

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE

Ciclo 35

Settore Concorsuale: 06/C1 – CHIRURGIA GENERALE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/18 – CHIRURGIA GENERALE

STUDIO PANCREATIC CYSTIC FOLLOW-UP, AN INTERNATIONAL
COLLABORATION (PACYFIC STUDY). VALUTAZIONE PROSPETTICA DELLA
SORVEGLIANZA DELLE CISTI PANCREATICHE BASATO SULLA CONSENSUS
EUROPEA SUI TUMORI CISTICI DEL PANCREAS.

Presentata da: Carlo Ingaldi

Coordinatore Dottorato

Bianca Maria Piraccini

Supervisore

Riccardo Casadei

Esame finale anno 2023

INDICE

PARTE GENERALE	3
INTRODUZIONE	3
1. GENERALITÀ SULLE IPMN	6
1.1 CENNI STORICI	6
1.2 CLASSIFICAZIONE	8
1.3 EPIDEMIOLOGIA	12
1.4 DIAGNOSI E TECNICHE DIAGNOSTICHE	13
2. LINEE GUIDA PER LA GESTIONE DELLE IPMN	28
2.1 LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IAP)	29
2.2 LINEE GUIDA EUROPEE (EUROPEAN)	40
2.3 LINEE GUIDA AMERICANE (AGA)	44
2.4 LINEE GUIDA ITALIANE	45
PARTE SPECIFICA. STUDIO PANCREATIC CYSTIC FOLLOW-UP, AN INTERNATIONAL COLLABORATION (PACYFIC STUDY). VALUTAZIONE PROSPETTICA DELLA SORVEGLIANZA DELLE CISTI PANCREATICHE BASATO SULLA CONSENSUS EUROPEA SUI TUMORI CISTICI DEL PANCREAS.	
3. OBIETTIVI	54
4. MATERIALI E METODI	54
5. RISULTATI	59
6. CONCLUSIONI	
BIBLIOGRAFIA	73

PARTE GENERALE

INTRODUZIONE

Le neoplasie pancreatiche rappresentano un gruppo estremamente eterogeneo di lesioni tumorali suddivise in base alla classificazione WHO (revisionata con la quarta edizione del 2010). Quest'ultima utilizza come criterio principale di suddivisione l'origine embrionale dei tessuti neoplastici, per cui si identificano neoplasie epiteliali, del pancreas esocrino e del pancreas endocrino (tumori neuroendocrini), non epiteliali (mesenchimali, germinali e linfomi), e infine secondarie. Un'ulteriore sotto-ripartizione indica il comportamento biologico per cui esistono tumori benigni, borderline e maligni.

A livello morfologico le neoplasie epiteliali si presentano in forme solide o cistiche; delle prime il più rappresentato è l'adenocarcinoma duttale con oltre il 90% di incidenza in questo gruppo, mentre tra le seconde spicca per incidenza e interesse clinico la Neoplasia Papillare Intraduttale Mucinoso (IPMN).

Questo elaborato verterà proprio sull'ultima neoplasia citata, caratterizzata da una sempre maggiore incidenza e dalla capacità di progredire verso il carcinoma invasivo di cui rappresenta di fatto un precursore.

Si tratta di un processo proliferativo papillare costituito da cellule colonnari muco-secerenti con atipie a partenza dall'epitelio del sistema duttale pancreatico e, di conseguenza, presenta vari gradi di displasia possibili sino all'evoluzione in senso carcinomatoso, andando quindi a dare origine a un adenocarcinoma infiltrante. La proliferazione epiteliale e la produzione di mucine determinano una dilatazione cistica che si differenzia rispetto a quelle delle altre neoplasie cistiche pancreatiche per il fatto di essere sempre in comunicazione con i dotti pancreatici. In base ai dotti coinvolti si suddividono IPMN di tipo I Main-Duct (in comunicazione col dotto pancreatico principale), IPMN di tipo II Branch-Duct (in comunicazione con i dotti secondari) e IPMN di tipo III Mixed-Type (in comunicazione sia col dotto principale e sia con quelli secondari).

L'interesse clinico nei confronti della neoplasia è quindi in crescita per due ragioni fondamentali; in primo luogo le IPMN hanno un potenziale evolutivo maligno ben dimostrato e risultano dei precursori anche dell'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC – Pancreatic Ductal AdenoCarcinoma) in oltre il 20-30% dei casi. Il rischio di progressione maligna a dieci anni si attesta intorno al 20% per gli IPMN tipo II, mentre sale decisamente fino al 70% per gli

IPMN tipo I e III. Nonostante queste conoscenze, non è possibile predire se e quando la lesione progredirà. In secondo luogo, l'incidenza degli IPMN nella popolazione generale è in continuo aumento soprattutto grazie al perfezionamento delle tecniche di imaging e al loro utilizzo routinario, permettendo l'identificazione incidentale in assenza di sintomi o con sintomi aspecifici. Ne è conseguito un aumento del numero di resezioni pancreatiche di cui ad oggi il 15-20% viene eseguito appositamente per la suddetta neoplasia.

Sebbene l'identificazione di lesioni precancerose in un numero sempre maggiore di individui permetta di ottenere un vantaggio temporale nei confronti di una delle patologie neoplastiche più aggressive in assoluto con una prognosi infausta a 5 anni in oltre il 90% dei casi, e cioè il PDAC, allo stesso tempo sorgono dei seri problemi riguardo la migliore gestione possibile dei pazienti. Questo perché l'IPMN è un'entità di relativa recente identificazione (fine anni 80') di cui non si comprende ancora adeguatamente la biologia e la storia naturale.

Le controversie gestionali e il dibattito scientifico hanno portato allo sviluppo di linee guida internazionali (IAP aggiornate nel 2017, EUROPEAN aggiornate nel 2018, AGA aggiornate nel 2015). Queste si prefiggono l'obiettivo di identificare caratteristiche cliniche e morfologiche in grado di predire il rischio di progressione maligna e, di conseguenza, di strutturare i percorsi diagnostico-terapeutici più consoni alle caratteristiche del paziente e della patologia presi in considerazione.

È un campo di ricerca nuovo e stimolante, considerando le implicazioni cliniche che comporta l'identificazione precoce di lesioni precancerose, ma che esige la necessità di continui e ulteriori sforzi al fine di identificare la migliore gestione possibile alla luce delle più recenti evidenze in letteratura.

Uno dei punti di maggiore interesse e di maggiori implicazioni pratiche è la scelta di optare per un intervento chirurgico oppure per un atteggiamento più conservativo, quindi un follow up clinico. L'identificazione di caratteristiche morfologiche e patologiche, quali le High Risk Stigmata e le Worrisome Features (secondo le linee guida IAP), guida oggi la scelta del percorso da intraprendere ma, secondo recenti studi, ciò comporta un overtreatment in un numero rilevante di pazienti, considerando che gli interventi di resezione pancreatica presentano importanti implicazioni cliniche e rischi operativi non trascurabili.

A partire da queste considerazioni sono stati formulati e pubblicati alcuni algoritmi, i nomogrammi, con lo scopo di perfezionare il più possibile il management dei singoli pazienti senza sottoporli a trattamenti evitabili. In particolare, un articolo edito dalla rivista Annals of

Surgery e redatto dal gruppo di ricerca appartenente a The Pancreatic Surgery Consortium, pubblicato nel gennaio 2018, propone un nomogramma per predire il grado di displasia degli IPMN in base ad alcuni parametri facilmente rilevabili.

Lo scopo di questa tesi, oltre a fornire una trattazione generale e aggiornata allo stato attuale di questa patologia tumorale e della sua gestione, è la validazione post-chirurgica del suddetto nomogramma portando come coorte retrospettiva la casistica, raccolta in circa due decenni, di pazienti affetti da IPMN andati incontro a resezione pancreatica nell'U.O. Chirurgia del Pancreas del Policlinico Universitario Sant'Orsola-Malpighi di Bologna, diretta dal Prof. Francesco Minni.

L'eventuale esito positivo della validazione post-chirurgica permetterebbe l'applicazione pre-chirurgica del nomogramma in questione, consentendo il disegno di studi prospettici per confermare l'efficacia nella predizione di malignità nelle IPMN, fornendo un ulteriore strumento di indicazione chirurgica personalizzato per ciascun singolo paziente.

1. GENERALITÀ SULLE IPMN

1.1 CENNI STORICI

La caratterizzazione come entità clinico-anatomopatologica a sé stante della Neoplasia Papillare Intraduttale Mucinoso (IPMN) è stata un evento relativamente recente nella storia della medicina moderna.

La prima comparsa nella letteratura scientifica è da collocare nel 1975, con la descrizione da parte di Hivet di un “carcinoma villosa diffuso del dotto di wirsung”¹. Bisognerà attendere il 1982 affinché Ohashi, grazie a uno studio su quattro casi di neoplasia pancreatica con prognosi favorevole, identificasse una varietà istologica peculiare caratterizzata da un pattern di crescita papillare all’interno dei dotti pancreatici, sia principale che periferici, i quali apparivano dilatati. Rilevando una concomitante abbondante produzione di mucina definì tale entità “carcinoma pancreatico produttore mucina” e in seguito “tumore muco-secerne”². Seguirono pubblicazioni in cui le denominazioni di questa neoplasia mettevano in risalto o il pattern di crescita papillare oppure la produzione di mucina, per cui le terminologie furono molteplici: papilloma intraduttale³, adenoma villosa diffuso del dotto pancreatico⁴, carcinoma in situ del pancreas⁵, cistoadenoma mucinoso duttoectasico⁶.

Nel 1986 Kato suddivise i carcinomi produttori muco in cistoadenocarcinoma mucinoso e adenocarcinoma papillare intraduttale. Il cistoadenocarcinoma mucinoso venne ulteriormente classificato in tipo megacistico e in tipo duttoectasico. Quest’ultimo si presentava più spesso come una lesione multipla localizzata nella porzione cefalica pancreatica in comunicazione col sistema duttale, di minori dimensioni rispetto alla variante megacistica e con un pattern di crescita papillare. Dunque venne proposto che il tumore pancreatico muco-secerne identificato originariamente da Ohashi venisse denominato “tumore pancreatico produttore mucina”^{7,8}.

Nel 1988 Nakazawa, avendo analizzato la componente istologica, istochimica e immunoistochimica, concluse che il Tumore Intraduttale Pancreatico Mucinoso (IPMT) e la neoplasia cistica mucinosa fossero la medesima entità e suggerì il nome di “tumore del pancreas ipersecerne muco” per accorpate le due precedenti definizioni. Inoltre, di quest’ultima neoplasia identificò tre varianti: del dotto pancreatico principale (Main Pancreatic Duct Type), dei dotti pancreatici secondari (Branch Duct Type), periferico

(Peripheral Type)⁹. Nella futura classificazione WHO le prime due varianti corrisponderanno a quelle delle IPMN, mentre l'ultima darà vita alla neoplasia cistica mucinosa⁸.

Durante il diciannovesimo Congresso Giapponese di Pancreatologia a Nagasaki nello stesso anno, prevalse la suddivisione data da un altro autore, Kuroda, il quale, riprendendo la terminologia di Nakazawa, indicò la variante periferica del tumore del pancreas ipersecernente mucina come una neoplasia a sé stante, mentre valutò le altre due varianti come effettivi sottotipi del "tumore intraduttale"^{10,8}.

I risultati di oltre un decennio di studi in letteratura giapponese vennero finalmente esposti alla comunità scientifica mondiale nel 1990 durante il quarto Meeting dell'Associazione Internazionale di Pancreatologia a Nagasaki. Rickaert nel 1991, basandosi sulle caratteristiche clinico-anatomopatologiche di otto casi di neoplasia intraduttale ipersecernente mucina, ritenne che questa entità avesse un'origine patogenetica in comune con la neoplasia papillare intraduttale. L'unico fattore risultante differente tra le due era la presenza di mucina, che si mostrò abbondante macroscopicamente nella prima forma tumorale e scarsa, ma comunque presente a livello microscopico, nella seconda¹¹.

La progressiva convinzione dell'esistenza di un'unica entità patologica, comprendente la neoplasia intraduttale ipersecernente mucina e la neoplasia papillare intraduttale, permise la comparsa in letteratura della definizione di Neoplasia Mucinoso Papillare Intraduttale (IPMN) per la prima volta nel 1995 da parte di Santini. Con questo termine vengono messe in risalto le caratteristiche anatomo-patologiche salienti della neoplasia, e cioè il pattern di crescita papillare, il coinvolgimento diretto del sistema duttale e la differenziazione citologica in senso mucinoso¹². La definizione venne definitivamente confermata dalla classificazione dei tumori esocrini del pancreas della WHO nel 1996, in cui furono enunciate le peculiarità anatomo-cliniche della neoplasia: 1) pattern di crescita villo-papillare prevalentemente intraduttale potendo coinvolgere il dotto principale, i dotti periferici o entrambi; 2) aspetto villoghiandolare delle papille costituite da cellule colonnari muco-secernenti ben differenziate; 3) scarsa tendenza all'infiltrazione; 4) sintomi clinici riferibili a pancreatite cronica; 5) elevato indice di resecabilità e prognosi favorevole.

1.2 CLASSIFICAZIONE

Secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) del 2000, la Neoplasia Mucinoso Papillare Intraduttale (IPMN) viene categorizzata in base alla propria aggressività biologica, dunque in base al grado istologico (Tabella 1). Perciò si annoverano l'IPMN benigna (adenoma), l'IPMN borderline (displasia a basso grado) e il Carcinoma Mucinoso-Papillare Intraduttale (invasivo e non invasivo).

Benign tumours
Serous cystadenoma
Mucinous cystadenoma
Intraductal papillary-mucinous adenoma
Mature teratoma
Borderline tumours (uncertain malignant potential)
Mucinous cystic tumour with moderate dysplasia
Intraductal papillary-mucinous tumour with moderate dysplasia
Solid-pseudopapillary tumour
Malignant
Severe ductal dysplasia — carcinoma <i>in situ</i>
Ductal adenocarcinoma
Mucinous non-cystic carcinoma
Signet ring carcinoma
Adenosquamous carcinoma
Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
Mixed ductal-endocrine carcinoma
Osteoclast-like giant cell tumour
Serous cystadenocarcinoma
Mucinous cystadenocarcinoma
Noninvasive
Invasive
Intraductal papillary-mucinous carcinoma
Noninvasive
Invasive (papillary-mucinous carcinoma)
Acinar cell carcinoma
Acinar cell cystadenocarcinoma
Mixed acinar-endocrine carcinoma
Pancreatoblastoma
Solid-pseudopapillary carcinoma
Miscellaneous carcinomas

Tabella 1 - Classificazione relativa ai tumori esocri del Pancreas dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2000)

Ulteriori classificazioni per le IPMN sono quella anatomica e istologica.

