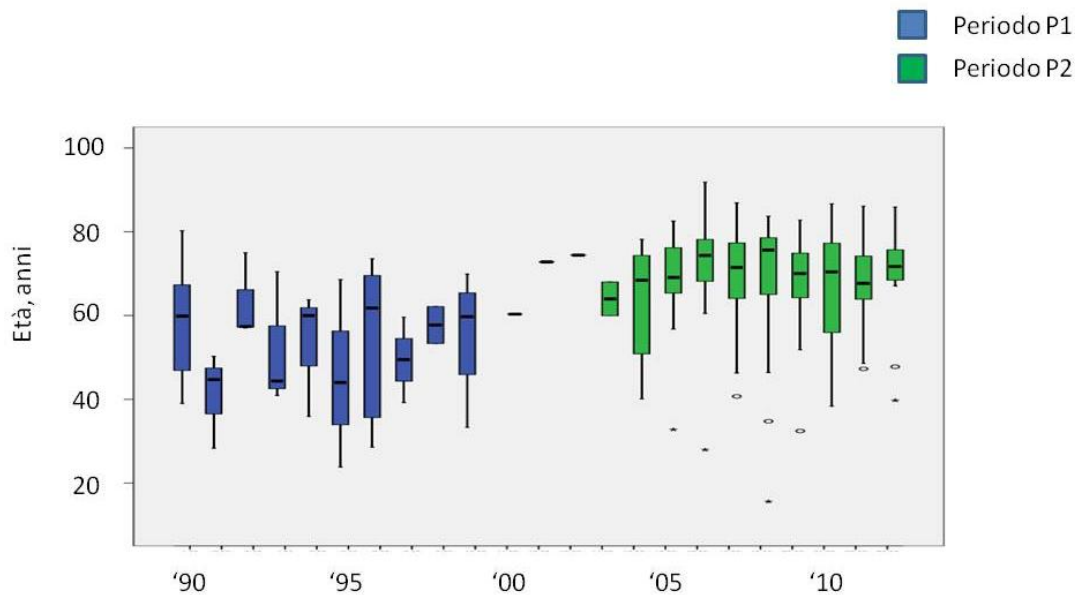


Figura 2 – Età dei pazienti nei due periodi rappresentati anno per anno aggregati in due “clusters” Il “box plot” rappresenta il “range” intequartili mentre i “whiskers” gli estremi. La linea spessa la mediana.

La percentuale di lesioni cistiche incidentali era notevolmente più alta nel periodo P2 (81.2% vs 25 %; $P < 0.001$), mentre le dimensioni medie erano superiori nel P1 (64 ± 35 mm vs 26 ± 21 mm; $P < 0.001$) (**Figura 3a-b**).

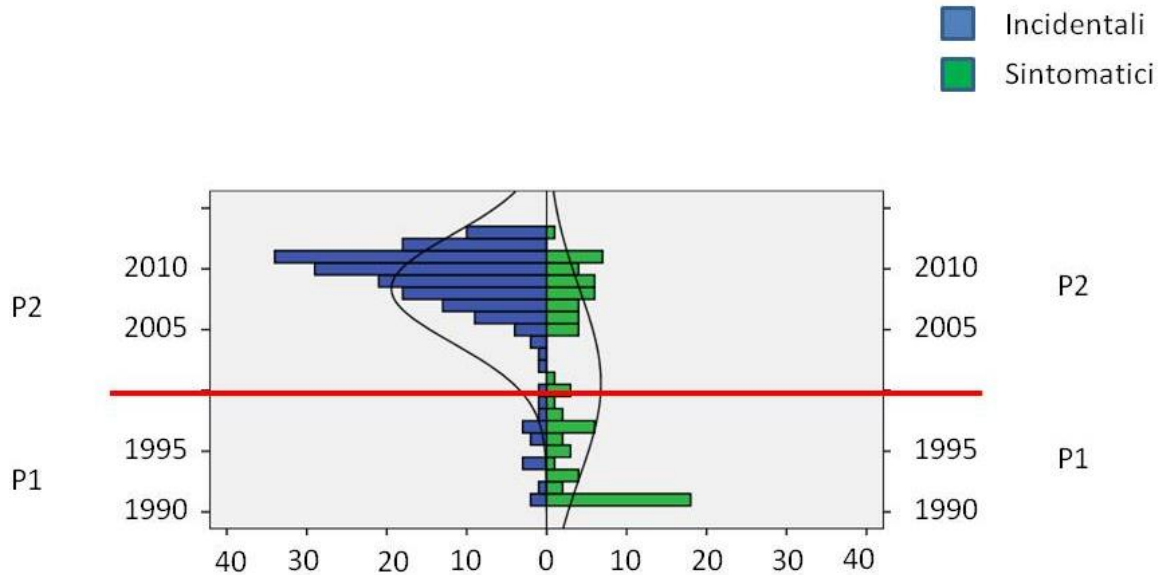


Figura 3a – Distribuzione dei pazienti anno per anno. Si nota un incremento del numero assoluto e relativo dei pazienti con cisti asintomatiche dall’inizio del programma dedicato con una sostanziale stabilità del numero pazienti con lesioni sintomatiche.

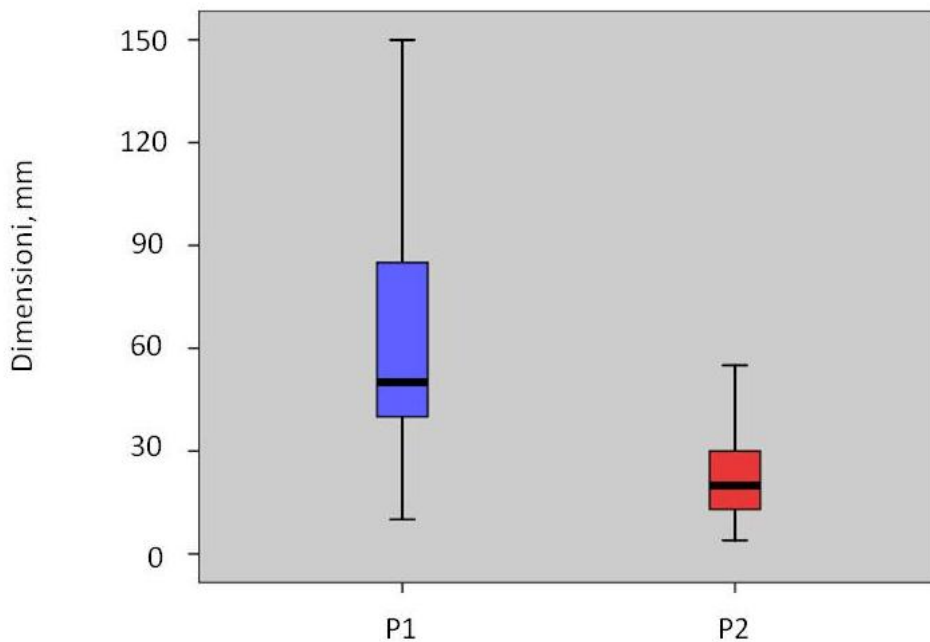


Figura 3b – Dimensioni delle cisti dei pazienti nei due periodi. Il “box plot” rappresenta il “range” interquartili mentre i “whiskers” gli estremi. La linea spessa la mediana. Si nota una riduzione significativa delle dimensioni delle cisti osservate.

Nel periodo P2 (**Figura 4**) si osservava un aumento delle lesioni multiple (40.6 % vs 17.9 %; $P<0.001$) e diffuse a tutto il pancreas (39.6 % vs 12.5 %, $P<0.001$).

