

Basi scientifiche
per la definizione di ***linee-guida***
in ambito clinico
per i **Tumori del Pancreas**

Marzo 2010

PREFAZIONE

Il carcinoma pancreatico è stato considerato, per molti anni, un male incurabile per il quale qualsiasi procedura terapeutica era del tutto inutile. Il nichilismo terapeutico, che ha caratterizzato soprattutto gli anni settanta ed ottanta, ha lasciato gradualmente il posto ad un ponderato attivismo legato alla rapida evoluzione delle metodiche diagnostiche e terapeutiche.

La biologia molecolare ci ha fornito un'enorme mole d'informazioni sulle alterazioni genetiche che predispongono al carcinoma pancreatico ed accompagnano l'evoluzione delle lesioni preneoplastiche nella loro trasformazione maligna. Ben sei delle dodici principali vie di trasduzione del segnale all'interno della cellula risultano alterate nel 100% dei carcinomi pancreatici, spiegando, almeno in parte, le difficoltà terapeutiche incontrate con questo tipo di malattia.

Sono state individuate diverse lesioni precancerose, come le Neoplasie Intraduttali Papillari Mucinosi (IPMN), i cistoadenomi mucinosi, che, essendo di dimensioni rilevabili con gli esami morfologici, offrono una straordinaria opportunità di prevenzione del carcinoma invasivo. Diverso è il discorso per le altre lesioni precancerose, le neoplasie epiteliali (PanIN) dei dotti di piccole dimensioni, visibili solo microscopicamente, di diametro < 5 mm. Queste possono evolvere, fortunatamente in una percentuale molto piccola di casi, fino al carcinoma invasivo, passando attraverso i diversi gradi di displasia.

La radiologia ha fatto passi da gigante grazie a macchine sempre più potenti, che consentono di cogliere anche il minimo dettaglio utile alla diagnostica in tempi brevissimi, ed al diffondersi dell'esperienza nel loro impiego. Tuttavia, è importante che il radiologo sappia cogliere non solo i segni diretti, ma anche quelli indiretti del carcinoma pancreatico come la dilatazione del dotto di Wirsung a monte della lesione, la presenza di atrofia parenchimale o l'ingrossamento della struttura pancreatica. Un'informazione di notevole importanza per la scelta del tipo di trattamento, ma purtroppo frequentemente omessa, riguarda il rapporto della neoplasia con i vasi arteriosi e venosi peripancreatici.

La medicina nucleare sta progressivamente ampliando il suo ruolo sia per la diagnosi di malattia, sia per il controllo dell'efficacia delle terapie applicate, sia infine per la diagnosi precoce di recidiva dopo intervento resettivo potenzialmente radicale.

L'oncologia medica ha notevolmente ampliato il numero di farmaci a disposizione. Il 5-Fluorouracile, che ha rappresentato per anni l'unico farmaco a disposizione, è stato sostituito dalla Gemcitabina, meglio tollerata, che è diventata il *gold-standard* contro il quale testare sia farmaci singoli sia le diverse associazioni di chemioterapici.

Anche la radioterapia, grazie ad apparecchiature più potenti e sofisticate, è riuscita a raggiungere standard d'efficacia e tollerabilità decisamente superiori a quelli del passato.

Infine la chirurgia, pur potendo resecare il carcinoma pancreatico solo nel 20% circa dei pazienti, ha raggiunto una notevole standardizzazione delle procedure, eliminando sia l'eccessiva estensione suggerita dai chirurghi giapponesi negli anni '80 e '90, sia l'eccessiva limitazione, includendo le resezioni vascolari venose tra gli standard terapeutici. Inoltre, l'aspetto più importante è il drastico calo della mortalità operatoria che, nei Centri con grande esperienza, è passata dal 15-20% di fine anni '80 all'attuale 2-5%.

La stadiazione anatomopatologica del carcinoma pancreatico resecato è stata standardizzata in modo diverso nei paesi occidentali rispetto a quelli orientali. Essa consente, in ogni caso, una soddisfacente stratificazione dei pazienti in stadi di malattia con prognosi significativamente diversa. Purtroppo, non esiste ancora una procedura generalmente accettata per la definizione della radicalità dell'intervento (R) e per il suo inserimento nella stadiazione TNM.

La collaborazione interdisciplinare è un pilastro fondamentale nel trattamento del carcinoma pancreatico. Essa è particolarmente sviluppata nei Centri che trattano un numero molto elevato di questi pazienti ogni anno. E' dimostrato che il trattamento integrato nei Centri d'eccellenza, pur utilizzando le stesse procedure dei Centri che vedono un numero limitato di pazienti, determina un significativo prolungamento della sopravvivenza dei pazienti.

Grazie ai notevoli progressi fatti in questi ultimi venti anni in tutte le discipline che concorrono al trattamento dei pazienti con carcinoma pancreatico, la sopravvivenza ad un anno è passata dal 17.2% dei pazienti diagnosticati nel quinquennio 1980-1984 al 28% di quelli diagnosticati nel 2005. Purtroppo, la sopravvivenza a cinque anni è invece aumentata solo del 2.2%, passando dal 3% dei pazienti diagnosticati nel quinquennio 1980-1984 al 5.2% di quelli diagnosticati nel 2001 (SEER, 2009). Si tratta, in effetti, di piccoli progressi che fanno tuttavia sperare in ulteriori miglioramenti per il futuro.

La ricerca si è concentrata negli ultimi anni sull'identificazione ed il trattamento delle cellule staminali del carcinoma pancreatico, presunte responsabili del fallimento a lungo termine di tutte le terapie fino ad ora messe in atto.

Il crescente interesse dei ricercatori per il carcinoma pancreatico è documentato anche dal numero di pubblicazioni sull'argomento. Nel quinquennio 1985-1989 sono state in tutto 4.763, mentre nel quinquennio 2005-2009 sono state 13.135.

Questo volume cerca di fornire un quadro aggiornato degli sviluppi raggiunti nelle diverse branche che si occupano del carcinoma pancreatico.

L'iniziativa "Basi Scientifiche per la definizione di Linee Guida per le diverse patologie oncologiche" è nata nell'ambito dei Progetti di Ricerca Finalizzati e Strategici del Consiglio Nazionale delle Ricerche allo scopo principale, se non unico, di raccogliere e diffondere tempestivamente i risultati prodotti dalla ricerca di base e clinica. Con la conclusione dei Progetti Nazionali del CNR, l'iniziativa è stata raccolta e, tuttora, sponsorizzata da Alleanza Contro il Cancro. L'interesse suscitato nella Comunità clinico-scientifica, come testimoniato dall'ampia richiesta dei volumi prodotti e dall'elevato numero di accessi al sito, dove i testi sono reperibili, ha aggiunto all'iniziativa, oltre all'originale scopo informativo, una funzione formativa e ne ha fatto un momento propedeutico alla formulazione delle Linee Guida cliniche ed alla costruzione di percorsi diagnostico terapeutici, in linea con gli attuali standard di largo e condiviso utilizzo da parte delle varie Strutture Oncologiche e del Sistema Sanitario Nazionale.

Sono stati fino ad ora pubblicati 14 volumi relativi ad altrettante patologie oncologiche. Alcuni volumi sono stati già aggiornati negli ultimissimi anni.

Come per le altre patologie trattate, anche per il carcinoma del pancreas l'estensione del testo è stata affidata ad un Gruppo di Studio, composto dai più noti esperti nazionali e successivamente sottoposto all'esame ed alla validazione da parte di un Gruppo di Consenso, composto da membri, scelti anch'essi tra i più qualificati esperti del settore e rappresentanti d'importanti Istituzioni e realtà cliniche.

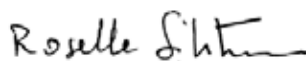
L'opera che presentiamo rappresenta un compendio di facile ed interessante consultazione da parte dei medici di medicina generale, degli specialisti ed operatori sanitari, nonché dei ricercatori che possono trovare spunti di riflessione a supporto della loro attività.

Esprimiamo sincera gratitudine agli esperti coinvolti nei Gruppi di Studio e di Consenso ed a tutti i Collaboratori che con il loro qualificato ed importante contributo hanno consentito la realizzazione di quest'opera.

I Coordinatori

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Sergio Pedrazzoli'. The signature is fluid and cursive, with a large, sweeping initial 'S'.

Sergio Pedrazzoli

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rosella Silvestrini'. The signature is cursive, with a large, stylized initial 'R'.

Rosella Silvestrini

Basi scientifiche per la definizione di **linee-guida**
in ambito clinico per i **Tumori del Pancreas**

Coordinatori	Sergio Rosella	PEDRAZZOLI , Padova SILVESTRINI , Milano
Gruppo di Studio	Francesca	AVOGARO , Padova
	Claudio	BASSI , Verona
	Daniela	BASSO , Padova
	Ugo	BOGGI , Pisa
	Giancarlo	CALETTI , Imola (BO)
	Maurizio	CANTORE , Massa Carrara
	Lorenzo	CAPUSSOTTI , Torino
	Franca	CHIERICHETTI , Treviso
	Roberto	COPPOLA , Roma
	Vincenzo	CORBO , Verona
	Guido	COSTAMAGNA , Roma
	Pierluigi	DI SEBASTIANO , S.Giovanni Rotondo (FG)
	Giovanni	GANDINI , Torino
	Guido	LIESSI , Castelfranco V. (TV)
	Patrick	MAISONNEUVE , Milano
	Francesco	MINNI , Bologna
	Alessio	MORGANTI , Campobasso
	Mariapia	PROTTI , Milano
	Cosimo	SPERTI , Padova
	Generoso	UOMO , Napoli
	Giuseppe	ZAMBONI , Verona
	Alessandro	ZERBI , Milano

Hanno inoltre collaborato all'elaborazione del documento i dottori:
Salvatore **Buscemi**, Maria Carla **Cassinis**, Ivana **Cataldo**,
Marco **Del Chiaro**, Francesco **Di Mola**, Paola **Fogar**, Pietro **Fusaroli**,
Andrea **Garberini**, Antonino **Grillo**, Edy **Ippolito**, Nicola **Marrano**,
Paolo **Massucco**, Giancarlo **Mattiucci**, Silvia **Pagogna**, Giulio **Salmè**,
Sergio **Valeri**

<i>Gruppo di Consenso</i>	Carlo	CAPELLA , Varese
	Alessandro	DEL MASCHIO , Milano
	Valerio	DI CARLO , Milano
	Ezio	GAIA , Torino
	Roberto	LABIANCA , Bergamo
	Giuseppe	MONTALTO , Palermo
	Franco	MOSCA , Pisa
	Paolo	PEDERZOLI , Verona
	Mario	PLEBANI , Padova
	Aldo	SCARPA , Verona
	Pier Alberto	TESTONI , Milano
	Vincenzo	VALENTINI , Roma

Si ringraziano le dott.sse Paola **Persici** e Francesca **Mazzetti** e la sig.ra Luciana **Rainaldi** della Segreteria Scientifica per l'importante contributo scientifico, editoriale ed organizzativo.

Questo testo sarà accessibile nel sito **www.alleanzacontroilcancro.it**, sezione "Formazione".

INDICE

1.0	Epidemiologia e fattori di rischio	13
2.0	Anatomia patologica	30
2.1	Carcinoma duttale	31
2.2	Precursori del carcinoma invasivo	34
2.3	Carcinoma a cellule acinose	40
2.4	Pancreatoblastoma	41
2.5	Neoplasie sierose cistiche	41
2.6	Tumore solido-pseudopapillare	43
2.7	Campionamento del pezzo operatorio e stadiazione	44
3.0	Genetica e biologia molecolare	51
4.0	Quadro clinico	70
4.1	Principali manifestazioni cliniche (adenocarcinoma duttale)	71
4.2	Manifestazioni cliniche meno comuni (adenocarcinoma duttale)	74
4.3	Manifestazioni cliniche dei tumori esocrini meno frequenti	75
4.4	Quadri clinici di allarme per un tentativo di diagnosi “precoce”	76
5.0	Diagnostica di laboratorio	79
5.1	Diagnosi sierologica dell’adenocarcinoma pancreatico	81
5.2	Screening dei soggetti a rischio	86
5.3	Classificazione e diagnostica molecolare	89
5.4	Risposta immunologica alla neoplasia	90
5.5	Diagnosi differenziale dei tumori del pancreas	90
6.0	Imaging	96
6.1	Ultrasuoni	96
6.2	Tomografia Computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM)	102

6.3	Tomografia ad emissione positronica (PET)	121
6.4	Ecoendoscopia (EUS)	131
6.5	Colangiopancreatografia Retrograda Endoscopica (ERCP)	143
7.0	Ruolo della laparoscopia	148
7.1	Indicazioni alla laparoscopia	149
7.2	Tecnica chirurgica	154
8.0	Terapie palliative	166
8.1	Biopsia o FNA percutanea	166
8.2	Palliazione radiologica	177
8.3	Palliazione endoscopica	184
8.4	Palliazione chirurgica	193
8.5	Best supporting care	199
9.0	Chirurgia resettiva	206
9.1	Chirurgia resettiva standard	206
9.2	Chirurgia resettiva - linfadenectomia	215
9.3	Resezioni vascolari	223
9.4	Radioterapia intraoperatoria (IORT)	229
9.5	Definizione delle complicanze e vantaggi della concentrazione	236
10.0	Chemioterapia	246
10.1	Chemioterapia adiuvante	246
10.2	Chemioterapia neoadiuvante (malattia resecabile)	248
10.3	Chemioterapia della malattia localmente avanzata	249
10.4	Chemioterapia della malattia metastatica	250
10.5	Chemioterapia di seconda linea	252
11.0	Radioterapia	258
11.1	Radioterapia post-operatoria	258
11.2	Radiochemioterapia pre-operatoria	263
11.3	Radioterapia intraoperatoria (IORT)	265
11.4	Radiochemioterapia esclusiva	266
11.5	Tecniche di radioterapia	271

12.0 Follow-up	281
12.1 Complicanze del trattamento	281
12.2 Recidiva del tumore pancreatico	282
 13.0 Prospettive future	 289
13.1 Prevenzione	289
13.2 Farmaci a bersaglio molecolare	292
13.3 Immunoterapia	296
13.4 Terapia genica	303
13.5 Radiofrequenza e fototerapia	310

1.0 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Il carcinoma pancreatico presenta un basso tasso di incidenza in quasi tutte le popolazioni e pertanto viene considerato un “cancro orfano”. Questa patologia sarebbe di scarso interesse se il tasso di mortalità non fosse così elevato. Inoltre, poiché il tasso di mortalità si avvicina a quello di incidenza, il cancro pancreatico (CP) rappresenta la quarta o quinta causa più comune di morte per tumore, nella maggior parte dei Paesi occidentalizzati. Alla fine degli anni '90, la stima del numero di tumori pancreatici in tutto il mondo era di 110.000 (1). Purtroppo, la maggior parte dei pazienti affetti da questa patologia muore a causa della malattia e, per coloro che sopravvivono più a lungo, una diagnosi errata può essere un problema (2). Grazie alla chirurgia, circa il 20% dei pazienti sopravvive a 5 anni, ma solo il 20% dei pazienti può essere sottoposto alla resezione del pancreas.

Fattori demografici

Nei Paesi occidentali, l'età media dei pazienti alla diagnosi è di circa 70 anni e, come per quasi tutti gli altri tumori diagnosticati in età adulta, i tassi di incidenza e mortalità sono fortemente in relazione all'età. Solo circa il 5-10% dei pazienti sviluppa il cancro al pancreas prima dei 50 anni. Questo gruppo potrebbe però comprendere pazienti affetti da un disturbo genetico congenito. La probabilità cumulativa di sviluppare un tumore del pancreas nell'arco della vita è di circa l'1% negli uomini ed un po' più bassa nelle donne. Sembra ci sia correlazione minima, se non nessuna, con fattori di rischio ormonali legati al sesso (3), mentre il fumo è il principale fattore responsabile per gli elevati tassi osservati nella popolazione maschile.

Sono state riscontrate notevoli differenze razziali nella frequenza di cancro del pancreas, con percentuali sensibilmente superiori nei neri rispetto ai caucasici, mentre le percentuali più basse sono state registrate in alcune popolazioni asiatiche. I motivi non sono chiari: le differenze nel numero di fumatori non spiegano l'elevato tasso di tumore pancreatico nei neri, tuttavia ci potrebbero essere differenze genetiche in relazione alla razza nel processo di detossificazione delle sostanze carcinogeniche prodotte dal tabacco. Un altro fattore importante potrebbe essere l'elevata prevalenza di insufficienza di vitamina D nella popolazione nera (4).

Distribuzione globale

La distribuzione del cancro pancreatico mostra una curiosa distribuzione geografica, con tassi più alti osservati man mano che ci si allontana dall'equatore (5). Ciò potrebbe essere correlato ai bassi livelli di vitamina D, fortemente legato all'esposizione alla luce del sole e ai raggi ultravioletti (6,7). I tassi di mortalità in Italia sono intermedi rispetto agli altri Paesi europei (Tabella 1) con la presenza di variazioni tra Nord e Sud, più elevati nell'Italia settentrionale, intermedi nell'Italia centrale e bassi nell'Italia meridionale (Tabella 2).

Tabella 1 Tumore pancreatico: numero stimato di casi, decessi, tassi standardizzati (standard europeo) per 100.000 abitanti. Et : 0-84. Anno 2006

<i>Paese</i>	<i>Uomini</i>				<i>Donne</i>			
	<i>Incidenza</i>		<i>Mortalit�</i>		<i>Incidenza</i>		<i>Mortalit�</i>	
	<i>Casi</i>	<i>Tasso std.</i>	<i>Decessi</i>	<i>Tasso std.</i>	<i>Casi</i>	<i>Tasso std.</i>	<i>Decessi</i>	<i>Tasso std.</i>
Austria	556	11.92	660	14.16	701	9.77	741	10.05
Belgio	622	9.81	740	11.45	697	7.80	866	9.11
Bulgaria	482	10.73	546	12.03	320	5.22	382	6.24
Cipro	41	10.89	43	11.47	40	8.87	37	7.98
Danimarca	372	11.59	397	12.28	462	11.66	476	11.60
Estonia	100	15.73	95	14.92	95	8.38	123	10.59
Finlandia	405	13.17	403	13.06	474	10.43	530	11.56
Francia	3.054	8.69	4.084	11.43	2.553	5.13	3.997	7.37
Germania	5.929	11.23	6.728	12.66	5.214	6.91	6.998	8.81
Grecia	842	11.44	792	10.77	625	6.55	595	6.24
Irlanda	239	12.67	230	12.19	222	9.26	195	7.98
Islanda	19	13.61	13	9.22	12	6.94	16	9.59
Italia	4.968	12.52	4.465	11.30	5.238	8.94	4.812	8.11
Lettonia	171	15.86	164	15.10	160	7.87	167	8.09
Lituania	239	15.30	213	13.64	235	8.35	202	7.01
Lussemburgo	22	9.18	39	16.39	20	5.80	35	9.83
Malta	23	10.79	25	11.78	31	11.46	29	10.28
Norvegia	301	11.31	329	12.27	322	9.06	326	8.81
Paesi Bassi	798	8.85	1.002	11.09	724	6.36	1.014	8.36
Polonia	2.167	12.22	2.054	11.59	2.230	8.34	2.145	7.97
Portogallo	543	8.77	572	9.15	430	4.79	464	5.06
Regno Unito	3.520	9.72	3.528	9.68	3.717	7.62	3.688	7.27

segue

Repubblica Ceca	858	15.76	905	16.67	863	10.98	902	11.38
Romania	1.322	11.95	1.397	12.61	936	6.21	1.029	6.79
Slovacchia	367	15.88	312	13.52	291	8.43	287	8.31
Slovenia	146	13.70	139	13.1	143	9.02	113	6.88
Spagna	2.514	9.90	2.644	10.29	2.077	5.68	2.252	6.00
Svezia	400	6.82	684	11.26	415	5.96	806	10.18
Svizzera	664	15.39	483	11.1	405	6.65	520	8.27
Ungheria	771	14.78	791	15.15	807	9.56	844	9.88
Unione Europea (27)	31.471	10.96	33.652	11.64	29.720	7.27	33.729	7.98

Fonte: ECO/OEC. European Cancer Observatory, Observatoire Européen du Cancer. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2009 (<http://eu-cancer.iarc.fr>, last accessed on: 23/06/2009).

Tabella 2 Mortalità per tumore al pancreas in Italia nel 2002: numero di decessi, tasso di mortalità per 100.000 abitanti. Età: 0-84

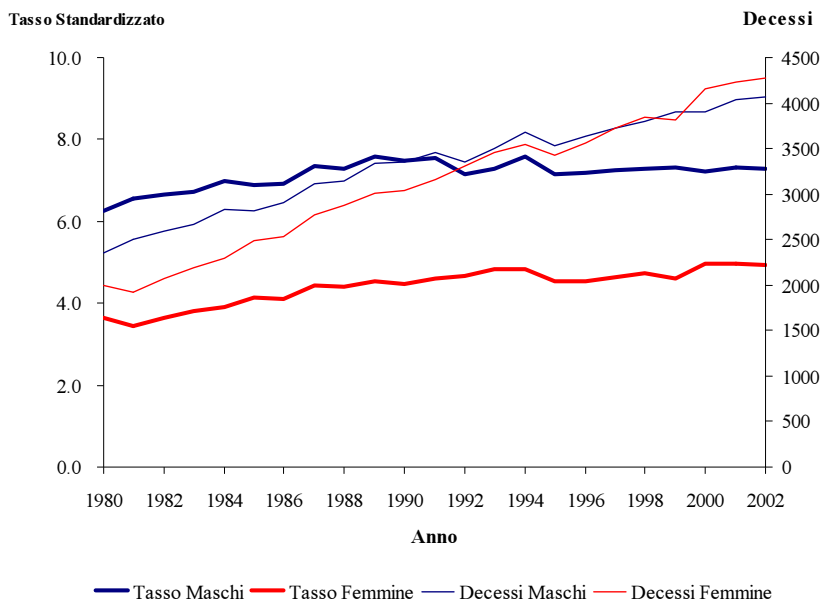
<i>Regione</i>	<i>Uomini</i>		<i>Donne</i>	
	<i>Decessi</i>	<i>Tasso</i>	<i>Decessi</i>	<i>Tasso</i>
Piemonte	347	17.0	397	18.2
Val d'Aosta	12	20.3	10	16.3
Lombardia	734	16.7	854	18.3
Trentino Alto Adige	77	16.6	92	19.1
Veneto	399	18.0	416	17.8
Friuli Venezia Giulia	118	20.6	135	21.9
Liguria	146	19.7	178	21.4
Emilia Romagna	348	17.9	379	18.3
Toscana	283	16.8	299	16.4
Umbria	72	17.9	63	14.7
Marche	103	14.3	111	14.6
Lazio	356	14.5	335	12.5
Abruzzo	88	14.3	70	10.7
Molise	13	8.3	21	12.7
Campania	263	9.4	246	8.4
Puglia	218	11.2	191	9.2
Basilicata	29	9.9	30	9.9
Calabria	81	8.2	73	7.1
Sicilia	275	11.5	272	10.6
Sardegna	107	13.4	108	13.0
ITALIA	4.069	14.7	4.280	14.5

Fonte: i dati sono analizzati dal Reparto di Epidemiologia dei Tumori del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità.

Time trend

Con l'aumentare della durata della vita, la frequenza assoluta di questa patologia è destinata ad aumentare. Questo avviene soprattutto in Cina, India e nelle Regioni asiatiche dove le popolazioni stanno invecchiando. Un altro fattore che porta ad un aumento del numero di casi in queste regioni è che, al contrario dei Paesi occidentali, sempre più persone iniziano a fumare (8). In Italia, mentre i tassi standardizzati per età sono stati relativamente stabili negli ultimi 20 anni, il numero di morti è raddoppiato a causa dell'invecchiamento della popolazione (Figura 1).

Figura 1 Mortalità per tumore al pancreas in Italia: 1980-2002: numero di decessi, tasso standardizzato (popolazione mondiale) di mortalità per 100.000 abitanti. Età: 0-84



Fonte: i dati sono stimati dal Reparto di Epidemiologia dei Tumori del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità.

Fumo

L'associazione tra fumo e cancro del pancreas è stata dimostrata da quasi tutti gli studi pubblicati a partire dal 1966 (9). Sebbene tale associazione non sia così forte come per il cancro del polmone, in cui vi è contatto diretto tra tessuto polmonare e prodotti del tabacco, il fumo di sigaretta è responsabile di circa il 70-100% di aumento del rischio di cancro pancreatico. Il fumo rimane un fattore di rischio modificabile: dopo aver smesso di fumare, il rischio diminuisce gradualmente, senza però ritornare ai livelli di base prima di almeno dieci anni (10). Anche il tabacco da pipa e sigari aumenta il rischio di tumore pancreatico e recenti studi hanno indicato anche il tabacco da masticare come fattore di rischio (11). Sulla base della frequenza del fumo nella popolazione, il rischio attribuibile a questo fattore di rischio (cioè la riduzione complessiva delle percentuali di tumore pancreatico se il fumo fosse completamente eliminato) è di circa il 25%.

Alcool

L'alcool è un noto fattore di rischio per tumori insorti in diversi organi, compreso l'esofago ed il fegato, ma può essere un fattore di rischio anche per cancro del pancreas? Poiché esiste una forte relazione tra fumo ed alcool, ogni rischio attribuito/correlato all'alcool può essere causato da fattori di confondimento legati al fumo. La maggior parte degli studi non hanno evidenziato una relazione tra alcool e tumore pancreatico o solo una lieve associazione probabilmente dovuta a fattori di confondimento da parte del fumo (12,13). In una recente analisi di 14 studi è stata riscontrata solo una bassa associazione per i soggetti appartenenti alla categoria di consumo più elevata di alcool, e solo nelle donne (14).

Alimentazione

Esistono naturali differenze nelle abitudini alimentari a livello regionale e nazionale, per cui spesso si tende ad attribuire all'alimentazione parte delle differenze osservate nella frequenza di questa patologia tra i diversi Paesi. E' comunque difficile definire un legame tra alimentazione e cancro a causa di problemi metodologici nella raccolta e valutazione delle informazioni sulle abitudini alimentari. In studi di coorte, le informazioni di tipo alimentare raccolte prima della comparsa dei sintomi si sono dimostrate migliori rispetto agli studi caso-controllo. Tuttavia, negli studi di coorte, non è

stato dimostrato che l'alimentazione sia costante nell'intervallo di tempo che intercorre tra la raccolta dei dati e la diagnosi del tumore.

Diversi studi suggeriscono che monitorando il consumo calorico complessivo e/o l'obesità si può prevedere l'insorgenza del tumore pancreatico (15-18). Il meccanismo può essere costituito dall'insorgenza diretta o indiretta del tumore per mezzo di un legame tra obesità e risposte infiammatorie (19). E' stato più difficile trovare un particolare responsabile tra i tanti e diversi prodotti alimentari. Ad esempio, un elevato contenuto glicemico causato da eccesso di carboidrati non sembra portare a questa patologia (20-22). Una maggiore assunzione di proteine è stata considerata un fattore di rischio in alcuni studi, ma non ha trovato conferma in altri (23).

Sembra che i flavonoidi, antiossidanti naturali ampiamente presenti nelle piante, riducano il rischio di alcuni tumori. Non ci sono evidenze sufficienti che dimostrino che questi possono agire come fattori di protezione alimentare nel CP (24,25).

Negli Stati Uniti, circa la metà della popolazione adulta consuma vitamine supplementari. Queste sostanze od altri micronutrienti possono avere un ruolo nel ridurre il rischio di cancro del pancreas? Diversi studi hanno esaminato i folati, che possono svolgere un modesto ruolo di protezione, in particolare nei fumatori (26-29). Anche la vitamina D può proteggere contro il tumore del pancreas per il suo ruolo di supporto nel metabolismo del calcio od attraverso altri meccanismi. E' difficile una valutazione precisa del ruolo della vitamina D, per la possibile interferenza con la luce del sole e con l'alimentazione; tuttavia, alcuni studi sostengono un suo effetto protettivo (6,30).

Secondo alcuni ricercatori un altro micronutriente, la metionina, potrebbe avere un ruolo protettivo contro il tumore pancreatico (26,31,32). La metionina, un aminoacido essenziale che contiene zolfo, è presente nella carne, nel pesce e nei legumi. L'interazione tra metionina ed altri componenti alimentari come i folati, può ridurre ancor più il rischio di questo tipo di tumore (32).

Obesità ed attività fisica

Tra i potenziali fattori di rischio modificabili, una particolare attenzione merita l'obesità. In due recenti studi sistematici e meta-analisi di studi osservazionali prospettici, l'aumento dell'indice di massa corporea (IMC) è stato correlato ad un aumento del rischio di CP (33,34). Questa correlazione, confermata in studi recenti, sembra

essere lievemente maggiore nelle donne (35,36). Pochi sono gli studi volti a confermare il ruolo dell'obesità centrale, quali la circonferenza del giro vita e del rapporto giro vita-fianchi, l'insulina e la resistenza all'insulina sull'insorgenza del cancro del pancreas (35,37). Infine, i risultati sull'associazione tra attività fisica e rischio sono molto contraddittori (36-38).

Diabete

Il diabete, uno dei disturbi cronici più comuni nelle popolazioni occidentalizzate, rappresenta un fattore di rischio e studi caso-controllo e prospettici hanno dimostrato un aumento del rischio di tumore pancreatico in pazienti affetti da diabete di tipo II (39,40). Una meta-analisi di studi condotta su pazienti affetti da diabete da lungo tempo (> 10 anni) ha rilevato un aumento del 50% di rischio di tumore pancreatico (41). L'eccessiva assunzione di carboidrati od il complessivo contenuto glicemico non sembrano essere associati a questa patologia (23).

I medici sono consapevoli del fatto che l'improvvisa ed inaspettata insorgenza del diabete possa essere un sintomo precoce di tumore del pancreas (42). L'insorgenza del tumore pancreatico subito dopo l'insorgenza del diabete è un esempio di inversione di causalità, ma non indebolisce il rapporto del diabete da lunga durata e rischio di sviluppare successivamente un CP.

Recentemente, è stato analizzato l'impatto della terapia per il diabete sull'insorgere di cancro pancreatico ed è stato riportato che la metformina, un agente antidiabetico orale, sembra associata ad una diminuzione del rischio di tumore del pancreas (43).

Pancreatite

In molti organi, una malattia benigna si è trasformata nel tempo in patologia tumorale, quindi non è sorprendente che molti studi abbiano dimostrato come la pancreatite cronica rappresenti un fattore di rischio per il cancro del pancreas. In un ampio studio retrospettivo condotto su pazienti affetti da pancreatite cronica, escludendo quelli con malattia diagnosticata entro i 4 anni precedenti l'insorgenza di cancro pancreatico, è stato riscontrato un rischio di tumore 13.3 volte più elevato. Questo risultato è stato confermato in molti altri studi (44-46). Tuttavia, la pancreatite cronica è una patologia rara e risulta che la frequenza cumulativa di tumore pancreatico, a 20 anni dalla diagnosi

di pancreatite cronica, sia solo di circa il 5%. Pertanto la pancreatite rappresenta una causa relativamente minore di CP.

L'associazione tra pancreatite e CP è particolarmente elevata in pazienti affetti da una rara forma dominante ereditaria autosomica di pancreatite, la cui insorgenza si verifica durante o subito dopo l'infanzia. In questo caso, il rischio di insorgenza è di circa 50 volte maggiore ed il rischio nell'arco della vita è di circa il 40-55% (47-49).

Allergie

Molti sono i tipi di allergia ed una valutazione accurata delle relazioni tra questa variabile e la comparsa del cancro risulta problematica. Tuttavia, in numerosi studi è stato riscontrato che le allergie contribuiscono a ridurre il rischio di tumore del pancreas (50-53). L'ipotesi avanzata in questi studi è che il sistema immunitario iperattivo in persone allergiche porta ad una maggiore sorveglianza e protezione contro lo sviluppo di cellule tumorali pancreatiche (54).

Patologie periodontali

In tre studi clinici, la perdita di denti o malattie periodontali sono state associate ad un aumento del rischio di tumore pancreatico (55). L'associazione sembra essere indipendente da altri fattori noti, come il fumo, ma non tutti gli autori sono stati in grado di aggiustare le stime per la presenza di diabete, che costituisce un importante fattore di rischio per le malattie periodontali.

Gruppi sanguigni

In un ampio studio prospettico, su circa un milione di persone/anni di osservazione, è stata osservata una correlazione tra gruppo sanguigno e tumore del pancreas (56). In accordo con diversi studi minori precedenti, avere un gruppo sanguigno di tipo non-O sarebbe responsabile del 17% dei tumori pancreatici. L'esatto meccanismo che collega il cancro del pancreas ai gruppi sanguigni non è ancora noto.

Infezioni

Il pancreas è soggetto a malattie virali (parotite) ed infezioni batteriche (salmonella enterica e salmonella *typhi*), che possono causare episodi di pancreatite acuta. Perciò, è stata avanzata l'ipotesi che un certo numero di tumori pancreatici potrebbe essere conseguente ad infezioni virali o batteriche. In due studi è stata rilevata un'associazione con le infezioni da epatite B o C. In particolare, il

legame risulta più forte nei casi di epatite B (57,58). Contraddittori sono invece i risultati sulla possibile associazione tra infezione da *Helicobacter pylori* e tumore pancreatico (59-61).

Farmaci

Aspirina ed agenti anti-infiammatori non-steroidi sono ampiamente utilizzati nelle terapie farmacologiche. Questi farmaci dovrebbero ridurre il rischio di alcuni tumori gastrointestinali, ma non vi sono evidenze convincenti che diminuiscano anche il rischio di tumore pancreatico (62-68).

E' stato ipotizzato che le statine, una classe di farmaci usati per abbassare il livello di colesterolo, svolgano un ruolo chemopreventivo per il cancro pancreatico. Tuttavia, i risultati disponibili sono discordanti e non supportano un ruolo protettivo (69,70).

Suscettibilità genetica

Con il completamento del progetto genoma umano, si è assistito ad una crescente attenzione per la genetica del cancro pancreatico familiare e sporadico. L'insorgenza del CP può essere associata a varie sindromi tumorali familiari attribuite a mutazioni ereditarie presenti in geni specifici (71), mentre la suscettibilità al cancro pancreatico sporadico può essere parzialmente attribuita a polimorfismi di geni che codificano per enzimi metabolizzanti tabacco ed alimenti, così come a geni coinvolti nella riparazioni del DNA.

Malattie genetiche ereditarie

Sebbene non sia stato ancora riconosciuto il difetto genetico responsabile della maggior parte dei casi di carcinoma pancreatico familiare, sta aumentando la lista delle malattie associate alla mutazione della linea germinale che aumentano notevolmente il rischio di tumore pancreatico (Tabella 3). Queste sindromi sono definite in primo luogo da un fenotipo clinico, in cui il CP non è il primo fenotipo. Queste sindromi comprendono: la sindrome multipla atipica familiare del melanoma (*Familial Atypical Multiple Mole Melanoma*, FAMMM), la sindrome di Peutz-Jeghers (PJS), la pancreatite ereditaria (HP), il cancro coloretale ereditario non poliposico (HNPCC), la sindrome di carcinoma familiare della mammella e dell'ovaio (FBOC), la fibrosi cistica (FC), la poliposi adenomatosa familiare (FAP), l'atassia telangiectasia (AT) e l'anemia di Fanconi (FA). La maggior parte delle malattie sono ereditate

secondo un modello di trasmissione autosomica dominante, fatta eccezione per FC, AT e FA, che sono malattie autosomiche recessive. Il termine carcinoma pancreatico familiare (FPC) è usato nel contesto delle famiglie con almeno due parenti di primo grado affetti da adenocarcinoma pancreatico duttale, in assenza di un accumulo di altri tumori o di altre malattie ereditarie. Altre patologie, come la neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN-1), la malattia di Von Hippel-Lindau (VHL) e malattie rare, quali la neurofibromatosi di tipo 1 e la sclerosi tuberosa, sono state associate ai tumori neuroendocrini del pancreas. Secondo alcuni, molte di queste mutazioni germinali aumentano il rischio di insorgenza precoce di cancro al pancreas, in particolare se correlate al fumo (72).

Tabella 3 Fattori genetici per il tumore al pancreas

<i>Storia individuale, sindrome</i>	<i>Gene (cromosoma)</i>	<i>Rischio relativo</i>	<i>Rischio età 70</i>	<i>Altri tumori</i>
Nessuno	-	1.0	0.5%	Nessuno
TUMORI PANCREATICI ESOCRINI				
Carcinoma pancreatico familiare	Sconosciuto			Nessuno
1 parente di primo grado		4.5	2%	
2 parenti di primo grado		6.4	3%	
3 o più parenti di primo grado		32	16%	
Famiglia X (Northwest US cohort)	<i>PALLD</i> (4q32-34)	100	> 50%	
Cancro pancreatico ad insorgenza giovanile	<i>Anemia di Fanconi</i> <i>FANC-C e FANC-G</i>	Sconosciuto	Sconosciuto	Nessuno
Tumori ereditari della mammella e dell'ovaio (FBOC)	<i>BRCA2</i> (13q12.3)	3.5-10	5%	Mammella, ovaio, prostata
	<i>BRCA1</i> (17q21)	2.3	1%	Mammella, ovaio, prostata, perineo, pelle, polmoni

segue

Cancro colorettale ereditario non poliposico (HNPCC) o sindrome di Lynch II	<i>MSH2</i> (2p21-2) <i>MLH1</i> (3p21) <i>MSH6</i> (2p16) <i>PMS1</i> (2p31.1) <i>PMS2</i> (7p22)	4.7	< 5%	Colonretto, endometrio, stomaco, ovaio, uretere, pelvi renale, vie biliari, cervello
Poliposi adenomatosa familiare (FAP)	<i>APC</i> (5q21-q22)	4.5	2%	Carcinoma dell'ampolla
Fibrosi cistica (FC)	<i>CFTR</i> (7q31.2)	5.3	< 5%	Tumori digestivi
Pancreatite ereditaria (HP)	<i>PRSS1</i> (7q35)	50-70	40%	Nessuno
Melanoma multiplo atipico familiare (FAMMM)	<i>CDKN2A/P16</i> (9p21)	34-39	17%	Melanoma, mammella
Peutz-Jeghers (PJS)	<i>LKB1/STK11</i> (19p)	132	30-60%	Gastroesofagei, intestino tenue, colonretto, mammella
Anemia di Fanconi (FA)	<i>FA</i> (multiple including 3p22-26, 9p13, 9q22.3, 16q24.3)	Sconosciuto	Sconosciuto	Leucemia mieloide acuta, tumore testa-collo
Atassia Telangectasia (AT)	<i>ATM</i> (11q22.3)	3	Sconosciuto	Tumore della mammella
Li-Fraumeni (LFS1)	<i>TP53</i> (17p13.1)	Sconosciuto	Sconosciuto	Tumori multipli
TUMORI PANCREATICI ENDOCRINI				
Von Hippel-Lindau (VHL)	<i>VHL</i> (3p25)	Sconosciuto	5-17%	Tumori multipli
Neoplasie endocrine multiple di Tipo 1 (MEN)	<i>MEN1</i> (11q13)	Sconosciuto	68%	Paratiroide, ipofisi anteriore

Polimorfismi genetici

Sono stati studiati molti polimorfismi genetici come potenziali fattori di rischio per la suscettibilità a questa patologia. Sono state riportate correlazioni con polimorfismi di geni coinvolti in processi metabolici (MTHFR, GSTP1, NAT1, NAT2, TS e UGT1A7) o di riparazione del DNA e polimorfismi genetici (ATM, LIG3, XPF e XRCC3). Tali studi necessitano però di ulteriori conferme. In termini di suscettibilità ai tumori, nella maggior parte dei polimorfismi genetici, vi è bassa penetranza ed un rischio relativo ridotto (1.5-2.0). Tuttavia, la proporzione dei casi sporadici attribuibili a geni polimorfici può essere elevata, in quanto è altrettanto elevata la frequenza degli alleli “a rischio” nella popolazione.

Conclusioni

Il CP è il più raro tra le neoplasie dell'apparato gastrointestinale, preceduto solo, come rarità, dai carcinomi dell'intestino tenue.

La posizione remota del pancreas, la mancanza di uno specifico marcatore diagnostico, la difficoltà di stabilire la diagnosi tissutale, la natura aggressiva dell'adenocarcinoma pancreatico, la scarsa risposta a chemio e radioterapia sono tutti fattori che contribuiscono all'aumento dei tassi di mortalità. Le strategie preventive finora note sono limitate a ridurre l'esposizione al fumo e mantenere il peso corporeo normale. Inoltre, il consumo di sufficienti quantità di frutta e verdura sembra un obiettivo ragionevole, anche in assenza di forti prove epidemiologiche. Attualmente, malattie genetiche ereditarie spiegano solo il 5-10% del totale dei casi di CP. Ulteriori ricerche dovrebbero essere svolte in modo da fornire una spiegazione per le notevoli differenze razziali nella frequenza, individuare la sorprendente correlazione con il gruppo sanguigno e l'eventuale relazione del cancro pancreatico a virus oncogenici, validare i tanti apparenti polimorfismi che sono stati provvisoriamente individuati come fattori di rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-6
2. Carpelan-Holmstrom M et al. Does anyone survive pancreatic ductal adenocarcinoma? A nationwide study re-evaluating the data of the Finnish Cancer Registry. *Gut* 2005; 54:385-7
3. Wahi MM, Shah N, Schrock CE, Rosemurgy AS, Goldin SB. Reproductive factors and risk of pancreatic cancer in women: a review of the literature. *Ann Epidemiol* 2009; 19:103-11
4. Ginde AA, Liu MC, Camargo CAJ. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009; 169:626-32
5. Kinoshita S, Wagatsuma Y, Okada M. Geographical distribution for malignant neoplasm of the pancreas in relation to selected climatic factors in Japan. *Int J Health Geogr* 2007; 6:34
6. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:451-9

7. Grant WB, Mohr SB. Ecological Studies of Ultraviolet B, Vitamin D And Cancer Since 2000. *Ann Epidemiol* 2009; 19(7):446-54
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108
9. Hammond E.C. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966; 19:127-204
10. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:535-45
11. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9:667-75
12. Rohrmann S et al. Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2009; 20:785-94
13. Jiao L et al. Alcohol use and risk of pancreatic cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 2009; 169:1043-51
14. Genkinger JM et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:765-6
15. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007; 335:1134
16. Fryzek JP, Schenk M, Kinnard M, Greenson JK, Garabrant DH. The association of body mass index and pancreatic cancer in residents of southeastern Michigan, 1996-1999. *Am J Epidemiol* 2005; 162:222-8
17. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:459-66
18. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003; 89:519-23
19. Khasawneh J et al. Inflammation and mitochondrial fatty acid beta-oxidation link obesity to early tumor promotion. *PNAS* 2009; 106:3354-9
20. Jiao L, Flood A, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon R. Glycemic index, carbohydrates, glycemic load, and the risk of pancreatic cancer in a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1144-51
21. Bao Y, Stolzenberg-Solomon R, Jiao L, Silverman DT, Subar AF, Park Y, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Michaud DS. Added sugar and sugar-sweetened foods and beverages and the risk of pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:431-40
22. Heinen MM, Verhage BA, Lumey L, Brants HA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Glycemic load, glycemic index, and pancreatic

- cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:970-7
23. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009; 87:1793-801
 24. Nothlings U, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Flavonols and pancreatic cancer risk: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2007; 166:924-31
 25. Nöthlings U, Murphy SP, Wilkens LR, Boeing H, Schulze MB, Bueno-de-Mesquita HB, Michaud DS, Roddam A, Rohrmann S, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Trichopoulou A, Sieri S, Rodriguez L, Ye W, Jenab M, Kolonel LN. A food pattern that is predictive of flavonol intake and risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:1653-62
 26. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Barrett MJ, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Dietary and other methyl-group availability factors and pancreatic cancer risk in a cohort of male smokers. *Am J Epidemiol* 2001; 153:680-7
 27. Larsson SC, Hakansson N, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:407-13
 28. Li D, Ahmed M, Li Y, Jiao L, Chou TH, Wolff RA, Lenzi R, Evans DB, Bondy ML, Pisters PW, Abbruzzese JL, Hassan MM. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and the risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1470-6
 29. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. A prospective study of folate intake and the risk of pancreatic cancer in men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 160:248-58
 30. Giovannucci E. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. *Ann Epidemiol* 2009; 19:84-8
 31. Gong Z, Holly EA, Bracci PM. Intake of folate, vitamins B (6), B (12) and methionine and risk of pancreatic cancer in a large population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2009 May 5; 20:1317-25
 32. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Methionine and vitamin B6 intake and risk of pancreatic cancer: a prospective study of Swedish women and men. *Gastroenterology* 2007; 132:113-8
 33. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007; 120:1993-8
 34. Renchan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569-78

35. Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M et al. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 167:586-97
36. Stevens RJ, Roddam AW, Spencer EA, Pirie KL, Reeves GK, Green J, Beral V; Million Women Study Collaborators. Factors associated with incident and fatal pancreatic cancer in a cohort of middle-aged women. *Int J Cancer* 2009; 124:2400-5
37. Berrington DG, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita HB et al. Anthropometry, physical activity, and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:879-85
38. Calton BA, Stolzenberg-Solomon RZ, Moore SC, Schatzkin A, Schairer C, Albanes D, Leitzmann MF. A prospective study of physical activity and the risk of pancreatic cancer among women (United States). *BMC Cancer* 2008; 8:63
39. Luo J, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Otani T, Ye W, Tsugane S; JPHC Study Group. Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan--the JPHC study. *Cancer Causes Control* 2007; 18:603-12
40. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, Abbruzzese JL, Vauthey JN, Pisters PW, Evans DB, Khan R, Chou TH, Lenzi R, Jiao L, Li D. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2696-707
41. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington DG, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92:2076-83
42. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134:95-101
43. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic Therapies Affect Risk of Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2009 Apr 16; 137(2):482-488
44. Malka D et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51:849-52
45. Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:275-82
46. Talamini G, Falconi M, Bassi C, Sartori N, Salvia R, Caldiron E, Frulloni L, Di Francesco V, Vaona B, Bovo P, Vantini I, Pederzoli P, Cavallini G. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1253-60

47. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Di Magno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:442-6
48. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, Truninger K, Ammann R, Cavallini G, Charnley RM, Uomo G, Delhay M, Spicak J, Drumm B, Jansen J, Mountford R, Whitcomb DC, Neoptolemos JP, European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:252-61
49. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P, Lévy P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:111-9
50. Anderson LN, Cotterchio M, Gallinger S. Lifestyle, dietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 2009; 20:825-34
51. Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, Armstrong TD, Maisonneuve P. Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1908-16
52. Olson SH, Orlov I, Simon J, Tommasi D, Roy P, Bayuga S, Ludwig E, Zauber AG, Kurtz RC. Allergies, variants in IL-4 and IL-4R alpha genes, and risk of pancreatic cancer. *Cancer Detect Prev* 2007; 31:345-51
53. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Ghadirian P. An overview of the association between allergy and cancer. *Int J Cancer* 2006; 118:3124-32
54. Sherman PW, Holland E, Sherman JS. Allergies: their role in cancer prevention. *Q Rev Biol* 2008; 83:339-62
55. Meyer MS, Joshipura K, Giovannucci E, Michaud DS. A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. *Cancer Causes Control* 2008; 19:895-907
56. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, Giovannucci EL, Fuchs CS. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:424-31
57. El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, Chiao E, Henderson L, Amaratunge HC, Giordano TP. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans. *Hepatology* 2009; 49:116-23
58. Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M, Abbruzzese JL. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4557-62
59. Raderer M, Wrba F, Kornek G et al. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. *Oncology* 1998; 55:16-9

60. Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ et al. Helicobacter pylori seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:937-41
61. Lindkvist B, Johansen D, Borgstrom A, Manjer J. A prospective study of Helicobacter pylori in relation to the risk for pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8:321
62. Anderson KE, Johnson TW, Lazovich D, Folsom AR. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1168-71
63. Capurso G, Schünemann HJ, Terrenato I, Moretti A, Koch M, Muti P, Capurso L, Delle Fave G. Meta-analysis: the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and pancreatic cancer risk for different exposure categories. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1089-99
64. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD, Shapiro S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:119-23
65. Jacobs EJ, Connell CJ, Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Thun MJ. Aspirin use and pancreatic cancer mortality in a large United States cohort. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:524-8
66. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:2561-4
67. Menezes RJ, Huber KR, Mahoney MC, Moysich KB. Regular use of aspirin and pancreatic cancer risk. *BMC Public Health* 2002; 2:18
68. Schernhammer ES, Kang JH, Chan AT, Michaud DS, Skinner HG, Giovannucci E, Colditz GA, Fuchs CS. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:22-8
69. Sumi S, Beauchamp RD, Townsend CMJ et al. Inhibition of pancreatic adenocarcinoma cell growth by lovastatin. *Gastroenterology* 1992; 103:982-9
70. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Statins are not associated with a reduced risk of pancreatic cancer at the population level, when taken at low doses for managing hypercholesterolemia: evidence from a meta-analysis of 12 studies. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2646-51
71. Landi S. Genetic predisposition and environmental risk factors to pancreatic cancer: A review of the literature. *Mutat Res* 2009; 681:299-307
72. Raimondi S, Maisonneuve P, Lohr JM, Lowenfels AB. Early onset pancreatic cancer: evidence of a major role for smoking and genetic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1894-7

2.0 ANATOMIA PATOLOGICA

2.1 Carcinoma duttale

2.2 Precursori del carcinoma invasivo

2.3 Carcinoma a cellule acinose

2.4 Pancreatoblastoma

2.5 Neoplasie sierose cistiche

2.6 Tumore solido-pseudopapillare

2.7 Campionamento del pezzo operatorio e stadiazione

Le neoplasie pancreatiche si distinguono in base alle loro caratteristiche morfologiche, fenotipiche e molecolari.

Queste proprietà riflettono la tendenza alla differenziazione nella direzione di una o più delle tre linee di differenziazione, riscontrabili nel pancreas normale: duttale, acinare ed endocrina (1). Le neoplasie pancreatiche endocrine sono state trattate in maniera approfondita nel volume ad esse dedicate: NET-GEP 2009, reperibile nel sito www.alleanzacontroilcancro.it.

La differenziazione di linea è l'elemento cruciale che determina sia le caratteristiche biologiche sia il comportamento clinico di una determinata neoplasia pancreatica (2). Esiste tuttavia una notevole discrepanza tra la prevalenza del carcinoma duttale (90%) e del carcinoma acinare (1%) e la percentuale di cellule acinari (80%) e duttali (5-10%) presenti nel pancreas normale (3). Tale discrepanza trova oggi spiegazione con l'ipotesi di una derivazione comune da cellule staminali, che si localizzerebbero nel comparto "duttale" (4-7). Nella classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Tabella 1), le neoplasie del pancreas sono distinte in tre gruppi a comportamento biologico differente: benigno, ad incerto potenziale di malignità ed a comportamento maligno (8).

Tabella 1 Classificazione istologica dei tumori del pancreas esocrino (WHO)

Epithelial tumours			
<i>Benign</i>			
Serous cystadenoma	8441/0 ¹	Serous cystadenocarcinoma	8441/3
Mucinous cystadenoma	8470/0	Mucinous cystadenocarcinoma	8470/3
Intraductal papillary-mucinous adenoma	8453/0	– non-invasive	8470/2
Mature teratoma	9080/0	– invasive	8470/3
<i>Borderline (uncertain malignant potential)</i>			
Mucinous cystic neoplasm with moderate dysplasia	8470/1	Intraductal papillary-mucinous carcinoma	8453/3
Intraductal papillary-mucinous neoplasm with moderate dysplasia	8453/1	– non-invasive	8453/2
Solid-pseudopapillary neoplasm	8452/1	– invasive (papillary-mucinous carcinoma)	8453/3
<i>Malignant</i>			
Ductal adenocarcinoma	8500/3	Acinar cell carcinoma	8550/3
Mucinous noncystic carcinoma	8480/3	Acinar cell cystadenocarcinoma	8551/3
Signet ring cell carcinoma	8490/3	Mixed acinar-endocrine carcinoma	8154/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Pancreatoblastoma	8971/3
Undifferentiated (anaplastic) carcinoma	8020/3	Solid-pseudopapillary carcinoma	8452/3
Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells	8035/3	Others	
Mixed ductal-endocrine carcinoma	8154/3	Non-epithelial tumours	
		Secondary tumours	

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (542) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas and /3 for malignant tumours.

2.1 Carcinoma duttale

Il carcinoma duttale del pancreas è stato definito il “killer silenzioso” per il suo decorso silente e per il successivo comportamento esplosivo ed altamente letale (9).

Circa il 10% dei carcinomi pancreatici si sviluppa in pazienti geneticamente predisposti (10-12) e può essere associato a diverse sindromi genetiche familiari (10-13) (vedi cap. 1, Tabella 3).

Il carcinoma della testa pancreatica, che rappresenta due terzi dei casi, presenta dimensioni medie sensibilmente inferiori (2-3 cm), rispetto ai più rari carcinomi del corpo-coda (5-7 cm). Macroscopicamente, è di solito caratterizzato da una massa solida, a margini infiltrativi, di colorito biancastro e consistenza duro-ligneo. Più raramente, può presentare un aspetto disomogeneo e talora “cistico” per l’effetto di modificazioni regressive, di tipo necrotico-emorragico. Il carcinoma della testa pancreatica si associa di solito a stenosi del coledoco terminale e del dotto di Wirsung e, nelle fasi avanzate, può estendersi alla papilla di Vater ed infiltrare il duodeno. Il carcinoma del corpo e della coda tende invece ad invadere il retroperitoneo, lo stomaco, il colon, l’omento, la milza ed i surreni.

Microscopicamente, il carcinoma del pancreas è caratterizzato dalla presenza di strutture simil-duttali disperse in una ricca matrice stromale desmoplastica (1). La componente ghiandolare ricalca, in misura variabile, i caratteri dell'epitelio colonnare dei dotti pancreatici, ma non possiede caratteri distintivi rispetto all'epitelio del sistema biliare o della papilla di Vater.

Il *grading* della neoplasia, basato su criteri citoarchitetonici, prevede tre gradi (14):

G1, presenza di strutture tubulari ben differenziate;

G2, strutture tubulari moderatamente differenziate;

G3, strutture ghiandolari scarsamente differenziate.

La reazione desmoplastica conferisce alla neoplasia una consistenza lignea ed in casi particolari un aspetto definito a "cicatrice". La desmoplasia induce una considerevole riduzione del letto vascolare, che costituisce uno dei segni utili per la diagnosi differenziale radiologica tra tessuto normale e carcinoma. Carattere questo che, nella pratica clinica, è reso meno evidente dalle concomitanti modificazioni fibrose che si instaurano nel parenchima pancreatico peritumorale (pancreatite cronica ostruttiva).

I caratteri immunoistochimici più rilevanti ricalcano il fenotipo della cellula duttale, con la positività per CEA, CA19-9, DUPAN-2, per le citocheratine 7,8,18,19 e, solo raramente, per la citocheratina 20. In particolare, le cellule tumorali esprimono le apomucine MUC1 e MUC5AC (segno di transdifferenziazione gastrica) (15,16).

Più recentemente è stata riportata la positività per diversi tipi di proteine S100, per la mesotelina, l'antigene staminale prostatico, la claudina 4 e 18 (17). In particolare, la perdita della proteina DPC4 è stata correlata con una prognosi peggiore (18).

Le anomalie molecolari sono trattate in esteso nel capitolo 3; basti qui ricordare che quelle più note e caratteristiche del carcinoma duttale del pancreas (19) comprendono l'attivazione mutazionale dell'oncogene *K-ras*, prerequisito essenziale per lo sviluppo di questo carcinoma e presente già a partire dalle modificazioni iperplastiche (in cui è riscontrata nel 30% dei casi) e l'inattivazione dei geni tumorali soppressori *p16^{INK4a}* in gran parte dei casi e di *p53* e *DPC4/SMAD4* in circa la metà dei casi.

Varianti istologiche

Sono considerate varianti istologiche quelle neoplasie che presentano una seppur minima componente di adenocarcinoma duttale classico (1). Sono essenzialmente rappresentate da:

- *carcinoma mucinoso non-cistico*, caratterizzato da una massiccia produzione di muco e da una componente papillare mucinosa intraduttale, più o meno evidente (20);
- *carcinoma adenosquamoso*, caratterizzato da aspetti misti adenocarcinomatosi, di carcinoma squamoso e con frequenti aree simil-sarcomatose e comportamento clinico estremamente aggressivo;
- *carcinoma indifferenziato*, neoplasia costituita da una popolazione neoplastica che non mostra distinta differenziazione verso strutture riconoscibili;
- *carcinoma indifferenziato a cellule giganti di tipo similosteoclastico*, caratterizzato dalla presenza di una componente epiteliale neoplastica costituita da elementi mononucleati e da una componente reattiva di cellule giganti simil-osteoclasti (21);
- *carcinoma a cellule chiare*, composto prevalentemente da cellule pleomorfe a citoplasma chiaro ricco di glicogeno, talora associato ad una componente intraduttale (22);
- *carcinoma a cellule mucosecernenti ad anello con castone*, costituito da una prevalenza di cellule mucosecernenti; la diagnosi differenziale con un carcinoma gastrico o mammario deve sempre essere considerata prima di formulare la diagnosi di primitività pancreatica;
- *carcinoma misto duttale-endocrino*, caratterizzato dalla presenza di una componente endocrina > 30%, strettamente commista alla componente ghiandolare neoplastica, positività viceversa per le mucine;
- *carcinoma “midollare”*, caratterizzato da crescita espansiva, da spiccato infiltrato infiammatorio peritumorale e da scarsa differenziazione cellulare. Altre caratteristiche identificative sono rappresentate dalla predisposizione familiare, frequenti mutazioni di *BRAF*, instabilità microsatellitare (*hMLH1* e *hMH2*), prognosi migliore e peculiare profilo di chemosensibilità (23).

La diagnosi differenziale di adenocarcinoma duttale si pone con le forme di maggior impatto clinico che sono rappresentate dalla pancreatite cronica, nelle sue varie forme (24), e dai tumori della

papilla di Vater. I tumori della papilla di Vater, che rappresentano il 5% di tutte le neoplasie gastroenteriche, ma circa il 36% delle neoplasie pancreatico-duodenali reseccate, comprendono sia tumori benigni (10%) sia tumori maligni (90%). Si distinguono dai carcinomi duttali pancreatici con infiltrazione della papilla perché presentano prognosi significativamente migliore e dal punto di vista patogenetico originano in un rilevante numero di casi da una sequenza adenoma-carcinoma simile a quella riscontrata nel colon (25-30). Il riconoscimento della primitività è possibile qualora la neoplasia sia ancora limitata alle strutture anatomiche della papilla di Vater o che queste presentino modificazioni displastiche pre-invasive.

2.2 Precursori del carcinoma invasivo

Poiché il carcinoma del pancreas indipendentemente dallo stadio di malattia in cui viene scoperto è una malattia fatale, il poterlo riconoscere nella sua fase pre-invasiva è estremamente importante ed attualmente l'unico modo per poterlo curare.

Si riconoscono tre distinte lesioni non-invasive: la prima rappresenta un reperto microscopico e comprende tutta una serie di modificazioni comprese nella categoria delle neoplasie pancreatiche intraepiteliali (PanIN), mentre le altre due sono lesioni macroscopicamente e radiologicamente visibili e sono rappresentate dalle neoplasie papillari mucinose intraduttali (IPMN) e dalle neoplasie cistiche mucinose (MCN) (31).

1) Neoplasie pancreatiche intraepiteliali (Pancreatic Intraepithelial Neoplasms, PanIN): *neoplasie epiteliali dei dotti di piccole dimensioni, visibili solo microscopicamente, di diametro < 0.5 cm, caratterizzate da epitelio colonnare frequentemente mucosecernente, piatto o con proliferazioni micropapillari che presentano un ampio ventaglio di modificazioni morfologiche con diversi gradi di atipia citologica e di alterazioni architetturali* (32).

Le lesioni PanIN sono suddivise in:

PanIN-1A-B: costituite da epitelio colonnare piatto o micropapillare con nucleo basale ed abbondante citoplasma produttore mucina, privo di evidente atipia. Precedentemente queste lesioni erano considerate modificazioni iperplastiche-metaplastiche dell'epitelio;

PanIN-2: caratterizzata da una proliferazione epiteliale piatta o micropapillare con pseudostratificazione nucleare, atipia citologica di grado moderato;

PanIN-3: caratterizzata da proliferazione frequentemente micropapillare, cribriforme, con necrosi intraluminale, atipia citologica di alto grado e con frequenti mitosi.

Attualmente, solo le lesioni tipo PanIN-3 debbono essere riportate nel referto patologico, poiché per le lesioni PanIN-1 e PanIN-2 non ci sono prove sufficientemente consolidate per considerarle lesioni che possano comportare un rischio significativo di ulteriore progressione. Infatti, lesioni tipo PanIN-1 sono presenti nel 40% dei pancreas di pazienti non portatori di carcinoma, mentre quelle di tipo PanIN-3 sono associate alla presenza di carcinoma invasivo nel 30-50% dei casi. Si ritiene quindi che lesioni di tipo PanIN-3 abbiano una significativa importanza clinica nella progressione verso il carcinoma invasivo; resta tuttavia difficile stabilirne l'esatta incidenza per l'impossibilità di identificarle clinicamente. Le prove del loro significato neoplastico risiedono nel fatto che la maggior parte delle anomalie, riscontrate nel carcinoma invasivo, sono presenti in tutte le lesioni di tipo PanIN, con una frequenza che riflette i diversi gradi di atipia: mutazioni di *K-ras*, anomalie della telomerasi ed iperespressione di p21 e mutazioni di *p53*, *DPC4* nei gradi avanzati. Sebbene queste anomalie possano essere riscontrate anche nelle IPMN, le anomalie di *p53* e *DPC4* sono meno frequenti; per converso, la positività per MUC2, tipicamente presente in una sottopopolazione di IPMN, è sempre assente nelle PanIN (33). Le lesioni tipo PanIN presentano fenotipo "gastrico-foveolare", mentre le lesioni di tipo IPMN soprattutto di tipo intestinale. In questo processo sono implicate anomalie d'espressione della famiglia dei geni *hedgehog* (hh), che comprende tre membri: Sonic (Shh), Indian (Ihh) e Desert (Dhh), che presiedono e regolano la differenziazione pancreatica dall'abbozzo endodermico della giunzione tra *foregut* e *midgut* (34).

2) Neoplasie intraduttali papillari mucinose (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms, IPMN): *neoplasie mucinose frequentemente papillari, che si sviluppano nel dotto principale o nei dotti di secondo ordine sempre associate ad ectasia duttale macroscopicamente visibile e comunque > 1 cm (32).*

Le neoplasie IPMN sono suddivise in 3 sottotipi:

- 1 “centrali” o del dotto principale, con coinvolgimento del dotto di Wirsung;
- 2 “periferiche” o dei dotti collaterali, con coinvolgimento esclusivo dei dotti di secondo ordine;
- 3 “miste”, con coinvolgimento di entrambi. Le IPMN di tipo centrale spesso si accompagnano a protrusione nel lume duodenale sia della papilla maggiore sia di quella minore, con secrezione di mucina (1).

Le IPMN, descritte per la prima volta nel 1980, sono state per lungo tempo misconosciute, riportate sotto vari nomi od incluse tra i tumori cistici mucinosi. Sono state tradizionalmente considerate lesioni rare, ma nell’attuale pratica clinica rappresentano il 20-30% di tutte le neoplasie pancreatiche resecate. Presentano una modesta prevalenza per il sesso maschile; l’età media, riferita alla popolazione generale, in cui si manifestano è di 65 anni (con una differenza di 5-8 anni tra le neoplasie a basso grado ed il carcinoma infiltrante). Il coinvolgimento della testa è presente nel 70-80% dei casi.

L’elemento distintivo è rappresentato dalla crescita intraduttale, con dilatazione diffusa o segmentaria del dotto principale e/o dei dotti di secondo ordine, in assenza di stenosi meccanica o tumorale. Si distinguono due varianti principali:

1) *variante prevalentemente papillare*, nella quale la mucosa che riveste i tratti interessati dalla neoplasia presenta vegetazioni intraluminali di tipo villosi. Tali proliferazioni, che si presentano all’ERCP (Colangiopancreatografia Endoscopica Retrograda) come difetti di riempimento ed alla TC (Tomografia Computerizzata) e RM (Risonanza Magnetica) come vegetazioni endoluminali adese alla parete, costituiscono un prezioso elemento diagnostico differenziale nei riguardi sia della pancreatite cronica sia della dilatazione secondaria del sistema duttale;

2) *variante prevalentemente ectasica*, in cui il dotto principale ed i dotti ectasici di secondo ordine si presentano ripieni di muco, ma con mucosa “piatta”.

Microscopicamente, l’epitelio è di tipo colonnare mucosecernente, con differenziazione polimorfa. Il grado di displasia epiteliale è l’elemento che consente la sottoclassificazione in: *adenomi* (atipia di grado lieve), *borderline* (atipia di grado moderato), *carcinomi* (atipia severa). Il *carcinoma invasivo* è frequentemente di tipo “colloide” (caratterizzato da andamento clinico indolente) e solo raramente di tipo

“tubulo-ghiandolare” (caratterizzato da comportamento aggressivo di tipo intermedio quello di tipo intestinale, mentre quello di tipo bilio-pancreatico è sovrapponibile a quello del carcinoma duttale classico).

Caratteristiche immunofenotipiche e molecolari

Le papille vengono distinte in:

- 1 *papille di tipo intestinale* (30-40% dei casi): presentano spiccata similitudine con le strutture villose degli adenomi del colon, esprimono il marcatore intestinale CDX2 (specifico gene di programmazione cellulare di tipo intestinale, con funzione di soppressore tumorale) e MUC2 (glicoproteina di tipo intestinale prodotta esclusivamente dalle cellule intestinali tipo *goblet*, con funzione di soppressore tumorale). Le neoplasie con questi caratteri, anche se possono coinvolgere estesamente il sistema duttale e raggiungere cospicue dimensioni, vengono di solito classificate come *borderline* o CIS e, anche quando si associano a trasformazione carcinomatosa, presentano un andamento clinico indolente. Il carcinoma, infatti, è quasi sempre di tipo colloide, con espressione dello stesso fenotipo non aggressivo: negatività per MUC1 e positività per MUC2 e CDX2 (15,35);
- 2 *papille di tipo bilio-pancreatico* (20% dei casi): hanno architettura più complessa e ramificata, un rivestimento epiteliale sovrapponibile a quello osservato nel carcinoma pancreatico e delle vie biliari, non esprimono MUC2 e CDX2, mentre esprimono il MUC1. La maggior parte di queste neoplasie sono caratterizzate da displasia ad alto grado e frequentemente associate a carcinoma infiltrante con caratteristiche morfologiche ed immunofenotipiche sovrapponibili all'adenocarcinoma duttale classico. Le mucine MUC1, considerate marcatori di aggressività biologica, sono una famiglia di glicoproteine di membrana con un ruolo importante in molte funzioni essenziali, tra queste: mantenere l'integrità del lume ghiandolare, regolare l'interazione tra cellula-cellula, cellula-stroma e conferire immuno-resistenza (36);
- 3 *papille di tipo gastrico* (30-40% dei casi): caratterizzate da epitelio simile alle foveole gastriche, negativo per CDX2, MUC1 e MUC2 e positivo per MUC5AC (15). Queste lesioni sono di solito piccole, coinvolgono prevalentemente i dotti periferici, presentano atipie a basso grado e non si associano generalmente a trasformazione carcinomatosa;

4 *papille di tipo oncocitico*: caratterizzate da epitelio rivestito da cellule con intenso citoplasma granulare eosinofilo, con espressione immunofenotipica prevalentemente negativa per le mucine riportate precedentemente o con espressione solo focale delle stesse (37).

Le neoplasie IPMN si distinguono molecularmente dal carcinoma duttale per una ridotta incidenza di mutazioni di *K-ras*, *p53*, *p16* e conservazione dell'espressione di *DPC4* e per l'inattivazione in un terzo dei pazienti del gene *STK1/LKB1* (38). La progressione da lesioni a basso grado fino a giungere al carcinoma infiltrante è da considerarsi non certamente in senso lineare come per la sequenza adenoma-carcinoma classica del colon. Considerando, infatti, l'eterogeneità sia morfologica sia immunofenotipica il processo di trasformazione neoplastica deve passare attraverso specifici programmi di transdifferenziazione intestinale (IPMN di tipo indolente) o pancreato-biliare (IPMN di tipo aggressivo). Anche il carcinoma associato alle IPMN è immunofenotipicamente eterogeneo anche per quanto riguarda l'espressione di *DPC4/SMAD4*, gene soppressore tumorale localizzato sul cromosoma 18q. Mentre *DPC4* è costantemente espresso nei carcinomi colloidali MUC2 e CDX2 positivi, la delezione del cromosoma 18q e la perdita di funzione del gene *DPC4* caratterizza invece in eguale proporzione (50%) sia gli adenocarcinomi classici, sia i carcinomi tubulo-ghiandolari MUC1 positivi, insorti nelle IPMN. Poiché l'espressione di *DPC4* nei carcinomi duttali correla con una prognosi migliore è possibile ipotizzare che anche la buona prognosi di queste neoplasie sia, almeno in parte, riconducibile alla mantenuta espressione di *DPC4*. Da studi di profilo di espressione genica, la variante infiltrante delle IPMN si caratterizza per la selettiva espressione di quattro geni: claudina 4, *CXCR4*, *S100A4* e mesotelina. In particolare, l'*S100A4* e la mesotelina sono presenti nel 73% delle neoplasie invasive ed in nessuna delle IPMN non invasive.

Per la variante oncocitica dell'IPMN, in considerazione dell'eccessivo accumulo di mitocondri, si ipotizza una carcinogenesi distinta e verosimilmente riconducibile a stress ossidativi. Il carcinoma invasivo non presenta anomalie dei geni soppressori tumorali *p53*, *p16* e *SMAD4/DPC4* (36).

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale delle neoplasie IPMN-*centrali* si pone in prima istanza con la pancreatite cronica e con l'adenocarcinoma

duttale, mentre per le neoplasie IPMN-*periferiche* si pone principalmente con le neoplasie mucinose cistiche e le cisti da ritenzione, le pseudocisti infiammatorie e la distrofia cistica della parete duodenale.

3) Neoplasie mucinose cistiche (Mucinous Cystic Neoplasms, MCN): *neoplasie con spiccatissima prevalenza nel sesso femminile, capsulate, senza rapporto con il sistema duttale, prevalentemente localizzate nella coda del pancreas e caratterizzate dalla presenza di stroma di tipo ovarico* (1,36,39).

Le MCN rappresentano circa il 30% delle neoplasie cistiche del pancreas.

Macroscopicamente, sono neoformazioni uni o multiconcamerate, rotondeggianti, dotate di pseudocapsula e prive di connessioni con il dotto principale di Wirsung o con i dotti di secondo ordine. Le dimensioni possono variare da 2 fino a 35 cm (diametro medio 12 cm). La superficie interna delle cisti appare liscia nelle forme benigne, mentre la presenza di escrescenze papillari e di aree solide contraddistingue, di solito, i cistoadenocarcinomi.

Microscopicamente, sono presenti due distinte componenti: 1) epitelio colonnare di rivestimento, muco-secerne; 2) stroma sottoepiteliale di “tipo ovarico”. L’epitelio colonnare presenta spesso metaplasia di tipo foveolare gastrico, pilorico od intestinale. All’interno delle cisti si possono costituire delle vere e proprie formazioni papillari. Le neoplasie vengono suddivise in base al grado di displasia dell’epitelio in *adenomi* (atipia di grado lieve), forme *borderline* (atipia di grado moderato) ed *adenocarcinomi non-invasivi* (atipia severa). I MCN-*invasivi*, di solito, presentano caratteri analoghi a quelli dell’adenocarcinoma duttale del pancreas, anche se sono state riportate forme speciali di carcinoma adenosquamoso, carcinoma anaplastico, carcinoma a cellule simil-osteoclastiche e chorioncarcinoma. Tutte queste forme speciali possono assumere aspetto di *noduli stromali*. L’estensione dell’infiltrazione carcinomatosa rappresenta un elemento prognostico importante; focolai invasivi circoscritti nel contesto della neoplasia, senza infiltrazione della capsula tumorale, presentano buona prognosi (40).

Le MCN devono essere resecate radicalmente e quindi la loro diagnosi differenziale pre-operatoria deve prendere in considerazione formazioni cistiche di origine infiammatoria, cisti da ritenzione e la

variante macrocistica del cistoadenoma sieroso, per le quali non è prevista generalmente indicazione chirurgica.

Immunohistochimicamente, la componente epiteliale presenta positività per le citokeratine 7,8,18 e 19, EMA, CA19-9, DUPAN-2 e CEA. Parallelamente alla differenziazione morfologica possono presentare positività per le mucine di tipo gastrico M1, PGII ed intestinale CAR-5 e M3SI. Le neoplasie non invasive sono positive per le mucine MUC5AC, per DPC4 e negative per le mucine MUC1, mentre la componente carcinomatosa infiltrante è negativa per DPC4 e positiva per MUC1. Le cellule dello stroma di tipo ovarico presentano positività per la vimentina, l'actina muscolo specifica, per i recettori degli estrogeni, del progesterone e per l'alfa-inibina (36,40).

Le modificazioni molecolari (41) comprendono mutazioni del gene *K-ras*, presenti fin dalle fasi iniziali di sviluppo della neoplasia e progressivamente aumentate di pari passo con l'incremento del grado di displasia. Anomalie dei geni oncosoppressori, *p53*, *p16*, *DPC4* caratterizzano invece le fasi avanzate di malattia, con maggior espressività nei focolai carcinomatosi invasivi. Studi di *gene expression profiling* hanno consentito di documentare una sovraespressione genica in 114 geni conosciuti nella componente epiteliale neoplastica rispetto all'epitelio normale (inclusi i geni *S100P*, *PSCA*, *c-myc*, *STK6/STK15*, catepsina E e pepsinogeno C) e la sovraespressione di geni implicati nel metabolismo degli estrogeni (*STAR* e *ESR1*) nello stroma di tipo ovarico (42).

2.3 Carcinoma a cellule acinose

Il carcinoma a cellule acinose è una neoplasia rara (1% delle neoplasie del pancreas esocrino), che prevale nel sesso maschile e nell'età avanzata, anche se sono stati descritti sporadici casi infantili (43).

Sebbene siano descritte varianti cistiche, la maggior parte delle lesioni sono prevalentemente solide.

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

La presenza di atipie e necrosi consente di differenziare le varianti cistiche, classificate come cistoadenocarcinomi acinari, dalle forme cistiche benigne o cistoadenoadenomi a cellule acinose (44).

La differenziazione di tipo acinare è dimostrabile con la immunoreattività per la tripsina, mentre possono risultare negative le indagini per l'amilasi e la lipasi. Raramente può essere presente una componente cellulare neoplastica con differenziazione endocrina. Quando tale componente supera il 30%, il tumore si classifica come carcinoma misto acinoso-endocrino; le caratteristiche anatomico-cliniche tuttavia non differiscono in maniera significativa dalla forma classica (45,46).

Il carcinoma a cellule acinose presenta caratteristiche molecolari distinte rispetto sia al carcinoma duttale, assenza di mutazioni di *K-ras*, sovraespressione e mutazioni di *p53*, perdita di *DPC4* e *p16*, sia alle neoplasie endocrine. Le anomalie più caratteristiche sono rappresentate dalla perdita di 4q e 16q e da anomalie a carico di *APC/β*-catenina nel 25% dei casi (47).

2.4 Pancreatoblastoma

E' un tumore raro, ma rappresenta il tumore pancreatico più frequente dell'età infantile. Presenta una distribuzione bimodale, con un gruppo di età media intorno ai 3-5 anni ed uno di età media intorno ai 25-30 anni (1,48).

Macroscopicamente, la lesione si può presentare sia come una formazione ben circoscritta, frequentemente di dimensioni considerevoli (fino a 20 cm), sia a margini sfumati ed infiltrativi.

Istologicamente, le due componenti diagnosticamente rilevanti sono rappresentate dalla componente prevalentemente di tipo acinare e dai caratteristici corpuscoli squamoidi composti da cellule a nucleo chiaro ricco di biotina. Più raramente, possono essere presenti componenti epiteliali meno differenziate (tipo adenocarcinomatose), associate ad elementi mesenchimali con differenziazione condroide od ossea.

Le caratteristiche molecolari di questa neoplasia sono rappresentate dalle anomalie dei geni *APC/β*-catenina, presenti nel 67% dei casi, dalla delezione 11p, mentre sono assenti mutazioni di *K-ras*, *p53* e raramente si osserva perdita di espressività di *DPC4* (49-51).

2.5 Neoplasie sierose cistiche

Sono forme quasi esclusivamente benigne, che rappresentano l'1-2% dei tumori esocrini del pancreas ed il 30-40% di quelli cistici del pancreas. Di solito sono lesioni di grandi dimensioni, ben circoscritte,

che si riscontrano in entrambi i sessi, con prevalenza nelle donne di età compresa tra i 60 e 70 anni (1). Clinicamente possono essere sporadici oppure rappresentare una delle lesioni della sindrome di Von Hippel-Lindau (VHL) (52,53).

Si distinguono cinque varianti clinico-patologiche (1):

- 1 *cistoadenoma sieroso (CAS) microcistico* o forma classica: è la variante più rappresentata (60-70%), con prevalenza nella coda del pancreas. Il tumore si presenta a margini bozzuti, ma ben circoscritto e frequentemente con cicatrice centrale che, assieme alla presenza di innumerevoli piccole cisti, del diametro variabile da 1 mm a 1-2 cm, conferisce alla lesione il tipico aspetto a spugna, ben riconoscibile anche alle indagini radiologiche.
- 2 *CAS macrocistico o oligocistico* (circa 30% dei casi), con prevalenza nella testa del pancreas e presenza di poche, comunque in numero definito, cisti del diametro > 2 cm, che possono raggiungere anche 15-20 cm, ed assenza di cicatrice stellata centrale. La diagnosi differenziale pre-operatoria con le neoplasie mucinose cistiche non è quasi mai possibile; tale difficoltà spiega l'elevata incidenza di resezioni chirurgiche biologicamente non necessarie vista la natura relativamente indolente del CAS.
- 3 *CAS solido*: la conoscenza delle sue caratteristiche è tuttora scarsa per il numero limitato di casi riportati in letteratura. E' di solito una lesione di piccole dimensioni, 2-4 cm di diametro, costituita da innumerevoli piccolissime cisti che conferiscono un aspetto solido. La diagnosi differenziale pre-operatoria con una neoplasia endocrina è estremamente difficoltosa.
- 4 *Cistoadenocarcinoma sieroso*: presenta caratteristiche morfologiche indistinguibili dalle forme benigne o solo con minime anomalie citologiche. L'aspetto discriminante è rappresentato dalla crescita infiltrativa e dall'interessamento degli organi contigui come stomaco, fegato, milza e talora la presenza di invasioni vascolari e di metastasi linfonodali ed epatiche.
- 5 *Neoplasie cistiche sierose associate a sindrome di Von Hippel Lindau-VHL*: presenti nel 60-80% dei pazienti, non presentano predilezione di sesso, sono frequentemente multifocali e non raramente possono coinvolgere l'intero organo. Alle lesioni pancreatiche si associano frequentemente cisti multiple al fegato, polmone, rene, milza e epididimo.

Microscopicamente, ed a prescindere dalla presentazione macroscopica o dall'associazione con VHL, tutte le lesioni sono caratterizzate dal tipico epitelio cubico con citoplasma chiaro ricco di glicogeno (PAS-positivo, diastasi sensibile), privo di atipia e di evidente attività replicativa.

Caratteri immunofenotipici e molecolari

Sebbene le neoplasie sierose siano per molti aspetti eterogenee, oltre ad essere caratterizzate da un solo tipo cellulare, presentano un identico immunofenotipo. Le cellule presentano positività immunoistochimica per le citocheratine 7,8,18 e 19, diffusa positività per EMA e negatività per CEA, vimentina e tutti i marcatori di differenziazione endocrina ed acinare. Recentemente, è stata segnalata positività per l'enolasi neurone specifica (NSE), l'alfa inibina, il MUC6 e focale positività per MUC1 (54). Le mucine MUC2 e MUC5AC sono invece sempre negative.

Il 40% dei pazienti con lesione sporadica presenta perdita di eterozigotità al cromosoma 3p (dove è localizzato il gene *VHL*, in posizione 3p25.5), con mutazioni nel 22% dei casi e delezione del cromosoma 10q nel 50% dei casi (53). Le caratteristiche peculiari di questa neoplasia, le cellule chiare ricche di glicogeno e la ricca vascolarizzazione, potrebbero trovare una patogenesi nella cascata di eventi molecolari associati alla Von Hippel-Lindau *pathway*.

Le tappe principali sono rappresentate dall'induzione del fattore di ipossia HIF-1, con accumulo di glicogeno cellulare e l'iperespressione del VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) e conseguente neoangiogenesi (55). Le neoplasie sierose non presentano mutazioni del *K-ras* ed alterazioni dei geni soppressori tumorali *p16*, *p53*, *DPC4*.

2.6 Tumore solido-pseudopapillare

E' una neoplasia rara (1-2% dei tumori esocrini), a bassa malignità, con spiccata predilezione per le donne di giovane età. Seppure non sia stata ancora identificata l'ipotetica cellula di origine, è una delle neoplasie pancreatiche meglio caratterizzate dal punto vista molecolare (1).

Macroscopicamente é una neoformazione solida, rotondo-ovalare, di dimensioni variabili da 2 a 20 cm, ben circoscritta che può presentare,

in proporzione variabile da caso a caso, una trasformazione cistica, per effetto di fenomeni emorragici e necrotico-regressivi.

Microscopicamente, il tumore è composto da una commistione di aree solide, cistiche e pseudopapillari. Le cellule neoplastiche sono monomorfe con nuclei rotondeggianti e citoplasma granulare, con globuli ialini, PAS-positivi. Le mitosi sono virtualmente assenti e l'attività proliferativa estremamente bassa ($Ki-67 < 2\%$).