La classificazione anatomica è incentrata sulla modalità di coinvolgimento del sistema duttale pancreatico^{13,14,15}. In particolare, si riconoscono tre varianti: IPMN Main Duct (MD-IPMN), IPMN Branch duct (BD-IPMN), IPMN Mixed Type (Mix-IPMN) (Figura 1).

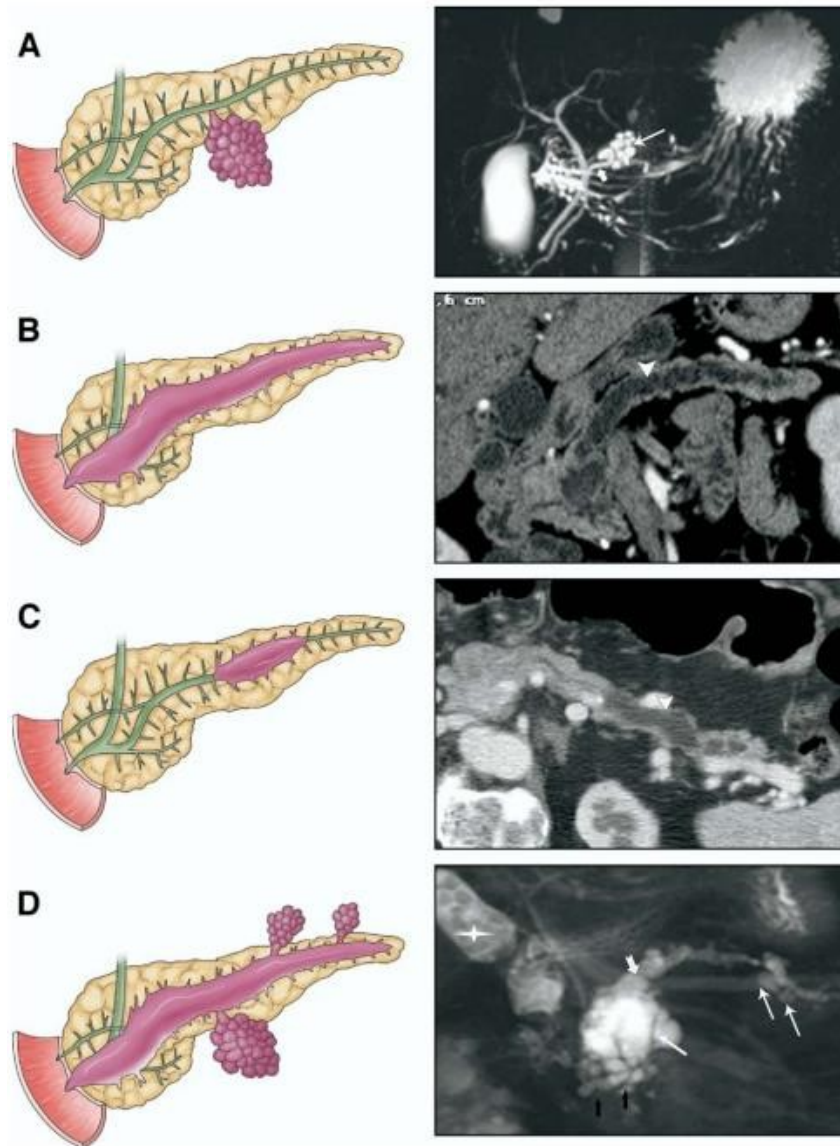


Figura 1- Classificazione anatomica delle IPMN con relativa corrispondenza all'imaging¹⁶. A) IPMN Branch Duct; B) IPMN Main Duct diffusa; C) IPMN Main Duct segmentale; D) IPMN Mixed Type.

Le IPMN Main Duct coinvolgono unicamente il dotto pancreatico principale determinandone una dilatazione, sia diffusa che segmentale, in parte dovuta alla proliferazione neoplastica e in parte all'accumulo di laghi di mucina; si riscontrano maggiormente come lesioni unifocali a livello cefalico^{17,18}.

Le IPMN Branch Duct interessano invece uno o più dotti secondari pancreatici, formando spesso cluster multifocali di piccole cisti multiple¹³. Anche in questo caso la localizzazione più comune si ritrova nella porzione cefalica e nel processo uncinato, potendo però essere coinvolto l'intero parenchima pancreatico¹⁹. La dilatazione del dotto principale, sebbene sia una caratteristica delle IPMN Main Duct, si può verificare anche in questi casi, e sarebbe dovuta all'ipertensione duttale data dalla mucina, da plugs proteici e da pancreatite focale²⁰.

Le IPMN Mixed Type (Figura 5) coinvolgono invece sia il dotto pancreatico principale e sia i dotti secondari, venendo assimilate nella pratica clinica alle IPMN Main Duct a causa del comportamento biologico²⁰.

Questa suddivisione anatomica risulta di notevole valore in quanto numerosi studi hanno dimostrato come le IPMN MD siano più comunemente correlate a un grado istologico più elevato e a una maggiore incidenza di invasività^{14,20}.

Ulteriore classificazione delle IPMN è quella basata sul sottotipo istologico, definito dal citotipo, dal pattern di crescita e dall'immunoistochimica. Anche in questo caso vi è una correlazione tra le varianti e l'aggressività biologica. Si riconoscono cinque sottotipi: Intestinal Type, Pancreatobiliary Type, Oncocytic Type, Gastric Type e Tubular Type. Tali definizioni sono state identificate per la prima volta durante il Meeting Internazionale di Baltimora del 2003 e revisionate nel 2015^{21,22,23} (Tabella 1) (Figura 2).

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

Abbreviations: BD-IPMN, branch duct IPMN; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; MD-IPMN, main duct IPMN; MUC, Mucin.

Tabella 1- classificazione e caratterizzazione dei sottotipi istologici delle ipmn²⁴.

Il Sottotipo Intestinale (Intestinal Type), il più comune presente nelle IPMN-MD e fino al 35% dei casi totali, è costituito da un epitelio pseudostratificato di cellule colonnari con nuclei allungati e contenenti prominente mucina apicale. Le papille villiformi sono ben sviluppate, formando strutture assimilabili ad adenomi villosi di altri tratti del sistema gastro-enterico. Si localizza principalmente a livello cefalico lungo il dotto principale e i dotti secondari di maggiori dimensioni, determinandone una dilatazione cistica con abbondante mucina. All'immunoistochimica risulta positivo per la ricerca di MUC-2, MUC-5AC e CDX2, positività quest'ultima che identifica la differenziazione intestinale. La sua evoluzione in senso maligno coincide con il carcinoma colloide, che difatti produce laghi stromali di mucina extraluminale in cui si ritrovano cellule singole o in colonna di epitelio ghiandolare e cellule signet ring^{15,25,24,23}.

Il sottotipo Biliopancreatico (Pancreatobiliary Type) è costituito da cellule cuboidali con scarsa mucina e nuclei ipercromatici con nucleoli ben evidenti (simili alle cellule delle neoplasie colangiopapillari). Costituisce papille ramificate complesse con un alto grado di displasia e coinvolge maggiormente la testa pancreatica. Risulta positivo per MUC-1 e MUC-5 all'immunoistochimica e la sua evoluzione invasiva sfocia nell'adenocarcinoma duttale^{15,25,24,23}. Inoltre, secondo alcuni autori esisterebbero due entità ben distinte di questo sottotipo, di cui una, a prognosi peggiore, potrebbe corrispondere a una variante papillare del PDAC²⁶.

Il sottotipo Oncocitico (Oncocytic Type) è costituito da cellule con nucleoli prominenti e citoplasma granulare intensamente eosinofilo. Si accresce formando papille ramificate complesse o nidi solidi e macroscopicamente appare come una lesione nodulare producendo scarsa mucina. Esprime focalmente MUC-1, MUC-5, MUC-6 e in alcuni casi HEPAR-1^{15,24,23}. A causa delle caratteristiche immunofenotipiche e istologiche alcuni autori lo considerano una neoplasia a sé stante²⁷, come è stato ribadito anche nella classificazione WHO 2019 delle neoplasie del sistema digerente²⁸.

Il sottotipo Gastrico (Gastric Type) è il sottotipo più comune nelle IPMN-BD e in assoluto, riscontrabile in oltre il 50% dei casi. È costituito da cellule colonnari con nucleo basale e abbandonate mucina citoplasmatica apicale, simili alle cellule foveali gastriche, che formano strutture ghiandolari pseudopiloriche alla base delle papille. Si ritrova in lesioni cistiche multiple di piccole dimensioni dei dotti secondari e presenta un basso grado di displasia nella maggior parte dei casi. È positivo a MUC-5 e MUC-6 e negativo o focalmente positivo per MUC-1 e MUC-2. Inoltre, è la variante che si ritrova maggiormente in IPMN con sottotipi misti. L'evoluzione maligna consiste nell'adenocarcinoma duttale come per il sottotipo biliopancreatico^{15,24,23}.

Infine, il Sottotipo Tubulare (Tubular Type) è caratterizzato da strutture cribriformi e tubulari con possibile presenza di necrosi comedonica e scarsa mucina¹⁵. Per questo pattern di crescita per lo più solido è stato considerato un'entità a parte nella classificazione WHO 2019 delle neoplasie del sistema digerente²⁸.

I suddetti sottotipi possono presentarsi contemporaneamente dando origine a IPMN istologicamente miste e il sottotipo che più comunemente si ritrova associato ad altri è quello gastrico¹⁵.

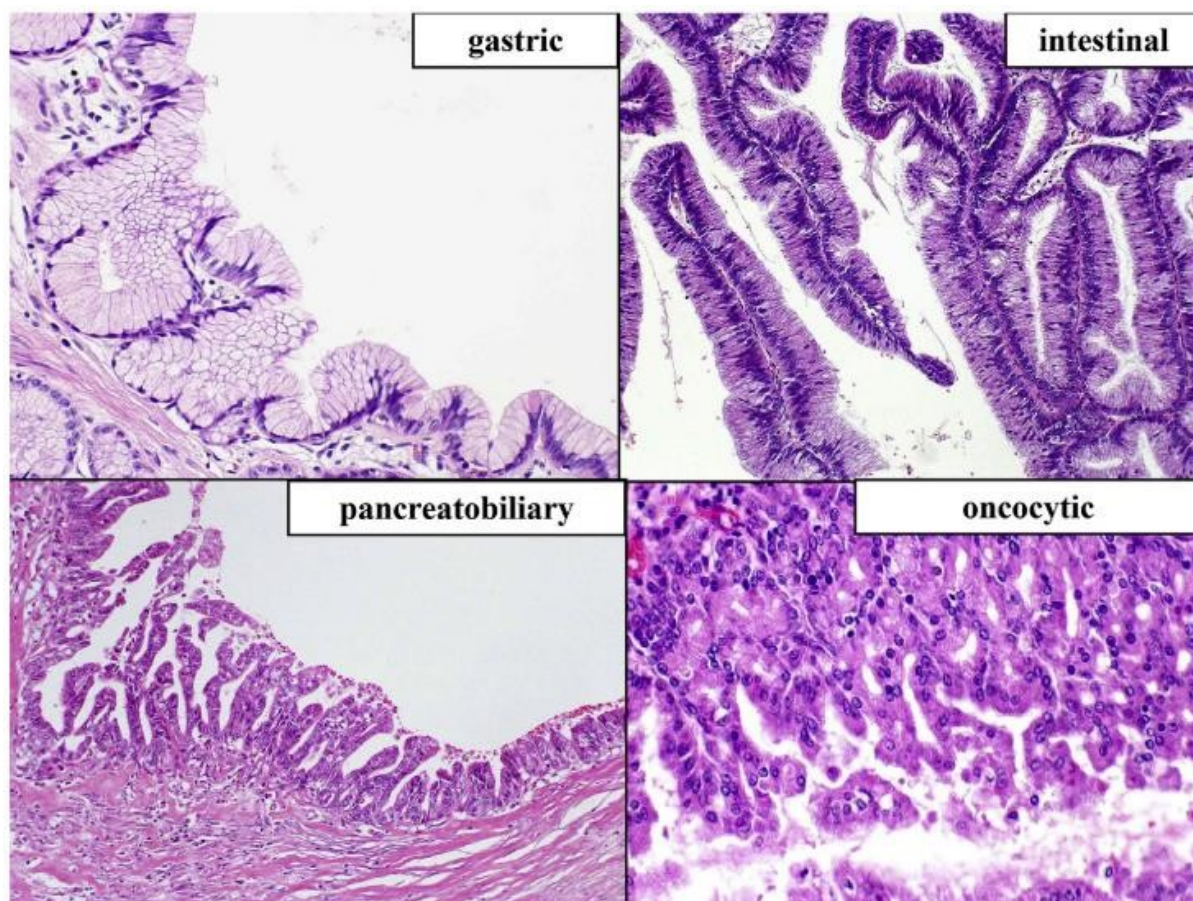


Figura 2 – Classificazione istologica dei sottotipi delle Neoplasie Papillari Mucinose Intraduttali.

1.3 EPIDEMIOLOGIA

Dalla prima descrizione delle IPMN negli anni 80' ad oggi, l'incidenza di queste lesioni è drasticamente mutata, con un aumento che ha rivelato quanto siano in realtà comuni. Di fatto non si tratta di un reale incremento di incidenza ma piuttosto della conseguenza di due eventi; da una parte, le IPMN sono state classificate come entità nosologiche a sé stanti rispetto alle altre neoplasie mucinose pancreatiche da cui non venivano differenziate; dall'altra parte, il notevole miglioramento delle tecniche di imaging e il loro utilizzo massivo sulla popolazione generale hanno permesso di riscontrare sempre più frequentemente queste neoplasie in pazienti asintomatici^{15,24,29,30,31}.

Al presente, la prevalenza risulta essere tra l'1% e il 3% delle neoplasie esocrine del pancreas. Se invece vengono considerate le resezioni pancreatiche si giunge fino al 20% secondo alcune casistiche. Probabilmente però la prevalenza nella popolazione generale risulta sottostimata, in quanto passerebbero inosservate numerose IPMN asintomatiche e di piccole dimensioni, per cui la prevalenza reale non è ancora conosciuta^{32,33,34,35,36,37,38}.

In uno studio del 2008, da una serie di 2832 individui sottoposti a scansioni MDCT, privi di una storia clinica riferibile a patologia pancreatica e privi di fattori di rischio, sono emersi 73 casi di cisti pancreatiche, corrispondenti al 2,6% dei soggetti³⁹. In un'altra serie di 616 pazienti sottoposti a RM addominale, la prevalenza di cisti pancreatiche è risultata essere del 13,5% ma solamente il 31% dei casi incidentali è stato segnalato nel referto⁴⁰.