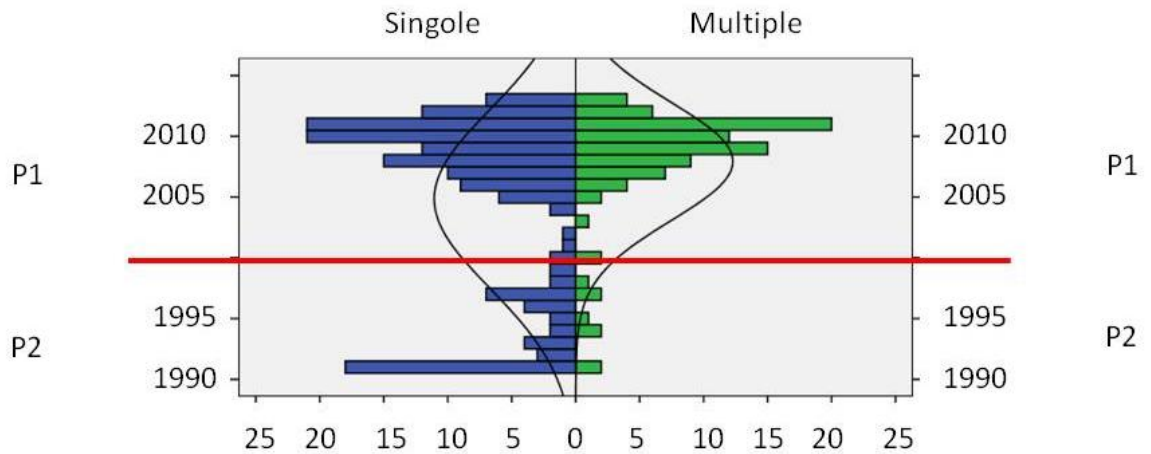


Figura 4 – Distribuzione nei due periodi (P1 e P2) delle lesioni osservate. Si noti l’incremento assoluto e relativo delle lesioni multiple.

Lo SRWU (**Figura 5a**) era eseguito in un numero superiore di pazienti (69 % vs 5.4 %; $P<0.001$). La diagnosi radiologica di IPMN (**Figura 5b**) era più frequente nel periodo P2 con il 77.2 % versus il 5.4 % del periodo P1 mentre vi era un evidente calo delle lesioni NAS (8.6 % vs 71 %, $P<0.001$).

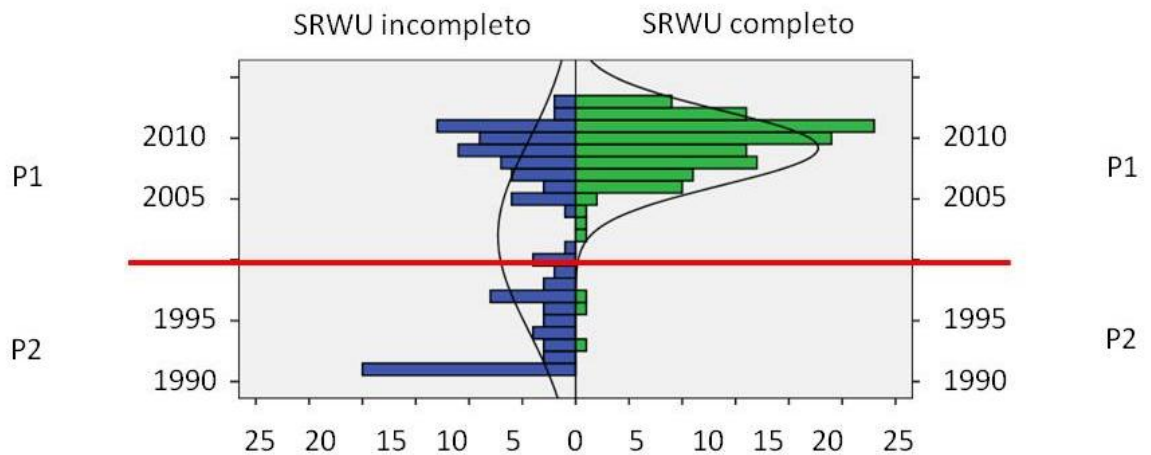


Figura 5a – Distribuzione dei pazienti nei due periodi (P1 e P2) in relazione al completamento di un “work up radiologico completo al momento della prima osservazione”. Si noti l’incremento assoluto del numero di pazienti correttamente studiato.

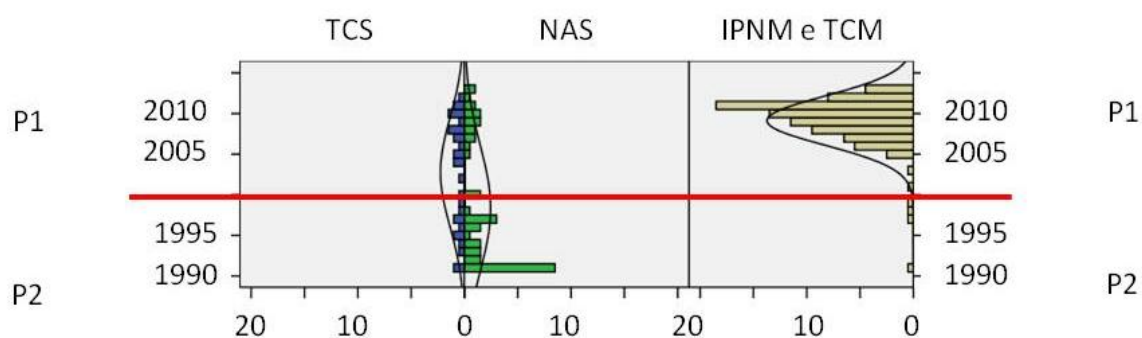


Figura 5b – Distribuzione dei pazienti nei due periodi (P1 e P2) in relazione diagnosi radiologica presunta. Si noti l'incremento assoluto e relativo del numero di pazienti con lesioni mucinose (IPNM e TCM) e il calo dei pazienti con lesioni non inquadrabili con certezza sotto il profilo radiologico (NAS).

L'analisi multivariata (**Tabella 2**) ha mostrato gli effetti statisticamente indipendenti dell'inizio del programma di sorveglianza dedicato.

Si osservava infatti una probabilità maggiore di osservare cisti asintomatiche (OR 0.3; $P < 0.048$), un incremento della probabilità di un più accurato inquadramento radiologico (SRWU) delle lesioni (OR 21; $P < 0.001$), un incremento dell'età media della popolazione in sorveglianza (OR 1.1; $P = 0.005$) e la probabilità di osservare cisti di dimensioni minori (OR 0.8; $P = 0.045$).

Fattori	OR (C.I. 95%)	P value
Età (per ciascun anno)	1.1 (1-1.1)	0.005
Sintomi (No vs Si)	0.3 (0.1-0.9)	0.048
Dimensioni (per ciascun mm)	0.8 (0.7-0.9)	0.045
SRWU (No vs Si)	21 (4-113)	0.005

Tabella 2- Analisi multivariata sugli effetti del programma dedicato di sorveglianza. OR rappresenta la probabilità che un evento si verifichi nel passare dal periodo P1 al periodo P2.

Legenda: OR (odds ratio); SRWU (standard radiological work-up); C.I. 95 % (intervallo di confidenza al 95 %)

9.4.2 Obiettivi secondari: l'indicazione chirurgica.

L'analisi univariata ha permesso di individuare numerosi fattori che influenzavano l'indicazione al trattamento chirurgico. Si noti come l'analisi sia stata condotta con il principio dell' "intention to treat" includendo i pazienti che rifiutavano l'intervento chirurgico pur in presenza di criteri per lo stesso (**Tabella 3**).