Immunofenotipicamente, il marcatore diagnostico è rappresentato dalla positività nucleare per la β -catenina. La neoplasia presenta positività costante per la vimentina, NSE, CD56, CD10, alfa-1-antichimotripsina, a-1-antitripsina e negatività per le citocheratine (in rari casi, è possibile una focale, debole positività), cromogranina e per gli ormoni pancreatici. La positività per i recettori per il progesterone nella maggioranza delle cellule neoplastiche e la spiccata predilezione per il sesso femminile suggeriscono l'ipotesi di un possibile ruolo patogenetico di questo ormone (56,57).

L'analisi molecolare mostra mutazione del gene della β -catenina sul cromosoma 3p in più del 90% dei casi. La proteina mutata si concentra nel citoplasma e nel nucleo delle cellule neoplastiche, attivando una cascata di geni che promuovono la progressione tumorale. La mancata interazione con la concomitante aberrazione della E-caderina sulla membrana cellulare, fondamentale per la regolazione dell'interazione cellula-cellula, giustifica la scarsa coesione delle cellule neoplastiche e la trasformazione cistica (49,58). La neoplasia non presenta le classiche mutazioni di *K-ras*, né anomalie di *p53*, *DPC4* e *p16* che caratterizzano il carcinoma duttale.

2.7 Campionamento del pezzo operatorio e stadiazione

Una delle maggiori difficoltà che si incontra nel confrontare i risultati delle diverse casistiche dipende sia dai diversi sistemi di stadiazione applicati sia dalle metodiche di campionamento del pezzo operatorio. Per quanto riguarda la stadiazione, in Occidente è abitualmente utilizzata quella proposta dalla *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*.

Tabella 2 Classificazione AJCC (59)

Definizioni			
Tumore primitivo (T)			
TX	Tumore primitivo non definibile		
T0	Tumore primitivo non evidenziabile		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	Tumore limitato al pancreas, di dimensione massima ≤ 2 cm		
T2	Tumore limitato al pancreas, di dimensione massima > 2 cm		
T3	Tumore che si estende oltre il pancreas ma senza interessamento del tronco celiaco o dell'arteria mesenterica superiore		
T4	Tumore che infiltra il tronco celiaco o l'arteria mesenterica superiore (neoplasia primitiva inoperabile)		
Linfonodi Regionali (N)			
NX	I linfonodi regionali non sono valutabili		
N0	Linfonodi regionali esenti da metastasi		
N1	Metastasi nei linfonodi regionali		
Metastasi a distanza (M)			
MX	Metastasi a distanza non accertabili		
M0	Metastasi a distanza assenti		
M1	Metastasi a distanza presenti		
Raggruppamento in stadi			
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	Qualsiasi N	M0
IV	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Per quanto riguarda il campionamento del pezzo operatorio e la valutazione dei margini di resezione, non esiste ancora un metodo univoco e standardizzato. Il mancato riconoscimento di neoplasia residua in corrispondenza dei margini di resezione chirurgica dipende in maniera diretta dalla modalità di campionamento del pezzo

operatorio e potrebbe spiegare l'alta percentuale di recidive riportata in letteratura. La precisa definizione e valutazione dei margini di resezione chirurgica rappresenta un punto cruciale per la corretta stadiazione della neoplasia. I margini di resezione comprendono:

- 1 trancia di resezione della via biliare principale;
- 2 trancia di resezione del pancreas;
- 3 trancia di resezione duodenale prossimale in caso di duodenocefalopancreasectomia (DCP) con conservazione del piloro;
- 4 margine di resezione retro-peritoneale.

La trancia di resezione chirurgica della via biliare principale e del pancreas dovrebbero essere esaminate in sede intra-operatoria su sezioni al criostato; l'eventuale positività deve, infatti, suggerire l'ampliamento del margine di exeresi. Il margine di resezione retroperitoneale, che rappresenta il vero "punto caldo" nella stadiazione patologica, viene definito come il tessuto adiposo peripancreatico localizzato posteriormente e lateralmente all'arteria mesenterica superiore e macroscopicamente identificato sul pezzo operatorio in corrispondenza di una ristretta area, a maggior asse longitudinale, in corrispondenza della quale la superficie posteriore della testa pancreatiche appare cruentata chirurgicamente (60). A causa della difficoltà di identificarlo su sezioni istologiche, la sua superficie dovrebbe essere colorata con inchiostro di china prima della fissazione del pezzo operatorio in formalina e successivamente campionato in toto mediante prelievi seriati e condotti perpendicolarmente all'asse principale del margine stesso. L'infiltrazione carcinomatosa nello spazio retro-peritoneale rappresenta la sede elettiva di diffusione del carcinoma duttale.

BIBLIOGRAFIA

1. Hruban RH, Pitman MB, Davd S, Klimstra MD. Tumors of the pancreas. AFIP Atlas of Tumor Pathology. *Fourth series, fascicle 6* 2007; Washington, D.C. American Registry of Pathology in collaboration with the Armed Forces Institute of Pathology
2. Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ et al. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2006; 20:1218-49

3. Solcia E, Capella C, Klöppel G. Tumors of the pancreas. AFIP Atlas of tumor pathology. *Washington DC, Armed Forces Instit Pathology 1997*
4. Burke ZD, Thowfeequ S, Peran M et al. Stem cells in the adult pancreas and liver. *Biochem J 2007; 404:169-78*
5. Chen B, Wang L, Hu S et al. Would pancreas duct-epithelium-derived stem/progenitor cells enhance islet allograft survival by means of islets recruitment and tolerance induction in Edmonton protocol era? *Med Hypotheses 2008; 70:661-4*
6. Lin HT, Chiou SH, Kao CL et al. Characterization of pancreatic stem cells derived from adult human pancreas ducts by fluorescence activated cell sorting. *World J Gastroenterol 2006; 12:4529-35*
7. Zhao M, Amiel SA, Christie MR et al. Evidence for the presence of stem cell-like progenitor cells in human adult pancreas. *J Endocrinol 2007; 195:407-14*
8. Klöppel G, Hruban R, Longnecker D et al. Tumours of the exocrine pancreas. *Lyon, IARC Press 2000; pp 219-51*
9. Pour P. The silent killer. *Int J Pancreatol 1991; 10:103-4*
10. Brand RE, Lynch HT. Genotype/phenotype of familial pancreatic cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am 2006; 35:405-15, xi*
11. Lynch HT, Brand RE, Deters CA et al. Update on familial pancreatic cancer. *Curr Gastroenterol Rep 2001; 3:121-8*
12. Lynch HT, Deters CA, Lynch JF et al. Familial pancreatic carcinoma in Jews. *Fam Cancer 2004; 3:233-40*
13. Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med 2009; 133:365-74*
14. Klöppel G, Solcia E, Longnecker D et al. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. *Berlin, Springer-Verlag, 1996*
15. 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; 25:942-8*
16. Yonezawa S, Horinouchi M, Osako M et al. Gene expression of gastric type mucin (MUC5AC) in pancreatic tumors: its relationship with the biological behavior of the tumor. *Pathol Int 1999; 49:45-54*
17. Swierczynski SL, Maitra A, Abraham SC et al. Analysis of novel tumor markers in pancreatic and biliary carcinomas using tissue microarrays. *Hum Pathol 2004; 35:357-66*
18. Tascilar M, Skinner HG, Rosty C et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res 2001; 7:4115-21*
19. Ranganathan P, Harsha HC, Pandey A. Molecular alterations in exocrine neoplasms of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med 2009; 133:405-12*

20. Adsay NV, Pierson C, Sarkar F et al. Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:26-42
21. Westra WH, Sturm P, Drilenburg P et al. K-ras oncogene mutations in osteoclast-like giant cell tumors of the pancreas and liver: genetic evidence to support origin from the duct epithelium. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1247-54
22. Lüttges J, Vogel I, Menke M et al. Clear cell carcinoma of the pancreas: an adenocarcinoma with ductal phenotype. *Histopathology* 1998; 32:444-8
23. Wilentz RE, Goggins M, Redston M et al. Genetic, immunohistochemical, and clinical features of medullary carcinoma of the pancreas: A newly described and characterized entity. *Am J Pathol* 2000; 156:1641-51
24. Zamboni G, Capelli P, Scarpa A et al. Non neoplastic mimickers of pancreatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:439-53
25. Achille A, Biasi MO, Zamboni G et al. Cancers of the papilla of Vater: mutator phenotype is associated with good prognosis. *Clin Cancer Res* 1997; 3:1841-7
26. Baumhoer D, Riener MO, Zlobec I et al. Expression of CD24, P-cadherin and S100A4 in tumors of the ampulla of Vater. *Mod Pathol* 2009; 22:306-13
27. Baumhoer D, Zlobec I, Tornillo L et al. Immunophenotyping and oncogene amplifications in tumors of the papilla of Vater. *Virchows Arch* 2008; 453:579-88
28. Rueemmele P, Dietmaier W, Terracciano L et al. Histopathologic features and microsatellite instability of cancers of the papilla of Vater and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:691-704
29. Scarpa A, Capelli P, Zamboni G et al. Neoplasia of the ampulla of Vater: Ki-ras and p53 mutations. *Am J Pathol* 1993; 142:1163-72
30. Scarpa A, Di Pace C, Talamini G et al. Cancer of the ampulla of Vater: chromosome 17p allelic loss is associated with poor prognosis. *Gut* 2000; 46:842-8
31. Hruban RH, Takaori K, Canto M et al. Clinical importance of precursor lesions in the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14:255-63
32. 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; 28:977-87
33. Ottenhof NA, Milne AN, Morsink FH et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic tumorigenesis: of mice and men. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:375-81
34. Liu MS, Yang PY, Yeh TS. Sonic hedgehog signaling pathway in pancreatic cystic neoplasms and ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2007; 34:340-6
35. 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; 28:839-48
36. Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:423-38
 37. Adsay N, Adair C, Heffes C et al. Oncocytic papillary mucinous cystic tumor of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:980-94
 38. Sato N, Rosty C, Jansen M et al. STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary- mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Pathol* 2001; 159:2017-22
 39. Zamboni G, Klöppel G, Hruban R et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Lyon, IARC Press* 2000; pp 234-6
 40. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:410-22
 41. Singh M, Maitra A. Precursor lesions of pancreatic cancer: molecular pathology and clinical implications. *Pancreatol* 2007; 7:9-19
 42. Fukushima N, Sato N, Prasad N et al. Characterization of gene expression in mucinous cystic neoplasms of the pancreas using oligonucleotide microarrays. *Oncogene* 2004; 23:9042-51
 43. Klimstra D, Heffes C, Oertl J et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:815-37
 44. Zamboni G, Terris B, Scarpa A et al. Acinar cell cystadenoma of the pancreas. A New Entity? *Am J Surg Pathol* 2002; 26:698-704
 45. Klimstra D, Rosai J, Heffess C. Mixed acinar-endocrine carcinomas of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:765-78
 46. Kloppel G. Mixed exocrine-endocrine tumors of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17:104-8
 47. Hruban RH, Adsay NV. Molecular classification of neoplasms of the pancreas. *Hum Pathol* 2009; 40:612-23
 48. Klimstra D, Wenig B, Adair C et al. Pancreatoblastoma. A clinicopathologic study and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:1371-89
 49. Abraham SC, Wu TT, Klimstra DS et al. Distinctive molecular genetic alterations in sporadic and familial adenomatous polyposis-associated pancreatoblastomas: frequent alterations in the APC/beta-catenin pathway and chromosome 11p. *Am J Pathol* 2001; 159:1619-27
 50. Kerr NJ, Chun YH, Yun K et al. Pancreatoblastoma is associated with chromosome 11p loss of heterozygosity and IGF2 overexpression. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39:52-4
 51. Kerr NJ, Fukuzawa R, Reeve AE et al. Beckwith-Wiedemann syndrome, pancreatoblastoma, and the wnt signaling pathway. *Am J Pathol* 2002; 160:1541-2; author reply 2

52. Mohr VH, Vortmeyer AO, Zhuang Z et al. Histopathology and molecular genetics of multiple cysts and microcystic (serous) adenomas of the pancreas in von Hippel-Lindau patients. *Am J Pathol* 2000; 157:1615-21
53. Moore PS, Zamboni G, Brighenti A et al. Molecular characterization of pancreatic serous microcystic adenomas: evidence for a tumor suppressor gene on chromosome 10q. *Am J Pathol* 2001; 158:317-21
54. Kosmahl M, Wagner J, Peters K et al. Serous cystic neoplasms of the pancreas: an immunohistochemical analysis revealing alpha-inhibin, neuron-specific enolase, and MUC6 as new markers. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:339-46
55. Thirabanjasak D, Basturk O, Altinel D et al. Is serous cystadenoma of the pancreas a model of clear-cell-associated angiogenesis and tumorigenesis? *Pancreatology* 2009; 9:182-8
56. Zamboni G, Bonetti F, Scarpa A et al. Expression of progesterone receptors in solid-cystic tumour of the pancreas: a clinicopathological and immunohistochemical study of ten cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 423:425-31
57. Zamboni G, Scarpa A, Franzin G et al. Pathology of cystic tumors of the pancreas. Facing the pancreatic dilemma. Edited by Pederzoli P, Bassi C, Cavallini G, Falconi M. Berlin, Springer Verlag, 1994; pp 368-97
58. Chetty R, Serra S, Salahshor S. E-cadherin in solid pseudopapillary tumors of the pancreas. *Hum Pathol* 2008; 39:1407-8
59. Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah J, Winchester DP. Atlante per la stadiazione dei tumori maligni. *Springer Milano* 2007; pp 155-163
60. Lüttges J, Vogel I, Menke M et al. The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Virchows Arch* 1998; 433:237-42

3.0 GENETICA E BIOLOGIA MOLECOLARE

Sindromi ereditarie e predisposizione genetica

Il carcinoma duttale pancreatico è una malattia sporadica, sebbene possa avere origine nel contesto di sindromi ereditarie (vedi cap. 2).

Le sindromi ereditarie associate ad un elevato rischio di sviluppo del carcinoma pancreatico (CP) sono elencate nella Tabella 3 del capitolo 1. Degno di nota il fatto che tali sindromi sono associate sia a difetti dello sviluppo e del differenziamento cellulare sia ad una ridotta funzionalità dei meccanismi di riparazione del DNA. Il primo gruppo include le sindromi FAMM (*Familial Atypical Multiple Melanoma*) e Peutz-Jeghers (1,2), mentre il secondo comprende la HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*, cancro ereditario coloretale non-poliposico), la *hereditary breast-ovarian cancer* (cancro ereditario mammella-ovaio) e lo *young onset pancreatic cancer* (cancro pancreatico ad insorgenza giovanile) (3-5). La sindrome che si associa al più alto rischio di CP è la pancreatite familiare (*Familial Pancreatitis*) associata a mutazioni del gene *PRSS1* che codifica per il tripsinogeno cationico (2).

Sebbene la presenza di storia familiare di cancro del pancreas sia considerata come uno dei fattori di rischio di maggior rilevanza (6), il CP non rappresenta comunque il tipo di neoplasia che più frequentemente si associa a ciascuna di queste sindromi. Questo ovviamente rende difficile l'identificazione di soggetti da sottoporre ad analisi genetiche per neoplasia pancreatica in aggiunta a quelli caratterizzati dalla sindrome (7-9).

La conoscenza di mutazioni specifiche potrebbe essere importante anche in relazione alle scelte terapeutiche. Per esempio, il CP caratterizzato da mutazioni di *BRCA2* è più sensibile all'azione di Mitomicina C e radiazioni, mentre casi con mutazioni di geni coinvolti nei sistemi di riparazione del DNA del gruppo dell'Anemia di Fanconi presentano ipersensibilità al Melfalan e all'Oxaliplatino, ma non alla Gemcitabina (10,11).

Alcuni studi hanno inoltre esaminato l'associazione tra polimorfismi in geni coinvolti nel metabolismo dei carcinogeni e l'insorgenza del cancro del pancreas (12). Sebbene nella popolazione generale nessun polimorfismo dei geni del citocromo P450 1A1 (*CYP1A1*) e della glutatione S-transferasi (*GST*) possano essere associati direttamente al

rischio di insorgenza di CP, la combinazione di un elevato consumo di sigarette ed un polimorfismo di delezione del gene *GSTT1* sono stati associati all'aumentato rischio di carcinoma nella popolazione caucasica (13). I polimorfismi della glutatione S-transferasi M1 (*GSTM1*) e dell'acetiltransferasi (*NAT1* e *NAT2*) sono stati inoltre associati ad un modesto incremento della suscettibilità a CP oltre che allo sviluppo di pancreatite (14).

Un altro gene particolarmente interessante è quello che codifica per l'UDP glucuronosiltransferasi (*UGT1A7*), gene espresso in maniera predominante nel pancreas umano. La bassa attività di detossificazione dell'allele *UGT1A7*3* è stata identificata come nuovo fattore di rischio di malattie pancreatiche, suggerendo quindi l'esistenza di un'interazione tra la predisposizione genetica e lo stress ossidativo di origine ambientale (15). Un recente studio multicentrico ha analizzato la potenziale associazione tra più di 500.000 polimorfismi ed il rischio di sviluppo di cancro pancreatico suggerendo un'associazione tra un locus sull'area cromosomica 9q34 identificato da un polimorfismo intronico del gene del gruppo sanguigno AB0 (16). Per quanto detto fin ora, l'esistenza di pazienti ad alto rischio suggerirebbe l'attuazione di test di *screening* genetico, ma, ad oggi, programmi di questo tipo non sono stati ancora definiti in maniera adeguata e quelli che vengono comunemente denominati “*screening* secondari” dovrebbero esser presi in considerazione solo come parte di studi di investigazione (Tabella 1).

Tabella 1

Screening Secondario
Tutti i pazienti con aumentato rischio (ereditario) di insorgenza di cancro del pancreas dovrebbero consultare un centro specialistico che offre oltre al <i>counseling clinico</i> anche la possibilità, qualora necessario, di indirizzare all'effettuazione di analisi genetiche, come ad esempio analisi di mutazioni di <i>BRCA2</i> .
Al momento non è pensabile effettuare uno <i>screening</i> primario di popolazione nei casi ad elevato rischio per cancro del pancreas.
<i>Screening</i> secondari nei casi ad alto rischio dovrebbero essere solo parte di programmi di ricerca.

Carcinomi sporadici

Le aberrazioni genetiche associate a CP includono anomalie nella struttura e funzione del DNA. Le lesioni anatomiche consistono in anomalie cromosomiche (numeriche e strutturali) ed in cambiamenti epigenetici coinvolti nella regolazione della trascrizione genica. Il terzo tipo di lesione anatomica a carico del DNA è rappresentata da mutazioni in singoli geni. Le alterazioni funzionali sono invece quelle identificate a livello dell'espressione genica ed interessano due tipi principali di RNA: mRNA (RNA messaggero) codificanti per proteine e piccoli RNA regolatori conosciuti anche come RNA non codificanti (microRNA, e piccoli RNA non codificanti o sncRNA) (17).

Anomalie cromosomiche

Il carcinoma pancreatico sporadico è caratterizzato dall'aneuploidia del DNA come conseguenza di un gran numero di complesse anomalie cromosomiche (18). Queste sono responsabili del cambiamento del numero di copie di un certo numero di geni, alcuni dei quali giocano un ruolo importante nello sviluppo del cancro e nella progressione di malattia.

Le delezioni cromosomiche determinano perdita di geni, mentre l'aumento del numero di copie di parti di cromosoma o di interi cromosomi (*gains*) è associato all'incremento del numero di copie di geni con conseguente sovraespressione dei loro prodotti. L'incremento di copie di geni legato alla loro riproduzione in piccoli frammenti di DNA extracromosomico (*double minutes*) è stata riportata nel cancro del pancreas (19-21). Questi geni rappresentano importanti candidati quali potenziali bersagli per terapie mirate. Nel 20-30% dei carcinomi duttali del pancreas si osserva amplificazione del fattore trascrizionale *c-Myc* sul cromosoma 8q. Altri oncogeni la cui amplificazione è stata osservata, anche se infrequentemente, comprendono *MYB* (cromosoma 6q), *AIB1/INCOA3* (cromosoma 20q) e l'*EGFR* (cromosoma 7p). Inoltre, attraverso analisi ad elevata risoluzione del numero di copie cromosomiali è stato possibile identificare un certo numero di amplificazioni ricorrenti, ad esempio ampliconi localizzati sui cromosomi 18q e 7q. Per alcuni di questi ampliconi sono in corso di valutazione geni candidati, per altri invece non si è ancora riusciti ad individuare potenziali candidati.

Alterazioni epigenetiche

Le alterazioni epigenetiche non interessano la sequenza di DNA, ma la sua struttura e conformazione come conseguenza della modificazione chimica dei suoi componenti. Tali cambiamenti consistono nella metilazione delle isole CpG del DNA e/o nell'acetilazione delle proteine istoniche associate al DNA.

Le modificazioni epigenetiche determinano l'attivazione o il silenziamento di geni coinvolti nei processi di proliferazione, sopravvivenza e differenziamento cellulare. Il cambiamento epigenetico che più frequentemente si riscontra nel CP è la metilazione a livello del promotore del gene oncosoppressore *P16/CDKN2A*. In questo caso, l'evento epigenetico determina il silenziamento del gene negli stadi precoci dello sviluppo neoplastico. Tuttavia, numerosi altri geni sembrano essere affetti da questo fenomeno (Tabella 2).

Tabella 2

<i>Metilazione come marcatore del cancro del pancreas</i>
Geni che presentano anomalie nel proprio stato di metilazione sono dei potenziali marcatori di neoplasia a sensibilità elevata.
Ad esempio, la determinazione nel succo pancreatico dello stato di metilazione in un pannello di geni attraverso la metodica quantitativa della q-MS-PCR (<i>quantitative methylation-specific PCR</i>) sembrerebbe in grado di predire la presenza di cancro del pancreas con una specificità del 100% quando, come criterio di inclusione, si utilizzi un livello di metilazione superiore all'1% in due o più promotori genici (22).

Mutazioni in singoli geni

Le alterazioni genetiche riscontrabili nella maggior parte dei casi e quindi caratteristiche del CP sono rappresentate dall'attivazione mutazionale dell'oncogene *K-ras* e dall'inattivazione di tre soppressori tumorali (*P16*, *P53*, *SMAD4*) generalmente mediante mutazione di un allele e la perdita del secondo allele.

Alterazioni oncogeniche

Mutazioni attivanti dell'oncogene *K-ras* si riscontrano nel 95% dei casi (23). L'attivazione della *RAS pathway* è un requisito indispensabile per lo sviluppo del carcinoma duttale del pancreas, come dimostrato da modelli murini geneticamente modificati (24). Nel 5% dei casi in cui il gene *K-ras* non è mutato, si rileva l'attivazione della *pathway* dovuta a mutazioni di *BRAF*, *EGFR* e più raramente altri, che hanno comunque lo stesso effetto (25,26).

Il *K-ras* codifica per una proteina di membrana che fa parte della famiglia delle proteine leganti il GTP ed è coinvolta nelle vie di trasduzione del segnale (*signaling pathway*) attivate da fattori di crescita. Le mutazioni in questo gene risultano in una forma costituzionalmente attiva della proteina capace di stimolare una serie di *pathway* a valle. Le modificazioni post-traduzionali di *K-ras* comprendono la farnesilazione, ad opera di una farnesil transferasi, della porzione C-terminale che è necessaria per l'ancoraggio della proteina alla membrana cellulare. Questo processo di farnesilazione è ancora considerato uno dei bersagli più interessanti a fini terapeutici (27,28), sebbene gli inibitori delle farnesil transferasi non abbiano dimostrato efficacia negli studi clinici di fase III (29). Approcci terapeutici alternativi che hanno sempre come bersaglio il *K-ras* sono costituiti da molecole di RNA *interference*, che hanno mostrato risultati promettenti sia da sole sia in combinazione con radiazioni (30,31).

Anche le *pathway* a valle di *K-ras* si offrono come potenziali bersagli terapeutici. L'attivazione costitutiva di *K-ras* può determinare, infatti, anche l'attivazione di un'altra importante *pathway* coinvolta nella regolazione della sopravvivenza e della proliferazione cellulare, la *pathway* di PI3K/Akt. L'inibizione di questa *pathway* mediante l'utilizzo di piccole molecole inibitorie o RNA-silenzianti (siRNA) determinano una riduzione della crescita cellulare sia *in vitro* sia *in vivo* (32). Sebbene *K-ras* contribuisca sicuramente all'attivazione di questa *pathway* nel cancro del pancreas, eventi genomici indipendenti possono determinarne l'attivazione, come ad esempio l'amplificazione del gene *AKT2* sul cromosoma 19q (nel 10-15% dei casi di cancro del pancreas) (33) oppure mutazioni attivanti del gene *PIK3CA*, che si osservano in alcune lesioni che precedono l'insorgenza del cancro (34).

Alterazioni in oncosoppressori

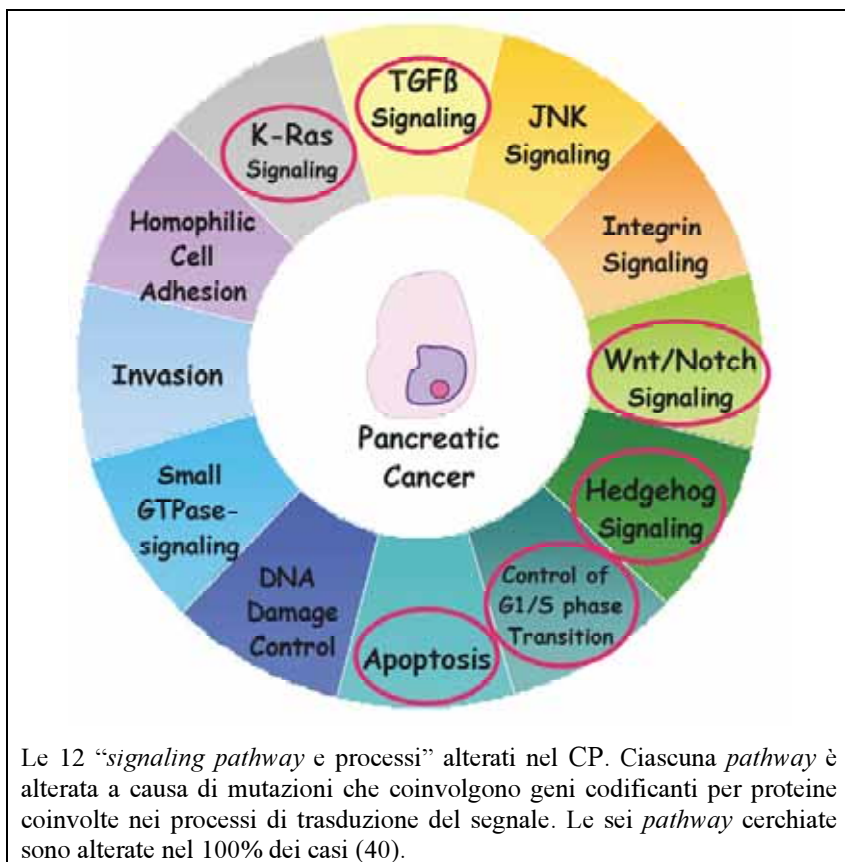
L'oncosoppressore che più frequentemente risulta inattivato nel cancro del pancreas è il gene *P16/CDKN2A*, conosciuto anche come

INK4A (35). La proteina codificata dal gene *INK4A* appartiene alla famiglia degli inibitori delle chinasi dipendenti da ciclina ed in quanto tale inibisce la progressione lungo il ciclo cellulare a livello della transizione G1-S. L'inattivazione di questo gene si osserva in circa l'80% dei casi di cancro del pancreas e si verifica come conseguenza di differenti meccanismi che comprendono la delezione omozigote, la mutazione genica con perdita contemporanea del secondo allele oppure per silenziamento genico dovuto alla metilazione del promotore. L'inattivazione del gene *P53* si verifica in circa il 60% dei casi e generalmente come conseguenza di mutazione intragenica combinata con la perdita del secondo allele (36). La proteina p53 svolge una serie di importanti funzioni all'interno della cellula, tra cui la regolazione della transizione G1-S del ciclo cellulare, il mantenimento del punto di arresto G2-M e l'induzione dell'apoptosi. Meno frequente (50% dei casi) è invece l'inattivazione di *DPC4/SMAD4* (*deleted in pancreatic carcinoma 4*) (37). In questo caso, l'inattivazione si osserva in conseguenza di delezione omozigote oppure per mutazione intragenica combinata con la perdita del secondo allele. Con rare eccezioni, l'espressione della proteina SMAD4 valutata mediante immunoistochimica è paradigmatica dello *status* del gene (38). L'inattivazione di questo gene è inoltre poco frequente in neoplasie non duttali e rarissima in malattie extrapancreatiche (39). Questo fa sì che l'analisi dell'espressione immunoistochimica della proteina sia una tecnica diagnostica molto efficace in clinica, soprattutto nel caso di metastasi sospette da un tumore pancreatico primario occulto.

Complessità genetica del cancro del pancreas

Uno studio recente basato sull'utilizzo di tecnologie di sequenziamento di nuova generazione ha suggerito che ciascun CP presenti in media 63 alterazioni genetiche (40). Tali alterazioni riguardano membri di 12 diverse vie di trasduzione del segnale (*signaling pathway*) e processi. In particolare, sei diverse *pathway* risultano alterate nel 100% dei casi a causa di mutazioni a carico di almeno uno dei suoi diversi componenti; queste *pathway* sono: KRAS-MAPK, Apoptosi, transizione G1-S, Hedgehog, TGF, Wnt/Notch (Figura 1).

Figura 1



Una descrizione visiva delle differenti *pathway* e processi coinvolti nel *signaling* cellulare, e le cui alterazioni possono determinare la trasformazione maligna e lo sviluppo del cancro, è rappresentata in Figura 2 (41).

PanIN-1A	PanIN-1B	PanIN-2	PanIN-3	Carcinoma
- Cellule allungate - Epitelio mucinoso	- Epitelio papillare	- Anomalie nucleari - Perdita di polarità	- Carcinoma in situ - Marcata atipia cellulare - Figure mitotiche	- Invasione stromale - Reazione stromale
				
<i>KRAS</i> ----- <i>INK4A</i> - - - - - <i>TP53</i> - - - - - <i>SMAD4/DPC4</i> - - - - - Telomerase -----				

58

Le pathways coinvolte nell'embriogenesi hanno un ruolo nello sviluppo del cancro

Le *signaling pathways* di Hedgehog e Wnt/Notch sono vie di trasduzione del segnale caratteristiche delle cellule staminali che risultano coinvolte nell'embriogenesi, nell'omeostasi dei tessuti adulti e nei processi di riparazione tissutale durante eventi di infiammazione cronica. Queste *pathways* sono attivate anche nelle cellule staminali tumorali e risultano coinvolte in quasi tutti i casi di CP (40).

La teoria relativa alle cellule staminali tumorali, infatti, presuppone l'esistenza di un sottogruppo di cellule neoplastiche, con proprietà tipiche delle cellule staminali, coinvolte nella carcinogenesi e nella resistenza alla maggior parte degli agenti chemoterapici (42).

E' stata dimostrata un'attivazione aberrante delle *pathways* di Hedgehog e Wnt/Notch nel CP. Esse danno inizio al processo neoplastico attraverso l'attivazione trascrizionale di un certo numero di molecole a valle. In maniera interessante, la presenza di un'attivazione aberrante di queste vie di trasduzione del segnale è stata descritta anche nei precursori intraduttali del carcinoma duttale pancreatico, rafforzando in tal modo l'idea di una loro precoce attivazione nel processo di carcinogenesi (43).

Infine, queste due *pathways* possono avere un ruolo molto importante nello sviluppo di nuovi agenti terapeutici per diversi tipi tumorali ed in particolare per il CP (44) (Tabella 3).

Tabella 3

Genetica Molecolare e Terapia
Ad oggi, circa 100 trattamenti su base meccanicistica sono in corso di valutazione nell'ambito di diversi studi clinici. L'analisi delle mutazioni genetiche nel cancro del pancreas ha aiutato ad identificare potenziali bersagli per nuovi approcci terapeutici. • <i>K-ras</i>. Mutazioni attivanti la proteina ne fanno il bersaglio principale per terapie (in corso di valutazione o già esaminate) che sfruttano approcci differenti (ad esempio, inibitori di farnesilazione, RNA <i>interference</i>).

segue

- Raf-MEK ERK *signaling*. Questa via di trasduzione del segnale può essere attivata da mutazioni di *K-ras* o di altri componenti a valle (ad esempio, mutazioni di *BRAF*).
- PI3K/Akt *signaling*, attivata per mutazioni di *K-ras*, per amplificazioni del gene *AKT2* o mutazioni di *PIK3CA*.
- Le *signaling pathway* coinvolte nello sviluppo, come Hedgehog and Notch, sono in corso di valutazione.
- Animali transgenici con *background* genetico simile a quello del tumore umano sono ora disponibili per analisi molecolare e studi terapeutici.

Un lavoro recente che ha sfruttato le tecnologie di sequenziamento di nuova generazione ha messo in evidenza la complessità genetica che sottende il cancro del pancreas. L'eventuale risposta ad una terapia mirata deve necessariamente tener conto di questa complessità ed un'analisi genetica delle *pathway* molecolari identificate nei singoli pazienti potrà aiutare a definire il miglior regime terapeutico.

Alterazioni genomiche funzionali

Studi di espressione genica hanno generato lunghe liste di geni codificanti per proteine e microRNA che mostrano un'espressione differenziale nel carcinoma duttale pancreatico rispetto al tessuto normale e alle pancreatiti (www.moldiagpaca.eu).

Queste molecole differenzialmente espresse sono ora pezzi di un affascinante *puzzle* della patogenesi del carcinoma duttale pancreatico, che aspetta la scoperta di chiavi di volta per essere costruito.

Diversi tipi di approcci sono stati utilizzati nel tempo non solo per individuare le molecole differenzialmente espresse tra tessuti tumorali e quelli non-neoplastici, ma anche per definire importanti differenze di espressione nelle diverse componenti del *bulk* tumorale (e cioè l'epitelio neoplastico, lo stroma peritumorale, lo stroma extratumorale e la vascolatura tumorale).

In particolare, l'analisi globale dei profili di espressione genica ha consentito l'identificazione di molecole potenzialmente rilevanti da un punto di vista diagnostico e terapeutico. Un esempio importante è rappresentato dalla mesotelina, una proteina di membrana sovraespressa negli adenocarcinomi pancreatici (45), che viene utilizzata come marcatore diagnostico (46) e che mostra una certa

potenzialità anche dal punto di vista terapeutico (47).

I microRNA (miRNAs), invece, sono una famiglia altamente conservata di molecole di RNA di piccole dimensioni (18-24 nucleotidi), che regolano la stabilità e l'efficienza di traduzione di mRNA con sequenza complementare (48). Diversi studi hanno dimostrato che i miRNAs sono coinvolti nella regolazione di diversi processi cellulari come la proliferazione e l'apoptosi e che la loro espressione è alterata nei tumori (49). Particolarmente interessante è il fatto che le sequenze codificanti per questi RNA di piccole dimensioni sono presenti soprattutto nei siti del genoma umano che sono, ad esempio, oggetto di fenomeni di amplificazione e perdita di eterozigosi.

A confermare il loro potenziale ruolo tumorigenico ci sono poi diversi studi funzionali che si sono avvalsi dell'utilizzo di modelli murini di malattia. Studi recenti poi hanno disegnato un caratteristico profilo di espressione di queste molecole nel cancro del pancreas che include la sovraespressione dei miR-21, -155, -221, e -222 (50-52). Non è chiaro al momento quale sia il significato patogenetico di queste alterazioni, ma è chiaro invece che questi miRNA possano rappresentare potenziali bersagli terapeutici soprattutto alla luce dell'odierna disponibilità di strategie di *knockdown in vivo* (*antagomirs*) (53).

Proteomica e marcatori tumorali

Il marcatore tumorale più comunemente utilizzato è il CA19-9 che ha una sensibilità del 70-90% ed una specificità del 90%. Questo marcatore risulta essere molto migliore di altri quali il CA50, il DUPAN-2 ed il CEA. CA19-9 è utilizzato in particolare nel determinare la risposta al trattamento nei casi avanzati, poiché identifica riprese precoci nei casi resecati ed è di aiuto nella stadiazione pre-operatoria (54,55). Nonostante ciò, la sensibilità di questo marcatore si riduce nel caso di tumori piccoli e resecabili. E' anche impossibile pensare di utilizzare questo marcatore per fare *screening* di cancro del pancreas, visto che i suoi livelli sierici nei pazienti asintomatici ad alto rischio e che presentano lesioni intraduttali pre-invasive sono spesso normali (56,57). E' quindi una priorità l'identificazione di altri marcatori molecolari soprattutto per la diagnosi di pazienti con neoplasia asintomatica (Tabella 4).

Tabella 4

<i>Approcci per l'identificazione di nuovi marcatori tumorali</i>
Analisi quantitativa mediante spettrometria di massa di proteine secrete dal tumore ("secretoma") per l'identificazione di marcatori circolanti. Esempi di proteine candidate, che sono state identificate attraverso approcci di questo tipo, sono il perlecano, il CD9 ed il recettore per la fibronectina (58).
Analisi del succo pancreatico (59,60). La ricerca di mutazioni geniche nel succo pancreatico sarebbe di estrema utilità nel caso di pazienti ad alto rischio con sospette lesioni pre-invasive al pancreas. Ad esempio le mutazioni di <i>K-ras</i> sono state identificate nel succo pancreatico molto più prontamente che nel circolo sanguigno dove è possibile identificarle nel caso di un tumore in stato avanzato ed inoperabile (61). Purtroppo, il numero di mutazioni di <i>K-ras</i> non associate a cancro è elevato e rende quindi inutilizzabile la metodica.

Nuovi marcatori quali β HCG, CA72-4, osteopontina, REG4, RCAs1 e NIC-1 sono in corso di valutazione (62-65).

Le nuove tecniche di proteomica rappresentano una possibile rivoluzione in quest'ambito poiché sono in grado di identificare dei pannelli di proteine unici associati al carcinoma duttale pancreatico, oltre a profili proteici che forniscono una firma molecolare distintiva per questo tipo di tumore (66-68).

Una cosa importante che emerge da questi studi è la considerazione dell'improbabilità di trovare un unico marcatore (ad esempio nel siero) che possa avere sensibilità e specificità tali da poter essere utilizzato per effettuare lo *screening* di pazienti asintomatici. E' per questo motivo che è sempre più preponderante l'idea di uno *screening* per carcinoma duttale pancreatico, che incorpori due o più marcatori.

Un aiuto significativo ad indirizzare i risultati di questi studi di proteomica viene dai profili di espressione genica, che potranno essere utili ad esempio alla categorizzazione dei gruppi prognostici così come è accaduto nel caso del cancro della mammella.

BIBLIOGRAFIA

1. Kluijdt I, Cats A, Fockens P, Nio Y, Gouma DJ, Bruno MJ. Atypical Familial Presentation of FAMMM Syndrome With a High Incidence of Pancreatic Cancer: Case Finding of Asymptomatic Individuals by EUS Surveillance. *J Clin Gastroenterol* 2009; [Epub ahead of print]
2. Hruban RH, Klein AP, Eshleman JR, Axilbund JE, Goggins M. Familial pancreatic cancer: from genes to improved patient care. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007; 1:81-88
3. Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H, Fukushima H, Sasaki S, Perucho M, Imai K. Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability. *Cancer Res* 2001; 61:3139-3144
4. van der Heijden MS, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer. *Cancer Res* 2003; 63:2585-2588
5. Couch FJ, Johnson MR, Rabe K, Boardman L, McWilliams R, de Andrade M, Petersen G. Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer. *Cancer Res* 2005; 65:383-386
6. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S, Hruban RH. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64:2634-2638
7. Goggins M, Schutte M, Lu J, Moskaluk CA, Weinstein CL, Petersen GM, Yeo CJ, Jackson CE, Lynch HT, Hruban RH, Kern SE. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1996; 56:5360-5364
8. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF. Hereditary cancer syndrome diagnosis: molecular genetic clues and cancer control. *Future Oncol* 2007; 3:169-181
9. Kim MP, Evans DB, Vu TM, Fleming JB. The recognition and surgical management of heritable lesions of the pancreas. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18:99-119, ix
10. van der Heijden MS, Brody JR, Dezentje DA, Gallmeier E, Cunningham SC, Swartz MJ, DeMarzo AM, Offerhaus GJ, Isacoff WH, Hruban RH, Kern SE. In vivo therapeutic responses contingent on Fanconi anemia/BRCA2 status of the tumor. *Clin Cancer Res* 2005; 11:7508-7515
11. Gallmeier E, Calhoun ES, Rago C, Brody JR, Cunningham SC, Hucl T, Gorospe M, Kohli M, Lengauer C, Kern SE. Targeted disruption of FANCC and FANCG in human cancer provides a preclinical model for specific therapeutic options. *Gastroenterology* 2006; 130:2145-2154
12. Vitone LJ, Greenhalf W, McFaul CD, Ghaneh P, Neoptolemos JP. The inherited genetics of pancreatic cancer and prospects for secondary

- screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:253-283
13. Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, Liu M, Wiencke JK, Kelsey KT. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:297-306
 14. Bartsch H, Malaveille C, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Hautefeuille A, Boyle P. Genetic polymorphism of N-acetyltransferases, glutathione S-transferase M1 and NAD(P)H: quinone oxidoreductase in relation to malignant and benign pancreatic disease risk. The International Pancreatic Disease Study Group. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7:215-223
 15. Ockenga J, Vogel A, Teich N, Keim V, Manns MP, Strassburg CP. UDP glucuronosyltransferase (UGT1A7) gene polymorphisms increase the risk of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2003; 124:1802-1808
 16. Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, Fuchs CS, Petersen GM, Arslan AA, Bueno-de-Mesquita HB, Gross M, Helzlsouer K, Jacobs EJ, Lacroix A, Zheng W, Albanes D, Bamlet W, Berg CD, Berrino F, Bingham S, Buring JE, Bracci PM, Canzian F, Clavel-Chapelon F, Clipp S, Cotterchio M, de Andrade M, Duell EJ, Fox JW JR, Gallinger S, Gaziano JM, Giovannucci EL, Goggins M, Gonzalez CA, Hallmans G, Hankinson SE, Hassan M, Holly EA, Hunter DJ, Hutchinson A, Jackson R, Jacobs KB, Jenab M, Kaaks R, Klein AP, Kooperberg C, Kurtz RC, Li D, Lynch SM, Mandelson M, McWilliams RR, Mendelsohn JB, Michaud DS, Olson SH, Overvad K, Patel AV, Peeters PH, Rajkovic A, Riboli E, Risch HA, Shu XO, Thomas G, Tobias GS, Trichopoulos D, Van Den Eeden SK, Virtamo J, Wactawski-Wende J, Wolpin BM, Yu H, Yu K, Zeleniuch-Jacquotte A, Chanock SJ, Hartge P, Hoover RN. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet* 2009; 41(9):986-90
 17. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Ann Rev Pathol* 2008; 3:157-188
 18. Harada T, Chelala C, Bhakta V, Chaplin T, Caulee K, Baril P, Young BD, Lemoine NR. Genome-wide DNA copy number analysis in pancreatic cancer using high-density single nucleotide polymorphism arrays. *Oncogene* 2008; 27:1951-1960
 19. Aguirre AJ, Brennan C, Bailey G, Sinha R, Feng B, Leo C, Zhang Y, Zhang J, Gans JD, Bardeesy N, Cauwels C, Cordon-Cardo C, Redston MS, DePinho RA, Chin L. High-resolution characterization of the pancreatic adenocarcinoma genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:9067-9072
 20. Bashyam MD, Bair R, Kim YH, Wang P, Hernandez-Boussard T, Karikari CA, Tibshirani R, Maitra A, Pollack JR. Array-based comparative genomic hybridization identifies localized DNA amplifications and homozygous deletions in pancreatic cancer.

21. Nowak NJ, Gaile D, Conroy JM, McQuaid D, Cowell J, Carter R, Goggins MG, Hruban RH, Maitra A. Genome-wide aberrations in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 161:36-50
22. Matsubayashi H, Canto M, Sato N, Klein A, Abe T, Yamashita K, Yeo CJ, Kalloo A, Hruban R, Goggins M. DNA methylation alterations in the pancreatic juice of patients with suspected pancreatic disease. *Cancer Res* 2006; 66:1208-1217
23. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988; 53:549-554
24. Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, Bardeesy N, Depinho RA. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2006; 20:1218-1249
25. Calhoun ES, Jones JB, Ashfaq R, Adsay V, Baker SJ, Valentine V, Hempen PM, Hilgers W, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. BRAF and FBXW7 (CDC4, FBW7, AGO, SEL10) mutations in distinct subsets of pancreatic cancer: potential therapeutic targets. *Am J Pathol* 2003; 163:1255-1260
26. Kwak EL, Jankowski J, Thayer SP, Lauwers GY, Brannigan BW, Harris PL, Okimoto RA, Haserlat SM, Driscoll DR, Ferry D, Muir B, Settleman J, Fuchs CS, Kulke MH, Ryan DP, Clark JW, Sgroi DC, Haber DA, Bell DW. Epidermal growth factor receptor kinase domain mutations in esophageal and pancreatic adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12:4283-4287
27. Ko AH, Tempero MA. Systemic therapy for pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15:245-253
28. Xiong HQ. Molecular targeting therapy for pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54(suppl 1):S69-77
29. van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, Schoffski P, Post S, Verslype C, Neumann H, Safran H, Humblet Y, Perez Ruixo J, Ma Y, Von Hoff D. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1430-1438
30. Brunner TB, Cengel KA, Hahn SM, Wu J, Fraker DL, McKenna WG, Bernhard EJ. Pancreatic cancer cell radiation survival and prenyltransferase inhibition: the role of K-Ras. *Cancer Res* 2005; 65:8433-8441
31. Fleming JB, Shen GL, Holloway SE, Davis M, Brekken RA. Molecular consequences of silencing mutant K-ras in pancreatic cancer cells: justification for K-ras-directed therapy. *Mol Cancer Res* 2005; 3:413-423
32. Altomare DA, Tanno S, De Rienzo A, Klein-Szanto AJ, Tanno S, Skele KL, Hoffman JP, Testa JR. Frequent activation of AKT2 kinase in human pancreatic carcinomas. *J Cell Biochem* 2002; 87:470-476

33. Cheng JQ, Ruggeri B, Klein WM, Sonoda G, Altomare DA, Watson DK, Testa JR. Amplification of AKT2 in human pancreatic cells and inhibition of AKT2 expression and tumorigenicity by antisense RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:3636-3641
34. Schonleben F, Qiu W, Ciau NT, Ho DJ, Li X, Allendorf JD, Remotti HE, Su GH. PIK3CA mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm/carcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res* 2006; 12:3851-55
35. Schutte M, Hruban RH, Geradts J, Maynard R, Hilgers W, Rabindran SK, Moskaluk CA, Hahn SA, Schwarte-Waldhoff I, Schmiegel W, Baylin SB, Kern SE, Herman JG. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1997; 57:3126-3130
36. Scarpa A, Capelli P, Mukai K, Zamboni G, Oda T, Iacono C, Hirohashi S. Pancreatic adenocarcinomas frequently show p53 gene mutations. *Am J Pathol* 1993; 142:1534-1543
37. Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozenblum E, Weinstein CL, Fischer A, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271:350-353
38. Wilentz RE, Su GH, Dai JL, Sparks AB, Argani P, Sohn TA, Yeo CJ, Kern SE, Hruban RH. Immunohistochemical labeling for dpc4 mirrors genetic status in pancreatic adenocarcinomas: a new marker of DPC4 inactivation. *Am J Pathol* 2000; 156:37-43
39. Schutte M, Hruban RH, Hedrick L, Cho KR, Nadasdy GM, Weinstein CL, Bova GS, Isaacs WB, Cairns P, Nawroz H, Sidransky D, Casero RA Jr, Meltzer PS, Hahn SA, Kern SE. DPC4 gene in various tumor types. *Cancer Res* 1996; 56:2527-2530
40. Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Kamiyama H, Jimeno A, Hong SM, Fu B, Lin MT, Calhoun ES, Kamiyama M, Walter K, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Hartigan J, Smith DR, Hidalgo M, Leach SD, Klein AP, Jaffee EM, Goggins M, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Eshleman JR, Kern SE, Hruban RH, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008; 321:1801-1806
41. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57-70
42. Ischenko I, Seeliger H, Schaffer M, Jauch KW, Bruns CJ. Cancer stem cells: how can we target them? *Curr Med Chem* 2008; 15:3171-3184
43. Katoh Y, Katoh M. Hedgehog signaling pathway and gastrointestinal stem cell signaling network (review). *Int J Mol Med* 2006; 18:1019-23
44. Wang Z, Zhang Y, Banerjee S, Li Y, Sarkar FH. Notch-1 down-regulation by curcumin is associated with the inhibition of cell growth and the induction of apoptosis in pancreatic cancer cells. *Cancer* 2006;

45. Argani P, Iacobuzio-Donahue C, Ryu B, Rosty C, Goggins M, Wilentz RE, Murugesan SR, Leach SD, Jaffee E, Yeo CJ, Cameron JL, Kern SE, Hruban RH. Mesothelin is overexpressed in the vast majority of ductal adenocarcinomas of the pancreas: identification of a new pancreatic cancer marker by serial analysis of gene expression (SAGE). *Clin Cancer Res* 2001; 7:3862-3868
46. McCarthy DM, Maitra A, Argani P, Rader AE, Faigel DO, van Heek NT, Hruban RH, Wilentz RE. Novel markers of pancreatic adenocarcinoma in fine-needle aspiration: mesothelin and prostate stem cell antigen labeling increases accuracy in cytologically borderline cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003; 11:238-243
47. Hassan R, Bera T, Pastan I. Mesothelin: a new target for immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10:3937-3942
48. Hwang HW, Mendell JT. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis. *Br J Cancer* 2007; 96(suppl):R40-44
49. Croce CM, Calin GA. miRNAs, cancer, and stem cell division. *Cell* 2005; 122:6-7
50. Hampton T. MicroRNAs linked to pancreatic cancer. *Jama* 2007; 297(9):937
51. Szafranska AE, Davison TS, John J, Cannon T, Sipos B, Maghnouj A, Labourier E, Hahn SA. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2007; 26:4442-4452
52. Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, Visone R, Iorio M, Roldo C, Ferracin M, Prueitt RL, Yanaihara N, Lanza G, Scarpa A, Vecchione A, Negrini M, Harris CC, Croce CM. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:2257-2261
53. Krutzfeldt J, Rajewsky N, Braich R, Rajeev KG, Tuschl T, Manoharan M, Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature* 2005; 438:685-689
54. Ziske C, Schlie C, Gorschluter M, Glasmacher A, Mey U, Strehl J, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer* 2003; 89:1413-1417
55. Ko AH, Hwang J, Venook AP, Abbruzzese JL, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:195-199
56. Canto MI. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: who, what, when, how? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:S46-48
57. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, Fishman EK, Brune K, Axilbund J, Griffin C, Ali S, Richman J,

- Jagannath S, Kantsevov SV, Kalloo AN. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:766-781; quiz 665
58. Gronborg M, Kristiansen TZ, Iwahori A, Chang R, Reddy R, Sato N, Molina H, Jensen ON, Hruban RH, Goggins MG, Maitra A, Pandey A. Biomarker discovery from pancreatic cancer secretome using a differential proteomic approach. *Mol Cell Proteomics* 2006; 5:157-171
 59. Chen R, Pan S, Cooke K, Moyes KW, Bronner MP, Goodlett DR, Aebersold R, Brentnall TA. Comparison of pancreas juice proteins from cancer versus pancreatitis using quantitative proteomic analysis. *Pancreas* 2007; 34:70-79
 60. Gronborg M, Bunkenborg J, Kristiansen TZ, Jensen ON, Yeo CJ, Hruban RH, Maitra A, Goggins MG, Pandey A. Comprehensive proteomic analysis of human pancreatic juice. *J Proteome Res* 2004; 3:1042-1055
 61. Yamada T, Nakamori S, Ohzato H, Oshima S, Aoki T, Higaki N, Sugimoto K, Akagi K, Fujiwara Y, Nishisho I, Sakon M, Gotoh M, Monden M. Detection of K-ras gene mutations in plasma DNA of patients with pancreatic adenocarcinoma: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res* 1998; 4:1527-1532
 62. Koopmann J, Fedarko NS, Jain A, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Rahman A, Hruban RH, Yeo CJ, Goggins M. Evaluation of osteopontin as biomarker for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:487-491
 63. Koopmann J, Rosenzweig CN, Zhang Z, Canto MI, Brown DA, Hunter M, Yeo C, Chan DW, Breit SN, Goggins M. Serum markers in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: macrophage inhibitory cytokine 1 versus CA19-9. *Clin Cancer Res* 2006; 12:442-446
 64. Louhimo J, Alftan H, Stenman UH, Haglund C. Serum HCG beta and CA 72-4 are stronger prognostic factors than CEA, CA 19-9 and CA 242 in pancreatic cancer. *Oncology* 2004; 66:126-31
 65. Takehara A, Eguchi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Kasugai T, Hosokawa M, Katagiri T, Nakamura Y, Nakagawa H. Novel tumor marker REG4 detected in serum of patients with resectable pancreatic cancer and feasibility for antibody therapy targeting REG4. *Cancer Sci* 2006; 97:1191-1197
 66. Honda K, Hayashida Y, Umaki T, Okusaka T, Kosuge T, Kikuchi S, Endo M, Tsuchida A, Aoki T, Itoi T, Moriyasu F, Hirohashi S, Yamada T. Possible detection of pancreatic cancer by plasma protein profiling. *Cancer Res* 2005; 65:10613-10622
 67. Koomen JM, Shih LN, Coombes KR, Li D, Xiao LC, Fidler IJ, Abbruzzese JL, Kobayashi R. Plasma protein profiling for diagnosis of pancreatic cancer reveals the presence of host response proteins. *Clin Cancer Res* 2005; 11:1110-1118

68. Zhao J, Simeone DM, Heidt D, Anderson MA, Lubman DM. Comparative serum glycoproteomics using lectin selected sialic acid glycoproteins with mass spectrometric analysis: application to pancreatic cancer serum. *J Proteome Res* 2006; 5:1792-1802

4.0 QUADRO CLINICO

- 4.1 **Principali manifestazioni cliniche (adenocarcinoma duttale)**
- 4.2 **Manifestazioni cliniche meno comuni (adenocarcinoma duttale)**
- 4.3 **Manifestazioni cliniche dei tumori esocrini meno frequenti**
- 4.4 **Quadri clinici di allarme per un tentativo di diagnosi “precocemente”**

I tumori del pancreas esocrino (TPE) rappresentano le forme più frequenti di neoplasia pancreatica. Nel gruppo dei TPE l'adenocarcinoma duttale, a sua volta, costituisce nettamente la forma prevalente (~ il 90%) (1). Nonostante i numerosi protocolli clinici condotti nell'arco di più di 30 anni, la prognosi globale della malattia rimane assai sconsolante e, di fatto, il tasso di incidenza annuale dei TPE corrisponde, virtualmente, a quello di mortalità (2,3). La resezione chirurgica resta al momento attuale ancora l'unica potenziale possibilità curativa, ma è noto che, purtroppo, solo circa un paziente su cinque riesce ad arrivare ad un intervento resettivo con intento radicale (1-3). Nella maggioranza dei casi la diagnosi è tardiva, in genere quando è già presente invasione loco-regionale o malattia metastatica. L'aspecificità dei sintomi e segni clinici nelle prime fasi di malattia e la mancanza di programmi di *screening* su popolazioni realmente ad alto rischio rendono ardua la diagnosi precoce nella pratica clinica. Il ritardo diagnostico è in gran parte legato al fatto che il dolore addominale e l'ittero, sintomi principali dei TPE, fanno la loro comparsa, quasi sempre, in una fase in cui il tumore è già in uno stadio avanzato.

Particolarmente, i TPE del corpo-coda ghiandolare sono oligo/pauci-sintomatici negli stadi iniziali di malattia e solo in stadi più avanzati, quando tuttavia l'intervento chirurgico ad intento radicale è praticamente impossibile, si manifesta una sindrome clinica caratterizzata prevalentemente da dolore, anoressia e calo ponderale. Solo i rari carcinomi dell'area papillare costituiscono un'eccezione a quanto sopra, poiché essi possono esercitare precocemente effetto massa e quindi ittero clinicamente manifesto.

4.1 Principali manifestazioni cliniche (adenocarcinoma duttale)

Abitualmente, i pazienti giungono all'osservazione per la comparsa di ittero. Una parte di questi pazienti, se interrogati con attenzione, riferiscono sintomi vaghi per diverse settimane o mesi precedenti l'ittero. Si tratta di sintomi, quali "fastidio" addominale difficilmente localizzabile e capriccioso, sazietà precoce, anoressia, facile affaticamento e, più di rado, disgusto per caffè, fumo di sigaretta, vino (4). Sfortunatamente, quasi sempre questi sintomi del tutto aspecifici sono sottostimati sia da parte del clinico sia del paziente o attribuiti ad altri più comuni disordini gastrointestinali che, di fatto, possono coesistere. E' necessario quindi avere in mente un alto indice di sospetto verso la diagnosi di carcinoma del pancreas (CP) in pazienti con questi sintomi "indeterminati", prima dello sviluppo dell'ittero. Questo sospetto, basato essenzialmente su dati clinici, andrebbe particolarmente esercitato da quei sanitari (medici di famiglia), cui i pazienti si rivolgono in prima istanza, spesso mesi prima che si giunga all'osservazione specialistica ospedaliera (5).

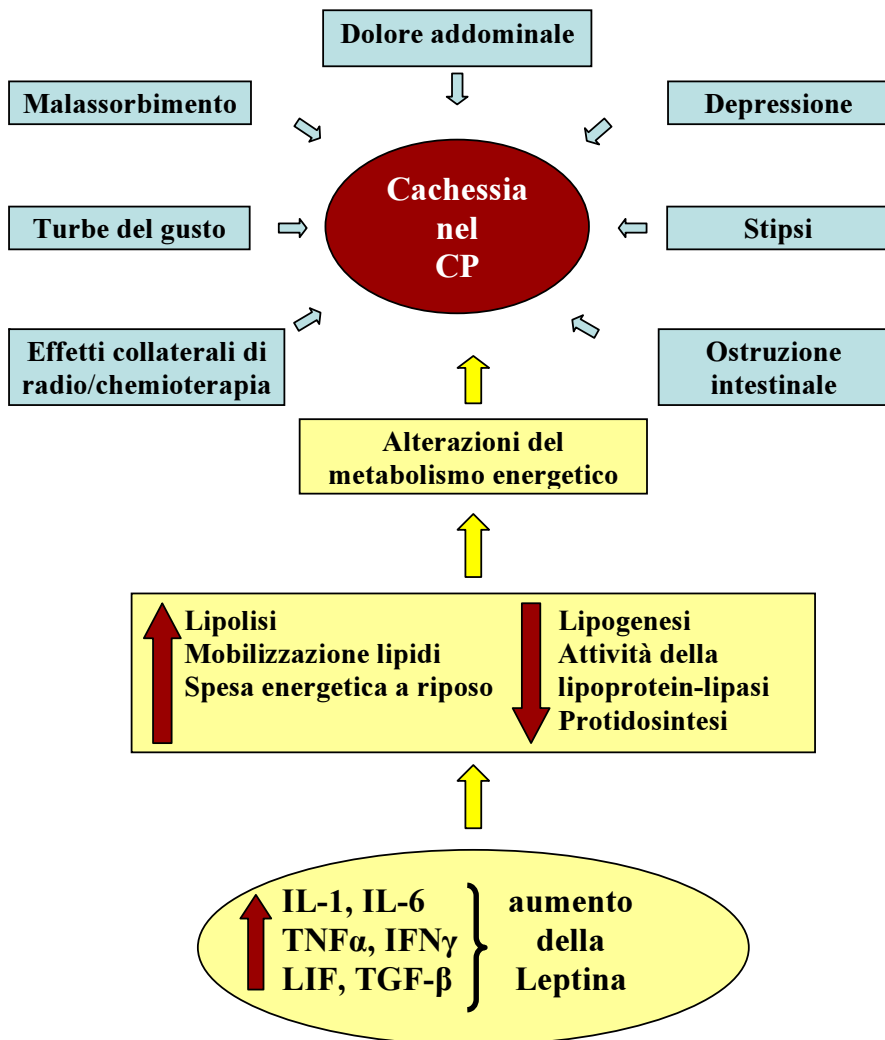
L'ittero a carattere ingravescente è presente in più dell'ottanta per cento dei TPE della testa ed è complicato nelle sue fasi iniziali, solo raramente, da colangite e prurito (Tabella 1). L'ittero va indagato con la massima celerità, poiché nelle fasi iniziali della sua comparsa, circa il 50% dei pazienti ha ancora una lesione pancreatica resecabile (1,3). Nei TPE del corpo-coda, esso è presente in meno del 10% dei pazienti ed è di regola espressione di malattia metastatica epatica. L'ittero si associa in genere a dolore addominale, ma vi possono essere condizioni, almeno nelle prime fasi di malattia, di ittero senza dolore con colecisti palpabile (segno di Courvoisier-Terrier). Questa presentazione "classica" fa riferimento all'assenza di dolore nei quadranti addominali alti di destra (in contrasto all'ittero con dolore da calcolosi) e all'ingrandimento della colecisti per l'ostruzione del flusso di bile. Con il progredire della stasi biliare aumenta l'incidenza sia della colangite sia, soprattutto, del prurito.

Il dolore addominale è un altro sintomo cardine dell'adenocarcinoma del pancreas ed è generato sia dalla diretta invasione sia dalla compressione del plesso celiaco e/o dall'ostruzione dei dotti pancreatici. Il dolore è, in genere, già presente da 2-3 mesi prima che il paziente ricorra alla consultazione medica. Si tratta di un dolore profondo, più frequentemente notturno, epi-mesogastrico e/o dorsale, a sbarra, esacerbato dalla posizione supina e lenito da quella seduta,

non responsivo ai comuni analgesici, progressivamente ingravescente. Non ha rapporti in genere con le evacuazioni intestinali né con l'assunzione del cibo, anche se in qualche caso può essere esacerbato dal pasto.

Il **calo ponderale** è presente in quasi la totalità dei pazienti al momento della diagnosi. In media, viene segnalata una perdita di 5-7 Kg di peso corporeo in 6-10 settimane, con le massime perdite nei TPE del corpo-coda ghiandolare (6). Rispetto ad altre entità tumorali, i TPE hanno la più alta incidenza di cachessia. I meccanismi patogenetici sono legati alla perdita di appetito, secondaria al dolore addominale, ad una restrizione dell'apporto alimentare per stenosi duodenale o ritardo di svuotamento gastrico e a fenomeni di maldigestione da insufficienza pancreatica esocrina. La liberazione in circolo dalla massa tumorale di una serie di citochine ad attività cachettizzante porta ad un'aumentata proteolisi e lipolisi, ad una ridotta sintesi di proteine muscolari e ad un aumento della spesa energetica a riposo (7).

Figura 1 Patogenesi della cachessia nell'adenocarcinoma del pancreas (CP)



IL-1: interleuchina-1; IL-6: interleuchina-6; TNF α : tumor necrosis factor α ;
 IFN γ : interferone γ ; LIF: leukemia inhibitor factor; TGF- β : transforming growth factor- β

In circa la metà dei pazienti, al momento della diagnosi sono presenti **nausea e/o vomito**. Questi sintomi sono più comunemente associati alla presenza di metastasi epatiche.

Sono segnalate, infine, **turbe dell'alvo**, più frequentemente diarrea che stipsi. Meno del 5% dei pazienti può presentare una steatorrea transitoria dovuta ad occlusione maligna dei dotti pancreatici.

Tabella 1 Principali manifestazioni cliniche in pazienti nel carcinoma del pancreas con localizzazioni a carico della testa e del corpo-coda

	Testa (%)	Corpo/Coda (%)
Dolore	70-75	85-90
Calo ponderale	90-95	95-100
Ittero	80-85	5-7
Nausea	40-45	40-45
Anoressia	60-65	30-35
Vomito	35-40	35-40
Turbe dell'alvo	60-65	25-30

4.2 Manifestazioni cliniche meno comuni (adenocarcinoma duttale)

Complessivamente, il **diabete** è presente in circa il 33% dei pazienti con TPE avanzati e circa il 10% di questi può presentare un diabete insorto, o peggiorato, in stretta vicinanza temporale con la diagnosi di neoplasia. Una **depressione maggiore del tono dell'umore** è una delle principali manifestazioni del cancro in fase avanzata e può essere il sintomo iniziale in pochi pazienti con TPE. La depressione può essere specificamente attribuita alla malattia o può essere dovuta al contemporaneo interessamento metastatico di altri organi e apparati. Manifestazioni di **tromboembolismo venoso** (sindrome di Trousseau) possono essere presenti in circa il 2-4% dei pazienti anche come sintomatologia di esordio, ma non sono specifiche dei TPE in quanto possono verificarsi anche in adenocarcinomi di altri organi. Sono relativamente più frequenti nei TPE del corpo-coda.

Altri sintomi “minori” sono costituiti da edema periferico, febbre, distensione addominale, sensazione di massa addominale, episodi di pancreatite acuta a genesi indeterminata.

4.3 Manifestazioni cliniche dei tumori esocrini meno frequenti

I **tumori cistici del pancreas** sono le forme più comuni di TPE dopo l'adenocarcinoma duttale (circa il 10% di tutti i tumori del pancreas), suddivisi, in base alle caratteristiche anatomo-patologiche, in mucinosi e sierosi (8). Il comportamento biologico di queste forme tumorali è variabile in quanto pur essendo neoplasie benigne nelle fasi iniziali di malattia, tendono nel tempo a degenerare, con elevata frequenza quelli mucinosi, molto raramente i sierosi.

La sintomatologia clinica è altrettanto subdola ed aspecifica come quella dell'adenocarcinoma duttale e non di rado queste neoplasie vengono diagnosticate del tutto accidentalmente durante esami ecografici effettuati per i più svariati motivi (9). In fase iniziale, nella maggior parte dei casi prevalgono i sintomi dispeptici, laddove la comparsa di sintomi che possano più specificamente indirizzare verso una patologia pancreatica (dolore, calo ponderale, anoressia, ittero) è tipica delle forme già degenerate ed avanzate di malattia (10). Va ricordato tuttavia che, mentre il ritardo diagnostico nel caso di adenocarcinoma pancreatico è determinante nel condizionare una prognosi assolutamente sfavorevole, nei tumori cistico-mucinosi la finestra diagnostico-terapeutica è molto più ampia, potendosi registrare anche intervalli lunghi di tempo (anni) tra l'insorgenza della neoplasia e la sua degenerazione maligna (11).

I **tumori intraduttali papillari mucinosi** costituiscono un ulteriore (raro) gruppo di neoplasie, il cui comportamento biologico è simile a quello dei tumori cistico-mucinosi (12,13). Il loro quadro clinico è variabile e dipende strettamente dalla localizzazione (dotto pancreatico principale o dotti secondari) e dall'estensione della neoplasia (lesione segmentaria o totale). La sintomatologia può essere del tutto sovrapponibile a quella dei tumori cistici o dell'adenocarcinoma. L'iperproduzione di mucina può determinare ostruzione repentina del sistema duttale con episodi di pancreatite acuta oppure un'ostruzione graduale e progressiva con comparsa di una condizione di pancreatite cronica ostruttiva (14).

4.4 Quadri clinici di allarme per un tentativo di diagnosi “precoce”

Un primo quadro clinico di allarme è rappresentato dall'improvvisa comparsa di diabete in un paziente di 60-70 anni, in assenza di familiarità e di altre condizioni di frequente associate al diabete (obesità, dislipidemie, sedentarietà, ecc.). Infatti, il 60-80% dei pazienti con adenocarcinoma del pancreas sviluppa diabete nei primi due anni di malattia e raramente il diabete può rappresentare il primo segno clinico della malattia (3). La possibilità dello sviluppo di neoplasia deve poi essere presa in considerazione nei diabetici in cui inspiegabilmente si rilevi difficoltà nel controllo metabolico associata o meno a riduzione dell'appetito e calo ponderale.

Un secondo quadro clinico che deve essere preso attentamente in considerazione è la comparsa di dolore addominale di tipo pancreatico, associato ad incremento dei livelli sierici di amilasi e/o lipasi in un paziente in età avanzata, soprattutto in assenza di fattori eziologici di pancreatite acuta quali la litiasi biliare, alcolismo, dislipidemie.

Un terzo scenario clinico da sorvegliare attentamente è rappresentato dalla ricomparsa di dolore addominale in un paziente affetto da pancreatite cronica da tempo asintomatica. Di regola, la sintomatologia dolorosa caratterizza i primi anni del decorso di una pancreatite cronica e tende poi a ridursi nel tempo fino a scomparire, per cui la ricomparsa del dolore deve far balenare la possibilità della presenza di un TPE, responsabile della modificazione del quadro clinico. Fra l'altro, studi epidemiologici hanno dimostrato come la pancreatite cronica predisponga all'insorgenza dell'adenocarcinoma del pancreas con un rapporto diretto con la durata della pancreatite (4). A riprova di ciò, i pazienti affetti da pancreatite ereditaria, evenienza clinica molto rara, che sviluppano precocemente una condizione di pancreatite cronica presentano intorno alla sesta-settima decade di vita un rischio nettamente aumentato di sviluppare un TPE nei confronti della popolazione generale (15-17).

Un ultimo gruppo di soggetti da valutare con attenzione è costituito dai parenti di primo grado di pazienti affetti da TPE, che giungono all'osservazione in seguito a sintomi dispeptici od altra fenomenologia clinica aspecifica. Un recente studio italiano di ampio profilo casistico (18) ha infatti dimostrato che questi soggetti presentano un rischio relativo di sviluppare un TPE quasi triplicato rispetto alla

popolazione generale, rischio che aumenta con il crescere dell'età dei probandi.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Di Magno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999; 117:1464-84
- 2 Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363:1049-57
- 3 Malafa MP. New insights and gains in pancreatic cancer. *Cancer Control* 2008; 15:276-7
- 4 Gullo L, Tomassetti P, Migliori M, Casadei R, Marrano D. Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an earlier diagnosis? *Pancreas* 2001; 22:210-3
- 5 Ko AH, Tempero MA. Personalized medicine for pancreatic cancer: a step in the right direction. *Gastroenterology* 2009; 136:43-5
- 6 Ellison NM, CChenvlen E, Still CD, Dubagunta S. Supportive care for patients with pancreatic adenocarcinoma: symptom control and nutrition. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16:105-21
- 7 Uomo G, Gallucci F, Rabitti PG. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. *JOP J Pancreas (Online)* 2006; 7:157-62
- 8 Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH (Eds): Histological typing of tumours of the esocrine pancreas. *Springer-Verlag, Berlin*, 1996
- 9 Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, Sessa F, Capella C, Solcia E, Rickaert F, Mariuzzi GM, Kloppel G. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathologic features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:410-22
- 10 Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Dominguez I, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Zamboni G, Lauwers GY, Mno-Kenudson M, Capelli P, Pederzoli P, Castillo CF. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008; 247:571-9
- 11 Ferrone CR, Correa-Gallego C, Warshaw AL, Brugge WR, Forcione DG, Thayer SP, Fernández-del Castillo C. Current trends in pancreatic cystic neoplasms. *Arch Surg* 2009; 144:448-54

- 12 Bastruk O, Coben I, Adsay NV. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:423-38
- 13 Alfieri S, Pericoli Ridolfini M, Bassi C, Gougiotis S, Caprino P, Pederzoli P, Sofo C, Doglietto GB. Cystic tumors of the pancreas: diagnosis, management and results. *Chir Ital* 2008; 60:493-508
- 14 Weitz J, Büchler MW. Branch intraductal papillary mucinous neoplasms: just the tip of the iceberg. *Gut* 2008; 57:1490-1
- 15 Lowenfels A, Maisonneuve P, Di Magno E, Elitsur Y, Gates LK, Perrault J Jr, Whitcomb DC and the International Hereditary Pancreatitis Study Group. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:442-6
- 16 Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, Truninger K, Amman R, Cavallini G, Charnley RM, Uomo G, Delhaye M, Spicak J, Drumm B, Jansen J, Mountford R, Whitcomb DC, Neoptolemos JP. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroent Hepatol* 2004; 2:252-61
- 17 Rebours V, Boutron-Rualt MC, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, Ruzsniwski P, Lévy P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:111-9
- 18 Del Chiaro M, Zerbi A, Falconi M, Bertacca L, Polese M, Sartori N, Boggi U, Casari G, Longoni BM, Salvia R, Caligo MA, Di Carlo V, Pederzoli P, Presciuttini S, Mosca F. Cancer risk among the relatives of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatology* 2007; 7:459-69

5.0 DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

5.1 Diagnosi sierologica dell'adenocarcinoma pancreatico

5.2 Screening dei soggetti a rischio

5.3 Classificazione e diagnostica molecolare

5.4 Risposta immunologica alla neoplasia

5.5 Diagnosi differenziale dei tumori del pancreas

L'adenocarcinoma duttale rappresenta circa il 90-95% delle neoplasie pancreatiche e la sua incidenza è pari a circa 11 casi per 100.000 abitanti per anno in Europa (1) e si stima che negli USA si verificheranno 42.470 nuovi casi nel 2009 (2) (vedi cap. 1). I tumori benigni del pancreas rappresentano meno del 10% delle masse pancreatiche, che, quando individuate, devono essere considerate maligne fino a prova contraria. Le masse pancreatiche benigne sono schematizzate nella Tabella 1 e la loro incidenza, confrontata con quella dell'adenocarcinoma pancreatico, viene riportata nella Tabella 2.

Tabella 1 Masse pancreatiche benigne

INFIAMMATORIE
<i>PSEUDOCISTI</i> Raccolte liquide delimitate da tessuto di granulazione non epiteliale. Solitamente secondarie a pancreatite acuta. 75% delle masse benigne.
<i>PANCREATITE SCLEROSANTE LINFOPLASMOCITICA (LPSP)</i> Malattia definita recentemente (detta anche pancreatite cronica autoimmune) a possibile eziologia autoimmunitaria. Linfociti e plasmacellule infiltrano e circondano il dotto pancreatico principale ed i dotti interlobulari. Aumento dei livelli sierici di IgG4.
NEOPLASTICHE
<i>SOLIDE</i> <i>Tumori neuroendocrini (NETs)</i> Neoplasie rare che originano dalle cellule neuroendocrine. Sono classificate in base al tipo cellulare di origine e al loro stato funzionale. Sporadici, familiari o parte di sindromi poliendocrine (MEN).

segue

Tumori solidi pseudopapillari (SPT)

Rari (< 1%) e più comuni fra le giovani donne. Conosciuti anche come tumori papillari cistici, tumori solidi cistici, tumori di Franz o tumori di Hamoudi.

CISTICHE***Cistoadenoma sieroso***

Vere cisti delimitate da una parete epiteliale. Sono benigne e più frequenti in età avanzata con rapporto femmina/maschio di 2:1. 10-15% delle lesioni cistiche.

Tumori mucinosi cistici

Noti anche come cistoadenomi mucinosi. Più frequenti nelle donne (2:1) nella quarta-quinta decade di vita. 30% delle lesioni cistiche.

Tumori intraduttali papillari mucinosi (IPMN)

Di recente definizione (prima classificazione WHO nel 1996). Più frequenti nel genere maschile nella settima decade di vita. Sono considerate lesioni preneoplastiche: le IPMN del dotto pancreatico principale sono associate a carcinoma invasivo nel 60-92% dei casi, mentre quelle dei dotti secondari si associano a carcinoma invasivo in percentuale variabile dallo zero al 41%.

Tabella 2 Incidenza dei tumori pancreatici (3)

<i>TUMORE</i>	<i>INCIDENZA</i>
Tumori intraepiteliali (PanIN)	1:5
Adenocarcinoma pancreatico	1:700
Pseudocisti	1:20.000
Tumori cistici mucinosi	1:50.000
Tumori endocrini	1:100.000
Tumori intraduttali papillari mucinosi (IPMN)	1:150.000
Pancreatite sclerosante linfoplasmocitica	1:1.600.000
Tumori solidi pseudopapillari	1:3.200.000
Cistoadenomi sierosi	1:3.500.000

La prognosi estremamente infausta del carcinoma pancreatico (CP) dipende dall'elevata capacità proliferativa ed invasiva, ma anche dal frequente ritardo diagnostico legato alla paucità della sintomatologia dei tumori in stadio iniziale ed alla mancanza di biomarcatori sensibili e specifici per questa neoplasia. Complessivamente, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti resecati è pari al 10-20%, ma sale al 30-60% per i tumori di diametro < 2 cm od addirittura al 70% per i tumori di diametro < 1 cm (4,5). Questi risultati sottolineano l'importanza di avere a disposizione biomarcatori per la diagnosi precoce di adenocarcinoma pancreatico, in quanto potenzialmente utili per migliorare la sopravvivenza a lungo termine dopo trattamento chirurgico associato a radiochemioterapia (6).

5.1 Diagnosi sierologica dell'adenocarcinoma pancreatico

Tra i numerosi biomarcatori sierologici studiati negli ultimi 30 anni, il CA19-9 rappresenta l'unica determinazione sierica utilizzata ed approvata per la diagnosi dell'adenocarcinoma pancreatico (7).

Il CA19-9 è un antigene glicoproteico identificato da Koprowski nel 1979 mediante l'utilizzo di anticorpi monoclonali ottenuti da topi immunizzati con la linea cellulare umana di carcinoma coloretale SW-1116 (8). L'epitopo riconosciuto dagli anticorpi anti CA19-9 è la forma sialilata dell'antigene Lewis^a (sialil Le^a) del sistema gruppo ematico di Lewis. L'espressione dell'antigene sialil Le^a dipende, quindi, dal fenotipo Lewis. I soggetti Lewis negativi (Le^{a-b-}), che rappresentano l'8% ed il 25% della popolazione caucasica e nera rispettivamente, non possiedono geneticamente l'enzima Lewis fucosiltransferasi e non sono quindi in grado di sintetizzare ed esprimere il CA19-9. Questo rende conto dei risultati falsamente negativi riscontrabili nei soggetti Lewis negativi. L'epitopo sialil Le^a funge da ligando per le selectine E e P presenti sulle cellule endoteliali e questo è uno dei meccanismi alla base del processo di extravasazione delle cellule neoplastiche e della successiva disseminazione metastatica (8). Il CA19-9, sintetizzato dalle cellule duttali pancreatiche e biliari e dagli epiteli gastrico, colico, endometriale e salivare, è normalmente presente nel sangue in quantità minime. In corso di patologia neoplastica, le alterazioni di alcuni processi che regolano la produzione ed il passaggio in circolo delle

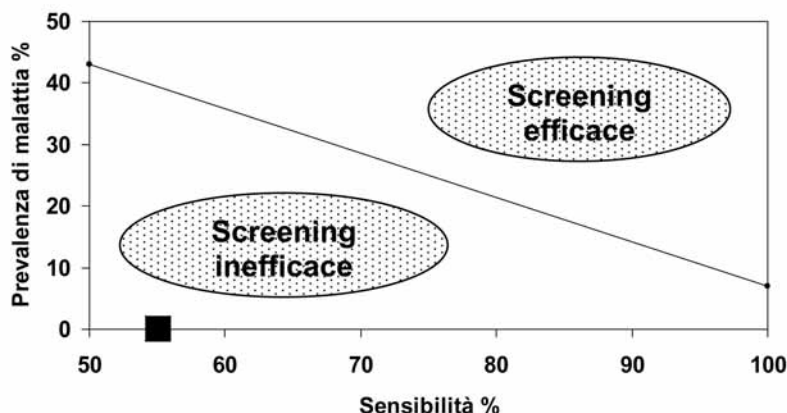
mucine determinano un aumento dei suoi livelli sierici: diventa così marcatore di presenza e gravità del tumore.

Il CA19-9 è al momento il marcatore tumorale sierico di riferimento per il CP (7), anche se il suo utilizzo non viene raccomandato per lo *screening*, ma solo per la diagnosi e per il *follow-up* post-chirurgico, inteso a valutare la ricorrenza di malattia e la risposta alla terapia (7,9). In tutti questi ambiti, le raccomandazioni non prevedono l'uso del solo CA19-9, ma del marcatore combinato con le indagini strumentali.

CA19-9 e diagnosi

Complessivamente, la sensibilità diagnostica del CA19-9 è pari al 79% (70-90%), la specificità all'82% (68-91%), il valore predittivo positivo al 72% (41-95%) ed il valore predittivo negativo all'81% (65-98%) (10). I livelli sierici di questa sialomucina possono aumentare in caso di altre neoplasie del tratto gastroenterico, ma anche in presenza di ittero benigno (10), condizione che causa un significativo decremento della sua specificità, tenendo conto che l'ittero è uno dei sintomi principali dell'adenocarcinoma pancreatico e spesso di manifestazione di esordio della malattia. I dati sopra riportati sono riferiti al *cut-off* maggiormente utilizzato per il CA19-9, pari a 37 U/mL. Aumentando il *cut-off* aumenta la specificità: con valori di *cut-off* di 100 U/mL è stata riportata una specificità del 97%, mentre con livelli > 1.000 U/mL la specificità può arrivare anche al 100%. È importante sottolineare che le *performances* della determinazione del CA19-9 migliorano quando vengono considerati pazienti affetti da neoplasia pancreatica in stadio avanzato, mentre la sensibilità diminuisce significativamente (55%) nei tumori di diametro < 3 cm (9). La bassa sensibilità di questo marcatore nei confronti di tumori in stadio iniziale, in associazione con la bassa prevalenza dell'adenocarcinoma pancreatico, rende conto della mancata applicabilità dello stesso per lo *screening* di popolazione (11) (Figura 1).

Figura 1



Analisi di sensibilità a due vie per il confronto fra sensibilità del CA19-9 e prevalenza del carcinoma pancreatico. A parità di sensibilità del test, lo screening diventa efficace se la prevalenza di malattia aumenta. Il quadrato riporta la sensibilità del CA19-9 per la diagnosi di tumori in stadio iniziale e la prevalenza dell'adenocarcinoma pancreatico e dimostra chiaramente l'inefficacia del test per lo screening.