Da uno studio con una casistica di 3038 resezioni pancreatiche, le IPMN evidenziate sono state 251, coincidendo all'8,3%⁴¹. In uno studio analogo, avendo tenuto conto di 851 resezioni per lesioni cistiche, la percentuale sale fino al 38%⁴².

Considerando unicamente le neoplasie cistiche infatti, a seconda degli studi la prevalenza va dal 20% al 50%^{43,24,33,34,42}. In una serie di autopsie di pazienti anziani, la prevalenza di lesioni cistiche pancreatiche è risultata essere quasi del 25%⁴⁴, per cui le IPMN risulterebbero estremamente diffuse nella popolazione anziana⁴³.

Valutando invece l'incidenza, si può notare come essa sia in aumento esponenziale^{24,42,45,29}. Il numero dei nuovi casi diagnosticati per anno tra il 1985 e il 2005 è passato da 0,31 a 4,35 per 100000 abitanti⁴⁵, mentre l'incidenza cumulativa annua corretta per sesso ed età sarebbe di 2,04 ogni 100000 abitanti⁴⁶.

L'incidenza varia con l'avanzare dell'età, incrementando dalla quinta decade con un'età media di insorgenza tra i 65 e 68 anni^{15,17,47}. Il rapporto maschio-femmina varia a seconda degli studi e della regione geografica, essendo predominante il sesso maschile in Giappone e Corea mentre risulta predominante quello femminile in Europa e negli Stati Uniti; per le IPMN-MD va da 1,1:1 fino a 3:1. Per le IPMN-BD da 0,7:1 fino a 1,8:1^{48,49}. Inoltre nei paesi asiatici sembra esserci un numero maggiore di casi nella popolazione generale rispetto ai paesi occidentali⁵⁰. Pur non essendoci dei fattori di rischio ben definiti, risulta esserci una correlazione tra determinate condizioni cliniche-epidemiologiche e l'insorgenza della neoplasia, quali il tabagismo⁵¹, il diabete⁵², il consumo di alcolici⁵³, una storia familiare di PDAC⁵², la sindrome di Peutz-Jeghers^{54,55}, la Poliposi Familiare del colon⁵⁶ e il Carcinoma Pancreatico Familiare (condizione caratterizzata dalla presenza di più parenti di primo e secondo grado affetti da PDAC)^{57,58}. Obesità e livelli sierici di enzimi pancreatici aumentati sono invece correlati a un maggior rischio di malignità^{59,60}. Infine la correlazione con episodi di pancreatite sarebbe dovuta a episodi ostruttivi dati da plugs proteici e di mucina^{61,62}.

1.4 DIAGNOSI E TECNICHE DIAGNOSTICHE

A causa delle similitudini tra le differenti neoplasie cistiche pancreatiche, la diagnosi di IPMN non risulta sempre agevole e necessita di un approccio multidisciplinare, integrando i dati clinici, laboratoristici e soprattutto radiologici. Proprio l'imaging, grazie alle molteplici tecniche utilizzate, permette di giungere alla certezza diagnostica nella maggior parte dei casi, riuscendo anche a caratterizzare le lesioni in modo approfondito. Gli scopi della diagnostica per immagini sono molteplici: identificare correttamente le IPMN rispetto alle altre neoplasie cistiche, differenziare le IPMN-MD dalle IPMN-BD, valutare il rischio di malignità ed eventualmente predire la resecabilità²⁴.

Le tecniche di imaging utilizzate sono molteplici; dal momento che gran parte dei pazienti risulta essere asintomatica, il primo esame è spesso una valutazione ecografica addominale eseguita per altri sospetti diagnostici. In questo caso sarà necessario tipizzare in modo migliore la lesione cistica applicando altre metodiche, quali la TC spirale e la colangio-Wirsung RM. Queste ultime due permettono non solo di effettuare una corretta diagnosi differenziale tra le IPMN e le altre neoplasie cistiche, ma anche di riconoscere elementi morfologici che rappresentano dei fattori di rischio per la progressione maligna^{24,63,64}.

L'aspetto morfologico all'imaging è differente conseguentemente alla tipologia macroscopica di IPMN, per cui le IPMN-MD si presentano come una dilatazione del dotto pancreatico principale, mentre le IPMN appaiono come masse lobulate di forma ovale o sferica di piccole dimensioni oppure lesioni cistiche multiple dall'aspetto a grappolo senza dilatazione del dotto di Wirsung^{65,64}.

Un ruolo nell'algoritmo diagnostico è svolto anche dalle valutazioni laboratoristiche, sia sul fluido presente all'interno delle cisti tramite FNA (Fine Needle Aspiration) in corso di ecografia endoscopica (EUS), e sia sul siero ematico in cui, oltre a possibili alterazioni nelle concentrazioni degli enzimi pancreatici e della bilirubina, vengono ricercati i markers tumorali CEA (Antigene Carcinoembrionario) e soprattutto CA 19-9 (Antigene Carboidratico 19-9). Quest'ultimo può essere notevolmente elevato in IPMN con viraggio maligno, sebbene non abbia una specificità e una sensibilità elevate^{66,64,20}.

Infine, l'esame citologico in corso di EUS permette una valutazione ancora più accurata delle eventuali caratteristiche di malignità, rappresentando un punto di svolta nella decisione terapeutica in situazioni di dubbia interpretazione^{24,20}.

L'ecografia transaddominale rappresenta spesso l'esame di primo livello utilizzato sia per approfondire un'altra differente condizione patologica in pazienti asintomatici senza sospetto di lesioni cistiche patologica, sia in pazienti sintomatici o con sospetto di lesione pancreatica (Figura 3). Le IPMN si presentano come lesioni ipoecogene di dimensioni variabili, uniloculari o multiloculari e in alcuni casi con calcificazioni al proprio interno. La diagnosi risulta affidabile nel momento in cui si riscontrano difetti di riempimento, con aspetto iperecogeno, dovuti a tappi di mucina o a noduli murali all'interno del dotto interessato dal tumore. L'utilizzo del mezzo di contrasto e del Color Doppler permette di ottenere una migliore caratterizzazione delle lesioni, sebbene non sia adeguatamente sensibile e specifico. È un esame che presenta indubbiamente dei vantaggi in quanto è poco costoso, facilmente fruibile, non invasivo, privo di controindicazioni ed è in grado di predire con alta accuratezza la resecabilità della lesione. Di contro, risulta essere fortemente operatore dipendente, per cui è necessario un esaminatore esperto, ed è particolarmente inficiato dalla presenza di meteorismo intestinale essendo un organo retroperitoneale, per cui le anse coliche dilatate impediscono la visualizzazione parziale o totale del pancreas^{24,65,43}.

In uno studio, è stato evidenziato come l'utilizzo del mezzo di contrasto e la valutazione quantitativa delle sue variazioni di concentrazione nelle varie fasi della somministrazione siano correlate a una buona predittività nel discernimento tra lesioni benigne e maligne. Considerando però la necessità di interpretazione da parte di specialisti esperti e tenendo conto dei limiti posti dalle frapposizioni coliche già citate⁶⁷.

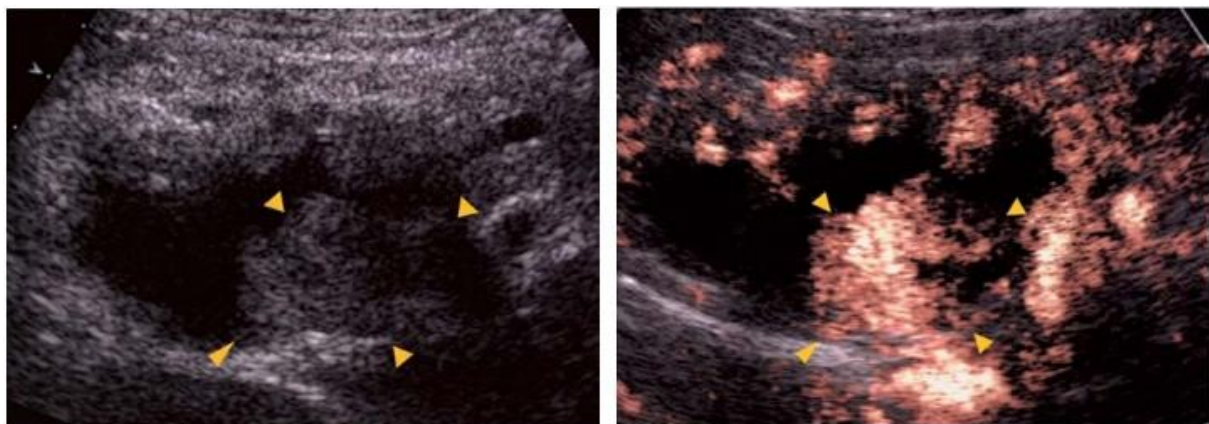


Figura 3 - Aspetto ecografico di una IPMN cancerizzata. Risulta bene evidente la componente solida (frecce) a sinistra, che appare ipervascolarizzata, a destra, dopo somministrazione del mezzo di contrasto⁶⁸.

L'imaging cross-sezionale rappresenta il gold standard per la valutazione iniziale delle lesioni pancreatiche e, di conseguenza, anche per le IPMN. La TC viene in genere eseguita come esame di primo livello. L'aspetto delle neoplasie in questione appare piuttosto caratteristico, definito anche "a grappolo d'uva" a causa della presenza di molteplici piccole cisti, per cui si riscontra una massa cistica polilobulata, irregolare, con dilatazione del dotto pancreatico principale o dei dotti secondari, eventualmente pluriconcamerata in conseguenza di multipli setti (Figure 4-6). La dilatazione e tortuosità del dotto di Wirsung, sia segmentale che diffusa, è l'espressione del coinvolgimento del dotto principale stesso, suggerendo la diagnosi di IPMN-MD. In questo caso non è raro identificare il "bulging ampollare", cioè il rigonfiamento dell'ampolla a causa della dilatazione del dotto stesso. Al contrario, la mancanza del coinvolgimento del dotto principale indica un'IPMN-BD. Nelle IPMN-Mixed Type, invece, si riconoscono sia il dotto principale dilatato e sia l'aspetto grape-like delle cisti ad origine dai dotti secondari. A prescindere dalla tipologia di IPMN, la TC è in grado di rivelare anomalie duttali fino al 97% dei casi. La presenza di atrofia parenchimale distale, associata alla dilatazione del Wirsung, pone una certa difficoltà nella diagnosi differenziale nei confronti di una pancreatite cronica ostruttiva segmentale primitiva. La diagnosi si ottiene confermando l'esistenza di una comunicazione tra la componente cistica e il sistema duttale. In questo la TC ha una sensibilità quasi pari alla colangio-Wirsung RM, che rappresenta ad oggi l'esame di secondo livello per caratterizzare correttamente le cisti e identificare una continuità con i dotti pancreatici. Inoltre ha i vantaggi di essere facilmente fruibile a avere bassi costi^{24,69,43,70,15,71}. Fondamentale è la somministrazione del mezzo di contrasto, in grado di sottolineare alcune peculiarità della progressione maligna della neoplasia. Tra queste si riconoscono: la presenza di noduli murali (in particolare captanti e maggiori di 5 mm), il bulging ampollare, le dimensioni della lesione (utilizzando come limite i 30 mm), coinvolgimento linfonodale (linfadenomegalie), dilatazione del dotto principale oltre i 10 mm e atrofia del parenchima distale associata a marcata dilatazione del Wirsung. Si tratta di condizioni che sono state inglobate in molteplici linee guida, tra cui quelle internazionali (IAPS), come fattori predittivi di malignità^{20,64,72,73}.

Infine, tramite la TC è possibile identificare l'invasività di una IPMN cancerizzata attraverso specifici elementi; non solo l'evidenza di invasività locale, ma anche la comparsa di secondarismi epatici o linfonodali, la dilatazione ostruttiva della via biliare principale,

l'attenuazione del segnale in zone limitrofe alla lesione primitiva, come la soffiatura del grasso periviscerale e il coinvolgimento vascolare con possibile trombosi^{74,73}.



Figura 4 - IPMN-BD senza caratteristiche di malignità. In fase venosa si apprezza una cisti uniloculata a livello del terzo medio del corpo pancreatico (freccia). La dilatazione del dotto principale pancreatico è assente. L'analisi istologica confermerà la displasia a basso grado⁷³.

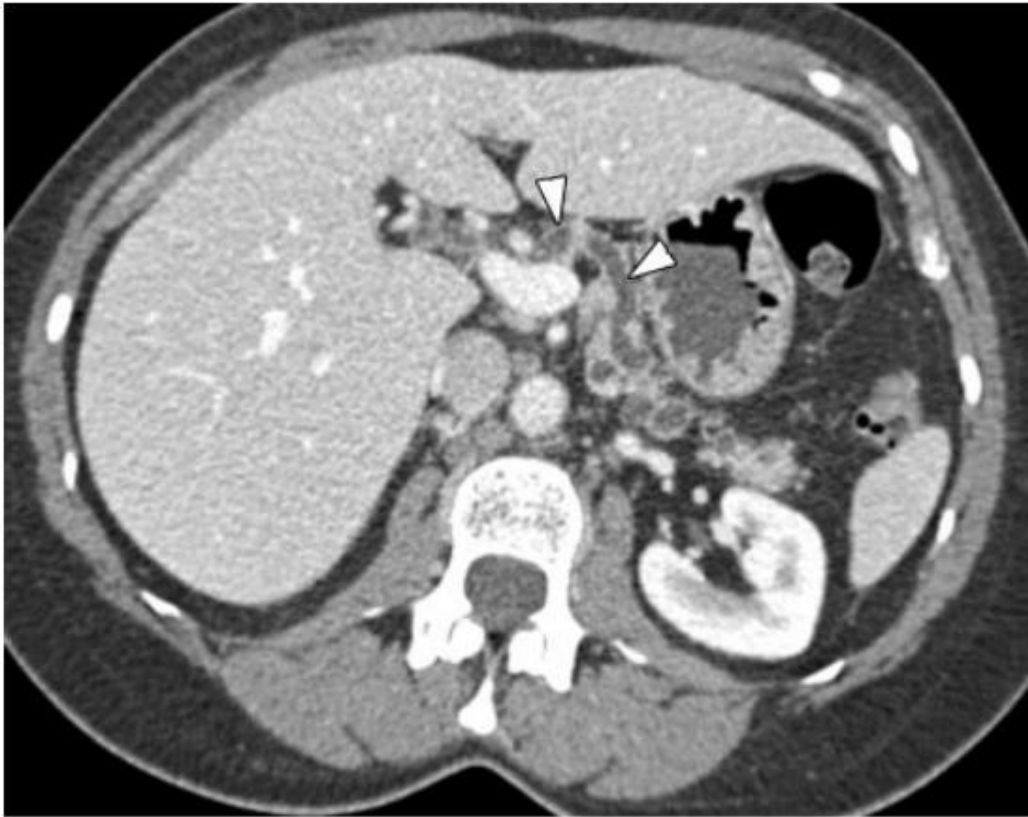


Figura 5 - IPMN Mixed Type. In fase venosa sono evidenti multiple cisti in comunicazione con dotto pancreatico principale che risulta dilatato (freccie). L'esame istologico mostrerà una displasia a basso grado (borderline) senza invasività⁷³.