Fattori	Follow-up N=128	Chirurgia N=125	P value
Età (anni \pm DS)	70 \pm 10	60 \pm 16	<0.001
Sesso (M/F ratio)	0.6	0.6	0.796
Comorbidità			
No	72 (56.3)	55 (44)	0.060
Si	56 (43.8)	70 (56)	
Sintomi			
No	121 (94.5)	53 (42.4)	<0.001
Si	7 (5.5)	72 (57.6)	
Dimensioni (mm \pm DS)	19 \pm 13	52 \pm 33	<0.001
Sede			
Testa	43 (33.6)	38 (30.4)	0.063
Corpo-coda	28 (21.9)	59 (47.2)	
Multiple	57 (44.5)	28 (22.4)	
Numero di lesioni			
Singole	69 (53.9)	94 (75.2)	0.001
Multiple	59 (46.1)	31 (24.8)	
Gettoni			
No	125 (97.7)	99 (79.2)	<0.001
Si	3 (2.3)	26 (20.8)	
Setti			
No	81 (63.3)	53 (42.4)	0.001
Si	47 (36.7)	72 (57.6)	
Calcificazioni			
No	123 (96.1)	114 (91.2)	0.108
Si	5 (3.9)	11 (8.8)	
Dilatazione del Wirsung			
No	110 (85.9)	88 (70.4)	0.004
Si	18 (14.1)	37 (29.6)	
SRWU			
No	31 (14.1)	83 (66.4)	0.001
Si	97(85.9)	42 (33.6)	
DRP			
TCS	9 (7)	21 (16.8)	<0.001
IPMN tipo II	89 (79.7)	15 (12)	
IPMN tipo I-III	11 (8.6)	27 (21.6)	
TCM	0	11 (8.8)	
N.A.S.	6 (4.7)	47 (40.8)	
Anno della diagnosi			
1990-2000	0 (0)	56 (44.8)	<0.001
2000-2012	128 (100)	69 (55.2)	

Tabella 3- Analisi univariata sui fattori che condizionavano l'intervento chirurgico. Ove non altrimenti specificato i risultati sono riportati come frequenze assolute e percentuali tra parentesi. **Legenda:** DS (deviazione standard); SRWU (standard radiological work-up); TCS (tumore cistico sieroso); IPMN (neoplasia papillare intraduttale mucosecernente); TCM (tumore cistico mucinoso); NAS (lesione radiologicamente non inquadrabile).

Il gruppo di pazienti inviati alla chirurgia presentavano un'età media inferiore (60 vs 70 anni; $P < 0.001$) ed erano più spesso sintomatici (57.6 % vs 5.5 %, $P < 0.001$). La presenza di comorbidità non influenzava invece l'indicazione all'intervento.

Sotto il profilo morfologico i pazienti del gruppo chirurgico presentavano cisti mediamente più voluminose (52 vs 19 mm, $P < 0.001$), più spesso un dotto di Wirsung dilatato (29.6 % vs 14.1%, $P = 0.004$), la presenza di setti endoluminali (57.6 % vs 36.7 %, $P = 0.001$) e di gettoni solidi (20.8 % vs 2.3 %; $P < 0.001$). La presenza di calcificazioni e la sede delle lesioni erano comparabili nei due gruppi. La presenza di cisti multiple era più frequente nei pazienti inviati al follow-up (46.1 % vs 24.8 %; $P = 0.001$).

Infine relativamente alla DRP, si osservava come le lesioni che più frequentemente venivano inviate al follow-up erano IPNM di tipo II (79.7 % vs 12 %, $P < 0.001$).

Fattori	OR (C.I. 95%)	P value
Età (per ciascun anno)	0.9 (0.8-0.9)	<0.001
Sintomi (No vs Si)	13 (3-58)	<0.001
Dimensioni (per ciascun mm)	2 (2-4)	<0.001
Wirsung dilatato (No vs Si)	7 (1-27)	0.004
Gettoni (No vs Si)	25 (3-207)	0.002
Setti (No vs Si)	5(2-15)	0.005
SRWU (No vs Si)	0.2 (0.1-0.7)	0.010

Tabella 4- Analisi multivariata sugli effetti del programma dedicato di sorveglianza. OR rappresenta la probabilità che venga posta l'indicazione chirurgica. **Legenda:** OR (odds ratio); SRWU (standard radiological work-up); C.I. 95 % (intervallo di confidenza al 95 %).

Il completamento dello SRWU era più frequente nei pazienti inviati al follow-up (85.9 % vs 33.6 %; P<0.001) mentre la totalità dei pazienti osservati nel periodo antecedente al 2000 andava incontro a chirurgia (100 % vs 55.2 %, P<0.001). L'analisi multivariata mostra come unici fattori predittivi indipendenti di chirurgia i seguenti: la presenza di sintomi (OR 13;P<0.001), il crescere delle dimensioni della cisti (OR 3; P<0.001), la presenza di un dotto di Wirsung dilatato (OR 7;P=0.004); la presenza di setti (OR 5; P=0.005) e di gettoni solidi endocistici (OR 25; P=0.002).

Al contrario, costituivano un fattore protettivo nei confronti della chirurgia l'aver completato il SRWU (OR 0.2; P=0.010) e l'età (OR 0.9;P<0.001).

L'inizio del programma dedicato e la DRP non risultavano parametri indipendenti in grado di modificare l'indicazione chirurgica.

9.4.3 Obiettivi secondari: la concordanza della diagnosi radiologica e anatomo-patologica.

L'analisi condotta sul gruppo di pazienti operati ha mostrato un certo grado di concordanza tra la DRP e la diagnosi definitiva che complessivamente era del 54.7 %. In particolare il grado di concordanza era del 95.2 % se la diagnosi radiologica era di TCS, del 89.2 % per la diagnosi di IPMN del 72.7 % per il TCM. (**Tabella 5**).

DRP	Istologico definitivo				Tot.	P value
	TCS	IPMN	TCM	Altre		
TCS (%)	20 (95.2)	0	1 (4.8)	0	21 (100%)	
IPMN (%)	2 (5.4)	33 (89.2)	1 (2.7)	1 (2.7)	31 (100%)	
TCM(%)	2 (18.2)	1(9.1)	8 (72.7)	0	10 (100%)	P<0.001
N.A.S.(%)	5 (10.4)	5 (10.4)	27 (56.3)	11 (22.9)	44 (100%)	

Tabella 4- Confronto fra la DRP e la diagnosi istologica definitiva.

Le lesioni di difficile inquadramento radiologico (NAS) erano solo nel 22.9 % dei casi lesioni cistiche effettivamente rare mentre in uno dei tre precedenti gruppi nel 77.1 % dei casi.

L'analisi univariata (**Tabella 5**) ha mostrato che l'inizio del programma dedicato di osservazione (P2) aveva portato all'aumento del grado di concordanza tra DRP e istologia passando da un 34 % prima del 2000 a un 65.7 % dopo il 2000 (P<0.001).

Fattori	DRP Discorde N=47	DRP Concorde N=70	P value
Età (anni ± DS)	56 ± 16	60 ± 15	0.246
Sesso (M/F)	0.6	0.5	1.000
Comorbidità			
No (%)	20 (42.6)	33 (47.1)	0.706
Si (%)	27 (57.4)	37 (52.9)	
Sintomi			
No (%)	15 (31.9)	30 (42.9)	0.251
Si (%)	32 (68.1)	40 (57.1)	
Dimensioni (mm ± DS)	55 ± 31	50 ± 35	0.400
Sede			
Testa (%)	15 (31.9)	19 (27.1)	0.155
Corpo-coda (%)	27 (57.4)	34 (48.6)	
Multiple (%)	5 (10.6)	17 (24.3)	
Numero di lesioni			
Singole (%)	41 (87.2)	51 (72.9)	0.070
Multiple (%)	6 (12.8)	19 (27.1)	
Gettoni			
No (%)	38 (80.9)	57 (81.4)	1.000
Si (%)	9 (19.1)	13 (18.6)	
Setti			
No (%)	19 (40.4)	35 (50)	0.348
Si (%)	28 (59.6)	35 (50)	
Calcificazioni			
No (%)	45 (95.7)	65 (92.9)	0.700
Si (%)	2 (4.3)	5 (7.1)	
Dilatazione del Wirsung			
No (%)	36 (76.6)	46 (65.7)	0.225
Si (%)	11 (23.4)	24 (34.3)	
SRWU			
No (%)	37 (78.7)	44 (62.9)	0.101
Si (%)	10 (21.3)	26 (37.1)	
Anno della diagnosi			
1990-2000	32 (68.1)	24 (34.3)	0.001
2000-2012	15 (31.9)	46 (65.7)	

Tabella 5- Analisi univariata sui fattori che la concordanza fra DRP e istologia. Ove non altrimenti specificato i risultati sono riportati come frequenze assolute e percentuali tra parentesi. **Legenda:** DS (deviazione standard); SRWU (standard radiological workp-up); TCS (tumore cistico sieroso); IPMN (neoplasia papillare intraduttale mucosecernente); TCM (tumore cistico mucinoso); NAS (lesione radiologicamente non inquadrabile)

L'analisi multivariata confermava tale dato. La probabilità di una DRP corretta e concorde con l'istologia (**Figura 6**) aumentava dopo l'inizio della sorveglianza dedicata (OR 3; P=0.010). Si noti come la presenza dei setti, come fattore indipendente, potesse rendere più difficile la diagnosi differenziale (OR 0.4; P=0.50).