CA19-9 e valutazione della resecabilità

Vi sono evidenze in letteratura che indicano i livelli sierici di CA19-9 come variabile predittiva indipendente per la determinazione della resecabilità del tumore. Elevati livelli sierici pre-operatori possono essere correlati con malattia in stadio avanzato, non resecabile. Analogamente, la persistenza di livelli elevati di CA19-9 post-intervento sono considerati indicativi di persistenza di malattia e di elevato rischio di ricorrenza. Tuttavia, non vi sono ancora dati sufficienti per utilizzare il CA19-9 da solo nella valutazione della resecabilità dell'adenocarcinoma pancreatico (7).

CA19-9, prognosi e monitoraggio post-chirurgico

Vi sono evidenze in letteratura che indicano i livelli sierici di CA19-9 come variabile predittiva indipendente per la sopravvivenza del paziente affetto da neoplasia pancreaticata (12). I livelli di CA19-9 determinati al momento della diagnosi in 104 pazienti sottoposti a trattamento radioterapico si sono dimostrati indicatori prognostici significativi con un tasso medio di sopravvivenza di 8 mesi e 20 mesi

rispettivamente nei pazienti con livelli superiori o inferiori al valore medio di 680 U/mL (13). Analogamente, il CA19-9 è risultato essere parametro predittivo di sopravvivenza nei pazienti con tumore pancreatico resecabile considerando un *cut-off* di 150 U/mL (14) o 200 U/mL (15). Altrettanto significativa, in termini prognostici, risulta essere la valutazione della CA19-9 *velocity*, che indica il grado della variazione delle concentrazioni sieriche del marcatore in un determinato intervallo temporale. Già nei primi studi in cui veniva valutato questo parametro, risultava evidente che il ritorno entro i limiti di norma dei livelli sierici di CA19-9 dopo intervento si associava a sopravvivenza più lunga (stadio I: 33 vs 11.3 mesi; stadio II: 41 vs 8.6 mesi e stadio III: 28 vs 10.8 mesi) (16). Studi più recenti hanno confermato come questo indice sia una variabile in grado di predire non solo la sopravvivenza (17), ma anche la risposta al trattamento chemioterapico (18). I risultati di un recente studio randomizzato controllato dimostrano come i livelli circolanti di CA19-9 basali (*cut-off* = 59 volte il limite superiore di normalità) siano il più importante fattore indipendente in grado di predire la risposta al trattamento chemioterapico, mentre, nello stesso studio, non veniva riconfermato il ruolo prognostico della CA19-9 *velocity* (19). Non vi è peraltro consenso su quale sia il livello discriminante ottimale né su quale sia l'intervallo di tempo ottimale per effettuare le determinazioni seriate di CA19-9 post-trattamento. Riduzioni superiori al 20%, 25%, 50% o al 75% (12,19,20) rispetto al basale sono proposte da diversi autori come discriminanti per la valutazione prognostica; analogamente vengono proposte determinazioni dopo 4 (17) o 5-6 settimane (14) dal trattamento chirurgico, o dopo 4 o 8 settimane dal trattamento chemioterapico (18,20). La Tabella 3 riassume la metodologia ed i risultati dei principali studi nei quali viene valutato il significato prognostico della determinazione del CA19-9 post-trattamento e/o del grado di variazione di questo parametro riferito al valore basale pre-trattamento. Al momento attuale, possiamo considerare il calo percentuale del CA19-9 come valido *endpoint* nella valutazione della sopravvivenza, anche se sono necessari ulteriori studi clinici controllati al fine di stabilire i *cut-off* e l'intervallo di tempo che deve intercorrere fra le determinazioni successive.

Tabella 3 CA19-9 post-operatorio e CA19-9 velocity per la prognosi dell'adenocarcinoma pancreatico

CA19-9 post-operatorio	
Ferrone et al. (14)	Evidenza dell'utilità di questo parametro determinato dopo resezione chirurgica (6-863 giorni, mediana 39 giorni) • < 200 U/mL mediana di sopravvivenza, 2.3 anni • ≥ 200 U/mL mediana di sopravvivenza, 0.9 anni
Berger et al. (21)	Evidenza dell'utilità di questo parametro, determinato dopo resezione chirurgica, tre settimane prima dell'inizio della chemioterapia in studio clinico di fase III. • Considerati due diversi <i>cut-off</i>: 90 e 180 U/mL • Con entrambi i <i>cut-off</i>, il CA19-9 risulta il principale predittore di mortalità sia all'analisi univariata sia all'analisi multivariata.
CA19-9 velocity	
Ferrone et al. (14)	Evidenza dell'utilità di questo parametro determinato dopo resezione chirurgica (6-863 giorni, mediana 39 giorni). • Nessuna variazione o aumento rispetto al basale: sopravvivenza mediana 0.5 anni. • Diminuzione rispetto al basale: sopravvivenza mediana 1.9 anni.
Hernandez et al. (17)	Evidenza dell'utilità di questo parametro per la prognosi di pazienti resecati e sottoposti a sola terapia adiuvante. Considerata la variazione rispetto al basale dopo le prime 4 settimane dalla chirurgia e successivamente ad intervalli di 12 settimane fino alla ripresa di malattia. Espresso come grado di variazione (U/mL/4 settimane): • Mediana alla ripresa di malattia: 104 U/mL/4 settimane. • Mediana a 22 mesi per pazienti senza evidenza di ripresa di malattia: 1 U/mL/4 settimane.
Nakai et al. (18)	Evidenza dell'utilità di questo parametro per la prognosi di pazienti sottoposti a chemioterapia. Variazione rispetto al basale dopo uno (4 settimane, <i>early</i>) e due (8 settimane, <i>late</i>) cicli di chemioterapia. • Considerati i quartili di variazione:

segue

	1) aumento > 73.2%; 2) variazione compresa fra +73.2% e -13.8%; 3) variazione compresa fra -13.8% e -36.3%; 4) variazione < 36.3% e dimostrata la correlazione fra sopravvivenza e tempo alla progressione con il grado di decremento sia precoce (<i>early</i>) sia tardivo (<i>late</i>).
Hess et al. (19)	Mancata evidenza dell'utilità di questo parametro per la prognosi di pazienti sottoposti a chemioterapia: • riduzione rispetto al basale < 50% dopo due cicli di chemioterapia al 42° giorno: sopravvivenza mediana 8.6 mesi (6.9-11.2); • riduzione rispetto al basale ≥ 50% dopo due cicli di chemioterapia al 42° giorno: sopravvivenza mediana 10.1 mesi (9.2-12.7); • riduzione rispetto al basale < 50% al nadir dopo due cicli di chemioterapia: sopravvivenza mediana 6.7 mesi (5.5-9.8); • riduzione rispetto al basale ≥ 50% al nadir dopo due cicli di chemioterapia: sopravvivenza mediana 7.8 mesi (6.5-10.1).
Ko et al. (20)	Evidenza dell'utilità di questo parametro misurato ogni 3-4 settimane durante chemioterapia per tumore in stadio avanzato. Considerata la variazione massima rilevabile: • nessuna variazione o aumento: sopravvivenza mediana 4.23 mesi; • riduzione 0-25%: sopravvivenza mediana 6.02 mesi; • riduzione 26-50%: sopravvivenza mediana 7.04 mesi; • riduzione 51-75%: sopravvivenza mediana 7.55 mesi; • riduzione > 75%: sopravvivenza mediana 12 mesi.

5.2 Screening dei soggetti a rischio

I fattori di rischio per l'adenocarcinoma pancreatico sono demografici, ambientali e genetici. Il più importante fattore demografico di rischio è l'età: più dell'80% degli adenocarcinomi colpiscono soggetti di età compresa fra 60 ed 80 anni. Altri deboli fattori di rischio demografico sono il sesso maschile e l'etnia, avendo gli ebrei ed i soggetti di colore un rischio di sviluppare questa neoplasia circa doppio rispetto ai soggetti di razza caucasica. Il fumo di sigaretta è l'unico fattore

ambientale sicuramente correlato con il rischio di adenocarcinoma pancreatico (22). Il fattore di rischio maggiore è rappresentato dalla predisposizione genetica (vedi cap. 3).

Lo *screening* dei soggetti a rischio avrebbe lo scopo d'individuare precocemente le lesioni precancerose in modo da poter intervenire prima che vi sia lo sviluppo dell'adenocarcinoma. Lo *screening* andrebbe effettuato con metodiche strumentali. Tra queste quella più idonea, non solo per sensibilità ma anche per efficacia costo-beneficio, è l'ecoendoscopia (23,24). Si tratta tuttavia di una procedura ancora in fase di validazione da parte di Centri con esperienza su un elevato numero di pazienti.

Non vi sono attualmente biomarcatori sierici utili ed il CA19-9 non può essere impiegato in questa categoria di soggetti come supporto per la decisione clinica. Questo biomarcatore non consente, infatti, l'identificazione delle lesioni pre-neoplastiche (11,23).

La ricerca delle mutazioni di *K-ras*, la determinazione della catepsina E, lo studio della metilazione di geni come la *ciclina D2* o *p16*, nel succo pancreatico raccolto durante ERCP, sembrano di limitata utilità pratica in termini di sensibilità e specificità. In futuro, potrebbero rivelarsi utili nuovi biomarcatori, misurabili in fluidi biologici facilmente ottenibili come il siero e con elevata sensibilità nei confronti delle lesioni pre-neoplastiche. In questo contesto appaiono fondamentali gli studi di proteomica (25,26).

Prima di effettuare l'analisi genetica intesa ad identificare mutazioni germinali di *BRCA1*, *BRCA2*, *STK11/LKB1*, *PRSI* e *p16/CDKN2A* il paziente e/o i familiari di soggetti affetti devono essere riferiti al genetista. Solo dopo la raccolta di un'accurata anamnesi familiare sarà possibile decidere quale o quali mutazioni germinali predisponenti l'adenocarcinoma pancreatico debbano essere ricercate (22,23).

Diabete mellito e rischio di adenocarcinoma pancreatico

L'approfondimento dello studio del diabete associato all'adenocarcinoma pancreatico potrebbe rappresentare un'importante opportunità per lo *screening* non solo dei soggetti a rischio, ma anche per l'identificazione del carcinoma sporadico. Il diabete mellito sia di tipo I sia di tipo II rappresenta un modesto fattore di rischio per l'adenocarcinoma pancreatico (27,28). Viceversa, l'adenocarcinoma pancreatico è causa di diabete in almeno il 70-80% dei casi (29). L'eziologia del diabete secondario all'adenocarcinoma pancreatico è stata attribuita negli anni '90 all'*islet amyloid polipeptide*, ma non

confermata in studi successivi (29). Presso il Dipartimento di Medicina di Laboratorio dell'Università degli Studi di Padova, è stato dimostrato *in vitro* che il diabete secondario ad adenocarcinoma pancreatico è dovuto a peptidi di basso peso molecolare e di recente abbiamo identificato uno di questi potenziali diabetogeni, il peptide N terminale della proteina S100A8 (30). Questo peptide, isolato da tumori umani di pazienti con diabete tumore associato, è in grado di modificare il metabolismo glucidico dei mioblasti e di interferire con la secrezione di insulina da parte delle β cellule. L'alterato metabolismo glucidico risulta essere una manifestazione precoce di CP ed è stato stimato che precede le manifestazioni clinicamente evidenti della neoplasia di circa 36 mesi (29), un intervallo di tempo sufficientemente lungo perché la diagnosi possa essere considerata precoce. Sebbene sia rilevabile nello stesso soggetto rispetto ai livelli basali un aumento della glicemia a digiuno fino a tre anni prima della diagnosi di tumore, questi aumenti rimangono confinati all'interno del limite di riferimento, 5.6 mmol/L. Diabete franco con iperglicemia a digiuno è solitamente rilevabile in un intervallo di tempo variabile da due anni prima fino al momento della diagnosi di neoplasia (29). Il fatto che il diabete associato ad adenocarcinoma pancreatico sia molto frequente e che solitamente preceda anche di anni la diagnosi di neoplasia, supporta l'ipotesi di considerare i pazienti con diabete di recente insorgenza potenziali soggetti a rischio di neoplasia pancreatico. L'identificazione del diabete di recente insorgenza dovrebbe essere effettuata mediante *screening* annuale della popolazione asintomatica soprattutto nella fascia di età maggiormente a rischio (> 50 anni). L'identificazione di diabete franco o di ridotta tolleranza glucidica consente peraltro solo di restringere, all'interno della popolazione generale, il numero dei soggetti potenzialmente a rischio di adenocarcinoma pancreatico. Sono attualmente oggetto di discussione le indagini cui dovrebbe essere sottoposto il paziente così identificato. La decisione di sottoporre tutti i pazienti con diabete di recente insorgenza ad indagini strumentali mirate ad identificare la presenza di eventuale neoplasia pancreatico sembra essere di scarsa utilità oltretutto svantaggiosa in termini di costo beneficio (29). Viceversa, la disponibilità di un biomarcatore altamente sensibile e specifico potrebbe rappresentare un secondo filtro per lo *screening* dei soggetti da sottoporre ad indagini invasive. In questo contesto il CA19-9 non può essere considerato il biomarcatore discriminante: due studi prospettici che condividevano

l'obiettivo di identificare precocemente l'adenocarcinoma pancreatico basandosi sull'identificazione di soggetti con diabete di recente insorgenza ed aumento dei livelli di CA19-9, pur identificando un elevato numero di casi (6/115 e 5/36), non raggiungevano l'obiettivo principale in quanto la maggior parte dei casi identificati erano già in stadio avanzato e non resecabile (29). In uno studio recente sono stati individuati mediante tecniche di analisi proteomica biomarcatori di basso peso molecolare potenzialmente in grado di consentire la differenziazione fra soggetti affetti da diabete di tipo II e soggetti affetti da diabete secondario ad adenocarcinoma pancreatico (26). Sono necessari studi prospettici su larghe serie per confermare la validità di questi od altri biomarcatori, prima della loro applicazione clinica routinaria.

5.3 Classificazione e diagnostica molecolare

L'adenocarcinoma pancreatico è fondamentalmente una malattia genetica, causata da mutazioni germinali e somatiche di geni che causano neoplasia. Le alterazioni genetiche, che più di frequente si riscontrano nei tumori del pancreas, sono a carico degli oncogeni *HER2/neu* e *K-ras* ed a carico dei geni oncosoppressori *p16*, *p53*, *Smad4* e *BRCA2*. Le mutazioni puntiformi di *K-ras* sono rilevabili nella quasi totalità degli adenocarcinomi, ma anche nelle lesioni considerate pre-neoplastiche, come le PanIN o gli IPMN, al punto che le mutazioni di *K-ras* sono considerate uno dei primissimi eventi molecolari che sottendono la trasformazione neoplastica dell'epitelio duttale. Altrettanto precoce è l'iperespressione di *HER2/neu*. La progressione della neoplasia si accompagna all'accumulo di mutazioni a carico dei geni oncosoppressori *p53* (mutazioni nell'80% dei casi), *p16* (inattivazione nel 75-80% dei casi più silenziamento per ipermetilazione nel 15% dei casi) e *Smad4* (60% dei casi) (31). La ricerca su tessuto oppure su succo pancreatico delle mutazioni genetiche associate all'adenocarcinoma pancreatico è stata oggetto di numerosi studi, che hanno avuto quali obiettivi non solo la diagnosi differenziale delle masse pancreatiche, ma anche la prognosi e la predittività della risposta alle terapie biologiche (32). Lo studio delle mutazioni degli oncogeni e dei geni oncosoppressori, pur consentendo di chiarire i meccanismi molecolari che sottendono lo sviluppo dell'adenocarcinoma pancreatico, sono di scarsa utilità nella pratica

clinica per la diagnosi e/o la prognosi. In futuro, potrebbero essere di utilità per discriminare i tumori responsivi da quelli non responsivi alle terapie biologiche.

5.4 Risposta immunologica alla neoplasia

Lo studio della risposta immunologica alla neoplasia pancreaticata è un settore emergente della ricerca clinica e di laboratorio. Vi sono evidenze sperimentali che dimostrano come la neoplasia pancreaticata inibisca precocemente la risposta immune verso gli antigeni tumorali favorendo l'espansione di popolazioni cellulari del sistema immunologico ad azione immunosoppressiva. La caratterizzazione della risposta immunologica alla neoplasia non ha un'immediata applicazione nella pratica clinica, ma potrebbe rappresentare in futuro un importante bersaglio terapeutico.

5.5 Diagnosi differenziale dei tumori del pancreas

Ci sono tumori benigni del pancreas esocrino e tumori benigni, *borderline* e maligni del pancreas endocrino che possono occasionalmente porre problemi di diagnosi differenziale con l'adenocarcinoma pancreatico. Con l'eccezione dei tumori neuroendocrini, non vi sono attualmente marcatori biochimici e/o molecolari specifici per i tumori benigni del pancreas. Le neoplasie pancreatiche endocrine sono state trattate in maniera approfondita nel volume ad esse dedicate: NET-GEP 2009, reperibile nel sito www.alleanzacontroilcancro.it.

Biomarcatori nei tumori neuroendocrini (NETs) del pancreas

Il dosaggio di peptidi ed amine circolanti nei pazienti affetti da NETs è di utilità per:

- 1 la diagnosi iniziale;
- 2 il monitoraggio della progressione della malattia e della risposta al trattamento;
- 3 la prognosi;
- 4 il *follow-up*.

I marcatori biochimici che possono essere misurati nei liquidi biologici possono suggerire la presenza di specifici tumori (biomarcatori specifici) o possono essere comuni a molte neoplasie neuroendocrine (biomarcatori generali). Biomarcatori specifici sono: Insulina, i suoi precursori e i prodotti di degradazione nell'insulinoma; Gastrina nel gastrinoma; Glucagone nel glucagonoma; Peptide vasointestinale (VIP) nel VIPoma; Polipeptide pancreatico nel PPoma; Somatostatina nel somatostatinoma.

Biomarcatori generali

Con tale definizione si intendono biomarcatori comuni a molti tipi di neoplasie neuroendocrine del tratto gastroenterico. Tra essi si annoverano le cromogranine, il polipeptide pancreatico, la subunità alfa dell'HCG e l'enolasi neurone specifica (NSE).

Cromogranine

Le granine sono ubiquitariamente distribuite nelle cellule neuroendocrine dalle quali vengono co-secrete assieme agli ormoni o ai peptidi o ai neurotrasmettitori da esse prodotti. Il livello sierico delle granine è un indice non solo di attività neuroendocrina, ma anche della estensione corporea del tessuto neuroendocrino, comprendente sia le cellule normali sia quelle neoplastiche. La famiglia delle granine comprende: Cromogranina A (CgA), Cromogranina B (CgB), Secretogranina II (CgC), Secretogranina III (IBI075), Secretogranina IV (HISL-19), Secretogranina V (7B2) e Secretogranina VI (NESP55). Il biomarcatore più utile clinicamente in questo gruppo di glicoproteine è la cromogranina A.

Cromogranina A (CgA)

La CgA è una glicoproteina acida di 439 aminoacidi e con PM di 48 KDa che viene codificata da un gene, composto da 8 esoni, localizzato sul cromosoma 14. Il nome deriva dal fatto che inizialmente la CgA è stata isolata dai granuli secretori, contenenti catecolamine, delle cellule della midollare del surrene. Al momento attuale, il dosaggio plasmatico dell'intera molecola raggiunge, nei tumori neuroendocrini, una sensibilità ed una specificità diagnostica superiore all'85%. I livelli di CgA vengono utilizzati anche per monitorare la progressione o la regressione dei tumori neuroendocrini durante il trattamento. Infatti, l'aumento plasmatico della CgA generalmente precede l'evidenza radiologica di progressione.

Rispetto alla determinazione della CgA, meno sensibili e specifiche sono la subunità alfa della gonadotropina corionica umana (HCG), l'Enolasi Neurone Specifica (NSE) o il polipeptide pancreatico (33,34).

BIBLIOGRAFIA

1. Herrmann R, Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008 May; 19(suppl 2):ii25-6
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4):225-49
3. Reddy S, Wolfgang CL. Benign pancreatic tumors. *Surg Clin North Am* 2007 Dec; 87(6):1359-78
4. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, Sauter PK, Coleman J, Hruban RH, Lillemoe KD. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000 Nov-Dec; 4(6):567-79
5. Adham M, Jaeck D, Le Borgne J, Oussoultzougrou E, Chenard-Neu MP, Mosnier JF, Scoazec JY, Mornex F, Partensky C. Long-term survival (5-20 years) after pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a series of 30 patients collected from 3 institutions. *Pancreas* 2008 Nov; 37(4):352-7
6. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Wang H, Cleary KR, Staerkel GA, Charnsangavej C, Lano EA, Ho L, Lenzi R, Abbruzzese JL, Wolff RA. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008 Jul 20; 26(21):3496-502
7. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr, ASCO. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006 Nov 20; 24(33):5313-27
8. Magnani JL. The discovery, biology, and drug development of sialyl Lea and sialyl Lex. *Arch Biochem Biophys* 2004 Jun 15; 426(2):122-31
9. Goggins M, Koopmann J, Yang D, Canto MI, Hruban RH. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) guidelines for the use of tumor markers in pancreatic ductal adenocarcinoma. Available at http://www.nabc.org/lmpg/tumor/chp31_pancreatic.pdf. 2006
10. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007 Apr; 33(3):266-70

11. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 Feb; 19(2):182-6
12. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 2006; 70(4):255-64
13. Sperti C, Pasquali C, Catalini S, Cappellazzo F, Bonadimani B, Behboo R, Pedrazzoli S. CA 19-9 as a prognostic index after resection for pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 1993 Mar; 52(3):137-41
14. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Jun 20; 24(18):2897-902
15. Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, Raraty M, Sutton R, Campbell F, Neoptolemos JP. Preoperative CA19-9 levels and lymph node ratio are independent predictors of survival in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Dig Surg* 2008; 25(3):226-32
16. Safi Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. CA 19-9 serum course and prognosis of pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1996 Dec; 20(3):155-61
17. Hernandez JM, Cowgill SM, Al-Saadi S, Collins A, Ross SB, Cooper J, Villadolid D, Zervos E, Rosemurgy A. CA 19-9 velocity predicts disease-free survival and overall survival after pancreatectomy of curative intent. *J Gastrointest Surg* 2009 Feb; 13(2):349-53
18. Nakai Y, Kawabe T, Isayama H, Sasaki T, Yagioka H, Yashima Y, Kogure H, Arizumi T, Togawa O, Ito Y, Matsubara S, Hirano K, Sasahira N, Tsujino T, Tada M, Omata M. CA 19-9 response as an early indicator of the effectiveness of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2008; 75(1-2):120-6
19. Hess V, Glimelius B, Grawe P, Dietrich D, Bodoky G, Ruhstaller T, Bajetta E, Saletti P, Figer A, Scheithauer W, Herrmann R. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008 Feb; 9(2):132-8
20. Ko AH, Hwang J, Venook AP, Abbruzzese JL, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005 Jul 25; 93(2):195-9
21. Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, Konski A, Benson AB 3rd, MacDonald J, Willett CG. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008 Dec 20; 26(36):5918-22

22. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, Brentnall TA, Lynch HT, Canto MI; Participants of the Fourth International Symposium of Inherited Diseases of the Pancreas. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007 Oct; 56(10):1460-9
23. Canto MI. Screening and surveillance approaches in familial pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008 Jul; 18(3):535-53
24. Rulyak SJ, Kimmey MB, Veenstra DL, Brentnall TA. Cost-effectiveness of pancreatic cancer screening in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastrointest Endosc* 2003 Jan; 57(1):23-9
25. Rosty C, Christa L, Kuzdzal S, Baldwin WM, Zahurak ML, Carnot F, Chan DW, Canto M, Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Hruban RH, Goggins M. Identification of hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreatitis-associated protein I as a biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma by protein biochip technology. *Cancer Res* 2002 Mar 15; 62(6):1868-75
26. Navaglia F, Fogar P, Basso D, Greco E, Padoan A, Tonidandel L, Fadi E, Zambon CF, Bozzato D, Moz S, Seraglia R, Pedrazzoli S, Plebani M. Pancreatic cancer biomarkers discovery by surface-enhanced laser desorption and ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(6):713-23
27. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005 Jun 6; 92(11):2076-83
28. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2007 Feb 12; 96(3):507-9
29. Pannala R, Basu A, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2009 Jan; 10(1):88-95
30. Basso D, Greco E, Fogar P, Pucci P, Flagiello A, Baldo G, Giunco S, Valerio A, Navaglia F, Zambon CF, Falda A, Pedrazzoli S, Plebani M. Pancreatic cancer-derived S-100A8 N-terminal peptide: a diabetes cause? *Clin Chim Acta* 2006 Oct; 372(1-2):120-8
31. Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Kamiyama H, Jimeno A, Hong SM, Fu B, Lin MT, Calhoun ES, Kamiyama M, Walter K, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Hartigan J, Smith DR, Hidalgo M, Leach SD, Klein AP, Jaffee EM, Goggins M, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Eshleman JR, Kern SE, Hruban RH, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008 Sep 26; 321(5897):1801-6

32. Laurent-Puig P, Taieb J. Lessons from Tarceva in pancreatic cancer: where are we now, and how should future trials be designed in pancreatic cancer? *Curr Opin Oncol* 2008 Jul; 20(4):454-8
33. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzsniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008 Jan; 9(1):61-72
34. Ezzat S, Asa SL, Taupenot L, O'Connor DT, Lamberts SJ, Oberg KE. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) guidelines for the use of tumor markers in neoplasms of the dispersed neuroendocrine system. Available at: http://www.nabc.org/lmpg/tumor/chp3I_pancreatic.pdf. 2006

6.0 IMAGING

6.1 Ultrasuoni

6.2 Tomografia Computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM)

6.3 Tomografia ad emissione positronica (PET)

6.4 Ecoendoscopia (EUS)

6.5 Colangiopancreatografia Retrograda Endoscopica (ERCP)

6.1 Ultrasuoni

Oggi, la metodica è utilizzata per via transaddominale molto frequentemente e spesso come studio iniziale, nelle sindromi addominali dolorose e dispeptiche od in presenza di ittero (1,2).

Le strumentazioni più moderne si avvalgono di *software* sofisticati, quali il *color-doppler*, il *power-doppler*, l'*harmonic imaging* e quelli per l'uso del mezzo di contrasto ecografico.

I risultati della metodica dipendono dall'esperienza dell'operatore e dalla conformazione del paziente. Possono risultare problematici nei pazienti con abbondante meteorismo o di corporatura robusta (1,2).

Il *color-doppler* individua, anche senza mezzo di contrasto e.v., le strutture vascolari arteriose e venose quali il tripode celiaco, l'arteria mesenterica superiore e la vena porta, anche con valutazioni di flusso.

Nei pazienti corpulenti, sono difficili da ottenere informazioni sulla patologia della coda pancreatica. La metodica è comunque utilizzata per eseguire biopsie pancreatiche anche in questi pazienti quando la neoplasia risulti inoperabile o per altre manovre interventistiche (2).

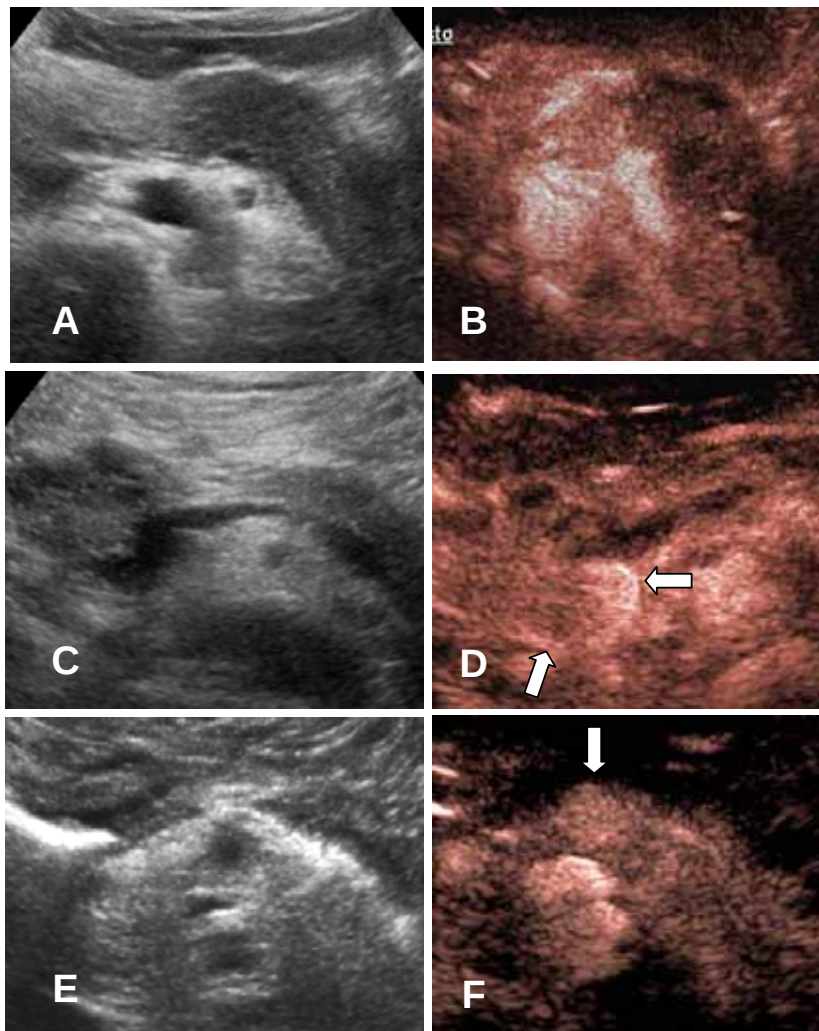
Il mezzo di contrasto sonografico di seconda generazione rileva esclusivamente le strutture vascolari ed appare molto utile per caratterizzare la neoangiogenesi (1,2).

Adenocarcinoma Duttale

Nell'indagine di base, si presenta generalmente come massa solida, sempre ipoecogena, a contorni piuttosto irregolari se di elevate dimensioni, infiltrante il restante parenchima (2).

La vascularizzazione della neoplasia è generalmente ridotta rispetto a quella del parenchima normale, per la marcata desmoplasia e per le componenti fibrosa e necrotiche intratumorali, che riducono la densità vascolare (3) (Figura 1A, B).

Figura 1 (A, B, C, D, E, F)



Adenocarcinoma ipovascolare del corpo-coda del pancreas (A); rimane tale anche dopo mezzo di contrasto endovenoso (B).

Cistoadenoma sieroso prima (C) e dopo iniezione di mezzo di contrasto endovenoso (D).

Neoplasia endocrina non funzionante (E); ben evidente la ipercogenicità da neoangiogenesi dopo mezzo di contrasto endovenoso (F).

Nelle indagini con mezzo di contrasto ecografico, l'adenocarcinoma appare meno vascolarizzato rispetto al parenchima circostante.

Il grado di differenziazione dell'adenocarcinoma stesso influenza la sua densità microvascolare, che è generalmente meno elevata nelle lesioni con più alta malignità (3).

L'infiltrazione delle strutture vascolari, quali tripode celiaco, arteria mesenterica superiore, arteria epatica e vena porta, risulta poco apprezzabile sia con il *color-doppler* sia con lo stesso mezzo di contrasto e.v., per minore evidenza del versante somato-caudale e per poca definizione della parete vasale (4).

Il mezzo di contrasto permette, invece, un'esplorazione molto precisa del fegato, per evidenziare eventuali metastasi ed alta sensibilità e specificità nel riconoscere l'ostruzione delle vie biliari e la dilatazione di quelle intraparenchimali epatiche.

La sensibilità per riconoscere l'adenocarcinoma pancreatico è tuttavia molto variabile (48-89%) con specificità ed accuratezza ridotte (5).

Le informazioni sui linfonodi sono insufficienti per una corretta stadiazione, mentre eventuali falde di versamento addominale sono invece ben riconoscibili, anche se di modesta entità.

Neoplasie Cistiche

Gli ultrasuoni riconoscono lesioni cistiche anche < 2 cm se localizzate nella testa o nel corpo del parenchima.

I cistoadenomi sierosi, generalmente benigni, non comunicano con la via pancreatica principale, possono presentare varietà microcistica nel 70% dei casi oppure, più raramente, oligocistica e macrocistica; se prevalgono le microcisti, le masse risultano iperecogene per i numerosi setti intralesionali che determinano interfacce multiple; nei casi di lesione macrocistica ed oligocistica, la diagnosi differenziale è più problematica, anche se il contrasto ecografico può esaltare l'eventuale neoangiogenesi della parete (6,7,8) (Figura 1 C, D).

I cistoadenomi mucinosi, quasi esclusivi del sesso femminile, per la loro elevata propensione all'evoluzione maligna necessitano di una diagnosi precisa e di terapia chirurgica.

Se le dimensioni sono > 2 cm, si presentano generalmente, come masse anecogene, a contorni netti, sferoidali, a volte multiloculari per la presenza di setti o di cisti di dimensioni variabili.

Nella variante multiloculare, il quadro risulta ecograficamente più tipico, mentre in quella uniloculare i problemi di diagnosi differenziale sono maggiori nei confronti di altre lesioni cistiche e

soprattutto le pseudocisti, che dovrebbero tuttavia essere sospettate in base all'anamnesi o individuando materiale necrotico nel versante declive delle lesioni; il cistoadenoma mucinoso dimostra talora calcificazioni delle pareti, i setti, i noduli parietali e le vegetazioni papillari possono essere meglio evidenziate con *color-doppler* ed iniezione di mezzo di contrasto (8,10).

Le neoplasie mucinose pancreatiche intraduttali (IPMN), se di piccole dimensioni e di tipo periferico, sono riconoscibili con difficoltà.

Sono più facilmente dimostrabili invece le forme del dotto principale, quando questo presenta dilatazione notevole, eventuali nodulazioni parietali e segni di ipervascularizzazione durante l'iniezione del mezzo di contrasto (9,10).

Neoplasie Endocrine (già trattate nel volume ad hoc: NET-GEP 2009, www.alleanzacontroilcancro.it)

Sono piuttosto rare ed insorgono dalle cellule endocrine del pancreas, costituendo l'1-5% di tutte le neoplasie di questo parenchima; le lesioni si sviluppano dalle isole di Langerhans, originando dalle cellule α (glucagone), dalle cellule β (insulinomi), dalle cellule δ (somatostatiniomi), dalle cellule D (gastrinomi) e dalle cellule A/D (vipomi) (3,9,14).

Le neoplasie endocrine funzionanti secernono sostanze ormonali che le caratterizzano (insulinomi, gastrinomi, glucagonomi, vipomi, somatostatiniomi), perché determinano quadri sintomatologici piuttosto precisi, che portano precocemente alla loro ricerca; forse anche per questo motivo dimostrano diametro < 2 cm (Figura 1E, F).

I non-sindromici, al momento della diagnosi, presentano invece diametri variabili da 3 a 25 cm (11).

La maggior parte delle lesioni endocrine risulta ipoecogena rispetto al parenchima circostante, a contorni netti e raramente possono manifestarsi come lesioni con componente cistica; sono presenti aree iperecogene quando la neoplasia non funzionante raggiunge dimensioni cospicue e le calcificazioni, se evidenti, sono prevalentemente presenti nelle lesioni di maggiori dimensioni (12).

La vascularizzazione delle lesioni più piccole è poco evidente nelle immagini *color-doppler* e *power-doppler* per l'esiguità della neoangiogenesi intratumorale, mentre le masse più cospicue presentano vascularizzazione più grossolana che si evidenzia con contrasto ecografico (13).

Le lesioni endocrine, se ipovascolarizzate, si caratterizzano per stroma fibroso piuttosto marcato, mentre le metastasi epatiche che spesso rivelano la lesione pancreatica, presentano lo stesso quadro vascolare della lesione primitiva.

Recenti esperienze hanno inoltre dimostrato che le neoplasie non funzionanti presentano un quadro tanto più ipovascolare quanto più maligne e con elevato Ki67 (14).

BIBLIOGRAFIA

1. Martinez-Noguera A, D'Onofrio M. Ultrasonography of the pancreas. 1. Conventional imaging. *Abdom Imaging* 2007; 32:136-149
2. Gandolfi L, Torresan F, Solmi L, Puccetti A. The role of the ultrasound in biliary and pancreatic disease. *Eur J Ultrasound* 2003; 16:141-159
3. D'Onofrio M, Malagò R, Zamboni G, Vasori S, Capelli I, Mansueto GC. Contrast-enhanced ultrasonography better identifies pancreatic tumor vascularization than helical CT. *Pancreatology* 2005; 5:398-402
4. D'Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N, Capelli P, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging* 2007; 32:171-181
5. Rockes S, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of pancreatic tumors. *JOP* 2006; 7:584-592
6. D'Onofrio M, Megibow AJ, Faccioli N, Malagò R, Capelli P, Falconi M, Pozzi Mucelli R. Comparison of contrast-enhanced sonography and MRI in displaying anatomic features of cystic pancreatic masses. *AJR* 2007; 189:1435-1442
7. Gomez D, Rahman SH, Wong LF, Verbeke CS, McMahon MJ, Menon KV. Characterization of malignant pancreatic cystic lesions in the background of chronic pancreatitis. *JOP* 2006; 7(5):465-472
8. Tamm EP, Bhosale PR, Lee JH. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Ultrasound, Computed Tomography and Magnetic Resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MRI* 2007; 26:330-338
9. Sidden CR, Morteale KJ. Cystic tumors of the pancreas: ultrasound, computed tomography and magnetic Resonance imaging feature. *Semin Ultrasound CT MRI* 2007; 28:339-356
10. Sahani DV, Lin DJ, Venkatesan AM, Sainani N, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Fernandez-Del-Castillo C. Multidisciplinary approach to diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(3):259-69

11. D'Onofrio M, Mansueto G, Vasori S, Falconi M, Procacci C. Contrast-enhanced ultrasonographic detection of small pancreatic insulinoma. *J Ultrasound Med* 2003; 22:413-417
12. Dorffél Y, Wermke W. Neuroendocrine tumors: characterization with contrast-enhanced ultrasonography. *Ultraschall Med* 2008 Oct; 29(5):506-514
13. Yang W, Chen MH, Yan K, Wu W2, Dai Y, Zhang H. Differential diagnosis of non-functional islet cell tumor and pancreatic carcinoma with sonography. *Eur J Radiol* 2007; 62:342-351
14. Malagò R, D'Onofrio M, Zamboni GA, Faccioli N, Falconi M, Boninsegna L, Pozzi-Mucelli R. Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *AJR* 2009; 192:424-30

6.2 Tomografia Computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM)

TC

Per la sua elevata risoluzione spaziale, la TC è oggi considerata la metodica fondamentale per definire rispetto al parenchima normale le lesioni neoplastiche permettendone anche la stadiazione.

La tecnica necessita d'iniezione endovenosa di mezzo di contrasto iodato in quantità variabili da 100 a 130 ml, con velocità d'iniezione di 4-6 ml/sec e con concentrazione variabile da 300 a 400 mg/I/ml; i parametri saranno definiti in base al tipo di patologia sospettata ed al peso corporeo del paziente.

Per adattare l'indagine alle variazioni emodinamiche determinate dal ciclo cardiaco di ciascun individuo, è necessario utilizzare tecniche di monitoraggio del bolo.

Le lesioni sono meglio riconosciute nella cosiddetta "fase pancreatica", che si verifica dopo 30-50 secondi dall'inizio dell'iniezione del mezzo di contrasto endovena o a circa 20-23 secondi dopo il raggiungimento di una "soglia aortica" di 100-120 U.H. (1).

La cospicuità delle masse sarà tanto maggiore quanto più elevati saranno la concentrazione di iodio e la velocità del flusso del mezzo di contrasto (2).

Le attrezzature più moderne, dotate di detettori da 64 a 128 strati, permettono immagini volumetriche con collimazioni sottili (0.625-1.25 mm), dimostrando non solo le lesioni pancreatiche, ma visualizzando anche le strutture vascolari, gli organi circostanti e la loro eventuale infiltrazione.

L'acquisizione volumetrica con voxel isotropico consente inoltre ricostruzioni MPR (*Multipplanar Reconstruction*) anche CPR (*Curved Planar Reconstruction*) ed altre riformattazioni con tecnica VR (*Volume Rendering*), MIP (*Maximum Intensity Projection*) o Min IP (*Minimum Intensity Projection*) indispensabili per la stadiazione (3,4,5).

Adenocarcinoma Duttale

L'adenocarcinoma pancreatico si manifesta principalmente come deformità massiva del profilo pancreatico, non ben delineata prima dell'iniezione del mezzo di contrasto endovena.

E' utile far bere al paziente 500-750 ml d'acqua, come mezzo di contrasto negativo, per migliorare la definizione dell'anatomia pancreatica e peripancreatica.

Circa il 60% delle lesioni si localizza nella testa del parenchima, il 15% nel corpo ed il 5% a livello della coda; il 20% può presentare invasione estesa del parenchima pancreatico (6).

La stadiazione loco-regionale dell'adenocarcinoma pancreatico è correlata soprattutto al sito d'origine.

Le lesioni del versante anteriore della testa pancreatica possono infiltrare le strutture gastroduodenali e l'arteria epatica comune.

Le lesioni del versante posteriore della testa coinvolgono soprattutto la vena porta, le vene mesenteriche e l'arteria mesenterica superiore.

I tumori del processo uncinato aggrediscono le arterie pancreaticoduodenali inferiori, l'arteria e la vena mesenterica superiore, con estensione al mesentere.

Le neoplasie del corpo tendono ad infiltrare il tripode celiaco e la vena porta, mentre quelle della coda determinano *encasement* dei vasi splenici, aggredendo gli organi contigui (stomaco, surrene e milza).

Prima dell'iniezione di mezzo di contrasto endovena, la lesione è poco definita, mentre in "fase pancreatica" l'adenocarcinoma appare prevalentemente ipodenso, a contorni sfumati e con minore cospicuità in "fase portale"; non presenta quasi mai calcificazioni (7).

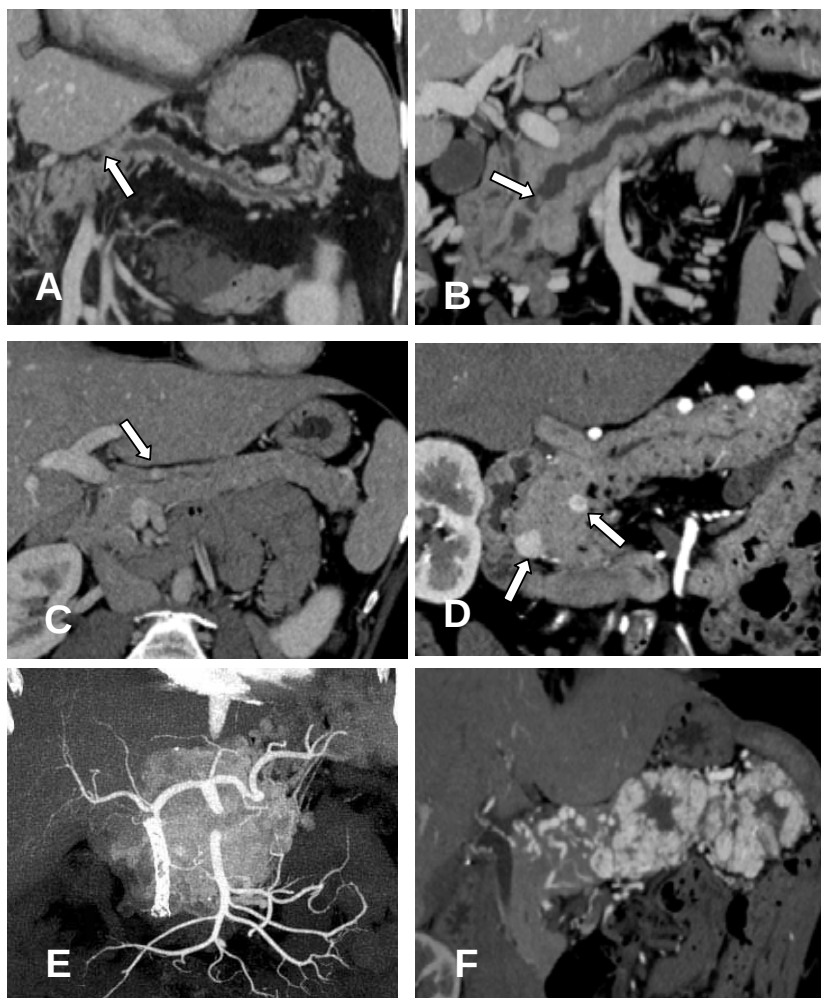
La TC multistrato permette oggi anche studi perfusionali, che hanno dimostrato come la neoangiogenesi risulta tanto più ridotta, quanto più elevata è la malignità della lesione.

Se di ridotte dimensioni, è circondato da parenchima normale e comunque determina, in molti casi, dilatazione del dotto di Wirsung, con atrofia del parenchima a monte della lesione; quando coinvolge la testa pancreatica si manifesta spesso ittero per ostruzione della via biliare principale e le ricostruzioni in fase portale, con MIP, dimostrano con precisione il livello di ostruzione (8).

In rari casi, se < 2 cm, può essere intuibile solo nelle riformattazioni curvilinee dell'ostruzione del dotto di Wirsung (Figura 1A); in questi pazienti serve valorizzare i segni secondari, quali la presenza di atrofia parenchimale o l'ingrossamento della struttura pancreatica (9).

Nelle lesioni più voluminose, il tessuto adiposo peripancreatico risulta spesso sfumato e striato per infiltrazione anche precoce del versante retro peritoneale con caratteristica desmoplasia.

Figura 1 (A, B, C, D, E, F)



Neoplasia isodensa dell'istmo pancreatico (freccia) con dilatazione del Wirsung a monte (A).

Nodulo parietale (freccia) all'interno del dotto principale in paziente con IPMN del dotto principale (B).

Insulinoma (freccia) adiacente al dotto pancreatico principale (C).

Duplice neoplasia endocrina ipervascolarizzata (freccie) della testa pancreatica (D).

Voluminosa neoplasia endocrina non-funzionante, ipervascolarizzata. E' presente uno Stent metallico nella via biliare principale (E).

Metastasi del corpo e della coda pancreatici da adenocarcinoma del rene (F).

La TC in fase portale riconosce le lesioni metastatiche epatiche abitualmente come aree ipodense a contorni sfumati.

L'eventuale invasione mesenterica, con carcinosi peritoneale, è talora apprezzabile per la presenza di falde ascitiche che possono essere di minime dimensioni. E' considerata T4 l'infiltrazione dello stomaco, della milza e del colon contigui, del tripode celiaco, dell'arteria epatica e/o mesenterica superiore (10).

Sono definite non resecabili le neoplasie con metastasi epatiche e/o polmonari, o con infiltrazione del retro peritoneo e/o dei linfonodi lombo aortici (M1) (8).

Riconoscere l'eventuale infiltrazione della vena porta e della vena mesenterica superiore è cruciale per le possibilità di un intervento chirurgico; infatti, è prevista la possibilità di resezione della vena porta e/o della vena mesenterica, qualora infiltrate.

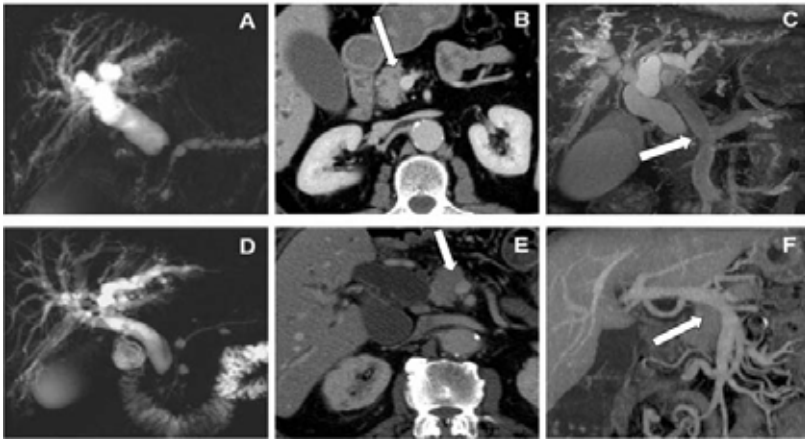
Esiste un ampio consenso sul fatto che la duodenocefalo-pancreasectomia (DCP) con resezione e ricostruzione della vena è la procedura standard per il CP che interessa il tronco mesenterico portale, a patto che siano disponibili per la ricostruzione il tronco venoso a monte ed a valle, che il tumore non coinvolga l'arteria mesenterica superiore o l'arteria epatica e che la procedura sia mirata ad ottenere una resezione R0 o R1 (11).

Lo studio del coinvolgimento delle strutture venose utilizza, come variante, il criterio del riconoscimento, prevalentemente sul piano assiale, dell'infiltrazione delle pareti della struttura venosa rispetto alla neoplasia, infatti, la probabilità di resecare la lesione è compresa tra il 97% ed il 100%, qualora i piani adiposi siano conservati, si riduce al 60% nei casi in cui l'infiltrazione sia compresa tra i 90° ed i 180°, scende al 20% qualora l'infiltrazione superi i 180°. Quando l'infiltrazione supera i 270°, il tumore non è abitualmente resecabile (12) (Figure 2 e 3).

Sono stati descritti due segni molto utili per valutare l'infiltrazione venosa quali il *teardrop sign* o deformazione "a goccia" della struttura venosa (Figura 3A) o, nei casi d'infiltrazione della vena mesenterica, la presenza di vene pancreaticoduodenali dilatate.

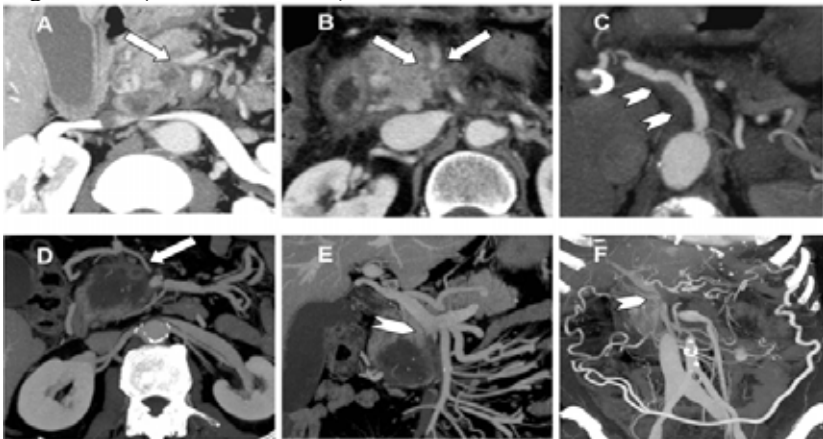
E' infine possibile diagnosticare, sulla base dei circoli venosi collaterali, un'ipertensione portale distrettuale da ostruzione della vena splenica.

Figura 2 (A, B, C, D, E, F)



Neoplasia cefalo pancreatica (A) infiltrante la vena mesenterica superiore per 90° della sua circonferenza (freccia) (B) in corrispondenza del confluente mesenterico portale (freccia) (C). Adenocarcinoma cefalo pancreatico (D) infiltrante la vena mesenterica superiore per circa 180° della sua circonferenza (freccia) (E) in corrispondenza del confluente mesenterico portale (freccia) (F).

Figura 3 (A, B, C, D, E, F)



Infiltrazione *teardrop* (freccia) della vena mesenterica superiore (A). Infiltrazione maggiore di 270° (frecce) della vena mesenterica superiore (B). Infiltrazione dell'arteria epatica comune (frecce) con *encasement* del vaso (C). Trombosi neoplastica (frecce) della vena mesenterica superiore a monte del confluente mesenterico portale (D, E). Infiltrazione maggiore di 270° (frecce) del confluente mesenterico portale. Sono evidenti i circoli collaterali mesenterici (F).

Si definisce resecabile un CP quando non ci sono metastasi a distanza, non c'è evidenza di coinvolgimento (contatto, distorsione, trombosi neoplastica, deformazione) del tronco mesenterico portale, è rilevabile un piano grassoso attorno all'asse celiaco, all'arteria epatica ed all'arteria mesenterica superiore.

Si definisce *borderline* resecabile un CP quando non ci sono metastasi a distanza, c'è un coinvolgimento del tronco mesenterico portale (ma è presente un sufficiente tratto venoso libero a monte ed a valle per la ricostruzione) e/o un coinvolgimento dell'arteria gastroduodenale fino a stretto contatto con l'arteria epatica, e/o un contatto del tumore con l'arteria mesenterica superiore per non più di 180°.

Si definisce localmente avanzato un CP quando non ci sono metastasi a distanza, ma c'è un coinvolgimento del tripode celiaco e/o dell'arteria mesenterica superiore > 180°, e/o del tronco mesenterico portale senza possibilità di ricostruzione (13).

Neoplasie Cistiche

Le neoplasie cistiche comprendono il cistoadenoma sieroso microcistico, il tumore cistico mucinoso, il tumore intraduttale papillare mucinoso ed il cosiddetto tumore solido pseudopapillare; rare sono le neoplasie endocrine cistiche, le metastasi cistiche, i teratomi cistici ed i linfangiomi (14,15).

Gli adenomi sierosi microcistici prevalgono nel sesso femminile (80-90%) intorno ai 60-70 anni d'età e dimostrano alla TC aspetto lobulato, densità ridotta, anche nelle immagini prima dell'iniezione di mezzo di contrasto endovena, per lo più < 6 cm ma con dimensioni che possono superare i 12 cm; nel 20% dei casi sono presenti calcificazioni che si situano al centro della massa, con aspetto stellato da cicatrice centrale (16). L'iniezione di mezzo di contrasto endovena determina iperdensità delle sepimentazioni fibrose e pertanto l'adenoma sieroso microcistico in fase arteriosa risulta iperdenso.

E' tipico quando dimostra il cosiddetto aspetto "ad alveare" per setti fibrosi molto densi che lo intersecano, mentre la diagnosi differenziale è molto più difficile, talora impossibile, quando si presenta con densità fluida ed una morfologia oligocistica e macrocistica prevalente nel sesso maschile (17).

I tumori cistici mucinosi del pancreas, che sono pressoché esclusivi del sesso femminile, prevalgono nella coda e nel corpo del parenchima, comunicano eccezionalmente con il dotto principale,

sono discretamente rari e richiedono una diagnosi precisa, dal momento che possono evolvere in cistoadenocarcinomi mucinosi.

La resezione guarisce i pazienti con cistoadenoma mucinoso benigno o *borderline*, mentre in caso di trasformazione maligna la sopravvivenza a lungo termine diminuisce drasticamente: 50-75% dei casi (18). Le lesioni cistiche sono poco definite prima dell'iniezione di mezzo di contrasto endovenoso, risultano ipodense in "fase pancreatica" e circondate da parenchima pancreatico normale con orletto capsulare più denso. Generalmente ben circoscritti, possono presentare calcificazioni curvilinee periferiche, le quali, anche se piuttosto rare (20% dei casi), sono sospette per malignità (6). In fase contrastografica presentano sepimenti, o piccole cisti intramurali, piuttosto caratteristici. Si possono associare, a monte delle lesioni, segni da pancreatite cronica con atrofia parenchimale, dilatazione del dotto di Wirsung ed aree di ridotta densità.

La lesione denominata IPMN, o tumore intraduttale papillare mucinoso, origina dall'epitelio del dotto pancreatico principale (lesione del dotto principale), dalle sue ramificazioni (lesione di tipo periferico) o da entrambe (forme miste); la neoplasia è stata riconosciuta nel 1982 e definitivamente classificata dal WHO nel 1996 (19) (vedi cap. 2, Tabella 1). Predilige il sesso maschile e si può manifestare con dolore addominale nel 30-80% dei pazienti. Presenta aggressività variabile, potendo variare dall'adenoma al carcinoma e la produzione di muco determina la dilatazione del sistema duttale con *pattern* papillare delle localizzazioni neoplastiche intraluminali. La localizzazione periferica più tipica della neoplasia è nel processo uncinato ed in questi casi il dotto pancreatico principale può risultare poco dilatato.

Nelle ricostruzioni multiplanari e soprattutto in quelle curvilinee è possibile dimostrare la comunicazione tra le lesioni ed il dotto principale, che risulta segno fondamentale per la diagnosi; abitualmente non sono presenti calcificazioni e non sono riconoscibili stenosi, che sono più tipiche della flogosi cronica (20).

Le forme della via principale dimostrano dilatazione diffusa del dotto, nel quale possono essere presenti difetti parietali determinati sia da muco, sia da lesioni papillari (Figura 1B). La TC in fase portale dimostra dilatazione del dotto principale, rilevando iperdensità nei noduli parietali quando non costituiti da muco e dimostrando il segno della protrusione della papilla nel lume duodenale, considerato patognomonico (21).

Neoplasia Solida Pseudopapillare

E' considerata variante rara di neoplasia pancreatica e si manifesta quasi esclusivamente in giovani donne, intorno a 20-30 anni; spesso asintomatica e riconosciuta occasionalmente, cresce lentamente, dimostrando in rari casi malignità di medio grado, con metastasi epatiche (22,23).

Alla TC, le lesioni sono piuttosto voluminose, talora cistiche o parzialmente solide e bene capsulate.

Nella neoplasia cistica solida, il versante solido è prevalentemente periferico, con aree centrali anche emorragiche e di aspetto iperdenso, dopo mezzo di contrasto endovena, anche della capsula periferica.

Calcificazioni periferiche curvilinee o centrali amorfe, considerate in passato molto rare per questa neoplasia, sono state oggi descritte più frequentemente.

Tumori Pancreatici Endocrini (già trattati nel volume ad hoc: NET-GEP 2009, www.alleanzacontroilcancro.it)

Sono classificati come sindromici (40-50%) e non sindromici (50-60%).

I sindromici si caratterizzano per l'elevata produzione di ormoni in grado di provocare una sindrome clinicamente riconoscibile (insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, somatostinoma). Al momento della diagnosi, gli insulinomi presentano spesso un diametro < 2 cm, mentre gli altri tumori sindromici ed i non sindromici sono generalmente di dimensioni maggiori.

Per i sindromici è nota l'associazione con alcune sindromi note, come ad esempio MEN I, Von Hippel-Lindau e neurofibromatosi tipo I (6).

L'insulinoma è la lesione più comune e rappresenta circa il 60% dei tumori endocrini funzionanti; viene sospettato sulla base della triade di Whipple che include ipoglicemia, sintomi da ipoglicemia e risoluzione dei sintomi con la somministrazione di glucosio.

Solo il 5-10% di questi tumori è maligno, raramente cistici, possono localizzarsi in qualsiasi segmento del parenchima pancreatico ed essere multipli nella sindrome MEN I (18).

Risultano isodensi rispetto al parenchima nelle immagini prima dell'iniezione di mezzo di contrasto endovena e molto iperdensi nelle immagini in fase arteriosa per neoangiogenesi piuttosto marcata; talora possono determinare involuzione adiposa del parenchima circostante (Figura 1C).

Il gastrinoma rappresenta per frequenza la seconda neoplasia funzionante e comprende circa il 20% di tutti i tumori endocrini sindromici.

Il gastrinoma come l'insulinoma può essere associato alla sindrome MEN I nella quale risulta spesso multifocale; generalmente piccolo è localizzabile nel cosiddetto "triangolo del gastrinoma" soprattutto nella parete duodenale.

Nelle immagini pre-contrasto la lesione è poco riconoscibile, mentre durante l'iniezione di mezzo di contrasto, sia in fase arteriosa sia in fase portale, il comportamento densitometrico può risultare variabile: ipervascolare o ipovascolare, ma con orletto iperdenso in fase tardiva, considerato più tipico.

Il glucagonoma, che presenta la cosiddetta sindrome 4D (dermatosi, diarrea, depressione e trombosi venosa profonda), risulta di dimensioni un po' più elevate, intorno ai 4-6 cm e con prevalente ipervascularizzazione in fase arteriosa (18).

Il vipoma, responsabile della sindrome di Werner-Morrison, caratterizzata da diarrea acquosa, ipokaliemia e acloridria, rivela *imaging* molto variabile come il somatostatinoma, che rappresenta meno dell'1% dei tumori endocrini funzionanti; produce una quantità elevata di Somatostatina, che inibisce molti altri ormoni provocando diabete mellito, colelitiasi, perdita di peso e ipocloridria.

I tumori non sindromici generalmente secernono una ridotta quantità di ormoni e per questo sono clinicamente silenti, a meno che non determinino effetto massa o metastasi (18).

La TC può evidenziare quadri ipovascolari o ipervascularizzati e comunque tutte le lesioni endocrine pancreatiche sono meglio riconosciute nell'acquisizione bifasica, tipo pancreatico, utilizzando collimazione sottile, isotropica (Figura 1D, E).

La sensibilità della metodica per questa patologia è variabile ed è compresa tra 71% e 82% se le indagini sono eseguite con macchine dotate di multidetettore.

Neoplasie Rare

Tra tutti i tumori rari, il più comune è il carcinoma acinare, di natura epiteliale, responsabile della sindrome di Weber-Christian da iperproduzione di lipasi.

Può presentare dimensioni ridotte, apparendo esofitico, a contorni relativamente netti e discretamente vascularizzato in fase pancreaticata,

oppure più voluminoso, di cospicue dimensioni, anche per alterazioni necrotiche (6).

Molto più raro è il pancreatoblastoma, che predilige l'età infantile ed il sesso maschile, dimostrando dimensioni cospicue e morfologia circoscritta e capsulata, con quadro ipervascolare.

Le metastasi pancreatiche singole o multiple originano principalmente da neoplasie del rene, del polmone, della mammella, del colon e da forme linfomatose; la maggior parte risulta ipodensa in fase pancreatica, talora cistiche e con cercine denso periferico, mentre quelle da melanoma o da carcinoma renale sono ipervascularizzate in fase pancreatica, indistinguibili dai tumori endocrini (Figura 1F) (6).

Infine, può essere localizzato al pancreas il linfoma, che risulta in forme rare extranodali; può interessare un'area limitata del pancreas, ma per lo più è evidente in tutto il parenchima, potendo confondersi in fase contrastografica con la pancreatite cronica autoimmune diffusa.

RM

L'indagine RM con l'avvento di nuovi *hardware* (1.5-3 Tesla) e di bobine *phased-array* e del *parallel imaging* dimostra maggiore utilità nello studio della patologia pancreatica.

La multiparametricità e la multiplanarietà della metodica consentono l'uso di numerose sequenze d'impulsi e permette, soprattutto con i gradienti di elevata intensità, l'acquisizione in apnea delle immagini sia senza sia con mezzo di contrasto.

Sono considerate particolarmente utili le sequenze 3D T1 pesate dopo iniezione di mezzo di contrasto paramagnetico e con saturazione del segnale del tessuto adiposo come pure le sequenze SPGR (*Spoiled Gradient Recalled*), fondamentali per l'acquisizione angiografica sia arteriosa sia venosa da ricostruire come *post-processing* nelle *workstation* dotate di programmi dedicati (MIP, VR e MPR) (18).

Inoltre, sono possibili valutazioni precise delle strutture duttali biliari e pancreatiche (MRCP) (*Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography*), con sequenze dedicate denominate SSFSE (*Single Shot Fast Spin Echo*) e HASTE (*Half Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo*); il mezzo di contrasto superparamagnetico per via orale, favorisce la visualizzazione della funzionalità pancreatica durante le indagini con gli stimoli con secretina, perché sottrae il segnale elevato del lume duodenale.

Sono disponibili numerosi mezzi di contrasto paramagnetici, per via endovenosa, in parte anche epatospecifici e quindi utili in fase tardiva

per dimostrare eventuali metastasi epatiche e direttamente le vie biliari, dal momento che sono escreti nell'albero biliare in percentuale variabile dal 5% al 20%. Alcuni mezzi di contrasto a base di manganese e ferro, per il loro tropismo epatocellulare e per le cellule di Kupfer, contribuiscono a rendere cospicue eventuali lesioni epatiche (24).

Recenti acquisizioni utilizzano anche in ambito addominale il fenomeno della DWI (*Diffusion-Weighted Imaging*): queste esperienze costituiscono la frontiera più avanzata dell'*imaging* per individuare o caratterizzare le lesioni solide e cistiche del pancreas (25).

Sono possibili valutazioni sia quantitative sia qualitative.

L'uso di valori di *b-value* fra 500 e 1.000 aiuta a riconoscere con precisione le lesioni che presentano restrizione della diffusione.

Più complesse sono le valutazioni quantitative, che dovrebbero utilizzare l'ADC-map (*Apparent Diffusion Coefficient*), ma per questo tipo di valutazione vi sono moltissime varianti che rendono complesse le valutazioni (26,27).

Adenocarcinoma Duttale

L'adenocarcinoma pancreatico per la sua caratteristica desmoplasia e per la necrosi risulta tipicamente ipointenso rispetto al parenchima normale nelle immagini T1 pesate sia con saturazione del segnale del tessuto adiposo, sia nelle immagini dopo iniezione di mezzo di contrasto endovena, con maggiore cospicuità in fase pancreatica (28). Alcune neoplasie di piccole dimensioni possono dimostrare *enhancement* periferico ed il parenchima pancreatico a monte della lesione neoplastica è ipointenso nelle immagini T1 pesate se si associa a pancreatite cronica.

La tecnica MRCP mostra le vie biliari ed il dotto pancreatico ed è considerato patognomonico dell'adenocarcinoma il segno del cosiddetto "doppio dotto", mentre il cosiddetto "dotto penetrante" è considerato più tipico della pancreatite cronica (6).

Le immagini dopo iniezione di mezzo di contrasto paramagnetico possono essere acquisite in apnea con sequenze 3D T1 pesate e con saturazione del segnale del tessuto adiposo, evidenziando le strutture arteriose e venose, con valutazione molto precisa dell'estensione e della resecabilità della neoplasia; risulta pertanto molto utile ricostruire dalle acquisizioni volumetriche immagini delle strutture parenchimali e vasali, utilizzando gli algoritmi MIP, MPR e VR.

Anche per l'indagine RM, le valutazioni dell'infiltrazione vasale sono quelle già descritte con la tecnica TC.

I linfonodi metastatici sono evidenziati come iperintensi dalle sequenze T2 pesate con sottrazione del segnale del tessuto adiposo; il criterio discriminante per le dimensioni rimane quello del cm, come in altri distretti anatomici (6).

La RM è inoltre in grado di evidenziare le metastasi epatiche, che risulteranno ipointense nelle sequenze T1 pesate e lievemente iperintense in quelle T2 pesate; nelle immagini con acquisizione angiografica possono dimostrare un lieve *enhancement* peritumorale in fase arteriosa, apparendo successivamente ipointense in fase portale; particolarmente utile risulta la diffusione (Figura 4A, B).

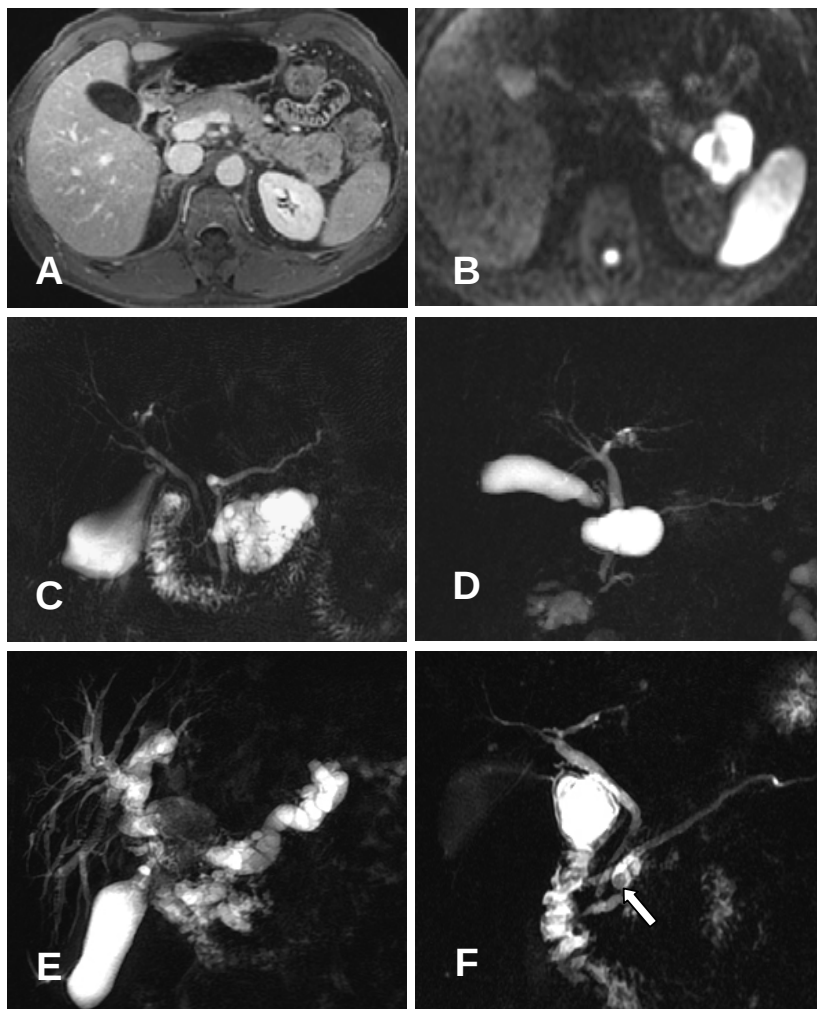
Risultati soddisfacenti si ottengono con i mezzi di contrasto epatospecifici, che sono captati dalle cellule epatiche normali, determinando maggiore cospicuità delle alterazioni neoplastiche rispetto al parenchima normale.

Per lo studio delle lesioni epatiche secondarie può essere impiegato anche il mezzo di contrasto superparamagnetico a base di ferro (USPIO) metabolizzato dalle cellule di Kupfer; nelle sequenze T2 pesate in queste immagini le lesioni si dimostrano iperintense rispetto al parenchima normale, ipointenso (6).

Una buona differenziazione tra parenchima epatico e pancreatico normale e lesioni metastatiche si può ottenere anche utilizzando il manganese, che non viene metabolizzato dalle cellule neoplastiche.

Il grado di vascolarizzazione della neoplasia rispetto al parenchima normale appare esaminabile con tecniche in perfusione che tendono a dimostrare minore vascolarizzazione nelle forme neoplastiche più indifferenziate.

Figura 4 (A, B, C, D, E, F)



Adenocarcinoma della coda pancreatica, poco demarcato nelle sequenze 3D T1 pesate, dopo iniezione di gadolinio (A), chiaramente evidente nella sequenza DWI (B).

Cistoadenoma microcistico della testa del pancreas (C).

Cistoadenoma mucinoso della testa del pancreas (D).

IPMN del dotto pancreatico principale che risulta dilatato e variamente contrastato per la presenza di mucina al suo interno (E).

IPMN del dotto di Wirsung con nodulo intralesionale (freccia) e *pancreas divisum* (F).

Lesioni Cistiche

I cistoadenomi sierosi nella variante microcistica appaiono ipointensi nelle immagini T1 pesate, con iperintensità se presenti segni di emorragia.

La componente fibrosa della lesione è anch'essa ipointensa in tutte le sequenze, come pure le calcificazioni (24).

Le neoplasie risultano invece iperintense nelle sequenze T2 pesate, con aspetto "ad alveare" molto evidente nelle immagini MRCP (29).

L'iniezione di mezzo di contrasto paramagnetico accentua l'intensità di segnale dei setti fibrosi, come pure quella della cicatrice centrale.

La RM può definire la lesione sierosa microcistica *borderline*, dal momento che questa può essere diagnosticata quando il numero di cisti presenti è > 6 e con diametro variabile da pochi mm a 2 cm (Figura 4C) (30).

Nelle forme macrocistiche ed oligocistiche le cisti sono più voluminose, raggiungendo anche diametri da 2 a 8 cm, ma in questi casi l'assenza della cicatrice centrale e dei setti fibrosi rende problematica la diagnosi differenziale, soprattutto nei casi caratterizzati da cisti unica (6).

I cistoadenomi mucinosi presentano all'indagine RM contenuto fluido, quindi iperintenso nelle sequenze T2 pesate, con intensità variabile nelle sequenze T1 pesate ed in quelle con sottrazione del segnale del tessuto adiposo in relazione al contenuto proteico della mucina (Figura 4D; Figura 5E, F).

L'iniezione di mezzo di contrasto paramagnetico delinea con più precisione le lesioni, che dimostrano orletto iperintenso, come pure eventuali sepimentazioni.

Le calcificazioni sono riconosciute come ipointense sia nelle immagini T1 sia T2 pesate, mentre la componente cistica è dimostrata dalle sequenze MRCP, che permettono di riconoscere i rapporti delle lesioni rispetto al dotto pancreatico principale.

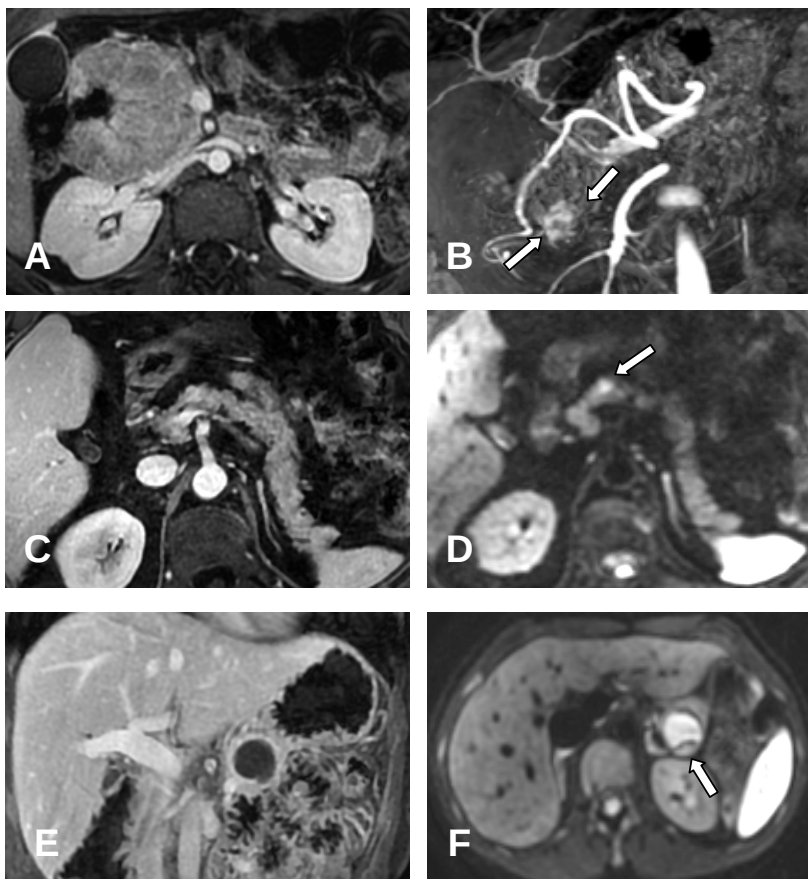
Gli IPMN (neoplasie mucinose pancreatiche intraduttali) determinano dilatazione del dotto principale o delle sue ramificazioni; le forme del dotto principale presentano maggiore possibilità di degenerazione maligna (70%) (Figure 1B e 4E) (6).

I fattori maggiormente correlati con l'eventuale malignità risultano l'età avanzata, il coinvolgimento del dotto principale, la presenza di diabete, le dimensioni > 3 cm, la presenza di lesioni multiple o di nodulazioni parietali (Figura 1B e 4F).

Gli IPMN presentano soprattutto alla MRCP dilatazione del dotto pancreatico principale o delle sue ramificazioni senza aspetti di stenosi

ed è considerata particolarmente importante la dimostrazione della comunicazione delle lesioni dei dotti secondari con il dotto principale; la semeiotica è meglio analizzabile nelle immagini MRCP ottenute con *trigger* respiratorio e ricostruzioni tridimensionali.

Figura 5 (A, B, C, D, E, F)



Voluminosa neoplasia solida pseudopapillare della testa pancreatica appoggiata alla vena mesenterica superiore (A).

Neoplasia non-funzionante ipervascolarizzata (frecche) del processo uncinato (B).

Neoplasia endocrina dell'istmo pancreatico poco evidente nelle scansioni RM standard (C); la stessa risulta evidente nelle acquisizioni DWI (D).

Cistoadenoma mucinoso del corpo pancreatico. La parete è spessa e prende contrasto (E).

La DWI rende evidente nel versante posteriore della lesione le alterazioni parietali intracistiche (F).

Il segno della “papilla protrudente”, nel lume duodenale, è evidente come nella TC ed è possibile dimostrare la presenza di materiale mucinoso e di eventuali noduli murali neoplastici intraduttali che, se intensificati dal mezzo di contrasto paramagnetico, presentano prognosi sfavorevole (Figure 1B e 4E) (6,31,32).

Le sequenze MRCP dimostrano con precisione le lesioni dei dotti periferici sia nei rapporti con il dotto principale, sia anche con il duodeno e la papilla.

L'uso della secretina può migliorare l'evidenza delle lesioni, dimostrando normalità della funzione esocrina pancreatica che, nelle alterazioni determinate dalla pancreatite cronica, risulta invece ridotta. La maggior parte delle lesioni dei dotti secondari è considerata benigna se di diametro < 3 cm, mentre elevata potenzialità maligna è prevedibile per le forme del dotto principale e quelle miste.

Le neoplasie solide pseudopapillari presentano *imaging* molto variabile, ma la RM è in grado di dimostrare sia la componente cistica, sia quella solida ed i rapporti con le strutture vascolari circostanti (Figura 5A).

Neoplasie Endocrine

L'indagine RM è considerata la più sensibile nel riconoscere piccoli tumori endocrini, soprattutto di diametro < 2 cm (Figura 5B, C, D).

Le neoplasie presentano aspetto ipointenso nelle immagini T1 pesate e lievemente iperintenso nelle T2 pesate (6,33).

L'iniezione di mezzo di contrasto paramagnetico dimostra la neoangiogenesi delle lesioni; risulteranno quindi iperintense nelle immagini T1 pesate dopo iniezione di gadolinio e con sottrazione del segnale del tessuto adiposo; l'iperintensità in fase arteriosa è tipica degli insulinomi, di alcuni gastrinomi e dei glucagonomi (Figura 4).

I gastrinomi sono riconoscibili con difficoltà non solo se sono presenti nel parenchima pancreatico, ma soprattutto se situati nelle pareti del duodeno e in corrispondenza dei dotti biliari.

Le lesioni multiple sono per lo più dei gastrinomi tipici nella sindrome MEN I.

Le lesioni endocrine non funzionanti dimostrano *imaging* molto variabile potendo, dopo iniezione di mezzo di contrasto paramagnetico, presentare aspetto iperintenso o ipointenso in relazione alla neoangiogenesi; talora le lesioni assumono dimensioni particolarmente voluminose e vengono rivelate dalle metastasi epatiche che presentano caratteristiche di segnale simili a quelle della lesione primitiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Kondo H, Kanematsu M, Goshima S, Miyoshi T, Shiratori Y, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT. MDCT of the pancreas: optimizing scanning delay with a bolus-tracking technique for pancreatic, peripancreatic vascular and hepatic contrast enhancement. *AJR* 2007; 188:751-756
2. Ma X, Setty B, Upport RN, Sahani VD. Multiple-detector computed tomographic angiography of pancreatic neoplasm for presurgical planning: comparison of low and high-concentration nonionic contrast media. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32:511-517
3. Kakira D, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima J, Asayama Y, Hirakawa M, Ishigami K, Yamaguchi K, Taketomi A, Nishihara Y, Honda H. Usefulness of long-axis and short-axis reformatted images of multidetector-row CT in evaluating T-factor of the surgically resected pancreaticobiliary malignancies. *Eur J Radiol* 2007; 63:96-104
4. Vargas R, Nino-Murgia M, Treveblood W, Jeffrey RBJ. MDCT in pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a multiphasic technique with curved reformations. *AJR* 2004; 182:419-425
5. Salles A, Nino-Murcia M, Brooke Jeffrey Jr R. CT of pancreas: minimum intensity projections. *Abdom Imaging* 2008; 33:207-213
6. Tamm EP, Bhosale PR, Lee JH. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Ultrasound, Computed Tomography and Magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MRI* 2007; 26:330-338
7. Lee JH, Yu JS, Kim H, Kim JK, Kim TH, Kim KW, Park MS, Kim JH, Kim YB, Park C. Solid pseudopapillary carcinoma of the pancreas: differentiation from benign solid pseudopapillary tumor using CT and MRI. *Clin Radiol* 2008 Sep; 63(9):1006-1014
8. Schima W, Ba-Salamah A, Kolblinger C, Kulinna-Cosentini C, Puespoek A, Gotzinger P. Pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2007; 17:638-649
9. Prockesch RW, Chow LC, Beaulieu CF, Bammer R, Jeffrey RB. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multidetector row CT: secondary signs. *Radiology* 2002; 224:764-768
10. Zamboni GA, Kruskal JB, Vollmer CM, Baptista J, Callery MP, Raptopoulos VD. Pancreatic adenocarcinoma: value of multidetector CT angiography in preoperative evaluation. *Radiology* 2007; 245:770-778
11. Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, Vollmer C Jr, Strasberg SM, Schulick RD. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1736-1744
12. Klauss M, Mohr A, Von Tengg-Kobligk H, Friess H, Singer R, Seidensticker P, Kauczor HV, Richter GM, Kauffman GW, Grentacher L.