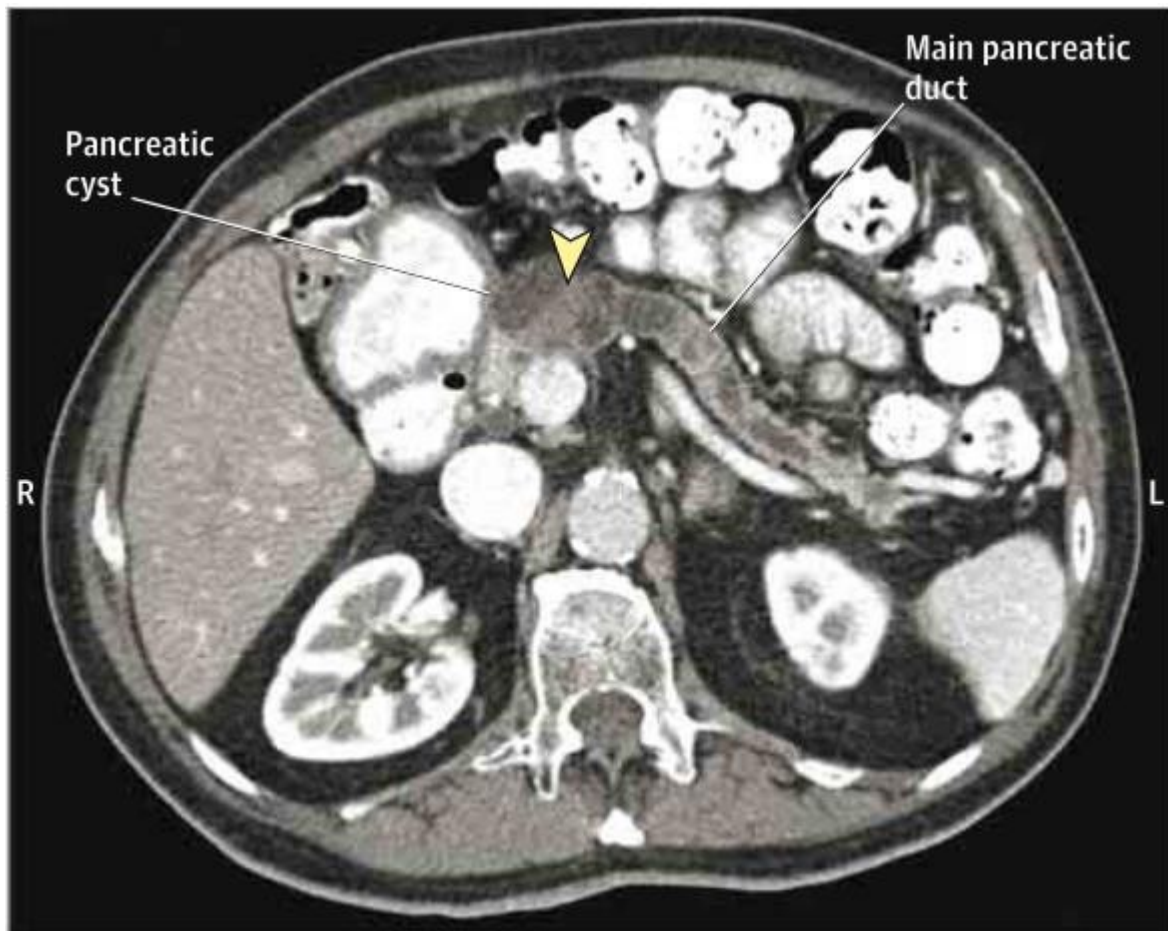


Figura 6 - IPMN-MD con associata componente solida (freccia). Dilatato il restante dotto principale con diametro superiore ai 10 mm. L'esame istologico indicherà l'insorgenza di un adenocarcinoma a partire dalla neoplasia cistica⁶⁹.

Il gold standard tra gli esami di imaging per la diagnosi e il follow up delle IPMN è rappresentato dalla colangio-Wirsung RM (CW-RM), che permette di valutare in modo estremamente preciso il sistema duttale pancreatico, i suoi rapporti con le cisti neoplastiche e l'estensione tumorale (Figure 7-9). L'acquisizione di immagini in sequenze T2-pesate, in cui le dilatazioni duttali appaiono iperintense, mostra delle migliori prestazioni rispetto alla TC proprio nella valutazione della connessione con il sistema duttale, nella stima del coinvolgimento del dotto principale e nell'identificare le piccole cisti secondarie. La capacità di identificare noduli murali sembra essere sovrapponibile tra le due tecniche, ma la sensibilità per la corretta differenziazione tra lesioni solide e plugs di mucina risulta essere maggiore nella colangio-Wirsung RM. Per quanto riguarda lo studio delle altre caratteristiche di malignità, le due tecniche sembrano invece sovrapponibili. Ulteriore vantaggio è dato dalla totale non invasività della tecnica, al contrario della CT che prevede l'esposizione a radiazioni ionizzanti e l'infusione del mezzo di contrasto iodato. La somministrazione di secretina, inoltre,

determina una dilatazione temporanea del sistema duttale, permettendo una visualizzazione ancora più accurata^{24,75,63,76,77}.

In uno studio che comparava le due tecniche, il grado di sensibilità, specificità e accuratezza, per l'identificazione di lesioni maligne insorte su IPMN, è risultato essere rispettivamente del 70%, 87% e 76% per la TC, mentre del 70%, 92% e 80% per la colangio-Wirsung RM⁷⁸.

Anche nei confronti della Colangio Pancreatografia Retrograda Endoscopica (ERCP), la colangio-Wirsung RM risulta superiore e non operatore dipendente, riuscendo a discriminare meglio i noduli solidi dai tappi di mucina, a rappresentare correttamente la struttura e le eventuali concamerazioni dei dotti pancreatici e ad evitare le complicanze, in alcuni rari casi a esito infausto, dovuti all'invasività dell'ERCP. Quest'ultima è comunque più accurata nello studio dei piccoli dotti secondari e permette di ottenere campioni biotipici dalla lesione stessa^{43,70,76,64,79}.

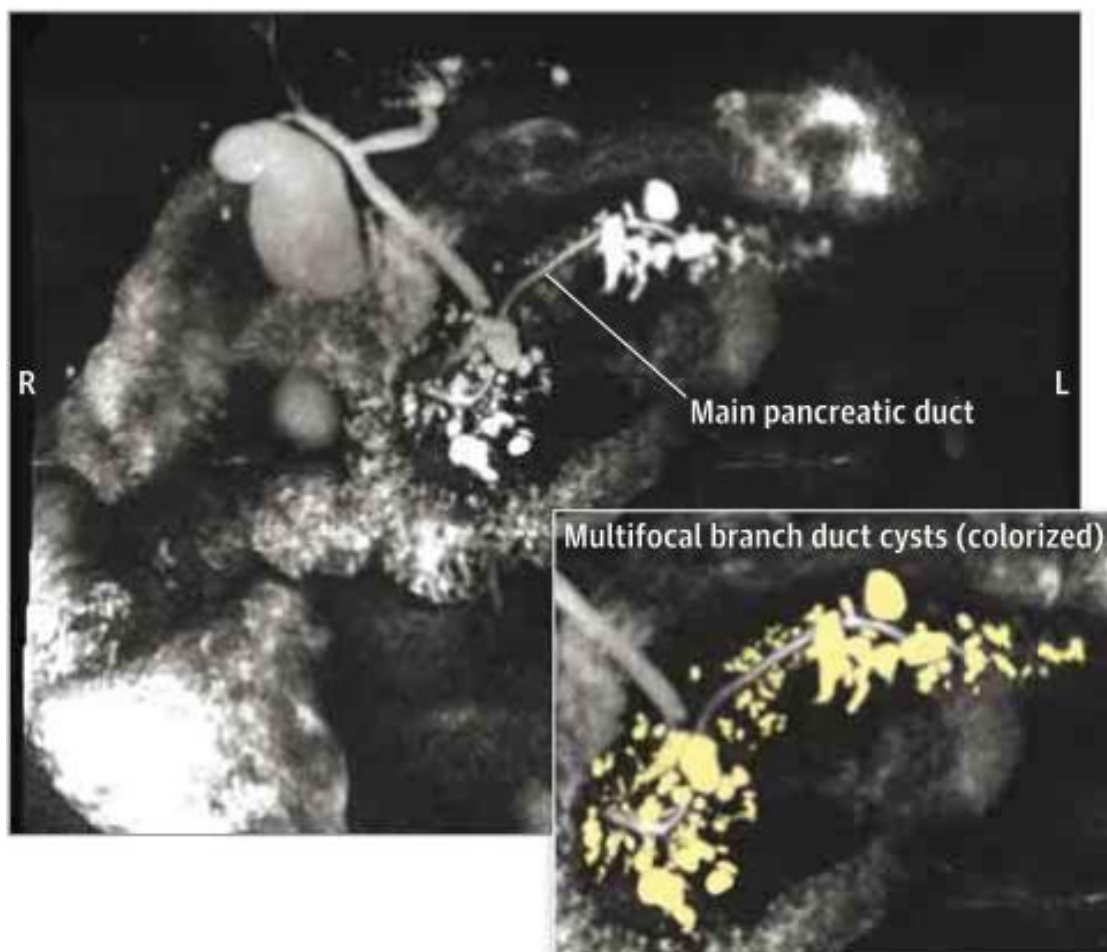


Figura 7 - Sequenza coronale in corso di colangio-Wirsung RM in cui si riconosce una IPMN-BD multipla e multifocale diffusa a tutto il parenchima pancreatico. Regolare il decorso del dotto principale. Le singole cisti non superano i 15 mm di diametro. La rappresentazione colorata delle lesioni permette di apprezzarne meglio le caratteristiche⁶⁹.

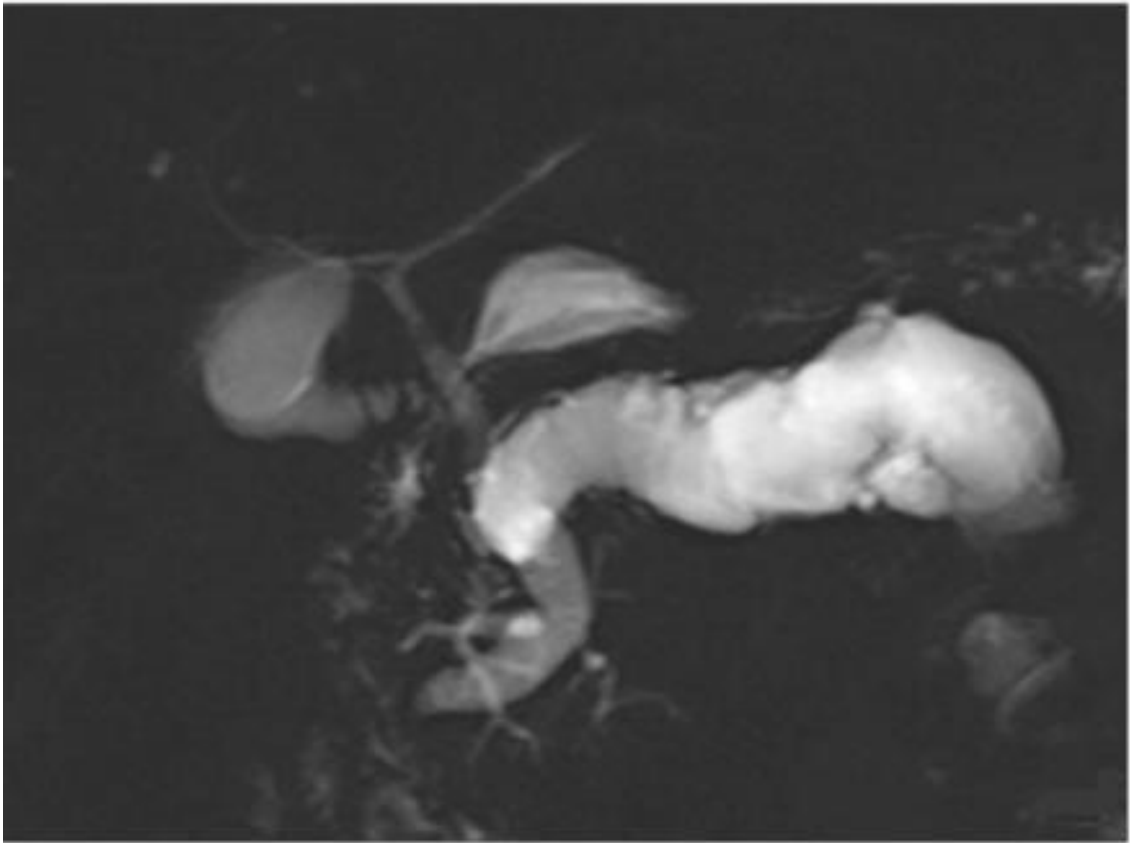


Figura 8 - Colangio-Wirsung RM che mostra una evidente e tortuosa dilatazione del dotto pancreatico principale. Diagnosi di IPMN-MD⁸⁰.



Figura 9 - Paziente sottoposto a colangio-Wirsung RM in seguito a episodi di pancreatite. Alla sezione radiologica è ben evidente la diffusa dilatazione del dotto principale associata a formazioni cistiche derivanti dai dotti secondari (freccia). Diagnosi di IPMN-Mixed Type⁸¹.

L'ERCP ha rappresentato il gold standard per la valutazione delle IPMN fino alla comparsa della CW-RM (Figure 10-11). È una tecnica radiologica che permette, tramite infusione di mezzo di contrasto direttamente nel Wirsung incannulato, un'ottima visualizzazione di eventuali difetti di riempimento ed è in grado di valutare ancora meglio i dotti secondari periferici. Presenta, inoltre, il vantaggio di poter ottenere materiale da sottoporre all'esame citologico o istologico. Storicamente, il suo impiego ha permesso di identificare la cosiddetta "Triade di Ohashi", quindi bulging ampollare, dilatazione del dotto pancreatico principale e fuoriuscita di mucina dalla papilla stessa. Ciò determina l'aspetto a "Fish Eye" della papilla di Vater, valutabile in corso di endoscopia nel 30% dei casi di IPMN-MD. Di contro, è una tecnica invasiva con possibili complicanze, relativamente comuni, che vanno dalla pancreatite iatrogena fino anche al decesso^{77,24,63,43,79,82}.