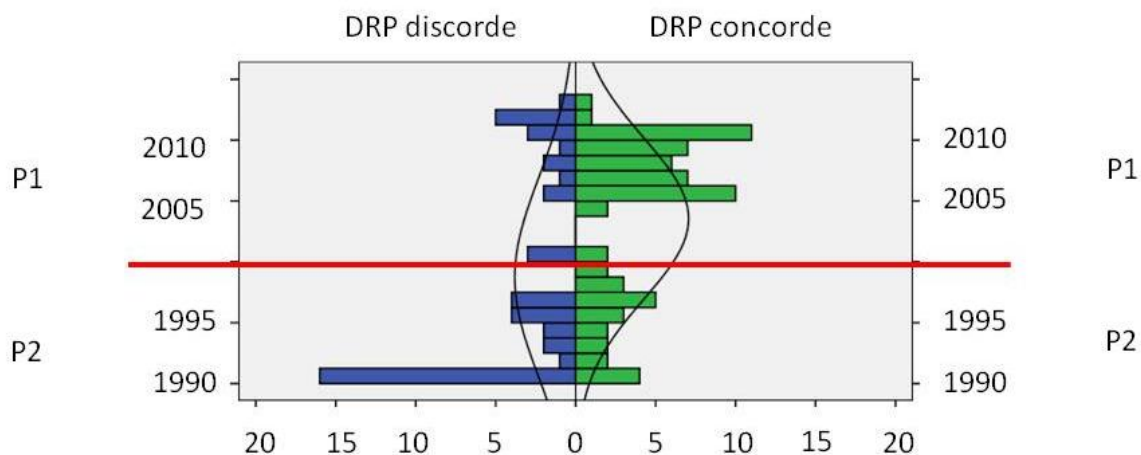


Figura 6 – Distribuzione dei pazienti nei due periodi (P1 e P2) in relazione alla concordanza tra DRP e istologia. Si noti l'incremento assoluto e relativo del numero di pazienti con diagnosi radiologica corretta.

9.4.4 Obiettivi secondari: i fattori predittivi il comportamento biologico della lesione.

La prima analisi univariata è stata condotta per individuare quali fossero i fattori capaci di discriminare tra lesioni non potenzialmente evolutive (TCS) e lesioni a potenziale evolutivo/maligne (lesioni mucinose) (**Tabella 6**).

Fattori	Lesioni Non evolutive N= 35	Lesioni con potenziale evolutivo N=82	P value
Età (anni \pm DS)	58 \pm 14	59 \pm 16	0.618
Sesso (M/F)	0.4	0.6	0.302
Comorbidità			
No (%)	19 (54.3)	34 (41.5)	0.142
Si (%)	16 (45.7)	48 (58.5)	
Sintomi			
No (%)	13 (37.1)	32 (39)	0.509
Si (%)	22 (62.9)	50 (61)	
Dimensioni (mm \pm DS)	58 \pm 37	50 \pm 32	0.233
Sede			
Testa (%)	17 (48.6)	17 (20.7)	0.001
Corpo-coda (%)	16 (45.7)	45 (54.9)	
Multiple (%)	2 (5.7)	20 (24.4)	
Numero di lesioni			
Singole (%)	30 (85.7)	62 (75.6)	0.325
Multiple (%)	5 (14.3)	20 (24.4)	
Gettoni			
No (%)	31 (88.6)	64 (78)	0.209
Si (%)	4 (11.4)	18 (22)	
Setti			
No (%)	13 (37.1)	41 (50)	0.229
Si (%)	22 (62.9)	41 (50)	
Calcificazioni			
No (%)	33 (94.3)	77 (93.9)	1.000
Si (%)	2 (5.7)	5 (6.1)	
Dilatazione del Wirsung			
No (%)	28 (80)	54 (65.9)	0.185
Si (%)	7 (20)	28 (34.1)	
SRWU			
No (%)	22 (62.9)	50 (72)	0.384
Si (%)	13 (37.1)	23 (28)	
DRP			
TCS	20 (57.1)	1 (1.2)	0.001
IPMN tipo II	3 (8.6)	34 (41.5)	
TCM	2 (8.6)	9 (11)	
N.A.S.	10 (28.6)	38 (46.3)	
Anno della diagnosi			
1990-2000	18 (51.4)	38 (46.3)	0.668
2000-2012	17 (48.6)	44 (53.7)	

Tabella 6- Analisi uni variata sui fattori in grado di predire il comportamento biologico della lesione (evolutiva vs non evolutiva). Ove non altrimenti specificato i risultati sono riportati come frequenze assolute e percentuali tra parentesi. **Legenda:** DS (deviazione standard); SRWU (standard radiological workp-up); TCS (tumore cistico sieroso); IPMN (neoplasia papillare intraduttale mucosecernente); TCM (tumore cistico mucinoso); NAS (lesione radiologicamente non inquadrabile)

All'analisi univariata la localizzazione alla testa (48.6 %) era la più frequente nel gruppo delle lesioni benigne mentre la localizzazione al corpo coda (77.3 %) era la più frequente nel gruppo delle lesioni con potenziale evolutivo ($P<0.001$). Anche la DRP ovviamente costituiva un fattore predittivo. Quando la DRP era di TCS nella gran parte dei casi si trattava di una lesione realmente benigna e solo nell'1.2 % la diagnosi radiologica aveva fatto interpretare una lesione potenzialmente evolutiva come sicuramente benigna. Circa la metà delle lesioni potenzialmente evolutive tuttavia giungeva al trattamento senza una diagnosi radiologica di certezza (46.3 % $P=0.001$).

L'analisi multivariata (**Tabella 7**) confermava come la probabilità che la lesione cistica fosse una neoplasia con potenziale evolutivo era legata alla DRP ($P<0.001$): in particolar modo se la diagnosi era stata di IPMN (OR 2008; $P<0.001$) o di TCM (OR 1799; $P<0.001$). Minore ma ancora alta era la probabilità di osservare una patologia potenzialmente evolutiva se la diagnosi radiologica risultava non univoca (OR 111; $P<0.001$). Il completamento dello SRWU riduceva invece la probabilità di una patologia potenzialmente evolutiva o maligna (OR 0.2; $P=0.005$).

Fattori	OR (C.I. 95%)	P value
Sede		0.035
Testa	1.0	
Corpo-coda	7 (1-51)	0.037
Diffuso	484(1-142715)	0.033
DRP		0.001
TCS	1.0	
IPNM	2008 (66-60707)	<0.001
TCM	1799 (32-100835)	<0.001
NAS	111 (9-1305)	<0.001
SRWU (No vs Si)	0.03 (0.01-0.3)	0.005

Tabella 7- Analisi multivariata sui fattori discriminanti fra lesioni evolutive/maligne e non evolutive. OR rappresenta la probabilità che la lesione sia evolutiva o maligna. **Legenda:** OR (odds ratio); SRWU (standard radiological workp-up); C.I. 95 % (intervallo di confidenza al 95 %).

Infine la sede della lesione si confermava ancora un parametro affidabile nel discriminare il potenziale evolutivo della lesione ($p=0.035$) essendo più probabile il trattamento di una patologia maligna o potenzialmente evolutiva se la lesione era situata al corpo-coda (OR 7; $P=0.037$) o diffusa a tutto il pancreas (OR 484; $P=0.033$).

L'analisi è stata ripetuta, esclusivamente in modello multivariato, su 83 pazienti con forme potenzialmente evolutive/maligne, escludendo le lesioni non evolutive (TCS e LC, lesioni non neoplastiche; $N=34$) al fine di individuare quali fattori fossero capaci di discriminare le forme pre-maligne (adenoma con/senza displasia, carcinoma in situ) dal carcinoma invasivo.