- A new invasion score for determining the respectability of pancreatic carcinomas with contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Pancreatology* 2008; 8:204-210
13. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 16:1727-1733, 2009
 14. Chaudhari VV, Raman SS, Vuong NG, Zimmerman P, Farrell J, Reber H, Sayre J, Lu DSK. Pancreatic cystic lesions: discrimination accuracy based on clinical data and high-resolution computed tomographic features. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32:757-763
 15. Visser BC, Yeh BM, Qayyum A, Way LW, McCulloch LW, Coakley FV. Characterization of cystic pancreatic masses: relative accuracy of CT and MRI. *AJR* 2007; 189:648-656
 16. Kim SY, Lee JM, Kim SY, Shin KS, Kim YJ, An SK, Han CJ, Han JK, Choi BI. Macrocystic neoplasm of the pancreas: CT differentiation of serous oligocystic adenoma from mucinous cystadenoma and intraductal papillary mucinous tumor. *AJR* 2006; 187:1192-1198
 17. Palmowsky M, Hacke N, Satz S, Klauss M, Wentec MN, Neukamm M, Kleeff J, Hallscheidt P. Metastasis to the pancreas: characterization by morphology and contrast enhancement features on CT and MRI. *Pancreatology* 2008; 8:199-203
 18. Sidden CR, Morteale KJ. Cystic tumors of the pancreas: Ultrasound, Computed tomography and Magnetic resonance imaging feature. *Semin Ultrasound CT MRI* 2007; 28:339-356
 19. Nakagawa A, Yamaguchi T, Ohtsuka M, Ishihara T, Sudo K, Nakamura K, Hara T, Denda T, Miyazaki M. Usefulness of multidetector computed tomography for detecting protruding lesions in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in comparison with single-detector computed tomography and endoscopic ultrasonography. *Pancreas* 2009 Mar; 38(2):131-136
 20. Gupta R, Mortelè KJ, Tatli S, Girshman J, Glickman JN, Levy AD, Ertuk SM, Heffes CS, Banks PA, Silverman S. Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm: role of CT in predicting pathologic subtypes. *AJR* 2008; 191:1458-1464
 21. Takeshita K, Kutomi K, Takada K, Haruyama T, Fukuscima J, Aida R, Takada T, Furui S. Differential diagnosis of benign or malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas by multidetector row helical computed tomography: evaluation of predictive factors by logistic regression analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32:191-197
 22. Choi JY, Kim MJ, Kim JH, Kim AH, Lim JS, Oh YT, Chung JJ, Yoo HS, Lee JT, Kim KW. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: typical and atypical manifestations. *AJR* 2006; 187:178-186

23. Deng-Bin W, Qin-b W, Wei-Min C, Ke-Min C, Xia-Xing D. Imaging features of solid pseudopapillary tumor of the pancreas on multi-detector row computed tomography. *World J Gastroenterol* 2009 February 21; 15(7):829-835
24. Sahani DV, Kadavigerer, Saokar A, Del Castillo CI, Brugge WR, Hahn PF. Cystic pancreatic lesions: a simple image-based classification system for guiding management. *Radiographics* 2005; 25:1471-1484
25. Kartalis N, Lindholm TL, Aspelin P, Permert J, Albiin N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours. *Eur Radiol* 2009 Aug; 19(8):1981-90
26. Inan N, Arslan A, Akansel G, Anik Y, Demirci A. Diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *AJR* 2008; 191:1115-1121
27. Ichikawa T, Erturk SM, Motosugi U, Sou H, Lino H, Araki T, Fujii H. High value diffusion-weighted MRI for detecting pancreatic adenocarcinoma: preliminary results. *AJR* 2007; 188:409-414
28. Schima W, Ba-Salamah A, Goetzinger P, Scharitzer M, Koelblinger C. State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2007 Dec; 18(6):421-429
29. Rha SE, Jung SE, Lee KH, Mi Ku Y, Byun JY, Lee JM. CT and MR imaging findings of endocrine tumor of the pancreas according to WHO classification. *European Journal of Radiology* 2007; 62:371-377
30. Macari M, Finn EM, Bennet GL, Cho KC, Newman E, Hajdu CH, Babb JS. Differentiating pancreatic cystic neoplasm from pancreatic pseudocysts at MR imaging. Value of perceived internal debris. *Radiology* 2009; 251:77-84
31. Yamada Y, Mori H, Matsumoto S. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: correlation of helical CT and dynamic MR imaging features with pathologic findings. *Abdom Imaging* 2008; 33:474-481
32. Sahani DV, Lin DJ, Venkatesan AM, Sainani N, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Fernandez Del Castillo C. Multidisciplinary approach to diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Mar; 7(3):259-269
33. Tamm EP, Edmund Kim E, MD, MS, Chuan S Ng, MCRP, FRCR. Imaging of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin N AM* 2007; 21:409-432

6.3 Tomografia ad emissione positronica (PET)

Nel paziente con sospetta/accertata lesione pancreatica, la medicina nucleare, che studia il comportamento funzionale dei tumori mediante la PET con ^{18}F -FDG (fluorodesossiglucosio), viene utilizzata dopo la diagnostica convenzionale ed è stata applicata, fin dall'inizio (prima metà degli anni '90), anche nelle neoplasie pancreatiche, seppure con risultati non sempre univoci. Allo stato attuale, la letteratura in materia è molto limitata, rispetto a quanto viene riportato per altri tumori.

FDG è un analogo del glucosio in grado di evidenziare, in molti tumori solidi *in vivo*, la glicolisi anaerobica, che aumenta nelle cellule neoplastiche rispetto ai tessuti sani. Tale incremento è principalmente dovuto ad un aumento dei trasportatori intracellulari del glucosio e dell'attività esochinasica e questo si verifica anche nell'adenocarcinoma pancreatico (1). Allo stato attuale è anche noto, *in vitro* ma non *in vivo*, che esiste una correlazione tra entità di accumulo di FDG e proliferazione cellulare espressa come Ki-67 in questa neoplasia (2). Inoltre, un aspetto importante delle patologie in generale del pancreas è la situazione glicemica del paziente e, tra le condizioni ottimali per effettuare la PET, vi sono i valori di glicemia compresi tra 60 mg/dl e 130 mg/dl. Un lavoro non recente (3) condotto su 334 pazienti con lesioni pancreatiche ha dimostrato che valori di glicemia > 130 mg/dl riducono significativamente la sensibilità dell'esame.

Successivi lavori hanno evidenziato che l'adenocarcinoma pancreatico può presentare un accumulo di FDG più lento rispetto a quello di altre neoplasie, per le quali il *timing* per iniziare la scansione PET è a circa 45-60 min dalla somministrazione del radiofarmaco. Un lavoro preliminare su 21 pazienti (4) dimostrava l'utilità di un'acquisizione più tardiva (2 ore) delle immagini per l'evidenza di un progressivo aumento dei trasportatori del glucosio e dell'attività esochinasica. Attualmente, nella pratica clinica, l'acquisizione delle immagini PET per lo studio delle lesioni pancreatiche inizia ad almeno 1 ora e 30 minuti.

Nonostante queste problematiche, che rendono la neoplasia pancreatica "diversa" da altri tumori, la letteratura ha spesso riportato che la PET è vantaggiosa anche in questa patologia in quanto essa non si limita a studiare un distretto od un apparato, ma è in grado di acquisire immagini dal cranio agli arti inferiori e, pertanto, consente lo studio di tutti i possibili siti di malattia. La tecnologia attuale, infine, prevede l'utilizzo di apparecchiature ibride PET/TC integrate con TC

multistrato in grado di effettuare anche un'indagine radiologica diagnostica. Dati preliminari (5) dimostrano, nel tumore pancreatico, la potenzialità della PET/TC nel fornire non solo l'elemento funzionale, ma anche quello anatomico, necessario all'approccio chirurgico.

Sulla scorta delle esperienze sviluppatasi negli anni, le principali indicazioni all'utilizzo della PET con FDG sono, allo stato attuale, le seguenti:

1 *Diagnosi differenziale benigno/maligno*

2 *Stadiazione dell'adenocarcinoma*

3 *Ricerca della recidiva/ristadiazione*

1 *Diagnosi differenziale benigno/maligno*

Le indagini convenzionali, per quanto accurate, possono non essere sufficienti a porre, con certezza, una diagnosi di benignità o malignità con il rischio, per il paziente, di essere sottoposto a ripetuti esami, specie quando l'approccio invasivo non è indicato. Nella pratica clinica, la PET con FDG viene richiesta:

- nel riscontro occasionale di lesione pancreaticata con caratteristiche di possibile malignità;
- nel sospetto di lesione in uno o più episodi pregressi di pancreatite acuta o in corso di pancreatite cronica.

Nel primo caso, si pone il problema della diagnosi differenziale tra l'adenocarcinoma ed altri tipi di neoplasia, quali i tumori neuroendocrini, le metastasi, lo *pseudotumor* infiammatorio ed il linfoma non Hodgkin. La PET con FDG non ha un comportamento specifico per nessuna di queste situazioni, anche se vi sono degli elementi che possono essere di aiuto nell'interpretazione dell'*imaging*. Per esempio, è noto che i tumori neuroendocrini hanno un accumulo di FDG mediamente basso o assente e che le metastasi presentano un comportamento variabile, che dipende dall'avidità di glucosio del tumore primitivo.

Nel secondo caso, ove le casistiche riportano che fino al 10-20% dei pazienti possono sviluppare una neoplasia, la presenza di calcificazioni od alterazioni morfologiche può rendere difficile la diagnosi radiologica. D'altro canto, la PET con FDG può essere positiva in presenza di fatti infiammatori. Svariate esperienze hanno dimostrato che FDG si accumula significativamente in caso di flogosi

soprattutto acuta che, se determinata dalla neoplasia (flogosi peritumorale), può anche essere di aiuto nel migliorare la localizzazione di lesioni piccole. Questo fenomeno è dovuto a sovraespressione dei trasportatori di glucosio (6), soprattutto di tipo Glut-1, ed è anche noto che FDG si accumula nei granulociti attivati. Le pancreatiti acute possono essere fonte di falso positivo ed il dato viene anche riportato in una recente linea guida all'uso della PET/TC, prodotta dalla Società Americana di Medicina Nucleare e dell'*American College* di Radiologia (7).

La potenzialità della PET nello stabilire una diagnosi differenziale benigno/maligno può essere, quindi, limitata dalla possibile incidenza di falsi positivi e, nel contesto delle varie neoplasie, nessuna di esse esprime uno specifico accumulo di FDG. Lo stesso adenocarcinoma del pancreas può avere comportamenti estremamente variabili nell'*imaging* PET con FDG. L'adenocarcinoma pancreatico, come dimostrato anche in un recente lavoro (8), sembra avere un consumo glucidico che può essere basso, verosimilmente dipendente dal *pattern* di espressione genica della neoplasia. Tuttavia, l'utilizzo alternativo di radiofarmaci che rilevano altre vie metaboliche, quale la sintesi lipidica, non ha portato a risultati positivi. ^{11}C -acetato, espressione dell'attivazione della sintesi lipidica, presenta un elevato accumulo nel pancreas normale, ma non nella pancreatite cronica con insufficienza esocrina e nella neoplasia (9).

E' verosimile che l'introduzione di altri radiofarmaci ad uso PET porterà al miglioramento delle possibilità diagnostiche delle lesioni pancreatiche. La ^{18}F -FLT (3'-desossi-3'-(18)F-fluorotimidina) sembra essere, per esempio, quale marcatore della sintesi del DNA, più sensibile nel discriminare la neoplasia dalle lesioni benigne. Un lavoro del 2008 (10) dimostra che 10 su 10 lesioni benigne non accumulano questo analogo della timidina e che essa si localizza in 15 su 21 neoplasie maligne.

Allo stato attuale, la diagnostica PET clinica dispone di FDG. Svitati autori hanno impiegato, accanto alla lettura visiva, tecniche semi-quantitative, come il calcolo del SUV (*Standardized Uptake Value*), per migliorare la metodica. Un lavoro del 1999 (11) dimostrava che un *cut-off* di 3.0 consentirebbe di discriminare la lesione benigna da quella maligna, con valori di sensibilità e specificità della PET superiori a quelli della TC (92% e 85% rispetto a 65% e 61%). Successive esperienze (12) hanno sottolineato che anche l'impiego di queste tecniche può non essere sufficiente ai fini della diagnosi

differenziale, mentre, come vedremo parlando di stadiazione, il significato del SUV sembra essere soprattutto prognostico. Dati di letteratura recente riportano il possibile ruolo diagnostico del SUV nel paziente con sospetto IPMN (13) e nello studio delle lesioni cistiche (14). In particolare, per le IPMN, lo studio condotto su 64 pazienti mostra che un valore di $SUV > 2.5$ è altamente indicativo di tumore non benigno.

Infine, alla luce della tecnologia attuale, le preliminari esperienze con l'impiego della diagnostica integrata PET/TC con FDG (15) evidenziano che, nello studio della lesione pancreatica di dimensioni superiori a 1 cm, la metodica ha comunque un significativo valore diagnostico, considerando anche che i suoi valori di predittività positiva (83%) e negativa (82%) non differiscono sostanzialmente da quelli dell'ecografia e dell'ERCP.

2 Stadiazione dell'adenocarcinoma

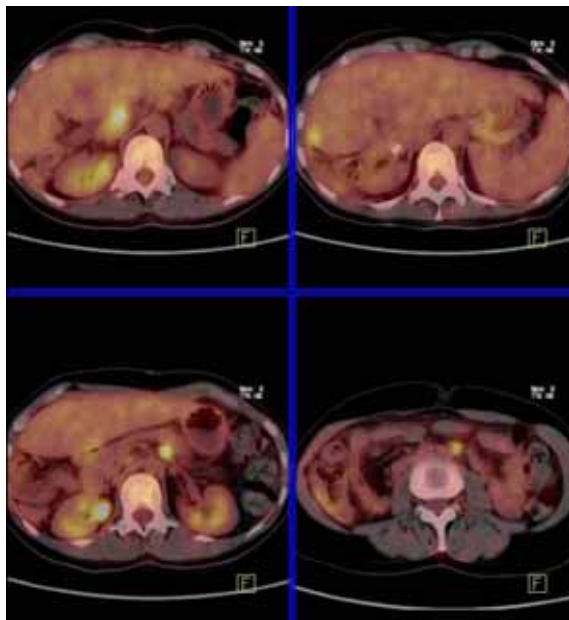
La corretta stadiazione è fondamentale ai fini delle possibilità di trattamento chirurgico che, come noto, migliora significativamente la prognosi.

Studi preliminari, con metodica PET (12), asserivano che, nei confronti della TC multistrato e dell'ecografia, la PET aveva solo una migliore accuratezza diagnostica (69%), ma che ciò non era sufficiente a determinare lo stato di malignità e decidere il trattamento chirurgico. Con i progressi della tecnologia e l'introduzione di *software* di fusione di immagini diverse, successive esperienze hanno evidenziato che è possibile migliorare i risultati dell'esame. Uno studio del 2004 (16), che valutava l'impatto della PET in fusione con la TC diagnostica, in 104 pazienti, dimostra che la fusione migliora la sensibilità dal 76.6% della TC e 84.4% della PET all'89.1% globale. Un recente lavoro del 2008 (17), impiegando strumentazione ibrida PET/TC, in 82 pazienti con malattia potenzialmente resecabile, riporta dati analoghi: la sensibilità e la specificità nella diagnosi di cancro erano dell'89% e dell'88%, rispettivamente. Gli autori, inoltre, aggiungono un elemento importante: nell'11% dei casi la metodica ha cambiato l'iter terapeutico. Numerose esperienze negli anni hanno sottolineato il ruolo della PET nell'impatto sulla gestione clinica della malattia tumorale. Nel 2008 il Registro Nazionale Oncologico Americano (NOPR) ha pubblicato (18) i dati raccolti da 22.975 studi PET, di cui quasi l'84% di PET/TC, nelle neoplasie per le quali si utilizza FDG, inclusi

2.068 tumori del pancreas, esaminandone il ruolo sul trattamento: nella stadiazione iniziale, in quasi il 40% di tutti gli studi considerati, la PET cambia il previsto iter terapeutico.

Di fatto, negli anni è maturata la coscienza che la PET con FDG ha un ruolo peculiare nella scelta della strategia terapeutica la quale, in ultima analisi, è correlata alla prognosi. Nell'ambito dell'adenocarcinoma del pancreas, ormai sappiamo (19,20) che l'entità di accumulo di FDG è inversamente correlata alla sopravvivenza: un valore di SUV molto elevato è indicativo di prognosi sfavorevole. Infine, non bisogna dimenticare che la PET, a prescindere dalla sua integrazione con la TC, ha il vantaggio di essere una tecnica di diagnosi che consente scansioni sufficienti a localizzare la malattia non solo locale. Nel lavoro citato precedentemente con apparecchio PET/TC (17) si dimostra una sensibilità nel diagnosticare la malattia metastatica pari all'87%. Secondo una precedente casistica su 231 lesioni pancreatiche (21), la PET localizza la metastasi nel 40% dei pazienti con lesioni maligne, evitando la chirurgia ed indirizzando a trattamenti alternativi. La valutazione della metastasi epatica, con studio PET è stata anche confrontata con la RM (22): gli autori riportano che la sensibilità della RM (96.6%) non è significativamente diversa da quella della PET (93.3%) e che il valore aggiuntivo della PET è quello di dare anche informazioni sulla presenza di metastasi a distanza. Pressoché tutta la letteratura, compresa quella citata in questo capitolo, sottolinea la superiorità della PET nel localizzare la malattia metastatica, con il limite, come tutte le metodiche non invasive, della possibile negatività per la micrometastasi linfonodale.

Figura 1 Immagini PET/TC: neoplasia della testa pancreatica con metastasi epatica e linfonodali



3 Ricerca della recidiva/ristadiatione

Nello studio della recidiva locale e della ristadiatione nel paziente che, dopo terapia, sviluppa una clinica sospetta per ripresa di malattia o presenta un aumento dei marcatori tumorali, la PET con FDG è considerata ormai l'indagine di scelta in moltissime neoplasie, verosimilmente anche per le crescenti possibilità di trattamento. Secondo le casistiche del NOPR (18), essa cambia il piano di terapia in oltre il 30% dei pazienti. Prendendo in considerazione l'adenocarcinoma del pancreas, le possibilità di terapia della recidiva sono attualmente molto limitate. L'introduzione delle tecniche ibride PET/TC sta portando i primi risultati del suo impiego anche in questa applicazione. Un recente lavoro (23), presentato al Congresso Americano della Società di Medicina Nucleare del 2008, dimostra il valore aggiuntivo della PET/TC, impiegata con TC diagnostica, rispetto alla sola TC diagnostica, in 29 pazienti con pregresso adenocarcinoma del pancreas.

Un lavoro recentissimo dimostra un significativo anticipo della diagnosi di recidiva dopo chirurgia resettiva in 28 su 63 pazienti in cui la TC risultava ancora negativa o non diagnostica, oltre a diagnosticare 2 carcinomi extrapancreatici suscettibili di resezione (24).

Un lavoro del 2005 (25) evidenziava che la metodica è anche di impatto in termini di costo/beneficio e che cambia il successivo iter terapeutico nel 16% dei casi. Un altro lavoro nello stesso anno (26), che metteva a confronto la PET con TC ed RM evidenziava che essa è superiore nel localizzare la recidiva sia locale sia extra-addominale.

Figura 2 Immagini PET/TC in fusione con TC con contrasto: recidiva locale e metastasi epatica non evidente alla TC diagnostica



Allo stato attuale, l'impiego della PET nella ristadiatione è ancora poco diffuso. Nel 2007 il NOPR (27) inseriva il cancro del pancreas tra le indicazioni da considerarsi prioritarie nell'ambito della diagnosi e della stadiazione, ma non nello studio della recidiva. E' verosimile che quest'ultima applicazione, seppure promettente, necessiti anche dell'avanzamento delle prospettive terapeutiche per divenire di routine clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Higashi T, Tamaki N, Torizuka T, Nakamoto Y, Sakahara H, Rimura T, Honda T, Inokuma T, Katsushima S, Ohshio G, Imamura M, Konishi J. FDG uptake, GLUT-1 Glucose Transporter and Cellularity in Human Pancreatic Tumors. *J Nucl Med* 1998; 39:1727-1735
2. Buck AC, Schirrmeister HH, Guhlmann CA, Diederichs CG, Shen C, Buchmann I, Kotzerke J, Birk D, Mattfeldt T, Reske SN. Ki-67 Immunostaining in Pancreatic Cancer and Chronic Active Pancreatitis: Does In Vivo FDG Uptake Correlate with Proliferative Activity? *J Nucl Med* 2001; 42:721-725
3. Diederichs CG, Staib L, Glatting G, Beger HG, Reske N. FDG PET: Elevated Plasma Glucose Reduces Both Uptake and Detection Rate of Pancreatic Malignancies. *J Nucl Med* 1998; 39:1030-1033
4. Higashi T, Tsuneo S, Nakamoto Y, Ishimori T, Mamede MH, Wada M, Doi R, Hosotani R, Imamura M, Konishi J. Relationship Between Retention Index in Dual-Phase ^{18}F -FDG PET, and Hexokinase-II and Glucose Transporter-1 Expression in Pancreatic Cancer. *J Nucl Med* 2002; 43:173-180
5. Strobel K, Heinrich S, Bhure U, Soyka J, Veit-Haibach, Pestalozzi BC, Clavien PA, Hany TF. Contrast-Enhanced ^{18}F -FDG PET/CT: 1-Stop-Shop Imaging for Assessing the Resectability of Pancreatic Cancer. *J Nucl Med* 2008; 49:1408-1413
6. Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, Kanegae K, Zhao S, Hikosaka K, Hosokawa M, Kohanawa M, Tamaki N. FDG Uptake and Glucose Transporter Subtype Expressions in Experimental Tumor and Inflammation Models. *J Nucl Med* 2001; 42:1551-1555
7. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, Townsend DW, Berland LL, Parker JA, Hubner K, Stabin MG, Zubal G, Kachelriess M, Cronin V, Holbrook S. Procedure Guideline for Tumor Imaging with ^{18}F -FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 2008; 47:885-895
8. von Forstner C, Egberts, JH, Ammerpohl O, Niedzielska D, Buchert R, Mikecz P, Schimacher U, Peldschus K, Adam G, Pilarsky C, Grutzmann R, Kalthoff H, Henze E, Brenner W. Gene Expression Patterns and Tumor Uptake of ^{18}F -FDG, ^{18}F -FLT, and ^{18}F -FEC in PET/MRI of an Orthotopic Mouse Xenotransplantation Model of Pancreatic Cancer. *J Nucl Med* 2008; 49:1362-1370
9. Shreve PD, Gross MD. Imaging of the Pancreas and Related Diseases with PET Carbon-11-acetate. *J Nucl Med* 1997; 38:1305-1310
10. Herrmann K, Eckel F, Schmidt S, Scheidhauer K, Krause BJ, Kleeff J, Schhuster T, Wester HJ, Friess H, Schmid RM, Schwaiger M, Buck AK. In Vivo Characterization of Proliferation for Discriminating Cancer from Pancreatic Pseudotumors. *J Nucl Med* 2008; 49:1437-1444

11. Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, Pinson CW, Wright JK, Beauchamp RD, Shyr Y, Leach SD. Optimal Interpretation of FDG PET in the Diagnosis, Staging and Management of Pancreatic Carcinoma. *J Nucl Med* 1999; 40:1784-1791
12. Sendler A, Avril N, Helmberger H, Stollfuß J, Weber W, Bengel F, Schwaiger M, Roder JD, Siewert JR. Preoperative Evaluation of Pancreatic Masses with Positron Emission Tomography Using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose: Diagnostic Limitations. *World J Surg* 2000; 24:1121-1129
13. Sperti C, Bissoli S, Pasquali C, Frison L, Liessi G, Chierichetti F, Pedrazzoli S. 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Enhances Computed Tomography Diagnosis of Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg* 2007; 246:932-939
14. Sperti C, Pasquali C, Decet G, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiating malignant from benign pancreatic cysts: a prospective study. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:22-29
15. Shick V, Franzius C, Beyna T, Oei ML, Schnekenburger J, Weckesser M, Domschke W, Schober O, Heindel W, Pohle T, Juergens KU. Diagnostic impact of 18F-FDG PET-CT evaluating solid pancreatic lesions versus endosonography, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography with intraductal ultrasonography and abdominal ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:1775-1785
16. Lemke AJ, Niehues SM, Hosten N, Amthauer H, Boehmig M, Stroszczynski C, Rohlfing T, Rosewicz S, Felix R. Retrospective Digital Image Fusion of Multidetector CT and 18F-FDG PET: Clinical Value in Pancreatic Lesions-A Prospective Study with 104 Patients. *J Nucl Med* 2004; 45:1279-1286
17. Farma JM, Santillan AA, Melis M, Walters J, Belinc D, Chen DT, Eikman EA, Malafa M. PET/CT Fusion Scan Enhances CT Staging in Patients with Pancreatic Neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2465-71
18. Hillner BE, Siegel BA, Liu D, Shields AF, Gareen IF, Hanna L, Stine SH, Coleman RE. Impact of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography (PET) Alone on Expected Management of Patients With Cancer: Initial Results From the National Oncologic PET Registry. *J Clin Oncol* 2008; 26:2155-2161
19. Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Ferronato A, Decet G, Pedrazzoli S. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting survival of patients with pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003 Dec; 7(8):953-9
20. Pasquali C, Sperti C, Lunardi C, Scappin S, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose

- in gastro-entero-pancreatic tumors: diagnostic role and prognostic implications. *Tumori* 2005 May-Jun; 4(3):S68-71
21. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Fujimoto K, Doi R, Imamura M, Konishi J. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) - usefulness and limitations in "clinical reality". *Ann Nucl Med* 2003 Jun; 17(4):261-79
 22. Sahani DV, Kalva SP, Fischman AJ, Kadavigere R, Blake M, Hahn PF, Saini S. Detection of Liver Metastases from Adenocarcinoma of the Colon and Pancreas: Comparison of Mangafodipir Trisodium-Enhanced Liver MRI and Whole-Body FDG PET. *AJR* 2005; 185:239-246
 23. Moroni E, Chin C, Simpson W, Kim J, Heiba S, Machac J, Kostakoglu L. The incremental value of high dose contrast enhanced CT with dual phase helical CT (DPCT) to FDG PET/CT recurrent pancreatic carcinoma (PC). *J Nucl Med* 2008; 49(suppl 1):349P
 24. Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. Tumor relapse after pancreatic cancer resection is detected earlier by 18-FDG PET than by CT. *J Gastrointestinal Surgery* 2010 Jan; 14(1):131-40
 25. Heinrich S, Goerres GW, Schafer M, Clavien PA. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005; 242(2):235-243
 26. Ruf J, Lopez Hanninen E, Oettle H, Plotkin M, Pelzer U, Stroszczynski C. Detection of recurrent pancreatic cancer: comparison of FDG-PET PET with CT/MRI. *Pancreatology* 2005; 5(2-3):266-272
 27. Hillner BE, Liu D, Coleman RE, Shields AF, Gareen IF, Hanna L, Stine SH, Siegel BA. The National Oncologic PET Registry (NOPR): Design and Analysis Plan. *J Nucl Med* 2007; 48:1901-1908

6.4 Ecoendoscopia (EUS)

L'ecoendoscopia (*Endoscopic UltraSonography*, EUS) pancreatica è una tecnica ben integrata nella pratica clinica ospedaliera. La sua alta accuratezza nella diagnosi e nella stadiazione di numerose patologie è data sia dalla possibilità di ottenere immagini ecografiche ad alta definizione (1,2) sia dalla capacità di ottenere prelievi di tessuto (*Fine Needle Aspiration* FNA).

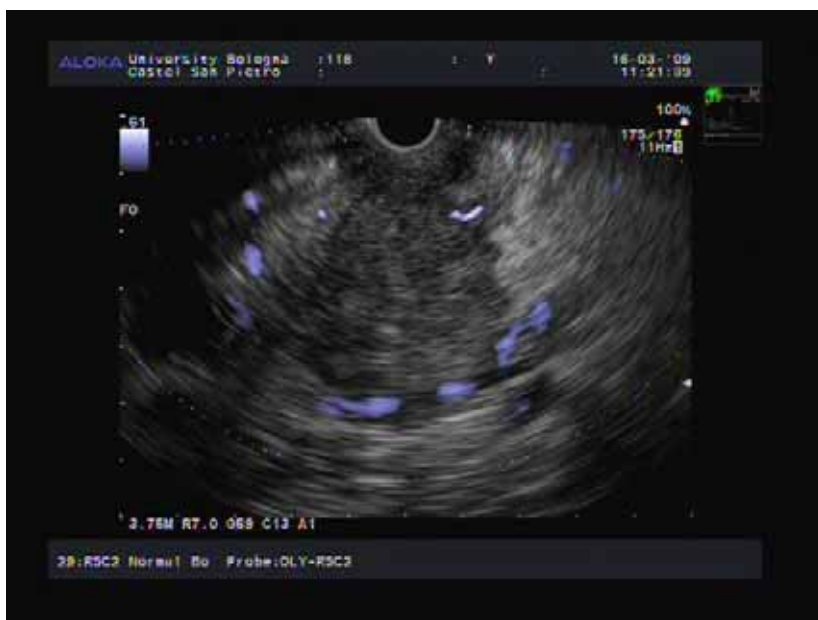
Fin dal primo studio pubblicato nel 1992 (3), l'EUS-FNA si è dimostrata una tecnica indispensabile per la sua capacità di ottenere in modo sicuro campioni tissutali della maggior parte delle lesioni che possono essere studiate con EUS (4). Negli anni recenti, alcuni autori hanno sottolineato le applicazioni cliniche dell'ecoendoscopia convalidando il suo utilizzo in molti algoritmi diagnostici e terapeutici e dimostrando la sua efficacia nel modificare l'esito delle cure (5,6).

L'attrezzatura consiste in uno speciale endoscopio, sulla cui punta è montato un trasduttore ecografico ad alta frequenza. Gli ecoendoscopi radiali sono deputati ad esplorazioni diagnostiche in quanto riproducono l'anatomia in scansioni di 360° perpendicolari all'asse longitudinale dello strumento (simili alle scansioni assiali TC). Gli strumenti a scansione settoriale, chiamati anche ecoendoscopi lineari, sono utilizzati prevalentemente per la FNA. Questi, infatti, producendo una scansione parallela all'asse longitudinale dello strumento ottengono la visualizzazione in tempo reale dell'ago e permettono la puntura accurata della lesione bersaglio. Le indicazioni principali dell'utilizzo dell'ecoendoscopia nello studio dell'area pancreatobiliare (7) derivano dalla possibilità di ottenere immagini ad alta definizione della parete intestinale (8) e degli organi ad essa adiacenti.

Al paziente sottoposto ad indagine ecoendoscopica solitamente viene somministrata una sedazione cosciente con Meperidina e Midazolam. La prima indagine è condotta utilizzando lo strumento radiale; dopo avere raggiunto la seconda porzione duodenale, la visione endoscopica obliqua permette di valutare visivamente la papilla e le scansioni ecografiche effettuate da tale livello permettono di esplorare il processo uncinato e la testa del pancreas. Dal bulbo duodenale si esplorano il coledoco e la colecisti e retraendo lo strumento in cavità gastrica si esegue l'esplorazione del corpo e della coda del pancreas fino all'ilo splenico. Le scansioni transgastriche consentono l'attenta esplorazione delle strutture vascolari peripancreatiche (vena porta,

arteria e vena splenica, aorta, tripode celiaco) per valutarne l'eventuale infiltrazione. Gli ecoendoscopi elettronici sono dotati di tutte le metodiche di studio del flusso (*doppler* pulsato, *color-doppler*, *power-doppler*) già da tempo utilizzate nell'ecografia transaddominale. Recentemente, alcune case produttrici hanno messo a punto una nuova metodica, l'*Extended Flow*, che consente anche di valutare i flussi lenti a livello del microcircolo (Figura 1a).

Figura 1a



Esame con ecoendoscopia lineare.

A livello della testa del pancreas si osserva una neoformazione solida, con margini irregolari, di circa 4 x 5 cm. Stadío T3 NX

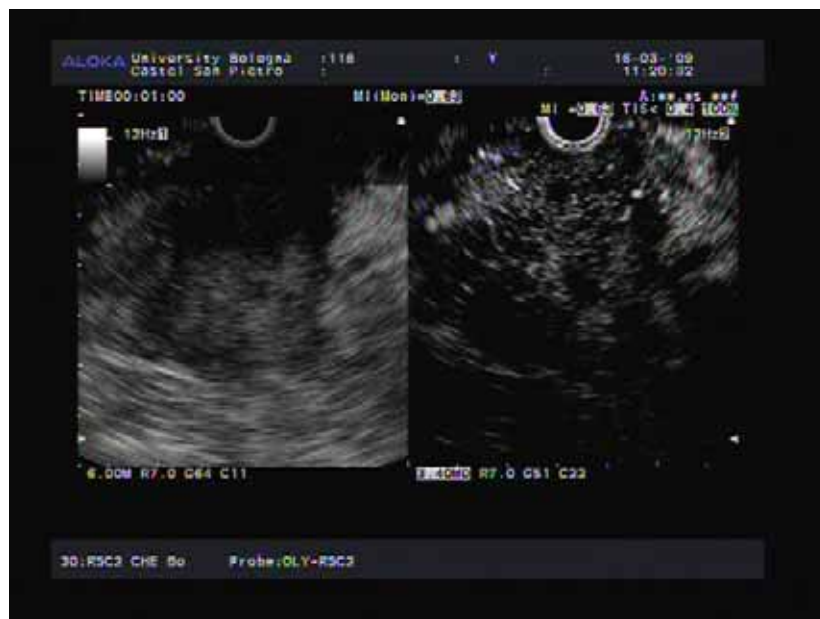
Lo studio *Extended Flow* per i flussi lenti mostra la pressoché completa assenza di vascolarizzazione a livello della lesione.

Se con questa esplorazione si identifica una lesione di incerta interpretazione o si pone il sospetto di natura maligna, si utilizza un secondo ecoendoscopia a scansione lineare per eseguire la FNA della

lesione identificata. Alcuni autori preferiscono utilizzare da subito l'ecoendoscopio lineare (operativo) invece di quello radiale, perché consente un'ottima stadiazione della lesione e permette nello stesso tempo d'eseguire un agoaspirato e, su consenso del paziente in caso di inoperabilità e dolore, anche l'alcolizzazione del plesso celiaco.

E' recentissima la possibilità di utilizzare anche in ecoendoscopia il mezzo di contrasto (microbolle di esafloruro di zolfo), tramite un'armonica di contrasto dedicata. Le principali applicazioni sono l'aumento dell'accuratezza diagnostica nei casi di piccole lesioni dubbie o la distinzione tra lesioni ipovascolarizzate (es. adenocarcinoma) (Figura 1b) e quelle ipervascolarizzate (es. tumore neuroendocrino, cistoadenoma sieroso) (Figura 2a-b).

Figura 1b



Allo studio con microbolle di esafloruro di zolfo della lesione (lato dx. della figura), la captazione del contrasto in fase arteriosa è debole, con aspetto reticolare. Da notare la differenza con il pancreas normale circostante, che invece ha una captazione marcata.

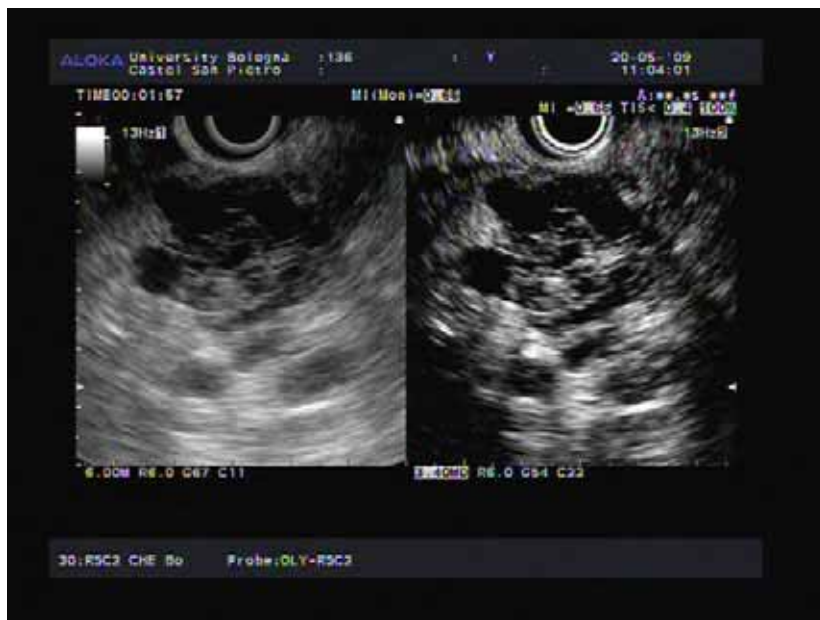
Figura 2a



Esame con ecoendoscopia lineare.

Nel corpo del pancreas si osserva una neoformazione rotondeggiante, di circa 35 x 30 mm, capsulata, con aspetto ad alveare per la presenza di molteplici cisti separate da setti.

Figura 2b



Lo studio con microbolle di esafluoruro di zolfo evidenzia una marcata captazione del m.d.c. da parte della parete e dei setti interni della formazione.

Quadro ecoendoscopico fortemente sospetto per cistoadenoma sieroso del pancreas.

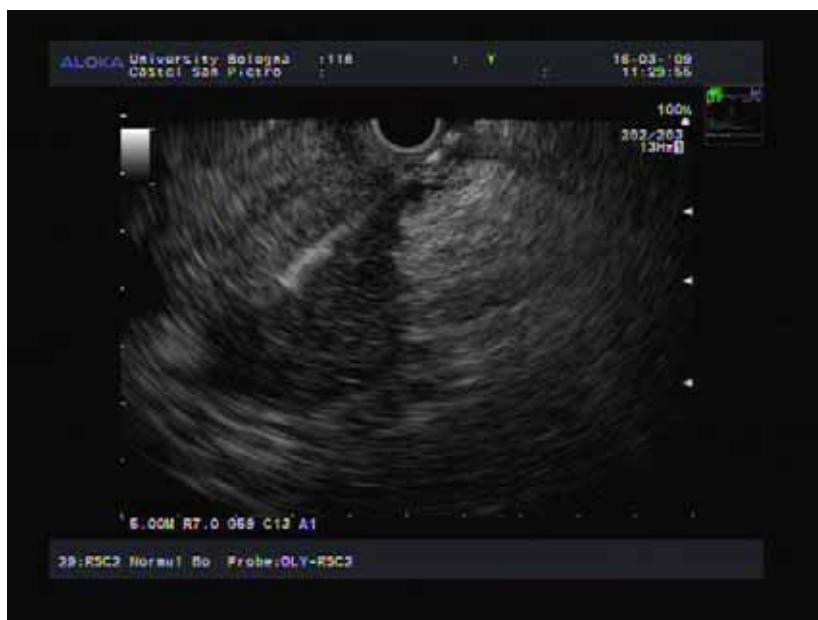
Tumori solidi

L'EUS è la tecnica più accurata e con il migliore rapporto costo efficacia nell'identificare quali pazienti possano effettivamente beneficiare dalla chirurgia. I punti di forza dell'EUS sono principalmente due: l'elevata sensibilità nella diagnosi di lesioni tumorali < 2 cm (9) e la possibilità di eseguire l'agoaspirazione.

Harewood e Wiersema (10) hanno dimostrato che l'EUS-FNA è la procedura meno costosa nella stadiazione dell'adenocarcinoma della testa del pancreas, se comparata con la FNA TC guidata o la chirurgia. I dati pubblicati sottolineano l'importanza dell'utilizzo della ecoendoscopia nell'ulteriore valutazione dei pazienti nei quali la TC spirale ha definito la possibile resecabilità della neoplasia per incrementare l'identificazione dei linfonodi metastatici non peritumorali, che rappresentano un criterio di non operabilità.

Gli stessi autori (11) hanno pubblicato lo studio di sorveglianza più completo sull'EUS-FNA nella stadiazione dei tumori pancreatici. Hanno valutato 185 pazienti nei quali la biopsia TC guidata o l'ERCP non erano state diagnostiche, osservando che l'EUS aveva una sensibilità maggiore rispetto alla TC nell'identificare la massa neoplastica (99% vs 57%). La sensibilità per le formazioni maligne era del 94%, la specificità per le neoplasie benigne del 71% e l'accuratezza era del 92%. Questi risultati sono stati ottenuti grazie una tecnica molto accurata di campionamento, che comprende una media di 5 passaggi con l'ago e la presenza di un citopatologo in sala, per la valutazione immediata dell'appropriatezza del campione (Figura 1c).

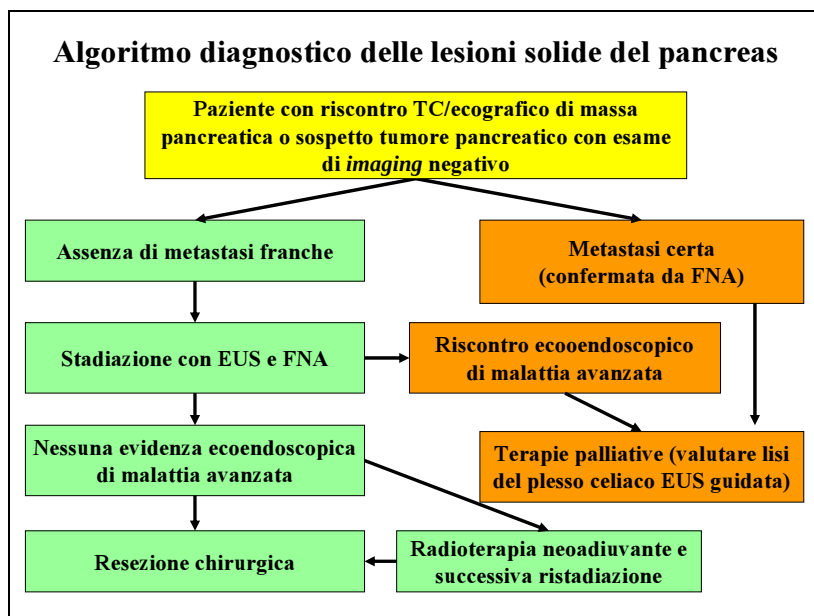
Figura 1c



FNA: si può osservare l'ago che penetra nella neoplasia.
L'esame citologico del campione prelevato ha mostrato gruppi epiteliali atipici disposti in formazioni pseudoghiandolari.
Reperto positivo per adenocarcinoma.

Tali dati suggeriscono che la FNA guidata ecoendoscopicamente può avere un importante ruolo nel cambiare l'approccio convenzionale alle masse pancreatiche qualora eseguita prima della chirurgia (Schema 1).

Schema 1



E' importante riportare che l'EUS-FNA è una procedura sicura, che nello studio ha mostrato un tasso di complicanze di solo lo 0.5% (un caso di pancreatite moderata).

Per quanto riguarda la comparazione con la TC spirale ad alta risoluzione Agarwal et al. (12) hanno valutato l'uso dell'EUS-FNA in aggiunta ad un protocollo di studio del pancreas con una TC spirale multidetettori nel sospetto di neoplasie del pancreas. L'accuratezza nella diagnosi di tumore pancreatico di TC, EUS ed EUS-FNA è stata rispettivamente del 74%, 94% e 88%. L'EUS-FNA ha mostrato inoltre un'elevata accuratezza nell'escludere la natura neoplastica delle lesioni (NPV 89%, CI 52-100%).

L'EUS non è comunque una tecnica infallibile. Buthani et al. (13), in uno studio multicentrico retrospettivo, hanno identificato 20 casi di

neoplasie pancreatiche non diagnosticate da 9 ecoendoscopisti esperti. I fattori di disturbo per la diagnosi, a causa delle alterazioni ecostrutturali che inducono, comprendono la pancreatite cronica, il carcinoma diffusamente infiltrante, il pancreas *divisum* ed un episodio recente di pancreatite acuta.

Diversamente dal tumore pancreatico, le neoplasie periampollari hanno una buona prognosi soprattutto se diagnosticate in uno stadio precoce. L'ecoendoscopia ha dimostrato essere molto accurata nello studio di questa regione e nella modificazione dell'esito della terapia di questi pazienti (14).

Il sospetto di una neoplasia neuroendocrina (gastrinomi o insulinomi e tumori non secernenti) solitamente origina dopo la comparsa di sintomi clinici, l'esecuzione di test sierologici specifici oppure come reperto casuale in esami strumentali. La loro precisa localizzazione resta comunque complicata e l'esatta estensione della malattia può essere determinata con difficoltà dalle tecniche di immagini convenzionali, compresi l'octreoscan e la PET. È stato valutato che l'ecoendoscopia ha un'alta sensibilità (82%) e specificità (95%) nell'identificare piccole lesioni, in particolare gli insulinomi pancreatici (15).

Essendo la rimozione chirurgica il trattamento di scelta per questi tumori, la loro precisa localizzazione pre-operatoria mediante EUS è estremamente efficace (16).

Tumori cistici

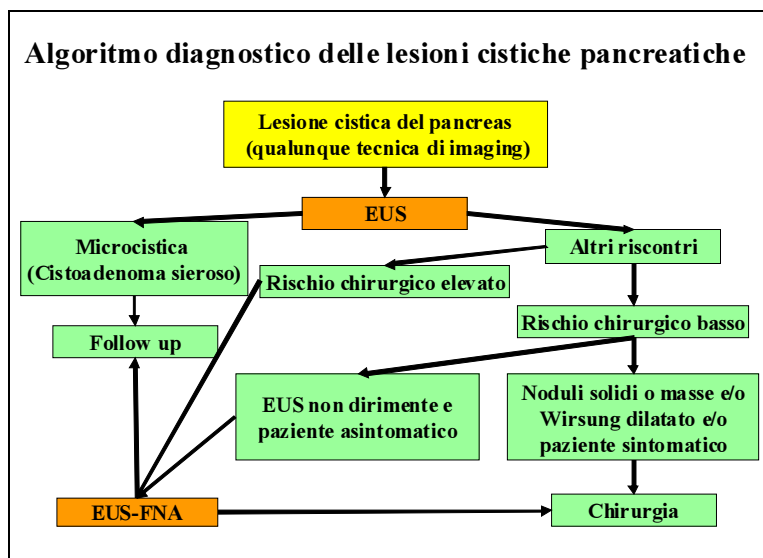
Come noto, le cisti pancreatiche possono avere diversa natura istologica: infiammatoria (pseudocisti), benigna (cisti semplici, cistadenoma sieroso), premaligna o maligna (cistadenoma mucinoso, cistoadenocarcinoma). L'ecoendoscopia è una tecnica eccellente per la diagnosi differenziale. I soli criteri morfologici non permettono tuttavia di definirne con elevata accuratezza la natura benigna o maligna (Tabella 1) in quanto non sono specifici e la concordanza interosservatore è bassa (17).

Tabella 1

Reperti ecoendoscopici nello studio di lesioni cistiche del pancreas						
	<i>Cisti Semplice</i>	<i>Pseudocisti</i>	<i>Cistoadenoma sieroso</i>	<i>Tumore solido e pseudopapillare</i>	<i>IPMN</i>	<i>Cistoadenoma mucinoso</i>
<i>Localizzazione</i>	Tutto il pancreas	Tutto il pancreas	Corpo e coda > testa	Tutto il pancreas	Origina dai dotti principali o secondari. Testa > corpo e coda	Corpo e coda > testa
<i>Reperto ecoendoscopico</i>	Solitamente piccola, parete sottile, ecostruttura omogenea, ipoecogena o anecogena	Cisti uniloculare, spessore di parete variabile, materiale ecogenico interno, segni di pancreatite acuta	Multiple piccole cisti, aspetto a nido d'ape, cicatrice centrale o calcificazione centrale	Struttura mista solido-cistica. Centro emorragico	Noduli o masse della parete che originano da dotti principali o secondari del pancreas	Macrocisti (1-3). Talvolta larghe dimensioni. Presenza di setti. Nodularità o estroflessioni papillari
<i>Potenziale evoluzione neoplastica</i>	Nessuno	Nessuno	Molto basso	Basso (5-10%)	Variabile / Elevato	Elevato
<i>Comunicazione con i dotti pancreatici</i>	Nessuna	Talvolta	Rara	Rara	Presente talvolta dilatazione dei dotti pancreatici	Rara
<i>Vascolarizzazione</i>	Assente	Variabile	Elevata	Variabile	Variabile	Variabile
<i>Liquido cistico</i>	Quantità variabile, viscosità bassa	Abbondante liquido, viscosità bassa, talvolta ematico	Scarsa quantità, viscosità bassa	Viscosità bassa, necrotico ed ematico	Scarsa quantità, viscosità elevata	Talvolta abbondante liquido, viscosità elevata
<i>Marcatore biochimico</i>	Amilasi basse CEA basso	Amilasi elevate CEA basso	Amilasi basse CEA basso	Amilasi basse	Amilasi talvolta elevate CEA variabile	Amilasi basse CEA variabile/elevato

L'esecuzione di FNA durante l'ecoendoscopia è spesso fondamentale per superare queste limitazioni, eseguendo l'analisi dei marcatori tumorali nel fluido cistico. Quest'ultima incrementa notevolmente l'accuratezza dell'analisi rispetto alla sola valutazione citologica (Schema 2).

Schema 2



Brugge et al. (18) hanno valutato prospetticamente in uno studio multicentrico il risultato dell'EUS, della citologia e dell'esame dei marcatori tumorali (CEA, CA72-4, CA125, CA19-9, CA15-3) nel fluido cistico paragonandoli all'istologia chirurgica come standard diagnostico finale. I dati hanno mostrato che il valore del CEA, e non il valore sierico del CA19-9, consente di differenziare le lesioni mucinose dalle non mucinose. L'accuratezza del dosaggio del CEA (79%) si è rivelata molto maggiore della morfologia ecoendoscopica (51%) o della sola citologia (59%) ($P < 0.05$). Dall'analisi dei dati, non è stata identificata alcuna combinazione di marcatori in grado di fornire un'accuratezza maggiore rispetto al solo dosaggio del CEA ($P < 0.0001$).

Applicazioni terapeutiche

La neurolisi del plesso celiaco sotto guida ecoendoscopica è usata nel trattamento del dolore refrattario nei pazienti con CP. Questa tecnica è stata dimostrata essere sicura ed accessibile. Gunaratnam et al. (19) hanno riportato una notevole esperienza su 58 pazienti con dolore derivato da tumore pancreatico inoperabile, trattati con tale metodica. Essi hanno osservato che il dolore era significativamente diminuito dopo 2 settimane dalla procedura e che i suoi effetti perduravano a 24 settimane, permettendo la riduzione dell'utilizzo di morfina e di terapia adiuvante. Il 78% dei pazienti trattati ha avuto beneficio dalla neurolisi del plesso celiaco, specie se effettuata nelle fasi precoci di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Caletti GC, Bolondi L, Zani L, Labo G. Technique of endoscopic ultrasonography investigation: esophagus, stomach and duodenum. *Scand J Gastroenterol* 1986 (suppl); 123:S1-S5
2. Fusaroli P, Vallar R, Togliani T, Khodadadian E, Caletti G. Scientific publications in endoscopic ultrasonography: a 20-year global survey of the literature. *Endoscopy* 2002; 34:451-6
3. Vilman P, Jacobsen GK, Henriksen FW, Hancke S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1992; 38:172-3
4. Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112:1087-95
5. Parada KS, Peng R, Erickson RA, Hawes R, Sahai AV, Ziogas A, Chang KJ. A resource utilization projection study of EUS. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:328-34
6. Caletti G, Fusaroli P. EUS and EUS-FNP: fascinating technique but little clinical impact? *Endoscopy* 2001; 33:537-40
7. Nickl NJ, Bhutani MS, Catalano M, Hoffman B, Hawes R, Chak A, et al. and the American Endosonography Club. Clinical implications of endoscopic ultrasound: the American Endosonography Club Study. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:371-7
8. Caletti G, Bolondi L, Labo G. Ultrasonic endoscopy--the gastrointestinal wall. *Scand J Gastroenterol* 1984 (suppl); 102:5-8

9. Tamm EP, Loyer EM, Faria SC, Evans DB, Wolff RA, Chamsangavej C. Retrospective analysis of dual-phase MDCT and follow-up EUS/EUS FNA in the diagnosis of pancreatic cancer. *Abdom Imaging* 2007; 32(5):660-7
10. Harewood GC, Wiersema MJ. A cost analysis of endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic head adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2651-6
11. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1386-91
12. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:844-50
13. Bhutani MS, Gress FG, Giovannini M, Erickson RA, Catalano MF, Chak A et al. The No Endosonographic Detection of Tumor (NEST) Study: a case series of pancreatic cancers missed on endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2004; 36:385-9
14. Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Matsui N, Nawata H. Pre-operative staging of ampullary tumours by endoscopic ultrasound. *Br J Radiol* 1999; 72:443-7
15. Rösch Th, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr, Yasuda K et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326:1721-6
16. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2271-7
17. Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, Brugge WR, Faigel DO, Gress FG et al. Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:59-64
18. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126:1330-6
19. Gunaratnam NT, Sarma AV, Norton ID, Wiersema MJ. Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:316-24

6.5 Colangiopancreatografia Retrograda Endoscopica (ERCP)

La Colangiopancreatografia Retrograda Endoscopica (ERCP) ha svolto un ruolo importante nella diagnosi delle malattie del pancreas, fin dalla sua introduzione nella pratica clinica negli anni '70 (1-3).

L'opacizzazione diretta, per via retrograda transpapillare, della via biliare principale e del dotto pancreatico principale può infatti evidenziare la presenza di stenosi dei dotti, che possono fortemente suggerire la presenza di un processo eteroformativo del pancreas (1).

Una stenosi del tratto distale della via biliare principale può essere secondaria a diverse patologie, incluse (fra le più comuni cause):

- 1 neoplasie del pancreas;
- 2 neoplasie primitive dei dotti biliari;
- 3 pancreatite cronica;
- 4 compressione della via biliare principale da parte di pseudocisti pancreatiche;
- 5 cavernomatosi portale;
- 6 linfadenomegalie peribiliari, in genere secondarie ad altri processi neoplastici.

In corso di ERCP, l'aspetto più caratteristico di una stenosi della via biliare principale secondaria a neoplasia del pancreas è quello di una brusca interruzione alla progressione del mezzo di contrasto nel tratto distale del coledoco, immediatamente a monte della papilla di Vater. La stenosi presenta più spesso un aspetto irregolare, talvolta eccentrico, si presenta dura al contatto con il catetere. La via biliare a monte è solitamente dilatata e talvolta si può opacizzare per via retrograda una colecisti molto distesa. La pancreatografia retrograda rivela solitamente una concomitante stenosi del tratto cefalico del dotto pancreatico principale (segno del "doppio dotto") (1) (Figura 1). Neoplasie del corpo o della coda del pancreas possono essere invece sospettate qualora alla pancreatografia siano presenti stenosi isolate del tratto corpo caudale del dotto pancreatico, in assenza di segni di pancreatite cronica.

Non di rado, nei casi di malattia avanzata, può essere presente una infiltrazione della parete della seconda porzione duodenale, con coinvolgimento più o meno esteso dell'area vateriana, fino alla stenosi completa del lume duodenale. In questi casi, l'ERCP può essere molto difficile od impossibile.

Tuttavia, l'ERCP è un esame invasivo, fra l'altro gravato da complicanze specifiche, che di fatto ne limitano l'utilizzo come strumento puramente diagnostico (4).

Negli ultimi anni, si è assistito ad un preponderante sviluppo delle metodiche di diagnostica per immagini, in particolare della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica nucleare, che, di fatto, hanno soppiantato completamente l'ERCP nel suo ruolo diagnostico.

La risonanza magnetica, in particolare, con le sequenze colangiopancreatografiche consente di ottenere immagini sovrapponibili a quelle endoscopiche, in modo del tutto non invasivo.

Nonostante le metodiche non invasive di diagnostica per immagini, TC e RM *in primis*, vengano preferite per la diagnosi e la stadiazione delle neoplasie del pancreas, l'ERCP ha ancora un certo ruolo diagnostico qualora sia necessario ottenere una conferma istologica della neoplasia, anche se questo ruolo dovrebbe essere soppiantato dall'EUS-FNA (vedi cap. 8.1).

La conferma istologica non è generalmente indispensabile nel caso in cui la palliazione endoscopica dell'ittero sia l'unico trattamento previsto per i pazienti. Al contrario, l'esame istologico o citologico è solitamente necessario prima di un intervento chirurgico resettivo od ancor più quando sono previsti trattamenti neoadiuvanti.

L'acquisizione di campioni istologici o citologici in corso di ERCP può essere ottenuta con tecniche diverse: citologia su bile o succo pancreatico, citologia sul materiale depositato sulle protesi biliari o pancreatiche, aspirazione con ago sottile, citologia con spazzolino (*brushing*), biopsie endobiliari. Alcune di queste metodiche hanno scarsissima sensibilità e sono poco o quasi mai utilizzate (analisi del materiale depositato sulle protesi biliari od aspirazione con ago sottile in corso di ERCP). La tecnica più sensibile è l'analisi istologica delle biopsie endobiliari. Tuttavia, l'esecuzione di biopsie endobiliari può essere difficile in alcune situazioni e, di fatto, è relativamente poco utilizzata. Inoltre le biopsie endobiliari sono probabilmente più sensibili per la diagnosi di neoplasie primitive delle vie biliari che per quella di neoplasie del pancreas, dal momento che in quest'ultimo caso la stenosi è secondaria ad una compressione/infiltrazione del coledoco da parte di una neoplasia extraduttale. La citologia su *brushing* è probabilmente la metodica più diffusa per la tipizzazione citologica delle stenosi biliari o pancreatiche. E' una tecnica di relativa semplicità e molto riproducibile. Il valore predittivo positivo della citologia su *brushing* è molto elevato, ma la sensibilità generale

per la diagnosi di neoplasie è al contrario molto bassa e varia dal 30% al 60% nelle varie serie pubblicate. Anche in questo caso, la sensibilità è più alta per il colangiocarcinoma che per la diagnosi di neoplasia del pancreas. La citologia sul succo pancreatico può rivelarsi utile per la diagnosi di neoplasia del pancreas, soprattutto nei pazienti in cui viene lasciato in sede un drenaggio naso-pancreatico. La sua sensibilità è globalmente inferiore a quella della citologia su *brushing*. L'analisi fisico-chimica del succo pancreatico può rivelarsi utile per la diagnosi di neoplasie intraduttali mucosecarnenti del pancreas (IPMN). La presenza di muco nel succo pancreatico è, infatti, altamente indicativa di IPMN.

Considerati la bassa accuratezza diagnostica delle metodiche di campionamento istologico/citologico in corso di ERCP, la combinazione di più metodiche (ad esempio, biopsie endobiliari e *brushing*) viene in genere raccomandata per incrementare la sensibilità (5,6).

L'utilizzo della ERCP per ottenere campioni citologici o istologici è pienamente condivisibile in pazienti con sintomi da ostruzione biliare, dal momento che il drenaggio dei dotti biliari può alleviare la sintomatologia specifica dei pazienti. Al contrario, in pazienti asintomatici, l'utilizzo dell'ERCP per il campionamento istologico o citologico è controverso e, se disponibile, l'EUS-FNA dovrebbe essere preferita come metodica di prima linea.

Altre tecniche diagnostiche associate all'ERCP sono in corso di valutazione. La pancreatoscopia permette l'osservazione diretta del dotto pancreatico ed il campionamento bioptico mirato. Video-endoscopi di diametro < 10F sono stati sviluppati. Tuttavia, la loro reale utilità nella pratica clinica è ancora da dimostrare (7). L'*Optical Coherence Tomography* (OCT) è una speciale tecnica che utilizza la radiazione infrarossa per ottenere immagini, ad alta risoluzione, dei tessuti *in vivo*, in qualche modo paragonabili a sezioni istologiche. L'OCT è stata recentemente utilizzata nel dotto pancreatico in corso di ERCP. Risultati preliminari suggeriscono il suo possibile utilizzo come metodica diagnostica, per distinguere una stenosi pancreatica neoplastica da una non-neoplastica. Ulteriori conferme sono però ancora necessarie prima della reale diffusione clinica della metodica (8).

Il principale vantaggio dell'ERCP rispetto alle altre metodiche è quello di essere una procedura diagnostica e terapeutica al tempo stesso. Dal momento che la presentazione clinica di molti pazienti con

neoplasia del pancreas è l'ittero ostruttivo (9), in casi eccezionali di pazienti particolarmente compromessi l'ERCP può essere indicata prima di una stadiazione radiologica completa del paziente, per il drenaggio della via biliare principale mediante l'inserimento di un'endoprotesi.

Figura 1



ERCP in un paziente con carcinoma del pancreas avanzato. Brusca interruzione alla progressione del mezzo di contrasto nel terzo inferiore della via biliare principale (#) e nel tratto cefalico del dotto pancreatico principale (*): segno del “doppio dotto”.

BIBLIOGRAFIA

1. Freeny PC, Bilbao MK, Katon RM. "Blind" Evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the diagnosis of pancreatic carcinoma: the "double duct" and other signs. *Radiology* 1976; 119:271-274
2. Cotton PB, Beales JS. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with jaundice. *Acta Gastroenterol Belg* 1973; 36:689-692
3. Koch H, Classen M. The diagnosis of obstructive jaundice by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ercp) in malignant tumours. *Acta Gastroenterol Belg* 1973; 6:676-681
4. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi W, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Faigel DO. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:1-8
5. De Bellis M, Sherman S, Fogel EL, Cramer H, Chappo J, Mchenry L Jr, Watkins JL, Lehman GA. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (part 2). *Gastrointest Endosc* 2002; 56:720-30
6. De Bellis M, Sherman S, Fogel EL, Cramer H, Chappo J, McHenry L Jr, Watkins JL, Lehman GA. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 1). *Gastrointest Endosc* 2002; 56:552-561
7. Chen YK. Pancreatoscopy: present and future role. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9:136-143
8. Testoni PA, Mariani A, Mangiavillano B, Arcidiacono PG, Di Pietro S, Masci E. Intraductal optical coherence tomography for investigating main pancreatic duct strictures. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:269-274
9. Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. a prospective multicentre trial in 472 patients. norwegian pancreatic cancer trial. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:317-25

7.0 RUOLO DELLA LAPAROSCOPIA

7.1 Indicazioni alla laparoscopia

7.2 Tecnica chirurgica

A differenza di quanto avvenuto in altri settori, la chirurgia laparoscopica del pancreas, in particolare la chirurgia resettiva, non ha trovato l'immediato consenso della comunità scientifica.

L'elevata difficoltà tecnica, dovuta agli stretti rapporti di contiguità tra il pancreas e le strutture vascolari, la necessità di una palpazione manuale, in caso di lesioni indovate nella ghiandola, la mancanza di una metodologia standardizzata nel trattamento laparoscopico della trancia, lo scetticismo della comunità scientifica riguardo al raggiungimento della radicalità oncologica e la relativamente bassa percentuale di pazienti candidabili a resezioni laparoscopiche sono solo alcune delle motivazioni che spiegano il ridotto favore dei chirurghi verso tale metodica innovativa (1).

La chirurgia del pancreas è gravata da un elevato indice di complicanze post-operatorie, che solo la centralizzazione dei pazienti verso Unità ad elevato volume di patologia può ridurre (2). Questo dato non sempre si sposa con l'attitudine alla laparoscopia dei Centri dedicati alla chirurgia pancreatica ed è ben nota la necessità di un *training* laparoscopico particolarmente lungo, per poter affrontare con la dovuta sicurezza la chirurgia pancreatica per via mini-invasiva.

A dispetto di tutto ciò, anche per quanto riguarda il pancreas si iniziano a standardizzare le tecniche laparoscopiche e si comincia ad intravedere un crescente consenso nella comunità scientifica verso tale approccio, purché limitato a casi selezionati ed a chirurghi non solo con esperienza di laparoscopia avanzata, ma anche dotati di uno strumentario completo ed affidabile (colonna, ecografo, bisturi per dissezione ed emostasi, ecc.), per poter affrontare al meglio questa delicata chirurgia.

Per quanto concerne i tumori, è opportuno distinguere l'adenocarcinoma pancreatico, in cui al momento la laparoscopia ha ancora finalità quasi unicamente diagnostico-stadiative, rispetto ai tumori neuroendocrini e cistici, nei quali la metodica può avere un ruolo anche terapeutico.

7.1 Indicazioni alla laparoscopia

Laparoscopia diagnostico-stadiativa

Almeno l'80% dei pazienti con cancro del pancreas presenta, al momento della diagnosi, una malattia non resecabile, perché metastatica o localmente avanzata. Nonostante i progressi della diagnostica per immagini, ed in particolare della TC spirale trifasica *multislice*, l'esplorazione chirurgica rivela un 10-25% di metastasi non evidenziate con le usuali procedure di *staging* pre-operatorio.

La prima "organoscopia" dell'addome per una neoplasia pancreatica venne descritta da Bernheim (3) nel 1911, ma spetta probabilmente a Cuschieri (4) il merito di aver introdotto la laparoscopia con finalità diagnostico-stadiative. Conlon (5) ha successivamente ben precisato i vantaggi di tale metodica e, in uno studio pubblicato con Merchant nel 1999 (6), riporta di aver utilizzato la laparoscopia per la valutazione di 303 pazienti con tumori periampollari e pancreatici ritenuti resecabili al termine della diagnostica pre-operatoria di routine: solo 199 erano ancora considerati resecabili dopo stadiazione laparoscopica e, di questi, 18 non furono considerati resecabili alla successiva laparotomia. La valutazione laparoscopica presentava un indice predittivo positivo del 100%, negativo nel 91% ed un'accuratezza diagnostica del 94%. Risultati analoghi sono stati riportati da Jimenez su 125 pazienti con adenocarcinoma pancreatico potenzialmente resecabile alla TC spirale *multislice*: una diffusione metastatica non sospettata venne evidenziata, grazie alla laparoscopia, nel 31.2% dei casi, più specificatamente nel 36% dei tumori corpo-caudali e nel 17% delle lesioni cefaliche (7).

In questi ultimi anni, il ruolo della laparoscopia diagnostica si è via via ridimensionato, grazie ai continui progressi delle tecniche di *imaging*. Nondimeno, anche nelle più recenti casistiche, la percentuale di pazienti resecabili che possono trarre beneficio dalla laparoscopia non scende al di sotto del 10% (8,9,10).

La laparoscopia diagnostica di stadiazione viene distinta in *standard* ed *advanced*.

La laparoscopia *standard* si prefigge di studiare il parametro M della malattia tumorale, di visualizzare cioè la superficie della cavità addominale e del fegato, al fine di escludere la presenza di piccole, spesso multiple, metastasi peritoneali o epatiche sotto-glissoniane che, se presenti, renderebbero inutile l'intervento. A tal fine, è sufficiente l'impiego di un unico accesso, con introduzione di un'ottica

laparoscopica a 30°. In presenza di un quadro peritoneale e/o epatico di non univoca interpretazione, è possibile completare la procedura introducendo altri *trocar* operatori, per eseguire la biopsia di neoformazioni sospette o la LUS (*Laparoscopic Ultra-Sonography*), che è in grado di migliorare l'accuratezza diagnostica (11,12) nei casi con localizzazioni epatiche dubbie non immediatamente sotto-glissoniane. Le moderne sonde ecografiche sono spesso dotate di canale operativo, per cui è anche possibile eseguire una biopsia ecoguidata di neoformazioni intraparenchimali. In corso di laparoscopia *standard* è infine possibile prelevare il liquido eventualmente presente in addome, per un esame citologico estemporaneo; in caso di film ascitico di modesta entità, si può effettuare un lavaggio con soluzione fisiologica sterile, anche se ciò va a scapito dell'accuratezza diagnostica. La sensibilità della metodica è bassa, ma, se positivo, l'esame citologico sul liquido peritoneale è specifico ed ha un valore predittivo alto nel determinare la resecabilità (6).

La laparoscopia *advanced*, in aggiunta alla definizione del parametro M, si propone di rivalutare i parametri T e N. Il suo razionale risiede nell'evidenza che, in tutte le casistiche chirurgiche, è sempre presente una quota di pazienti non resecabili, a causa dell'invasione locale della neoplasia; ciò a dispetto di una diagnostica pre-operatoria di elevato livello e nonostante l'esecuzione preliminare di una valutazione laparoscopica *standard*. La laparoscopia avanzata necessita di tempi operatori decisamente più lunghi della procedura *standard* e comporta difficoltà tecniche, spesso causa di una ridotta accuratezza diagnostica, che riguardano sia l'interessamento vascolare sia linfonodale. Lo studio del parametro T è infatti riferito all'eventuale interessamento vascolare, venoso ed arterioso, nei pazienti "dubbi" alla TC *multislice*: tale studio richiede spesso l'apporto di un ecografista esperto ed il dato ottenuto risulta comunque solo moderatamente attendibile, in considerazione dell'elevato numero di falsi positivi (reazione flogistica peritumorale verso interessamento neoplastico) riportato in importanti casistiche relative a pazienti sottoposti a resezione pancreatica vascolare *en-bloc* (13). Lo studio del parametro N prevede il *sampling* dei linfonodi inter-aorto-cavali, cioè di quel gruppo di linfonodi il cui interessamento neoplastico rappresenta una sicura controindicazione alla resezione. Tale manovra necessita di un'ampia mobilitazione, non sempre agevole, anche in chirurgia tradizionale, e richiede un'elevata abilità laparoscopica.

Dalle *Clinical Practice Guidelines in Oncology* del 2009 (14) emerge in definitiva l'indicazione ad una laparoscopia diagnostico-stadiativa standard, che permetta di ridefinire con notevole accuratezza il parametro M, a fronte di un modesto impatto sul tempo di utilizzo della sala operatoria. La metodica prevede infatti un minimo allungamento dei tempi operatori per i pazienti che risulteranno in ultima analisi resecabili e consente di evitare, in almeno un 10% dei casi, una laparotomia inutile. In considerazione dei costi aggiuntivi della metodica, sia pur ridotti, emerge peraltro la necessità di selezionare i pazienti, di identificare cioè, quanto più accuratamente possibile, i pazienti ad elevato rischio di malattia metastatica, tra quelli giudicati pre-operatoriamente resecabili, al fine di limitare solo ad essi la stadiazione laparoscopica. Pur in assenza di parametri univocamente accettati, la maggior parte degli autori è concorde nel ritenere giustificato un approccio laparoscopico nei pazienti con:

- 1 neoformazione del corpo-coda del pancreas con diametro > 3 cm;
- 2 tumore localmente avanzato;
- 3 presenza di ascite;
- 4 CA19-9 > 400 U/ml o ipoalbuminemia;
- 5 marcato calo ponderale e/o presenza di dolore posteriore.

Ricordiamo infine, per completezza, che di recente l'approccio laparoscopico stadiativo è stato proposto anche per i pazienti giudicati *borderline resectable* per malattia localmente avanzata. Visto il sempre più diffuso impiego della radiochemioterapia pre-operatoria, da più parti si sostiene la necessità di una conferma di malattia localmente avanzata, ma non metastatica, tramite l'impiego della laparoscopia *standard*. In questi casi, la procedura rivestirebbe un ruolo di pre-trattamento neoadiuvante, per meglio stratificare i pazienti (14).

Laparoscopia terapeutica

L'approccio mini-invasivo nella chirurgia resettiva pancreaticata è di recente acquisizione e manca tuttora univocità di consensi sulle indicazioni e sulle tecniche proposte.

Per quanto concerne le indicazioni, esse appaiono al momento principalmente limitate alla patologia benigna ed a quella tumorale benigna o *borderline* (tumori cistici ed endocrini). Le resezioni pancreatiche laparoscopiche per carcinoma sono sporadiche e non esistono meta-analisi, studi clinici prospettici randomizzati, in

definitiva evidenze cliniche, che confrontino i risultati a distanza della tecnica video-assistita con quelli della chirurgia *open* tradizionale, indipendentemente dalla sede del tumore e dal tipo di intervento indicato. Ciò fa sì che tali interventi, pur essendone stata dimostrata la fattibilità, non siano ancora del tutto accettati sul piano oncologico. A differenza di quanto già avvenuto per i tumori del colon (15), il ridotto numero di casi di carcinoma pancreatico resecabile ed il ridotto numero di chirurghi laparoscopisti dedicati alla chirurgia del pancreas rendono altresì difficile intraprendere studi multicentrici che possano dimostrare la correttezza oncologica della metodica.

Per quanto concerne le tecniche, non tutti gli interventi resettivi riprodotti in laparoscopia hanno raccolto lo stesso consenso. La prima duodenopancreasectomia laparoscopica è stata eseguita da Gagner (16) agli inizi degli anni '90; lo stesso autore, nel 1997, analizzando un'esperienza di 10 casi riportava tempi operatori medi elevati (510 minuti), un tasso di conversione pari al 40%, una degenza post-operatoria media > 22 giorni ed un'alta morbidità (17). Gagner concludeva che la tecnica mini-invasiva non sembrava apportare alcun beneficio, a fronte di un elevato rischio intra-operatorio e di un alto tasso di complicanze. Dulucq riporta 22 duodenopancreasectomie, 13 totalmente laparoscopiche e 9 con minilaparotomia di servizio per facilitare la fase ricostruttiva; il tempo operatorio medio era di 287 minuti, il tasso di conversione del 12%, la degenza post-operatoria media di 16.2 giorni, la morbidità del 31.8% e la mortalità del 4.5% (18). La casistica di Palanivelu comprende 45 duodenopancreasectomie eseguite tra il 1998 ed il 2006 (19). Tutte le procedure sono state completate laparoscopicamente. L'autore riporta un tempo operatorio medio di 370 minuti, una degenza post-operatoria media di 10.2 giorni, nessuna conversione, una morbidità pari al 26.7% ed una mortalità post-operatoria pari al 2.2%. Tali dati farebbero sembrare l'approccio mini-invasivo addirittura superiore alla chirurgia tradizionale, ma diversi *bias* inficiano i risultati di questi studi: i pazienti operati sono relativamente giovani (età media di 61 anni), ASA I e II, non obesi, con un adenocarcinoma ampullare (24 su 45) o di piccole dimensioni. Si tratta di criteri di inclusione chiaramente non rappresentativi della popolazione generale. Gli studi sopra riportati non forniscono inoltre informazioni sulla radicalità oncologica (trancia di sezione, lamina retro-portale), sull'estensione della linfadenectomia, né sui risultati a distanza. I limiti della duodenopancreasectomia laparoscopica non riconoscono solo precise

motivazioni oncologiche, ma anche difficoltà tecniche, in particolare il confezionamento delle anastomosi bilio-digestiva e pancreatico-digiunale durante la fase ricostruttiva e Briggs nella sua revisione di 82 duodenopancreasectomie, in prevalenza eseguite per adenocarcinoma della papilla (42.7%), conclude affermando che la stretta selezione dei pazienti nelle varie casistiche non rende i risultati applicabili ad un campione standard (20).

In definitiva, allo stato attuale, pur essendo stata dimostrata la fattibilità della metodica (con tecnica ora solo laparoscopica, ora *hand-assisted*, ora robotica), l'intervento non appare né riproducibile su larga scala, né vantaggioso rispetto alla tecnica chirurgica *open*, ancor oggi la più affidabile e sicura.

A Gagner spetta anche il merito di aver eseguito la prima pancreasectomia distale laparoscopica, che è la resezione più frequentemente eseguita con tecnica video-guidata (21). Nella revisione di Briggs, che raccoglie casistiche non inferiori a 5 casi, su 801 pazienti sottoposti a chirurgia resettiva pancreatica laparoscopica, ben 578 (72.1%) erano stati sottoposti a pancreasectomia distale con o senza splenectomia (20). L'autore seleziona 25 studi con diagnosi istologica, per un totale di 372 pazienti: nel 33% dei casi l'intervento era stato eseguito per un tumore cistico (benigno o maligno) e nel 30% per un tumore neuroendocrino (funzionante o non funzionante) che, per questo intervento, rappresentano le indicazioni elettive (22,23,24).

I risultati di tale revisione mostrano come la pancreasectomia sinistra sia una procedura riproducibile, sicura, a ridotta degenza post-operatoria, pur se gravata da una morbidità sovrapponibile a quella dell'approccio chirurgico tradizionale. Questi dati confermano quanto riportato da Kooby in una revisione multicentrica retrospettiva pubblicata nel 2008 e relativa a 667 pazienti, trattati, tra il 2002 ed il 2006, presso 8 Centri universitari, di cui 159 sottoposti a resezione laparoscopica (25). Dallo studio non emergono differenze statisticamente significative tra i pazienti trattati con tecnica *open* e quelli operati in laparoscopia per quanto riguarda i tempi operatori, l'insorgenza di fistole e la positività dei margini di resezione.

I pazienti sottoposti a laparoscopia presentavano minori perdite ematiche ed una minore degenza operatoria.

L'enucleazione consente la rimozione completa del tumore, evitando nel contempo un'eccessiva perdita di parenchima pancreatico. La procedura espone al rischio di un R1, in caso di lesioni maligne, per cui l'indicazione elettiva è rappresentata da neoplasie solitarie,

piccole, apparentemente benigne, localizzate preferibilmente alla periferia della ghiandola o sulla superficie del parenchima: si tratta di caratteristiche tipiche degli insulinomi. In letteratura, i lavori concernenti enucleazioni laparoscopiche di tumori del pancreas sono sporadici e pochi gli autori con casistiche superiori alle cinque unità (26,27). La revisione condotta da Briggs (20) comprende 11 studi, per un totale di 130 pazienti. Il 47% ha presentato complicanze post-operatorie, la più comune delle quali era la fistola pancreatica (29.3%). L'*International Study Group on Pancreatic Fistula* (ISGPF) (28) ha solo di recente definito la fistola pancreatica, suddividendo i pazienti in tre gruppi in base alla severità del quadro clinico (vedi cap. 9.5). Ne deriva che al momento non è possibile paragonare con criteri strettamente oggettivi l'incidenza di fistole dopo laparoscopia e chirurgia tradizionale (1,29,30); appare peraltro evidente una maggior insorgenza di fistole dopo enucleazione che dopo pancreatectomia distale laparoscopica (31).

In definitiva, per quanto concerne la patologia tumorale, la chirurgia laparoscopica resettiva trova al momento indicazione elettive nei tumori neuroendocrini e cistici (benigni e *borderline*) a localizzazione corpo-caudale (pancreatectomie distali con o senza conservazione della milza) e nei piccoli tumori endocrini a localizzazione cefalica, suscettibili di enucleoresezione.

7.2 Tecnica chirurgica

Pancreatectomia sinistra

La tecnica prevede gli stessi passaggi della chirurgia tradizionale, con alcune varianti in relazione alle abitudini del chirurgo, che possono riguardare la posizione dell'operatore (tra le gambe del paziente o alla sua destra) e la dissezione del pancreas (ora dal corpo verso la coda, ora viceversa, da sinistra verso destra). In uno studio multicentrico europeo (32), 127 pazienti sono stati sottoposti a pancreatectomia sinistra per lesioni localizzate nel corpo-coda del pancreas: in 61 casi (50%) è stato adottato un decubito supino, in 51 (42%) un decubito semilaterale destro ed in 10 (8%) un decubito laterale destro. E' descritta di seguito la tecnica adottata presso l'Ospedale S.Orsola di Bologna, che prevede la posizione semilaterale destra, che, a nostro avviso, offre una migliore visualizzazione della ghiandola pancreatica

e della loggia splenica ed è particolarmente utile nella fase di isolamento e dissezione dei vasi splenici.

Il paziente è posto in posizione supina, a gambe leggermente divaricate, ruotato in decubito laterale destro di circa 30-45°, in leggero anti-Trendelenburg. Il chirurgo si posiziona alla destra del paziente, con l'aiuto alla sua sinistra. Il ferrista è sul lato opposto del paziente, di fronte all'operatore, mentre la posizione del chirurgo addetto all'ottica può variare a seconda della conformazione fisica del paziente e della sua attitudine manuale. Due monitor sono in funzione, uno di fronte all'equipe chirurgica, l'altro a destra, verso la testa del paziente. Si introduce il primo *trocar* ottico da 12 mm in regione periumbelicale sinistra e si realizza il pneumoperitoneo a 12 mmHg. Altri tre *trocar* da 12 mm vengono posti a semicerchio, triangolando sulla coda del pancreas. L'intervento ha inizio con un'accurata esplorazione della cavità addominale; si procede quindi alla mobilizzazione della flessura splenica del colon. L'aiuto, con una pinza da presa atraumatica, introdotta attraverso il *trocar* in epigastrio, solleva lo stomaco afferrandolo a livello della grande curvatura. L'operatore, con il dissectore a ultrasuoni o a radiofrequenza, procede all'apertura del legamento gastrocolico, in modo da esporre la superficie del pancreas. Si libera quindi la faccia anteriore del pancreas dalla superficie posteriore dello stomaco, con sezione delle aderenze presenti, del legamento gastro-lienale e di alcuni vasi brevi. L'estensione verso sinistra della dissezione del legamento dovrebbe preservare la gran parte dei vasi gastrici brevi, se la procedura prevede la conservazione della milza: un'eventuale lesione iatrogena dei vasi splenici, e la loro conseguente legatura, non compromette la possibilità di preservare la milza, se i vasi gastrici brevi sono stati precedentemente risparmiati. Una volta esposta la superficie pancreatica, l'ecografia intra-operatoria (Figura 1) può essere un valido ausilio, che compensa parzialmente l'assenza della palpazione diretta della ghiandola, sia per la localizzazione di tumori piccoli e/o intraparenchimali, sia per meglio definire i confini della lesione ed i suoi rapporti con le strutture vascolari ed il dotto di Wirsung. L'ecografia intra-operatoria richiede esperienza, è operatore-dipendente e presenta una sensibilità compresa tra l'80% e l'88% ed una specificità del 95% (33,34). Terminata la fase ecografica, la dissezione ghiandolare inizia a livello del margine inferiore del corpo del pancreas, subito a sinistra del Treitz, lateralmente alla vena mesenterica inferiore, e procede verso la coda, fino al reperimento

della vena splenica. In caso di spleno-pancreasectomia distale, è opportuno reperire preliminarmente l'arteria splenica sul margine superiore del corpo pancreatico (Figura 2): il vaso viene legato e sezionato tra *clip* o con suturatrice meccanica a carica vascolare. Viene quindi isolata e sezionata la vena splenica, sempre con suturatrice meccanica o previa applicazione di *clip*. Qualora non si riesca a isolare i vasi splenici dalla neoformazione pancreatica, si può procedere alla sezione trasparenchimale in blocco del parenchima, della vena e dell'arteria, mediante una o più applicazioni della suturatrice meccanica. La metodica *spleen preserving*, da riservare a lesioni sicuramente benigne e sufficientemente distanti dai vasi splenici, prevede l'isolamento e la preservazione dell'arteria e della vena splenica lungo il loro decorso corpo-caudale (Figura 3). Una volta reperita la vena, a livello del margine postero-inferiore del corpo pancreatico, si procede alla delicata dissezione della stessa dalla ghiandola, da destra verso sinistra (Figura 4). I piccoli rami affluenti provenienti dal pancreas vengono facilmente regolati e solo raramente risulta necessario apporre delle *clip* metalliche. La coda del pancreas viene quindi sollevata e medializzata, utilizzando una pinza da presa atraumatica, in modo da non danneggiarla e da non provocare piccoli sanguinamenti ghiandolari, che potrebbero diminuire la magnificazione dell'immagine laparoscopica. La dissezione del margine superiore del pancreas, procedendo lungo la superficie posteriore della ghiandola, permette l'identificazione dell'arteria, che viene dissecata in direzione opposta della vena, da sinistra verso destra. La dissezione arteriosa è più agevole, per via di un minor numero di vasi collaterali e per la ridotta contiguità con il parenchima pancreatico. La dissezione dei vasi e della ghiandola deve essere estesa, sì da permettere la sezione pancreatica in sicurezza, su tessuto sano. La lesione pancreatica deve essere manipolata il più delicatamente possibile, per evitarne la rottura, con disseminazione del contenuto, che potrebbe compromettere la radicalità oncologica. La rottura di una lesione cistica non rappresenta necessariamente una causa di conversione, se si procede all'aspirazione accurata del contenuto cistico e alla chiusura della soluzione di continuo.