A causa delle controindicazioni e delle possibili complicanze, l'ERCP sta assumendo sempre più un ruolo interventistico piuttosto che diagnostico. Permette infatti di ottenere la decompressione delle vie bilio-pancreatiche mediante sfinterotomia e tutoraggio tramite il posizionamento di stent. La risoluzione, quindi, di un ittero ostruttivo migliora drasticamente la qualità di vita del paziente, permettendo il corretto drenaggio del sistema duttale^{64,15}.



Figura 10 - Visualizzazione della Papilla di Vater in corso di ERCP. Risulta evidente il tipico aspetto a "Fish Eye" dovuto alla protrusione della papilla stessa nel lume duodenale con abbondante fuoriuscita di mucina, visualizzabile sia attraverso lo sfintere e sia riversata sulla mucosa intestinale⁸³.

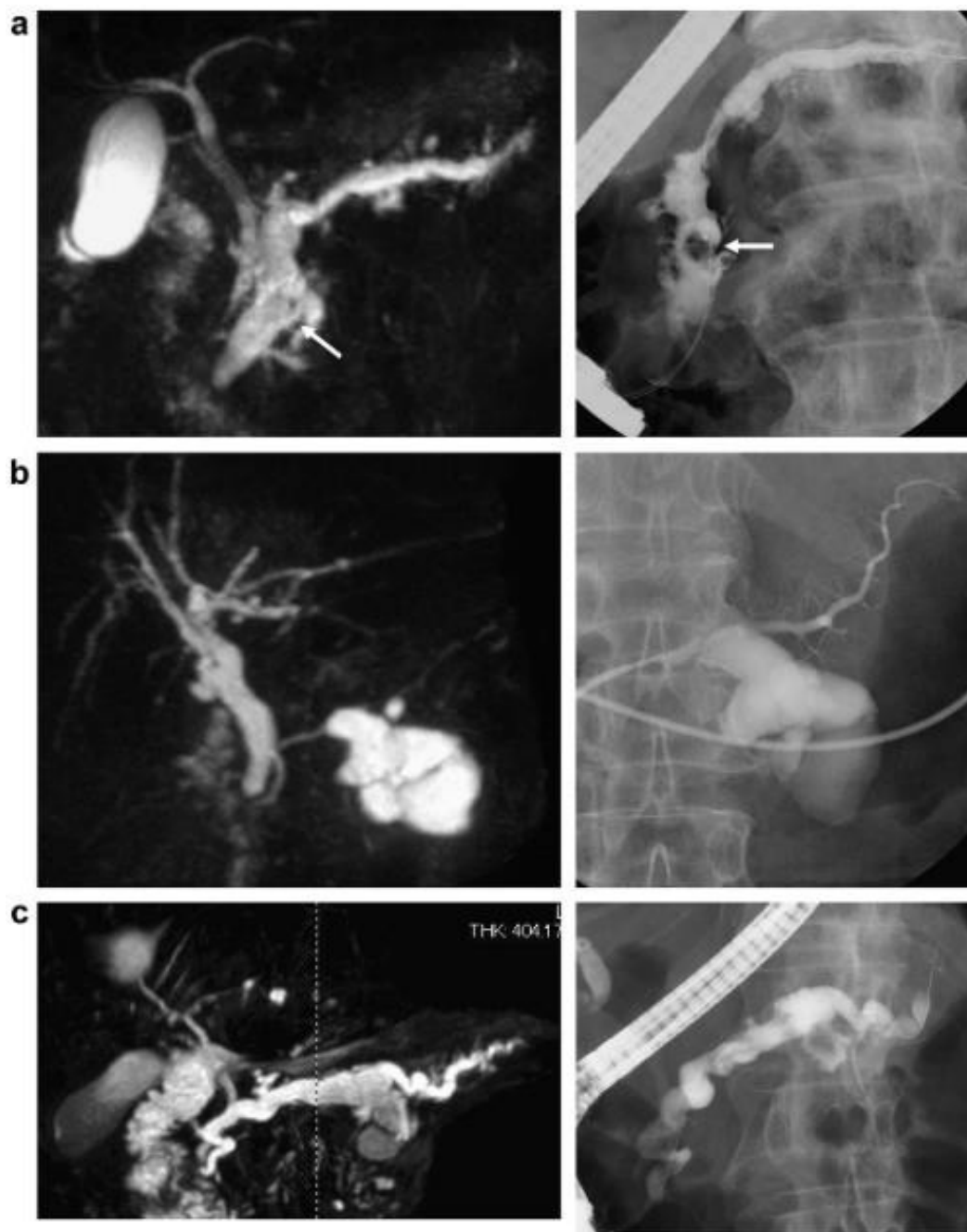


Figura 11 - Confronto di immagini tra CW-RM e ERCP. Sono identificabili una IPMN-MD (a) con nodulo murale (freccia), una IPMN-BD (b) e una IPMN Mixed-Type (c)⁸⁴.

L'ecoendoscopia (EUS) ha progressivamente acquisito un ruolo primario nel processo diagnostico delle IPMN (Figure 12-14). Non solo risulta utile nei casi dubbi per differenziare le IPMN da altre lesioni cistiche, ma il suo utilizzo rientra nelle linee guida internazionali (IAPS) per tipizzare al meglio queste neoplasie e riconoscerne eventualmente le caratteristiche di malignità. A seconda degli studi, la capacità di discernere le lesioni benigne da quelle maligne varia dal 40% al 90%^{24,20}.

È in grado di misurare con grande accuratezza il diametro del dotto principale, identificare setti anche se sottili, identificare le proiezioni neoplastiche e, soprattutto, studiare i noduli murali in maniera più approfondita rispetto alle altre tecniche, anche grazie all'utilizzo del mezzo di contrasto. Tra gli svantaggi rispetto ad altre tecniche vanno annoverati l'essere operatore dipendente, l'invasività, sebbene non determini complicanza come nelle ERCP dal momento che non è necessario incannulare il Wirsung, e la mancanza di panoramicità, per cui è impedita la visualizzazione completa di tutto l'organo e dei tessuti circostanti^{24,85,20,64}.

Una delle peculiarità di questa tecnica è la capacità di differenziare lesioni benigne e maligne tipizzando al meglio i noduli murali. In uno dei primi studi a riguardo, prendendo come parametri di predittività maligna un diametro del Wirsung maggiore di 10 mm, un diametro cistico maggiore di 40 mm per le IPMN-BD e noduli murali superiori o uguali a 10 mm, l'EUS ha mostrato un'accuratezza del 86% nel riuscire a riconoscere le lesioni maligne rispetto quelle benigne⁸⁶.

In un altro studio, l'intento era quello di utilizzare l'EUS per identificare nei noduli murali delle caratteristiche che permettessero la diagnosi differenziale tra tumori benigni e maligni. Le lesioni nodulari sono state suddivise su base morfologica in quattro tipologie: tipo I (bassi noduli papillari), tipo II (noduli polipoidi), tipo III (noduli papillari) e tipo IV (noduli invasivi). Tra questi, gli ultimi due hanno mostrato una forte correlazione con la malignità data da una accuratezza del 75,9%, una sensibilità del 60% e una specificità del 92,9%. Dallo studio sono quindi emerse sia la grande capacità di descrivere accuratamente la morfologia delle componenti solide nelle IPMN da parte dell'EUS, e sia la possibilità di correlare lo sviluppo maligno con l'aspetto dei gettoni solidi⁸⁷.

In un ulteriore studio, la quota di noduli murali nelle IPMN-BD riconosciuti dall'EUS ma persi dalle altre tecniche di imaging, quali CT e CW-RM, è giunta al 28%. Nello stesso studio, l'associazione EUS-FNA, utilizzata per identificare elementi di malignità quali noduli murali, coinvolgimento del dotto principale e citologia sospetta o positiva, ha mostrato sensibilità, specificità e accuratezza nella correlazione con lesioni effettivamente maligne rispettivamente del 33% 94% e 86%; del 42%, 91% e 83%; del 33%, 91% e 82%⁸⁸.

Infine, può risultare estremamente utile la valutazione chimico-citologica del fluido cistico mediante FNA guidato ecograficamente in corso di EUS^{20,64}.

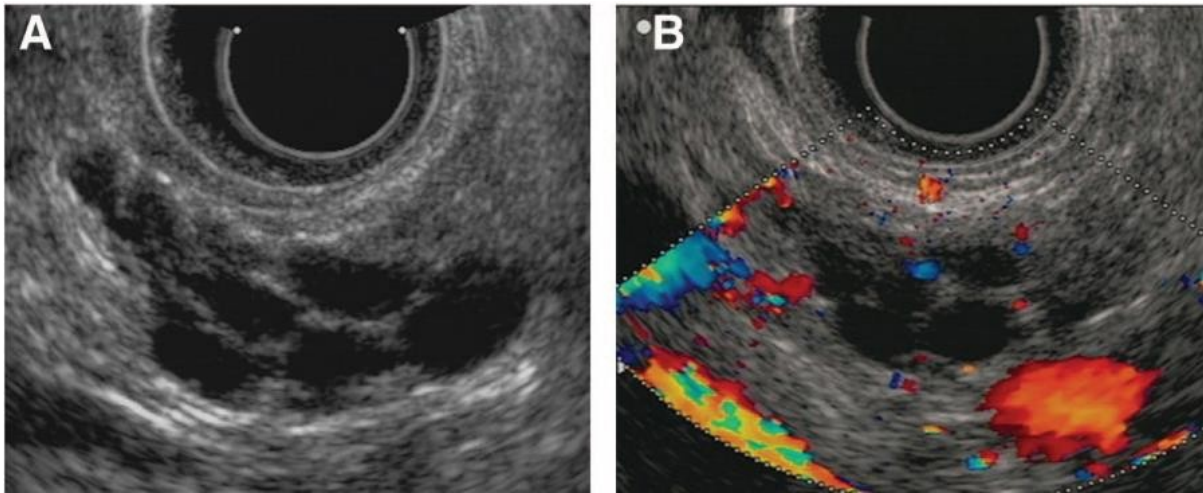


Figura 12 - L'EUS mostra una IPMN-BD a livello del corpo pancreatico con il tipico aspetto pluricistico "grape-like" (A). All'eco-color doppler si rileva la presenza di flusso in corrispondenza delle millimetriche protrusioni papillari (B). La diagnosi definitiva sarà una displasia a basso grado⁸⁷.

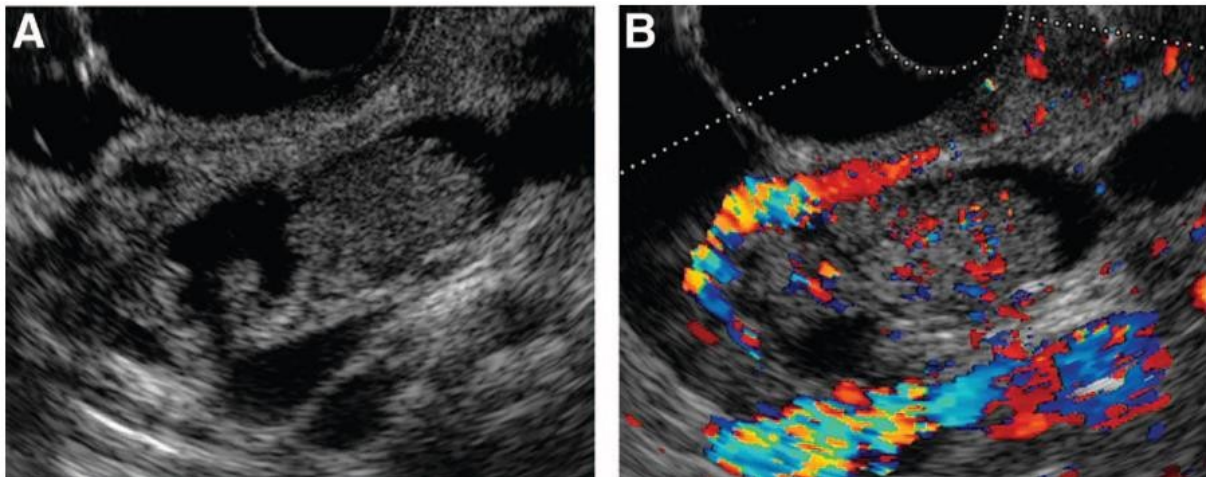


Figura 13 - L'EUS mostra una IPMN-MD con il dotto pancreatico principale dilatato con in cui è evidente nodulo polipoide protrudente (A). All'eco-color doppler viene riscontrato un abbondante flusso ematico all'interno del nodulo (B). La diagnosi istologica rivelerà un IPMN cancerizzato microinvasivo⁸⁷.

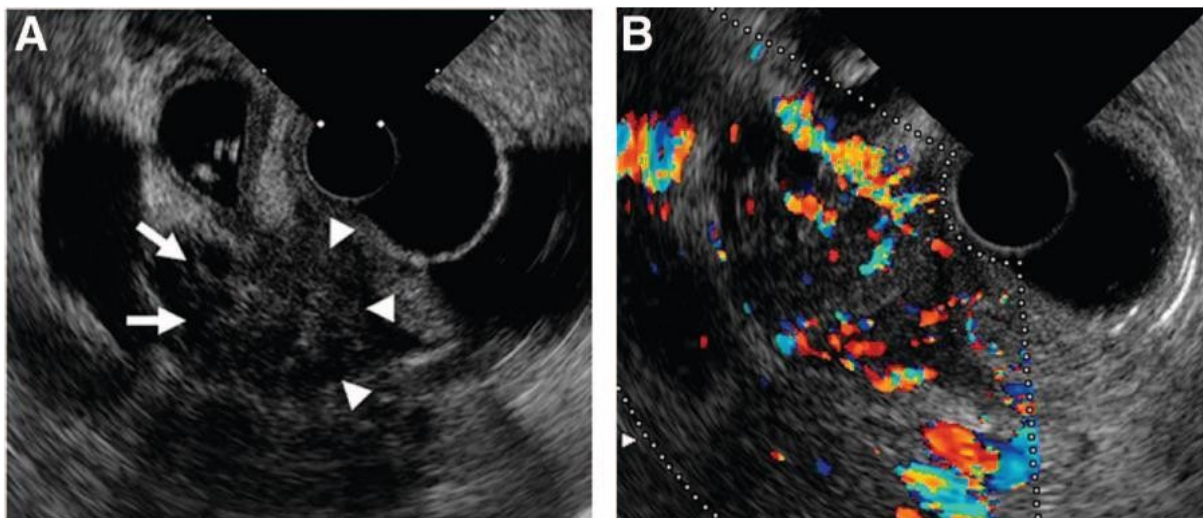


Figura 14 - L'EUS identifica una IPMN-MD al cui interno si riscontra un nodulo in continuità con una lesione ipoecogena (frecce) fortemente sospetta (A). L'eco-color doppler mostra aree di flusso nel nodulo. La diagnosi istologica sarà di adenocarcinoma tubulare insorto su IPMN⁸⁷

La Fine Needle Aspiration (FNA) in corso di EUS (FNA-EUS) consente l'analisi chimica e citologica del fluido cistico. È un'ulteriore metodica in grado di migliorare l'accuratezza diagnostica nei casi dubbi o con caratteristiche maligne. Comunque, il 50-60% degli esami risulta non diagnostico o privo di cellule; inoltre non è affidabile la discriminazione tra lesioni sierose e mucinose²⁴.