I risultati hanno mostrato che la probabilità di trattare una lesione già invasiva cresce con la dilatazione del Wirsung (OR 17; $P<0.001$), con la presenza di gettoni solidi (OR 5; $P=0.041$) mentre si riduce se il paziente ha completato lo SRWU (OR 0.1; $P=0.005$).

Fattori	OR (C.I. 95%)	P value
Wirsung dilatato (No vs Si)	17 (3-103)	<0.001
Gettoni (No vs Si)	5 (1-27)	0.041
SRWU (No vs Si)	0.1 (0.1-0.3)	0.005

Tabella 8- Analisi multivariata sui fattori discriminanti fra lesioni pre-maligne e lesioni invasive. OR rappresenta la probabilità che la lesione sia maligna. **Legenda:** OR (odds ratio); SRWU (standard radiological workp-up); C.I. 95 % (intervallo di confidenza al 95 %).

9.4.5 Obiettivi secondari: l'impatto della strategia di sorveglianza sulla sopravvivenza globale.

La sopravvivenza globale (OS) media dei 253 pazienti era (OS) era di 251 ± 14 mesi. Il numero complessivo di decessi era di 29, di cui 11 ascrivibili alla presenza della lesione cistica.

L'analisi multivariata condotta sull'intero gruppo di pazienti ha mostrato che i fattori predittivi la OS erano l'età (HR 1.1 per ciascun anno; $P=0.027$), le comorbidità (**Figura 7**) (HR 3; $P=0.028$), la sede delle lesioni (HR 10; $P=0.011$) risultando la localizzazione alla testa un fattore protettivo (HR 0.2; $P=0.024$), la presenza (**Figura 8**) di gettoni solidi (HR3; $P=0.042$), la dilatazione (**Figura 9**) del Wirsung (HR3; $P=0.050$) il completamento dello SRWU come fattore protettivo (HR 0.4, $P=0.030$) (**Figura 10**), l'indicazione (**Figura 11**) al trattamento chirurgico (HR 4 ; $P=0.010$) mentre risultava protettivo l'effettivo trattamento chirurgico (**Figura 12**) (HR 0.1; $P=0.006$). Non influenzavano la sopravvivenza la presenza dei sintomi, la multifocalità delle lesioni, la presenza di calcificazioni, i setti, le dimensioni della lesione, la diagnosi radiologica presunta e l'inizio del programma di sorveglianza.

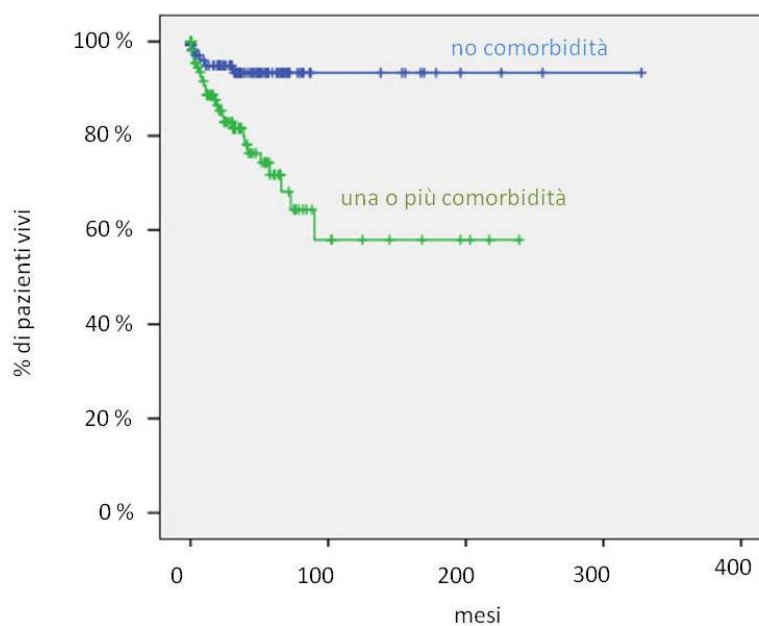


Figura 7 – Sopravvivenza cumulativa dei pazienti distribuita per presenza di comorbidità. La sopravvivenza media nel gruppo senza comorbidità era di 306 mesi mentre nel gruppo con comorbidità era di 156 mesi.

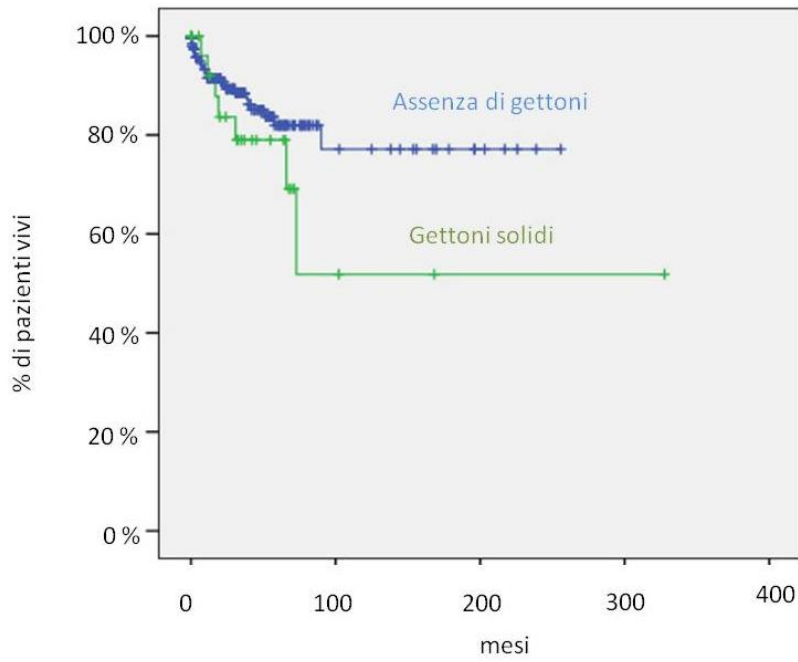


Figura 8 – Sopravvivenza cumulativa dei pazienti distribuita per presenza di gettoni solidi. La sopravvivenza media nel gruppo senza gettoni solidi era di 205 mesi mentre nel gruppo con gettoni solidi era di 192 mesi.

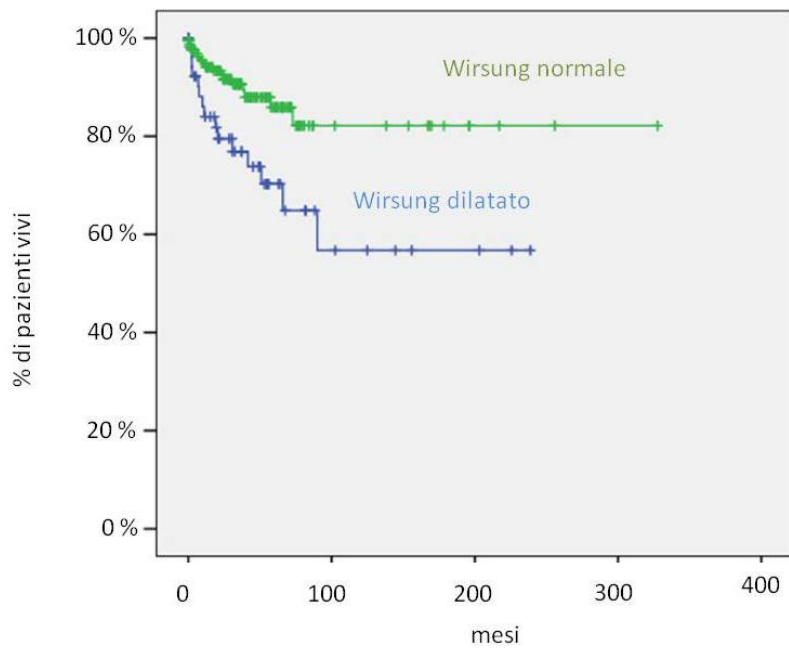


Figura 9 – Sopravvivenza cumulativa dei pazienti distribuita per presenza di dilatazione del Wirsung. La sopravvivenza media nel gruppo senza dilatazione era di 275 mesi mentre nel gruppo con dilatazione era di 152 mesi.