Alcuni autori eseguono una pancreasectomia *spleen-preserving* contestualmente alla sezione dei vasi splenici (c.d. intervento di Warshaw): in tale evenienza, la vascolarizzazione viene garantita dai vasi gastrici brevi (35,36). Tale approccio, tecnicamente più agevole, espone però al rischio di un insufficiente apporto ematico alla milza,

a causa della sezione di alcuni vasi gastrici brevi, spesso inevitabile durante le manovre di esposizione della parte distale del pancreas. Per quanto riguarda la sezione del parenchima pancreatico, la tecnica più utilizzata prevede l'impiego di una suturatrice meccanica: nello studio multicentrico europeo (32), precedentemente citato, una suturatrice meccanica è stata utilizzata nel 90% dei casi ed il solo dissettore ad ultrasuoni nel 9% dei casi, con l'utilizzo di una sutura manuale di rinforzo nel 4% e 20% dei casi, rispettivamente. Non è dimostrata la reale efficacia di colle emostatiche o di sigillanti nella prevenzione di emorragie o fistole post-operatorie. In prossimità della trancia di resezione viene posto un drenaggio tubulare da 24 mm. Il pezzo operatorio è quindi asportato attraverso una minilaparotomia, all'interno di un *endobag* (Figura 5) o proteggendo la parete con un *lap-disk*. L'incisione sovra-pubica garantisce il migliore risultato cosmetico, ma, quando si renda necessario perfezionare l'emostasi o la sutura del moncone pancreatico, la mini-laparotomia può essere eseguita in sede sotto-costale sinistra (Figura 6).

Enucleazione: tecnica chirurgica

In anestesia generale, si posiziona il paziente supino a gambe divaricate. Il primo operatore si pone tra le gambe del paziente, l'aiuto alla sinistra del paziente, il secondo assistente all'ottica e lo strumentista alla destra. Si inserisce il primo *trocar* ottico da 12 mm in posizione paraombelicale destra e si realizza il pneumoperitoneo a 12 mmHg. Per lesioni localizzate a livello del corpo-coda, la posizione del paziente e la sede dei *trocar* sono sovrapponibili a quelli della pancreasectomia sinistra. Per quanto riguarda le lesioni localizzate a livello della testa, si procede come di seguito: sotto visione dell'ottica a 30° si introducono altri due *trocar* da 10 mm in fianco destro ed in epigastrio ed un quarto *trocar* da 12 mm in ipocondrio sinistro. L'intervento chirurgico inizia con l'apertura del legamento gastrocolico, per ottenere l'esposizione del pancreas. L'ecografia intra-operatoria consente di individuare la lesione, la presenza di una capsula integra e la distanza della lesione dal dotto pancreatico principale e dai vasi della regione, in particolare dalla confluenza spleno-mesenterico-portale. Si reperiscono i confini della lesione dal parenchima sano e si procede all'enucleoresezione della neoplasia. In questa fase, la dissezione deve essere attenta e delicata e deve mirare a rimuovere la lesione con l'intera capsula (Figura 7), senza approfondirsi troppo nel parenchima, rischiando di ledere il dotto

pancreatico di Wirsung. Il dissettore ad ultrasuoni risulta efficace e maneggevole sotto questo punto di vista. Una volta rimossa la lesione (Figura 8), essa viene posizionata all'interno di un *endobag* e asportata attraverso una delle incisioni dei *trocars*. L'apposizione di colle emostatiche o sigillanti, con appositi dosatori da laparoscopia, può essere talora utile per perfezionare l'emostasi. L'intervento chirurgico termina con l'inserimento di un drenaggio addominale in prossimità dell'enucleoresezione, che fuoriesce dall'accesso del *trocar* in fianco destro.

Figura 1 Ecografia laparoscopica; evidenti la neoformazione e la vena splenica



Figura 2 Isolamento dell'arteria splenica sul margine superiore del pancreas - arteria caricata su fettuccia

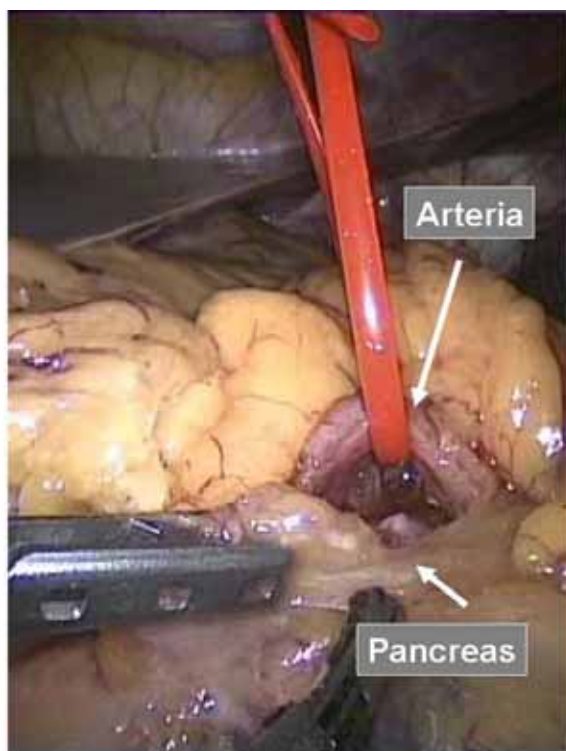


Figura 3 Arteria e vena splenica isolate e corpo-coda del pancreas sollevato e mediatizzato

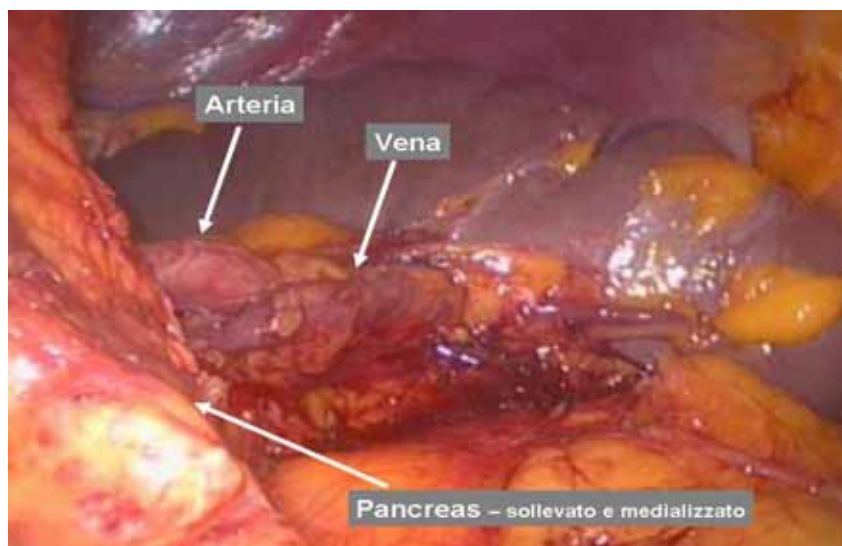


Figura 4 Isolamento della vena splenica sul margine inferiore del pancreas



Figura 5 Posizionamento del pezzo chirurgico nel sacchetto per estrazione



Figura 6 Estrazione su Endobag mediante incisione sotto-costale sinistra



Figura 7 Isolamento di insulinoma dell'istmo pancreatico

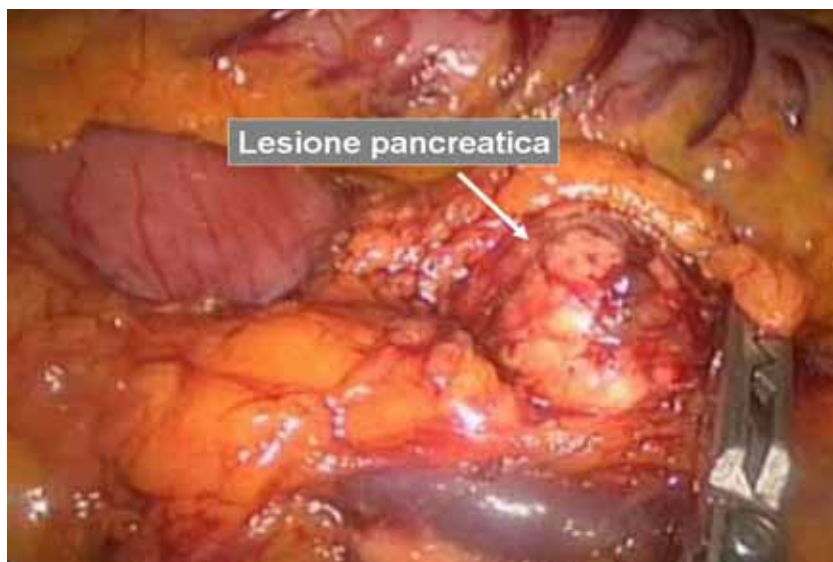
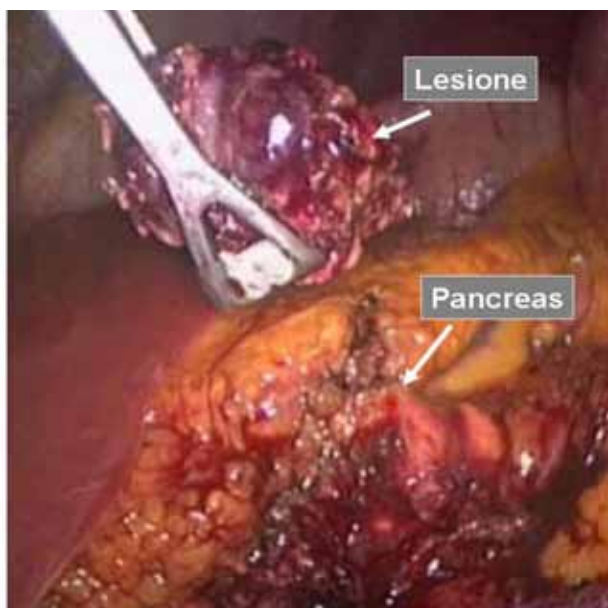


Figura 8 Insulinoma dell'istmo pancreatico enucleato limitando l'asportazione di tessuto pancreatico



BIBLIOGRAFIA

1. Pierce RA, Spitler JA, Hawkins WG, Strasberg SM, Linehan DC, Halpin VJ, Eagon JC, Brunt LM, Frisella MM, Matthews BD. Outcome analysis of laparoscopic resection of pancreatic neoplasms. *Surg Endosc* 2007; 21:579-586
2. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt KA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in 1990s: pathology, complications and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226(3):248-257 discussion 257-260
3. Bernheim BM. Organoscopy: Cystoscopy of the abdominal cavity. *Ann Surg* 1911; 53(6):764-7
4. Cuschieri A, Hall AW, Clark J. Value of laparoscopy in the diagnosis of pancreatic carcinoma. *Gut* 1978; 19:672-77
5. Conlon KC, Dougherty E, Klimstra DS, Coit DG, Turnbull ADM, Brennan MF. The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy. *Ann Surg* 1996; 223(2):134-40
6. Merchant NB, Conlon KC, Saigo P, Dougherty E, Brennan M. Positive peritoneal cytology unresectability of pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1999; 188:421-426
7. Jimenez RE, Warshaw AL, Rattner DW, Willett CG, McGrath D, Fernandez-del Castillo C. Impact of laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000; 135(4):409-14
8. Nieveen van Dijkum EJM, Romijn MG, Terwee CB, de Wit LT, van Der Meulen JHP, Lameris HS, Rauws EAJ, Obertop H, van Eyck CHJ, Bosuyt PMM, Gouma DJ. Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2003; 237(1):66-73
9. White R, Winston C, Gonen M, D'Angelica M, Jamagin W, Fong W, Conlon KC, Brennan M, Allen P. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasm. *J Am Coll Surg* 2008; 206:445-450
10. Mayo SC, Austin DF, Sheppard BC, Mori M, Shipley DK, Billingsley KG. Evolving preoperative evaluation of patients with pancreatic cancer: does laparoscopy has a role in the current era? *J Am Coll Surg* 2009; 208(1):87-95
11. John TG, Greig JD, Carter DC et al. Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. Tumor staging with laparoscopy and laparoscopic ultra-sonography. *Ann Surg* 1995; 221:156-64
12. Menack MJ, Spitz JD, Arregui ME. Staging of pancreatic and ampullary cancers for resectability using laparoscopy with laparoscopic ultrasound. *Surg Endosc* 2001; 15:1129-34

13. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldergimen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK, Schurr PG, Liebl L, Thieltes S, Gawad K, Schneider C, Izbicke J. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels. *Ann Surg* 2008 Feb; 247:300-309
14. NCCN <http://www.nccn.org>
15. Colon Cancer laparoscopic or Open Resection study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009 Jan; 10(1):44-52
16. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc* 1994 May; 8(5):408-410
17. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pancreatic resection: Is it worthwhile? *J Gastrointest Surg* 1997 Jan-Feb; 1(1):20-25 discussion 25-26
18. Dulucq JL, Wintringer P, Mahajna A. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for benign and malignant disease. *Surg Endosc* 2006; 20(7):1045-1050
19. Papanivelu C, Jani K, Senthilnathan P, Parthasarathi R, Rajapandian S, Medhankumar MV. *J Am Coll Surg* 2007; 205:222-230
20. Briggs DC, Mann CD, Irving GRB, Neal CP, Peterson M, Cameron IC, Berry DP. Systematic review of minimally invasive pancreatic resection. *J Gastrointest Surg* 2009 Jan; 13:1129-1137
21. Gagner M, Pomp A, Herrera MF. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery* 1996 Dec; 120(6):1051-1054
22. Lukish JR, Rothstein JH, Petruzzello M, Kiteley R, Denobile J, Soballe P. Spleen-preserving pancreatectomy for cystic pancreatic neoplasms. *Am Surg* 1999; 65:596-599
23. Fernandez-Cruz L, Martinez I, Cesar-Borges G, Astudillo E, Orduna D, Halperin I, Sesnilo G, Puig M. Laparoscopic surgery in patients with sporadic and multiple insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I. *J Gastrointest Surg* 2005 Mar; 9(3):381-388
24. Fernandez-Cruz L, Blanco L, Cosa R, Rendón H. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg* 2008; 32:904-917
25. Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, Nakeeb A, Schmidt MC, Merchant NB, Parikh AA, Martin R 2nd, Scoggins CR, Ahmad S, Kim HJ, Park J, Johnston F, Strouch MJ, Menze A, Rymer J, McClaine R, Strasberg SM, Talamonti SM, Staley CA, McMasters KM, Lowy AM, Byrd-Sellers J, Wood WC, Hawkins WG. Left-sided pancreatectomy a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 2008 Sep; 248(3):438-446

26. Edwin B, Mala T, Mathisen O, Gladhaug I, Buanes T, Lunde OC, Soreide O, Bergan A, Fosse E. Laparoscopic resection of the pancreas: a feasibility study of the short-term outcome. *Surg Endosc* 2004 Mar; 18(3):407-411
27. Berends FJ, Cuesta MA, Kazemier G, van Eijck CH, de Herder WW, van Muiswinkel JM, Bruining HA, Bonjer HJ. Laparoscopic detection and resection of insulinoma. *Surgery* 2000 Sep; 128(3):386-391
28. Bassi C, Dervanis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M. International study group on pancreatic fistula definition. *Surgery* 2005 Jul; 138(1):8-13
29. Eom BW, Jang YJ, Lee SE, Han HS, Yoon YS, Kim SW. Clinical outcomes compared between laparoscopic and open distal pancreatectomy. *Surg Endosc* 2008 May; 22(5):1334-1338
30. Matsumoto T, Shibata K, Ohta M, Iwaki K, Uchida H, Yada K, Mori M, Kitano S. Laparoscopic distal pancreatectomy and open distal pancreatectomy: a nonrandomized comparative study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008 Aug; 18(4):340-343
31. Talamini MA, Moesinger R, Yeo CJ, Poulouse B, Hruban RH, Cameron JL, Pitt HA. Cystadenomas of pancreas: is enucleation an adequate operation? *Ann Surg* 1998; 227:896-903
32. Mabrut JY, Fernandez-Cruz L, Azagra JS, Bassi C, Delvaux G, Weerts J, Fabre JM, Boulez J, Baulieux J, Peix JL, Gigot JF. Hepatobiliary and pancreatic section (HBPS) of the Royal Belgian Society of surgery; Belgian Group for Endoscopic Surgery (BGES); Club Coelio. *Surgery* 2005 Jun; 137(6):597-605
33. Siech M, Tripp K, Schmidt-Rohlfing B, Mattfeldt T, Widmaier U, Gansauge F, Gorich J, Berger HG. Cystic tumours of the pancreas: diagnostic accuracy, pathologic observations and surgical consequences. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383:56-61
34. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004; 28:1239-1247
35. Fernandez-Cruz L, Martinez I, Gilabert R, Cesar-Borges G, Astudillo E, Navarro S. Laparoscopic distal pancreatectomy combined with preservation of spleen for cystic neoplasm of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2004 May-Jun; 8(4):493-501
36. Warshaw AL. Conservation of the spleen with distal pancreatectomy. *Arch Surg* 1988; 123:550-553

8.0 TERAPIE PALLIATIVE

8.1 Biopsia o FNA percutanea

8.2 Palliazione radiologica

8.3 Palliazione endoscopica

8.4 Palliazione chirurgica

8.5 Best supporting care

8.1 Biopsia o FNA percutanea

Premessa

L'agospirazione con ago sottile (*Fine Needle Aspiration*, FNA) e la agobiopsia (*Needle Core Biopsy*, NCB) sono metodiche di efficacia comprovata utilizzate, fin dagli anni '70 e '80 rispettivamente, nella pratica clinica a completamento dell'iter diagnostico di masse pancreatiche non altrimenti tipizzabili, allo scopo sia di definirne la natura (benigna o maligna) sia di caratterizzarle istologicamente (1).

L'ecografia (US) e la Tomografia Computerizzata (TC) sono state le metodiche guida più comunemente utilizzate ma, più recentemente, negli anni '90 si è andata affermando quale valida alternativa, come testimoniato da numerosi contributi della letteratura, la guida ecoendoscopica (EUS) che presenta il vantaggio di una maggiore accuratezza nell'identificazione di lesioni di piccole dimensioni (1-2 cm) spesso misconosciute o difficilmente individuabili con gli US e/o la TC.

I risultati della letteratura dimostrano che la FNA e la biopsia pancreatiche sono procedure affidabili, a basso rischio e di relativamente semplice esecuzione (a condizione che siano affidate a mani esperte), con sensibilità, specificità ed accuratezza elevate, sia che vengano eseguite con approccio EUS sia con quello percutaneo, US o TC guidato. Una revisione della letteratura di numerosi lavori pubblicati fra il 1986 ed il 2003 evidenzia per le tre metodiche una sensibilità globale del 64-98%, specificità dell'80-100%, VPN del 16-86% ed un'accuratezza diagnostica del 74.4-96%, paragonabile quest'ultima a quella della FNA intra-operatoria (2). Un'altra analisi sistematica, più recente, relativamente a studi pubblicati fra il 1990 e il 2008, dimostra per la FNA US o TC guidata una sensibilità dell'87%, specificità del 100%, accuratezza dell'84% e VPN del 58%,

e per la EUS-FNA (pubblicazioni dal 1997 al 2008) una sensibilità dell'83%, specificità del 100%, accuratezza diagnostica dell'88% e VPN del 72% (3).

Aghi

Per l'esecuzione delle agobiopsie percutanee si utilizzano aghi di diverso calibro che differiscono per morfologia e modalità di prelievo, anche se negli ultimi anni si è sempre di più diffuso ed affermato l'impiego di aghi sottili, di calibro < 1 mm, che consentono di ottenere materiale altrettanto diagnostico, ma risultano meno traumatici rispetto a quelli di maggior calibro.

Per le agobiopsie pancreatiche, il calibro degli aghi comunemente impiegati varia fra 25 e 14G (3,4). Per il prelievo citologico (*Fine Needle Aspiration Cytology*, FNAC) si utilizzano aghi sottili non trancianti (25-20G) che agiscono con un meccanismo di agoaspirazione, mentre per l'analisi istologica si impiegano gli aghi cosiddetti trancianti, in grado di prelevare un frustolo di tessuto, mediante sezione (aghi tipo *Tru-Cut*) o mediante aspirazione (aghi tipo Meneghini). Gli aghi da biopsia hanno calibro compreso fra 19 e 14G (più frequentemente si utilizzano aghi da 18G); tuttavia, in alcuni casi possono essere impiegati aghi sottili (22-20G) che, agendo con analogo meccanismo, consentono il prelievo di un frammento di tessuto sufficiente per l'analisi micro-istologica (*Fine Needle Core Biopsy*, FNCB).

La sensibilità riferita in letteratura per la FNA è compresa tra l'85% ed il 100%, mentre la specificità varia tra l'82% ed il 100% (5). La percentuale di falsi negativi è relativamente alta, approssimativamente il 20% (3), in parte imputabile alla difficoltà di differenziare carcinomi ben differenziati dagli esiti di pancreatite (6). In un'analisi retrospettiva recente, che ha rivalutato 260 FNA eseguite nell'arco di 5 anni (2001-2006) con approccio percutaneo, la correlazione cito-istologica ha dimostrato una sensibilità dell'81% e specificità del 100% (7).

Brandt et al. (8) riportano un'accuratezza del 92% per le biopsie eseguite con aghi da 16-19G e dell'85% con aghi sottili da 20-22G, mentre Amin et al. (9) riferiscono una sensibilità ed un'accuratezza del 90% utilizzando aghi da 18G.

La specificità per le *core biopsy*, US o TC guidate, nell'esperienza di diversi autori è risultata del 100%, in assenza di falsi positivi (4,5,8).

La presenza di un citologo durante l'esecuzione della FNA consente l'allestimento e l'analisi citologica del materiale prelevato in tempo reale fornendo un giudizio immediato di idoneità o inadeguatezza del prelievo. Inoltre, garantisce di ottenere materiale adeguato in una maggior percentuale di casi con conseguente incremento dell'accuratezza diagnostica della procedura. Al contrario, per la valutazione di adeguatezza del frustolo biotico è necessario attendere la preparazione del campione istologico (almeno 2 giorni) con il rischio che esiti falsamente negativi o prelievi non idonei richiedano la ripetizione della procedura. Tale svantaggio è però compensato dal poter disporre di un campione istologico sul quale è possibile eseguire un maggior numero di analisi (colorazioni, istochimica e immunoistochimica), spesso indispensabili per il raggiungimento di una diagnosi corretta (tumori neuroendocrini, linfomi, pancreatiti focali) (9,10).

La scelta dell'ago da utilizzare è condizionata oltre che dal tipo di prelievo necessario (cito-istologico), dalla sede, dimensioni e caratteristiche della massa da biopsiare. Nella serie di Brandt et al. (8) l'accuratezza della biopsia è stata maggiore nelle lesioni di maggiori dimensioni (> 3 cm: 92%) rispetto a quelle di minor diametro (≤ 3 cm: 84%) ed in quelle localizzate nel corpo e nella coda (93%) rispetto a quelle nella testa (84%).

Il calibro degli aghi non sempre correla con la gravità delle possibili complicanze; Brandt et al. (8) riportano il 3.8% di complicanze, con l'insorgenza di complicanze maggiori (1.1%), anche con aghi sottili da 20-22 G, mentre Li et al. (6), impiegando anche aghi di maggior calibro (18 G), riferiscono soltanto complicanze minori (3.7%).

Nella serie di Zech et al. (4) per la *core biopsy* (aghi da 14-16-18G) compaiono complicanze minori in una percentuale (15.9%) addirittura inferiore a quella del 21.4% riportata da Matsubara et al. (11), che ha utilizzato aghi sottili per eseguire sia la *core biopsy* (21G) sia la FNA (22G) (Tabella 1).

Ciò nonostante, è opinione comune il ritenere di eseguire in prima istanza la cito-aspirazione e successivamente il prelievo biotico, sulla scorta delle informazioni fornite dalla lettura del materiale citologico prelevato (10).

L'agobiosia con ago sottile viene eseguita in regime ambulatoriale, (ma è consigliata la sorveglianza del paziente per almeno 2-4 ore dal termine della procedura) senza premedicazione, mentre per le biopsie con aghi di grosso calibro è consigliata l'anestesia locale.

In presenza di disturbi della coagulazione e sempre, se si utilizzano aghi di grosso calibro, è necessario effettuare la manovra in regime di ricovero e garantire idonei parametri bioumorali della coagulazione (INR inferiore a 1.5 e conta piastrinica non inferiore a 40.000).

Tabella 1 Complicanze delle FNA e delle NCB con guida US e/o TC desunte dalla Letteratura (1992-2008)

	<i>Metodica guida</i>	<i>Tipo di prelievo e/o aghi</i>	<i>Complicanze (%)</i>
Tikkakoski T. 1992 (14)	US	FNA	0.5 (solo minori)
Brandt KR. 1993 (8)	US+TC	20-22G (FNA) 16-19G (NCB)	3.3 (di cui 1.1% maggiori)
Itani MK. 1997 (15)	TC	FNA	-
Di Stasi M. 1998 (16)	US	FNA	4.8 (solo minori)
Zech CJ. 2002 (4)	TC	14-16-18G	15.9 (minori) 1.6 (maggiori)
Amin Z. 2006 (9)	TC	18G	4.6 (di cui 1.0% maggiori)
Paulsen SD. 2006 (5)	US+TC	18G	2.6 (solo maggiori e con guida US)
Garre Sánchez MC. 2007 (13)	US	FNA	-
Li L. 2008 (6)	TC	18-20G	3.7 (solo minori)
Matsubara J. 2008 (11)	US	21G (NCB) 22G (FNA)	21.4 (solo minori)

Metodica guida

La scelta della metodica guida, US o TC guidata, è soprattutto condizionata dalla possibilità di visualizzare la lesione da biopsiare, ma può essere influenzata anche dall'esperienza e dalle preferenze degli operatori (8,9).

In generale, si ritiene che se la massa pancreatica è individuabile con gli US, la biopsia dovrebbe essere eseguita con la guida ecografica piuttosto che con la TC (12) o, quantomeno, non si dovrebbe prescindere dal valutarne la fattibilità (10).

L'ecografia (US) è considerata da molti autori la metodica guida di scelta perché rapida, semplice, facilmente disponibile, economica e ha il vantaggio sia di consentire il monitoraggio in tempo reale del

tragitto dell'ago, evitando così l'attraversamento di organi vitali (vasi, colecisti, colon), sia di identificare precocemente le complicanze (sanguinamento) (5,10,11).

A differenza della TC non impiega radiazioni ionizzanti e la durata della procedura (tempo d'esame e di posizionamento dell'ago) è complessivamente minore.

Il principale svantaggio è rappresentato dalla dipendenza dall'operatore, la cui esperienza può condizionare considerevolmente la qualità diagnostica della metodica.

La puntura ecoguidata può essere eseguita con tecnica a mano libera o utilizzando dispositivi (adattatori) che, montati sulla sonda ecografica, forniscono preventivamente il tragitto più sicuro per raggiungere la lesione. Lo studio *doppler* è ritenuto da taluni autori indispensabile per l'identificazione dei vasi arteriosi venosi perilesionali, il cui attraversamento potrebbe essere a rischio di sanguinamento (10), mentre non è altrettanto determinante l'impiego del mezzo di contrasto.

Per quanto, a differenza della TC, la guida ecografica consenta di effettuare approcci multiplanari (possibilità di effettuare scansioni anche su piani obliqui in senso cranio-caudale), l'approccio considerato più sicuro è quello anteriore, in regione epigastrica, lateralmente alla linea mediana, che consente di evitare la colecisti, l'arteria gastro-duodenale e l'arteria epatica (10).

I maggiori ostacoli all'impiego della guida US sono rappresentati dall'anatomia del paziente e dalla presenza di meteorismo intestinale che, impedendo la visualizzazione del pancreas e la localizzazione della lesione, rendono necessario il ricorso alla guida TC.

La guida TC, da alcuni autori preferita per la maggior confidenza con la metodica (6,8), consente di superare i limiti dell'ecografia e permette sempre la programmazione del tragitto dell'ago, individuando le strutture vitali da evitare (vasi, soprattutto circoli collaterali voluminosi in presenza di trombosi della vena splenica ed anse coliche sovradiatese). I maggiori vantaggi della guida TC sono l'impossibilità di controllare in tempo reale il tragitto e la punta dell'ago, per la cui visualizzazione è necessario la ripetizione di una o più scansioni, i più lunghi tempi d'esame, l'impiego di mezzo di contrasto (mdc) organo-iodato (indispensabile per visualizzare sia la neoplasia, sia i vasi) e l'esposizione del paziente alle radiazioni ionizzanti.

L'approccio più frequentemente utilizzato è quello anteriore, ma sono stati descritti anche quello laterale o posteriore (3,4,6). Sebbene sia raccomandato di evitare, quando possibile, l'attraversamento dei parenchimi e delle anse intestinali, in letteratura sono descritti il passaggio transgastro, transepatico, transplenico ed attraverso le anse del piccolo intestino (8). In questi ultimi casi, l'impiego di aghi sottili (21G) dovrebbe essere scevro da complicanze.

Uno studio multicentrico condotto sull'agoaspirato US-guidato in 222 pazienti riporta valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo rispettivamente dell'89%, 98%, 99% e 74% con un'accuratezza diagnostica complessiva del 91% (13).

Matsubara et al. (11) riferiscono per le biopsie pancreatiche ecoguidate una sensibilità del 92%, una specificità del 100% ed un'accuratezza del 92% e, in rapporto al tipo di prelievo effettuato, una sensibilità, specificità ed accuratezza del 93%, 100% e 93% per la *core biopsy* e dell'86%, 100% e 86% per la FNA, rispettivamente.

Li et al. (6) riportano per la *core biopsy* (aghi 18 e 20G) TC guidata una sensibilità dell'84%, maggiore per i tumori scarsamente e moderatamente differenziati (rispettivamente del 96% e 94%) rispetto a quelli ben differenziati (50%), una specificità del 100%, un valore predittivo positivo del 100% ed una percentuale di falsi negativi pari al 50%.

Paulsen et al. (5) riferiscono per la *core biopsy* US e TC guidata una sensibilità ed un'accuratezza complessive del 93.9% e 94.4% rispettivamente, mentre per la sola TC una sensibilità ed accuratezza del 100% e per la sola ecografia una sensibilità del 92.5% ed un'accuratezza del 93.3%, rispettivamente. Il valore predittivo negativo complessivo di entrambe le metodiche è del 60%.

Complicanze

L'agoaspirato e l'agobiopsia pancreatiche sono procedure sicure, ma non completamente scevre da complicanze minori e maggiori.

Complessivamente, la percentuale di complicanze riferite in letteratura è compresa fra zero e 4.8% (4-6,8,9,11,13-16), con l'eccezione dei valori del 15.9% e del 21.4% relativamente alle sole complicanze minori (dolore, febbre, reazione vaso-vagale ed innalzamento transitorio degli enzimi pancreatici), riportate nelle serie di Zech et al. (4) e di Matsubara et al. (11) rispettivamente (Tabella 1).

Le complicanze minori sono solitamente autolimitanti o comunque controllabili con la terapia medica nella maggioranza dei casi.

La percentuale di complicanze maggiori desumibile dai dati della letteratura è < 3% (Tabella 1). La complicanza più frequente e temibile è la pancreatite acuta (conseguente alla puntura di parenchima sano), che ricorre nell'1.1% nella serie di Brandt et al. (8) e nell'1.6% in quella di Zech et al. (4).

Amin et al. (9) riportano l'1.1% di complicanze maggiori comprendenti un ascesso (drenato per via percutanea), una perforazione duodenale (trattata chirurgicamente) ed un'emorragia retroperitoneale (trattata con terapia medica), mentre in un'altra serie le complicanze maggiori (2.6%) erano rappresentate da 2 emorragie retroperitoneali che hanno richiesto trasfusioni e 1 riacutizzazione di pancreatite cronica per la quale si è reso necessario il ricovero del paziente (5).

Il rischio di disseminazione neoplastica nelle biopsie addominali è raro (0.003% - 0.009%) (4), ma diversi studi hanno evidenziato un aumentato rischio di disseminazione peritoneale nei pazienti sottoposti a FNA percutanea nei confronti di quelli in cui la procedura è stata eseguita con approccio endoscopico (16.3% vs 2.2%) (17).

Guida percutanea verso guida endoscopica

Introdotta nel 1990, la FNA con guida ecoendoscopica (EUS-FNA) si è affermata come valida alternativa all'approccio percutaneo US o TC guidato. L'Ecoendoscopia (EUS) non risente delle limitazioni dell'ecografia transaddominale e della TC ed ha una maggiore sensibilità nell'identificazione non soltanto delle masse pancreatiche, specie di piccole dimensioni, ma anche dei linfonodi, con un ruolo significativo non soltanto nella diagnosi, ma anche nella stadiazione della neoplasia (3). Numerosi studi hanno confrontato la sensibilità dell'EUS e della TC per la diagnosi delle neoplasie pancreatiche, dimostrando alcuni una superiorità della prima per la diagnosi, l'invasione vascolare e la stadiazione linfonodale, mentre altri hanno dimostrato che EUS e TC sono statisticamente equivalenti (18).

A tutt'oggi, nonostante siano comparse in letteratura numerose analisi retrospettive che confrontano l'EUS-FNA con le altre metodiche guida (US, TC, ERCP ed anche chirurgia), non esistono studi clinici prospettici e randomizzati che indichino se la biopsia pancreatica debba essere effettuata con guida percutanea, US o TC oppure endoscopica (18).

In uno studio retrospettivo condotto su oltre 1.000 FNA, che ha confrontato la guida percutanea, US e TC, ed endoscopica,

quest'ultima è risultata più accurata soltanto in presenza di lesioni con diametro < 3 cm, ma non si sono evidenziate altrimenti differenze statisticamente significative riguardo sensibilità, specificità e VPN (2). Allo stesso modo, Erturk (1) non ha rilevato differenze significative relativamente ad accuratezza diagnostica, sensibilità e VPN confrontando la guida ecoendoscopica (88.9%, 85% e 57.1%, rispettivamente) con quella TC guidata (97.7%, 94.9% e 60%).

Infine, anche in un recente studio prospettico e randomizzato condotto su 84 pazienti il confronto dell'EUS-FNA con la FNA US o TC guidata ha dimostrato una più elevata sensibilità ed accuratezza per la guida ecoendoscopica (84% e 89%, rispettivamente) rispetto a quella percutanea (62% e 72%, rispettivamente), ma non ha tuttavia rilevato differenze statisticamente significative (a causa del numero di pazienti arruolati non sufficiente) (18).

Nei confronti delle metodiche percutanee, l'EUS-FNA ha il vantaggio di un minor rischio di disseminazione neoplastica (motivo per cui molti autori la consiglierebbero in pazienti con tumori resecabili) e lo svantaggio di maggiori costi, minor disponibilità di operatori esperti e di una maggiore invasività, pur presentando percentuali di complicanze simili (1-2.5% di complicanze maggiori, più frequentemente emorragie e pancreatiti, ed il 6% di complicanze minori) (3). Inoltre, a differenza dell'approccio percutaneo richiede sempre la sedazione.

Indicazioni

Le principali indicazioni per l'esecuzione della FNA e/o biopsia pancreatiche possono essere così schematizzate:

- tumori inoperabili: tumori ritenuti non resecabili dall'*imaging* o pazienti non elegibili per l'intervento chirurgico rappresentano la principale indicazione per l'esecuzione di un'agobiopsia. La necessità di una conferma cito-istologica in previsione di un trattamento non chirurgico, chemio o radioterapico, è ormai condivisa dalla maggior parte degli autori e largamente caldeggiata dalle linee guida per l'adenocarcinoma del pancreas nel *National Comprehensive Cancer Network (NCCN-2006)* (3), al fine di pianificare la strategia terapeutica più idonea, consentendo di differenziare l'adenocarcinoma da altre patologie meno frequenti (tumori neuroendocrini, linfoma, metastasi). A tal proposito, va comunque ricordato che spesso la diagnosi di alcune di queste patologie (pancreatite focale autoimmune, linfoma, tumori

vascolari) può risultare difficoltosa se non impossibile con la sola FNA (10), rendendo necessario il ricorso alla *core biopsy*;

- tumori localmente avanzati, ma di dimensioni ridotte e potenzialmente resecabili dopo chemioterapia neoadiuvante;
- tumori operabili: in questi casi la necessità di una diagnosi pre-operatoria cito-istologica è controversa o quanto meno dibattuta (3,19). E' comunque opinione comune e condivisa che in presenza di una lesione pancreatica solida (che raramente simula altre patologie) considerata resecabile dall'*imaging* ed in assenza di manifestazioni sistemiche, l'intervento chirurgico rappresenta il solo trattamento potenzialmente curativo e l'esecuzione di un'agobiopsia, non modificando sostanzialmente la strategia terapeutica, non è raccomandata. Soltanto il linfoma, peraltro raro (0.5% dei tumori pancreatici), non beneficia del trattamento chirurgico. Inoltre, anche il numero significativo di falsi negativi riportati per la FNA (fino al 20%) ed il rischio sia di insorgenza di complicanze sia di disseminazione neoplastica lungo il tragitto dell'ago sconsigliano il prelievo biotico nei tumori resecabili (3). Qualora si rendesse comunque necessaria la FNA in tale evenienza sarebbe preferibile la guida endoscopica, perché gravata da un minor rischio di disseminazione secondaria (2.2% vs 16.2%) (20).

BIBLIOGRAFIA

1. Erturk SM, Mortelè KJ, Tuncali K, Saltzman JR, Lao R, Silverman SG. Fine-needle aspiration biopsy of solid masses: comparison of CT and Endoscopic sonography guidance. *AJR* 2005; 187:1531-1535
2. Volmar EK, Vollmer RT, Jowell PS, Nelson RC, Xie HB. Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(7):854-861
3. Hartwig W, Scheneider L, Diener MK, Bergmann F, Büchler MW, Wernwer J. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *British Journal of Surgery* 2009; 96:5-20
4. Zech CJ, Helmberger T, Wichmann MW, Holzknecht N, Diebold J, Reiser M. Large core biopsy of the pancreas under CT fluoroscopy control: results and complications *Journal Computer Tomography* 2002; 26(5):743-749

5. Paulsen SD, Nghiem HV, Negussie E, Higgins EJ, Caoili EM, Francis IR. Evaluation of Imaging guided core biopsy of the pancreas. *AJR* 2006; 187:769-772
6. Li L, Liu LZ, Wu KL, Mo YX, Liu XW, Cui CY, Wan D. CT guided core needle biopsy in the diagnosis of pancreatic diseases with an automated biopsy gun. *J Vasc Intervent Radiol* 2008; 19:89-94
7. Bhatia P, Srinivasan R, Rajwanshi A, Nijhawan R, Khandelwal N, Wig J, Vasishtha RK. 5-year review and reappraisal of ultrasound-guided percutaneous transabdominal fine needle aspiration of pancreatic lesions. *Acta Cytol* 2008; 52(5):523-9
8. Brandt KR, Charboneau JW, Stephens DH, Welch TJ, Goellner JR. CT and US -guide biopsy of the pancreas. *Radiology* 1993; 187:99-104
9. Amin Z, Theis B, Russell RCG, House C, Novelli M, Lees WR. Diagnosing pancreatic cancer: the role of percutaneous biopsy and CT. *Clinical Radiology* 2006; 61:996-1002
10. D'Onofrio M, Ruzzenente A. Procedure diagnostiche. - Cap 3 pag 51-65 in *Ecografie e Procedure Interventistiche-Springer editore, 2008*
11. Matsubara J, Okusaka T, Morizane C, Ikeda M, Ueno H. Ultrasound-guided percutaneous pancreatic tumor biopsy in pancreatic cancer: a comparison with metastatic liver tumor biopsy, including sensitivity, specificity, and complications. *J Gastroenterol* 2008; 43:225-232
12. Winter TC, Lee FT, Hinshaw JL. Ultrasound guided biopsies in the abdomen and pelvis. *Ultrasound Quarterly* 2008; 24:45-68
13. Garre Sánchez MC, Unceta PR, Cano AL, Rubio MG, de Cuenca Morón B, Segua Cabral JM, Crespo Sánchez M, Gil Grande LA, Varas Lorenzo MJ, Just Timoneda J, Gómez Rodríguez R, Gálcerá Tomás J, Abalde Becchiarelli A, Macías Rodríguez M, Muñoz Benvenuty A, Cabrera Tejada M, Oliveira A, Palacios Lázarios E. Ultrasound-guided biopsy of the pancreas: a multicenter study. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99(9):520-4
14. Tikkakoski T, Siniluoto T, Päivän Salo M, Typpö T, Turunen J, Apaja-Sarkinen M. Diagnostic accuracy of ultrasound- guided fine needle pancreatic biopsy. *Rofo* 1992; 156(2):178-81
15. Itani MK, Taylor TV, Green LK Needle biopsy for suspicious lesions of the head of the pancreas: pitfalls and implications for therapy. *J Gastrointest Surgery* 1997; 1(4):337-41
16. Di Stasi M, Lencioni R, Solmi L, Magnolfi F, Caturelli E, De Sio I, Salmi A, Buscarini L. Ultrasound- guided fine needle biopsy of pancreatic masses: results of a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(8):1329-33
17. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Tyler D, McGrath K. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed

by EUS-guide FNA vs percutaneous FNA *Gastroeintest Endosc* 2003; 58(5):690-5

18. Horwhat JD, Paulson EK, Mcgrath K, Branch S, Baillie J, Tyler D, Pappas T, Enns R, Robuck G, Stiffler H, Jowell P. A randomised comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63(7):967-975
19. Levy MJ Know when to biopsy 'em, know when to walk away. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63(4):630-634
20. Chaya C, Nealon WH, Bhutani MS. EUS or percutaneous CT/US-guided FNA for suspected pancreatic cancer: when tissue is the issue. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63(7):976-978

8.2 Palliazione radiologica

Come è noto, circa 4 pazienti su 5 risultano non resecabili al momento della diagnosi. Molti di loro necessitano di un trattamento palliativo, dell'ittero ostruttivo, della sintomatologia dolorosa e dell'eventuale ostruzione duodenale.

Obiettivi della radiologia interventistica sono la palliazione dell'ittero, sia pre-operatoria nei pazienti operabili sia definitiva nei pazienti inoperabili e la palliazione del dolore mediante la neurolisi del plesso celiaco.

Ittero Ostruttivo

L'ittero ostruttivo rappresenta una delle più importanti indicazioni al trattamento palliativo nei pazienti con CP. La risoluzione dell'ittero infatti migliora non solo il prurito, sintomo fastidioso e debilitante, ma anche la qualità della vita, riducendo l'anoressia e la dispepsia (1).

C'è consenso unanime nel ritenere che l'approccio endoscopico rappresenti l'opzione di prima istanza nella palliazione dell'ittero ostruttivo (vedi cap. 8.3) (2,3), anche se nella pratica clinica il 95% di successo della via endoscopica riportata dalla maggior parte dei Centri è ottimistico.

L'approccio percutaneo (o combinato endoscopico-percutaneo) rappresenta la seconda scelta ed è condizionato dal fallimento o dall'impraticabilità dell'endoscopia (4).

Colangiografia Percutanea Transepatica

Drenaggi Biliari

Negli ultimi anni, il crescente affermarsi di metodiche di diagnostica per immagini quali l'ecotomografia e la TC e soprattutto, l'introduzione della Colangio-Pancreatografia con Risonanza Magnetica (CPRM) hanno ridimensionato il ruolo diagnostico della Colangiografia Percutanea Transepatica (CPT) nello studio della patologia delle vie biliari. La CPRM consente di visualizzare l'intero albero biliare e di identificare, in un'elevata percentuale di casi, la sede e la causa dell'ostruzione bilio-pancreatica, analogamente alla CPT, ma in modo del tutto incruento, riservando a quest'ultima un significato preminentemente terapeutico. La CPT rappresenta infatti il primo tempo, irrinunciabile, di qualsiasi procedura interventistica sulle vie biliari quali l'applicazione di un catetere di drenaggio

transepatico biliare esterno (DTBE), interno-esterno (DTBEI) ed interno (DTBI).

La puntura percutanea si effettua sotto controllo radioscopico con accesso sulla linea ascellare media a livello del X o XI spazio intercostale, scelto in modo da evitare l'attraversamento dello sfondato pleurico. In corrispondenza del punto d'accesso cutaneo, vengono praticate un'anestesia locale ed una piccola incisione per favorire l'introduzione dell'ago. L'accesso può anche essere eseguito con approccio da sinistra, attraverso la puntura transepigastrica sottotifoidea, utilizzando la guida ecografica. A tale riguardo, alcuni autori sostengono che, qualora il drenaggio biliare abbia carattere definitivo ("a permanenza"), quest'ultimo tipo di accesso sia meglio tollerato dal paziente (4).

L'ago più utilizzato oggi (ago di Chiba) ha un calibro di 21-22 Gauge, è scarsamente traumatico e dotato di mandrino estraibile, capace di supportare l'inserimento di una sottile guida metallica.

Scelto il sito di puntura, l'ago viene inserito in profondità nel parenchima epatico, con direzione caudo-craniale, grossomodo in direzione della confluenza biliare. Rimosso il mandrino, si ritrae lentamente l'ago sotto guida radioscopica iniettando simultaneamente piccole quantità di mezzo di contrasto (mdc) iodato, sino ad ottenere l'opacizzazione di un dotto biliare, adeguato per il successivo cateterismo.

Drenaggio transepatico biliare (DTB)

Punto il dotto prescelto con l'ago di Chiba e sfilato il mandrino, si fa progredire al suo interno una guida metallica sottile sulla quale è possibile far scorrere cateteri di derivazione angiografica e guide di calibro maggiore, o più rigide, nel tentativo di valicare la stenosi e posizionare un drenaggio biliare. I cateteri utilizzati si differenziano per calibro (da 6 fino a 12 F), composizione (più frequentemente polietilene poliuretano, silicone) e conformazione (ad esempio: dotati di ricciolo distale che evita pericolosi decubiti sulla parete biliare o intestinale).

Drenaggio transepatico biliare esterno (DTBE)

Nei casi in cui non si riesca a superare l'ostruzione o quando sia opportuno drenare all'esterno le vie biliari (ad esempio, colangite suppurativa) il catetere, dotato di numerosi fori, viene collocato all'interno della via biliare a monte della stenosi, consentendo un drenaggio esterno della bile (DTBE). Il catetere viene quindi fissato

alla cute con punto di sutura, affinché non possa essere sfilato accidentalmente, e raccordato con un sacchetto di raccolta.

Drenaggio transepatico biliare esterno - interno (DTBEI)

Nei casi in cui, procedendo alternativamente con guide e cateteri angiografici di foggia idonea, si riesca a valicare la stenosi biliare, è possibile posizionare “a cavaliere” della stenosi un drenaggio biliare interno - esterno (Figura 1), che consente di ripristinare il fisiologico deflusso della bile in duodeno, evitando conseguenze quali un'eccessiva perdita di liquidi, elettroliti ed acidi biliari ed il malassorbimento lipidico.

Il DTB può avere carattere temporaneo pre-operatorio (ottimizzazione delle condizioni pre-operatorie e trattamento delle complicanze post-operatorie immediate e tardive), quando sussistano i criteri di radicalità chirurgica, anche se la letteratura in merito è attualmente discordante e gli studi più recenti non dimostrano un vantaggio in termini di riduzione delle complicanze nei pazienti con CP sottoposti a DTB pre-operatorio; non solo, ma alcuni recenti contributi sembrano dimostrare che tale tipo di drenaggio si assocerebbe ad un aumento delle complicanze post-operatorie, soprattutto infettive (5). Studi multicentrici, randomizzati e controllati si rendono pertanto necessari per stabilire linee di condotta corrette e condivise.

Nei casi in cui non sia prospettabile l'intervento chirurgico, il DTB ha invece finalità palliativa e carattere definitivo quando, a causa dell'avanzato stadio della neoplasia o per il grave scadimento delle condizioni generali del paziente, non sia possibile il posizionamento di una protesi biliare.

Le complicanze gravi dei drenaggi biliari non sono frequenti e, generalmente, hanno insorgenza precoce come l'emobilia (1%) che raramente, se di entità rilevante, può richiedere l'embolizzazione d'urgenza del vaso arterioso leso. Le complicanze tardive, solitamente secondarie all'ostruzione o allo sposizionamento del drenaggio (8%), sono rappresentate, oltreché dalla recidiva dell'ittero, da episodi colangitici (che regrediscono rapidamente con la terapia antibiotica), ascessi e biliomi (1-4%), fistole bilio-digestive (0.5%), colecistiti, ematomi della capsula o del sito d'ingresso. Quest'ultima è una complicanza relativamente precoce e non è classificabile come complicanza grave (6).

Le uniche controindicazioni assolute ad una CPT ed al posizionamento di un DTB sono le gravi turbe della coagulazione (INR > 2.5, conta piastrinica inferiore a 50.000), ma in alcuni di questi

casi può essere sufficiente procrastinare l'intervento fino alla normalizzazione dei parametri coagulativi (6).

Il drenaggio biliare può rappresentare l'ultimo *step* dell'iter diagnostico-terapeutico o la prima tappa in previsione del posizionamento di endoprotesi biliari.

Endoprotesi biliari (DTBI)

Trascorsi 4-7 giorni dal posizionamento di un DTBE o DTBEI, necessari per consolidare il tragitto percutaneo e per valutare la funzionalità epatica residua sulla base della diminuzione degli indici di colestasi, è possibile inserire una protesi "a cavaliere" della stenosi neoplastica.

Diversi studi clinici controllati e randomizzati hanno dimostrato la superiorità degli *stent* metallici rispetto alle protesi plastiche nel garantire la pervietà, (successo tecnico > 90% e clinico > 75% nelle maggiori serie) e per questo motivo il loro impiego è ormai condiviso e raccomandato nella palliazione dei tumori inoperabili (4,7).

Il posizionamento percutaneo di *stent* metallici è da considerarsi una procedura alternativa al trattamento chirurgico (effettuato nei pazienti risultati inoperabili alla laparotomia esplorativa), poiché offre risultati a distanza paragonabili, è eseguibile in anestesia locale, è ben tollerato ed è gravato da una minore percentuale di complicanze e di mortalità (4).

Gli *stent* metallici utilizzati in ambito biliare sono classificati in autoespandibili ed espandibili meccanicamente (con catetere a palloncino), mentre a seconda della configurazione possono essere a maglia aperta o ricoperti, rivestiti cioè all'interno con materiale plastico sintetico (poliuretano, dacron) (7). Studi recenti non hanno evidenziato una differenza significativa riguardo alla pervietà fra gli *stent* ricoperti e i non ricoperti (8) ed essendo i primi molto costosi non vengono routinariamente impiegati nella palliazione neoplastica. Inoltre, alcuni autori riferiscono per gli *stent* ricoperti un aumentato rischio di migrazione ed un'incidenza elevata di colecistite acuta (3.8%) dovuta all'ostacolato deflusso di bile attraverso il dotto cistico coperto dallo *stent* (7).

Gli *stent* inseriti per via percutanea hanno solitamente un calibro di 8-10 mm, una lunghezza di 4-8 cm e necessitano di un tratto di almeno 2 cm di via biliare integra per un corretto ancoraggio prossimale. Il sistema di rilascio ha un calibro molto ridotto (2-3 mm di diametro) e pertanto, il loro inserimento è molto meno traumatico rispetto a quanto avviene con le protesi plastiche che creano un tramite parenchimale di maggiori dimensioni (Figura 2).

L'ostruzione è la complicanza più frequente ed è correlata a diverse variabili quali il calibro dello *stent*, la viscosità e le caratteristiche della bile e, soprattutto, eventuali fattori flogistici associati. L'emobilia, la crescita del tumore intra ed extraluminale e l'accumulo di *sludge* biliare sono le cause di ostruzione più frequentemente riferite in letteratura (7). In questi casi, è possibile tentare la disostruzione dello *stent* mediante lavaggi o facendo scorrere guide metalliche al suo interno. In alcuni pazienti, gli *stent* possono essere ricanalizzati utilizzando cateteri a palloncino o riposizionando un altro *stent* metallico nel lume di quello preesistente (9). Talora tuttavia, si rende necessario l'inserimento di un nuovo drenaggio biliare.



Figura 1 DTBEI in carcinoma della testa del pancreas

La colangiografia eseguita dopo il posizionamento del DTBEI conferma la presenza di una stenosi del III distale della VBP

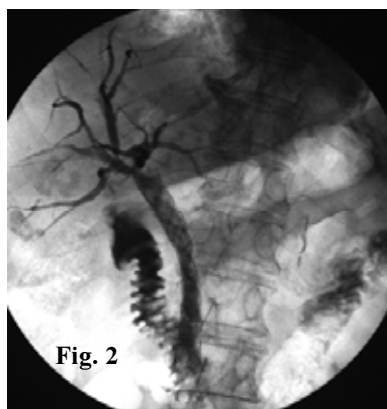


Figura 2 Stesso caso della figura 1

A distanza di pochi giorni dal DTBEI si posiziona una protesi biliare metallica di 10 mm di calibro. Il controllo a termine dimostra detensione della via biliare intraepatica e rapido deflusso della bile opaca in duodeno. Si rimuove pertanto l'accesso percutaneo.

Neurolisi del plesso celiaco

La vera causa della sintomatologia dolorosa di alcuni pazienti affetti da tumore del pancreas non è stata ancora completamente spiegata: essa può essere di fatto dovuta all'invasione perineurale oppure all'ostruzione dei dotti pancreatici. Le recenti tecniche di neurectomia

hanno chiarito molti dubbi in merito; la stimolazione dolorosa proveniente dalla regione pancreatica è veicolata da fibre che si trovano a ridosso delle arterie splenica, mesenterica superiore ed epatica e che vengono convogliate al ganglio celiaco (10), il quale è situato nelle vicinanze delle arterie celiache ad un livello compreso tra le vertebre T12 ed L2 (11).

La neurolisi del plesso celiaco, mediante alcolizzazione, è da molti autori considerata il trattamento ottimale per questi pazienti, sebbene non vi sia consenso unanime riguardo la sua efficacia. La neurolisi può essere effettuata per via chirurgica, econdoscopica o percutanea. La scelta dell'approccio percutaneo TC guidato è condizionato sia dalle condizioni anatomiche sia dalle preferenze del radiologo.

L'approccio posteriore con paziente in decubito prono o laterale consente la scelta di diverse vie (transcrurale, retrocrurale, anterocrurale, ecc), mentre l'approccio anteriore riduce il rischio di complicanze neurologiche (la punta dell'ago è davanti sia alle arterie spinali sia al canale spinale), riduce il tempo di procedura, è più confortevole per il paziente, ma ha lo svantaggio di un maggior rischio di complicanze quali infezioni, ascessi e fistole.

L'approccio posteriore transcrurale, descritto da Singler nel 1982 (12) e l'approccio anteriore consentono entrambi di iniettare la soluzione alcolica attorno al ganglio ed al plesso celiaco, piuttosto che nello spazio retrocrurale (13). Si utilizzano aghi di Chiba, sottili e atraumatici, che vengono infissi, sotto guida TC, ai lati del tronco celiaco antero-lateralmente all'aorta. Verificato, mediante l'iniezione di una piccola quantità di mdc ed anestetico, il corretto posizionamento degli aghi, dimostrato anche dalla diminuzione della sintomatologia algica riferita dal paziente, si procede all'ablazione con circa 20 ml di soluzione alcolica.

Le complicanze riferite in letteratura comprendono ipotensione (30% dei casi) da vasodilatazione splanchnica, diarrea (60%) da effetto parasimpatico e complicanze neurologiche, quali paraplegia, parestesie, deficit sensoriali (1%) (14).

La percentuale di successo ottenuta dai diversi autori nella remissione del dolore neoplastico varia fra il 70% e il 97%, mentre la durata della remissione del dolore è compresa fra 6-12 mesi (14,15).

BIBLIOGRAFIA

1. Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994; 35(4):467-470
2. Costamagna G, Alevras P, Palladino F, Rainoldi F, Massimiliano M, Morganti M. Endoscopic pancreatic stenting in pancreatic cancer. *Can J Gastroenterol* 1999; 13(6):481-487
3. Kaw M, Singh S, Gagneja H. Clinical outcome of simultaneous self-expandable metal stents for palliation of malignant biliary and duodenal obstruction. *Surgical Endoscopy* 2003; 17:457-46
4. Van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol* 2008; 18:448-56
5. Mezhir JJ, Brennan MF, Baser RE, D'Angelica MI, Fong Y, De Matteo RP, Jamagin WR, Allen PJ. A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(12):2163-9
6. Righi D, Bartoli G. L'approccio transepatico all'albero biliare nella patologia ostruttiva. *Hepatology review* 2000; 2:41-56
7. Fanelli F, Orgera G, Bezzi M, Rossi P, Allegretti M, Passariello P. Management of malignant biliary obstruction: technical and clinical results using an expanded polytetrafluoroethylene fluorinated ethylene propylene (ePTFE/FEP)-covered metallic stent after 6-years experience. *Eur Radiol* 2008; 18:911-919
8. Tsuyuguchi T, Takada T, Miyazaki M et al. Stenting and interventional radiology for obstructive jaundice in patients with unresectable biliary tract carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15:69-73
9. Gandini G, Cassinis MC, Fonio P, Righi D, Serralonga M. Stenosi maligne delle vie biliari. In De Maria M. e Midiri M. - *Imaging epato-biliare* - Guido Gnocchi Ed 1998
10. Martin DF, England RE, Tweedle DEF. Radiological intervention in pancreatic Cancer. *European Radiology* 1998; 8:9-15
11. Ward EM, Rorie DK, Nauss LA et al. The celiac ganglia in man: normal anatomic variations. *Anesth Analg* 1979; 58:461-465
12. Singler RC. An improved technique for alcohol neurolysis of the celiac plexus. *Anesthesiology* 1982; 56:137-141
13. Polati E, Luzzani A, Schweiger V, Finco G, Ischia S. The role of neurolytic celiac plexus block in the treatment of pancreatic cancer pain. *Transplantation Proceedings* 2008; 40:1200-1204
14. Tilton RL, Lucey BC, Gervais DA, Mueller PR. Celiac plexus block: a palliative tool underused by radiologists. *AJR* 2002; 179:633-36
15. Arcidiacono PG, Rossi M. Celiac plexus neurolysis. *JOP J Pancreas (online)* 2004; 5(4):315-21

8.3 Palliazione endoscopica

Solo una minoranza dei pazienti con neoplasia del pancreas può essere sottoposta a resezione chirurgica con intento curativo (1). Inoltre, la sopravvivenza media dei pazienti alla diagnosi è di circa 6 mesi (2).

L'endoscopia digestiva svolge un ruolo primario nella palliazione dei pazienti inoperabili, soprattutto nel trattamento dell'ittero ostruttivo del transito gastro-duodenale e del dolore cronico di tipo ostruttivo. E' stato osservato che nei pazienti inoperabili, la mancanza di cure palliative è associata a ridotta sopravvivenza (2).

Stenosi biliari

L'ittero secondario all'ostruzione del tratto intrapancreatico del coledoco è spesso il sintomo d'esordio dei pazienti con neoplasie del pancreas (3). Nonostante il drenaggio biliare possa essere ottenuto anche con un intervento chirurgico o per via radiologica-percutanea, il drenaggio biliare per via endoscopica viene oggi di gran lunga preferito alle altre metodiche (4). L'approccio endoscopico è associato infatti ad una ridotta ospedalizzazione, mortalità e morbidità, nonché ad una migliore qualità della vita ed ad una significativa riduzione dei costi (5,6).

Dalla sua introduzione nella pratica clinica alla fine degli anni '70, il posizionamento di endoprotesi biliari è oggi considerato una tecnica efficace e ben riconosciuta (4) per la palliazione dei pazienti itterici ed inoperabili.

Il trattamento endoscopico dell'ittero consiste prevalentemente nel posizionamento di endoprotesi all'interno della via biliare principale.

Il drenaggio endoscopico è fattibile nella maggior parte dei pazienti ed è efficace nella risoluzione dei sintomi da ostruzione biliare quali ittero e prurito (4,7).

Gli insuccessi del trattamento endoscopico sono legati prevalentemente alla concomitante presenza di stenosi duodenali, che possono limitare l'accesso alla regione vateriana, od alla presenza di stenosi biliari intraepatiche multiple (secondarie a lesioni ripetitive multiple), aggredibili con difficoltà per via retrograda transpapillare.

Le protesi endoscopiche per il drenaggio biliare sono in plastica od autoespandibili in leghe metalliche (8).

Le protesi in plastica utilizzate per il drenaggio biliare, più economiche e diffuse, hanno un diametro compreso fra 7 e 11.5F. E' stato dimostrato che maggiore è il diametro delle protesi, più a

lungo queste si mantengono pervie. Per le stenosi biliari secondarie a neoplasie del pancreas, in genere si utilizzano protesi di lunghezza compresa fra 5 e 7 cm (8).

Le protesi biliari di plastica sono costituite da un piccolo tubo di polietilene, leggermente pre-curvato al centro o ad una delle estremità per conformarsi al decorso curvilineo del tratto intra-pancreatico del coledoco. In prossimità dei due estremi della protesi, sono presenti due alette o *flap* per consentire un valido ancoraggio della protesi a livello della stenosi ed evitarne la migrazione prossimale o distale. Le prime endoprotesi ad essere messe in commercio presentavano invece un sistema di ancoraggio costituito da un “ricciolo” o *pigtail* alle due estremità. L'utilizzo delle protesi tipo *pigtail* è però oggi limitato ad applicazioni particolari (8).

Le complicanze specifiche del posizionamento di protesi biliari sono soprattutto legate alla loro occlusione e malfunzionamento o secondarie alla loro migrazione (9,10).

Le protesi di plastica tendono ad occludersi precocemente nel tempo, specialmente se di piccolo calibro (7 e 8.5 Fr); la loro durata media è di circa 3-4 mesi. L'occlusione delle protesi avviene in genere ad opera di fango biliare. Il *primum movens* nell'occlusione delle endoprotesi sarebbe rappresentato dalla deposizione di uno strato di proteine sulla superficie interna dell'endoprotesi, con conseguente adesione batterica, e dalla deconiugazione e precipitazione dei costituenti biliari, con successiva formazione di fango biliare (11).

Nel corso degli anni, sono state sviluppate protesi di plastica di varie forme ed utilizzando polimeri diversi (ad esempio, Polietilene, Teflon, Poliuretano ed altri), nel tentativo di prolungare la durata delle protesi biliari in plastica. Tuttavia, nonostante le aspettative prodotte dai risultati *in vitro* e dai primi studi clinici eseguiti, nessun polimero si è effettivamente dimostrato superiore al Polietilene nel prolungare la durata della pervietà delle protesi biliari (8).

Vari farmaci, inclusi sali biliari, antibiotici ed altri, sono stati utilizzati per tentare di ridurre la formazione del *biofilm* e del fango biliare. Tuttavia, anche in questo caso, gli studi clinici non hanno confermato sostanziali e significativi vantaggi (8).

Le protesi biliari autoespandibili sono state sviluppate per superare il problema dell'occlusione precoce delle protesi di plastica. Le protesi metalliche attualmente disponibili per utilizzo endobiliare sono costituite in Elgiloy (lega a base di Cromo e Cobalto) o Nitinol (lega a base di Nickel e Titanio) (8). Le protesi metalliche autoespandibili

sono inserite nella via biliare all'interno di introduttori di piccolo calibro (da 6F a 11.5F di diametro) e, una volta rilasciate, raggiungono la loro completa espansione (6-10 mm di diametro). Recentemente, la maggior parte delle protesi biliari metalliche autoespandibili sono state dotate anche di una copertura in materiale plastico, per evitare la loro occlusione tardiva secondaria alla crescita tumorale tra le maglie della protesi (8,12).

Studi comparativi hanno dimostrato una durata significativamente maggiore delle protesi metalliche rispetto a quelle in plastica (13,14). Le protesi metalliche autoespandibili hanno in media una durata di circa 7 mesi e questo limita la necessità di reintervenire periodicamente nei pazienti sottoposti a trattamento endoscopico palliativo dell'ittero. Il trattamento endoscopico dell'occlusione delle protesi metalliche può anche essere molto difficile e può richiedere il posizionamento di un'ulteriore endoprotesi all'interno di quella ostruita, incrementando i costi della palliazione (15,16).

Ad ogni modo, contrariamente a quanto accade per i pazienti trattati con protesi di plastica, la maggior parte dei pazienti neoplastici ai quali viene posizionata una protesi biliare autoespandibile, muore prima di sviluppare segni di ostruzione biliare recidiva (17,18).

Le protesi metalliche autoespandibili hanno ancora costi elevati, tanto che questo sembra rappresentare il principale limite alla loro ampia diffusione nella pratica clinica. In una prospettiva di costo-efficacia, il loro utilizzo andrebbe raccomandato soprattutto in pazienti con neoplasie di piccole dimensioni, senza metastasi a distanza, e che abbiano un'aspettativa di vita superiore a 4-6 mesi (13,14,19). Tuttavia, il loro utilizzo potrebbe essere giustificato anche in pazienti con un'aspettativa di vita inferiore, nel caso in cui sia presente una stenosi duodenale o nei pazienti con occlusione precoce degli *stent* di plastica, ad esempio per la presenza di emobilia, fango biliare, o colangite acuta suppurativa (14).

L'approccio transpapillare mediante ERCP è fattibile e garantisce un adeguato drenaggio biliare nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, quando la papilla di Vater è inaccessibile (ad esempio, esiti chirurgici, stenosi duodenale, ecc.), il drenaggio biliare può essere ottenuto sotto controllo EUS, per via transduodenale o transgastrica. Si tratta però ancora di esperienze preliminari, eseguite in Centri di riferimento, che non permettono conclusioni definitive (20).

Stenosi duodenali

Le neoplasie maligne del pancreas si possono associare, nella fase finale della loro evoluzione, ad infiltrazione della parete duodenale, che può divenire sintomatica in circa il 10% dei pazienti (1). Il trattamento palliativo tradizionale è rappresentato dal confezionamento di una gastro-digiunostomia chirurgica.

Le evidenze scientifiche sul ruolo degli *stent* enterali nella palliazione dei pazienti con neoplasia del pancreas sono ancora limitate. Ad ogni modo, le esperienze disponibili dimostrano che il posizionamento endoscopico di endoprotesi duodenali è sicuramente fattibile nella maggior parte dei pazienti. Il posizionamento di uno *stent* enterale sarebbe associato ad una più rapida ripresa dell'alimentazione, ad una minore durata dell'ospedalizzazione, ad una minore incidenza di complicanze immediate e, teoricamente, a costi inferiori (21-24). Tuttavia, un recente studio prospettico randomizzato di confronto fra trattamento chirurgico ed endoscopico ha dimostrato una migliore efficacia a lungo termine ed un minor costo complessivo dell'intervento chirurgico (25).

Gli *stent* enterali disponibili in commercio sono costituiti da sottili fili di Nitinol intrecciati a costituire una protesi con una maglia molto flessibile per adattarsi alla forma del duodeno. Una volta espansi, hanno un diametro > 2 cm per permettere un adeguato transito alimentare. Nella maggior parte dei casi, si preferisce l'utilizzo di endoprotesi duodenali non ricoperte per limitare il rischio di migrazione dello *stent*, nonostante *stent* duodenali ricoperti da una membrana in materiale plastico vengano utilizzati con successo (26-28).

Il posizionamento di una protesi duodenale è relativamente semplice e rapido. I pazienti ricevono, in genere, solo una blanda sedazione cosciente e lo *stent* viene rilasciato direttamente sotto controllo endoscopico e fluoroscopico utilizzando normali endoscopi. Il posizionamento può essere teoricamente eseguito anche sui pazienti in condizioni generali compromesse.

Nonostante l'efficacia, il posizionamento di protesi duodenali è gravato da complicanze, incluse l'ostruzione o la migrazione degli *stent* o la perforazione duodenale (29). Molti pazienti con stenosi duodenale hanno una concomitante e simultanea stenosi della via biliare principale. Il posizionamento di protesi endoscopiche biliari e duodenali è possibile e rappresenta un'efficace metodica palliativa. Tuttavia, quando la seconda porzione duodenale e la papilla di Vater sono direttamente coinvolte dalla stenosi duodenale o quando una

protesi duodenale copre l'area vateriana, l'accesso alle vie biliari può essere difficile.

Inoltre, date le difficoltà di accedere alle vie biliari dopo il posizionamento di uno *stent* metallico duodenale, il drenaggio biliare dovrebbe, ove possibile ed indicato, precedere il posizionamento della protesi duodenale. Se, al contrario, l'ostruzione biliare si manifestasse successivamente alla stenosi duodenale o se l'accesso alle vie biliari non fosse possibile prima del posizionamento di uno *stent* duodenale, potrebbe essere necessario il ricorso al drenaggio biliare percutaneo transepatico (30) (vedi cap. 8.2).

Dolore cronico

Il dolore è uno dei sintomi più frequenti (80-85%) dei pazienti con neoplasia avanzata del pancreas (1).

L'endoscopia può avere un qualche ruolo nel trattamento del dolore da neoplasia del pancreas. Nella maggior parte dei casi, il dolore è cronico, continuo, sordo, non in relazione ai pasti, localizzato nei quadranti addominali superiori, spesso irradiato al dorso. Questo dolore è verosimilmente legato ad infiltrazione neoplastica delle terminazioni nervose simpatiche e del tessuto pancreatico e peripancreatico. La neurolisi del plesso celiaco (CPN) viene in genere eseguita per via radiologica percutanea, sotto guida fluoroscopica o TC (vedi cap. 8.2). Tuttavia, l'approccio posteriore percutaneo può essere in alcuni casi molto difficile e gravato da complicanze anche gravi.

L'approccio transgastrico, sotto guida EUS (EUS-CPN), è stato proposto ed eseguito con successo, con risultati sovrapponibili a quelli della neurolisi percutanea (31).

I gangli celiaci non sono visibili all'ecoendoscopia e l'iniezione di alcool assoluto viene eseguita utilizzando reperi vascolari (aorta e tronco celiaco). I risultati pubblicati in letteratura sull'EUS-CPN sono molto incoraggianti, soprattutto a breve termine, ma ancora parziali. Mancano infatti evidenze scientifiche conclusive sul ruolo nella palliazione del dolore cronico da neoplasie del pancreas e studi comparativi con la CPN percutanea (32).

In una minoranza di pazienti, il dolore si verifica prevalentemente in relazione ai pasti (inizia pochi minuti dopo i pasti e dura da una a due ore), è localizzato ai quadranti superiori e si irradia posteriormente verso sinistra. Da un punto di vista clinico, è simile a quello dei pazienti con pancreatite cronica ostruttiva ed è associato alle stesse caratteristiche pancreatografiche della pancreatite cronica (stenosi del

dotto pancreatico principale con dilatazione del sistema duttale a monte; ectasia dei dotti pancreatici secondari). La decompressione del dotto pancreatico mediante posizionamento di una protesi pancreatica di grosso calibro può rappresentare un valido trattamento del dolore di tipo “ostruttivo” in un gruppo selezionato di pazienti (33).

Terapie adiuvanti EUS-guidate

Il ruolo diagnostico dell'EUS è oggi ben consolidato. Accanto a questo, l'EUS si sta proponendo nella terapia e nella palliazione delle neoplasie del pancreas. Gli aghi normalmente utilizzati per l'EUS-FNA sono stati adattati per l'iniezione di agenti antineoplastici od agenti biologici con azione antitumorale direttamente nella sede della neoplasia. Si tratta però ancora di esperienze molto preliminari e non conclusive (5).

Altri autori hanno dimostrato la fattibilità di una brachiterapia sotto controllo EUS, iniettando “semi” radioattivi in tumori non resecabili del pancreas, con risultati promettenti, ma ancora non definitivi (5).

BIBLIOGRAFIA

1. Warshaw AL, Fernandez-del CC. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326:455-465
2. Engelken FJ, Bettschart V, Rahman MQ, Parks RW, Garden OJ. Prognostic factors in the palliation of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:368-373
3. Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:317-325
4. Moss AC, Morris E, Mac MP. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004200
5. Pausawasdi N, Scheiman J. Endoscopic evaluation and palliation of pancreatic adenocarcinoma: current and future options. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23:515-521
6. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, Dupont A, Filho FM, Hondo FY, Ishioka S, Raju GS. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2031-2037

7. Costamagna G, Pandolfi M. Endoscopic stenting for biliary and pancreatic malignancies. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:59-67
8. Rajjman I. Biliary and pancreatic stents. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003; 13:561-viii
9. Namdar T, Raffel AM, Topp SA, Namdar L, Alldinger I, Schmitt M, Knoefel WT, Eisenberger CF. Complications and treatment of migrated biliary endoprotheses: a review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007; 13:5397-5399
10. Libby ED, Leung JW. Prevention of biliary stent clogging: a clinical review. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1301-1308
11. van Berkel AM, van MJ, Groen AK, Bruno MJ. Mechanisms of biliary stent clogging: confocal laser scanning and scanning electron microscopy. *Endoscopy* 2005; 37:729-734
12. Yoon WJ, Lee JK, Lee KH, Lee WJ, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB. A comparison of covered and uncovered Wallstents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:996-1000
13. Kaassis M, Boyer J, Dumas R, Ponchon T, Coumaros D, Delcenserie R, Canard JM, Fritsch J, Rey JF, Burtin P. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:178-182
14. Levy MJ, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, Farnell MB. Palliation of malignant extrahepatic biliary obstruction with plastic versus expandable metal stents: An evidence-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:273-285
15. Bueno JT, Gerdes H, Kurtz RC. Endoscopic management of occluded biliary Wallstents: a cancer center experience. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:879-884
16. Tham TC, Carr-Locke DL, Vandervoort J, Wong RC, Lichtenstein DR, Van DJ, Ruymann F, Chow S, Bosco JJ, Qaseem T, Howell D, Pleskow D, Vannerman W, Libby ED. Management of occluded biliary Wallstents. *Gut* 1998; 42:703-707
17. Kahaleh M, Tokar J, Conaway MR, Brock A, Le T, Adams RB, Yeaton P. Efficacy and complications of covered Wallstents in malignant distal biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:528-533
18. Nakai Y, Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Toda N, Sasahira N, Yamamoto N, Hirano K, Tada M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Efficacy and safety of the covered Wallstent in patients with distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:742-748
19. Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:1119-1124

20. Yamao K, Bhatia V, Mizuno N, Sawaki A, Ishikawa H, Tajika M, Hoki N, Shimizu Y, Ashida R, Fukami N. EUS-guided choledochoduodenostomy for palliative biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction: results of long-term follow-up. *Endoscopy* 2008; 40:340-342
21. Espinel J, Sanz O, Vivas S, Jorquera F, Munoz F, Olcoz JL, Pinedo E. Malignant gastrointestinal obstruction: endoscopic stenting versus surgical palliation. *Surg Endosc* 2006; 20:1083-1087
22. Maetani I, Tada T, Ukita T, Inoue H, Sakai Y, Nagao J. Comparison of duodenal stent placement with surgical gastrojejunostomy for palliation in patients with duodenal obstructions caused by pancreaticobiliary malignancies. *Endoscopy* 2004; 36:73-78
23. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007; 7:18
24. Ly J, O'Grady G, Mittal A, Plank L, Windsor JA. A systematic review of methods to palliate malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2010; 24(2):290-297
25. Jeurnink SM, Polinder S, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Cost comparison of gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for malignant gastric outlet obstruction. *J Gastroenterol* 2009 Dec 22; DOI 10.1007/s00535-009-0181-0
26. Maetani I, Ukita T, Tada T, Shigoka H, Omuta S, Endo T. Metallic stents for gastric outlet obstruction: reintervention rate is lower with uncovered versus covered stents, despite similar outcomes. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:806-812
27. Seo EH, Jung MK, Park MJ, Park KS, Jeon SW, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH. Covered expandable nitinol stents for malignant gastroduodenal obstructions. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:1056-1062
28. Bang S, Kim HJ, Park JY, Park YS, Kim MH, Park SW, Lee' YC, Song SY. Effectiveness of self-expanding metal stents for malignant antropyloric and duodenal obstruction with a comparison between covered and uncovered stents. *Hepatogastroenterology* 2008; 55:2091-5
29. Phillips MS, Gosain S, Bonatti H, Friel CM, Ellen K, Northup PG, Kahaleh M. Enteral stents for malignancy: a report of 46 consecutive cases over 10 years, with critical review of complications. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:2045-2050
30. Mutignani M, Tringali A, Shah SG, Perri V, Familiari P, Iacopini F, Spada C, Costamagna G. Combined endoscopic stent insertion in malignant biliary and duodenal obstruction. *Endoscopy* 2007; 39:440-447
31. Gunaratnam NT, Wong GY, Wiersema MJ. EUS-guided celiac plexus block for the management of pancreatic pain. *Gastrointest Endosc* 2000; 52:S28-S34

32. Chak A. What is the evidence for EUS-guided celiac plexus block/neurolysis? *Gastrointest Endosc* 2009; 69:S172-S173
33. Costamagna G, Mutignani M. Pancreatic stenting for malignant ductal obstruction. *Dig Liver Dis* 2004; 36:635-638

8.4 Palliazione chirurgica

La drammatica aggressività del tumore del pancreas si manifesta già nei pazienti con tumore localmente avanzato, dove la sopravvivenza a 5 anni risulta dell'8.2%, mentre scende all'1.8% nei pazienti metastatici (1). Al momento della diagnosi, non più del 15-20% dei pazienti può essere candidato ad un intervento chirurgico con intento radicale; inoltre, nonostante i significativi progressi della diagnostica pre-operatoria raggiunti negli ultimi anni, il tumore del pancreas risulta non asportabile nel 20-30% dei pazienti portati al tavolo operatorio (2). In questi pazienti diventa punto cardine la palliazione dei sintomi, in primo luogo dell'ittero (80-100% dei pazienti), del vomito da stenosi duodenale (15-30%) e del dolore (45-55%) (2-7). L'efficacia della palliazione endoscopica ha reso sempre meno indicato il ricorso "di principio" ad un intervento chirurgico palliativo (8). Tuttavia, rimane ancora uno spazio per la chirurgia palliativa che oggi può avvalersi anche di un approccio mini invasivo e quindi praticabile anche in pazienti con associate patologie.

Palliazione chirurgica: interventi

Storicamente, la derivazione biliare veniva sempre eseguita mediante un'anastomosi coledoco-duodenale o colecisto-duodenale, interventi relativamente rapidi e semplici. Tuttavia, poiché il tumore del pancreas può rapidamente coinvolgere il duodeno, tali anastomosi possono essere defunzionalizzate anche precocemente da un'invasione della neoplasia e rendersi così inefficaci per la palliazione dell'ittero. Questo dato deve essere preso in considerazione soprattutto nei pazienti non resecabili, ma con aspettativa di vita relativamente non breve. Oltre a ciò, bisogna considerare che nei casi localmente avanzati con precoce coinvolgimento del duodeno, per esempio nei tumori della porzione antero-superiore del pancreas, un'anastomosi diretta tra via biliare e duodeno può non essere tecnicamente realizzabile. L'epatico-digiuno-anastomosi su ansa defunzionalizzata ad Y secondo Roux fatta passare attraverso il mesocolon risulta essere l'intervento più efficace e duraturo per la palliazione dell'ittero da tumore della testa del pancreas. Per quanto riguarda la palliazione dell'ostruzione duodenale, l'intervento eseguito è nella quasi totalità dei casi una gastro-digiuno-anastomosi.

Attualmente, gli interventi palliativi eseguiti sia per risolvere l'ittero sia la stenosi duodenale sono gravati da una mortalità ed una morbidità

contenute soprattutto se confrontati con i risultati deludenti di alcuni anni fa. I dati di alcuni recenti lavori (Tabella 1) relativi ai risultati peri-operatori di questi interventi mostrano una morbidità variabile dal 15% circa, riscontrata negli studi di Mukherjee (8) e Hwang (7), al 33% riportato da Artifon (5), mentre la mortalità va dallo zero dello studio di Artifon (5) al 6.5% evidenziato nel lavoro di Mukherjee (8).