Da una parte l'esame citologico risulta diagnostico quando si ritrovano cellule mucinose (goblet cells) singole o disposte a cordoni papillari immerse in un muco denso e viscoso. Tra i fattori di malignità si riscontrano le seguenti caratteristiche: infiltrati infiammatori, necrosi, frammenti papillari, cellule francamente atipiche, chiarificazione paranucleare e ipercellularità^{89,90,91}.

Ulteriore analisi che si può effettuare sul fluido cistico è quella biochimica. In particolare, si ricercano alcuni markers sia utili nella diagnosi e sia soprattutto nella progressione neoplastica. Tra questi si annoverano il CEA, il CA 19-9, le mucine, le amilasi, k-ras, p53, attività della telomerasi e alcuni micro-RNA di recente identificazione^{24,64}.

Gli studi che hanno valutato le varie molecole sono molteplici e con risultati anche contrastanti. Uno studio ha posto 200 ng/mL come valore soglia nella concentrazione del CEA per la distinzione tra lesioni benigne e maligne con una sensibilità del 90% e una specificità del 70%⁹². I risultati di una pubblicazione simile hanno invece dimostrato la mancanza di utilità della valutazione di CEA e CA 19-9 al fine di differenziare lesioni benigne e maligne⁸⁵.

In un altro studio, si è posta l'attenzione sui livelli delle mucine, quali MUC2 e MUC4. I pazienti con displasia a basso grado presentavano concentrazioni rispettivamente di 4,4 ng/mL e di 4,5 ng/mL, mentre nei pazienti con displasia ad alto grado o IPMN invasiva è risultata una concentrazione di 10 ng/mL e 20,6 ng/mL⁹³.

Di recente riscontro sono, infine, alcuni micro-RNA (miR-21 e miR-221) che sarebbero correlati alla progressione in senso maligno⁹⁴.

L'associazione EUS-FNA risulta essere, quindi, uno strumento ulteriore per la ricerca di lesioni maligne che a seconda degli studi presenta una sensibilità tra il 68% e il 91% mentre l'accuratezza diagnostica risulta essere dell'85%^{95,96}.

Di contro, è importante selezionare i pazienti da sottoporre all'esame in quanto esistono complicanze post-procedurali relativamente comuni e anche gravi; la più comune consiste nella pancreatite iatrogena che si presenta fino all'8% dei casi⁹⁷.

La PET 18FDG (Tomografia a Emissione di Positroni) non rappresenta un esame routinario per l'identificazione delle IPMN ma può essere utilizzata per identificare l'evoluzione maligna delle stesse (Figure 15-16)^{98,99}.

In uno studio, il suo utilizzo è risultato essere migliore della TC nella diagnosi di lesioni maligne con sensibilità, specificità e valori predittivi positivi e negativi del 94%, 97%, 94% e 97% rispettivamente. La TC, invece, ha presentato valori del 65%, 87%, 69% e 85%¹⁰⁰.

Un altro studio con 162 pazienti ha mostrato una capacità di discernere tra lesioni benigne e maligne migliore delle linee guida internazionali (sensibilità e specificità dell'83% e del 100% rispettivamente), per cui è stato suggerito di eseguire l'esame a tutti i pazienti anziani, con un rischio operatorio elevato o che necessitano di un intervento con risparmio parenchimale, al fine di avere la migliore accuratezza diagnostica possibile nel caso sia suggerito l'intervento chirurgico¹⁰¹.

Un altro studio ha posto come ottimale cut-off un livello di SUV-max di 2,5. In questo caso specificità, sensibilità e accuratezza nel rilevare l'evoluzione verso l'invasività sono stati del 93%, 100% e 96%¹⁰²

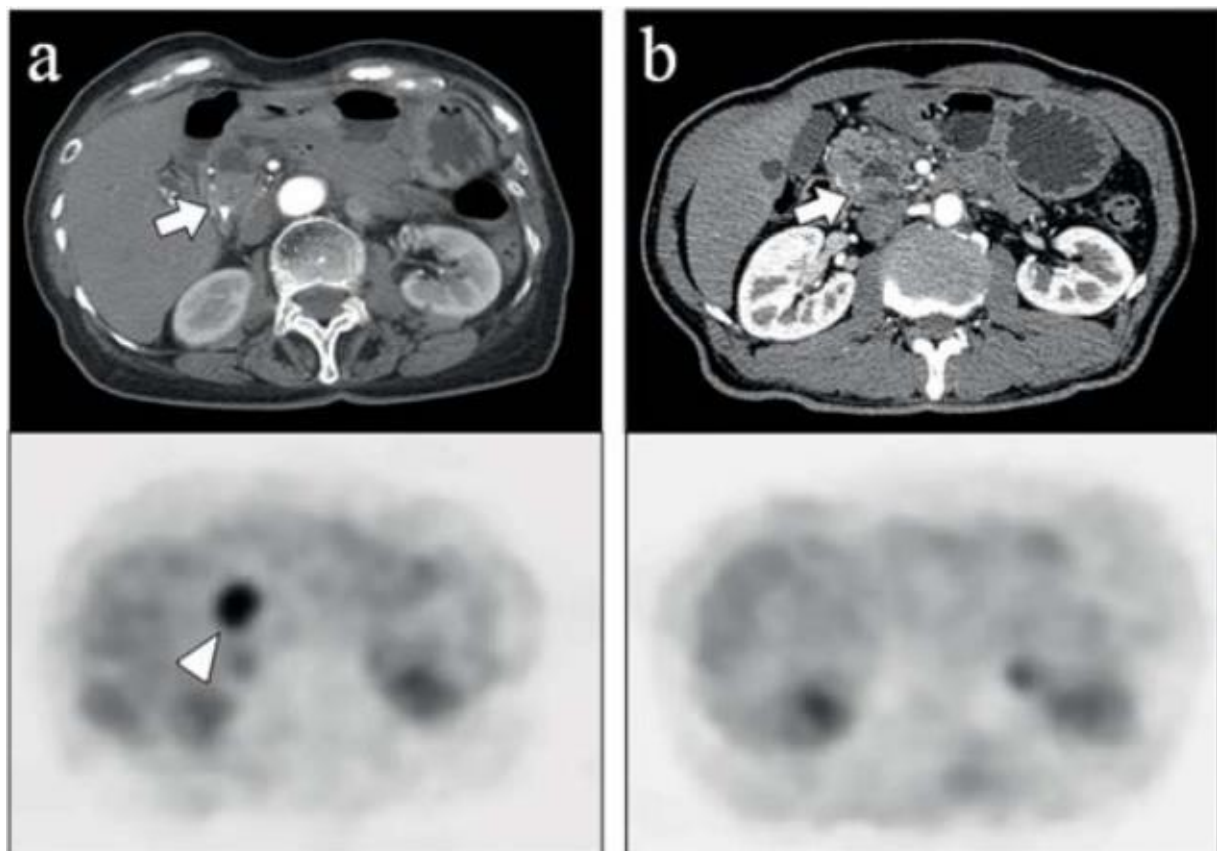


Figura 15 - Due esempi di IPMN in corso di FDG-PET. Nella prima immagine (a), viene rilevata una lesione maligna con un nodulo murale iperfissante (freccia). Nella seconda immagine, invece, la mancanza di aree di fissazione del radiofarmaco caratterizza una lesione benigna¹⁰².

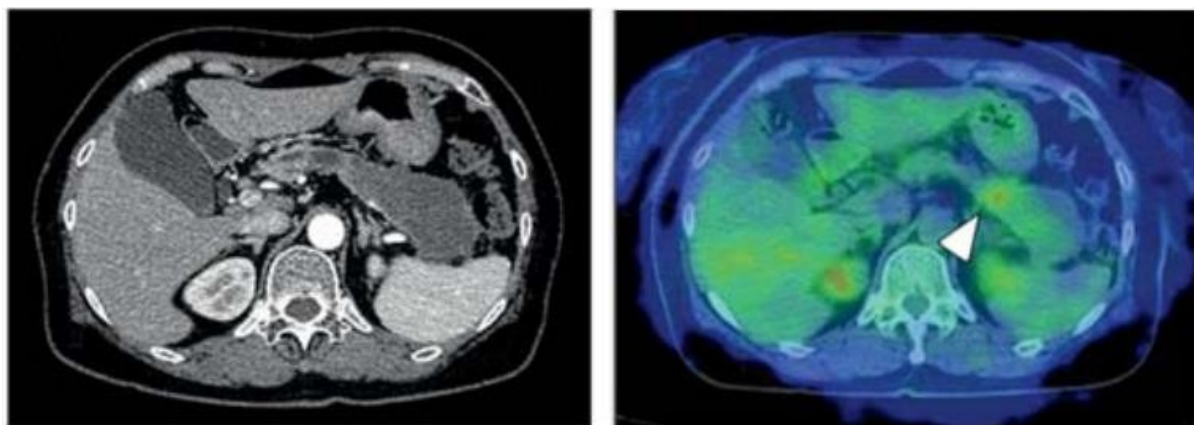


Figura 16 - FDG-PET in cui si riconosce un nodulo murale ipercaptante (freccia) nel contesto di una IPMN se si rivelerà maligna¹⁰².

Al di là di fluttuazioni dei livelli sierici di enzimi pancreatici, quali amilasi e lipasi, che non hanno specificità e sensibilità per le IPMN, è possibile la ricerca ematica di specifici markers che sono in grado, non tanto di fornire una diagnosi, quanto di correlare con la progressione maligna delle lesioni cistiche. Tra questi i più utilizzati sono il CEA (Antigene CarcinoEmbrionario), il CA 19-9 (Antigene Carboidratico 19-9) e alcune mucine (MUC5AC).

In uno studio di 142 pazienti sono stati dosati i valori del CEA e del CA 19-9, che sono risultati nettamente più elevati tra i soggetti con IPMN invasivo rispetto a coloro che avevano una IPMN benigna. I livelli di cut-off utilizzati per il CA 19-9 e il CEA sono stati rispettivamente 37 u/mL e 5 u/mL. In particolare il primo marker ha presentato una sensibilità e specificità del 74% e 86%⁶⁶.

Il dosaggio di MUC5AC è apparso utile nel confronto tra lesioni benigne e maligne, risultando una concentrazione di 20 ng/mL nelle displasie ad alto grado o carcinomi rispetto ai 2ng/mL delle displasie a basso grado⁹³.

2. LINEE GUIDA PER LA GESTIONE DELLE IPMN

Le decisioni riguardo la gestione delle IPMN, una volta effettuata la diagnosi, si basano fondamentalmente sul potenziale maligno espresso dalle lesioni. Tenendo conto di tutti i parametri predittivi di malignità, sono state formulate, da differenti gruppi di esperti, diverse linee guida. Di queste, le più utilizzate risultano essere quelle internazionali di Sendai-Fukuoka²⁰, quelle europee¹⁰³ e quelle americane¹⁰⁴.

La distinzione più importante da effettuare inizialmente è tra IPMN-MD e IPMN-BD, poichè l'approccio diagnostico-terapeutico cambierà in base alla morfologia delle lesioni. Le prime, a cui vengono associate le IPMN Mixed Type, essendo intrinsecamente ad alto rischio (stimato intorno al 70%), tendono a essere resecate in ogni caso in cui il paziente risulta "fit for surgery" (Tabelle 2-3)^{20,15,36}.

Type of Cyst	Key Features	Malignancy Rate, %
Intraductal papillary mucinous neoplasm		
Main duct	Mucinous. Main pancreatic duct dilation diameter >10 mm is highly suggestive of malignancy and 5-9 mm is moderately suggestive of malignancy. Patient may present with pancreatitis secondary to mucinous main pancreatic duct obstruction.	38-68
Branch duct	Mucinous. Communicates with main pancreatic duct (may be difficult to demonstrate). Main pancreatic duct diameter <5 mm.	12-47
Mixed	Fulfills criteria for both main duct and branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm.	38-65

Tabella 2 - Percentuali delle lesioni maligne in base alla classificazione morfologica delle IPMN⁶⁹.

Le IPMN-BD, al contrario, tendono a essere valute più attentamente alla ricerca di fattori predittivi di malignità. Solo in questo caso si opta per la chirurgia, preferendole altrimenti una sorveglianza clinico-radiologica nel tempo^{20,15,36}.

Pancreatic Cysts With High Risk for Malignancy	Pancreatic Cysts With Low Risk for Malignancy
Patient Characteristics	
Symptomatic	Asymptomatic
Main pancreatic duct diameter 5-9 mm (worrisome feature) or ≥ 10 mm	Main pancreatic duct diameter < 5 mm
Lymphadenopathy	No lymphadenopathy
Characteristics of Cyst	
Abrupt change in the main pancreatic duct caliber	No change in main pancreatic duct caliber
Mural nodule	No mural nodule
Enhancing solid component	No solid component
Thickened walls	No thickened walls
Size ≥ 3 cm	Size < 3 cm

Tabella 3 - Principali caratteristiche clinico-patologiche associate a lesioni a basso e ad alto rischio di malignità⁶⁹.

2.1 LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IAP)

La comparsa delle prime linee guida internazionali è da riferire al 2006, quando, a Sendai in Giappone, si svolse la Consensus Conference dell'International Association of Pancreatology. Venne quindi discussa, da un gruppo di esperti internazionali, la migliore gestione possibile dell'IPMN, un'entità su cui circolavano numerosi dubbi riguardo le scelte diagnostico-terapeutiche da intraprendere (Figura 17)¹⁰⁵.

Da allora, le abbondanti pubblicazioni che si sono susseguite in letteratura hanno condotto allo svolgimento di una nuova Consensus Conference dell'International Association of Pancreatology nel 2012 a Fukuoka, sempre in Giappone. Sono state quindi perfezionate le indicazioni per il management di questa neoplasia cistica sulla base delle più moderne evidenze (Figura 18)⁸⁴.

Infine, a seguito della pubblicazione di ulteriori studi e delle linee guida europee e americane, quest'ultime caratterizzata da un atteggiamento volto a un atteggiamento più conservativo, c'è stata la revisione delle precedenti istruzioni nuovamente a Sendai, durante la Consensus Conference del 2017 (Figura 19)²⁰.