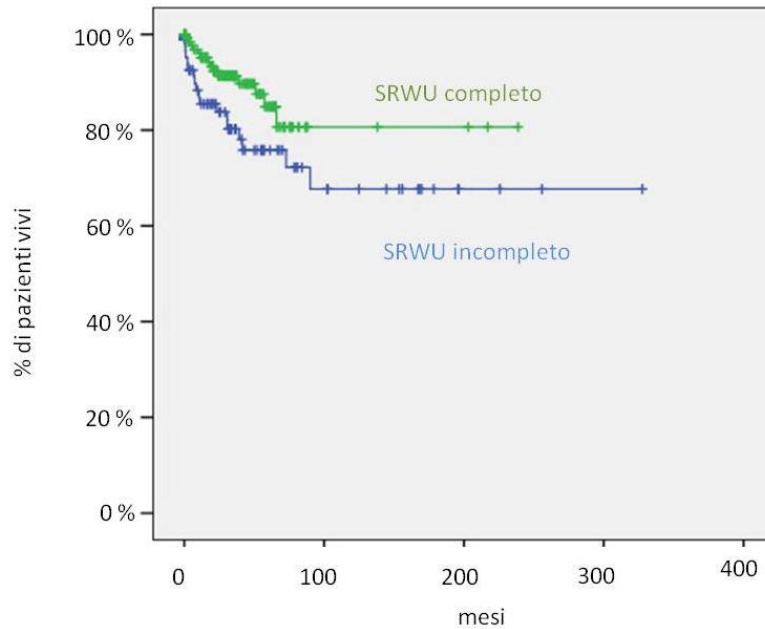


Figura 10 – Sopravvivenza cumulativa dei pazienti distribuita sulla base della completamento del SRWU. La sopravvivenza media nel gruppo SRWU completo era di 232 mesi mentre nel gruppo senza SRWU era di 199 mesi.

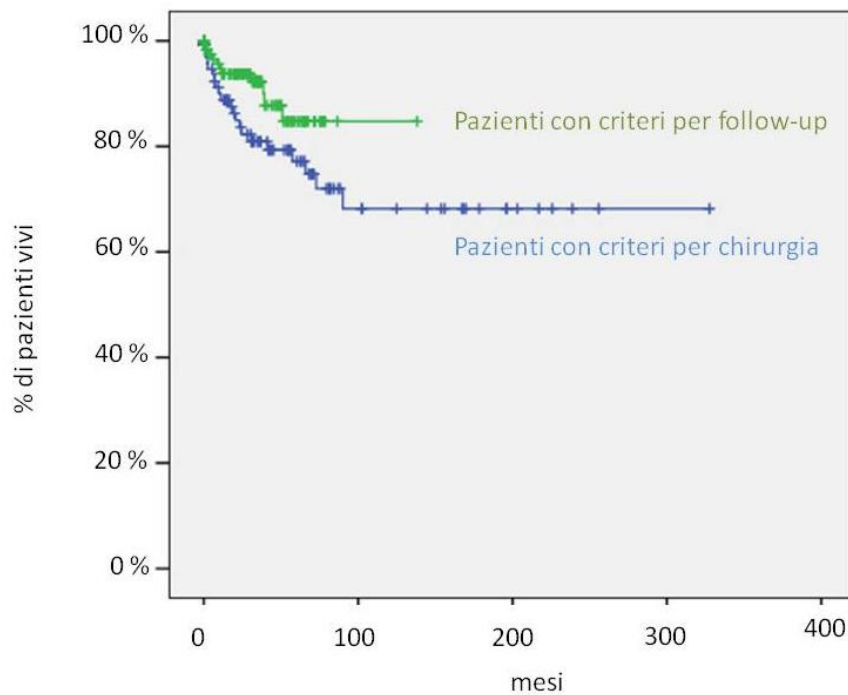


Figura 11 – Sopravvivenza cumulativa dei pazienti distribuita sulla base dell'indicazione chirurgica.

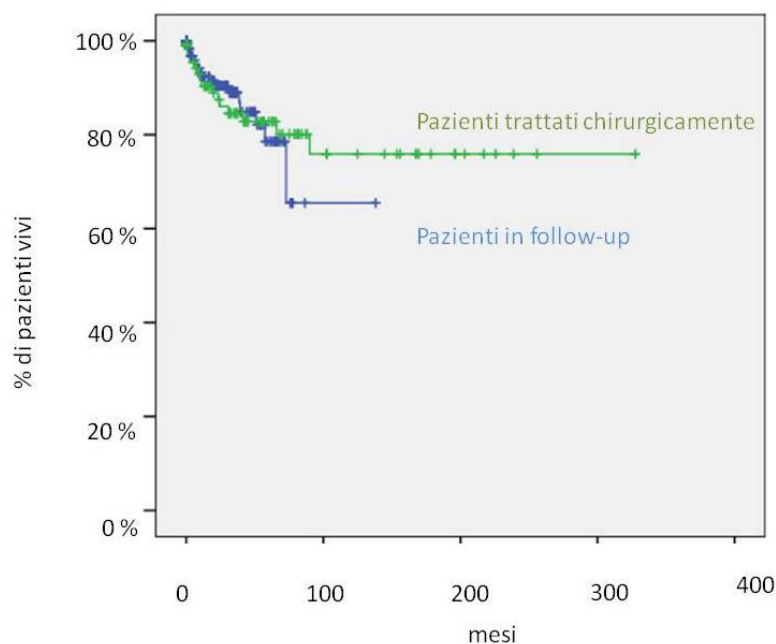


Figura 11 – Sopravvivenza cumulativa dei pazienti distribuita sulla base dell'effettivo trattamento chirurgico

9.5 Conclusioni

Le lesioni cistiche del pancreas sono comunemente riscontrate nella pratica clinica. Si tratta di un gruppo di lesioni eterogeneo da un punto di vista istologico e con un ampio spettro di comportamento biologico, passando da lesioni neoplastiche benigne come i TCS a neoplasie con potenziale evolutivo variabile. Le recenti acquisizioni sul comportamento di tali neoplasie hanno prodotto algoritmi diagnostico-terapeutici la cui affidabilità è ancora tutta da verificare.

In particolar modo punti critici rimangono l'effetto sulla popolazione osservata di un reale programma di sorveglianza dedicato, l'affidabilità degli esami di imaging, la capacità di predire quali lesioni saranno sicuramente

benigne e quali potenzialmente evolutive, e l'impatto sulla sopravvivenza globale di un programma di sorveglianza dedicato.

L'obiettivo della presente Tesi era innanzitutto quello di chiarire se un programma di sorveglianza dedicato impattasse sulle caratteristiche della popolazione osservata.

Il primo aspetto rilevante è l'incremento del numero di pazienti osservati dall'inizio del programma dedicato : 56 prima dell'inizio e 197 successivamente in due periodi di tempo sovrapponibili come durata . L'inizio del programma di sorveglianza aveva dunque aumentato la probabilità di osservare pazienti prima della comparsa dei sintomi. Un altro effetto del programma di sorveglianza dedicato è la probabilità di riscontrare lesioni di più piccole dimensioni. L'attivazione del programma dedicato produceva inoltre un significativo incremento del numero di pazienti inquadrati con quello che oggi viene considerato lo "standar radiological work up". Un effetto prevedibile e documentato dall'analisi era poi il progressivo aumento dell'età media dei pazienti osservati.

Il primo obiettivo secondario era quello di verificare che un programma di sorveglianza dedicato non modificasse di "fatto" le indicazioni all'intervento chirurgico. Anche relativamente a questo punto i dati emersi appaiono interessanti.

I fattori indipendenti che influenzavano l'indicazione chirurgica erano quelli noti e riportati in letteratura: la presenza di sintomi, le dimensioni della lesione, la presenza di Wirsung dilatato, la presenza di gettoni solidi endocistici, la presenza di setti. E'interessante notare come la DRP non influenzasse di fatto l'indicazione. L'inizio del programma di sorveglianza dedicato non aveva aumentato l'indicazione chirurgica.