Tabella 1 Procedure chirurgiche e risultati peri-operatori

Autore	Pazienti	Bypass biliare	Bypass gastrico	Duplici bypass	Mortalità peri-operatoria	Morbidità peri-operatoria
Van Heek NT (3) Ann Surg '03	65	44.6%	0	55.4%	1.5%	25.3%
Nuzzo G (4) J Surg Oncol '04	57	28.1%	8.8%	63.1%	5.3%	21.1%
Lesurtel M (2) J Gastrointest Surg '06	83	0	0	100%	4.8%	26.5%
Artifon EL (5) Am J Gastroenterol '06	15	0	0	100%	0	33.0%
Mukherjee S (8) J Gastrointest Canc '07	108	2.8%	22.2%	75.0%	6.5%	15.7%
Kim HO (6) HPB Dis Int '08	38	15.8%	0	84.2%	2.6%	18.4%
Hwang SI (7) World J Gastroenterol '09	38	13.2%	0	86.8%	3.0%	15.8%

Tali risultati sono sovrapponibili ai risultati della palliazione endoscopica (mortalità 0-15% e morbidità 4-30%) (8). Per ciò che riguarda i risultati a distanza (Tabella 2), nei pazienti sottoposti a palliazione chirurgica si riscontra una minor frequenza di ittero recidivo rispetto a quelli trattati per via endoscopica e/o percutanea; nelle casistiche più recenti, tale evenienza, nei pazienti operati, varia dallo zero riportato da Artifon et al. (5) al 5% circa riscontrato negli studi di Kim (6) e Hwang (7), rispetto al 20-43% dei casi sottoposti a drenaggio endoscopico o percutaneo transepatico (ERCP/PTC) (4,6,7). Analizzando infine la sopravvivenza mediana, questa risulta significativamente migliore nei pazienti sottoposti a *bypass* chirurgico rispetto a quelli sottoposti a palliazione endoscopica/percutanea (8-12 mesi vs 5-7 mesi) (4,6,7).

Tabella 2 Risultati a distanza

<i>Autore</i>	<i>Pazienti</i>	<i>Ittero recidivo</i>	<i>Comparsa di ostruzione gastrica</i>	<i>Sopravvivenza mediana</i>
Van Heek NT (3) Ann Surg '03 +	65	-	6.0% (duplice <i>bypass</i>) 41.0% (<i>bypass</i> biliare)	7.8 mesi
Nuzzo G (4) J Surg Oncol '04 *	57	1.7%	0 (duplice <i>bypass</i>) 18.7% (<i>bypass</i> biliare)	11.8 mesi
Lesurtel M (2) J Gastrointest Surg '06	83	2.4%	4.8% (duplice <i>bypass</i>)	9.2 mesi
Artifon EL (5) Am J Gastroenterol '06	15	0	6.6% (duplice <i>bypass</i>)	3 mesi
Mukherjee S (8) J Gastrointest Canc '07	108	0.9%	0	5.6 mesi
Kim HO (6) HPB Dis Int '08	38	5.4%	0 (duplice <i>bypass</i>) 16.7% (<i>bypass</i> biliare)	9 mesi
Hwang SI (7) World J Gastroenterol '09	38	5.3%	3.0%	8.4 mesi

+ 65 pz con tumore periampollare di cui 57 pancreas, 6 VBP e 2 ampolla

* 57 pz con tumore periampollare di cui 48 pancreas, 4 VBP, 4 ampolla e 1 duodeno

Un'importante considerazione che deve essere fatta valutando tali risultati a confronto è che, analizzando i lavori più recenti presenti in letteratura esiste un solo studio prospettico randomizzato (5) che prende in considerazione, in maniera rigorosa, l'impiego di una palliazione chirurgica rispetto ad una palliazione non chirurgica. L'evidente *bias* di tali risultati è nella altrettanto evidente disomogeneità del campione dei pazienti che vengono sottoposti ad un tipo di palliazione piuttosto che ad un altro tipo, in considerazione dello stadio della malattia tumorale, delle condizioni generali e della prognosi attesa. Questo è confermato senza alcun dubbio dalla sopravvivenza mediana significativamente superiore dei pazienti sottoposti ad intervento palliativo chirurgico, che testimonia appunto un diverso stadio della malattia.

Palliazione chirurgica: bypass biliare, bypass gastrico o duplice bypass?

Sebbene, come mostrato nella Tabella 1, la duplice derivazione biliare e digestiva sia l'intervento maggiormente eseguito nella palliazione chirurgica dei pazienti affetti da cancro del pancreas non resecabile, permangono ancora dei dubbi sulla reale utilità di associare al *bypass*

biliare una gastro-digiuno-stomia nei pazienti che presentano ittero, ma non stenosi duodenale. Due studi prospettici randomizzati non hanno riscontrato alcun aumento significativo della mortalità e della morbidità nell'eseguire contemporaneamente la derivazione biliare e gastro-digiunale, mentre si è assistito ad una netta riduzione di sintomi ostruttivi gastrointestinali tardivi nei pazienti sottoposti a duplice *bypass* (0-5.5% vs 19-44%) (3,9). Tale dato è stato anche confermato da una meta-analisi pubblicata nel 2000, nella quale è emerso come la duplice derivazione sia da preferire nella palliazione di questi pazienti, con un tasso di morbidità e mortalità sovrapponibili alla sola derivazione gastrica o biliare, una sopravvivenza migliore rispetto al confezionamento della sola gastro-entero-stomia ed una necessità di reintervento inferiore rispetto al *bypass* biliare isolato (10). Infine, una recentissima meta-analisi, pubblicata nel giugno 2009, ha ulteriormente avvalorato tale affermazione, evidenziando i migliori risultati, in termini di decorso peri-operatorio, della duplice derivazione biliare e gastrica (11). Tale studio ha altresì confermato la carenza di lavori prospettici randomizzati su questo argomento: da un potenziale *pool* di 750 "*potentially relevant abstracts*", sono stati inclusi nella meta-analisi solo 3 studi (11).

Trattamento del dolore

La chirurgia trova impiego nel controllo del dolore dei pazienti con neoplasia pancreaticata non resecabile solo in casi selezionati. L'ablazione laparotomica del plesso celiaco è indicata solo in pazienti sottoposti ad intervento per altro motivo, data l'invasività della procedura (12). La splancnicectomia toracoscopica riveste un ruolo importante nella palliazione del dolore, nei pazienti non responsivi alla terapia medica, percutanea e/o endoscopica, con un controllo completo del dolore in circa il 70% dei casi (13). Infine, la neurolisi del plesso celiaco mediante iniezione di alcool per via laparoscopica sembrerebbe rappresentare una buona soluzione in pazienti sottoposti a laparoscopia di stadiazione (con riscontro intra-operatorio di un tumore inoperabile), anche se esiste a tale riguardo un solo studio pubblicato con risultati ancora preliminari (14).

Diagnosi istologica

Se la natura della neoplasia non è stata definita pre-operatoriamente, è indispensabile una biopsia intra-operatoria della massa pancreaticata in modo da fornire all'Oncologo un'accurata definizione istologica della

malattia. Il tessuto pancreatico può essere prelevato mediante biopsia incisionale o tramite *fine-needle biopsy*; l'accuratezza di tale metodica è elevata, con una morbilità abbastanza contenuta (15). Nei casi in cui l'inoperabilità viene stabilita per la presenza di secondarismi (epatici o peritoneali), è da preferire una biopsia di tali lesioni, in quanto sicuramente gravata da un tasso di complicanze inferiore. E' consigliabile un controllo istologico estemporaneo del prelievo nel corso dell'intervento.

Conclusioni

La palliazione chirurgica in pazienti con adenocarcinoma pancreatico non operabile è indicata se:

- 1 lo stadio della malattia e le condizioni generali del paziente fanno prevedere un'aspettativa di vita non breve;
- 2 l'inoperabilità viene riscontrata all'esplorazione chirurgica;
- 3 sono presenti sintomi ostruttivi gastrointestinali oltre l'ittero;
- 4 è fallito o non è possibile un trattamento non operatorio dell'ittero e della stenosi duodenale.

È inoltre provato che nella scelta del tipo di palliazione, la duplice derivazione biliare e gastrica rappresenta la migliore soluzione terapeutica per questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. *Atlanta, American Cancer Society 2009*
2. Lesurtel M, Dehni N, Tiret E, Pare R, Paye F. Palliative surgery for unresectable pancreatic and periampullary cancer: a reappraisal. *Gastrointestinal Surg 2006; 10:286-291*
3. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, van Geenen RC, Hesselink EJ, Breslau PJ, Tran TC, Kazemier G, Visser MR, Busch OR, Obertop H, Gouma DJ. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg 2003; 238:894-850*
4. Nuzzo G, Clemente G, Greco F, Ionta R, Cadeccu F. Is the chronologic age a contra-indication for surgical palliation of unresectable periampullary neoplasms? *J Surg Oncol 2004; 88:206-209*

5. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, Dupont A, Filho FM, Hondo FY, Ishioka S, Raju GS. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2031-2037
6. Kim HO, Hwang SI, Kim H, Shin JH. Quality of survival in patients treated for malignant biliary obstruction caused by unresectable pancreatic head cancer: surgical versus non-surgical palliation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7:643-648
7. Hwang SI, Kim HO, Son BH, Yoo CH, Kim H, Shin JH. Surgical palliation of unresectable pancreatic head cancer in elderly patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15:978-982
8. Mukherjee S, Kocher HM, Hutchins RR, Bhattacharya S, Abraham AT. Palliative surgical bypass for pancreatic and peri-ampullary cancers. *J Gastrointest Canc* 2007; 38:102-107
9. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, Pitt HA, Yeo CJ. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? *Ann Surg* 1999; 230:322-330
10. Schwarz A, Beger HG. Biliary and gastric bypass or stenting in nonresectable periampullary cancer; analysis on the basis of controlled trials. *Int J Pancreatol* 2000; 27:51-58
11. Hüser N, Michalski CW, Schuster T, Friess H, Kleeff J. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2009; 96:711-719
12. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993; 217:447-457
13. Katri KM, Radaman BA, Mohamed FS. Thoracoscopic splanchnicectomy for pain control in irresectable pancreatic cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008; 18:199-203
14. Strong VE, Dalal KM, Malhotra VT, Cubert KH, Coit D, Fong Y, Allen PJ. Initial report of laparoscopic celiac plexus block for pain relief in patients with unresectable pancreatic cancer. *J Am Coll Surg* 2006; 203:129-131
15. Doucas H, Neal CP, O'Reilly K, Dennison AR, Berry DP. Frozen section diagnosis of pancreatic malignancy: a sensitive diagnostic technique. *Pancreatol* 2006; 6:210-214

8.5 Best supporting care

Le problematiche maggiori che si presentano in soggetti affetti da neoplasia del pancreas sono: dolore, disturbi gastrointestinali (nausea, vomito e stipsi), difficoltà nutrizionali ed ascite neoplastica.

Le cure di supporto hanno lo scopo di alleviare e, quando possibile, eliminare questi problemi correlati sia alla malattia di base sia ai trattamenti antineoplastici.

Dolore

Più del 75% dei pazienti affetti da neoplasia del pancreas hanno dolore che compare sin dall'esordio della malattia (vedi cap. 4) ed è difficile da trattare.

Il trattamento del dolore è uno degli aspetti principali nella cura del cancro del pancreas e deve iniziare il più precocemente possibile.

In particolare, gli obiettivi del trattamento sono:

- eliminare o almeno ridurre il più possibile il dolore;
- prevenire e/o diminuire gli effetti collaterali dei farmaci;
- migliorare la qualità di vita del soggetto.

Capire le cause del dolore, farne una valutazione complessiva, ottimizzare la terapia farmacologica, e non, valutando la risposta del malato, sono gli aspetti cardine in questo particolare ambito operativo (1).

Valutazione del dolore

Esordio: quando è iniziato? Quanto spesso capita? Che cosa lo scatena?

Localizzazione: da dove nasce? Dove s'irradia?

Tipologia: profondo, pressante, pulsante, battente (dolore somatico), crampiforme (dolore viscerale), urente, tagliente, penetrante, pungente (dolore neuropatico).

Intensità: qual è l'intensità massima? Cosa lo peggiora? Cosa lo allevia?

Breakthrough pain (dolore dirompente), episodico. Molto frequente nei casi con metastasi ossee (dolore *incident* o da carico).

Le metastasi ossee sintomatiche sono un reperto abbastanza raro nel cancro del pancreas; l'incidenza globale viene stimata in letteratura tra il 5% ed il 20%. Un aumento dell'incidenza è stato registrato a seguito del prolungamento della sopravvivenza, correlato all'uso di radio-

chemioterapia. Le metastasi possono essere sia litiche sia addensanti con una percentuale maggiore di quest'ultime. E' consigliata terapia con bifosfonati (acido zoledronico o pamidronato disodico) con cadenza mensile (2).

Dolore da deafferentazione: questo tipo di dolore compare dopo intervento chirurgico come disconnessione tra neuroni nocicettivi di I e II ordine. E' l'unico dolore che permette al paziente di non essere svegliato nel sonno. Si tratta con antidepressivi triciclici o anticonvulsivanti.

Dolore da ostruzione del Wirsung: è un dolore che compare dopo i pasti e scompare a digiuno. Abitualmente, accentua il dolore continuo tipico dell'infiltrazione dei plessi nervosi peripancreatici.

L'accurata valutazione della tipologia del dolore permette di capire se si tratta di dolore somatico, viscerale, neuropatico o, come più frequentemente accade nel dolore pancreatico, misto.

L'utilizzo di scale del dolore NRS (*Numeric Rating Scale*) e VAS (*Visual Analogue Scale*) da parte del personale medico e paramedico può essere uno strumento utile per uniformare e semplificare la complessa problematica della valutazione del dolore.

Farmaci

Per una corretta impostazione terapeutica ci si basa sulla scala dell'OMS, utilizzando per primi i FANS, seguiti dagli oppiacei a bassa potenza (tramadolo e codeina) ed, infine, da quelli ad alta potenza (morfina, ossicodone, buprenorfina, fentanile, idromorfone e metadone) (3).

Nei pazienti con sintomatologia dolorosa molto intensa, è fondamentale usare fin dall'inizio oppiacei ad alta potenza.

Linee guida internazionali indicano che gli oppiacei ad alta potenza possono essere somministrati in tutta sicurezza, in dosi crescenti, sino al raggiungimento di un buon livello di analgesia.

Per gli oppiacei ad alta potenza non vi è "effetto tetto": il loro dosaggio può essere teoricamente aumentato senza limiti. L'unico limite è dato dalla comparsa di effetti collaterali incontrollabili.

Il dosaggio corretto è quello che garantisce il sollievo dal dolore con i minori effetti collaterali.

La morfina è il farmaco di prima scelta. E' presente in commercio in formulazioni a pronto rilascio (utili per la titolazione della dose efficace) ed a rilascio prolungato (terapia di mantenimento).

Valida alternativa è l'ossicodone, due volte circa più potente della morfina, di cui si hanno preparati a pronto rilascio in associazione con modeste quantità di paracetamolo ed a rilascio prolungato senza paracetamolo.

L'idromorfone, cinque volte più potente della morfina, è disponibile in compresse a lento rilascio nelle 24 ore, cioè in monosomministrazione giornaliera.

Nella terapia di mantenimento si devono preferire farmaci a rilascio prolungato.

Buprenorfina e fentanile transdermici sono considerati una seconda scelta e si utilizzano in situazioni di dolore stabili o quando l'assunzione di farmaci per via orale non è possibile, considerando la difficoltà della loro titolazione.

In presenza di una componente neuropatica si utilizzano tramadolo, ossicodone, buprenorfina, idromorfone e metadone in associazione ad antidepressivi o gabapentin o pre-gabalin o altri anticonvulsivanti.

Il *breakthrough pain* (dolore dirompente), necessita di dosi "salvataggio" (*rescue dose*) di farmaci quali FANS intramuscolo o morfina a pronto rilascio o fentanile transmucoso o morfina per os o sottocute.

Il fentanile transmucoso è presente in commercio in vari dosaggi.

Qualunque sia la quantità di oppiaceo assunta dal paziente, va sempre utilizzato il dosaggio minore (200 mcgr). Il suo tempo d'azione è brevissimo (3-4 minuti) ed è efficace nel dolore episodico; nei pazienti con neoplasia pancreaticata nel dolore post-prandiale.

Un buon controllo del dolore rimane la priorità nei pazienti affetti da neoplasia: molte variabili individuali intervengono nella risposta alla terapia con oppiacei, per cui spesso si rende necessaria la "rotazione" dei farmaci (4). Essa consiste nella sostituzione di un farmaco con un altro, mantenendo la dose equianalgesica, allo scopo di ridurre o annullare gli effetti collaterali, di migliorare la potenza analgesica e di ridurre il fenomeno della tolleranza.

Modalità di somministrazione

I farmaci vanno somministrati a orario, con regolarità e non a richiesta, sulla base della loro farmacocinetica e tenendo sempre presente la situazione clinica del paziente.

Vie di somministrazione

La via preferenziale è quella orale.

Quando questo non è possibile, si possono utilizzare le vie transdermica, sottocutanea o endovenosa.

In situazioni particolari, possono essere utilizzate le vie epidurale ed intratecale. In questi casi vengono posizionati cateteri o nello spazio peridurale o nello spazio liquorale, collegati a pompe che possono essere sia elastomeriche sia elettroniche. Le pompe vengono rifornite con morfina e/o anestetici locali per ottenere una migliore analgesia e minori effetti collaterali.

L'utilizzo dell'anestetico locale consente una riduzione del dosaggio di oppiaceo ed un miglior controllo del dolore neuropatico.

Vi è, inoltre, la possibilità di effettuare boli di farmaco (PCA, *Patient-Controlled-Analgesia*) nel caso di *breakthrough pain*. Con la PCA, il paziente può autosomministrarsi delle quantità preimpostate di farmaco, ad intervalli regolari senza superare le dosi definite.

La gestione dei cateteri e delle pompe richiede Centri di riferimento specialistici (5).

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più frequenti nella terapia con oppiacei sono:

<i>Stipsi</i>	Idratazione, lassativi, clisteri
<i>Nausea</i>	Aloperidolo gocce
<i>Vomito</i>	Aloperidolo, se importante ridurre il dosaggio o sospendere terapia
<i>Sedazione</i>	Ridurre il dosaggio
<i>Difficoltà alla minzione</i>	Ridurre il dosaggio
<i>Confusione mentale</i>	Ridurre il dosaggio
<i>Secchezza delle fauci</i>	Idratazione
<i>Prurito</i>	Antistaminici, ridurre o sospendere la terapia

Blocco neurolitico del ganglio celiaco

Può essere effettuato quando la terapia farmacologia risulta inadeguata nei casi di neoplasia localizzata a livello pancreatico, non aggredibile chirurgicamente.

E' una procedura invasiva, che necessita di personale specializzato. Viene effettuato un test-prova con anestetico locale e successivamente, una volta accertato il buon risultato antalgico, il

blocco definitivo con alcool al 50% con tecnica TC guidata, con amplificatore di brillantezza o mediante guida ecografica.

Il completo sollievo dal dolore, cioè senza necessità di ulteriore apporto di farmaci, si ottiene in una piccola percentuale di casi.

In ogni caso, vi è una riduzione dell'utilizzo di analgesici e di solito il beneficio dura 3-4 mesi.

Svariate complicazioni vengono segnalate anche se con incidenza non elevata (6,7).

Neuroablazione chirurgica

Si procede, intra-operatoriamente, all'alcoolizzazione delle fibre del plesso celiaco o alla simpaticectomia mono o bilaterale.

Nuove tecniche

In alcuni Centri vengono eseguiti la splancnicectomia toracoscopia, tecnica poco invasiva, in anestesia generale ed il blocco del plesso celiaco sotto guida ecografia attraverso la parete gastrica.

Conclusioni

La terapia del dolore nella neoplasia pancreatica è difficile. Bisogna cercare di controllare la sintomatologia sin dai primi esordi e ci deve essere un monitoraggio costante dell'efficacia terapeutica con frequenti rivalutazioni, soprattutto all'inizio.

E' necessario essere disponibili per cercare di risolvere tempestivamente le inevitabili problematiche che si possono presentare nel corso della malattia.

Nutrizione

Il malato affetto da cancro del pancreas può aver perso peso prima della diagnosi. In questi pazienti, l'apporto nutrizionale e calorico costituiscono un problema importante.

La perdita di peso peggiora l'astenia, la capacità di sottoporsi a chemioterapia ed allunga i tempi di recupero dopo l'intervento chirurgico, oltre ad una percezione più intensa del dolore.

Le principali raccomandazioni comprendono:

- pasti piccoli e frequenti con cibi facilmente masticabili;
- privilegiare frutta, verdura, pane, pasta, cereali e fagioli;
- limitare consumo di grassi animali, carne grassa ed alcolici;

- uso di integratori, se graditi (barrette, bevande);
- attività fisica (30 minuti al giorno).

I problemi maggiori sono astenia, perdita di appetito, digestione difficile e malassorbimento.

Si possono avere fastidiose modifiche dell'olfatto e del gusto (terapia con oppioidi).

Diarrea da malassorbimento

L'insufficienza esocrina è frequente soprattutto nei tumori che ostruiscono il Wirsung cefalico.

Il problema viene risolto con terapia enzimatica sostitutiva (fino a 10.000 U. lipasi ogni 10 kg di peso corporeo per pasto principale e dosi ridotte per spuntini. L'assunzione deve essere frazionata: dopo il primo boccone ed a metà del pasto), eventualmente associata ad inibizione della secrezione acida gastrica.

Diabete

Il primo sintomo di neoplasia pancreatica può essere l'insorgenza o l'aggravamento improvviso di un diabete, necessari quindi un regime dietetico opportuno e l'uso di insulina.

Enzimi pancreatici

Gli enzimi pancreatici (amilasi, lipasi e tripsina) devono venir somministrati per ovviare al malassorbimento, che è caratterizzato dall'incapacità di digerire grassi e proteine e i cui sintomi sono eruttazioni, difficoltà alla digestione, steatorrea o stipsi, debolezza muscolare.

La posologia è individuale.

Ascite neoplastica

E' una complicanza frequente soprattutto dei tumori del corpo-coda del pancreas che frequentemente si associano a carcinosi peritoneale.

La diagnosi precoce ed un trattamento diuretico intensivo (antialdosteronici più diuretici d'ansa) ne consentono abitualmente un adeguato controllo.

Si possono rendere necessarie ripetute paracentesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Alter CL. Palliative and supportive care of patients with pancreatic cancer. *Seminars in Oncology* 1996 April; 23(2):229-240
2. Borad MJ, Saadati H, Lakshmipathy A, Campbell E, Hopper P, Jameson G, Von Hopp D, Wasif Saif M. Skeletal metastases in pancreatic cancer: a retrospective study and review of the literature. *Yale Journal of Biology and Medicine* 2009; 82(1):1-6
3. World Health Organization. Cancer Pain Relief. *Second Edition Geneva Switzerland* 1996; 1-69
4. Quigley C. Opioids switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD004847
5. Gilmer-Hill H, Boggan J, Smith K, Frey C, Wagner F, Hein L. Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable pain in pancreatic cancer. *Surgical Neurology* 1999 January; 51(1):6-11
6. Kawamata M, Ishitani K, Ishikawa K, Sasaki H, Ota K, Omote K, Namiki A. Comparison between celiac plexus block and morphine treatment on quality of life in patients with pancreatic cancer. *Pain* 1996; 64:597-602
7. Polati E, Luzzani A, Schweiger V, Finco G, Ischia S. The role of neurolytic celiac plexus block in the treatment of pain. *Transplant Proc* 2008 May; 40(4):200-4

9.0 CHIRURGIA RESETTIVA

9.1 Chirurgia resettiva standard

9.2 Chirurgia resettiva - linfadenectomia

9.3 Resezioni vascolari

9.4 Radioterapia intraoperatoria (IORT)

9.5 Definizione delle complicanze e vantaggi della concentrazione

9.1 Chirurgia resettiva standard

Il cancro del pancreas è uno dei tumori più aggressivi, rappresentando la quarta causa di morte per cancro nel mondo occidentale (1). La sopravvivenza a 5 anni è $< 5\%$ e questo è dovuto sia alla sua precoce tendenza alla metastatizzazione sia alla scarsa risposta alla chemioterapia (2).

Il trattamento chirurgico è l'unica opportunità nel tentativo di curare i pazienti. Infatti, recenti lavori riportano una sopravvivenza a 5 anni variabile dal 15% al 25% dopo resezione curativa (3,4). Sebbene la chirurgia pancreatica rappresenti una disciplina impegnativa ed in continua evoluzione, l'approccio multidisciplinare con sviluppo di moderne tecniche anestesiologiche, terapia oncologica appropriata, trattamento peri e post-operatorio attraverso personale dedicato ha ridotto la mortalità a circa il 5% nei Centri ad alto volume di pazienti (5). Il punto centrale è che purtroppo solo una piccola parte dei pazienti (circa il 20%) affetti da cancro del pancreas è resecabile al momento della diagnosi (6). La duodenocefalopancreasectomia (DCP) è la procedura chirurgica standard per questo tumore, anche perché la maggior parte dei casi si localizza nella testa del pancreas. Per molti anni la DCP classica, descritta *in primis* da Kausch e Whipple, è stata il *gold standard* per l'adenocarcinoma della testa del pancreas (6). In seguito, numerosi studi hanno dimostrato come la DCP con preservazione del piloro (PP-DCP) sia ugualmente radicale per il trattamento del tumore del pancreas, con dati di morbidità ed *outcome* a lungo termine sovrapponibili alla DCP classica (7). Altre procedure chirurgiche includono la pancreasectomia distale con o senza rimozione della milza per tumori localizzati nel corpo e nella coda del pancreas, la pancreasectomia totale per tumori multifocali e la più rara

pancreasectomia intermedia, che trova applicazione in casi sporadici di tumori benigni localizzati nel corpo pancreatico. Nonostante i continui progressi della chirurgia in ambito pancreatico, vi è la necessità di nuovi approcci terapeutici in questi pazienti. Studi clinici che hanno valutato la possibilità di chirurgia aggressiva con resezioni vascolari o linfadenectomia estesa (8,9) non hanno prodotto miglioramenti in termini di sopravvivenza. Dati incoraggianti provengono invece da studi che hanno valutato la possibilità di approccio multimodale con chemioterapia adiuvante come l'ESPAC 1 e il CONKO-001 (vedi cap. 10). Sopravvivenze a 5 anni del 55% sono state riportate in pazienti trattati con chemioterapia adiuvante ed immunoterapia, anche se in questo ultimo studio non è stato preso in considerazione un braccio di controllo (10,11). Resta poi controverso il ruolo della chirurgia nella malattia metastatica o nella recidiva di malattia come anche della radiochemioterapia neoadiuvante, come approccio multimodale.

Per quanto riguarda la definizione di CP resecabile, *borderline* resecabile e non resecabile si fa riferimento al capitolo 6.2.

Resezione per neoformazioni della testa del pancreas

Duodenocefalopancreasectomia (DCP) classica secondo Kausch-Whipple

Per molti anni, ha rappresentato l'intervento di scelta per il trattamento dei tumori localizzati nella testa del pancreas (12). La procedura consiste nella resezione della testa del pancreas con il duodeno e la parte distale dello stomaco, la colecisti e il digiuno prossimale con rimozione in blocco dei linfonodi regionali. Dopo apertura dell'addome ed ingresso nella cavità peritoneale, va accertata l'operabilità attraverso l'esclusione di diffusione di malattia al fegato o al peritoneo. In un secondo momento, si esegue la manovra di Kocher e si accede allo spazio retroperitoneale ed ai vasi retropancreatici per valutare l'estensione della massa neoplastica. In seguito, vanno valutati i rapporti della neoformazione con l'arteria mesenterica superiore (AMS) per definirne la resecabilità. Quindi, preparata la vena mesenterica superiore (VMS) fino a definire il suo passaggio sotto il pancreas nel suo margine inferiore, si esegue la cosiddetta tunnelizzazione del pancreas, che viene sollevato su fettuccia. Questo passaggio ci permette di visualizzare la vena porta e

di preparare in seguito il margine superiore del pancreas. Per consentire una resezione *en bloc* si esegue poi la rimozione della colecisti con la via biliare principale sezionata sopra l'imbocco del dotto cistico. A questo punto, si identifica l'arteria epatica propria e la si prepara in direzione dell'arteria epatica comune per identificare poi l'arteria gastroduodenale (AGD). Questo passaggio è di estrema importanza e bisogna identificare con certezza la AGD prima di sezionarla su legature. A seguire, si esegue la sezione del pancreas davanti al tronco mesenterico-portale e la resezione in blocco si conclude poi con la resezione del duodeno e dello stomaco distale.

Duodenocefalopancreasectomia (DCP) con preservazione del duodeno (PP-DCP)

Questa procedura, introdotta in principio da Watson nel 1942 (13), divenne famosa quando fu riconsiderata da Traverso e Longmire nel 1978 (7). Introdotta dapprima per il trattamento di tumori papillari, oggi è considerata il *gold standard* per il trattamento dei tumori della testa del pancreas, per il minor tempo operatorio ed il minor sanguinamento intra-operatorio rispetto alla resezione classica. Il razionale nel preservare lo stomaco ed il duodeno prossimale risiede nel miglioramento della funzione gastrica. Infatti, preservando la prima parte del duodeno si ha una minor incidenza di ritardato svuotamento gastrico, ulcere marginali e gastrite alcalina. Per ottenere questo obiettivo e mantenere un piloro funzionante bisogna preservare ovviamente tutto lo stomaco e 2 cm della prima parte del duodeno prossimale, preservando la vascolarizzazione dello stesso. Seguendo la divisione dell'arteria gastrica di destra e dell'arteria gastroepiploica di destra bisogna scheletrizzare il duodeno distalmente al piloro. Il bulbo duodenale viene poi sezionato su dispositivo meccanico. Nel passato si è discusso molto sulla radicalità oncologica di questo tipo di intervento e soprattutto sulla possibilità della crescita tumorale attraverso i linfonodi del piccolo omento. In aggiunta, diversi studi hanno dimostrato la maggior incidenza di ritardato svuotamento gastrico (DGE) dopo PP-DCP (14,15). In seguito, un numero considerevole di studi randomizzati e meta-analisi hanno evidenziato come la PP-DCP sia comparabile, in termini di morbidità ed *outcome* a lungo termine, alla DCP classica (16,17). Su queste basi, entrambi gli interventi sono da considerarsi ugualmente efficaci per neoplasie della testa del pancreas o tumori periampullari (18).

Anastomosi pancreatica

L'insufficienza dell'anastomosi pancreatica rappresenta la causa maggiore di morbidità e mortalità correlate alla procedura. In letteratura sono descritte diverse tecniche per eseguire un'anastomosi pancreatica sicura e, sebbene siano state ormai standardizzate nei diversi Centri ad alto volume di pazienti, non esiste ancora un consenso su come eseguire un'anastomosi senza rischio di *leakage* (19). In aggiunta, sono stati evidenziati diversi fattori prognostici sfavorevoli come la consistenza del pancreas (soffice > duro), la tecnica chirurgica (traumatica > meticolosa) l'estensione della dissezione chirurgica (multi viscerale > standard) e l'ampiezza del dotto di Wirsung (piccolo calibro > dotto dilatato) (20). Le due anastomosi più utilizzate in letteratura sono la pancreatico-digiunostomia (PDS) e la pancreatico-gastrostomia (PGS). La PDS viene eseguita invaginando il pancreas resecato nel digiuno. Una variante di questa tecnica è la tecnica dutto-mucosa con anastomosi diretta del dotto pancreatico alla mucosa del digiuno. Questa variante dovrebbe garantire un buon deflusso di succo pancreatico nel digiuno evitando eventuali ostruzioni con stasi all'interno del dotto pancreatico. Suturando in latero-terminale si riesce ad adattare in modo idoneo il digiuno aperto al moncone pancreatico. Un'altra tecnica chirurgica prevede l'anastomosi tra moncone pancreatico e stomaco nella cosiddetta PGS. Studi osservazionali hanno evidenziato la superiorità della PGS verso la PDS in termini di fistola e mortalità (21). In contrasto, studi randomizzati e meta-analisi recenti non hanno confermato questi dati con risultati uguali tra PDS e PGS. Come ulteriore opzione, il dotto pancreatico può essere occluso con sigillanti biologici (22). Questa pratica è stata associata ad altissimo rischio di fistola ed insufficienza pancreatica esocrina ed endocrina. Studi clinici randomizzati (23) sull'utilizzo della colla di fibrina per chiudere il dotto o per sigillare l'anastomosi non hanno dimostrato vantaggi nel prevenire eventuali complicanze e pertanto questa pratica è stata abbandonata. Sulla base dei dati correnti non esistono evidenze in favore di una particolare tecnica chirurgica, ma di certo l'anastomosi deve rispettare i seguenti criteri: essere priva di tensione, una buona vascularizzazione dei tessuti e non occludere il dotto distalmente.

Ricostruzione con ansa antecolica o retrocolica

In un recente lavoro, il gruppo di Heidelberg, Hartel et al. hanno analizzato la possibile incidenza di complicanze in relazione al tipo di ricostruzione eseguito dopo PP-DCP (24). Sono stati analizzati 100 pazienti trattati con duodenodigiunostomia antecolica ed altrettanti con variante retrocolica. Mortalità e sopravvivenza risultano comparabili nei due gruppi, tuttavia il gruppo con variante antecolica presenta percentuali significativamente ridotte (5% vs 24%) in termini di ritardato svuotamento gastrico e di degenza media post-operatoria.

Resezione per tumori del corpo e della coda del pancreas

Pancreasectomia distale

La pancreasectomia distale è la procedura standard per tumori del corpo-coda pancreatici. Diversamente dalla DCP, in questo caso non vi è necessità di resecare il duodeno e la via biliare principale. Il pancreas viene usualmente diviso a sinistra dell'asse porto mesenterico e comunque la linea esatta di transezione è condizionata dalla sede del tumore. Il metodo convenzionale per prevenire il *leakage* del moncone pancreatico è la sutura diretta del dotto e, a seguire, l'adattamento con punti transfissi sulla capsula pancreatica. Con l'avvento delle suturatici meccaniche si è aperto spazio a nuove tecniche di sutura del moncone pancreatico in associazione all'utilizzo del bisturi ad ultrasuoni, della colla di fibrina o dell'iniezione di prolamina. In considerazione del fatto che nella pancreasectomia distale non si esegue alcuna anastomosi, vi è l'erronea tendenza a considerarla un intervento semplice. Al contrario, le complicanze riportate in letteratura variano dal 22% al 33% (25). Una recente analisi retrospettiva ha evidenziato morbidità e mortalità in una serie di 302 casi consecutivi rispettivamente del 35% e 2% con un'incidenza di fistola pancreatica del 12%. In questo studio viene riportata una maggiore incidenza di fistola pancreatica in pazienti in cui il dotto è stato chiuso con suturatrice meccanica, insieme ad altri fattori di rischio quale intervento di durata maggiore ai 480 minuti e resezioni multiviscerali (25). La splenectomia viene eseguita *en bloc* con il pancreas sinistro quando il tumore è collocato nella coda. Essa è considerata mandatoria a causa degli stretti rapporti dell'arteria e vena splenica con il corpo del pancreas e all'opinione diffusa che la preservazione della milza non rispetti i corretti criteri oncologici.

Di contro, è stato dimostrato che la conservazione della milza non influisce sulle complicanze, sui tempi chirurgici e la durata della ospedalizzazione (26). Uno studio su pazienti sottoposti a pancreasectomia distale con intento curativo ha evidenziato una sopravvivenza mediana di 12.2 mesi con splenectomia verso 17.8 mesi in pazienti in cui è stata preservata la milza. Schwarz et al. raccomandano di salvare la milza in tutti i casi di tumori del corpo-coda del pancreas ad eccezione di quei casi ove sia presente una diretta invasione del tumore o l'esecuzione della linfadenectomia lo imponga (27). La preservazione della milza si può eseguire o sezionando l'arteria e la vena distalmente la coda del pancreas all'ilo splenico o preservando la vena e l'arteria *in toto*, se non infiltrate dal tumore. Fondamentale, è preservare i vasi gastrici brevi per assicurare la vascolarizzazione alla milza. Sebbene i tumori della coda abbiano un indice di resecabilità inferiore rispetto a quelli della testa, a causa di diagnosi tardiva in assenza spesso di sintomi, i risultati in termini di sopravvivenza a 5 anni, in caso di resezione, sono sovrapponibili a quelli dei tumori resecati con DCP (17% per la testa verso 15% per la coda).

Resezione segmentaria del pancreas o pancreasectomia centrale

Trova indicazione per lesioni che si localizzano a livello dell'istmo pancreatico o nella zona più prossimale del corpo. E' indicata in caso di tumore benigno o a bassa malignità, metastasi di altri tumori o area di pancreatite focale e non può essere considerato un intervento oncologicamente radicale. La tecnica prevede la tunnelizzazione sull'asse porto-mesenterico con la tecnica descritta in precedenza. Ciò che differisce è il tempo ricostruttivo. La ricostruzione prevede il confezionamento di una doppia anastomosi sulle trancie di destra e di sinistra su unica ansa ricostruita alla Roux. In realtà, il margine cefalico di resezione, se il Wirsung non presenta stenosi a monte, viene trattato con l'apposizione dell'ansa digiunale utilizzata per l'anastomosi di sinistra, confezionando una sutura della sieromuscolare con il margine pancreatico di resezione solo a scopo di copertura. Müller et al. riportano in un recente lavoro i risultati in 40 casi consecutivi con dati di morbidità e mortalità del 27% e 2.5%, rispettivamente. L'incidenza di fistola è stata del 7.5% con *follow-up* a 29 mesi e quasi il 98% dei pazienti soddisfatti del trattamento ricevuto, con qualità di vita comparabile al normale (28).

Chirurgia per cancro del pancreas metastatico o recidiva neoplastica

Nelle decadi scorse non avremmo mai pensato di dover affrontare questo argomento. Oggi, in virtù delle diverse opzioni di terapia adiuvante peraltro in continuo sviluppo, si impongono alcune considerazioni su quella grande quota di pazienti che si presenta alla diagnosi con malattia avanzata o metastatica. In un recente lavoro, il gruppo di Heidelberg ha analizzato 29 casi selezionati e resecati con malattia metastatica. Si riportano dati di mortalità peri-operatoria e morbilità sovrapponibili alle resezioni R0, dimostrandone la fattibilità. Ad ogni modo, attualmente non possiamo considerare standard questo tipo di intervento che andrebbe riservato solo a casi selezionati almeno fino alla valutazione dei risultati di studi clinici randomizzati. Altro discorso è invece la recidiva neoplastica; essa si presenta in circa l'80% dei pazienti operati con intento curativo nei primi 2 anni. Sebbene Kleeff et al. riportino una tendenza all'aumento della sopravvivenza, un recente lavoro mostra che la storia naturale della malattia non cambia (9,29).

BIBLIOGRAFIA

1. Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(3):275-82
2. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP* 2008 Mar 8; 9(2):99-132
3. Buchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'Graggen K. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatotomy. *Arch Surg* 2003; 138:1310-1314
4. Grace PA, Pitt HA, Tompkins RK, Den Besten L, Longmire WP Jr. Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 1986; 151:141-149
5. Koliopoulos A, Avgerinos C, Farfaras A, Manes C, Dervenis C. Radical resection of pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008 Feb; 7(1):11-8
6. Bogoevski D, Strate T, Yekebas EF, Izbicki JR. Pancreatic cancer: a generalized disease--prognostic impact of cancer cell dissemination. *Langenbecks. Arch Surg* 2008 Nov; 393(6):911-7

7. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:959-962
8. Hartel M, Wente MN, Di Sebastiano P, Friess H, Büchler MW. The role of extended resection in pancreatic adenocarcinoma: is there good evidence-based justification? *Pancreatology* 2004; 4(6):561-6
9. Michalski CW, Erkan M, Hüser N, Müller MW, Hartel M, Friess H, Kleeff J. Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review. *Dig Surg* 2008; 25(6):473-80
10. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001 Nov 10; 358(9293):1576-85
11. Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Ridwelski K, Schramm H, Zuelke C, Fahlke J, Langrehr J, Burkart C, Oettle H. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26:LBA4504
12. Büchler MW, Kleeff J, Friess H. Surgical treatment of pancreatic cancer. *J Am Coll Surg* 2007 Oct; 205(4 suppl):S81-6
13. Watson WG. The surgical treatment of pancreatic and bile duct tumors. *Pa Med J* 1950 Jul; 53(7):700-2
14. Paraskevas KI, Avgerinos C, Manes C, Lytras D, Dervenis C. Delayed gastric emptying is associated with pylorus-preserving but not classical Whipple pancreaticoduodenectomy: a review of the literature and critical reappraisal of the implicated pathomechanism. *World J Gastroenterol* 2006 Oct 7; 12(37):5951-8
15. Fischer CP, Hong JC. Method of pyloric reconstruction and impact upon delayed gastric emptying and hospital stay after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2006 Feb; 10(2):215-9
16. Srinarmwong C, Luechakietisak P, Prasitvilai W. Standard whipple's operation versus pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial study. *J Med Assoc Thai* 2008 May; 91(5):693-8
17. Diener MK, Knaebel HP, Heukauf C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007 Feb; 245(2):187-200
18. Diener MK, Heukauf C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Buchler MW, Knaebel HP. Pancreaticoduodenectomy (classic Whipple)

- versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16; (2):CD006053
19. Buchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'Graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000; 87:883-889
 20. Z'Graggen K, Uhl W, Friess H, Büchler MW. How to do a safe pancreatic anastomosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9(6):733-7
 21. Wente MN, Shrikhande SV, Müller MW, Diener MK, Seiler CM, Friess H, Büchler MW. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2007 Feb; 193(2):171-83
 22. Lorenz U, Maier M, Steger U, Töpfer C, Thiede A, Timm S. Analysis of closure of the pancreatic remnant after distal pancreatic resection. *HPB (Oxford)* 2007; 9(4):302-7
 23. Knaebel HP, Diener MK, Wente MN, Buchler MW, Seiler CM. Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. *Br J Surg* 2005; 92:539-46
 24. Hartel M, Wente MN, Hinz U, Kleeff J, Wagner M, Müller MW, Friess H, Büchler MW. Effect of antecolic reconstruction on delayed gastric emptying after the pylorus-preserving Whipple procedure. *Arch Surg* 2005; 140(11):1094-9
 25. Kleeff J, Diener MK, Z'Graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, Zehetner J, Müller MW, Friess H, Büchler MW. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg* 2007; 245(4):573-82
 26. Schwarz RE, Harrison LE, Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. The impact of splenectomy on outcomes after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1999; 188(5):516-21
 27. Mohebbati A, Schwarz RE. Extended left-sided pancreatectomy with spleen preservation. *J Surg Oncol* 2008; 97(2):150-5
 28. Müller MW, Friess H, Leitzbach S, Michalski CW, Berberat P, Ceyhan GO, Hinz U, Ho CK, Königer J, Kleeff J, Büchler MW. Perioperative and follow-up results after central pancreatic head resection (Berne technique) in a consecutive series of patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg* 2008; 196(3):364-72
 29. Kleeff J, Reiser C, Hinz U, Bachmann J, Debus J, Jaeger D, Friess H, Büchler MW. Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007; 245(4):566-72

9.2 Chirurgia resettiva - linfadenectomia

L'esigenza di migliorare il controllo locale di malattia nel tumore del pancreas resecabile ha spinto la comunità chirurgica ad interrogarsi sul significato oncologico di una resezione estesa ai tessuti peripancreatici. I peculiari limiti anatomici della ghiandola hanno portato a focalizzare l'attenzione sull'asse venoso mesenterico-portale, sui principali tronchi arteriosi peripancreatici (arteria mesenterica, epatica, splenica e tripode) e sul distretto linfatico associato, oltre che sul territorio linfatico preaortico e interaortocavale.

I primi dati relativi alla linfadenectomia estesa sono stati pubblicati da autori giapponesi negli anni '80 (1-2). Si tratta di studi retrospettivi, che riportavano risultati incoraggianti rispetto ai dati storici. Questi studi hanno consentito di definire le modalità di diffusione linfatica dell'adenocarcinoma pancreatico e di sistematizzare l'analisi delle stazioni linfatiche, che sono state classificate secondo un indice numerico.

Stanti tali premesse, negli anni '90 sono stati organizzati quattro studi randomizzati per confrontare la resezione c.d. "standard" con vari tipi di linfadenectomia c.d. "estesa".

Il primo studio randomizzato è stato riportato da Pedrazzoli nel 1998 (3). Nei 6 Centri partecipanti (5 italiani ed 1 statunitense), furono arruolati 81 pazienti in un periodo di 3 anni. La linfadenectomia estesa prevedeva la scheletrizzazione del peduncolo epatico, del tripode, dell'arteria mesenterica superiore e del tessuto linfatico preaortico tra tripode, arteria mesenterica inferiore ed ili renali. Non furono evidenziate differenze significative tra i 2 gruppi riguardo mortalità, morbilità e sopravvivenza. Nonostante la linfadenectomia estesa prevedesse la scheletrizzazione circonfrenziale dell'arteria mesenterica superiore, non furono riportati casi di diarrea persistente post-operatoria, come segnalato negli studi giapponesi. La differenza non ampia tra il numero di linfonodi asportati nei 2 gruppi, lascia tuttavia supporre che la scheletrizzazione dell'arteria mesenterica nel gruppo di studio fosse più limitata rispetto allo standard giapponese. Nei soli pazienti con metastasi linfonodali, fu evidenziato un vantaggio di sopravvivenza a favore della linfadenectomia estesa. In particolare, le curve di sopravvivenza dei pazienti N+ trattati con linfadenectomia estesa risultarono sovrapponibili a quelle dei pazienti N0. Si tratta comunque di un dato che, se pur statisticamente significativo, deriva da un'analisi per sottogruppi *post-hoc*.

Il secondo studio randomizzato è stato riportato in 3 parti, dal 1999 al 2005, dal Johns Hopkins Institute di Baltimora (4-6). In un periodo di 5 anni, furono inclusi 294 pazienti con adenocarcinoma periampollare (di origine pancreatica nel 57% dei casi). La linfadenectomia estesa, più limitata rispetto allo studio precedente, prevedeva l'exeresi del tessuto linfatico preaortico posteriore alla regione duodenopancreatica tra ilo renale destro e bordo sinistro dell'aorta, dopo verifica istologica intra-operatoria della negatività del margine del processo uncinato. Non era prevista la scheletrizzazione circonfenziale dell'arteria mesenterica superiore ed era eseguita la sola biopsia dei linfonodi del tripode. Il gruppo di studio prevedeva inoltre la resezione gastrica distale di routine. Mentre mortalità e reinterventi non risultarono differire nei 2 gruppi, fu evidenziata una maggior morbidità a carico dell'intervento più demolitivo. Tale morbidità aggiuntiva era ascrivibile, per la maggior parte, alla più elevata incidenza di ritardato svuotamento gastrico associato alla resezione gastrica (49% vs 29%, $p=0.006$) e, per una minor percentuale, alla maggior incidenza di fistola pancreatica nel gruppo di studio (13% vs 6%, $p=0.05$). Non fu evidenziata alcuna differenza di sopravvivenza neppure stratificando i pazienti per sede di origine della neoplasia o per stato del parametro N. Nel gruppo di pazienti con adenocarcinoma pancreatico sottoposti a linfadenectomia estesa, la percentuale di positività dei linfonodi retroperitoneali risultò del 16% (13/82). Solo 2 (15%) di questi pazienti erano ancora vivi a 3 anni dall'intervento contro il 42% dei pazienti con linfonodi retroperitoneali negativi ($p=0.06$).

Questi dati confermavano quelli riportati nel 2003 da Capussotti et al. su una serie di 100 resezioni per adenocarcinoma duttale cefalico (7). Nei pazienti sottoposti a linfadenectomia estesa erano presenti metastasi clinicamente occulte a livello dei linfonodi preaortici nel 25% dei casi, nessuno dei quali era vivo oltre 24 mesi dall'intervento.

Il terzo studio randomizzato è un multicentrico giapponese, pubblicato solo in forma di abstract nel 2004 (8). Furono inclusi 101 pazienti con adenocarcinoma pancreatico, in 3 anni. Il campo di linfadenectomia estesa era simile a quello dello studio di Pedrazzoli. Non si evidenziarono differenze significative in termini di mortalità, morbidità e sopravvivenza. Tuttavia, fu riportata una maggior incidenza di diarrea nel gruppo di studio nei primi mesi dopo l'intervento (25% a 3 mesi, 9% a 6 mesi), da attribuirsi verosimilmente alla scheletrizzazione dell'arteria mesenterica con interruzione del plesso mesenterico superiore.

Nel 2005 è stato pubblicato il quarto studio randomizzato ad opera della Mayo Clinic di Rochester (9). Furono inclusi 79 pazienti in un periodo di 6 anni (72 con adenocarcinoma duttale). Lo studio fu interrotto dopo la prima *interim analysis* per mancata evidenza di efficacia nel gruppo di studio. La linfadenectomia estesa era simile a quella del primo studio e prevedeva la scheletrizzazione circonferenziale del tripode e dell'arteria mesenterica. La percentuale di positività dei linfonodi di secondo livello nel gruppo di studio risultò pari al 29% (18% per i linfonodi preaortici). La mortalità e la morbidità complessiva non risultarono differire nei 2 gruppi. Tuttavia, nel gruppo di studio era segnalata una peggior qualità di vita nei primi mesi dopo l'intervento a causa dell'alta prevalenza di diarrea (42% a 4 mesi, 11% a 8 mesi). Non furono evidenziate differenze significative di sopravvivenza, neppure stratificando i pazienti per stato del parametro N.

I risultati degli studi sopraindicati sono riportati nella tabella seguente.

Studi randomizzati di confronto tra linfadenectomia standard ed estesa

Studio (periodo di arruolamento)	Pazienti	Durata media intervento (minuti)	Mortalità	Morbilità	Numero linfonodi asportati (media)	N+	Terapia adiuvante	Durata mediana follow-up (mesi)	Sopravvivenza mediana (mesi)
Pedrazzoli (3) (3/91 – 3/94)	40 standard 41 estesa	372 397	2/40 2/41	45% 34%	13.3 19.8	60% 59%	No	(min. 4aa)	11.2 16.7
Johns Hopkins (4-6) (4/96 – 6/01)	146 standard 148 estesa	330 372	6/146 3/148	29% 43%	17 28.5	73% 74%	76%	35.7	20* 22*
Nimura (8) (3/00 – 3/03)	51 standard 50 estesa	420 540	0/51 1/50	12% 20%	13 40	-	No	-	-
Mayo Clinic (9) (5/97 – 7/03)	40 standard 39 estesa	378 450	0/40 1/39	35% 45%	15 34	55% 68%	79% 76%	49.6 48.7	26** 19**

* risultati su 162 pazienti con adenocarcinoma di origine pancreatica.

** risultati su 72 pazienti con adenocarcinoma duttale.

In **bold** i risultati statisticamente significativi ($p < 0.05$).

In conclusione, l'evidenza attualmente disponibile indica che:

- 1 la linfadenectomia estesa allunga i tempi operatori ma non comporta morbidità aggiuntiva, se si esclude la diarrea post-operatoria, nel primo anno dopo l'intervento, nei pazienti in cui sia eseguita una scheletrizzazione circonferenziale dell'arteria mesenterica superiore;
- 2 metastasi linfonodali sono presenti al di fuori del campo di exeresi di una resezione standard in circa 1/3 dei casi ed a livello dei linfonodi preaortici in circa 1/6;
- 3 l'exeresi di tali stazioni linfonodali non migliora la prognosi.

In considerazione di ciò, Farnell concludeva che l'attuale evidenza è sufficiente per *"put to rest the controversy"* riguardo la linfadenectomia estesa (9).

In realtà, pur in presenza di studi metodologicamente corretti e che con elevato grado di evidenza depongono a sfavore dell'utilità della linfadenectomia estesa, sono necessarie alcune considerazioni sia di tipo oncologico sia statistico.

Da un punto di vista metodologico, Pawlich (10) ha fatto notare come, allo stato attuale delle possibilità terapeutiche per il cancro del pancreas, il numero di pazienti necessario per evidenziare un ipotetico beneficio della linfadenectomia estesa in termini di sopravvivenza sarebbe dell'ordine di migliaia. E' probabile quindi che gli studi disponibili non abbiano una potenza adeguata per fornire una risposta definitiva al quesito.

Da un punto di vista oncologico, dato che il cancro pancreatico è una malattia sistemica all'esordio nella stragrande maggioranza dei casi, è improbabile che una procedura locale possa avere un impatto sulla prognosi. In altre parole, uno studio randomizzato sul tipo di linfadenectomia avrebbe maggior ragione di essere qualora la terapia medica consentisse di contrastare più efficacemente l'insorgenza di metastasi a distanza.

Per quanto meno studiato, il problema della linfadenectomia si pone anche per i tumori della metà sinistra del pancreas. Anche in questo caso, il limite chirurgico è rappresentato dai grossi tronchi arteriosi preaortici. Analogamente a quanto riportato per la regione cefalica, è stata proposta l'estensione della linfadenectomia ai tessuti peripancreatici del corpo-coda, con scheletrizzazione del tripode e del lato sinistro dell'arteria mesenterica ed escissione del tessuto linfatico preaortico tra pilastri diaframmatici ed arteria mesenterica inferiore.

A questa procedura, può essere associata la resezione del surrene sinistro o del tripode stesso (intervento di Appleby modificato). I dati disponibili si riferiscono a casistiche retrospettive che non consentono una valutazione dell'efficacia della procedura sul controllo locale di malattia. Nella casistica più numerosa di 88 pazienti, riportata dal *National Cancer Institute* di Tokio (11), la percentuale di positività dei linfonodi preaortici è risultata del 14%, dato in linea con quello derivante dalla linfadenectomia estesa per i tumori cefalici. Come indice indiretto della possibile maggior efficacia della resezione estesa in termini di controllo locale di malattia, nel 2007 Strasberg (12) ha riportato una serie di 23 splenopancreatectomie distali con linfadenectomia estesa, sottolineando come questa tecnica consenta di ottenere un margine radiale negativo nel 90% dei casi.

Il tema dell'estensione della linfadenectomia deve essere preso in considerazione anche nell'ambito dello studio dei fattori prognostici. Negli ultimi anni, infatti, l'attenzione si è focalizzata sul numero e sulla *ratio* dei linfonodi positivi, parametri che si sono rivelati più informativi della sola determinazione del parametro N in molti tipi di neoplasia gastroenterica, inclusa quella pancreatica (13).

Inoltre, come accennato in precedenza, anche la sede delle metastasi sembra rivestire un significato prognostico (14).

In considerazione di ciò, la linfadenectomia estesa, consentendo di individuare metastasi non clinicamente apparenti nelle stazioni linfonodali normalmente escluse dal campo della resezione standard, potrebbe migliorare l'accuratezza della stratificazione prognostica. In particolare, se come sembra sarà la *ratio* ad acquisire una maggior rilevanza nell'ambito dei sistemi di stadiazione patologica, il dato dovrà essere correlato all'estensione della *clearance* linfonodale e standardizzato in base al tipo di linfadenectomia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, Kabuto T, Fukuda I, Furukawa H, Imaoka S, Iwanaga T. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg* 1988 Aug; 208(2):215-20
2. Manabe T, Ohshio G, Baba N, Miyashita T, Asano N, Tamura K, Yamaki K, Nonaka A, Tobe T. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1989 Sep 1; 64(5):1132-7

3. Pedrazzoli S, Di Carlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, Klöppel G, Dhaene K, Michelassi F. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998 Oct; 228(4):508-17
4. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Coleman J, Sauter PK, Hruban RH, Pitt HA, Lillemoe KD. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 1999 May; 229(5):613-22
5. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002 Sep; 236(3):355-66
6. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Laheru D, Hruban RH, Yeo CJ. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma--part 3: update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg* 2005 Dec; 9(9):1191-204
7. Capussotti L, Massucco P, Ribero D, Viganò L, Muratore A, Calgaro M. Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy. *Arch Surg* 2003 Dec; 138(12):1316-22
8. Nimura Y, Nagino M, Kato H, Miyagawa S, Yamaguchi A, Kinoshita T, Takao S, Takada T, Miyazaki K, Ishiyama S, Shimada H, Kawarada Y, Takeda H, Sagota K, Yasui K. Regional vs extended lymph node dissection in radical pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. A multicenter randomized controlled trial. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc* 2004; 6(suppl 1):2 abstract
9. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, Di Magno EP, Burgart LJ, Dahl TR, Foster N, Sargent DJ; Pancreas Cancer Working Group. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005 Oct; 138(4):618-28; discussion 628-30
10. Pawlik TM, Abdalla EK, Barnett CC, Ahmad SA, Cleary KR, Vauthey JN, Lee JE, Evans DB, Pisters PW. Feasibility of a randomized trial of extended lymphadenectomy for pancreatic cancer. *Arch Surg* 2005 Jun; 140(6):584-9

11. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgey* 2006 Mar; 139(3):288-95
12. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. *J Am Coll Surg* 2007 Feb; 204(2):244-9
13. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, Wolfgang C, Herman JM, Schulick RD, Choti MA, Pawlik TM. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2008 Jan; 15(1):165-74
14. Doi R, Kami K, Ito D, Fujimoto K, Kawaguchi Y, Wada M, Kogire M, Hosotani R, Imamura M, Uemoto S. Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in respectable pancreatic cancer. *World J Surg* 2007 Jan; 31(1):147-54

9.3 Resezioni vascolari

Il carcinoma del pancreas (CP), al momento della diagnosi, è una malattia sistemica nel 98% dei casi (1). Tuttavia, in assenza di metastasi a distanza macroscopicamente visibili, la resezione chirurgica rappresenta, ad oggi, lo standard terapeutico (2).

Ciò nonostante, il cancro del pancreas “localmente avanzato” è considerato tradizionalmente una controindicazione alla resezione chirurgica (3).

Ancora oggi, comunque, ci sono alcuni punti non chiariti riguardanti questo gruppo di pazienti. Innanzitutto, se si osserva nel dettaglio la letteratura, una vera e propria definizione di cancro del pancreas localmente avanzato non esiste. Questa definizione viene applicata in modo più o meno arbitrario a tumori con caratteristiche di aggressività locale decisamente differenti.

Per una valutazione il più possibile oggettiva sull'argomento è necessario analizzare alcuni punti importanti:

- il rischio peri-operatorio delle pancreatectomie associate a resezione vascolare (che spesso viene considerato proibitivo);
- l'intento delle resezioni vascolari (radicale o palliativo);
- i risultati a lungo termine (che vengono considerati al pari della chirurgia palliativa);
- su chi e quando eseguire le resezioni vascolari.

Rischio peri-operatorio

Le pancreatectomie con resezione vascolare vengono spesso considerate interventi ad elevato rischio peri-operatorio e di scarso significato oncologico.

In realtà, da un'analisi dei risultati riportati in letteratura queste obiezioni non paiono oggi confermate. Possiamo, infatti, osservare come, in Centri ad alto volume di chirurgia pancreatico e con esperienza in pancreatectomie con resezione vascolare, sia la morbilità sia la mortalità risultano contenute e comunque non dissimili da quelle della chirurgia pancreatico tradizionale (Tabella 1).

Tabella 1 Morbilità e mortalità delle pancreasectomie associate a resezione vascolare

<i>Autore</i>	<i>Anno</i>	<i>N°</i>	<i>Mortalità (%)</i>	<i>Morbilità (%)</i>
Boggi (4)	2009	110	3	33.0
Yekebas (5)	2008	136	3.7	40.3
Fukuda (6)	2007	37	2.7	32.4
Riediger (7)	2006	53	3.8	23.0
Tseng (3)	2004	141	2	21.0
Poon (8)	2004	12	0	41.7
Capussotti (9)	2003	22	0	33.3
Sasson (10)	2002	37	2.7	35
Leach (11)	1998	31	0	30
<i>Totale</i>		<i>579</i>	<i>1.9</i>	<i>32.2</i>

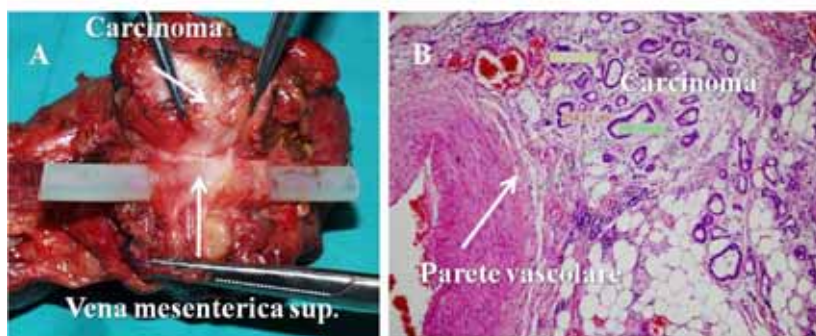
Intento delle resezioni vascolari

Uno dei principali problemi nell'analisi dei risultati delle pancreasectomie con resezione vascolare eseguite per cancro è quello relativo al “tipo di intervento” a cui si fa riferimento.

Di fronte ad un CP *borderline* resecabile (vedi cap. 6.2) esistono, infatti, due “filosofie” chirurgiche su questo argomento. La prima è quella delle resezioni vascolari eseguite “di necessità” quando, in modo inatteso, ci si trova di fronte ad un'impossibilità tecnica di asportare un tumore del pancreas senza resecare un segmento vascolare. In questo caso, la resezione è di solito minimale e non eseguita con intento radicale. Il secondo atteggiamento è quello invece della resezione “di principio”, che viene pianificata sulla base degli esami pre-operatori e che ha come unico intento quello di ottenere una radicalità locale. Questo secondo atteggiamento sembra in linea con i principi generali della chirurgia del pancreas dove il chirurgo, di fronte ad una malattia sostanzialmente sempre sistemica, può limitarsi solo ad ottenere una resezione R0 ed a limitare morbidità e mortalità (12).

Da questo punto di vista, la resezione vascolare non solo viene eseguita nei casi di pazienti con chiari segni di infiltrazione vascolare, ma anche per lesioni di grado 1 di contatto (13) e cioè dove la TC pre-operatoria vede un contatto, senza tuttavia dimostrare chiari segni di infiltrazione. In questi casi, il tumore non necessariamente infiltra la parete del vaso, ma la resezione vascolare ha lo scopo di consentire un margine di resezione negativo (Figura 1).

Figura 1



- A** Carcinoma della testa del pancreas. La lesione prende contatto con la vena mesenterica superiore senza chiari segni di infiltrazione. La dissezione del tumore dal vaso determina comunque la presenza di un tessuto biancastro sulla parete vasale la cui natura può essere valutata esclusivamente all'istologia.
- B** L'esame istologico del pezzo operatorio evidenzia un carcinoma del pancreas che non infiltra la parete della vena mesenterica superiore, ma che è in stretta contiguità con essa. La distanza tra la lesione e la parete vascolare non avrebbe potuto consentire un margine sicuramente negativo senza l'esecuzione in blocco con la testa del pancreas della resezione della vena mesenterica superiore.

L'ottenimento di una chirurgia radicale nel cancro del pancreas localmente avanzato passa anche attraverso la standardizzazione della tecnica chirurgica, che dovrebbe essere eseguita con tecnica *no touch* (4,14,15).

Risultati a distanza delle pancreasectomie con resezione vascolare

I recenti dati di letteratura mostrano che risultati a distanza delle resezioni vascolari non sono, in generale, dissimili da quelli riportati per la chirurgia tradizionale del cancro del pancreas (4,5).

Tuttavia, quando si parla di resezioni vascolari non si parla di un unico tipo di intervento. In un lavoro recentemente pubblicato (4), si vede come la mediana di sopravvivenza di soggetti sottoposti a pancreasectomia con resezione di un singolo vaso (venoso od arterioso) consenta in entrambe i casi una mediana di sopravvivenza non dissimile da quella delle pancreasectomie convenzionali (15 mesi) e come, comunque, in entrambe i casi vi sia un vantaggio significativo di sopravvivenza se si paragona questo gruppo di pazienti ad un gruppo di soggetti di pari stadio sottoposti a terapia palliativa per cancro del pancreas localmente avanzato. Al contrario, lo studio ha evidenziato come soggetti sottoposti a resezioni artero-venose di segmenti vascolari multipli (espressione probabilmente di un cancro del pancreas “realmente” localmente avanzato) avessero una mediana di sopravvivenza di 8 mesi non troppo dissimile dai pazienti sottoposti a trattamenti palliativi. Sulla base di questi risultati potremmo quindi ritenere che lesioni del pancreas che nascano vicino ad una struttura vascolare e che richiedano la loro resezione per l’ottenimento della radicalità dovrebbero forse essere chiamate “tumori sfortunati”, vista la loro posizione, piuttosto che localmente avanzati. Il coinvolgimento di più strutture vascolari contemporaneamente potrebbe invece rappresentare l’espressione di lesioni “realmente” localmente avanzate.

Su chi e quando eseguire le resezioni vascolari

Ad oggi, le resezioni dell’asse venoso mesenterico portale per carcinomi del pancreas che hanno un contatto od un’infiltrazione dello stesso non sono più considerate, dalla maggior parte dei chirurghi, una controindicazione ad una chirurgia radicale.

Recentemente, in un *expert consensus statement* della AHPBA (*American Hepato-Pancreatico-Biliary Association*) (16), questi interventi sono appunto stati definiti come uno standard terapeutico.

Ancora, supporto alle resezioni venose per cancro del pancreas viene da una recente *decision analysis* di Abramson (17). In questo lavoro, l’autore mette a confronto pazienti con cancro del pancreas localmente avanzato non metastatico sottoposti a pancreasectomia con resezione dell’asse venoso mesenterico-portale (n=1.324) con pazienti pari stadio, trattati esclusivamente con chemioradioterapia (n=709).

Da quest’analisi, l’autore conclude che le resezioni venose durante pancreasectomia eseguita per cancro del pancreas sembrerebbero offrire un vantaggio rispetto al trattamento palliativo chemioterapico,

ogni qual volta si riesce a contenere la mortalità peri-operatoria al di sotto del 31% e quando si riesce a contenere la percentuale di pazienti con residuo di malattia (sia R1 sia R2) al di sotto del 77%.

Pochi, e quindi non conclusivi, sono invece i dati relativi alle resezioni di segmenti arteriosi isolati durante pancreasectomia per cancro del pancreas. Recentemente, tuttavia, per questi malati è stata dimostrata una mediana di sopravvivenza non diversa dai pazienti sottoposti a resezione venosa isolata, anche se i pazienti sopravvissuti oltre 5 anni si trovano solo nel gruppo delle resezioni venose (4).

Scoraggianti, ad oggi, appaiono invece i risultati delle resezioni di più segmenti vascolari (arteriose e venose). Tali resezioni, probabilmente eseguite per cancri del pancreas “realmente” localmente avanzati, sembrerebbero offrire sopravvivenze simili a quelle dei pazienti trattati con terapia palliativa (4).

Si può quindi concludere che, ad oggi, le resezioni di segmenti venosi isolati dovrebbero essere considerate uno standard terapeutico nella chirurgia del cancro del pancreas (16). Per le resezioni di segmenti arteriosi isolati ed ancora di più per resezioni di segmenti arteriosi e venosi, i risultati sono più discordanti e probabilmente questo tipo di resezione dovrà essere rivalutato come eventuale parte di un trattamento multimodale, nel quale la terapia oncologica ha un ruolo fondamentale.

BIBLIOGRAFIA

1. Cubilla AL, Fortner JG, Fitzgerald PJ. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. *Cancer* 1978; 41:880-7
2. Yeo CJ, Cameron JL. The treatment of pancreatic cancer. *Ann Chir Gynaecol* 2000; 89:225-33
3. Tseng JF, Raut CP, Lee JE et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surgery* 2004; 8:935-49
4. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C et al. Prognostic Implications of Tumor Invasion or Adhesion to Peripancreatic Vessels in Resected Pancreatic Cancer. *Surgery* 2009; 146(5):869-881
5. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg* 2008 Feb; 247(2):300-9

6. Fukuda S, Oussoultzoglou E, Bachellier P et al. Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 2007 Feb; 142(2):172-9
7. Riediger H, Makowiec F, Fischer E et al. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006 Sep-Oct; 10(8):1106-15
8. Poon RT, Fan ST, Lo CM et al. Pancreaticoduodenectomy with en bloc portal vein resection for pancreatic carcinoma with suspected portal vein involvement. *World J Surg* 2004 Jun; 28(6):602-8
9. Capussotti L, Massucco P, Ribero D et al. Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy. *Arch Surg* 2003 Dec; 138(12):1316-22
10. Sasson AR, Hoffman JP, Ross EA et al. En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg* 2002 Mar-Apr; 6(2):147-57
11. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenterico-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1998 May; 85(5):611-7
12. Howard TJ, Krug JE, Yu J et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2006 Dec; 10(10):1338-45
13. Mazzeo S, Cappelli C, Caramella D et al. Evaluation of vascular infiltration in resected patients for pancreatic cancer: comparison among multidetector CT, intraoperative findings and histopathology. *Abdom Imaging* 2007; 32:737-742
14. Boggi U, Del Chiaro M, Signori S et al. Problemi vascolari in corso di interventi resettivi. In *Nuovo Trattato di Tecnica Chirurgica. Ed UTET* 2006, pp 111-122
15. Mosca F, Boggi U, Del Chiaro M. Chap 53: management of tumor invasion/adhesion to the superior mesenterico-portal vein during pancreatectomy. In *Diseases of the Pancreas. Current Surgical Therapy. Ed Springer* 2008, pp 593-609
16. Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD et al. Surgical Treatment of Resectable and Borderline Resectable Pancreas Cancer: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol* 2009 Jul; 16(7):1736-44
17. Abramson MA, Swanson EV, Whang EE. Surgical resection versus palliative chemoradiotherapy for the management of pancreatic cancer with local venous invasion: A decision analysis. *J Gastrointest Surg* 2009 Jan; 13(1):26-34

9.4 Radioterapia intraoperatoria (IORT)

La presenza in prossimità del pancreas di organi particolarmente sensibili alle radiazioni (fegato, rene, intestino, midollo spinale) limita la possibilità di somministrare dosi radioterapiche elevate sufficienti a garantire un ottimale controllo locale del carcinoma del pancreas (CP). Al fine di superare questa limitazione, sono state utilizzate nel corso degli anni differenti tecniche radioterapiche, tra cui la radioterapia intraoperatoria.

Per radioterapia intraoperatoria (IORT) si intende un'irradiazione effettuata durante un intervento chirurgico, dopo exeresi od esposizione di una massa neoplastica, utilizzando la breccia operatoria per far arrivare il fascio di radiazioni direttamente sul letto tumorale, possibile sede di malattia microscopica o sede di residuo macroscopico nel caso di resezione non radicale. Con questa tecnica si evita l'irradiazione delle strutture sane limitrofe e pertanto si possono somministrare elevate dosi radioterapiche in ogni singola seduta.

Le prime esperienze di IORT risalgono al 1907 per opera di due colleghi spagnoli, Comas e Prio. Negli anni '60, Abe et al. ripresero la tecnica utilizzando il ^{60}Co Cobalto. E' negli anni '70, grazie allo sviluppo degli acceleratori lineari e l'impiego di fasci di elettroni di alta energia con caratteristiche di penetrazione in profondità minore rispetto ai fasci di fotoni, che tale tecnica comincia ad essere ampiamente utilizzata dapprima in Giappone e negli Stati Uniti per approdare in Europa negli anni '80.

Il razionale nell'impiego della IORT consiste nella possibilità di migliorare l'indice terapeutico tra controllo locale e complicità. La riduzione dei volumi di trattamento, dovuta alla visualizzazione diretta della regione da trattare, la possibilità di escludere dal campo di irradiazione le strutture sensibili, mediante mobilitazione chirurgica o schermatura, e la possibilità di ridurre la dose assorbita dalle stesse, mediante l'impiego di fasci di elettroni di differente energia, consentono di somministrare alte dosi di radiazioni nella sede di malattia, in una unica frazione.

Le dosi somministrate variano a seconda che la IORT venga combinata con radioterapia a fasci esterni (EBRT) prima o dopo la procedura chirurgica. Per trattamenti IORT esclusivi, le dosi variano da 25-30 Gy, mentre per IORT in combinazione con EBRT da 10 a 20 Gy. L'efficacia radiobiologica di una dose di IORT equivale a

circa 1.5-2.5 volte quella della stessa dose se somministrata mediante EBRT con frazione giornaliera di 1.8-2 Gy. La dose effettiva, infatti, di un sovradosaggio mediante IORT combinata con EBRT di 45-50 Gy è pari a 70-80 Gy per dosi IORT di 10 Gy, a 75-87.5 Gy per dosi IORT di 15 Gy ed a 85-100 Gy per dosi IORT di 20 Gy.

Modalità e aspetti tecnici

La moderna radioterapia intraoperatoria è effettuata con fasci di elettroni prodotti da un acceleratore lineare e diretti a contatto del bersaglio, letto tumorale o residuo di malattia, senza l'interposizione di tessuti sani come avviene nella EBRT. Rispetto ai fasci di fotoni, consentendo quelli di elettroni hanno una minore penetrazione consentendo un notevole risparmio dei tessuti sani sottostanti al bersaglio. I fasci di elettroni, infatti, presentano il vantaggio di erogare una dose uniforme dalla superficie a pochi centimetri di profondità, oltre i quali la dose cade rapidamente. Inoltre, l'impiego di fasci di elettroni di differente energia e, quindi, con caratteristiche di penetrazione differenti tra loro, consente di adeguare la dose in profondità in funzione dello spessore del bersaglio stesso.

La IORT con fasci di elettroni è eseguita mediante due modalità che dipendono dal tipo di apparecchiatura utilizzata, acceleratori lineari convenzionali o acceleratori lineari dedicati, da collocare nel contesto di una sala operatoria, che comportano una differente gestione del paziente durante l'intervento chirurgico. I primi prevedono, infatti, il trasporto del paziente con ferita aperta ed in anestesia dal letto operatorio alla macchina di terapia e viceversa una volta completata la procedura IORT, mentre i secondi consentono di eseguire il trattamento direttamente sul letto operatorio.

Per la IORT con acceleratore convenzionale può essere utilizzata l'apparecchiatura del Servizio di Radioterapia, modalità più utilizzata, od una collocata direttamente nella sala operatoria, con spostamenti del paziente più limitati e tempi chirurgici complessivi ridotti. Nel caso si utilizzi l'acceleratore presente nel Servizio di Radioterapia, si dovranno interrompere i trattamenti ambulatoriali per il tempo necessario a predisporre il bunker di radioterapia e ad eseguire il trattamento IORT. Nel caso si utilizzi un acceleratore lineare collocato nella sala operatoria, quest'ultima, per rispondere alle norme radioprotezionistiche, dovrà essere adeguatamente attrezzata con protezioni per il personale.

Per ovviare ai problemi correlati con il trasporto del paziente, tra i quali il prolungamento dei tempi operatori, lo spostamento del paziente accompagnato da tutte le apparecchiature di controllo e rianimazione e l'allestimento di percorsi preferenziali, più recentemente sono entrati in uso acceleratori dedicati da collocare in sala operatoria, che producono elettroni di energia massima di 9-12 MeV. Queste unità di terapia non richiedono particolari esigenze protezionistiche di tipo strutturale. Con queste apparecchiature si evita il trasporto del paziente, riducendo i tempi chirurgici. L'unità di trattamento è collocata nella sala operatoria, è mobile e viene avvicinata al letto operatorio per l'esecuzione della IORT. Date le limitate misure radioprotezionistiche necessarie, queste unità di terapia possono essere utilizzate in più sale operatorie adiacenti. Diverse sono le finalità dell'uso clinico della IORT, palliativo ed adiuvante.

Ruolo palliativo

La IORT trova indicazione sia in caso di laparotomia per neoplasia non resecabile sia come terapia adiuvante dopo resezione. Il suo utilizzo nelle neoplasie localmente avanzate, non metastatiche, si basa sul razionale di ottenere un controllo della crescita locale ed una risposta della sintomatologia dolorosa. Questa applicazione della IORT è stata quella inizialmente più utilizzata, ma successivamente è stata un poco abbandonata: alcune esperienze iniziali riportavano un buon controllo della sintomatologia dolorosa (con percentuali di remissione sino al 70%) (1,2), senza però effetti sulla sopravvivenza; altre esperienze, più recenti, confermano il mancato vantaggio prognostico, senza riportare in dettaglio la risposta antalgica (3,4). Va tuttavia sottolineato come, all'interno di percorsi terapeutici integrati radiochemioterapici, la IORT possa avere un ruolo nel controllo delle neoplasie localmente avanzate (3).

Ruolo adiuvante

L'interesse maggiore suscitato dalla IORT è stato però come trattamento adiuvante dopo resezione. Il suo razionale in queste situazioni è particolarmente interessante: il tasso di recidive locali dopo pancreatectomia per carcinoma è elevato (sino al 50%) ed è verosimilmente correlato alla frequente estensione del tumore al tessuto retroperitoneale ed alle strutture linfatiche e nervose circostanti. L'applicazione di una dose radiante ad elevata energia sul

letto tumorale residuo dopo asportazione della neoplasia potrebbe “sterilizzare” gli eventuali foci neoplastici residui.

I casi trattati con IORT adiuvante alla resezione sono ormai discretamente numerosi: in una recente *review* sono stati trovati 96 lavori al riguardo, anche se poi solo 14 avevano i requisiti per essere inclusi nella *review* stessa (5). L’analisi della letteratura sull’argomento è però piuttosto difficile: molti studi non forniscono sufficienti informazioni riguardo a stadio e fattori prognostici nei pazienti trattati; le dosi radianti erogate sono assai variabili, così come i campi di trattamento; la selezione dei pazienti comporta numerosi *bias*; la IORT è spesso inserita in trattamenti multimodali radiochemioterapici assai eterogenei tra loro; tutti gli studi esistenti, tranne uno (6), sono retrospettivi e solo in una minoranza di essi è riportato un confronto con un gruppo di pazienti non sottoposto a IORT (7-12).

Un aspetto su cui esiste un’elevata concordanza è quello della tollerabilità del trattamento: in tutti gli studi, tranne uno (7), viene rilevato che l’aggiunta della IORT all’intervento di resezione pancreatica non aumenta le complicanze post-operatorie e non comporta rischi specifici.

Risultati sulla sopravvivenza e controllo locale

Più complessa, per i limiti sopra esposti, è la valutazione degli effetti della IORT sul controllo locale e sulla sopravvivenza. Per quanto riguarda la sopravvivenza, nessuna esperienza ha sinora dimostrato una chiara efficacia della IORT. Tuttavia, qualche risultato favorevole è stato riscontrato; in particolare, un vantaggio sulla sopravvivenza è stato riportato in sottogruppi di pazienti con forme iniziali di neoplasia: in stadio UICC I e II (11) oppure sottoposti a resezione R0 (13). Inoltre, in un’esperienza giapponese (14), l’associazione di IORT e radioterapia esterna è risultata vantaggiosa rispetto sia alla sola chirurgia sia alla semplice associazione di chirurgia e IORT. Altri studi di confronto tra sola chirurgia e chirurgia associata a IORT, eseguiti sia in Giappone sia negli USA, non hanno invece riscontrato vantaggi a favore della IORT: nella Tabella 1 sono riportati i principali studi di confronto tra IORT e non-IORT, in termini di sopravvivenza.

Tabella 1 Casistiche riportanti i risultati in termini di sopravvivenza dopo resezione per CP associata o meno a IORT

<i>Autore</i>	<i>N° pz IORT</i>	<i>N° pz no-IORT</i>	<i>Sopravvivenza mediana IORT (mesi)</i>	<i>Sopravvivenza mediana no-IORT (mesi)</i>
Sindelar '86 (6)	11	9	12	10
Kasperk '95 (7)	19	25	10.5	12
Dobelbower '97 (8)	16	28	9-17.5	6.5-14.5
Nishimura '97 (9)	55	102	6.5-15.5	5.3-13
Takahashi '99 (10)	31	55	10	9
Reni '01 (11)	127	76	15.5	12
Showalter '09 (12)	37	46	19	21

Diverso è il discorso per quanto riguarda il controllo locale, dove l'esistenza di un effetto favorevole da parte della IORT appare più convincente. L'unico studio prospettico randomizzato esistente, condotto peraltro su pochi pazienti oltre 20 anni fa e riferito a Congresso (6), ha riportato un miglior controllo locale. Altri studi retrospettivi di confronto tra pazienti sottoposti o meno a IORT adiuvante hanno evidenziato una percentuale di recidive locali significativamente minori nel gruppo trattato con IORT: 5% vs 33% nell'esperienza del *City of Hope National Medical Center* (15), 15% vs 33% nella casistica dell'Ospedale San Raffaele di Milano (11). In una recente revisione dell'esperienza europea sulla IORT, che ha raccolto 270 pazienti trattati in 5 Centri diversi, sono stati riportati dati interessanti sul controllo locale: è stato infatti ottenuto nel 23% dei casi a 5 anni, con una mediana di intervallo libero da recidiva locale di 15 mesi (16); inoltre, il controllo locale è risultato significativamente migliore nei pazienti sottoposti a IORT associata a radioterapia esterna pre-operatoria rispetto ai pazienti trattati con sola IORT o con IORT e radioterapia esterna post-operatoria. Quest'ultima osservazione conferma come sia difficile valutare il contributo della IORT nel trattamento del CP e come il suo ruolo non possa prescindere dai dettagli dell'approccio terapeutico integrato in cui si inserisce.

Altri lavori di confronto tra IORT adiuvante e sola chirurgia non hanno invece rilevato differenze nel controllo locale (10,12), mentre in molti rapporti non vengono in realtà fornite informazioni dettagliate al riguardo.