Il primo punto toccato è costituito dalla definizione di IPMN e dai criteri radiologici per differenziare le IPMN-MD e Mixed Type dalle IPMN-BD. In base alle nuove disposizioni, una IPMN-MD deve presentare la dilatazione del dotto pancreatico principale di almeno 5 mm per essere definita tale (caratteristica rivista rispetto alla prima edizione in cui doveva misurare 10 mm).

Una lesione cistica dalle dimensioni, anche in questo caso, di almeno 5 mm in connessione con il dotto pancreatico principale viene invece definita IPMN-BD. Il diametro del Wirsung,

inoltre, rappresenta anche una di quelle caratteristiche che vanno a modificare il work-out clinico-chirurgico come verrà descritto nei prossimi paragrafi.

Le IPMN Mixed Type presentano, invece caratteristiche di entrambe le precedenti.

Questa suddivisione appare importante soprattutto per il rischio di progressione a lesione invasiva.

Una delle questioni aperte riguardo la classificazione delle lesioni, è la mancanza di correlazione tra l'esame di imaging e la conferma anomo-patologica: in circa il 30% dei casi non vengono correttamente differenziate le IPMN-MD dalle IPMN-BD. Questo sarebbe dovuto alla dilatazione del dotto pancreatico principale non causata dalla neoplasia in sé, ma dalla presenza di plugs di mucina o pancreatiti ostruttive primitive.

Ulteriore puntualizzazione importante è l'abbandono della dicitura IPMN-carcinoma per i casi di Carcinoma in situ insorto su IPMN a favore della dicitura "displasia ad alto grado" come indicato dalla classificazione delle neoplasie gastrointestinali della WHO. Ciò permette di standardizzare la nomenclatura, utilizzando il termine carcinoma solo per le lesioni francamente invasive.

L'identificazione delle lesioni cistiche mediante imaging, che risulta in forte aumento proprio a causa delle IPMN, trova nella RM e nella TC gli esami più adatti. In particolare, la RM ha dimostrato di riconoscere un numero più elevato di neoplasie rispetto alla TC. In merito a ciò, un consensus di radiologi specializzati ha indicato l'utilizzo della CW-RM come procedura di scelta nell'identificazione e caratterizzazione delle IPMN, potendo contare su una risoluzione di contrasto maggiore in grado di mettere in luce sepimentazioni, noduli murali e comunicazioni con il sistema duttale.

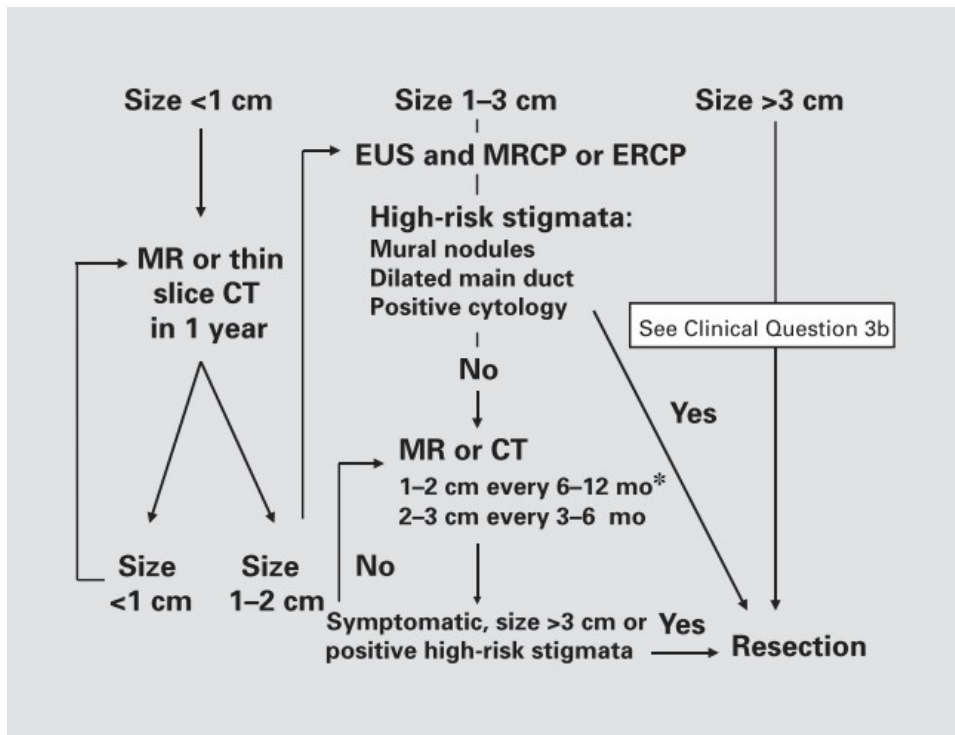


Figura 17 - Algoritmo per la gestione delle IPMN sviluppato durante la Consensus Conference di Sendai del 2006. Per la prima volta vengono definiti gli High Risk Stigmata¹⁰⁵.

A seconda del diametro cistico e della presentazione clinica si procederà in maniera differente; per lesioni asintomatiche inferiori ai 5 mm, visto il minimo rischio di progressione a carcinoma, non è indicato alcun approfondimento diagnostico sebbene il follow up rimanga indicato. Per lesioni superiori ai 5 mm, invece, è necessaria una valutazione tramite TC o, ancora meglio, tramite CW-RM. Tutte le cisti sintomatiche, a prescindere dalle dimensioni, necessitano di un'analisi accurata e, eventualmente, vengono indirizzate verso l'intervento chirurgico, a causa del rischio concreto di progressione o per migliorare la qualità di vita del paziente.

In corso di esame di imaging, possono emergere alcune caratteristiche che comportano la necessità imminente di resezione chirurgica e altre che suggeriscono la necessità di un esame di secondo livello per caratterizzare meglio la lesione.

Le prime sono definite High Risk Stigmata e consistono in:

- Ittero ostruttivo in paziente con lesione alla testa del pancreas
- Nodulo murale captante maggiore di 5 mm
- Diametro del dotto pancreatico principale uguale o maggiore a 10 mm.

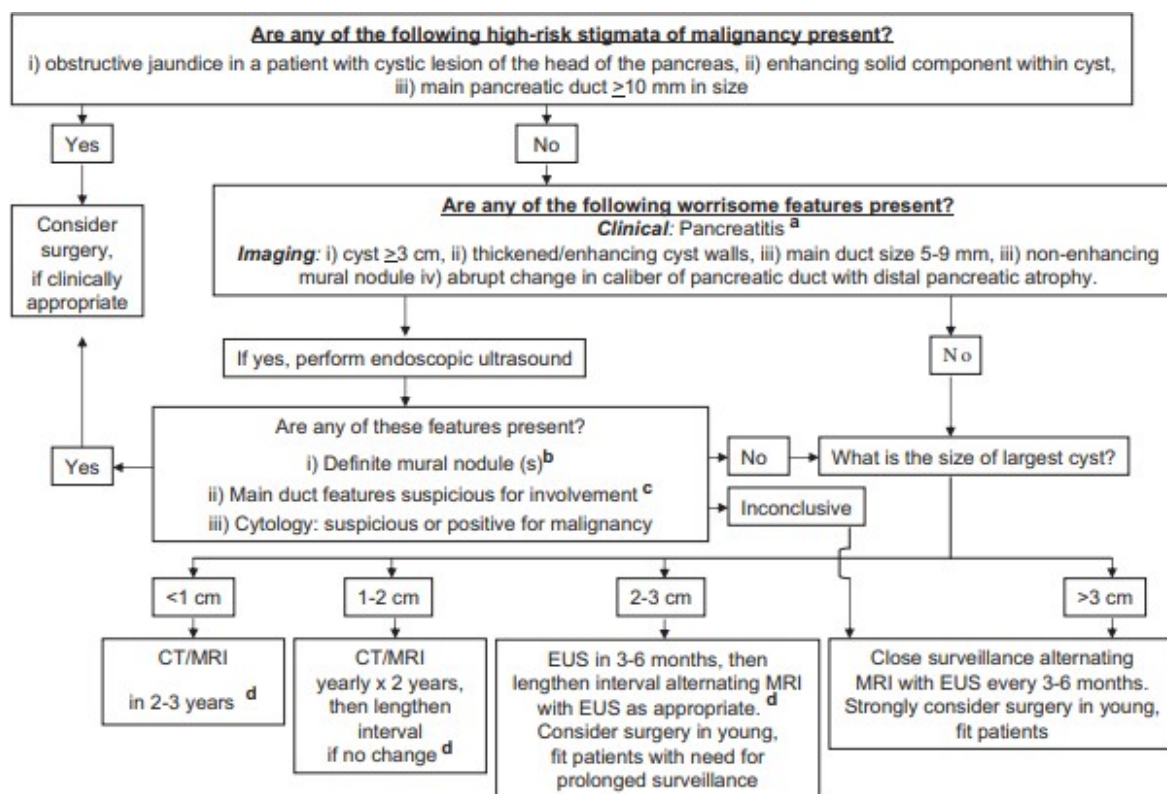
Si tratta di fattori fortemente correlati a una lesione maligna, per cui in questi casi è sempre indicata la chirurgia se il paziente appare fit for surgery.

Le Worrisome Features, invece, indicano una lesione a rischio aumentato che necessita di essere valutata tramite EUS. Comprendono:

- Pancreatite
- Diametro cistico maggiore di 30 mm
- Nodulo murale captante inferiore a 5 mm
- Pareti o setti ispessiti e captanti
- Brusco cambio di calibro del Wirsung con atrofia del parenchima distale
- Linfadenopatie
- Livelli sierici di CA 19-9 aumentati
- Tasso di crescita maggiore di 5 mm in meno di 2 anni.

In caso di diametro inferiore ai 30 mm senza elementi di sospetto per malignità, il paziente viene inviato al follow-up seguendo la stratificazione dimensionale.

Non sempre è agevole la diagnosi differenziale tra IPMN-BD e altre neoplasie cistiche. Per ottenere la migliore accuratezza possibile, è necessario valutare caratteristiche del paziente quali storia clinica e genere, e della lesione mediante le varie metodiche descritte nel capitolo 8. Inizialmente, le immagini ottenute da TC o CW-RM garantiscono di visualizzare la morfologia, l'estensione, la connessione con il sistema duttale e l'eventuale multifocalità. Questi due ultimi elementi rappresentano delle peculiarità delle IPMN-BD. Lo studio dei noduli murali, invece, ha la massima resa diagnostica mediante EUS-FNA. L'analisi del fluido cistico permette non solo di riscontrare la presenza di mucina, ma anche di ricercare GNAS, che come già discusso, rappresenta un marker molecolare tipico delle IPMN (permettendo quindi la diagnosi differenziale con i Tumori Cistici Mucinosi). L'utilizzo del dosaggio del CEA per differenziare le cisti mucinose da quelle sierose sembra essere affidabile. Infine, questo esame consente di ottenere campioni citologici.



a. Pancreatitis may be an indication for surgery for relief of symptoms.

b. Differential diagnosis includes mucin. Mucin can move with change in patient position, may be dislodged on cyst lavage and does not have Doppler flow. Features of true tumor nodule include lack of mobility, presence of Doppler flow and FNA of nodule showing tumor tissue

c. Presence of any one of thickened walls, intraductal mucin or mural nodules is suggestive of main duct involvement. In their absence main duct involvement is inconclusive.

d. Studies from Japan suggest that on follow-up of subjects with suspected BD-IPMN there is increased incidence of pancreatic ductal adenocarcinoma unrelated to malignant transformation of the BD-IPMN(s) being followed. However, it is unclear if imaging surveillance can detect early ductal adenocarcinoma, and, if so, at what interval surveillance imaging should be performed.

Figura 18 - Algoritmo per la gestione delle IPMN-BD sviluppato durante la Consensus Conference del 2012 a Fukuoka. Viene introdotta una nuova categoria di fattori correlati con la malignità definiti Worrisome Features⁸⁴.

L'atteggiamento nei confronti delle IPMN-BD è tendenzialmente di tipo conservativo. Ciò è dovuto al basso rischio di progressione annuo (1,4% – 6,9%), alla maggiore incidenza in pazienti anziani e al basso riscontro di carcinoma invasivo o displasia ad alto grado nei casi resecati (31,1%). Queste ragioni supportano la scelta di una gestione conservativa basata sul follow-up stratificato in base alle dimensioni cistiche e alle caratteristiche del paziente.

Al contrario, le indicazioni assolute per la chirurgia sono costituite dai casi in cui viene riscontrato almeno un High Risk Stigmata, a causa della forte correlazione con la malignità.

Se viene registrata una o più Worrisome Features in corso di TC o CW-RM è, invece, indicato l'approfondimento diagnostico mediante EUS-FNA, al fine di caratterizzare al meglio la lesione. Un ruolo fondamentale viene svolto da quest'ultimo esame grazie alla sua capacità di

discernere noduli murali da tappi di mucina, oltre che valutare mediante eco-color doppler e mezzo di contrasto la vascolarizzazione degli stessi. In seguito a varie pubblicazioni è stato posto a 5 mm il cut-off delle dimensioni nodulari candidabili alla resezione. A seguito dell'EUS-FNA, è fortemente consigliata la chirurgia per i casi in cui si riscontrano:

- Noduli murali captanti maggiori di 5 mm
- Sospetto di coinvolgimento del dotto pancreatico principale (identificazione di setti, noduli murali, o mucina)
- Citologia sospetta o positiva per malignità

Una controversia riguarda la gestione dei pazienti giovani (meno di 65 anni), fit for surgery, che presentano una lesione superiore ai 20 mm. Secondo le linee guida, a causa del rischio annuo di progressione in relazione alla lunga aspettativa di vita, potrebbe essere suggerita la chirurgia, anche se ciò non rappresenta una indicazione assoluta. La scelta resta individualizzata a seconda delle caratteristiche cliniche del soggetto e di eventuali altri elementi di rischio associati.