Il completamento dello SRWU rappresentava invece un fattore protettivo nei confronti della chirurgia. Tale risultato va interpretata nell'ottica di una

migliore definizione della natura della cisti pancreatica quando correttamente studiata.

Infatti dall'analisi condotta sugli esami di "imaging" emergeva come il riconoscimento da parte del radiologo della lesione cistica e il suo inquadramento nell'ambito di una delle tre forme più comuni aumentava notevolmente dall'inizio del programma di sorveglianza dedicato. Le presenza di setti, aspetto comune ai tumori cistici sierosi e al tumore cistico mucinoso, rimaneva tuttavia un aspetto morfologico di potenziale confondimento. La DRP si dimostrava inoltre il più affidabile parametro per definire il rischio di evolutività della lesione. Il non efficace inquadramento della lesione non consentiva di escludere la presenza di una lesione maligna. La localizzazione cefalica più comune al TCS riduceva la probabilità di una lesione maligna.

La dilatazione del Wirsung e la presenza di gettoni solidi endocistici rimanevano i parametri più affidabili nel sospettare una neoplasia già invasiva. Il completamento dello studio radiologico sebbene aumentava la probabilità di trattare lesioni benigne senza potenziale evolutivo aumentava altresì la probabilità di trattare le lesioni evolutive quando ancora non invasive.

Infine la sopravvivenza globale media (OS) era influenzata da molteplici fattori. L'età e le comorbidità aumentavano il rischio di decesso. Tale dato testimonia come il campione sia effettivamente rappresentativo della popolazione generale. La OS veniva influenzata dalla presenza di gettoni solidi e dal Wirsung dilatato ma non dalla DRP. Il completamento dello SRWU alla prima osservazione si confermava essere un fattore indipendente associato alla sopravvivenza. L'effetto del trattamento chirurgico positivo sulla sopravvivenza viene chiaramente dimostrato dall'aumento della stessa nel gruppo dei pazienti operati.

Bibliografia

1. **Marrano D, Casadei R, Santini D.** *Tumori cistici del pancreas*. Piccin, 2001.
2. **Verbesey JE, Munson JL.** Pancreatic cystic neoplasms. *Surg Clin North Am.* 2010 Apr; 90 (2): 411-25.
3. **Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al.** Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg.* 2004 Jun; 239 (6): 788-97.
4. **D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA et al.** Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg.* 2004 Mar; 239 (3): 400-8.
5. **Tanaka M, Chari S, Adsay V, IAP et al.** International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology.* 2006; 6: 17-32.
6. **Adsay NV, Merati K, Basturk O et al.** Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol.* 2004 Jul; 28 (7): 839-48.
7. **Ishida M, Egawa S, Aoki T et al.** Characteristic clinicopathological features of the types of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas.* 2007 Nov; 35 (4): 348-52.
8. **Ban S, Naitoh Y, Mino-Kenudson M et al.** Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: its histopathologic difference between 2 major types. *Am J Surg Pathol* 2006 Dec; 30 (12): 1561-9.
9. **Lüttges J, Zamboni G, Longnecker D et al.** The immunohistochemical mucin expression pattern distinguishes different types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and determines their relationship to mucinous noncystic carcinoma and ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2001 Jul; 25 (7): 942-8.
10. **Yonezawa S, Taira M, Osako M et al.** MUC-1 mucin expression in invasive areas of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Pathol Int.* 1998 Apr; 48 (4): 319-22.
11. **Bussom S, Saif MW.** Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN). Highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". *JOP.* 2010 Mar; 11 (2): 131-4.

12. **Bassi C, Sarr MG, Lillemoe KD et al.** Natural history of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): current evidence and implications for management. *J Gastrointestinal Surg.* 2008 Apr; 12 (4): 645-50.
13. **Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS et al.** An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2004 Aug; 28 (8): 977-87.
14. **Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C et al.** Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg.* 2004 May; 239 (5): 678-85.
15. **Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S et al.** Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology.* 2007 Jul; 133: 72-9.
16. **Maire F, Hammel P, Terris B et al.** Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut.* 2002 Nov; 51 (5): 717-22.
17. **Sugiura H, Kondo S, Islam HK et al.** Clinicopathologic features and outcomes of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Hepatogastroenterology.* 2002 Jan-Feb; 49 (43): 263-7.
18. **Lévy P, Jouannaud V, O'Toole D et al.** Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actual risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Apr; 4 (4): 460-8.
19. **Schnelldorfer T, Sarr MG, Nagorney DM et al.** Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Arch Surg.* 2008 Jul; 143 (7): 639-46.
20. **Kobari M, Egawa S, Shibuya K et al.** Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management. *Arch Surg.* 1999 Oct; 134 (10): 1131-6.
21. **Prasad SR, Sahani D, Nasser S, Farrell J, Fernandez-Del Castillo C, Hahn PF, Mueller PR, Saini S.** Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Abdom Imaging.* 2003 May-Jun; 28 (3): 357-65.
22. **Taouli B, Vilgrain V, Vullierme MP et al.** Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: helical CT with histopathologic correlation. *Radiology.* 2000 Dec; 217 (3): 757-64.

23. **Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N et al.** Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. *Br J Surg.* 2003 Oct; 90 (10): 1244-9.
24. **Kawamoto S, Lawler LP, Horton KM et al.** MDCT of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: evaluation of features predictive of invasive carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2006 Mar; 186 (3): 687-95.
25. **Ogawa H, Itoh S, Ikeda M et al.** Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: assessment of the likelihood of invasiveness with multisection CT. *Radiology.* 2008 Sep; 248 (3): 876-86.
26. **Sugiyama M, Atomi Y, Hachiya J.** Intraductal papillary tumors of the pancreas: evaluation with magnetic resonance cholangiopancreatography. *Am J Gastroenterol.* 1998 Feb; 93 (2): 156-9.
27. **Onaya H, Itai Y, Niitsu M et al.** Ductectatic mucinous cystic neoplasms of the pancreas: evaluation with MR cholangiopancreatography. *Am J Roentgenol.* 1998 Jul; 171: 171-7.
28. **Fukukura Y, Fujiyoshi F, Hamada H et al.** Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Comparison of helical CT and MR imaging. *Acta Radiol.* 2003 Sep; 44 (5): 464-471.
29. **Waters JA, Schmidt CM, Pinchot JW et al.** CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent. *J Gastrointest Surg.* 2008 Jan; 12: 101-9.
30. **Sahani DV, Kadavigere R, Blake M et al.** Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas: multi-detector row CT with 2D curved reformations-correlation with MRCP. *Radiology.* 2006 Feb; 238 (2): 560-9.
31. **Pais SA, Attasaranya S, Leblanc JK et al.** Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms: correlation with surgical histopathology. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Apr; 5 (4): 489-95.
32. **Kubo H, Nakamura K, Itaba S, Yoshinaga S, Kinukawa N, Sadamoto Y, Ito T, Yonemasu H, Takayanagi R.** Differential diagnosis of cystic tumors of the pancreas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy.* 2009 Aug; 41 (8): 684-9.
33. **Ohno E, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Katano Y, Ohmiya N, Niwa Y, Goto H.** Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasonography findings of mural nodules. *Ann Surg.* 2009 Apr; 294 (4): 628-34.