Conclusioni

In conclusione, si può affermare che la IORT riveste al momento attuale un ruolo marginale nel trattamento del CP. La sua principale applicazione è come trattamento adiuvante ad un intervento resettivo; in queste situazioni, ancorché di complessa esecuzione e con costi organizzativi ed economici non trascurabili, ha dimostrato buone fattibilità e sicurezza di esecuzione. Esiste una certa evidenza che la IORT è in grado di contribuire ad un miglior controllo locale, riducendo il rischio di recidiva; tuttavia, questa azione non pare tradursi in una miglior sopravvivenza. Da ulteriori applicazioni della IORT nell'ambito di trattamenti multimodali radiochemioterapici, in particolare di tipo neoadiuvante, e all'interno di studi controllati, potranno venire nel prossimo futuro delucidazioni sul reale ruolo di questa modalità terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Tepper JE, Noyes D, Krall JM, Sense WT, Wolkov HB, Dobelbower RR, Thomson J, Owens J, Hanks GE. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma: a report of RTOG-8505. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(5):1145-9
2. Abe M, Shibamoto Y, Takahashi M, Manabe T, Tobe T, Inamoto T. Intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach and pancreas. *World J Surg* 1987; 11(4):459-64
3. O'Connor JK, Sause WT, Hazard LJ, Belnap LP, Noyes RD. Survival after attempted surgical resection and intraoperative radiation therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3):1060-6
4. Ihse I, Andersson R, Ask A, Ewers SB, Lindell G, Tranberg KG. Intraoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2005; 5(2):438-42
5. Ruano-Ravina A, Almazan Ortega R, Guedea F. Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 2008; 87:318-25

6. Sindelar WF, Kinsella TJ. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in resected carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12(suppl 1):148
7. Kasperk R, Klever P, Andreopoulos D, Schumpelick V. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1995; 82(6):1259-61
8. Dobelbower RR, Merrick HW, Khuder S, Battle JA, Herron LM, Pawlicki T et al. Adjuvant radiation therapy for pancreatic cancer: a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(3):31-7
9. Nishimura Y, Hosotani R, Shibamoto Y, Kokubo M, Kanamori S, Sasai K, Hiraoka M, Ohshio G, Imamura M, Takahashi M, Abe M. External and intraoperative radiotherapy for respectable and unresectable pancreatic cancer: analysis of survival rates and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(1):39-49
10. Takahashi S, Aiura K, Saitoh J, Hayatsu S, Kitajima M, Ogata Y. Treatment strategy for pancreatic head cancer: pylorus-preserving pancreatoduodenectomy, intraoperative radiotherapy and portal catheterization. *Digestion* 1999; 60(4):130-4
11. Reni M, Panucci MG, Ferreri AJM, Balzano G, Passoni P, Cattaneo GM, Cordio S, Scaglietti U, Zerbi A, Ceresoli GL, Fiorino C, Calandrino R, Staudacher C, Villa E, Di Carlo V. Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(3):651-8
12. Showalter TN, Rao AS, Rani Anne P, Rosato FE, Rosato EL, Andrel J, Hyslop T, Xu X, Berger AC. Does intraoperative radiation therapy improve local tumor control in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? A propensity score analysis. *Ann Surg Oncol* 2009 Aug; 16(8):2116-22
13. Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, Baba H, Karasawa K, Kamisawa T, Egawa N. Intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: the Komagome Hospital experience. *Pancreas* 2004; 28(5):296-300
14. Yamaguchi K, Nakamura K, Kobayashi K, Nakano K, Koniomi H, Mizumoto K et al. ERT following IORT improves survival of patients with respectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(6):1244-9
15. Schwarz RE, Smith DD, Keny H, Ikle DN, Shibata SI, Chu DZ, Pezner RD. Impact of intraoperative radiation on postoperative and disease-specific outcome after pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma: a propensity score analysis. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(1):16-21
16. Valentini V, Calvo F, Reni M, Krempien R, Sedlmayer F, Buchler MW, Di Carlo V, Doglietto GB, Fastner G, Garcia-Sabrido JL, Mattiucci GC, Morganti AG, Passoni P, Roeder F, D'Agostino GR. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISIRT-Europe experience. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 91:54-9

9.5 Definizione delle complicanze e vantaggi della concentrazione

Nonostante la mortalità, a seguito di interventi di resezione pancreatica maggiore, si attesti oggi a meno del 5%, le complicanze post-operatorie possono ancora raggiungere, anche presso Centri ad alto volume, un'incidenza del 40-50% (1,2).

Numerosi sono stati negli anni i tentativi di classificazione di tali complicanze, intese come "ogni possibile deviazione rispetto al normale decorso post-operatorio". La più recente ed utilizzata fra tutte è quella proposta nel 2004 e successivamente rivista nel 2006 dal gruppo di Clavien. Tale sistema dipende principalmente dalla terapia appropriata da utilizzare nei confronti delle specifiche complicanze e pone l'accento in particolare su quelle che possono comportare pericolo di vita o esiti permanenti. I gradi I e II della classificazione (Tabella 1) comprendono le complicanze che determinano solo lievi alterazioni del normale decorso post-operatorio e che possono essere corrette con terapia medica, trasfusioni di sangue, fisioterapia e supporto nutrizionale. Il grado III richiede invece un intervento chirurgico correttivo. Il grado IV consta di complicanze che mettono a repentaglio la vita del paziente e necessitano della terapia intensiva. Infine, il grado V significa morte del paziente.

Tabella 1 Classificazione delle complicanze in chirurgia pancreatica secondo Clavien

Grado	Definizione
I	Qualsiasi deviazione del normale decorso post-operatorio che non richieda nessun trattamento farmacologico, chirurgico, endoscopico o radiologico. Sono comunque accettati come forma di trattamento farmaci quali gli antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, elettroliti e fisioterapia
II	Complicanze che prevedono trattamenti non compresi nel I grado, incluse la nutrizione parenterale e le trasfusioni
III	Complicanze che necessitano di interventi chirurgici, endoscopici o della radiologia interventistica
IIIa	Interventi che non richiedono anestesia generale
IIIb	Interventi in anestesia generale

segue

IV	Complicanze che mettono a repentaglio la vita del paziente e per le quali è necessario il trasferimento in Terapia Intensiva.
IVa	Disfunzione di un singolo organo.
IVb	Insufficienza multipla d'organo (MOF)
V	Morte del paziente

Secondo quanto emerge dalle principali casistiche riportate in letteratura, le principali cause di morbidità comprendono: la deiscenza dell'anastomosi pancreatica con conseguente formazione di fistola pancreatica, il ritardato svuotamento gastrico, l'ascesso intra-addominale, l'emorragia e l'infezione della ferita (4,5) (Tabella 2).

Tra queste, lo sviluppo di una fistola pancreatica post-operatoria viene tradizionalmente considerata come la complicanza più frequente, rappresentando una condizione severa, potenzialmente mortale e non di rado associata ad un prolungamento dei tempi di degenza e dei costi del ricovero (1-4).

Tabella 2 Complicanze a seguito di Duodenocefalopancreasectomia (DCP)

Comuni	Rare
- Fistola pancreatica - Ritardato svuotamento gastrico - Ascesso intraddominale - Emorragia - Infezione di ferita - Complicanze metaboliche • Diabete • Insufficienza pancreatica esocrina	- Fistola • Biliare • Duodenale • Gastrica - Insufficienza • Cardiaca • Polmonare • Epatica • Renale - Pancreatite - Ulcera anastomotica

L'incidenza di fistola pancreatica post-operatoria a seguito di DCP si attesta ad oggi, nelle maggiori casistiche mondiali, a tassi variabili tra il 2% ed il 20% (6,7). Alla base di tale estrema variabilità, vi è la difficile e diversa definizione stessa di fistola pancreatica. Solo recentemente, è stata formulata una definizione e stadiazione secondo criteri

riconosciuti a livello internazionale. Tale definizione comune rende possibile una più corretta possibilità di confronto tra le diverse esperienze, riducendo la variabilità inter-osservazionale.

Per fistola pancreatica post-operatoria (POPF) si intende una “anormale comunicazione tra una porzione di epitelio duttale pancreatico ed un’altra superficie epiteliale, contenente un fluido ricco in enzimi di derivazione pancreatica” (8). E’ importante sottolineare come tale condizione possa dipendere sia da un cedimento dell’anastomosi pancreatico-enterica, sia da un danneggiamento della trancia di resezione del parenchima pancreatico, come ad esempio in caso di pancreatectomie centrali o sinistre, di enucleazioni e/o di traumi. In questo caso, si assiste ad una fistolizzazione che dal sistema duttale pancreatico si estende ai tessuti peripancreatici, senza necessariamente coinvolgere una seconda superficie epitelizzata.

La diagnosi di POPF può essere sospettata sulla base di criteri clinici e biochimici. Il criterio di più ampio respiro è rappresentato dall’evidenza di un *output*, attraverso un drenaggio posto durante l’intra-operatorio od il post-operatorio per via percutanea, di un qualsivoglia volume di liquido, drenato a partire dalla III giornata post-operatoria compresa, purché caratterizzato da un contenuto di amilasi maggiore di almeno tre volte il valore sierico. Tale liquido drenato può presentarsi già macroscopicamente come “sospetto”, se di colore variabile dal marrone scuro al verdastro biliare, fino al lattescente o al limpido acqua di roccia, vale a dire dell’aspetto del liquido pancreatico “puro”. Sintomi addominali associati possono includere dolore e distensione addominale con disfunzione intestinale, ritardato svuotamento gastrico e febbre > 38°C. Il valore dei leucociti sierici può superare i 10.000/mm³ e si può rilevare aumento della PCR (proteina C reattiva).

Contrariamente a quanto si possa pensare, non è necessario né obbligatorio ottenere un dato radiologico di conferma della diagnosi (9). Le metodiche di *imaging*, comunque, possono rivelarsi utili per identificare un’eventuale migrazione od erosione del drenaggio all’interno di un viscere, indicando in tal caso una mobilitazione del drenaggio stesso al fine di permettere la cicatrizzazione dell’organo danneggiato.

Dal momento che, la sola definizione di fistola, per quanto come detto comunemente accettata, può tuttora essere così ampia da includere anche pazienti asintomatici e che non sono di fatto clinicamente affetti

da POPF, è stata approntata una specifica classificazione in tre gradi (A, B, C) (Tabella 3):

- GRADO A: definito come “fistola transitoria”, non dotata di reale impatto clinico. Le POPF di grado A necessitano infatti solo di un lieve aggiustamento della normale gestione post-operatoria del paziente pancreatectomizzato. Questi continua ad essere nutrito per via orale, generalmente versa in una buona condizione clinica e non c'è indicazione per l'uso di Somatostatina ed antibiotici e per la nutrizione parenterale. La TC tipicamente non mostra raccolta di fluidi nello spazio peripancreatico. Tali fistole non sono in genere associate ad un prolungamento dei tempi di ospedalizzazione e vengono in genere trattate con la semplice rimozione dei drenaggi, posti durante l'intervento, in modo più lento e cauto del normale.
- GRADO B: tali fistole richiedono una modifica della normale gestione post-operatoria del paziente. Spesso, viene cessata la nutrizione per via orale e si provvede ad impostarne una di tipo parenterale totale od enterale. I drenaggi peripancreatici vengono di norma mantenuti in sede. Nel caso in cui questi non provvedano ad un'ottimale bonifica della loggia da drenare, diverrà allora possibile apprezzare alla TC la presenza di raccolte che necessitino del riposizionamento dei drenaggi stessi. Qualora tale condizione si associ a febbre, leucocitosi e/o dolore addominale si rende necessaria una terapia antibiotica; analoghi della Somatostatina possono essere parimenti utilizzati. In caso di POPF di grado B, si assiste in genere ad un prolungamento dei tempi di ricovero o ad un re-ricovero del paziente, se precedente dimesso. Molti di questi pazienti possono inoltre essere dimessi con drenaggi ancora in sede e mantenuti sotto stretta osservazione. In caso si renda necessaria una procedura invasiva, la fistola passa di definizione a grado C.
- GRADO C: in questo caso, si assiste ad una radicale modifica delle normali strategie di gestione post-operatoria del paziente, a fronte di un quadro clinico “instabile”. Assoluto è il divieto di assunzione di alcunché per via orale, vengono quindi istituiti protocolli di nutrizione parenterale totale o enterale, associati all'assunzione di Somatostatina od analoghi ed antibiotici per endovena, spesso in regime di ricovero presso un'unità di Terapia Intensiva. In genere, il paziente necessita di lunghi tempi di ricovero.

Nel caso si verifichi un deterioramento grave delle condizioni cliniche del paziente, per il subentrare di uno stato settico e/o di disfunzione multiorgano, è indicata la re-laparotomia esplorativa per l'eventuale esecuzione delle seguenti manovre:

- 1 riparazione della sede di cedimento con esteso drenaggio peripancreatico;
- 2 conversione ad altra forma di anastomosi pancreatico-intestinale (ad es. da una pancreodigiunostomia ad una pancreogastrostomia);
- 3 pancreasectomia di completamento.

In corso di POPF di grado C si registrano alti tassi di complicanze e mortalità post-operatoria.

Tabella 3 Parametri per la classificazione delle POPF

Grado	A	B	C
Condizioni cliniche	Buone	Spesso buone	Cattive
Trattamento specifico	NO	SI/NO	SI
Eco/TC (se eseguite)	Negative	Negative/Positive	Positive
Drenaggio persistente (oltre le 3 settimane)	NO	Generalmente SI	SI
Reintervento	NO	NO	SI
Morte in relazione a POPF	NO	NO	Possibile
Segni di infezione	NO	SI	SI
Sepsi	NO	NO	SI
Reospedalizzazione	NO	Possibile	Possibile

Vi è oggi una forte evidenza di come il volume ospedaliero ovvero il numero totale di procedure complesse eseguite in un singolo Centro per anno, giochi un ruolo determinante sulla sopravvivenza e sul tasso di complicanze a seguito di interventi di alta chirurgia come quella pancreaticca (10). In particolare, il tasso di mortalità operatoria dopo interventi di resezione pancreaticca maggiore diminuisce progressivamente con l'aumentare del volume operatorio del Centro, variando dal 12.4 % per i Centri a basso volume, 7.8% per quelli a medio volume, 5.9% per quelli ad alto volume, fino al 2.6% per quelli ad altissimo volume (11) (Tabella 4). In particolare, come si può evincere da tali dati, appare inaccettabile il rischio di complicanze

anche severe che può derivare dal trattamento chirurgico da parte di *équipe* dall'esperienza limitata.

Tabella 4 Correlazione tra volume ospedaliero ed outcome per resezioni pancreatiche maggiori

	<i>Odds Ratio</i>	<i>p</i>	<i>Odds Ratio corretto</i>	<i>p</i>
Volume ospedaliero				
<i>Basso (tasso di mortalità 13%)</i>	1	0.025	1	0.031
<i>Medio (tasso di mortalità 7.5%)</i>	0.601 (0.385-0.938)	0.001	0.611 (0.390-0.955)	0.001
<i>Alto (tasso di mortalità 6%)</i>	0.488 (0.220-0.725)	< 0.001	0.466 (0.291-0.746)	0.001
<i>Molto alto (tasso di mortalità 3%)</i>	0.189 (0.075-0.476)		0.208 (0.082-0.526)	
Età	1.038 (1.018-1.055)	< 0.001	1.035 (1.014-1.056)	< 0.001
Donne	0.790 (0.544-1.147)	0.215		
Neoplasia pancreatica e pancreatite cronica	1.236 (0.819-1.866)	0.313		
Pazienti SSN	1.144 (0.411-3.246)	0.783		
Comorbidità	0.952 (0.875-1.036)	0.251		

Tale correlazione volume-risultati è stata confermata da numerosi studi eseguiti in diversi Paesi e da due recenti revisioni sistematiche (12,13). Sulla base di questi dati è pertanto auspicabile che vengano rafforzate politiche di “centralizzazione”, volte ad indirizzare verso Centri di eccellenza ad alto ed altissimo volume i pazienti che

necessitano di interventi di chirurgia pancreatica maggiore. Tale orientamento porterà verosimilmente ad un'ulteriore diminuzione del tasso di mortalità e di morbidità post-operatoria per chirurgia pancreatica e ad un abbassamento dei costi per il Sistema Sanitario Nazionale.

Anche il ritardato svuotamento gastrico (DGE) rappresenta una complicanza frequente dopo resezione pancreatica. Solo recentemente è stata proposta *dall'International Study Group of Pancreatic Surgery* (ISGPS) una definizione oggettiva e generalmente applicabile (14).

Per DGE si intende l'incapacità di riprendere una dieta standard al termine della prima settimana post-operatoria, associata alla necessità della persistenza del sondino naso-gastrico in sede. Possono inoltre essere individuati tre differenti gradi, sulla base del decorso clinico e della gestione post-operatoria del paziente (Tabella 5):

- GRADO A: si verifica una minima variazione nel normale post-operatorio dopo chirurgia pancreatica, non ha un grosso impatto clinico e non prolunga eccessivamente il ricovero;
- GRADO B: si rende necessaria la somministrazione di procinetici ed il supporto nutrizionale, prolungando così la degenza;
- GRADO C: comporta una complessa gestione del paziente, richiedendo nutrizione parenterale od enterale ed eventuale trattamento di complicanze, come la fistola pancreatica o l'ascesso addominale. Anche in questo caso, la degenza post-operatoria risulta essere prolungata.

Tabella 5 Parametri per la classificazione del DGE

DGE	Grado A	Grado B	Grado C
Condizioni cliniche	Buone	Abbastanza buone	Severe
Comorbidità	No	Possibili (raccolta o fistola pancreatica, ascesso addominale)	Possibili (raccolta o fistola pancreatica, ascesso addominale)
Trattamento specifico	Possibile (procinetici)	Procinetici o riposizionamento del sondino naso-gastrico	Procinetici e sondino naso-gastrico

segue

Supporto nutrizionale	No	Nutrizione parenterale parziale	Nutrizione parenterale od enterale per più di 3 settimane
Valutazione diagnostica	No	Possibile (endoscopia, Rx con pasto baritato, TC)	Possibile (endoscopia, Rx con pasto baritato, TC)
Trattamento interventistico	No	No	Sì (per esempio: drenaggio dell'ascesso, relaparotomia, ...)
Prolungamento della degenza	Possibile	Sì	Sì
Ritardo della terapia adiuvante	No	No	Sì

Un'altra frequente e temibile complicanza è infine l'emorragia post-operatoria (PPH) (15). Essa viene valutata secondo tre parametri: l'inizio, la sede e la gravità del sanguinamento.

Inizio:

- Precoce (< 24 ore)
- Tardiva (> 24 ore);

Sede:

- Intraluminale (intraenterica, dall'anastomosi gastrica o duodenale, dall'anastomosi pancreatica, per un'ulcera da stress o per uno pseudoaneurisma).
- Extraluminale (extraenterica, sanguinamento intraddominale, da vasi arteriosi o venosi, dall'area di resezione o dalle suture anastomotiche o per uno pseudoaneurisma).

Gravità:

- Lieve/Moderata: perdita di una ridotta quantità di sangue dal drenaggio e/o dal sondino naso-gastrico; calo dell'Hb < 3 g/dl; il sanguinamento può anche essere di entità tale da richiedere la trasfusione di sangue, 2-3 unità nelle prime 24 ore o 1-2 unità dopo le 24 ore dall'intervento.
- Severa: calo dell'Hb > 3 g/dl associato a manifestazioni cliniche come la tachicardia, l'ipotensione, l'oliguria fino allo shock ipovolemico. Necessita di trasfusioni di > 3 unità di globuli rossi concentrati e di trattamento invasivo come l'embolizzazione arteriosa o la relaparotomia.

E' stata infine proposta, sulla base dei parametri citati, una classificazione della PPH in tre gradi (A, B, C) (Tabella 6).

Tabella 6 Classificazione in gradi della PPH

PPH	Inizio, sede, gravità	Condizioni cliniche	Iter diagnostico	Iter terapeutico
A	Precoce-intra/extra luminale-lieve/moderato	Buone	Osservazione, Hb, ECO e se necessario TC	Nessun trattamento
B	Precoce-intra/extra luminale-severo Tardivo-intra/extra luminale-moderato	Stazionarie	Osservazione, Hb, ECO, TC, angiografia, endoscopia	Trasfusioni di plasma o sangue, trasferimento in terapia intensiva, endoscopia, embolizzazione o relaparotomia per i PPH precoci
C	Tardivo-intra/extra luminale-severo	Scadenti	Angiografia, TC, endoscopia	Localizzazione del PPH, endoscopia, embolizzazione o relaparotomia, trasferimento in terapia intensiva

BIBLIOGRAFIA

1. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russel EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001; 88:1157-1168
2. Martin RC 2nd, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002; 235:803-813
3. De Oliveira ML, Winter JM, Schafer M et al. Assessment of complication after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006; 244:931-939

4. Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, Gumbs A, Pederzoli P. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection: the importance of definitions. *Dig Surg* 2004; 21:54-59
5. Buchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'Graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000; 87:883-889
6. Buchler MW, Wagner M, Schmeid BM, Uhl W, Friess H, Z'Graggen K. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003; 138:1310-1314
7. Bassi C, Falconi M, Salvia R, Mascetta G, Molinari E, Pederzoli P. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients. *Dig Surg* 2001; 18:453-458
8. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M, International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005 Jul; 138(1):8-13
9. Halloran C, Ghaneh P, Bossonet C, Hartley M, Sutton R, Neoptolemos J. Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg* 2002; 19:138-146
10. Lin HC, Xirasagar S, Lee HC, Chai CY. Hospital volume and inpatient mortality after cancer-related gastrointestinal resections: the experience of an Asian country. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1182-1188
11. Balzano G, Zerbi A, Capretti G, Rocchetti S, Capitanio V, Di Carlo V; Effect of hospital volume on outcome of pancreaticoduodenectomy in Italy. *Brit J Surg* 2008; 95:357-362
12. van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann Surg* 2005; 242:781-790
13. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg* 2007; 94:145-161
14. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Traverso LW, Yeo CJ, Büchler MW. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surg* 2007 Nov; 142(5):761-8
15. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Yeo CJ, Büchler MW. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic surgery (ISGPS) definition. *Surg* 2007 Jul; 142(1):20-5

10.0 CHEMIOTERAPIA

10.1 Chemioterapia adiuvante

10.2 Chemioterapia neoadiuvante (malattia resecabile)

10.3 Chemioterapia della malattia localmente avanzata

10.4 Chemioterapia della malattia metastatica

10.5 Chemioterapia di seconda linea

10.1 Chemioterapia adiuvante

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore pancreatico rimane < 5%. La radicalità chirurgica è ottenibile solo nel 20% dei casi, con mediane di sopravvivenza comunque < 20 mesi. La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti resecati è compresa tra il 10% e il 20% (1,2). Ciò è dovuto all'aggressività biologica ed alla precoce metastatizzazione. Esiste quindi un forte razionale per un trattamento adiuvante, ma attualmente non esiste uno standard ampiamente condiviso. Sono stati condotti numerosi studi clinici controllati, i cui risultati sono attualmente disponibili.

ESPAC-1

Uno studio randomizzato multicentrico con disegno fattoriale 2x2 ha confrontato A) radiochemioterapia (20 Gy in 2 settimane con 5-Fluorouracile (5FU, a bolo), B) chemioterapia con 5FU/Acido Folico (AF) (6 cicli, secondo schema Majo Clinic), C) radiochemioterapia seguita da chemioterapia e D) con un braccio osservazionale. La sola chemioterapia ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza (OS) significativo verso l'osservazione (20.1 vs 15.5 mesi, $p=0.009$); il braccio della radiochemioterapia ha presentato OS minore rispetto alla sola chemioterapia (15.9 vs 17.9 mesi, $p=0.05$). Gli autori concludono quindi che il trattamento standard dopo resezione radicale è rappresentato da chemioterapia sistemica con 5FU/AF (3). Le principali critiche allo studio riguardano la complessità del disegno, il tipo di trattamento radiante utilizzato, che è considerato sub-ottimale, l'utilizzo del 5FU come chemioterapico e radio-sensibilizzante.

CONKO-001

Studio randomizzato multicentrico a due bracci: Gemcitabina (GEM) verso osservazione. L'obiettivo primario era la sopravvivenza libera da malattia che è risultato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti sottoposti a 6 mesi di terapia con GEM (13.4 vs 6.9 mesi, $p < 0.001$) (4). All'ultimo aggiornamento anche l'OS è risultata significativamente incrementata (22.8 vs 20.2 mesi, $p = 0.005$) (5).

RTOG 9704

Studio randomizzato multicentrico in tre fasi di radiochemioterapia 5FU 250 mg/m² in infusione continua o GEM 1.000 mg/m² settimanale preceduta e seguita da 50.4 Gy. Gli obiettivi primari erano: OS per tutti i pazienti ed OS per quelli con tumori della testa del pancreas. Non è stato documentato un vantaggio in OS considerando tutti i pazienti, ma un beneficio, anche se non statisticamente significativo, nel gruppo con tumore alla testa del pancreas trattato con GEM (20.5 vs 16.9 mesi, $p = 0.09$) (6).

ESPAC-3

Studio randomizzato multicentrico prospettico a due bracci: 5FU/AF verso GEM. Sono stati reclutati 1.088 pazienti; non è stata osservata una differenza significativa in OS nei due bracci, con mediane rispettivamente di 23.0 e 23.6 mesi (7).

Altre terapie adiuvanti

Chemioterapia intra-arteriosa

Studio randomizzato

Chirurgia verso chirurgia seguita da chemioterapia intra-arteriosa (5FU, AF, Mitoxantrone, Cisplatino) e radioterapia (54 Gy). Non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa in OS (18 vs 19 mesi). Solo nei tumori peri-ampollari è stata registrata una diminuzione di comparsa di metastasi epatiche ($p < 0.03$) (8).

Studio di fase II

Chirurgia seguita da chemioterapia intra-arteriosa (5FU, AF, Epirubicina e Carboplatino ogni 3 settimane per 3 cicli) e successiva chemioterapia sistemica con GEM settimanale per tre settimane ogni 4 per 3 mesi. Il DFS mediano è risultato di 18 mesi e l'OS di 29.7 mesi (9).

Immunoterapia

Studio di fase II

Chirurgia seguita da chemio-radio-immunoterapia (5FU in infusione continua per 3 settimane, Cisplatino settimanale, IFN-alfa associati a radioterapia) e successiva GEM sistemica. L'OS è risultata di 25 mesi (10).

In conclusione:

- *indicato l'utilizzo di chemioterapia in fase adiuvante*
- *il trattamento adiuvante da considerare adeguato è la chemioterapia sistemica con GEM o 5FU/AF*
- *da valutare con interesse il trattamento sequenziale di chemioterapia intra-arteriosa (con 5FU, AF, Epirubicina, Carboplatino) per 3 cicli seguiti da GEM sistemica settimanale per 3 mesi*

10.2 Chemioterapia neoadiuvante (malattia resecabile)

Per trattamento chemioterapico neoadiuvante si intende una terapia effettuata in un paziente con tumore resecabile. Ha come principale obiettivo quello di aumentare l'OS rispetto alla sola chirurgia e di evitare la chirurgia demolitiva a quel gruppo di pazienti ad elevata probabilità di recidiva precoce.

L'OS dei pazienti sottoposti a sola chirurgia è inferiore a 20 mesi, mentre è attorno a 24 mesi, se l'intervento è seguito da una chemioterapia adiuvante. La malattia occulta metastatica è stimata tra il 20% ed il 30% nei pazienti con malattia resecabile ed è responsabile delle recidive precoci post-resezione.

Attualmente, non vi sono studi di fase III che abbiano dimostrato un vantaggio di sopravvivenza in pazienti sottoposti ad un trattamento chemioterapico pre-operatorio rispetto alla sola chirurgia.

Studi di fase II hanno dimostrato che circa il 25-35% dei pazienti resecabili sottoposti a trattamenti neoadiuvanti combinati di radiochemioterapia non vengono operati per progressione di malattia; il tempo medio che intercorre tra l'inizio del trattamento combinato e la chirurgia è di 4 mesi circa. Inoltre, nei pazienti sottoposti a chirurgia si osservano mediane di sopravvivenza > 30 mesi con oltre il 30% di pazienti vivi e liberi da malattia a 5 anni, mentre le mediane di sopravvivenza nei pazienti non operati sono risultate < 12 mesi (11,12).

La sola chemioterapia pre-operatoria con GEM e Cisplatino si è dimostrata ben tollerata con OS di 26 mesi (13). La combinazione GEM e Cisplatino sembra avere una maggiore efficacia rispetto alla sola GEM (14).

In conclusione:

- *la terapia standard nei pazienti operabili è la chirurgia*
- *non esiste un trattamento standard pre-operatorio*
- *la terapia neoadiuvante può selezionare i pazienti da non sottoporre a chirurgia*
- *un trattamento sistemico con GEM e Cisplatino è fattibile, ma con maggiore incidenza di recidive locali rispetto alla chemio/radioterapia*
- *la terapia neoadiuvante è da considerare all'interno di studi clinici controllati*

10.3 Chemioterapia della malattia localmente avanzata

La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti resecati è compresa tra il 10-20%, mentre è uguale a zero in quelli non resecati (1,2).

L'obiettivo principale di un trattamento nella malattia localmente avanzata è di ottenere un *down-staging*, così da renderla resecabile. In generale, si può affermare che un trattamento chemioterapico sistemico può determinare sia un controllo locale di malattia sia un controllo a distanza, prevenendo lo sviluppo di micrometastasi; il trattamento radioterapico può impattare maggiormente sul controllo locale della malattia.

L'associazione radiochemioterapia è il trattamento più utilizzato. La strategia che sembra garantire un miglior controllo locale della malattia ed una miglior sopravvivenza consiste in un trattamento chemioterapico sistemico a base di GEM per 3 mesi seguito, nei pazienti che non hanno manifestato una rapida progressione di malattia, da un trattamento radio/chemioterapico (15). I farmaci radiosensibilizzanti più impiegati sono il 5FU in infusione continua e GEM.

In conclusione:

- *l'associazione radiochemioterapia è quella più utilizzata*
- *la sequenza ottimale è rappresentata da: chemioterapia a base di GEM per 3 mesi seguita da radiochemioterapia nei pazienti non in progressione*
- *è possibile l'uso della GEM come radio-sensibilizzante.*

10.4 Chemioterapia della malattia metastatica

L'OS dei pazienti con malattia metastatica oscilla tra 4 e 6 mesi. L'obiettivo primario del trattamento è rappresentato dal prolungamento dell'OS. E' stato documentato che la chemioterapia migliora l'OS rispetto alla miglior terapia di supporto.

La GEM è diventata il farmaco di riferimento in seguito ad uno studio randomizzato, che ne ha dimostrato la superiorità in termini di OS rispetto al 5FU (5.65 vs 4.41 mesi $p=0.025$) (16).

Tuttavia, un altro studio randomizzato in cui GEM è stata confrontata con 5FU/AF e due meta-analisi non confermano il vantaggio (17-19).

5FU verso GEM

Studio randomizzato a due bracci di 126 pazienti (5FU a bolo settimanale verso GEM settimanale): l'OS è risultata a favore della GEM (5.65 vs 4.41 mesi, $p=0.025$) con una sopravvivenza ad un anno del 2% nel braccio con 5FU e del 18% in quello con GEM. L'obiettivo primario dello studio era il *Clinical Benefit* che nel braccio dei pazienti trattati con GEM era significativamente superiore (23.8% vs 4.8%). La tossicità ematologica (neutropenia) è risultata significativamente più alta nel gruppo trattato con GEM, senza peraltro un aumento di neutropenie febbrili (16).

Studio randomizzato a tre bracci condotto su 175 pazienti: 5FU/AF schema Machover, contro GEM settimanale, contro FLEC intra-arterioso (5FU, AF, Epirubicina, Carboplatino). L'OS per il gruppo trattato con 5FU/AF è risultata di 6.4 mesi e quella con GEM di 5.8 mesi ($p=0.82$) (17).

Una meta-analisi della *Cochrane* non segnalava alcuna differenza significativa nell'OS a 6 e 12 mesi tra GEM e 5FU (18).

Una seconda meta-analisi concludeva che non era presente alcun vantaggio significativo sull'OS con GEM verso 5FU (19).

GEM verso regimi senza GEM

Studio randomizzato in cui GEM è stata confrontata con FLEC per via intra-arteriosa. L'OS è risultata di 5.8 vs 7.9 mesi a favore del FLEC ($p=0.036$), il tempo alla progressione di 4.2 vs 5.3 mesi a favore del FLEC ($p=0.013$). La tossicità di grado 3-4 (ematologica) era significativamente più elevata nel braccio FLEC (17).

Prime Linee senza GEM

Studio randomizzato di fase II a tre bracci: Capecitabina e GEM (CAP-GEM), verso GEM e Oxaliplatino (mGEMOXA), verso CAP e OXA (CAPOX). Non è stata osservata nessuna differenza significativa sull'OS e sul tempo alla progressione (20).

Studio di fase II prospettico: FOLFIRI-3 (Irinotecan, 5FU, AF). L'OS è 12.1 mesi, la sopravvivenza a 1 anno 51% (21).

GEM verso GEM + analoghi del Platino

Nessuno studio randomizzato ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza della doppietta GEM e platini rispetto a GEM in monoterapia (22-25).

GEM verso GEM + CAP

Due studi randomizzati hanno prodotto risultati contrastanti: il primo non ha mostrato differenze significative sull'OS quando ha considerato i pazienti nella globalità (7.2 vs 8.4 mesi nella doppietta, $p=0.23$), ma ha evidenziato un vantaggio significativo di OS nel sottogruppo di pazienti trattati con la combinazione con *performance status* secondo Karnofsky di 90-100% (7.4 vs 10.1 mesi, $p=0.014$). Il profilo di tossicità è stato sovrapponibile: la neutropenia di grado 3-4 è stato l'evento avverso più frequente in entrambi i bracci (26).

Il secondo studio ha mostrato un vantaggio significativo dell'OS considerando tutti i pazienti (6 vs 7.4 mesi, $p=0.026$) (27).

Due meta-analisi concludono che esiste un vantaggio significativo in OS nei pazienti trattati con doppiette GEM e derivati del platino o CAP, con *hazard ratio* oscillanti tra 0.85 e 0.91, rispetto a GEM in monoterapia (19,28).

Una meta-analisi conferma un significativo incremento delle risposte, ma questo non si traduce in aumento significativo dell'OS in pazienti trattati con platino e fluoropirimidine; in questa meta-analisi non sono compresi gli studi di associazione con la CAP (18).

GEM verso regime a quattro farmaci

Studio randomizzato, in cui si dimostra un vantaggio significativo in termini di DFS a 4 mesi e di OS a 2 anni nei pazienti trattati con regime a 4 farmaci (Cisplatino, Epirubicina, 5FU, GEM) verso GEM in monoterapia, a costo di una maggiore tossicità ematologica (29).

In conclusione:

- *il ruolo della GEM in monochemioterapia in pazienti con malattia sistemica andrebbe limitato a pazienti con performance ridotto;*
- *regimi a 2 farmaci con GEM associata a derivati del platino o CAP rappresentano schemi utilizzabili in tutti i Centri oncologici;*
- *regimi a 3 farmaci intra-arteriosi o 4 farmaci sistemici possono essere tenuti in considerazione in Centri specializzati ed in pazienti con buon performance status;*
- *regimi di prima linea non contenenti GEM possono essere tenuti in considerazione.*

10.5 Chemioterapia di seconda linea

Esiste una crescente evidenza che, in pazienti selezionati, una seconda linea di chemioterapia dopo fallimento di un regime contenente GEM dia un vantaggio clinico.

L'OS in pazienti in progressione dopo GEM sottoposti a terapia di supporto è di 2 mesi, mentre quella in pazienti sottoposti a diversi regimi di chemioterapia in studi di fase II varia da 3 a 10 mesi (30-34).

CONKO-003

Studio di fase III a tre bracci in pazienti in progressione dopo GEM, randomizzati a ricevere: A - OXA/5FU/AF; B - 5FU/AF; C - miglior terapia di supporto. E' stato documentato un vantaggio sia in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) (13 vs 9 settimane, $p=0.012$) sia di OS (28 vs 13 settimane) nel braccio contenente OXA (30,31).

Il *performance status* è stato identificato come fattore prognostico indipendente di PFS e OS in pazienti in progressione dopo GEM (32).

Il PFS maggiore a 6 mesi dopo chemioterapia di prima linea in un'ampia casistica multi-istituzionale italiana è risultato il più importante fattore prognostico (35).

In conclusione:

- *una chemioterapia di seconda linea è raccomandata in pazienti con PFS > 6 mesi alla prima linea, con buon performance status;*
- *non esistono regimi standard. I farmaci suggeriti sono derivati del platino, fluoropirimidine, Irinotecan e ancora la GEM.*

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar-Apr; 58(2):71-96
2. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP* 2008 Mar; 9(2):99-132
3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004 Mar; 350(12):1200-10
4. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007 Jan; 297(3):267-77
5. Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Ridwelski K, Schramm H, Zuelke C, Fahlke J, Langrehr J, Oettle H. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2008 May; 26(15S):LBA4504
6. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, Benson AB, Macdonald JS, Kudrimoti MR, Fromm ML, Haddock MG, Schaefer P, Willett CG, Rich TA. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 Mar; 299(9):1019-26

7. Neoptolemos J, Büchler M, Stocken DD, Ghaneh P, Smith D, Bassi C, Moore M, Cunningham D, Dervenis C, Goldstein D. ESPAC-3(v2): A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009 May; 27(15S):LBA4505
8. Morak MJ, van der Gaast A, Incrocci L, van Dekken H, Hermans JJ, Jeekel J, Hop WC, Kazemier G, van Eijck CH. Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008 Dec; 248(6):1031-41
9. Cantore M, Serio G, Pedezoli P, Mambrini A, Iacono C, Pulica C, Capelli P, Lombardi M, Torri T, Pacetti P, Pagani M, Fiorentini G. Adjuvant intra-arterial 5-fluorouracil, leucovorin, epirubicin and carboplatin with or without systemic gemcitabine after curative resection for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006 Oct; 58(4):504-8
10. Linehan DC, Tan MC, Strasberg SM, Drebin JA, Hawkins WG, Picus J, Myerson RJ, Malyapa RS, Hull M, Trinkaus K, Tan BR. Adjuvant interferon-based chemoradiation followed by gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma: a single-institution phase II study. *Ann Surg* 2008 Aug; 248(2):145-51
11. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Wang H, Cleary KR, Staerkel GA, Charnsangavej C, Lano EA, Ho L, Lenzi R, Abbruzzese JL, Wolff RA. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008 Jul; 26(21):3496-502
12. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla E, Wang H, Staerkel GA, Lee JH, Ross WA, Tamm EP, Bhosale PR, Krishnan S, Das P, Ho L, Xiong H, Abbruzzese JL, Evans DB. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008 Jul; 26(21):3487-95
13. Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M, Weber A, Bauerfeind P, Knuth A, Clavien PA. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008 May; 26(15):2526-31
14. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, Buckels JA, Bramhall SR. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2007 Jul; 14(7):2088-96

15. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, Deniaud-Alexandre E, Ruszniewski P, Touboul E, Labianca R, de Gramont A, Louvet C. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007 Jan; 25(3):326-31
16. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Stormiolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 Jun; 15(6):2403-13
17. Cantore M, Fiorentini G, Luppi G, Rosati G, Caudana R, Piazza E, Comella G, Ceravolo C, Miserocchi L, Mambrini A, Del Freo A, Zamagni D, Rabbi C, Marangolo M. Gemcitabine versus FLEC regimen given intra-arterially to patients with unresectable pancreatic cancer: a prospective, randomized phase III trial of the Italian Society for Integrated Locoregional Therapy in Oncology. *J Chemother* 2004 Dec; 16(6):589-94
18. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CN, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul; 3:CD002093
19. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-Analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007 Jun; 25(18):2607-15
20. Boeck S, Hoehler T, Seipelt G, Mahlberg R, Wein A, Hochhaus A, Boeck HP, Schmid B, Kettner E, Stauch M, Lordick F, Ko Y, Geissler M, Schoppmeyer K, Kojouharoff G, Golf A, Neugebauer S, Heinemann V. Capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) versus capecitabine plus gemcitabine (CapGem) versus gemcitabine plus oxaliplatin (mGemOx): final results of a multicenter randomized phase II trial in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2008 Feb; 19(2):340-7
21. Taïeb J, Lecomte T, Aparicio T, Asnacios A, Mansoubakht T, Artru P, Fallik D, Spano JP, Landi B, Lledo G, Desrame J. FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an Association des Gastro-Enterologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2007 Mar; 18(3):498-503
22. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002 Feb; 94(4):902-10

23. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taïeb J, Faroux R, Lepere C, de Gramont A; GERCOR; GISCAD. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005 May; 23(15):3509-16
24. Poplin E, Levi D, Berlin J, Rothemberg M, Cella D, Mitchell E, Alberts S, Benson A. Phase III trial of gemcitabine (30-min infusion) vs gemcitabine (fixed dose rate infusion) vs gemcitabine + oxaliplatin in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006 June; 24(18S):LBA4004
25. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schöneks H, Rost A, Neuhaus H, Haag C, Clemens M, Heinrich B, Vehling-Kaiser U, Fuchs M, Fleckenstein D, Gesierich W, Uthgenannt D, Einsele H, Holstege A, Hinke A, Schalthorn A, Wilkowski R. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006 Aug; 24(24):3946-52
26. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, Saletti P, Bauer J, Figer A, Pestalozzi B, Köhne CH, Mingrone W, Stemmer SM, Tamas K, Kornek GV, Koeberle D, Cina S, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Central European Cooperative Oncology Group. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007 Jun; 25(16):2212-7
27. Cunningham D, Chau I, Stocken D, Davies C, Dunn J, Valle J, Smith D, Stewart W, Harper P, Neoptolemos J. Phase III randomised comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2005 Oct; 3(4):12
28. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008 Mar; 8:82
29. Reni M, Cordio S, Milandri C, Passoni P, Bonetto E, Oliani C, Luppi G, Nicoletti R, Galli L, Bordonaro R, Passardi A, Zerbi A, Balzano G, Aldrighetti L, Staudacher C, Villa E, Di Carlo V. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2005 Jun; 6(6):369-76
30. Oettle H, Pelzer U, Stieler J, Hilbig A, Roll L, Schwaner I, Adler M, Detken S, Dörken B, Riess H. Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced

- pancreatic cancer (CONKO 003). *J Clin Oncol* 2005 June; 23(16S):4031
31. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, Schwaner I, Heil G, Görner M, Mölle M, Hilbig A, Dörken B, Riess H, Oettle H. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol* 2008 May; 26(15S):4508
 32. Nakachi K, Furuse J, Ishii H, Suzuki E, Yoshino M. Prognostic factors in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007 Feb; 37(2):114-20
 33. Cantore M, Rabbi C, Fiorentini G, Oliani C, Zamagni D, Iacono C, Mambrini A, Del Freo A, Manni A. Combined irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced pre-treated pancreatic cancer. *Oncology* 2004; 67(2):93-7
 34. Reni M, Panucci MG, Passoni P, Bonetto E, Nicoletti R, Ronzoni M, Zerbi A, Staudacher C, Di Carlo V, Villa E. Salvage chemotherapy with mitomycin, docetaxel, and irinotecan (MDI regimen) in metastatic pancreatic adenocarcinoma: a phase I and II trial. *Cancer Invest* 2004; 22(5):688-96
 35. Reni M, Berardi R, Mambrini A, Pasetto L, Cereda S, Ferrari VD, Cascinu S, Cantore M, Mazza E, Grisanti S. A multi-centre retrospective review of second-line therapy in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 Sep; 62(4):673-8

11.0 RADIOTERAPIA

11.1 Radioterapia post-operatoria

11.2 Radiochemioterapia pre-operatoria

11.3 Radioterapia intraoperatoria (IORT)

11.4 Radiochemioterapia esclusiva

11.5 Tecniche di radioterapia

11.1 Radioterapia post-operatoria

Le opzioni di trattamento adiuvante per il carcinoma pancreatico (CP) sono rappresentate dall'associazione radiochemioterapica e dalla chemioterapia esclusiva. In particolare, il ruolo della radioterapia adiuvante non è stato ancora chiarito ed è tuttora argomento di vivace dibattito, essendo presenti in letteratura risultati discordanti.

Studi randomizzati di fase III

I principali studi randomizzati sulla radioterapia adiuvante sono sintetizzati in Tabella 1.

Tabella 1 Studi randomizzati: neoplasie resecabili

Trial	Trattamento	N° pazienti	Recidiva locale (%)	Metastasi (%)	Sopravvivenza		
					libera da malattia a 2 anni (%)	globale a 5 anni (%)	mediana (mesi)
GITSG	RT + CT (5FU a bolo, durante e dopo RT per 2 anni)	21	47	40	48	14	20
	Osservazione	22	33	52	14	4	11
EORTC	RT + CT (5FU i.c. durante RT)	218 (114 pancreas)	36	49	37	20 (pancreas)	17.1 (pancreas)
	Osservazione		36	49	38	10 (pancreas)	12.6 (pancreas)

segue

ESPAC-1	RT + CT (5FU a bolo durante RT)	73	62 in tutti i gruppi di pazienti	61 in tutti i gruppi di pazienti		7	13.9
	RT + CT (5FU a bolo durante RT seguito da acido folinico e 5FU per 6 mesi)	75				29	21.6
	CT (FUFA: 5FU e acido folinico mensilmente per 6 mesi)	72				13	19.9
	Osservazione	69				11	16.9
RTOG 97-04	5FU (i.c. per 3 settimane) + RT-CT con 5FU (i.c. durante RT) + 5FU (i.c. per 12 settimane)	230	28	71		NA	16.9*
	Gemcitabina (settimanale, per 3 settimane) + RT-CT con 5FU (i.c. durante RT) + Gemcitabina (settimanale, per 12 settimane)	221	23	75		NA	20.5*

RT: radioterapia

CT: chemioterapia

* dati relativi al sottogruppo di pazienti affetti da neoplasia della testa del pancreas

Lo studio del *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG) è stato il primo di fase III volto a valutare il ruolo delle terapie adiuvanti nei pazienti con diagnosi di neoplasia pancreaticata operati radicalmente. Questo studio statunitense, condotto tra il 1974 ed il 1982, ha mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (OS) (20 vs 11 mesi, $p=0.03$) nei pazienti sottoposti a radiochemioterapia adiuvante e chemioterapia sequenziale, rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia esclusiva (1). La radioterapia prevedeva 2 cicli con intervallo di 2 settimane per una dose totale di 40 Gy. Il 5-Fluorouracile (5FU) era somministrato a bolo (500 mg/m^2) durante i primi 3 giorni di ciascun ciclo di radioterapia. Successivamente, i pazienti erano sottoposti a ulteriori 2 anni di chemioterapia sequenziale con 5FU somministrato settimanalmente a bolo. Il disegno dello studio prevedeva l'arruolamento di 100 pazienti, ma in considerazione del significativo

miglioramento della sopravvivenza osservato in un'analisi preliminare nel braccio della terapia adiuvante, l'arruolamento è stato interrotto dopo i primi 43 pazienti.

Lo studio condotto dall'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) è uno studio di fase III, che analogamente a quello del GITSG, ha valutato il ruolo della radiochemioterapia adiuvante. In questo studio, tuttavia, sono stati arruolati anche pazienti con diagnosi di ampulloma con margini di resezione positivi (25%) ed una quota maggiore di pazienti con coinvolgimento linfonodale (28%). Complessivamente, sono stati arruolati 218 pazienti, di cui 114 con diagnosi di neoplasia pancreaticata. La radioterapia prevedeva una dose totale di 40 Gy, somministrati in 2 cicli con 2 settimane di pausa, in associazione con la chemioterapia con 5FU (25 mg/kg in infusione continua per 24 ore), somministrato durante i primi cinque giorni di ciascun ciclo. In questo protocollo di studio non era prevista la chemioterapia di mantenimento. La sopravvivenza mediana è stata di 19 mesi per il gruppo di pazienti sottoposti a sola chirurgia e 24.5 mesi per i pazienti sottoposti a radiochemioterapia adiuvante ($p=0.208$). Nel sottogruppo di pazienti affetti da neoplasia pancreaticata il tasso di sopravvivenza a 2 anni è stato del 34% rispetto al 26% nel gruppo di confronto ($p=0.099$) (2). Il *trend* di significatività statistica osservato in questo studio non è stato confermato ad una successiva re-analisi dei dati con un *follow-up* maggiore ($p=0.165$) (3).

Recentemente, Garofalo et al. hanno pubblicato i dati relativi ad una re-analisi statistica dei dati dello studio dell'EORTC, mostrando una significatività statistica ($p=0.049$) in termini di incremento della sopravvivenza a 2 anni per i pazienti affetti da neoplasia pancreaticata sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (4).

Lo studio dell'*European Study for Pancreatic Cancer* (ESPAC-1), ha confrontato diverse terapie adiuvanti: chemioterapia esclusiva, radiochemioterapia e radiochemioterapia adiuvante seguita dalla chemioterapia sequenziale. Questo studio multicentrico ha arruolato 73 pazienti nel braccio della radiochemioterapia, 75 pazienti nel braccio della chemioterapia esclusiva, 72 pazienti nel braccio della radiochemioterapia e chemioterapia di mantenimento e 69 pazienti nel braccio della chirurgia esclusiva. La radioterapia prevedeva 20 Gy in 2 settimane in associazione a 5FU a bolo (500 mg/m² durante i primi 3 giorni di ciascun ciclo della radioterapia). La chemioterapia prevedeva 6 cicli di Leucovorin a bolo (20 mg/m²) associato a 5FU a

bolo (425 mg/m^2). Il trattamento combinato (radiochemioterapia seguita da chemioterapia) abbinava questi due schemi di trattamento. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i quattro bracci di trattamento analizzati singolarmente. Risultati statisticamente significativi sono stati invece ottenuti realizzando un'analisi statistica di raggruppamento con disegno bi-fattoriale che ha confrontato separatamente i pazienti sottoposti a chemioterapia con i pazienti che non l'avevano ricevuta ed i pazienti trattati o meno con radiochemioterapia. La chemioterapia ha prodotto un vantaggio, in termini di sopravvivenza mediana, statisticamente significativo ($20.6 \text{ vs } 15.5 \text{ mesi}$; $p=0.009$). Al contrario, la sopravvivenza a 2 e 5 anni dei pazienti sottoposti a radiochemioterapia adiuvante, rispetto agli altri pazienti, è stata rispettivamente del 29% contro il 41% e del 10% contro il 20%. Sulla base di questi risultati, gli autori hanno concluso che la radiochemioterapia post-operatoria non solo non è efficace, ma ha un effetto negativo (5).

Lo studio del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) condotto da Regine et al. è uno studio di fase III volto a stabilire quale chemioterapia adiuvante associare alla radiochemioterapia con 5FU. La radioterapia prevedeva una dose totale di 50.4 Gy in 28 frazioni ed era associata a 5FU somministrato in infusione continua (250 mg/m^2) per tutta la durata del trattamento radiante. Duecentotrenta pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia con 5FU (250 mg/m^2 in infusione continua giornaliera) e 221 a chemioterapia con Gemcitabina (GEM) (1.000 mg/m^2 settimanale) durante le 3 settimane precedenti e le 12 settimane successive alla radiochemioterapia. Questo studio ha mostrato un incremento in termini di OS nei pazienti con tumori della testa del pancreas inclusi nel braccio della GEM (sopravvivenza mediana $20.5 \text{ vs } 16.9 \text{ mesi}$; sopravvivenza a 3 anni $31\% \text{ vs } 22\%$; $p=0.09$). Questo risultato è stato confermato all'analisi multivariata (HR: 0.8; $p=0.05$) (6).

Meta-analisi

Per valutare l'impatto della radioterapia adiuvante sono state condotte anche due meta-analisi.

La meta-analisi di Khanna et al. (7) ha valutato l'efficacia della radiochemioterapia adiuvante rispetto alla chirurgia esclusiva. Questa analisi, che ha incluso 5 studi prospettici, ha documentato un vantaggio in termini di sopravvivenza a 2 anni del 12% ($p=0.022$) nei pazienti sottoposti a radiochemioterapia.

La meta-analisi di Stocken et al. (8) ha incluso 5 studi randomizzati che valutavano sia la chemioterapia sia la radiochemioterapia adiuvante. Dall'analisi è risultato che la chemioterapia era associata ad una riduzione del 25% del rischio di morte ($HR=0.75$; $p=0.001$) con una sopravvivenza mediana di 19 mesi nei pazienti sottoposti a chemioterapia rispetto ai 13.5 mesi del resto della popolazione in studio. Da questa analisi la radiochemioterapia non risulta associata a riduzioni statisticamente significative del rischio di morte ($HR=1.09$; $p=0.43$). Infatti, la sopravvivenza mediana nei pazienti sottoposti a radiochemioterapia è stata di 15.8 mesi rispetto a 15.2 mesi negli altri pazienti. Tuttavia, la radiochemioterapia si è dimostrata più efficace rispetto alla chemioterapia nei pazienti con margini di resezione chirurgica positivi (R1).

Studi retrospettivi

Sono stati inoltre pubblicati i risultati di alcune analisi retrospettive che hanno mostrato un miglioramento del decorso clinico nei pazienti trattati con la radiochemioterapia adiuvante rispetto alla sola chirurgia ed hanno documentato l'impatto negativo di alcuni fattori prognostici (positività linfonodale, positività dei margini di resezione chirurgica, alto grado di differenziazione istologica e dimensioni del tumore). Alcuni di questi studi sono stati eseguiti sulla base dei registri del *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER).

Lim et al. hanno riportato i risultati relativi a 396 pazienti di età superiore ai 65 anni affetti da adenocarcinoma pancreatico, sottoposti ad intervento chirurgico con intento radicale dal 1991 al 1996. La radiochemioterapia adiuvante è risultata associata ad un prolungamento della sopravvivenza (9).

Greco et al. recentemente hanno rianalizzato i dati del SEER, relativi a 2.600 pazienti trattati tra il 1988 ed il 2003 con radiochemioterapia adiuvante. In questi pazienti, affetti da neoplasie cefalopancreatiche, la radioterapia era associata ad un prolungamento della sopravvivenza mediana (18 vs 11 mesi; $p<0.01$) (10).

Risultati simili provengono da studi mono-istituzionali. In particolare, sono stati recentemente pubblicati i risultati di pazienti operati radicalmente e sottoposti o meno a radiochemioterapia presso la Mayo Clinic (sopravvivenza mediana: 25.2 vs 19.2 mesi; $p=0.01$) (11) e la John Hopkins University (sopravvivenza mediana: 21.2 vs 14.4 mesi; $p<0.01$) (12).

11.2 Radiochemioterapia pre-operatoria

Neoplasie resecabili

Sono stati condotti diversi studi sulla radioterapia pre-operatoria (neoadiuvante) nelle neoplasie del pancreas potenzialmente resecabili (13-16), anche se mancano studi randomizzati. Il razionale nell'utilizzo della radioterapia pre-operatoria si basa sui vantaggi teorici rispetto ai trattamenti post-operatori: possibilità di agire su tessuti dotati di migliore ossigenazione (con maggiore efficacia della radioterapia), sterilizzazione del campo operatorio prima dell'intervento, riduzione delle dimensioni della neoplasia e conseguente incremento del tasso di interventi radicali. Il ritardo nell'esecuzione del trattamento chirurgico è invece considerato uno svantaggio.

Un'analisi retrospettiva condotta alla M.D. Anderson Cancer Center da Spitz et al. non ha confermato tuttavia questo svantaggio teorico nei pazienti con neoplasia resecabile. Infatti, il trattamento pre-operatorio ha mostrato una migliore *compliance* rispetto a quello post-operatorio, dal momento che quest'ultimo non è stato eseguito in circa un quarto dei pazienti a causa delle complicanze post-operatorie (13).

Hoffman et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio prospettico di fase II multi-istituzionale che ha valutato l'efficacia della radiochemioterapia pre-operatoria (dose totale 50.4 Gy in 28 frazioni con 5FU 1.000 mg/m² in infusione continua e Mito C 10 mg/m²) in 53 pazienti affetti da neoplasia pancreatica localizzata. Dodici pazienti non sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, di cui 3 per progressione locale. La sopravvivenza mediana complessiva è stata di 9.7 mesi, mentre la sopravvivenza mediana dei pazienti resecati è stata di 15.7 mesi (14).

Breslin et al. hanno condotto uno studio retrospettivo volto a confrontare diversi schemi di radiochemioterapia neoadiuvante. Sono stati analizzati 132 pazienti sottoposti a radiochemioterapia neoadiuvante (45-50 Gy in 25-28 frazioni o 30 Gy in 10 frazioni variamente associate con 5FU, GEM o Paclitaxel).

La sopravvivenza mediana complessiva è stata di 21 mesi (intervallo: 19-26 mesi) e non sono state evidenziate differenze significative tra diversi schemi di radiochemioterapia (15).

Recentemente, Evans et al. hanno riportato i risultati di uno studio di fase II condotto su 86 pazienti affetti da neoplasia pancreatica agli stadi I e II, trattati con GEM (400 mg/m² settimanale) per 5 settimane, e successiva radiochemioterapia pre-operatoria (30 Gy in 10 frazioni) con

GEM (400 mg/m² settimanale). Degli 86 pazienti arruolati, 13 non sono stati sottoposti a chirurgia a causa di una progressione della malattia a distanza (9%) o di una diminuzione del performance status (3%). Il 74% dei pazienti è stato sottoposto ad intervento chirurgico radicale. La sopravvivenza mediana complessiva è stata di 22.7 mesi con il 27% dei pazienti vivo a 5 anni. La sopravvivenza mediana è stata di 7 mesi per i pazienti non sottoposti a chirurgia e 34 mesi per quelli sottoposti alla resezione (p=0.001). Sulla base di questi risultati, gli autori hanno concluso che la radiochemioterapia pre-operatoria con GEM è in grado di selezionare i pazienti che potrebbero non beneficiare di una resezione chirurgica a causa della spiccata tendenza alla metastatizzazione precoce (16).

Neoplasie non resecabili

Alcuni studi hanno valutato il ruolo della radiochemioterapia pre-operatoria al fine di rendere resecabili i tumori inoperabili alla diagnosi (*down-staging*).

Ammori et al. hanno eseguito un'analisi retrospettiva su 67 pazienti affetti da neoplasia pancreaticata non resecabile sottoposti dal 1996 al 2001 a radiochemioterapia con GEM. Di questi pazienti, 9 (13%) sono stati successivamente sottoposti ad intervento chirurgico presentando una sopravvivenza mediana prolungata rispetto agli altri pazienti (17.6 vs 11.9 mesi; p=0.013) (17).

Massucco et al. hanno pubblicato i dati relativi a 28 pazienti con neoplasia pancreaticata non resecabile (n=10) o *borderline resectable* (n=18) sottoposti a radiochemioterapia con GEM. Solo un paziente con malattia non resecabile è stato sottoposto ad intervento chirurgico, a fronte di 7 pazienti con malattia *borderline*. La sopravvivenza mediana riportata è stata di 21 mesi per i resecati rispetto a 10 mesi per i non resecati (p<0.01) (18).

Morganti et al. hanno condotto una revisione sistematica degli studi pubblicati a partire dal 2000 per valutare il tasso di resecabilità, dopo radiochemioterapia pre-operatoria, nelle neoplasie non resecabili alla diagnosi. Sono stati inclusi nell'analisi 13 studi per un totale di 510 pazienti. I criteri di non resecabilità erano diversi nelle diverse casistiche. Il tasso di pazienti resecati dopo terapia mirata al *down-staging* è stato del 26.5% (57.1% di resezioni R0). La sopravvivenza mediana nell'intero gruppo di pazienti analizzato è stata di 13.3 mesi. La sopravvivenza mediana nei pazienti sottoposti a resezione è stata di 23.6 mesi (19).

11.3 Radioterapia intraoperatoria (IORT)

La IORT prevede l'irradiazione del letto tumorale durante l'intervento chirurgico. Alcuni studi hanno suggerito che la IORT sarebbe in grado di ridurre l'incidenza di recidive locali (20-24) nelle neoplasie pancreatiche (vedi cap. 9.4).

Zerbi et al. hanno pubblicato i dati relativi a 90 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per neoplasia pancreatica dal 1985 al 1993. La IORT è stata eseguita in 43 pazienti. Il tasso di recidive locali nei pazienti sottoposti a IORT è stato del 27% rispetto al 56.4% dei pazienti sottoposti alla sola resezione chirurgica ($p<0.01$) (20).

Una successiva analisi dei dati condotta su un campione maggiore di 101 pazienti sottoposti dal 1985 al 1994 ad intervento chirurgico per neoplasia pancreatica ha mostrato che i pazienti sottoposti a IORT (54) presentavano un tasso di recidiva locale del 38% rispetto al 54% degli altri pazienti ($p<0.01$) (21).

Reni et al. hanno confrontato 127 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico associato a IORT con 76 pazienti sottoposti a sola chirurgia. La mortalità peri-operatoria è stata simile nei pazienti trattati o meno con IORT. Nei pazienti con malattia allo stadio I e II ($n=49$) la IORT ha ridotto il tasso di recidive locali e prolungato l'intervallo libero da malattia. Nei pazienti con malattia allo stadio III e IVA la IORT ha ridotto il tasso di recidiva locale quando eseguita con fasci di elettroni superiori ai 6 MeV (22).

Alfieri et al. hanno condotto uno studio retrospettivo su 46 pazienti sottoposti a duodenocefalopancreasectomia (DCP) dal 1985 al 1995. Di questi, 21 sono stati sottoposti a IORT e radioterapia adiuvante. Il tasso di controllo locale a 5 anni in quest'ultimo gruppo di pazienti è stato del 58.4% rispetto al 29.8% negli altri pazienti ($p<0.01$) (23).

Swartz et al. hanno pubblicato i dati relativi a 61 pazienti sottoposti a pancreasectomia parziale o totale dal 1989 al 1999 per neoplasie peripampolari. Di questi, 30 sono stati sottoposti a IORT (dose mediana 15 Gy; range 10-20) e radioterapia adiuvante ($n=24$). Il tasso di recidive locali ed a distanza complessivo è stato del 54%; 6 pazienti hanno avuto una recidiva esclusivamente locale e di questi solo 1 era stato sottoposto a IORT ($p=0.05$) (24).

Recentemente, Valentini et al. hanno pubblicato i risultati di una *pooled analysis* condotta da 5 diversi Centri europei al fine di valutare l'impatto della IORT sul controllo locale e l'OS nei pazienti con neoplasia pancreatica. Sono stati inclusi nell'analisi 270 pazienti trattati

dal 1985 al 2006 sottoposti a chirurgia radicale e IORT, variamente associate a radioterapia a fasci esterni (pre-operatoria, post-operatoria). In particolare, la IORT in combinazione con la radioterapia pre-operatoria ha migliorato il controllo locale e la OS rispetto alla sola IORT o alla IORT in associazione a radioterapia post-operatoria (25). In conclusione, la IORT nell'ambito delle neoplasie pancreatiche è principalmente indicata come trattamento adiuvante alla chirurgia. Dati clinici hanno dimostrato un suo ruolo nell'aumentare il controllo locale di malattia, senza però ottenere un miglioramento della OS.

11.4 Radiochemioterapia esclusiva

I principali studi randomizzati sulla radiochemioterapia esclusiva nei CP localmente avanzati sono riassunti nella Tabella 2.

Studi randomizzati di fase III

Tabella 2 Studi randomizzati: neoplasie localmente avanzate

Trial	Trattamento	N°	Sopravvivenza		Tempo mediano di progressione di malattia (mesi)
			mediana (mesi)	globale (%)	
GITSG '81	RT + CT (40 Gy + 5FU a bolo, durante e dopo RT per 2 anni)	83	9.7	40 (1 anno)	7.0
	RT + CT (60 Gy + 5FU a bolo, durante e dopo RT per 2 anni)	86	9.3	40 (1 anno)	7.6
	RT (60 Gy)	25	5.3	10 (1 anno)	2.9
ECOG E8282	RT (59.4/1.8Gy)	49	7.1		5.0
	RT-CT (59.4/1.8Gy + 5FU i.c. gg. 1-5; gg. 28-31 + Mito C g2)	59	8.4		5.1

segue

ECOG '85	RT-CT (40 Gy+5FU a bolo durante e dopo RT)	34	8.3	28 (1 anno)	4.4
	5FU settimanale	37	8.0	28 (1 anno)	4.2
GITSG '88	RT-CT (54 Gy+5FU a bolo gg. 1-3 e 36-38 durante e dopo RT)	22	9.7	41 (1 anno)	
	CT con 5FU a bolo gg 1,8,29,38 + streptomicina settimanale + Mito C settimanale sino a progressione	21	7.4	19 (1 anno)	
Hazel et al. '81	CT-RT (46 Gy + 5FU durante e dopo RT)	15	7.3		
	CT con 5FU + metilCCNU settimanale sino a progressione	15	7.8		
Klaassen et al. '85	CT-RT (40 Gy + 5FU a bolo durante e dopo RT)	47	8.3		
	CT con 5FU a bolo settimanale sino a progressione	44	8.2		
FFCD/SFRO	CT-RT (60 Gy + 5FU i.c. + Cisplatino gg. 1- 5,29-33 + Gem sino a progressione	59	8.6	32 (1 anno)	6.0
	CT con Gem sino a progressione	60	13	53 (1 anno)	7.0
ECOG 4201	CT-RT (50.4 Gy + Gem settimanale + Gem per 5 cicli)	74	11	12 (1 anno)	6.3
	CT con Gem per 7 cicli		9.2	4 (1 anno)	6.1

RT: radioterapia
CT: chemioterapia

Moertel et al. hanno confrontato l'efficacia della radiochemioterapia rispetto alla radioterapia esclusiva nei pazienti con CP localmente avanzato.

Sono stati arruolati 194 pazienti, sottoposti a:

- 1 radioterapia esclusiva (dose totale di 60 Gy con due pause programmate a 20 e 40 Gy; n=25);
- 2 radiochemioterapia con 5FU (500 mg/m² a bolo durante i primi 3 giorni di ciascun ciclo della radioterapia; dose totale di 40 Gy, n=83 o 60 Gy, n=86) e successiva chemioterapia adiuvante con 5FU (500 mg/m² a bolo settimanale sino a progressione).

Nel braccio della radiochemioterapia è stato registrato un netto e significativo miglioramento della sopravvivenza mediana (42.2 vs 22.9 settimane) (26).

Hazel et al. hanno condotto uno studio randomizzato che confrontava la chemioterapia con 5FU (500 mg/m² a bolo) e metil-CCNU (100 mg/m²), con la radiochemioterapia (dose totale: 46 Gy in 23 frazioni) con 5FU (520 mg/m² a bolo settimanale) seguita dallo stesso schema di chemioterapia, in pazienti affetti da neoplasie pancreatiche e gastriche. La sopravvivenza mediana, nei pazienti con neoplasia pancreaticata (n=30), è stata simile nei due bracci di trattamento (7.8 mesi vs 7.3 mesi, rispettivamente) (27).

Klaassen et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio di confronto tra chemioterapia con 5FU (600 mg/m² a bolo) e radiochemioterapia (dose totale: 40 Gy) con 5FU (600 mg/m² durante i primi 3 giorni della radiochemioterapia) e successiva chemioterapia sequenziale (5FU: 600 mg/m² a bolo) sino a progressione, nei pazienti affetti da neoplasia pancreaticata e gastrica. La sopravvivenza mediana nei pazienti con neoplasia pancreaticata (n=91) è stata simile nei due bracci di trattamento (8.2 mesi vs 8.3 mesi, rispettivamente) (28).

Uno studio del GITSG su pazienti con CP localmente avanzato ha valutato uno schema polichemioterapico (SMF: Streptomicina 1 g/m² + Mito C 10 mg/m² + 5FU 600 mg/m² a bolo) confrontandolo con un braccio di radiochemioterapia (dose totale: 54 Gy in 30 frazioni) con 5FU (350 mg/m² a bolo) seguita dallo stesso schema di chemioterapia. Sono stati arruolati 43 pazienti, 21 nel braccio della polichemioterapia e 22 nel braccio della radiochemioterapia. In quest'ultimo è stato registrato un miglioramento della sopravvivenza mediana (42 vs 32 settimane) e della sopravvivenza ad 1 anno (41% vs 19%; p<0.02) (29).

Cohen et al. hanno pubblicato i dati di uno studio di fase III che ha confrontato radioterapia esclusiva (59.4 Gy in 33 frazioni) con

radioterapia (59.4 Gy in 33 frazioni) associata a chemioterapia con 5FU (1.000 mg/m² in infusione continua) e Mito C (10 mg/m²). Non sono state documentate differenze statisticamente significative in termini di intervallo libero da progressione di malattia (5 mesi vs 5.1 mesi; p=0.19) od OS (7.1 mesi vs 8.4 mesi; p=0.19) (30).

Lo studio 2000-01 FFCD/SFRO pubblicato da Chauffert et al. è uno studio di fase III che ha confrontato la radiochemioterapia (dose totale 60 Gy in 30 frazioni) con 5FU (300 mg/m² in infusione continua) e Cisplatino (20 mg/m²) con la chemioterapia esclusiva con GEM (1.000 mg/m²). I pazienti di ciascun braccio dello studio erano sottoposti a chemioterapia di mantenimento con GEM (1.000 mg/m²) sino a progressione. La sopravvivenza mediana nel braccio della radiochemioterapia è stata inferiore rispetto a quella dei pazienti trattati con GEM esclusiva (8.6 mesi vs 13 mesi, p=0.03). Inoltre, nel braccio della radiochemioterapia è stato registrato un maggiore tasso di tossicità G3-G4 (36% vs 22%, RTOG). Sulla base di questi risultati gli autori hanno considerato questo schema di radiochemioterapia più tossico e meno efficace della GEM in monoterapia (31).

Lo studio ECOG 4201, pubblicato come riassunto nel 2008, ha confrontato la monoterapia con GEM (1.000 mg/m²) con la radiochemioterapia (dose totale 50.4 Gy in 28 frazioni) con GEM (600 mg/m²) e successiva chemioterapia con GEM di mantenimento (1.000 mg/m²) per 5 cicli. Nonostante l'arruolamento inferiore al previsto (74 su 316 pazienti), i pazienti sottoposti a radiochemioterapia hanno presentato un miglioramento della sopravvivenza mediana (11 vs 9.2 mesi; p=0.034). Tuttavia il tasso di tossicità severa gastrointestinale o ematologica è stato maggiore nel braccio della radiochemioterapia (41.2% vs 5.7%; p<0.001) (32).

Meta-analisi e revisioni sistematiche della letteratura

Al fine di valutare l'efficacia delle diverse soluzioni terapeutiche nei pazienti affetti da CP localmente avanzato sono state eseguite una meta-analisi e due revisioni sistematiche della letteratura.

La meta-analisi, condotta dal *Cochrane Collaboration Group*, ha incluso 50 studi per un totale di 7.043 pazienti. La chemioterapia, a confronto con la terapia di supporto, ha documentato una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte ad un anno (OR 0.37; p<0.00001). Anche la radiochemioterapia è risultata associata ad un prolungamento della sopravvivenza ad un anno rispetto alla terapia di supporto (58% vs 0, p=0.001). Gli autori hanno concluso che non vi

sono sufficienti evidenze per preferire un approccio terapeutico rispetto all'altro (33).

Sultana et al. hanno eseguito una revisione sistematica della letteratura che ha incluso 11 studi per un totale di 794 pazienti. La sopravvivenza dei pazienti sottoposti a radiochemioterapia è stata superiore a quella dei pazienti sottoposti a sola radioterapia (HR=0.69). Pazienti sottoposti a chemioterapia e pazienti sottoposti a radiochemioterapia e successiva chemioterapia hanno presentato sopravvivenze simili (HR=0.79) (34).

Huguet et al. hanno recentemente condotto una revisione sistematica della letteratura sulla radioterapia del CP localmente avanzato. Questa revisione ha incluso 21 studi, di cui 2 meta-analisi, 13 studi randomizzati e 6 non randomizzati. Alla radiochemioterapia è associata una sopravvivenza significativamente più lunga ($p<0.01$) rispetto alla terapia di supporto o alla sola radioterapia. Tuttavia, la sopravvivenza mediana dei pazienti sottoposti a radiochemioterapia non è superiore a quella dei pazienti sottoposti a sola chemioterapia (35).

Studi di confronto tra radiochemioterapia con 5FU e radiochemioterapia con GEM

Tre studi hanno paragonato la radiochemioterapia con 5FU con la radiochemioterapia con GEM (36-38).

Crane et al. hanno confrontato 114 pazienti sottoposti a radiochemioterapia (dose totale: 30 Gy in 10 frazioni) con 5FU (200-300 mg/m²) o con GEM (250-500 mg/m²). Sopravvivenza e controllo locale sono risultati sovrapponibili (36).

Li et al. hanno condotto uno studio prospettico di fase III che ha documentato un beneficio in termini di sopravvivenza (14.5 vs 6.7 mesi; $p=0.027$) nei pazienti trattati con radioterapia e GEM concomitante (600 mg/m²) e sequenziale (1.000 mg/m²) rispetto ai pazienti trattati con 5FU (500 mg/m² a bolo) e successiva chemioterapia sequenziale con GEM (1.000 mg/m²). In entrambi i bracci la radioterapia aveva previsto una dose totale di 50.4-61.2 Gy in 28-34 frazioni) (37).

Wilkowski et al. hanno confrontato il 5FU (350 mg/m² in infusione continua) con l'associazione di Cisplatino e GEM (rispettivamente 30 mg/m² e 300 mg/m²) in associazione alla radioterapia (dose totale 50.4 Gy in 28 frazioni). La sopravvivenza nei due bracci è stata simile (38).

Chemioterapia d'induzione e radiochemioterapia

Il *Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie* (GERCOR) ha pubblicato i risultati di uno studio sulla radiochemioterapia dopo chemioterapia d'induzione nei pazienti affetti da CP localmente avanzato. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati su 181 pazienti arruolati in studi prospettici di fase II e III, confrontando il decorso dei pazienti sottoposti o meno a radiochemioterapia dopo chemioterapia d'induzione. L'intervallo libero di malattia e la sopravvivenza sono risultati significativamente prolungati (10.8 vs 7.4 mesi, $p=0.005$; 15 vs 11.7 mesi, $p<0.0009$) nei pazienti sottoposti a radiochemioterapia dopo chemioterapia d'induzione (39).

Krishnan et al. hanno condotto uno studio retrospettivo di confronto tra pazienti trattati con chemioterapia d'induzione e radiochemioterapia rispetto ai pazienti sottoposti a sola radiochemioterapia. Sono stati complessivamente analizzati i risultati di 323 pazienti trattati dal 1993 al 2005 con radiochemioterapia (dose totale 30 Gy in 10 frazioni o 50.4 Gy in 28 frazioni) con 5FU (41%; 300 mg/m² in infusione continua) o GEM (39%; 350-400 mg/m²) o Capecitabina (CAP) (20%; 800-900 mg/m²). Di questi, 76 pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia d'induzione con GEM (450-1.000 mg/m²) esclusiva o associata a Cisplatino (25-30 mg/m²) per una durata di circa 2.5 mesi. La sopravvivenza mediana dell'intero gruppo di pazienti è stata di 9 mesi. Nel gruppo sottoposto a chemioterapia d'induzione sono stati rilevati una sopravvivenza mediana ed un intervallo libero da progressione di malattia prolungati (rispettivamente, 11.9 vs 8.5 mesi; 6.4 vs 4.2 mesi; $p<0.001$) (40).

Ko et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio prospettico di fase II che ha arruolato 25 pazienti sottoposti a 6 cicli di GEM (1.000 mg/m²) e Cisplatino a basse dosi (20 mg/m²) e successiva radiochemioterapia (dose totale 50.4 Gy in 28 frazioni) con CAP orale concomitante (800 mg/m²). La sopravvivenza mediana è stata di 17 mesi per i pazienti che hanno completato le due fasi di trattamento e di 13.5 mesi per gli altri pazienti (41).

11.5 Tecniche di radioterapia

L'irradiazione delle neoplasie del distretto addominale superiore è stata per lungo tempo gravata da tossicità severa. In particolar modo, la maggior parte degli studi sopra riportati ha utilizzato una tecnica di

radioterapia bidimensionale (2D) con campi di irradiazione estesi e definiti sulla base di punti di riferimento ossei. Al fine di limitare la tossicità, è stato frequentemente adottato uno schema di trattamento con pausa intermedia (*split course*). Tuttavia, questo prolungamento della durata del trattamento ha il teorico svantaggio di favorire il ripopolamento delle cellule tumorali e, di conseguenza, una scarsa probabilità di controllo locale di malattia. Con l'avvento della radioterapia conformazionale tridimensionale (3D), i trattamenti radioterapici sono stati collimati su *target* meno estesi e definiti con maggior precisione grazie all'impiego del TC-simulatore. Il rischio di tossicità rilevante si è quindi ridotto e pertanto lo schema *split course* è stato abbandonato.

Altre tecniche di trattamento sono state utilizzate per le neoplasie pancreatiche, quali la radioterapia stereotassica extracranica (SBRT) e la radioterapia ad intensità modulata (IMRT). Entrambe le tecniche hanno il potenziale vantaggio di consentire l'impiego di dosi biologicamente più efficaci di quelle convenzionali. Tuttavia, tutte le tecniche di trattamento devono confrontarsi con il limite intrinseco della radioterapia in questo distretto, rappresentato dalla vicinanza anatomica tra tumore e duodeno. A questo aspetto va aggiunta la presenza, in questa sede, di estesi movimenti d'organo legati alle escursioni respiratorie del diaframma. La presenza di questi spostamenti rende necessaria, per la definizione del *target* radioterapico, l'aggiunta di un margine intorno al tumore. Questo margine, nella maggior parte dei casi, comprende parte del volume del duodeno.

La SBRT prevede la somministrazione di dosi elevate di radiazioni a piccoli volumi nell'arco di un breve periodo (1-5 frazioni circa). L'elevato gradiente di dose permette di somministrare dosi ablative al tumore limitando la dose agli organi adiacenti. Il rischio principale nelle neoplasie pancreatiche è legato al rischio di tossicità duodenale (ostruzione, ulcerazione, perforazione) per i motivi sopra esposti. Esperienze preliminari sono state condotte su neoplasie non resecabili sia come unico trattamento sia come dose aggiuntiva (*boost*) dopo trattamento convenzionale a fasci esterni. In alcuni di questi studi è stata utilizzata la Cyberknife, sistema che consiste di un acceleratore compatto lineare montato su un braccio robotico. Tale tecnologia consente un elevato grado di conformità nell'erogazione della dose ed il suo utilizzo non richiede particolari sistemi di immobilizzazione.

I principali studi sulla SBRT nelle neoplasie pancreatiche sono riassunti nella Tabella 3 (42-48).

Da questi risultati preliminari, la SBRT sembra essere associata ad un soddisfacente controllo locale quando impiegata nelle neoplasie pancreatiche localmente avanzate. Tuttavia, in considerazione dell'esiguità delle casistiche nonché dei brevi tempi di osservazione, non è ancora possibile valutare l'impatto di questa metodica sulla OS. Inoltre, sulla base degli elevati tassi di tossicità tardiva riportata negli studi sopra esposti, potrebbe essere utile ottimizzare le dosi totali ed i frazionamenti impiegati.

La IMRT è una tecnica che permette di somministrare in maniera non uniforme la dose di radiazioni all'interno del paziente. Studi di confronto dosimetrici hanno mostrato significativi vantaggi rispetto alla tecnica 3D, soprattutto in termini di riduzione della dose agli organi sani (49,50). Ne è nato un interesse per la sperimentazione clinica di questa tecnica.

Come precedentemente accennato, qualunque sia la tecnica utilizzata, la presenza di escursioni respiratorie richiede l'impiego di margini di trattamento relativamente estesi. Ne consegue la necessità di irradiare almeno in parte il duodeno e, pertanto, un limite alla dose massima somministrabile. Quindi, per sfruttare al massimo le attuali possibilità dei trattamenti di precisione, questi dovranno fare ricorso a tecniche volte alla riduzione di questi spostamenti (ad esempio: tecniche di *gating* respiratorio) od a sistemi di alta precisione per la verifica della posizione del target (ad esempio: tecniche di *Image Guided Radiotherapy*, IGRT).

Tabella 3 SBRT nelle neoplasie del pancreas

<i>Trial</i>	<i>N°</i>	<i>Dose SBRT</i>	<i>Controllo locale</i>	<i>Controllo sistemico</i>	<i>Tossicità Acuta</i>	<i>Tossicità Tardiva</i>
Koong AC '04 (42)	15	15-25 Gy monofrazione*	100% (25 Gy)	0	33% grado 1-2 GI	Non riportata
Koong AC '05 (43)	16	25 Gy monofrazione* (sovradosaggio)	94%	0	69% grado 1-2 GI 12.5% grado 3 GI	12.5% grado 2 (ulcere duodenali)
Schellenberg D '08 (44)	16	25 Gy monofrazione*	81%	0	12.5% grado 2 GI 6.3% grado 3 GI	31.3% grado 2 GI 6.3% grado 3 GI 6.3% grado 4 GI
Hoyer '05 (45)	22	45 Gy in 3 frazioni	72.7%	13%	79% grado ≥ 2 GI	17.8% GI
Mahadevan A '07 (46)	32 (21: LA; 3: LR; 8: R1)	24-36 Gy in 3 frazioni* (LA, LR) 10 Gy monofrazione* (R1)	79% (LA, LR) 100% (R1)	55% (LA, LR) 75% (R1)	25% grado 2	4% grado 3 GI 4% grado 3 vascolare
Parikh SD '08 (47)	9	16-24 Gy monofrazione*	100%	89%	0	Non riportata
Lominska CE '08 (48)	28	20-30 Gy in 3-5 frazioni*	86%	43%	Non riportata	7% GI

*trattamento eseguito mediante Cyberknife

LA: localmente avanzati

LR: recidiva locale

R1: margini di resezione chirurgica positivi

BIBLIOGRAFIA

1. Kalser M, Ellenberg S. Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985 Aug; 120(8):899-903
2. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and perampullary region. *Ann Surg* 1999 Dec; 230(6):776-82
3. Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC, Erdmann J, Tran KC, Debois M, van Cutsem E, van Dekken H, Klinkenbijnl JH, Jeekel J. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and perampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg* 2007 Nov; 246(5):734-40
4. Garofalo M, Flannery T, Regine W. The case for adjuvant chemoradiation for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006 Apr; 20(2):403-16
5. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004 Mar 18; 350(12):1200-10
6. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, Benson AB, Macdonald JS, Kudrimoti MR, Fromm ML, Haddock MG, Schaefer P, Willett CG, Rich TA. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 Mar 5; 299(9):1019-26
7. Khanna A, Walker GR, Livingstone AS, Arheart KL, Rocha-Lima C, Koniaris LG. Is adjuvant 5-FU based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg* 2006 May; 10(5):689-97
8. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijnl JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Neoptolemos JP, Pancreatic Cancer Meta-analysis Group. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005 Apr 25; 92(8):1372-81
9. Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003 Jan; 237(1):74-85
10. Greco JA, Castaldo ET, Feurer ID, Pinson CW, Chakravarthy AB, Merchant NB, Parikh AA. Survival benefit with adjuvant radiation

therapy in surgically resected pancreatic cancer. *Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, January 19-21 2007, Orlando Florida*

11. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Farnell MB, Nagorney DM, Jatoi A, McWilliams RR, Kim GP, Bhatia S, Iott MJ, Gunderson LL. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for Pancreatic Carcinoma: the Mayo Clinic Experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008 Jul 20; 26(21):3511-6
12. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, Robinson R, Laheru DA, Jaffee E, Hruban RH, Campbell KA, Wolfgang CL, Asrari F, Donehower R, Hidalgo M, Diaz LA Jr, Yeo C, Cameron JL, Schulick RD, Abrams R. Analysis of Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins hospital. *J Clin Oncol* 2008 Jul 20; 26(21):3503-10
13. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, Fenoglio CJ, Cleary KR, Janjan NA, Goswitz MS, Rich TA, Evans DB. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997 Mar; 15(3):928-37
14. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, Weese JL, Solin L, Benson AB 3rd. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998 Jan; 16(1):317-23
15. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, Jean ME, Cleary KR, Dackiw AP, Wolff RA, Abbruzzese JL, Janjan NA, Crane CH, Vauthey JN, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 2001 Mar; 8(2):123-32
16. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Wang H, Cleary KR, Staerkel GA, Chamsangavej C, Lano EA, Ho L, Lenzi R, Abbruzzese JL, Wolff RA. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008 Jul 20; 26(21):3496-502
17. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, Eckhauser FE, Greenson JK, Dimick J, Lawrence TS, McGinn CJ. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003 Sep-Oct; 7(6):766-72
18. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, Sperti E, Gatti M, Muratore A, Sgotto E, Gabriele P, Aglietta M. Pancreatic resections after

- chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative out come and survival. *Ann Surg Oncol* 2006 Sep; 13(9):1201-8
19. Morganti AG, Massaccesi M, La Torre G, Caravatta L, Piscopo A, Tambaro R, Sofo L, Sallustio G, Ingrosso M, Macchia G, Deodato F, Picardi V, Ippolito E, Cellini N, Valentini V. A systematic review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(1):194-205
 20. Zerbi A, Fossati V, Parolini D, Carlucci M, Balzano G, Bordogna G, Staudacher C, Di Carlo V. Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 1994 Jun 15; 73(12):2930-5
 21. Di Carlo V, Zerbi A, Balzano G, Villa E. Intraoperative and postoperative radiotherapy in pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1997 Feb; 21(1):53-8
 22. Reni M, Panucci MG, Ferreri AJ, Balzano G, Passoni P, Cattaneo GM, Cordio S, Scaglietti U, Zerbi A, Ceresoli GL, Fiorino C, Calandrino R, Staudacher C, Villa E, Di Carlo V. Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Jul 1; 50(3):651-8
 23. Alfieri S, Morganti AG, Di Giorgio A, Valentini V, Bossola M, Trodella L, Cellini N, Doglietto GB. Improved survival and local control after intraoperative radiation therapy and postoperative radiotherapy. *Arch Surg* 2001 Mar; 136(3):343-7
 24. Schwarz RE, Smith DD, Keny H, Iklé DN, Shibata SI, Chu DZ, Pezner RD. Impact of intraoperative radiation on postoperative and disease-specific outcome after pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma: a propensity score analysis. *Am J Clin Oncol* 2003 Feb ;26(1):16-21
 25. Valentini V, Calvo F, Reni M, Krempien R, Sedlmayer F, Buchler MW, Di Carlo V, Doglietto GB, Fastner G, Garcia-Sabrido JL, Mattiucci G, Morganti AG, Passoni P, Roeder F, D'Agostino GR. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISIRT-Europe Experience. *Radiother Oncol* 2009 Apr; 91(1):54-9
 26. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, Schutt AJ, Weiland LH, Childs DS, Holbrook MA, Lavin PT, Livstone E, Spiro H, Knowlton A, Kalser M, Barkin J, Lessner H, Mann-Kaplan R, Ramming K, Douglas HO Jr, Thomas P, Nave H, Bateman J, Lokich J, Brooks J, Chaffey J, Corson JM, Zamcheck N, Novak JW. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-Fluorouracil) and high dose radiation + 5-Fluorouracil. *Cancer* 1981 Oct 15; 48(8):1705-10

27. Hazel JJ, Thirlwell MP, Huggins M, Maksymiuk A, MacFarlane JK. Multi-drug chemotherapy with and without radiation for carcinoma of the stomach and pancreas: a prospective randomized trial. *J Can Assoc Radiol* 1981 Sep; 32(3):164-5
28. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomised comparison of 5-FU alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-FU-An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985 Mar; 3(3):373-8
29. Gastrointestinal Tumour Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas; comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988 Jul 20; 80(10):751-5
30. Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S, Catalano PJ, Sischy B, Smith TJ, Haller DG; Eastern Cooperative Oncology Group. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-Fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Aug 1; 62(5):1345-50
31. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, Bosset JF, Aparicio T, Mineur L, Azzedine A, Hammel P, Butel J, Stremsdoerfer N, Maingon P, Bedenne L. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008 Sep; 19(9):1592-9
32. Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR, Wagner L, Brell JM, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB 3rd. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 2008 May 20 supplement; 26(15S):abstr 4506
33. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19; 3:CD002093
34. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, Starling N, Tait D, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Systematic review, including meta-analyses on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007 Apr 23; 96(8):1183-90
35. Huguet F, Girard N, Séblain-El Guerche C, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced

- pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009 May; 27(13):2269-2277
36. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, Wolff RA, Ballo MT, Delclos M, Milas L, Mason K, Charnsangavej C, Pisters PW, Lee JE, Lenzi R, Vauthey JN, Wong AB, Phan T, Nguyen Q, Janjan NA. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Apr 1; 52(5):1293-302
 37. Li CP, Chao Y, Chi KH, Chan WK, Teng HC, Lee RC, Chang FY, Lee SD, Yen SH. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: Gemcitabine versus 5-Fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Sep 1; 57(1):98-104
 38. Wilkowski R, Rau H, Bruns C, Wagner A, Sauer R, Hohenberger W, Koelbl O, Heinemann V. Randomized phase II trial comparing gemcitabine/cisplatin based chemoradiotherapy (CRT) to 5-FU-based CRT in patients with locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006 June 20 Suppl; 24:(18S) abstr 4038
 39. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, Deniaud-Alexandre E, Ruszniewski P, Touboul E, Labianca R, de Gramont A, Louvet C. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007 Jan 20; 25(3):326-31
 40. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P, Delclos ME, Gould MS, Evans DB, Wolff RA, Crane CH. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007 Jul 1; 110(1):47-55
 41. Ko AH, Quivey JM, Venook AP, Bergsland EK, Dito E, Schillinger B, Tempero MA. A phase II study of fixed-dose rate gemcitabine plus low dose cisplatin followed by consolidative chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jul 1; 68(3):809-16
 42. Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, Ford J, Poen J, Gibbs IC, Mehta VK, Kee S, Trueblood W, Yang G, Bastidas JA. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Mar 15; 58(4):1017-21
 43. Koong AC, Christofferson E, Le QT, Goodman KA, Ho A, Kuo T, Ford JM, Fisher GA, Greco R, Norton J, Yang GP. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed

- by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Oct 1; 63(2):320-3
44. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, Chang S, Kuo T, Ford JM, Fisher GA, Quon A, Dessler TS, Norton J, Greco R, Yang GP, Koong AC. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Nov 1;72(3):678-86
 45. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, Traberg A, Ohlhuis L, Pedersen J, Nellesmann H, Kiil Berthelsen A, Eberholst F, Engelholm SA, von der Maase H. Phase II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2005 Jul;76(1):48-53
 46. Mahadevan A, Shanmugam L, Kaplan I, Brennan D, Lu X, Pleskow D, Vollmer C, Callery M. Fractionated radiosurgery for pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov 1; 69(3):S307
 47. Parikh SD, Burton SA, Heron DE, Zeh HJ, Moser AJ, Bahary N, Lembersky B, Ozhasoglu C, Quinn A. Stereotactic radiosurgery in patients with resected pancreatic carcinomas with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Sep 1; 72(1 suppl):S272-3
 48. Lominska CE, Nasr NM, Silver NL, Gagnon GJ. Salvage stereotactic radiosurgery for locally recurrent previously irradiated pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Sep 1; 72(1 suppl):S276
 49. Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, Rash C, Roeske JC, Connell PP, Kwon OH, Jani AB, Heimann R. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jun 1; 59(2):445-53
 50. Brown MW, Ning H, Arora B, Albert PS, Poggi M, Camphausen K, Citrin D. A dosimetric analysis of dose escalation using two intensity-modulated radiation therapy techniques in locally advanced pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 May 1; 65(1):274-83

12.0 FOLLOW-UP

12.1 Complicanze del trattamento

12.2 Recidiva del tumore pancreatico

La pianificazione del *follow-up* dei pazienti sottoposti a terapia chirurgica o medica per un carcinoma pancreatico (CP) ha come obiettivi principali:

- prevenzione e gestione delle eventuali complicanze successive alla dimissione;
- identificazione delle eventuali recidive;
- monitoraggio della risposta al trattamento.

12.1 Complicanze del trattamento

Compito del chirurgo è di gestire le complicanze correlate alla recente procedura chirurgica, così come è compito dell'oncologo e del radioterapista gestire le complicanze in corso di chemioterapia e radioterapia. Gli interventi chirurgici demolitivi e le tecniche di ricostruzione possono avere delle implicazioni significative sulla qualità di vita di questi pazienti e, per neoplasie così aggressive, queste implicazioni sono da tenere assolutamente in considerazione.

I ricoveri in ospedale successivi ad intervento chirurgico di resezione pancreatica sono frequenti. In uno studio su 280 pazienti dimessi dopo duodenocefalopancreasectomia (DCP) (la maggior parte per neoplasia maligna), 47 (17%) sono stati riammessi in ospedale per una complicanza legata alla procedura chirurgica (ascesso, fistola, occlusione intestinale) con un intervallo mediano di 6 mesi (range 1-57) (1). Uno studio del John Hopkins Hospital condotto su 1.643 pazienti sottoposti a DCP dimostra che 308 pazienti (18.7%) sono stati ricoverati in ospedale entro 1 anno dall'intervento (2). Il ricovero era dovuto a ripresa di malattia nel 23% dei casi, ad infezione addominale (15%), a colangite (12%) o, infine, a problemi di transito alimentare (23%). Un recente, ampio studio condotto dal *California Cancer Registry* (3) su 2.023 pazienti sottoposti a DCP per CP evidenzia che il 59% dei pazienti è stato riammesso in ospedale entro 1 anno dall'intervento per progressione di malattia (24%),

complicanze chirurgiche (14%), infezioni (13%), problemi di malnutrizione (6.2%). Cause minori di ricovero sono stati l'embolia polmonare da TVP (3%), il dolore (1.5%) e il diabete (1.4%). I problemi nutrizionali (in parte dovuti alla procedura chirurgica, in parte alla malattia), il dolore e la condizione psico-sociale introducono il concetto di qualità di vita (QoL) del paziente affetto da CP. Vari studi riportano come la QoL peggiori dopo l'intervento chirurgico e ritorni ai livelli prechirurgici dopo 6 mesi, nei pazienti liberi da malattia (4-6). Il *follow-up* dei pazienti operati richiede quindi presidi idonei ad evitare i problemi dell'insufficienza pancreatica, l'eventuale difficoltà di transito gastrointestinale o il dolore, che possono essere presenti anche durante la terapia adiuvante (vedi cap. 8.5). Una stretta collaborazione tra il chirurgo che ha operato il paziente, l'oncologo ed il gastroenterologo è oltremodo necessaria.

12.2 Recidiva del tumore pancreatico

La maggior parte dei tumori pancreatici recidiva anche dopo chirurgia apparentemente radicale e la maggior parte delle recidive insorge entro 2 anni dall'intervento chirurgico (7-10). Circa il 94% delle recidive insorge nella cavità addominale (locale, epatica, peritoneale): solo in una minima percentuale dei casi la ripresa di malattia avviene al di fuori dell'addome, sostanzialmente nei polmoni (7,10). La recidiva di CP rappresenta un importante problema clinico, visto che una chirurgia di salvataggio è generalmente considerata improponibile e che l'impatto della chemioterapia e della radioterapia sulla ripresa di malattia è scarso (11,12).

Vista la persistente negatività della prognosi di questi pazienti, come in altre neoplasie del tratto digestivo, sorgono spontanee alcune domande:

- 1 Il *follow-up* dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con intento curativo migliora la sopravvivenza?
- 2 Abbiamo a disposizione tecniche di *imaging* o esami bioumorali in grado di evidenziare precocemente la recidiva?
- 3 La rilevazione precoce ed il relativo trattamento influenzano la prognosi a distanza di questi pazienti?

Purtroppo, non esistono in letteratura dati sufficienti per rispondere a queste domande, perché non ci sono studi controllati sull'argomento.

In particolare:

- 1 la consapevolezza della sostanziale mancanza di armi idonee a guarire i pazienti che sviluppano una neoplasia pancreatica e ancor più una recidiva di tumore pancreatico, insieme alla necessità di un'attenzione ai costi di gestione, rende ancora più critico il giudizio sulla reale efficacia del *follow-up* del paziente operato per CP. Inoltre, la modalità e la frequenza dello stesso non sono affatto delineati o standardizzati (11-13), per cui non è possibile stabilire se un *follow-up* intensivo sia più utile di un *follow-up* minimalista.
- 2 Pur non essendoci uno standard comunemente accettato, la sorveglianza post-chirurgica si avvale generalmente dell'esame fisico, della determinazione ematica del CA19-9 e di procedure radiologiche, in particolare della tomografia computerizzata (TC) dell'addome ed eventualmente del torace. La capacità di tali test nell'identificare precocemente la recidiva neoplastica, in pazienti possibilmente asintomatici, è praticamente inesistente. L'esame fisico comunemente eseguito ad ogni controllo pone il sospetto di recidiva solo in presenza di segni e sintomi, non certo in una fase precoce. Il dosaggio seriato del CA19-9 ematico post-operatorio ha già dimostrato in passato la sua utilità sia come fattore prognostico, sia come indicatore di ripresa di malattia anche in pazienti asintomatici (14-16). Tuttavia, è ben noto che una certa percentuale di pazienti (circa il 15%) non esprime il CA19-9 (14) e che falsi positivi sono frequenti, specie in corso di colestasi (11). L'elevazione del CA19-9 da solo non è sufficiente a definire una recidiva di malattia, ma richiede l'esecuzione di esami strumentali per la sua conferma e localizzazione (15). Inoltre, il dosaggio del CA19-9 da solo è utile, ma non sufficiente a determinare la risposta al trattamento (radioterapia o chemioterapia). Tuttavia, nella malattia avanzata, il CA19-9 può essere dosato all'inizio del trattamento e quindi ogni 1-3 mesi; la sua elevazione indica una malattia in progressione, ma richiede in ogni caso una conferma con altri studi (15).

L'indagine radiologica comunemente usata per la sorveglianza dei pazienti operati e per monitorare la risposta alla terapia è sicuramente la TC (17). Tuttavia, bisogna sottolineare come sia estremamente difficile, se non impossibile, differenziare con le sole immagini TC le recidive locali dalle alterazioni tissutali post-operatorie o post-radioterapia (18); ne deriva la necessità di valutare le

modificazioni della lesione con il trascorrere del tempo mediante scansioni TC eseguite a brevi intervalli (18). Altri autori hanno messo in evidenza come una linfadenopatia mesenterica persiste durante gli anni successivi alla chirurgia, anche per patologia benigna, rendendo quindi impossibile differenziare in questa sede una patologia reattiva da una metastatica (19).

C'è un crescente interesse in ambito oncologico per lo sviluppo di tecniche non invasive, accurate, per diagnosticare le recidive neoplastiche il più precocemente possibile, nella presunzione che la scoperta precoce della ripresa di malattia, consentendo un tempestivo trattamento, si traduca in un miglioramento della sopravvivenza. In questo ambito, la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la più recente PET/TC sembrano essere metodiche molto promettenti (20). In alcuni studi preliminari su un limitato numero di pazienti (21,22) è già stata segnalata l'utilità e la superiorità della PET nei confronti delle metodiche tradizionali nell'evidenziare le recidive di CP o nel monitorare la risposta tumorale al trattamento chemioradiante (23). Ruuf et al. (24) in una revisione di 31 pazienti con recidiva di CP hanno dimostrato che la PET con acquisizione TC è stata in grado di diagnosticare il 96% delle recidive locali contro il 23% evidenziato dalla TC o RM. Tuttavia, l'impatto sul trattamento clinico delle recidive non è stato valutato e resta pertanto da stabilire in studi prospettici.

Bourguet et al. (25) e Casneuf et al. (26) a loro volta escludevano l'utilità della PET nella diagnosi di recidiva neoplastica.

Recentemente è stato dimostrato che la PET possiede un'accuratezza diagnostica molto superiore alla TC nel diagnosticare precocemente la recidiva neoplastica tanto da localizzare la recidiva in 28 su 63 pazienti in cui la TC era ancora negativa o non diagnostica (27). Si è trattato della prima dimostrazione, su di una popolazione di pazienti sufficientemente ampia, che la PET è in grado di anticipare la diagnosi in una percentuale rilevante di pazienti. Sfortunatamente l'assenza di terapie efficaci non ha consentito di modificare in modo significativo anche la sopravvivenza.

Come per altri tumori dell'apparato digerente si è discusso e si discute sull'utilità ed efficacia in termini di rapporto costo/beneficio del *follow-up* dei pazienti operati per CP: la possibilità di trattare con successo una ripresa di malattia con chirurgia o radiochemioterapia è estremamente esigua ed insufficienti sono gli studi dedicati su questo argomento. È molto raro che la recidiva sia unica, localizzata,

suscettibile di terapia chirurgica; casi di sopravvivenza a distanza dopo resezione di CP recidivo sono riportati sporadicamente in letteratura. Kleef et al. (28) riportano l'esecuzione di resezione per recidiva di CP in 15/31 pazienti esplorati chirurgicamente (5 resezioni R0, 3 R1 e 7 R2); tuttavia, essi concludono che la resezione della recidiva non offre sostanziali vantaggi in termini di sopravvivenza.

Meyers et al. (29) analizzando 70 pazienti con CP recidivo, riportano sopravvivenze globali e dopo ripresa di malattia significativamente più lunghe ($p < 0.01$) nei pazienti trattati con chemioterapia rispetto ai pazienti trattati con sola terapia di supporto. Il gruppo dei pazienti non trattati comprendeva però 16 pazienti con basso *performance status*.

Nel 2006 Wilkowski et al. (30) hanno trattato con radiochemioterapia 18 pazienti con recidiva isolata loco-regionale di adenocarcinoma pancreatico precedentemente resecato. Essi riportano 6 remissioni complete, 6 parziali e 4 malattie stabili in 16 pazienti valutabili con una mediana di sopravvivenza dall'inizio della chemioterapia di 17.5 mesi. Pur con i limiti evidenti di questi studi (numero di pazienti, studi non controllati) è ragionevole supporre che il trattamento della recidiva è proponibile nei pazienti in buone condizioni generali. La ricerca deve incentrarsi sulla possibilità di identificare la recidiva il più precocemente possibile e su terapie che possano offrire reali vantaggi di sopravvivenza e di QoL ai pazienti.

Conclusioni

Non vi sono chiare evidenze che un *follow-up* sistematico sia effettivamente utile ai pazienti sottoposti a resezione di CP ed appropriata terapia adiuvante (11).

Non vi è evidenza che un *follow-up* intensivo (valutazione fisica, biochimica e radiologica) sia più efficace di un *follow-up* minimalista nel diagnosticare recidive "precoci" di malattia, suscettibili di tempestivo trattamento, chirurgico o medico.

Non vi è evidenza che la diagnosi precoce delle recidive ed il relativo trattamento si traducano in un prolungamento della sopravvivenza o della qualità di vita di questi pazienti (11,12).

Non esiste un *follow-up* standardizzato. Alcuni esperti raccomandano una sorveglianza ogni 3-6 mesi (esame fisico, CA19-9) e l'esecuzione di esami strumentali (TC, RM, ecc) su indicazione clinica (11) o TC addome ogni 6 mesi (12) per i primi 2 anni e poi annualmente (13). Non vi è al momento indicazione all'uso routinario della PET/TC che

va riservato ai casi in cui la radiologia convenzionale non riesce a sciogliere i dubbi (27).

BIBLIOGRAFIA

1. Van Geenen RCI, van Gulik TM, Busch ORC, de Wit LT, Obertop H, Gouma DJ. Readmissions after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2001; 88:1467-1471
2. Emick DM, Riall TS, Cameron JL, Winter JM, Lillemoe KD, Coleman JA, Sauter PK, Yeo CJ. Hospital readmissions after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2006; 10:1243-1253
3. Yermilov I, Bentrem D, Sekeris E, Jain S, Maggard M, Ko CY, Tomlinson JS. Readmissions following pancreaticoduodenectomy for pancreas cancer: a population-based appraisal. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:554-561
4. Ohtsuka T, Tanaka M, Miyazaki K. Gastrointestinal function and quality of life after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13:218-224
5. Schniewind B, Bestmann B, Henne-Bruns D, Faendrich F, Kremer B, Kuechler T. Quality of life after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 2006; 93:1099-1107
6. Niedergethmann M, Shang E, Soliman MF, Saar J, Berisha S, Willeke F, Post S. Early and enduring nutritional and functional results of pylorus preservation vs classic Whipple procedure for pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391:195-202
7. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1997; 21:195-200
8. Barugola G, Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Casarotto A, Salvia R, Bassi C, Pederzoli P. The determinant factors of recurrence following resection for ductal pancreatic cancer. *JOP J Pancreas* 2007; 8(suppl 1):132-140
9. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, Hwang R, Vauthey JN, Abdalla EK, Lee JE, Pisters PWT, Evans DB. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007; 246:52-60
10. Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:600-604

11. Verslype C, Van Cutsem E, Dicato M, Cascinu S, Cunningham D, Diaz-Rubio E, Glimelius B, Haller D, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Johnston PG, Kerr D, Labianca R, Louvet C, Minsky B, Moore M, Nordlinger B, Pedrazzoli S, Roth A, Rothenberg M, Rougier P, Schmoll HJ, Tabernero J, Tempero M, Van de Velde C, Van Laethem JL, Zalberg J. The management of pancreatic cancer. Current expert opinion and recommendations derived from the 8th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(suppl 7):vii1-vii10
12. Cascinu S, Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(suppl 4):iv37-iv40
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma 2009. *National Comprehensive Cancer Network, Rockledge, PA*
14. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:253-259
15. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, MacDonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast Jr RC. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313-5327
16. Kinsella TJ, Seo Y, Willis J, Stellato TA, Siegel CT, Harpp D, Willson JK, Gibbons J, Sanabria JR, Hardacre JM, Schulak JP. The impact of resection margin status and postoperative CA 19-9 levels on survival and patterns of recurrence after postoperative high-dose radiotherapy with 5-FU-based concurrent chemotherapy for resectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:446-453
17. Tamm EP, Silverman PM, Charsangavej C, Evans DB. Diagnosis, staging and surveillance of pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:1311-1323
18. Kim JK, Ha HK, Han DJ, Auh YH. CT analysis of postoperative tumor recurrence patterns in periampullary cancer. *Abdom Imaging* 2003; 28:384-391
19. Ishigami K, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, Hirakawa M, Kakihara D, Shioyama Y, Nishihara Y, Yamaguchi K, Honda H. Significance of mesenteric lymphadenopathy after pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinomas: evaluation with serial MDCT studies. *Eur J Radiol* 2007; 61:491-498
20. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VL, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, Einhorn LH, Suh WW, Samson D, Delbeke D, Gorman M, Shields AF. Recommendations on the use of 18-F-FDG PET in Oncology. *J Nucl Med* 2008; 49:480-508

21. Jadvar H, Fischman AJ. Evaluation of pancreatic carcinoma with FDG PET. *Abdom Imaging* 2001; 26:254-259
22. Rose DM, Delbeke D, Beauchamp D, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW, Richards WO, Wright JK, Frexes ME, Pinson CW, Leach SD. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998; 229:729-738
23. Bang S, Won Chung H, Park SW, Chung JB, Yun M, Lee JD, Song SY. The clinical usefulness of 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:923-929
24. Ruf J, Lopez Hanninen E, Oettle H, Plotkin M, Pelzer U, Stroszcynski C, Felix R, Amthauer H. Detection of recurrent pancreatic cancer: comparison of FDG-PET with CT/MRI. *Pancreatology* 2005; 5:266-272
25. Bourguet P, Planchamp F, Monteil J, Merges JP, Mitry E, Tubianz-Mathieu N. Recommendations for clinical practice: use of TEP-FDG in cancer of the oesophagus, stomach, colon and rectum, anal canal, large intestine, pancreas and bile ducts, liver and endocrine tumors (digestive system). *Bull Cancer* 2007; 94:212-218
26. Casneuf V, Delrue L, Kelles A, Van Damme N, Van Huysse J, Berrevoet F, De Vos M, Duyck P, Peeters M. Is combined 18-Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography/ Computed tomography superior to positron emission tomography or computed tomography alone for diagnosis, staging and restaging of pancreatic lesions? *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70:331-338
27. Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. Tumor relapse after pancreatic cancer resection is detected earlier by 18-FDG PET than by CT. *J Gastrointest Surg* 2010 Jan; 14(1):131-40
28. Kleef J, Reiser C, Hinz U, Bachmann J, Debus J, Jaeger D, Friess H, Buchler MW. Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007; 245:566-572
29. Meyers MO, Meszoely IM, Hoffman JP, Watson JC, Ross E, Eisenberg BL. Is reporting data important in pancreatic cancer? *Ann Surg Oncol* 2004; 11:304-309
30. Wilkowski R, Thoma M, Bruns C, Duhmke E, Heinemann V. Combined chemoradiotherapy for isolated local recurrence after primary resection of pancreatic cancer. *JOP J Pancreas* 2006; 7:34-40

13.0 PROSPETTIVE FUTURE

13.1 Prevenzione

13.2 Farmaci a bersaglio molecolare

13.3 Immunoterapia

13.4 Terapia genica

13.5 Radiofrequenza e fototerapia

13.1 Prevenzione

Prevenzione

Per la difficoltà di una diagnosi precoce e per la sua elevata aggressività, il cancro del pancreas è tra i più letali e si pone come la quarta o quinta causa di morte per tumore nei Paesi occidentalizzati (1). Sono stati identificati diversi fattori di rischio, che tuttavia riescono a spiegare solo una ridotta percentuale dei tumori pancreatici (1). Solo pochi di questi fattori possono realmente influenzare la prevenzione di questa malattia.

- Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio maggiormente accertato ed è responsabile fino al 25% dei casi di tumore pancreatici. E' uno dei pochi fattori di rischio modificabili: dopo aver cessato di fumare, il rischio diminuisce gradualmente, ma non torna a livelli basali prima di almeno dieci anni (2).
- Il consumo di alcool rappresenta una delle principali cause di pancreatite acuta o cronica, in generale non è stato associato ad un aumento del rischio di tumore del pancreas (1). Recenti studi, tuttavia, hanno evidenziato un aumento di rischio dei tumori pancreatici nei forti bevitori (3,4). E' discutibile se quest'associazione sia dovuta ad un effetto residuo del fumo di sigaretta, ma limitare il consumo di alcool potrebbe rappresentare una misura preventiva anche per questa patologia.
- Tra gli altri potenziali fattori di rischio modificabili relativi allo stile di vita, l'obesità è stata spesso associata ad un aumento del rischio per tumore del pancreas (1). Non esistono invece prove inconfutabili sul ruolo della dieta o dell'attività fisica per quanto riguarda il rischio di insorgenza di questo tumore. La comunità scientifica è concorde nell'affermare che la scelta di una "dieta

sana” ed esercizio fisico regolare potrebbe ridurre il rischio complessivo di insorgenza di tumore.

- Diversi studi hanno indicato che l'uso di alcuni farmaci, tra cui l'aspirina, i farmaci antinfiammatori non-steroidi, le statine o la metformina, potrebbe essere associato ad una riduzione del rischio. Tuttavia, i risultati sono ancora contraddittori e non vi è alcuna prova che questi farmaci potrebbero essere utilizzati come agenti chemopreventivi (5-7).

Screening

Il carcinoma pancreatico viene spesso definito come un “killer” silenzioso, poiché generalmente non causa alcun sintomo riconoscibile fino a quando è in stato avanzato ed ormai diffuso al di fuori del pancreas. Per questo motivo, la maggior parte dei tumori pancreatici viene diagnosticata solo quando ha raggiunto stadi avanzati e pertanto è incurabile. La posizione del pancreas all'interno del corpo rende inoltre difficile individuare eventuali neoplasie nei *check-up* di routine. Attualmente, non vi sono test di *screening* per la diagnosi precoce del tumore del pancreas in soggetti asintomatici.

Tuttavia, alcuni Centri hanno sviluppato dei protocolli di ricerca per individuare neoplasie pancreatiche in stadio precoce in individui ad alto rischio per motivi genetici (ad esempio, soggetti con pancreatite ereditaria o familiarità per tumore pancreatico) (8-10).

In assenza di dati provenienti da studi clinici randomizzati, vi sono stati alcuni tentativi di sviluppare linee guida per la consulenza genetica e la sorveglianza dei pazienti ad alto rischio. Purtroppo, non è stato raggiunto un consenso in merito ad un approccio specifico per lo *screening* del tumore pancreatico in questi individui (11).

Conclusioni

Anche se non vi è alcuna definitiva evidenza scientifica per una prevenzione del tumore del pancreas, l'astensione dal fumo di tabacco o la cessazione, il moderato consumo di alcool ed il mantenimento del giusto peso corporeo sono misure elementari, che possono ridurre il rischio di cancro del pancreas.

Al di fuori dei protocolli di ricerca, non vi sono specifiche raccomandazioni per lo *screening* di persone ad alto rischio di tumore pancreatico.

BIBLIOGRAFIA

1. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:197-209
2. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:535-45
3. Rohrmann S et al. Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2009; 20:785-94
4. Jiao L et al. Alcohol use and risk of pancreatic cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 2009; 169:1043-51
5. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:2561-4
6. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Statins are not associated with a reduced risk of pancreatic cancer at the population level, when taken at low doses for managing hypercholesterolemia: evidence from a meta-analysis of 12 studies. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2646-51
7. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009 Aug; 137(2):482-8
8. Rulyak SJ, Brentnall TA. Inherited pancreatic cancer: surveillance and treatment strategies for affected families. *Pancreatol* 2001; 1:477-85
9. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, Fishman EK, Brune K, Axilbund J, Griffin C, Ali S, Richman J, Jagannath S, Kantsevoy SV, Kalloo AN. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:766-81
10. Langer P, Kann PH, Fendrich V, Habbe N, Schneider M, Sina M, Slater EP, Heverhagen JT, Gress TM, Rothmund M, Bartsch DK. Five years of prospective screening of high-risk individuals from familial pancreatic cancer. *Gut* 2009 Oct; 58(10):1410-8
11. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, Brentnall TA, Lynch HT, Canto MI, Participants of the Fourth International Symposium of Inherited Diseases of the Pancreas. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007; 56:1460-9

13.2 Farmaci a bersaglio molecolare

Il carcinoma pancreatico (CP) è caratterizzato da una cattiva prognosi, con una sopravvivenza media a 5 anni $< 5\%$ (1). Tale prognosi è sostanzialmente rimasta uguale nell'ultima decade, nonostante le più ampie conoscenze sulla biologia tumorale con l'identificazione di numerosi potenziali bersagli molecolari. La carcinogenesi delle cellule pancreatiche duttali rimane non completamente conosciuta e sicuramente complessa. La più comune alterazione genetica consiste nell'attivazione dell'oncogene *K-ras* e l'inattivazione dei geni oncosoppressori *p16/CDKN2*, *p53* e *SMAD4/DPC4* (2). Le proteine prodotte da tali geni hanno un ruolo chiave da una parte nella regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare, dall'altra nella fase di metastatizzazione. Un'aumentata espressione dell'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) e dei suoi ligandi è stata dimostrata nel CP ed è stata correlata ad una prognosi peggiore (3). Il *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) ed i suoi recettori sono co-espressi nel CP. VEGF ha un effetto autocrino sulle cellule tumorali che esprimono VEGF-R e paracrino sulle cellule endoteliali microvascolari. Valori sierici elevati di VEGF correlano con stadi avanzati e peggior prognosi (4). Le metalloproteinasi sono enzimi che svolgono un ruolo importante nella crescita, differenziazione e riparazione di tessuti normali; metalloproteinasi aberranti contribuiscono alla crescita ed alla diffusione del CP.

Inibitori delle metalloproteinasi

Il Marimastat è stato il farmaco utilizzato per inibire le metalloproteinasi, ma in uno studio randomizzato di associazione alla Gemcitabina (GEM) non ha mostrato vantaggi sulla sopravvivenza globale (OS) rispetto alla sola GEM (5).

Inibitori della farnesil transferasi

L'oncogene *K-ras* è attivato nella maggioranza dei CP. L'enzima in grado di catalizzare la sintesi delle proteine ras è la farnesil transferasi; Tipifarnib è un inibitore orale della farnesil transferasi, ma in uno studio randomizzato quando associato alla GEM non ha dimostrato vantaggi sull'OS rispetto alla sola GEM (6).

Inibitori dell'EGFR

L'Erlotinib è una piccola molecola inibitrice dell'attività tirosin-chinasica dell'EGFR. Agisce sul dominio intracellulare del recettore EGFR1 prevenendo la sua attivazione ed inibendo la trasduzione del segnale e quindi la proliferazione cellulare. Uno studio randomizzato multicentrico, in cui GEM (al dosaggio di 1.000 mg/m² settimanale) veniva confrontata con GEM associata ad Erlotinib al dosaggio di 100 o 150 mg *per os* sino a progressione o tossicità, ha mostrato un vantaggio, ma non significativo, dell'OS con 6.4 contro 6.0 mesi (p=0.28). Tale vantaggio statistico è in realtà quantizzabile in un aumento di sopravvivenza di meno di 15 giorni e quindi non rilevante dal punto di vista clinico. Non sono stati identificati fattori predittivi di risposta (7). Il Cetuximab è un anticorpo monoclonale chimerico contro EGFR, di cui blocca il dominio extracellulare e quindi la trasduzione del segnale. La sua combinazione con GEM non si è dimostrata vantaggiosa sull'OS rispetto alla GEM da sola (8). Anche l'aggiunta del Cetuximab alla combinazione GEM e platino non ha dato vantaggi sull'OS rispetto alla doppietta senza Cetuximab; anche in combinazione con la doppietta GEM-Oxaliplatino, il Cetuximab non sembra aggiungere vantaggi in termini di risposta (9,10).

Inibitori dell'angiogenesi

Il Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-VEGF. La sua combinazione con GEM non si è dimostrata vantaggiosa sull'OS rispetto alla GEM da sola (11). Anche il Sorafenib, inibitore della Raf-1 chinasi e del recettore 2 del VEGF, non è risultato attivo quando aggiunto alla GEM (12).

Combinazioni di più agenti target

La limitata efficacia clinica di strategie terapeutiche basate su un singolo bersaglio molecolare sono imputabili alla complessità dell'interrelazione tra i numerosi sistemi di trasduzione del segnale cellulare all'interno delle cellule del CP. Per questo, la ricerca clinica si è orientata al blocco contemporaneo di diversi bersagli molecolari associati ad agenti chemioterapici.

L'associazione di Bevacizumab ed Erlotinib o Cetuximab con la GEM in uno studio di fase II randomizzato non ha mostrato un'attività sufficiente per passare ad una fase randomizzata (13).

L'associazione di Bevacizumab ed Erlotinib con GEM non aumenta l'OS rispetto alla combinazione senza Bevacizumab (14).

Sono attualmente in corso studi clinici di fase I-II (randomizzati) di associazione di vari farmaci a bersaglio molecolare con vari chemioterapici (15).

Possibilità future e conclusioni

Sebbene siano stati compiuti numerosi passi avanti nello studio della carcinogenesi dell'adenocarcinoma duttale pancreatico, i meccanismi molecolari risultano complessi, spesso convergenti e non ancora del tutto conosciuti. Numerose proteine nucleari e citoplasmatiche sembrano essere validi marcatori prognostici e promettenti target terapeutici, anche se il blocco selettivo di una sola proteina non sembra essere sufficiente per la cura di tale patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar-Apr; 58(2):71-96
2. Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZY, Bardeesy N, Depinho RA. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2006 May; 20(10):1218-1249
3. Yamanaka Y, Friess H, Kobrin MS, Buchler M, Beger HG, Korc M. Coexpression of epidermal growth factor receptor and ligands in human pancreatic cancer is associated with enhanced tumor aggressiveness. *Anticancer Res* 1993 May-Jun; 13(3):565-569
4. Korc M. Pathways for aberrant angiogenesis in pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003 Jan; 2:8
5. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002 Jul; 87(2):161-167
6. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, Schoffski P, Post S, Verslype C, Neumann H, Safran H, Humblet Y, Perez Ruixo J, Ma Y, Von Hoff D. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004 Apr; 22(8):1430-1438
7. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figier A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with

- advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007 May; 25(15):1960-1966
8. Philip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, Zalupski M, Lenz H, O'Reilly E, Wong R, Atkins J, Abruzzese J, Blanke C. Phase III study of gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2007 Jun; 25(18S):LBA4509
 9. Cascinu S, Berardi R, Labianca R, Siena S, Falcone A, Aitini E, Barni S, Di Costanzo F, Dapretto E, Tonini G, Pierantoni C, Artale S, Rota S, Floriani I, Scartozzi M, Zaniboni A. Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol* 2008 Jan; 9(1):39-44
 10. Kullmann F, Hollerbach S, Dollinger MM, Harder J, Fuchs M, Messmann H, Trojan J, Gäbele E, Hinke A, Hollerbach C, Endlicher E. Cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX CET) in first-line metastatic pancreatic cancer: a multicentre phase II study. *Br J Cancer* 2009 Apr; 100(7):1032-1036
 11. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Oraefo E, Schrag D, Hurwitz H, McLeod HL, Mulcahy MF, Schilsky RL, Goldberg RM. Cancer and Leukemia Group B A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB). *J Clin Oncol* 2007 Jun; 25(18S):4508
 12. Wallace JA, Locker G, Nattam S, Kasza K, Wade-Oliver K, Vokes EE, Kindler HL. Sorafenib (S) plus gemcitabine (G) for advanced pancreatic cancer (PC): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol* 2007 Jun; 25(18S):4608
 13. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem JL, Verslype C, Scheithauer W, Shang A, Cosaert J, Moore MJ. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009 May; 27(13):2231-2237
 14. Kindler HL, Gangadhar T, Karrison T, Hochster HS, Moore MJ, Micetich K, Sun W, Catenacci DV, Stadler WM, Vokes EE. Final analysis of a randomized phase II study of bevacizumab (B) and gemcitabine (G) plus cetuximab (C) or erlotinib (E) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2008 May; 26(15S):4502
 15. Burris H 3rd, Rocha-Lima C. New therapeutic directions for advanced pancreatic cancer: targeting the epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor pathways. *Oncologist* 2008 Mar; 13(3):289-98

13.3 Immunoterapia

Evidenze dell'esistenza d'immunosorveglianza nei confronti dei tumori nell'uomo derivano da: 1) aumentata incidenza di neoplasie in pazienti immunodepressi dopo trapianto d'organo in confronto alla popolazione generale immunocompetente, 2) presenza d'infiltrati linfo-monocitari all'interno dei tumori e 3) sviluppo di risposte immunitarie spontanee nei confronti di antigeni associati al tumore in pazienti neoplastici. Di particolare rilevanza è uno studio recente (1), in cui il profilo d'espressione genica e l'analisi immunoistochimica delle cellule del sistema immunitario infiltranti il tumore del colon retto hanno dimostrato come i dati immunologici (*i.e.*, il tipo, la densità e la localizzazione delle cellule immunitarie all'interno dei campioni tumorali) costituiscano un fattore predittivo di sopravvivenza superiore ai criteri istopatologici correntemente utilizzati per la stadiazione.

Tuttavia, anche se per alcuni tumori è stato possibile verificare il rigetto da parte del sistema immunitario (2) od almeno il suo controllo (3), nella maggioranza dei casi i tumori crescono indipendentemente dal sistema immunitario indicando che la risposta è insufficiente o il tumore ed il suo microambiente sviluppano delle strategie d'evasione dal controllo del sistema immunitario stesso.

La manipolazione del sistema immunitario, intesa come sviluppo di strategie atte da un lato ad amplificare le risposte immunitarie spontanee e dall'altro ad inibire i meccanismi di immunosoppressione adottati dal tumore, costituisce un'interessante approccio terapeutico con caratteristiche di specificità e riduzione degli effetti collaterali.

Nel corso degli anni, sono stati sviluppati diversi approcci d'immunoterapia tra cui l'immunoterapia adottiva, con il trasferimento *in vivo* di cellule citotossiche espanse *in vitro*, l'immunoterapia attiva con varie strategie di vaccinazione e l'immunoterapia passiva con l'utilizzo di anticorpi monoclonali che riconoscono strutture espresse alla superficie delle cellule tumorali. Tali approcci sono stati testati in pazienti con diverse patologie con risultati che, considerando le condizioni cliniche dei pazienti arruolati, sono complessivamente da ritenere incoraggianti (4).

Lo sviluppo di strategie d'immunoterapia nel carcinoma del pancreas (CP) è particolarmente auspicabile, data la scarsa efficacia delle terapie attualmente disponibili. Di seguito, sono riportati i risultati

degli studi clinici finora condotti e delineate possibili strategie future per implementare terapie combinate.

Risposte immunitarie spontanee

La valutazione della presenza di risposte immunitarie spontanee, cioè indotte dalla presenza del tumore, specifiche per antigeni tumorali è un prerequisito importante per lo sviluppo di strategie atte ad indurre/amplificare o correggere una risposta immunitaria antitumorale deficitaria.

Importante è anche valutare la qualità della risposta: infatti, risposte antitumorali efficaci contemplano l'attivazione di linfociti T pro-infiammatori di tipo Th1/Tc1 che producono Interferone- γ (IFN- γ), mentre risposte sostenute da linfociti anti-infiammatori Th2/Tc2, che producono l'Interleuchina(IL)-4, IL-5 e IL-13, sono associate a malattia avanzata.

Per quanto riguarda il CP, pochi sono gli studi condotti allo scopo di chiarire tale aspetto. Gli antigeni tumorali descritti nel CP sono pochi e derivano per lo più da proteine del *self* overesprese o mutate (5). Uno studio (6) ha descritto la presenza di linfociti T con attività proliferativa specifica nei confronti di peptidi della proteina p21 mutata di *ras* in circa il 40% di pazienti con CP, ma la qualità della risposta non è stata indagata. Un altro studio (7) ha dimostrato la presenza di linfociti T con attività effettrice (*i.e.*, produzione di IFN- γ) verso il tumore autologo e/o l'antigene tumorale mucina 1 (MUC1) nel midollo osseo di quasi la totalità di pazienti con CP, mentre nel sangue periferico solo nel 40%.

Più recentemente uno studio, che ha valutato la risposta verso l'antigene carcinoembrionale (CEA) (8), ha dimostrato un'immunodeviiazione di tipo anti-infiammatorio Th2 verso CEA, ma non verso antigeni virali, suggerendo che i pazienti con CP non hanno un'immunosoppressione generalizzata, ma specifica verso antigeni espressi dal tumore. Tale immunodeviiazione era confermata a livello del sito tumorale, dove le cellule linfoidi infiltranti lo stroma esprimevano in modo preponderante il fattore di trascrizione dei linfociti Th2 (GATA-3) e non dei linfociti Th1 (T-bet) (8).

Complessivamente, questi studi suggeriscono che il sistema immunitario dei pazienti con CP, almeno negli stadi più precoci, è in grado di riconoscere antigeni tumorali e di attivare una risposta immunitaria T specifica, ma che tale risposta a livello locale è

precocemente deviata verso un tipo Th2 anti-infiammatorio e quindi non efficace per la risposta antitumorale.

Meccanismi d'evasione dal sistema immunitario

Meccanismi adottati dai tumori per evadere il sistema immunitario sono fattori che contribuiscono ulteriormente alla progressione tumorale. Nel CP sono considerati importanti sia meccanismi operanti a livello del microambiente tumorale sia fattori sistemici. A livello locale sono descritti: 1) una diminuita espressione delle molecole del complesso maggiore d'istocompatibilità che sono responsabili per la presentazione degli antigeni tumorali ai linfociti T e quindi un diminuito riconoscimento delle cellule tumorali da parte dei linfociti T stessi, e delle molecole associate alla presentazione dell'antigene, 2) l'espressione del recettore di Fas da parte delle cellule tumorali e del suo ligando e quindi un'attività citotossica mediata dal complesso Fas-FasL nei confronti dei linfociti T, 3) una ridotta espressione di molecole co-stimolatorie della famiglia B7, 4) un'aumentata espressione di molecole co-inibitorie (B7-H1 e B7-H4) da parte delle cellule tumorali, 5) un accumulo di cellule T di tipo regolatorio (5,9,10).

Ancora, con effetto sia locale sia sistemico, occorre citare la produzione da parte della componente sia epiteliale sia stromale del tumore di fattori immunosoppressivi tipo il *Transforming Growth Factor* (TGF)- β , IL-10, l'IL-6 ed il *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) che agiscono a diversi livelli nell'inibire risposte immunitarie efficaci (5,9-11).

Infine, come meccanismo d'evasione dal sistema immunitario deve essere menzionata la reazione desmoplastica presente nella maggior parte dei carcinomi del pancreas, che costituisce una vera e propria barriera per l'arrivo delle cellule immunitarie a livello delle cellule epiteliali tumorali: la maggior parte delle cellule del sistema immunitario infiltranti il tumore è infatti trattenuta all'interno dello stroma.

Vaccini

I vaccini costituiscono approcci d'immunoterapia attiva. Importanti per lo sviluppo di un buon vaccino sono: 1) la scelta della molecola bersaglio, che sia cruciale per la crescita tumorale e preferenzialmente espressa solo dalle cellule tumorali, 2) la precedente dimostrazione *in vitro* della sua immunogenicità e 3) la scelta di un adiuvante

efficace. Di seguito, sono elencate le strategie di vaccinazione fin ad ora testate od in corso di sperimentazione nei pazienti con CP.

Peptidi sintetici

Peptidi sintetici derivati da antigeni tumorali in associazione ad un adiuvante costituiscono una delle strategie più utilizzate fino ad ora. Nella maggioranza degli studi i peptidi vengono somministrati per via intradermica ed in associazione al *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), una citochina in grado di attirare le cellule dendritiche in sede di inoculo (5,9,10). Sono stati testati peptidi derivati da *ras* mutato, gastrina, MUC-1, telomerasi, CEA, mesotelina e survivina con l'intento di attivare linfociti T sia CD8⁺ citotossici sia CD4⁺ helper. In alcuni studi, la somministrazione dei peptidi è avvenuta in combinazione a chemioterapia con Gemcitabina o Capecitabina (9).

Cellule tumorali

La cellula tumorale *in toto* irradiata è considerata una fonte alternativa e più completa d'antigeni tumorali. Per il CP, sono state sviluppate delle strategie per ingegnerizzare le cellule tumorali a secernere citochine che sono richieste al sito tumorale per attivare delle risposte immunitarie anti-tumorali. Dopo il confronto di diverse citochine immunostimolanti, il GM-CSF è stato identificato come il più potente e studi clinici che utilizzano cellule tumorali secernenti GM-CSF come unico trattamento o dopo chemioradioterapia in adiuvante dopo resezione chirurgica o nella malattia metastatica sono stati pubblicati e sono in corso di sperimentazione (5,9,10).

Cellule dendritiche

Le cellule dendritiche sono le cellule presentanti l'antigene responsabili delle risposte immunitarie *in vivo*. Le strategie di vaccinazione che utilizzano le cellule dendritiche come adiuvante contemplano la loro differenziazione *in vitro* a partire da precursori del sangue periferico mediante fattori di crescita, caricamento dell'antigene e loro reinfusione *in vivo*. Cellule dendritiche sono state caricate con peptidi sintetici, vettori virali codificanti antigeni tumorali o RNA codificante antigeni noti o RNA della cellula tumorale *in toto* (5,9,10).

Complessivamente, gli studi d'immunoterapia attiva hanno dimostrato l'induzione di risposte immunitarie dopo la vaccinazione, sebbene

risposte cliniche significative non siano state ancora dimostrate. Negli studi di combinazione con la chemioterapia, pazienti con una risposta immunitaria al vaccino avevano una sopravvivenza significativamente maggiore.

Anticorpi monoclonali

Terapie con anticorpi monoclonali costituiscono approcci d'immunoterapia passiva. Anticorpi che riconoscono molecole di superficie espresse dalle cellule tumorali hanno lo scopo di: 1) sopprimerne la funzione, 2) facilitare la lisi complemento-mediata, 3) veicolare farmaci, isotopi radioattivi, citochine o tossine. Studi clinici che utilizzano tali approcci sono stati pubblicati e sono in corso di valutazione e nella maggioranza dei casi, la terapia con anticorpi monoclonali è associata a chemioterapia e/o radioterapia.

Tra le molecole bersaglio studiate vanno elencate (5,9,10):

- l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), la cui aumentata espressione in combinazione ad almeno uno dei suoi ligandi è associata a tumori aggressivi ed è un fattore predittivo negativo per la sopravvivenza;
- il VEGF, che favorisce la mitogenesi delle cellule endoteliali e la loro migrazione, induce proteinasi che modellano la matrice extracellulare ed aumenta la permeabilità vascolare;
- l' $\alpha 5\beta 1$, che serve come recettore per la fibronectina ed è espresso sui vasi di nuova formazione e sulle cellule epiteliali;
- la mesotelina, che è espressa da quasi il 100% di tumori, ma non dal tessuto pancreatico normale ed è coinvolta nell'adesione cellulare.

Più recentemente il CTLA4, una molecola che limita l'attivazione dei linfociti T dopo esposizione all'antigene, è anche stato oggetto di studio perché anticorpi antagonizzanti hanno dimostrato favorire l'immunità antitumorale (5,9,10).

Complessivamente, gli approcci d'immunoterapia passiva non hanno ancora provato efficacia e tollerabilità.

Per una lista aggiornata degli studi d'immunoterapia attiva e passiva conclusi ed in corso di reclutamento: <http://clinicaltrials.gov/>

Prospettive future

Studi futuri dovranno da un lato migliorare l'efficienza d'immunizzazione dei pazienti e dall'altro contribuire ad una più

esaustiva identificazione dei meccanismi d'immunosoppressione/regolazione e d'immunodeviazione presenti a livello tumorale per lo sviluppo di terapie combinate possibilmente anche in associazione a chemioterapia e radioterapia (12).

Nuovi bersagli antigenici potranno essere testati a partire dalla recente analisi globale del genoma del CP (13), che ha portato alla identificazione di alterazioni genetiche, nella maggioranza dei casi mutazioni puntiformi (vedi cap. 3), che potrebbero quindi creare nuovi epitopi unici riconosciuti da linfociti T ad alta affinità dei pazienti.

Studi sono anche in corso per una maggiore caratterizzazione delle cellule tumorali staminali nel CP (14). Le cellule tumorali staminali sono, infatti, responsabili delle recidive e l'identificazione di molecole di superficie e/o di antigeni tumorali specificamente espressi nelle cellule staminali in confronto alla loro controparte di cellule tumorali differenziate potrebbe portare allo sviluppo di strategie di immunoterapia specifica per l'eliminazione della malattia residua.

BIBLIOGRAFIA

1. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoué F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pagès F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006 Sep 29; 313(5795):1960-4
2. Saleh F, Renno W, Klepacek I, Ibrahim G, Dashti H, Asfar S, Behbehani A, Al-Sayer H, Dashti A. Direct evidence on the immune-mediated spontaneous regression of human cancer: an incentive for pharmaceutical companies to develop a novel anti-cancer vaccine. *Curr Pharm Des* 2005; 11(27):3531-43
3. MacKie RM, Reid R, Junor B. Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. *N Engl J Med* 2003 Feb 6; 348(6):567-8
4. Rosenberg SA. Progress in human tumor immunology and immunotherapy. *Nature* 2001 May 17; 411(6835):380-4
5. Laheru D, Jaffee EM. Immunotherapy for pancreatic cancer - science driving clinical progresses. *Nat Rev Cancer* 2005 Jun; 5(6):459-67
6. Qin H, Chen W, Takahashi M, Disis ML, Byrd DR, McCahill L, Bertram KA, Fenton RG, Peace DJ, Cheever MA. CD4+ T-cell immunity to mutated ras protein in pancreatic and colon cancer patients. *Cancer Res* 1995 Jul 15; 55(14):2984-7

7. Schmitz-Winnenthal FH, Volk C, Z'graggen K, Galindo L, Nummer D, Ziouta Y, Bucur M, Weitz J, Schirmacher V, Büchler MW, Beckhove P. High frequencies of functional tumor-reactive T cells in bone marrow and blood of pancreatic cancer patients. *Cancer Res* 2005 Nov 1; 65(21):10079-87
8. Tassi E, Gavazzi F, Albarello L, Senyukov V, Longhi R, Dellabona P, Doglioni C, Braga M, Di Carlo V, Protti MP. Carcinoembryonic antigen-specific but not antiviral CD4+ T cell immunity is impaired in pancreatic carcinoma patients. *J Immunol* 2008 Nov 1; 181(9):6595-603
9. Plate JM. Current immunotherapeutic strategies in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2007 Oct; 16(4):919-43
10. Stieler J. Immunotherapeutic approaches in pancreatic cancer. *Recent Results Cancer Res* 2008; 177:165-77
11. Kleeff J, Beckhove P, Esposito I, Herzig S, Huber PE, Löhr JM, Friess H. Pancreatic cancer microenvironment. *Int J Cancer* 2007 Aug 15; 121(4):699-705
12. Lake R, Robinson B. Immunotherapy and chemotherapy – a practical partnership. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(5):397-405
13. Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Kamiyama H, Jimeno A, Hong SM, Fu B, Lin MT, Calhoun ES, Kamiyama M, Walter K, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Hartigan J, Smith DR, Hidalgo M, Leach SD, Klein AP, Jaffee EM, Goggins M, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Eshleman JR, Kern SE, Hruban RH, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. Core signalling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008 Sep 26; 321(5897):1801-6
14. Sergeant G, Vankelecom H, Gremeaux L, Topal B. Role of cancer stem cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(10):580-6

13.4 Terapia genica

La terapia genica rappresenta un campo emergente nella cura delle malattie neoplastiche. Attraverso l'espressione, il ripristino o l'inibizione di un particolare gene d'interesse si cerca di prevenire o contrastare la crescita delle cellule neoplastiche. Il trasferimento intracellulare del materiale genetico viene effettuato tramite vettori, che dovrebbero avere i seguenti requisiti:

- 1 alta efficienza di trasfezione;
- 2 distribuzione selettiva del gene;
- 3 citotossicità controllata;
- 4 immunogenicità regolata;
- 5 facilità di manipolazione;
- 6 applicazione sicura e conveniente (1).

Il trasferimento intracellulare di geni terapeutici si avvale di sistemi virali e non virali. Attualmente, la maggiore efficienza di trasferimento genico viene raggiunta con i vettori virali. I vettori retrovirali, comprendenti anche i lentivirus, sono utilizzati in più di un terzo degli studi clinici di terapia genica, mentre i vettori adenovirali (*replication incompetent adenovirus*, sierotipi 2 e 5) sono utilizzati in un quarto dei protocolli di terapia genica. I vettori retrovirali si integrano in maniera stabile nelle cellule in divisione e sono scarsamente immunogeni. I vettori adenovirali (Ad) sono particolarmente interessanti in quanto:

- 1 infettano cellule sia in divisione sia quiescenti;
- 2 sono virus a DNA a doppio filamento, stabile e facilmente manipolabile;
- 3 la produzione di preparazioni ad alto titolo è semplice.

Vi sono tre potenziali ostacoli all'utilizzo di Ad nel CP:

- 1 questa neoplasia non esprime adeguati livelli di CAR, recettore per Ad5;
- 2 l'espressione di CAR nei tessuti normali può causare tossicità legata al vettore o al gene;

- 3 la risposta immune innata contro il vettore è dose dipendente e può causare la neutralizzazione dello stesso ed una risposta infiammatoria sistemica mortale.

Per questi motivi gli adenovirus utilizzati negli studi clinici sono stati modificati per ottenere un *transductional targeting* (l'adenovirus riconosce e lega uno specifico ligando espresso sulla cellula bersaglio) od un *translational targeting* (l'adenovirus è modificato in modo da restringere l'espressione del gene solo alla cellula bersaglio). Adenovirus modificati, in grado di replicare solo in cellule con una disregolazione delle vie di segnale (p53, p16/RB, RAS/PKR e IFN/PKR) rappresentano importanti strategie nei protocolli di terapia genica. Il controllo dell'espressione genica limitatamente alle cellule neoplastiche può essere ottenuto tramite il *transcriptional targeting* grazie all'inserimento nel costrutto genico di elementi regolatori trascrizionali (promotori condizionali o elementi *enhancer*) (2).

Gli effetti collaterali più frequenti sono la febbre e sintomi da raffreddamento, eritema ed infiammazione nel sito di iniezione (3).

Le strategie per la terapia genica del CP includono:

- oligonucleotidi antisenso e RNA *interference* con funzione inibitoria su oncogeni attivati;
- ripristino di funzione di geni onco soppressori;
- *gene-directed prodrug activation therapy* (geni suicidi);
- virus oncolitici.

Strategie con oligonucleotidi antisenso

Ras: la mutazione puntiforme al codone 12 o più raramente al 13 o al 61 è presente in oltre il 90% dei carcinomi del pancreas, ma anche nelle lesioni pancreatiche precancerose e benigne, il che fa presupporre un suo precoce coinvolgimento nella carcinogenesi. *K-ras* codifica una proteina (p21) localizzata sul lato interno della membrana plasmatica, che è attiva quando legata a GTP, mentre diventa inattiva se legata a GDP. Se mutato, *K-ras* codifica una proteina costitutivamente attiva. La trasfezione con plasmidi codificanti RNA antisenso per *K-ras* (AS-*K-ras*-LNSX) inibisce la crescita di molte linee cellulari neoplastiche pancreatiche e la progressione tumorale nel topo nudo. La proteina mutata H-*ras* N116Y previene, per competizione, l'attivazione della proteina *ras*. L'utilizzo di ISIS-2503 (inibitore antisenso di H-*ras*) in associazione con la Gemcitabina (GEM), in uno studio di fase II in pazienti con CP localmente avanzato

o metastatico, ha presentato un tasso di risposta del 10.4%, con sopravvivenza media di 6.6 mesi. Per inibire *K-ras* sono stati prodotti *small interfering RNAs (siRNAs)* in grado di interferire sulla proliferazione in vitro e sulla crescita di cellule Capan 1 *in vivo* (4).

PI3/Akt pathway: la via di segnale fosfatidilinositolo-3-chinasi/Akt gioca un ruolo importante nella proliferazione cellulare, sopravvivenza e resistenza all'apoptosi anche nel carcinoma pancreatico. La sovraespressione di mutanti dominanti negativi per *ras* inibisce questa via di segnale (RASN17 inibisce a monte di PI3K mentre AAA-AKT inibisce direttamente Akt) ed induce apoptosi in linee cellulari pancreatiche. RASN17 inserito in adenovirus è stato utilizzato con successo anche in modelli animali (4).

Survivina: proteina con funzioni antiapoptotiche e regolatorie del ciclo cellulare che agisce bloccando sia la via estrinseca sia quella mitocondriale (caspasi 3, 7 e 9). La survivina è espressa in più dell'80% dei carcinomi pancreatici e nelle lesioni preneoplastiche, ma non nel tessuto normale ed è associata a prognosi infausta. L'espressione di questa molecola viene aumentata dall'irradiazione ed induce radioresistenza. L'utilizzo di siRNA migliora la radiosensibilità (4).

Ripristino di geni oncosoppressori

p16^{INK4A}, *p21^{CIP1/WAF1}*, *Retinoblastoma (pRb)*: questi geni oncosoppressori regolano il passaggio G1-S del ciclo cellulare. In risposta ad un segnale mitogenico, viene sovraespressa la ciclina D che attiva le chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4 e 6). Questo porta alla fosforilazione di pRb, a cui segue il rilascio del fattore di trascrizione E2F che induce l'espressione dei geni necessari per la sintesi di DNA. pRb può essere fosforilata anche dalla CDK2. *p16^{INK4A}* lega e inattiva CDK4/6 mentre *p21^{CIP1/WAF1}*, indotto da *p53*, inibisce CDK2. La delezione di *p16^{INK4A}* si riscontra nell'85% dei carcinomi pancreatici. Vettori adenovirali, in grado di trasferire *p16^{INK4A}* non mutato, (AdexCACSp16) o *p21^{CIP1/WAF1}* (rAd-p21), sono in grado di ridurre la proliferazione delle cellule neoplastiche pancreatiche in vitro (4).

p53: il gene oncosoppressore *p53* è mutato in circa il 50-75% dei casi di CP. In presenza di un danno al DNA, *p53* blocca la divisione cellulare nella fase S, consentendo la riparazione del DNA o, se la riparazione fallisce, consente l'apoptosi o l'arresto del ciclo cellulare mediato da p21, un inibitore del complesso ciclina D/CDK4. Questa inibizione viene meno in caso di mutazioni di *p53* e ne deriva uno

stato di iperproliferazione cellulare. Il primo protocollo di terapia genica per il trattamento del cancro fu approvato in Cina nel 2004 dove la Gendicina (Ad5 esprimente *p53*) è stata utilizzata per la cura del carcinoma squamoso della testa e del collo. Nel CP il trasferimento di *p53 wild type* tramite un vettore simile (Ad5/CMV/*p53*) sopprime la crescita cellulare sia in linee cellulari sia in modelli animali, inducendo apoptosi (4).

p73: è un gene pro-apoptotico. La sua espressione è inversamente correlata alla presenza di metastasi linfonodali ed alle dimensioni del tumore pancreatico. Agisce arrestando il ciclo cellulare e inducendo apoptosi *p53* legata. Un vettore adenovirale codificante *p73* si è dimostrato letale in molte linee cellulari, comprese quelle resistenti all'apoptosi mediata da *p53* (4).

SMAD4/DPC4: un'altra frequente alterazione nel CP, riscontrata nel 55% dei casi, è la perdita di *SMAD4/DPC4*, che codifica una proteina coinvolta nel *signalling* del TGF beta. La perdita di *SMAD4/DPC4*, che avviene negli ultimi stadi della carcinogenesi pancreatica, rende le cellule tumorali incapaci di rispondere al segnale inibitorio del TGF beta, potenzia la crescita tumorale, l'angiogenesi e la progressione tumorale ed è predittiva di minore sopravvivenza. Il ripristino di *SMAD4/DPC4* inibisce solo parzialmente la crescita di linee cellulari neoplastiche pancreatiche *in vitro*, mentre risulta più efficace *in vivo*, dove verosimilmente inibisce l'angiogenesi (4).

Geni suicidi

Il trattamento è bifasico: nella prima fase vi è il trasferimento all'interno delle cellule tumorali di un gene che codifica per un enzima non presente nel genoma umano (virale, batterico, fungino). Nella seconda fase, un profarmaco somministrato per via sistemica viene trasformato, da questo enzima, nel corrispondente prodotto tossico per la cellula. I geni suicidi utilizzati nel CP sono:

- *sistema Herpes Virus-Timidina Chinasi/Ganciclovir (HSV-TK)*: il gene della timidina-chinasi deriva dall'Herpes Simplex Virus tipo I (HSV-TK). Il prodotto genico catalizza la trasformazione del Ganciclovir (GCV), di per sé non tossico, nel suo metabolita trifosfato, tossico per la cellula in quanto in grado di intercalarsi tra le basi del DNA di nuova sintesi al posto della guanosina trifosfato. Anche se i risultati *in vitro* sembravano inizialmente promettenti, i risultati *in vivo* sono non conclusivi e talvolta scoraggianti (4,5).

- *Sistema Citosina Deaminasi/5-Fluorocitosina*: il gene della citosina deaminasi (CD) può essere di derivazione batterica (*E. Coli*) o fungina (*S. Cerevisiae*). Il prodotto genico è un enzima che catalizza la conversione della 5-Fluorocitosina (5FC), di per sé non tossica, in 5-Fluorouracile (5FU), che inibisce la sintesi sia del DNA sia dell'RNA. Questo gene si è dimostrato solo di scarsa utilità terapeutica sia *in vitro* sia nel modello animale (4,5).
- *Sistema Nitroreduktasi/CB1954*: l'enzima nitroreduktasi (NTR) di *E. Coli* è in grado di ridurre il profarmaco CB1954 [5-(aziridin-1-yl)-2,4-dinitrobenzamide] nei 2 e 4 idrossilamino derivati, che reagiscono con tioesteri cellulari generando un agente alchilante in grado di formare *cross-links* con il DNA. Rispetto agli altri due sistemi che agiscono inibendo la sintesi di DNA, NTR/CB1954 è tossico anche per le cellule tumorali quiescenti. L'introduzione con vettore retrovirale del gene NTR ha sensibilizzato numerose linee cellulari pancreatiche al CB1954 e ha provocato regressione del tumore ed aumento della sopravvivenza nel topo nudo (4,5).

Virus oncolitici

I virus oncolitici a replicazione selettiva sono virus ingegnerizzati per infettare, replicare e distruggere specificamente le cellule tumorali risparmiando le cellule normali. Questi virus uccidono le cellule tramite diversi meccanismi: lisi diretta, espressione di proteine virali tossiche, induzione di citochine infiammatorie e di risposta immunitaria antitumorale. La prima evidenza di efficacia della terapia oncolitica è stata descritta da De Pace nel 1912 quando, a seguito di vaccinazione antirabbica, si verificò la regressione di un carcinoma della cervice uterina. Da allora, molti tipi di virus oncolitici sono stati valutati come agenti terapeutici (4,6).

ONYX-015. Si tratta di una chimera tra i sierotipi adenovirali 2 e 5, in cui è deletato il gene *E1B*. Questo virus è incapace di replicare nelle cellule normali, mentre replica nelle cellule che hanno perso la funzionalità di *p53*, come nel CP. E' stato dimostrato che la selettività per le cellule neoplastiche è dovuta all'impossibilità di esportare l'RNA virale tardivo, funzione che necessita di E1B-55kDa nelle cellule normali, ma non in quelle neoplastiche. In uno studio clinico di fase I, ONYX-015 è stato iniettato sotto guida ecografica in 23 pazienti affetti da neoplasia pancreatica ogni 4 settimane fino alla progressione del tumore. 6 pazienti hanno presentato un tasso di regressione tra il

25-49%, 11 erano stazionari, mentre in 5 vi è stata progressione della malattia (7). In un altro studio di fase I/II, ONYX-015 è stato iniettato all'interno del tumore per via endoscopica in 21 pazienti affetti da CP avanzato in trattamento sistemico con GEM. A fronte di effetti collaterali legati alla procedura, si è ottenuta una risposta parziale in 2 pazienti, stabilizzazione della malattia in 10 e progressione in 11. Non è stato possibile in questi studi misurare la replicazione virale su biopsie del tumore (8).

Herpes Simplex Virus e Reovirus. HSV-1 e HSV-2 sono stati modificati ed utilizzati con successo in linee cellulari ed in modelli animali di CP. La replicazione di reovirus richiede l'attivazione della via di segnale di *ras*. Sono stati ottenuti buoni risultati in linee cellulari neoplastiche pancreatiche e nell'*hamster* (4,6).

Adenovirus modificati sono stati inoltre utilizzati nell'uomo, per pilotare l'espressione di citochine (TNF α e IL-12). Questo trattamento è risultato ben tollerato, ma scarsamente efficace nei confronti dell'adenocarcinoma pancreatico (9,10).

BIBLIOGRAFIA

1. Danovi SA, Wong HH, Lemoine NR. Targeted therapies for pancreatic cancer. *Br Med Bull* 2008 Aug; 87:97-130
2. Kuhlmann KF, Gouma DJ, Wesseling JG. Adenoviral gene therapy for pancreatic cancer: where do we stand? *Dig Surg* 2008; 25(4):278-92
3. Cross D, Burmester JK. Gene therapy for cancer treatment: past, present and future. *Clin Med Res* 2006 Sep; 4(3):218-27
4. Wong HH, Lemoine NR. Biological approaches to therapy of pancreatic cancer. *Pancreatology* 2008 Aug; 8(4-5):431-61
5. Altaner C. Prodrug cancer gene therapy. *Cancer Lett* 2008 Nov; 270(2):191-201
6. Kasuya H, Takeda S, Nomoto S, Nakao A. The potential of oncolytic virus therapy for pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther* 2005 Sep; 12(9):725-36
7. Mulvihill S, Warren R, Venook A, Adler A, Randlev B, Heise C, Kirn D. Safety and feasibility of injection with an E1B-55 kDa gene-deleted, replication-selective adenovirus (ONYX-015) into primary carcinomas of the pancreas: a phase I trial. *Gene Ther* 2001 Feb; 8(4):308-15
8. Hecht JR, Bedford R, Abbruzzese JL, Lahoti S, Reid TR, Soetikno RM, Kirn DH, Freeman SM. A phase I/II trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in

- unresectable pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003 Feb; 9(2):555-61
9. Senzer N, Mani S, Rosemurgy A, Nemunaitis J, Cunningham C, Guha C, Bayol N, Gillen M, Chu K, Rasmussen C, Rasmussen H, Kufe D, Weichselbaum R, Hanna N. TNFerade biologic, an adenovector with a radiation-inducible promoter, carrying the human tumor necrosis factor alpha gene: a phase I study in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2004 Feb; 22(4):592-601
 10. Sangro B, Mazzolini G, Ruiz J, Herraiz M, Quiroga J, Herrero I, Benito A, Larrache J, Pueyo J, Subtil JC, Olagüe C, Sola J, Sádaba B, Lacasa C, Melero I, Qian C, Prieto J. Phase I trial of intratumoral injection of an adenovirus encoding interleukin-12 for advanced digestive tumors. *J Clin Oncol* 2004 Apr; 22(8):1389-97

13.5 Radiofrequenza e fototerapia

L'ablazione con radiofrequenze (RFA) rappresenta una metodica di trattamento locale in grado di indurre morte cellulare attraverso coagulazione termica e denaturazione proteica. Oggigiorno, è utilizzata con buoni risultati nel trattamento di tumori solidi, non resecabili, di organi come fegato, polmone, rene, cervello, mammella, prostata, surrene, ossa e milza (1-8).

Fondamentale è un'accurata selezione dei pazienti, infatti questo trattamento può essere preso in considerazione in caso di adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato (stadio III).

Controindicazione all'uso di questo trattamento è quindi la presenza di metastasi epatiche misconosciute o di carcinosi peritoneale (1-8). L'applicazione delle RFA presenta diversi aspetti critici legati alla particolare anatomia della ghiandola, alla biologia della malattia e alle caratteristiche del parenchima pancreatico. E' per questo che tutta la procedura deve essere effettuata sotto guida ecografica. Per prevenire il danno termico, è necessario mantenere una "distanza di sicurezza" dalle strutture circostanti e mantenerle ad una temperatura $< 40^{\circ}\text{C}$, bagnando l'intera area con soluzione salina fredda. Ulteriori provvedimenti sono rappresentati dal posizionamento di una garza fredda sulla vena cava e dal raffreddamento del duodeno tramite perfusione di soluzione fisiologica fredda attraverso un sondino naso gastrico. Infine, è stato dimostrato che, riducendo la temperatura di applicazione da 105°C a 90°C , il suddetto rischio termico viene notevolmente ridotto.

La RFA deve essere effettuata in associazione al *bypass* biliodigestivo, in caso di tumori cefalici.

Possibili complicanze sono rappresentate da: pancreatite acuta, trombosi della vena porta, sanguinamento gastroduodenale o intra-addominale ed infine fistola bilio-pancreatica. Comunque, è stato dimostrato che il rischio di sviluppare una pancreatite acuta od una fistola pancreatica è molto basso.

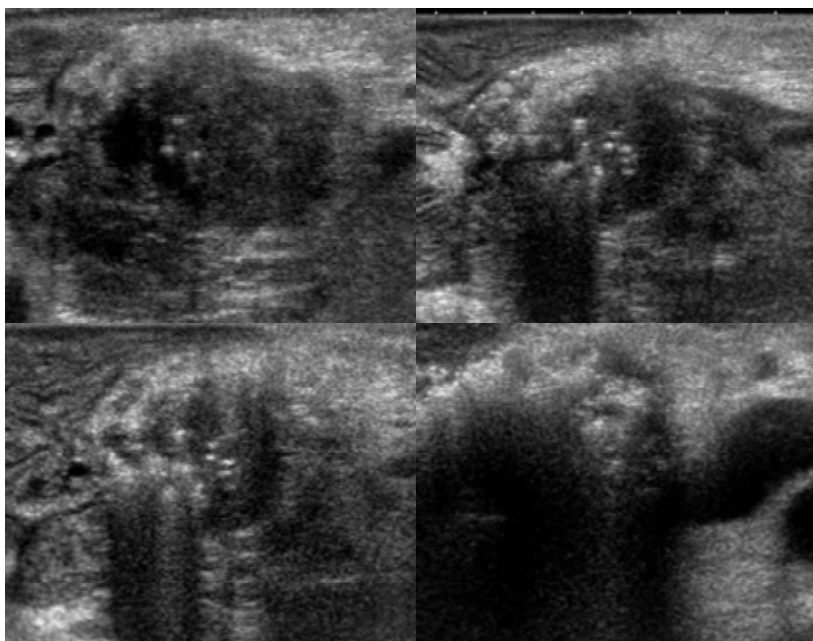
Dopo il trattamento, rimane sempre tessuto tumorale residuo che infila le strutture adiacenti (vasi mesenterici, parete duodenale o retro peritoneo). Per questo motivo, la RFA deve essere considerata come parte di un trattamento multimodale, associata cioè alla chemio ed alla radioterapia.

La terapia fotodinamica (PDT) rappresenta, invece, una nuova metodica di trattamento del carcinoma pancreatico (CP) avanzato.

Produce una necrosi locale del tessuto, sfruttando l'associazione del laser con un agente fotosensibilizzante, in presenza di ossigeno (9-11). Esperimenti *in vivo* ed *in vitro* hanno dimostrato che la PDT riduce significativamente la crescita cellulare (12,13), distrugge il CP e prolunga la sopravvivenza dei pazienti con tumore non resecabile. E' estremamente efficace nell'eliminare esclusivamente le cellule tumorali, preservando così il tessuto sano da possibili danni. Se i dati verranno confermati, potrebbe essere paragonata alle altre opzioni terapeutiche, ad eccezione della chirurgia demolitiva (14). L'opzione che appare attualmente ideale è quella di una terapia adiuvante, allorquando la resezione chirurgica di tumori solidi lasci residui microscopici di malattia.

In conclusione, la PDT può essere una metodica efficace nel trattamento della neoplasia pancreatica, sono però necessari ulteriori studi clinici e preclinici, così da incrementare l'applicazione di questa metodica e ridurre i suoi eventuali rischi (15).

Figura 1 Esecuzione di RFA sotto guida ecografica:
“Nebulizzazione e controllo dell’area ablata”



BIBLIOGRAFIA

1. Lencioni R, Crocetti L. A critical appraisal of the literature on local ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9:301-14
2. Simon CJ, Dupuy DE. Current role of image-guided ablative therapies in lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5:657-66
3. Boss A, Clasen S, Kuczyk M, Anastasiadis A, Schmidt D, Graf H et al. Magnetic resonance-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: a pilot clinical study. *Invest Radiol* 2005; 40:583-90
4. Shariat SF, Raptidis G, Masatoschi M, Bergamaschi F, Slawin KM. Pilot study of radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) for the treatment of radio-recurrent prostate cancer. *Prostate* 2005; 65:260-7
5. Noguchi M. Minimally invasive surgery for small breast cancer. *J Surg Oncol* 2003; 84:94-101
6. Martel J, Bueno A, Ortiz E. Percutaneous radiofrequency treatment of osteoid osteoma using cool tip electrode. *Eur J Radiol* 2005; 56(3):403-8
7. Gananadha S, Wulf S, Morris DL. Safety and efficacy of radiofrequency ablation of brain: a potentially minimally invasive treatment for brain tumors. *Minimum Invasive Neurosurg* 2004; 47:325-8
8. Milicevic M, Bulajic P, Zuvela M, Raznatovic Z, Obradovic V, Lekic N et al. Elective resection of the spleen: Overview for resection techniques and description for a new technique based on radiofrequency coagulation and dissection. *Acta Chir Jugosl* 2002; 49:19-24
9. Bown SG, Rogowska AZ, Whitelaw DE et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. *Gut* 2002; 50:549-557
10. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:889-905
11. Pass HI. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:443-456
12. Bown SG, Lovat LB. The biology of photodynamic therapy in the gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000; 10:533-550
13. Wang N, Liu Y, Xie MX et al. Changes in plasma membrane protein structure after photodynamic action in freshly isolated rat pancreatic acini. An FTIR study. *J Photochem Photobiol B* 2003; 71:27-34
14. Moesta KT, Schlag P, Douglass HO Jr et al. Evaluating the role of photodynamic therapy in the management of pancreatic cancer. *Lasers Surg Med* 1995; 16:84-92
15. Fan BG, Andren-Sandberg A. Photodynamic therapy for pancreatic cancer. *Pancreas* 2007 May; 34(4):385-9

ACRONIMI

Ad	Vettori Adenovirali
ADC-map	Apparent Diffusion Coefficient-map
AF	Acido Folico
AGD	Arteria Gastroduodenale
AHPBA	American Hepato-Pancreatico-Biliary Association
AMS	Arteria Mesenterica Superiore
AT	Atassia Telangiectasia
CAP	Capecitabina
CAS	Cistoadenoma Sieroso
CB1954	[5-(aziridin-1-yl)-2,4-dinitrobenzamide]
CCNU	1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea
CD	Citosina deaminasi
CEA	Carcino Embryonic Antigen
CgA, B	Cromogranina A, B
CP	Carcinoma Pancreatico
CPN	Neurolisi del Plesso Celiaco
CPR	Curved Planar Reconstruction
CPRM	Colangio-Pancreatografia RM
CPT	Colangiografia Percutanea Transepatica
DCP	Duodenocefalopancreasectomia
DFS	Disease Free Survival
DGE	Delayed Gastric Emptying
DTB	Drenaggio Biliare percutaneo Transepatico
DTBE	Drenaggio Transepatico Biliare Esterno
DTBEI	Drenaggio Transepatico Biliare Esterno – Interno
DTBI	Drenaggio Transepatico Biliare Interno
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERCP	Colangiopancreatografia Retrograda Endoscopica
ESPAC	European Study for Pancreatic Cancer
EUS	Endoscopic UltraSonography
FA	Fanconi Anemia
FAMMM	Familial Atypical Multiple Mole Melanoma
FAP	Familial Adenomatous Polyposis
FBOC	Familial Breast Ovarian Cancer
FC	Fibrosi Cistica
5FC	5-Fluorocitosina
FDG	Fluorodesossiglucosio
FLEC	5FU, AF, Epirubicina, Carboplatino

FLT	Fluoro Deoxy Thymidine
FNA	Fine Needle Aspiration
FNAC	Fine Needle Aspiration Cytology
FNCB	Fine Needle Core Biopsy
FOLFIRI	Irinotecan, 5FU, AF
FPC	Familial Pancreatic Carcinoma
5FU	5-Fluorouracile
GCV	Ganciclovir
GEM	Gemcitabina
GERCOR	Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie
GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group
GM-CSF	Granyocyte-macrophage colony stimulating factor
HASTE	Half Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo
HNPCC	Hereditary Non Polyposis Colorectal-Cancer
HP	Hereditary Pancreatitis
IFN	Interferone
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IL	Interleuchina
IMRT	Radioterapia ad Intensità Modulata
IORT	Radioterapia intraoperatoria
IPMN	Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm
ISGPF	International Study Group on Pancreatic Fistula
LUS	Laparoscopic Ultra-Sonography
MCN	Mucinous Cistic Neoplasms
Mdc	Mezzo di contrasto
MEN-1	Multiple Endocrine Neoplasia 1
Min IP	Minimum Intensity Projection
MIP	Maximum Intensity Projection
Mito C	Mitomicina C
MOF	Multiple Organ Failure
MPR	Multiplanar Reconstruction
MRCP	Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography
MUC1	Antigene tumorale mucina 1
NCB	Needle Core Biopsy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NOPR	National Oncologic PET Registry
NRS	Numeric Rating Scale
NSE	Neuron Specific Enolase
NTR	Enzima nitroreduccasi
OCT	Optical Coherence Tomography
OS	Overall survival
OXA	Oxaliplatino
PanIN	Pancreatic Intraepithelial Neoplasms
PCA	Patient-Controlled-Analgesia

PDS	Pancreatico-DigiunoStomia
PDT	Terapia Fotodinamica
PET	Tomografia ad Emissione Positronica
PFS	Progression Free Survival
PGS	Pancreatico-GastroStomia
PJS	Peutz-Jeghers Syndrome
POPF	Post-Operatory Pancreatic Fistula
PP-DCP	DCP con preservazione del piloro
PPH	PostPancreatectomy Hemorrhage
QoL	Quality of Life
RFA	Ablazione con Radiofrequenze
RM	Risonanza Magnetica
SBRT	Radioterapia Stereotassica Extracranica
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SPGR	Spoiled Gradient Recalled
SSFSE	Single Shot Fast Spin Echo
SUV	Standardized Uptake Value
TC	Tomografia Computerizzata
TGF	Transforming Growth Factor
TPE	Tumori del Pancreas Esocrino
US	Ecografia
VAS	Visual Analogue Scale
VBP	Via Biliare Principale
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VHL	malattia di Von Hippel-Lindau
VMS	Vena Mesenterica Superiore
VPN	Valore Predittivo Negativo
VR	Volume Rendering