34. **Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E et al.** Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004 May; 126 (5): 1330-6.
35. **Recine M, Kaw M, Evans DB et al.** Fine-needle aspiration cytology of mucinous tumors of the pancreas. *Cancer*. 2004 Apr; 102 (2): 92-9.
36. **Layfield LJ, Cramer H.** Fine-needle aspiration cytology of intraductal papillary-mucinous tumors: a retrospective analysis. *Diagn Cytopathol*. 2005 Jan; 32: 16-20.
37. **Michaels PJ, Brachtel EF, Bounds BC et al.** Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: cytologic features predict histologic grade. *Cancer*. 2006 Jun; 108 (3): 163-73.
38. **Marie F, Couvelard A, Hammel P et al.** Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the preoperative value of cytologic and histopathologic diagnosis. *Gastrointest Endosc*. 2003 Nov; 58 (5): 701-6.
39. **Brandwein SL, Farrell JJ, Centeno BA et al.** Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal and solid tumors of the pancreas by EUS. *Gastrointest Endosc*. 2001 Jun; 53 (7): 722-7.
40. **Sarr MG, Murr M, Smyrk TC et al.** Primary cystic neoplasms of the pancreas. Neoplastic disorders of emerging importance-current state-of-the-art and unanswered questions. *J Gastrointest Surg*. 2003 Mar-Apr; 7 (3): 417-28.
41. **Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D et al.** Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med*. 2004 Sep; 351 (12): 1218-26.
42. **Eguchi H, Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, Yamada T, Nakaizumi A, Uehara H, Takenaka A, Kasugai T, Imaoka S.** Role of intraoperative cytology combined with histology in detecting continuous and skip type intraductal cancer existence for intraductal papillary mucinous carcinoma of the pancreas. *Cancer*. 2006 Dec; 107 (11): 2567-75.
43. **Salvia R, Crippa S, Falconi M et al.** Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? *Gut*. 2007 Aug; 56 (8): 1086-90.
44. **Weinberg BM, Spiegel BM, Tomlinson JS, Farrell JJ.** Asymptomatic pancreatic cystic neoplasms: maximizing survival and quality of life using Markov-based clinical nomograms. *Gastroenterology*. 2010 Feb; 138 (2): 531-40.

45. **Grützmann R, Niedergethmann M, Pilarsky C et al.** Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist*. 2010; 15 (12): 1294-309.
46. **Testini M, Gurrado A, Lissidini G et al.** Management of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2010 Dec; 16 (45): 5682-92.
47. **Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K et al.** Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society. *Pancreas*. 2011 Jan; 40: 67-71.
48. **Thosani N, Dasari CS, Bhutani MS et al.** Molecular pathogenesis of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas*. 2010 Nov; 39 (8): 1129-33.
49. **De Witt J, Di Maio CJ, Brugge WR.** Long-term follow-up of pancreatic cysts that resolve radiologically after EUS-guided ethanol ablation. *Gastrointest Endosc*. 2010 Oct; 72 (4): 862-6.
50. **Turrini O, Waters JA, Schnelldorfer T et al.** Invasive intraductal papillary mucinous neoplasm: predictors of survival and role of adjuvant therapy. *HPB (Oxford)*. 2010 Sep; 12 (7): 447-55.
51. **Thosani N, Thosani S, Qiao W et al.** Role of EUS-FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2010 Oct, 55 (10): 2756-66.
52. **Salvia R, Crippa S, Partelli S et al.** Pancreatic cystic tumours: when to resect, when to observe. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010 Apr; 14 (4): 395-406.
53. **Roggin KK, Chennat J, Oto A et al.** Pancreatic cystic neoplasm. *Curr Probl Surg*. 2010 Jun; 47 (6): 459-510.
54. **Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD et al.** Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointest Endosc*. 2009 May; 69 (6): 1095-102.
55. **Hutchins G, Draganov PV.** Diagnostic evaluation of pancreatic cystic malignancies. *Surg Clin North Am*. 2010 Apr; 90 (2): 399-410.
56. **Tran Cao HS, Kellogg B, Lowy AM et al.** Cystic neoplasms of the pancreas. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010 Apr; 19 (2): 267-95.
57. **Tanaka M., Fernández-Del Castillo C., Adsay V., et al.** International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012in press (1-15).

58. **Friedel DM, Abraham B, Georgiou N et al.** Pancreatic cystic neoplasms. *South Med J.* 2010 Jan; 103: 51-7.
59. **Pausawasdi N, Heidt D, Kwon R et al.** Long-term follow-up of patients with incidentally discovered pancreatic cystic neoplasms evaluated by endoscopic ultrasound. *Surgery.* 2010 Jan; 147: 13-20.
60. **De Witt J, McGreevy K, Schmidt et al.** EUS-guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts: a randomized, double-blind study. *Gastrointest Endosc.* 2009 Oct; 70 (4): 710-23.
61. **Fasanella KE, McGrath K.** Cystic lesions and intraductal neoplasms of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23: 35-48.
62. **Ho KY, Brugge WR (EUS 2008 Working Group).** EUS 2008 Working Group document: evaluation of EUS-guided pancreatic-cyst ablation. *Gastrointest Endosc.* 2009 Feb; 69(2 Suppl): S22-7.
63. **Fritz S, Warshaw AL, Thayer SP.** Management of mucin-producing cystic neoplasms of the pancreas. *Oncologist.* 2009 Feb; 14 (2): 125-36.
64. **Hutchins GF, Draganov PV.** Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge. *World J Gastroenterol.* 2009 Jan; 15: 48-54.
65. **Bauer A, Kleef J, Bier M et al.** Identification of malignancy factors by analyzing cystic tumors of the pancreas. *Pancreatology.* 2009; 9: 33-44.
66. **Carpizo DR, Allen PJ, Brennan MF.** Current management of cystic neoplasms of the pancreas. *Surgeon.* 2008 Oct; 6 (5): 298-307.
67. **Niedergethmann M, Grützmann R, Hildenbrand R et al.** Outcome of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN): a 10-year experience. *World J Surg.* 2008 Oct; 32 (10): 2253-60.
68. **Katz MH, Mortenson MM, Wang H et al.** Diagnosis and management of cystic neoplasms of the pancreas: an evidence-based approach. *J Am Coll Surg.* 2008 Jul; 207: 106-20.
69. **Petrone MC, Arcidiacono PG.** Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis.* 2008 Nov; 40 (11): 847-53.

70. **Jeurnink SM, Vleggaar FP, Siersema PD.** Overview of the clinical problem: facts and current issues of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Dig Liver Dis.* 2008 Nov; 40 (11): 837-46.
71. **Freeman HJ.** Intraductal papillary mucinous neoplasms and other pancreatic cystic lesions. *World J Gastroenterol.* 2008 May; 14 (19): 2977-9.
72. **Sugiyama M, Suzuki Y, Abe N et al.** Management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Gastroenterol.* 2008; 43 (3): 181-5.
73. **Brugge WR.** Diagnosis and management of relapsing pancreatitis associated with cystic neoplasms of the pancreas. *World J Gastroenterol.* 2008 Feb; 14 (7): 1038-43.
74. **Simeone DM.** SSAT/AGA/ASGE state of the art conference on cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2008 Aug; 12 (8): 1475-7.
75. **Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T et al.** Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology.* 2002 Jan; 122: 34-43.
76. **Society for Surgery of the Alimentary Tract.** SSAT patient care guidelines. Cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2007 Sep; 11 (9): 1225-7.
77. **Lee CJ, Scheiman J, Anderson MA et al.** Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas < or = 3 cm in size: is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report. *J Gastrointest Surg.* 2008 Feb; 12 (2): 234-42.
78. **Adsay NV.** Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology. *J Gastrointest Surg.* 2008 Mar; 12 (3): 401-4.
79. **Fernández-del Castillo C.** Mucinous cystic neoplasms. *J Gastrointest Surg.* 2008 Mar; 12 (3): 411-3.
80. **Campbell F, Azadeh B.** Cystic neoplasms of the exocrine pancreas. *Histopathology.* 2008 Apr; 52 (5): 539-51.
81. **Gourgiotis S, Germanos S, Ridolfini MP.** Presentation and management of pancreatic cystic neoplasms. *J Clin Gastroenterol.* 2007 Jul; 41 (6): 599-608.

82. **Casadei R, Santini D, Calculli L et al.** Pancreatic solid-cystic papillary tumor: clinical features, imaging findings and operative management. *JOP*. 2006 Jan; 7: 137-44.
83. **McGrath KM, Krasinskas AM, Federle MP.** Intraductal papillary mucinous neoplasia. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007 Jun; 36 (2): 377-90.
84. **Federle MP, McGrath KM.** Cystic neoplasms of the pancreas. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007 Jun; 36 (2): 365-76.
85. **Fukushima N, Fukayama M.** Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: pathology and molecular genetics. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007; 14 (3): 238-42.