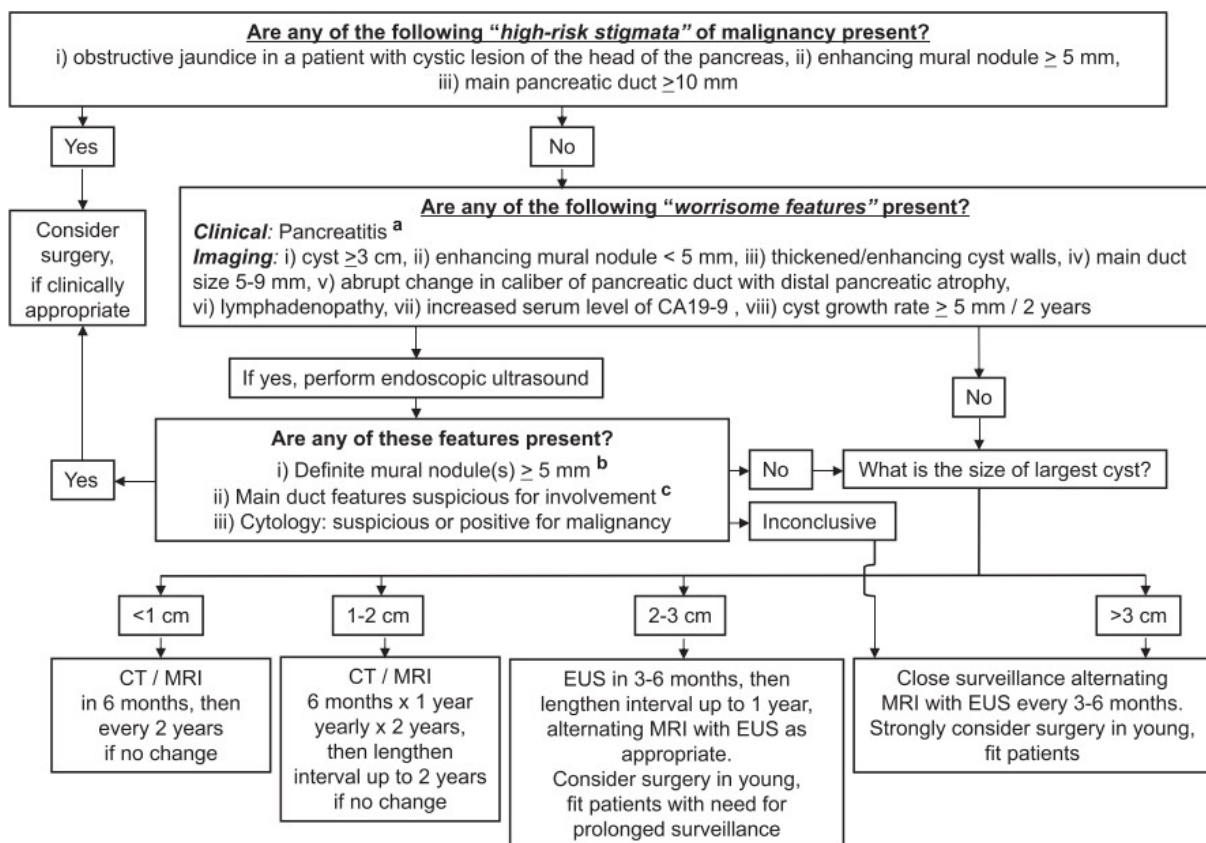


Figura 19 - Algoritmo per la gestione delle IPMN-BD pubblicato nel 2017 con la revisione delle precedenti linee guida. Da notare l'importanza ulteriore attribuita alla presenza di noduli murali rispetto all'edizione del 2012²⁰.

A differenza delle IPMN-BD, le IPMN-MD e Mixed Type presentano un rischio di progressione maligna decisamente più elevato. La frequenza di carcinomi invasivi o displasia ad alto grado in pazienti resecati è del 61,6% (43,1% per le sole lesioni invasive), mentre la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti affetti da IPMN maligna varia tra il 31% e il 54%. Di conseguenza l'atteggiamento nei confronti di tale patologia è decisamente più aggressivo.

Le indicazioni assolute alla chirurgia sono:

- Ittero ostruttivo
- Diametro del dotto pancreatico principale maggiore di 10 mm
- Presenza di noduli murali

Rispetto alle IPMN-BD non è stato inserito un cut-off dimensionale per i noduli in quanto la loro presenza sarebbe sempre correlata a un rischio elevato a prescindere dal diametro o dalla vascolarizzazione.

Un diametro del dotto pancreatico principale compreso tra 5 mm e 9 mm è equivalente a una Worrisome Feature, per cui è suggerito l'approfondimento con EUS e solo successivamente, se necessario, intervenire.

L'obbiettivo delle resezioni deve essere la rimozione del tumore con margini negativi. Ciò è facilitato nelle ectasie segmentarie e nelle ectasie diffuse con lesioni focali. In caso di dilatazione diffusa senza lesioni focali è giustificata un'ulteriore valutazione tramite ERCP in quanto potrebbe esserci alla base una pancreatite cronica. Se l'IPMN-MD è localizzata a livello del corpo pancreatico è preferibile una pancreatectomia distale in quanto risulta più semplice allargare i margini di resezione se necessario.

Un ruolo fondamentale è quello svolto dalla valutazione istologica dei margini di resezione in estemporanea mediante congelamento. Le evidenze più recenti indicano che è necessario ottenere un margine R0 in caso di malignità, mentre di fronte a una displasia di basso grado o una disepiteliazione su displasia a basso grado è sufficiente un margine R1, in quanto non sembra esserci un aumento dei casi di recidiva. Comunque, la frequenza con cui si allarga la resezione dopo la valutazione dei margini supera il 20% dei casi^{36,20}

Da qui si è compreso come la resezione totale pancreatica non rappresenti la tecnica migliore e come, se possibile, sia preferibile invece risparmiare tessuto anche nel caso di margine positivo per displasia. Le complicanze date dalla rimozione totale dell'organo risultano essere più impattanti rispetto al rischio di progressione neoplastica, tenendo conto che si andrebbe incontro a insufficienza pancreatica esocrina, con mal digestione e malassorbimento e

steatorrea, e insufficienza endocrina con insorgenza di diabete iatrogeno e alterazioni importanti del metabolismo. Le linee guida, quindi, raccomandano l'esecuzione di resezioni parziali, quali DCP e pancreasectomia distale, come interventi preferenziali; la pancreasectomia totale andrebbe riservata unicamente a pazienti con lesioni invasive a margini positivi, per cui risulta necessario l'allargamento dell'exeresi, oppure con diffuso coinvolgimento del dotto pancreatico^{36,20}.

La scelta della tecnica operatoria viene decisa dal chirurgo in base alle caratteristiche anatomo- morfologiche della lesione, alle condizioni cliniche del paziente e alla propria esperienza personale. È necessario effettuare le resezioni standard quali la DCP, la pancreasectomia totale e la pancreasectomia distale (Figure 20-24). In alcuni rari casi selezionati di IPMN-BD, si può optare per resezioni limitate e non anatomiche (enucleoresezione, escissione, uncinectomia). Dal momento che l'esame estemporaneo su sezione istologica congelata non è totalmente affidabile, andrebbe sempre effettuata una resezione standard con linfadenectomia se esiste il sospetto di carcinoma invasivo o in presenza di High Risk Stigmata.

La multifocalità si presenta fino al 40% delle IPMN-BD con una percentuale di malignità che varia tra il 15% e il 25%. È dovuta a una predisposizione diffusa dell'epitelio a progredire in senso neoplastico. Dal momento che il rischio di progressione è basso e l'origine di ogni IPMN risulta indipendente, ciascuna singola lesione all'interno dello stesso parenchima andrebbe considerata come una cisti unica su cui applicare le linee guida, che risultano essere sicure e affidabili. Ciò permette di effettuare resezioni segmentarie per eliminare una neoplasia ad alto rischio tralasciando le eventuali altre cisti senza segni predittivi di progressione, risparmiando maggior parenchima rispetto a una pancreasectomia totale. Rimane suggerita l'esecuzione di una pancreasectomia totale nel caso di storia familiare positiva per PDAC.

Il ruolo della valutazione istologica in estemporanea sui margini di resezione rimane una tecnica importante ma subottimale, in quanto nelle IPMN appare difficoltosa poiché l'estensione della neoplasia può diffondersi ai dotti ramificati secondari, in particolare nelle IPMN-BD. Per le altre considerazioni delle linee guida riguardo i margini di resezione si rimanda al paragrafo 9.2.4. A tal proposito è stato sviluppato un algoritmo per il management dell'esame istologico e citologico intraoperatorio, con particolare attenzione nella gestione dei margini¹⁰⁶.

Una tecnica utilizzata da alcuni autori durante il management delle IPMN è l'ablazione mucosale mediante iniezione di etanolo EUS-guidata. Le linee guida non raccomandano il suo utilizzo a causa della scarsa efficacia, delle complicazioni, della difficoltà nel successivo follow up e dell'aumento di insorgenza di lesioni invasive.

La decisione di seguire un paziente tramite follow-up si basa sulla valutazione clinica, sulla storia patologica familiare, sulle preferenze del paziente stesso e sui vari fattori di rischio di progressione presenti. In linea generale è consigliata una sorveglianza tramite valutazione clinica e CW-RM o TC. In caso di sospetto nodulo murale è necessario utilizzare l'EUS.



Figura 20 - Campione operatorio di pancreatectomia totale per IPMN diffusa del dotto principale. L'analisi istologica rivelerà due carcinomi sincroni (testa e coda pancreatiche).

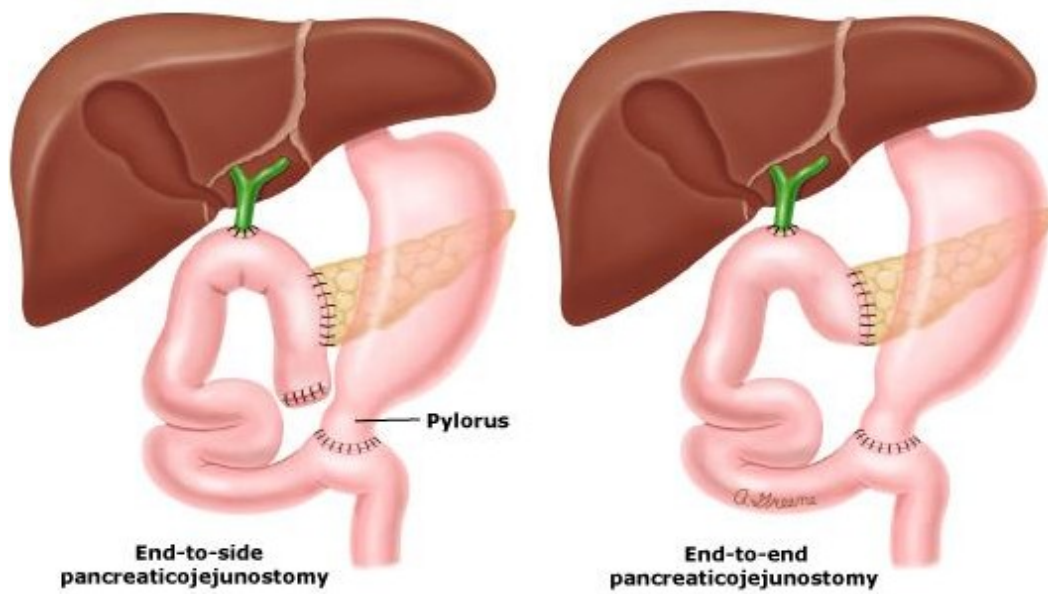


Figura 21 - Duodenocefalopancreasectomia Pylorus-Preserving secondo Traverso-Longmire¹⁰⁷.

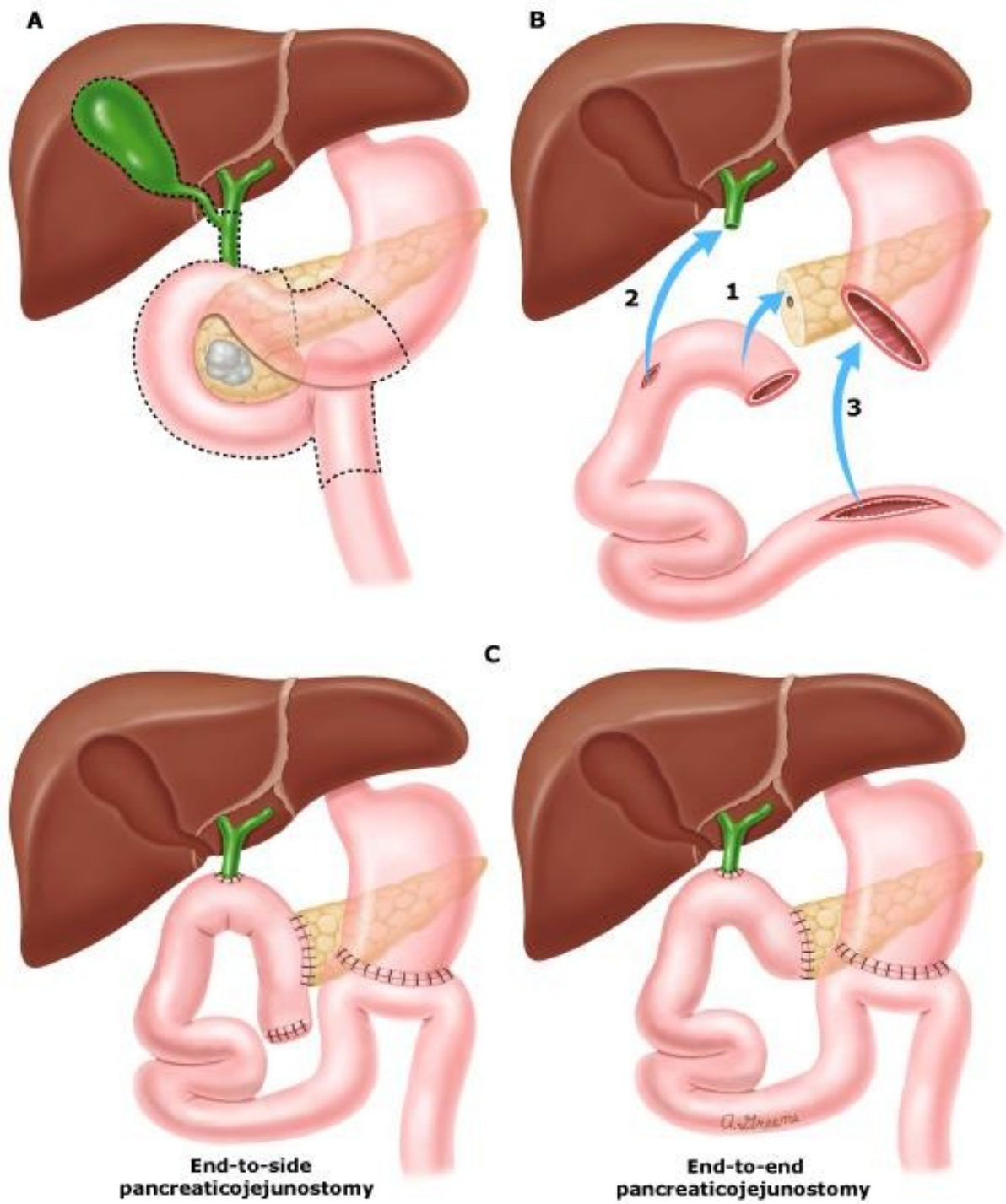


Figura 22 - Duodenocefalopancreasectomia convenzionale secondo Whipple¹⁰⁷.

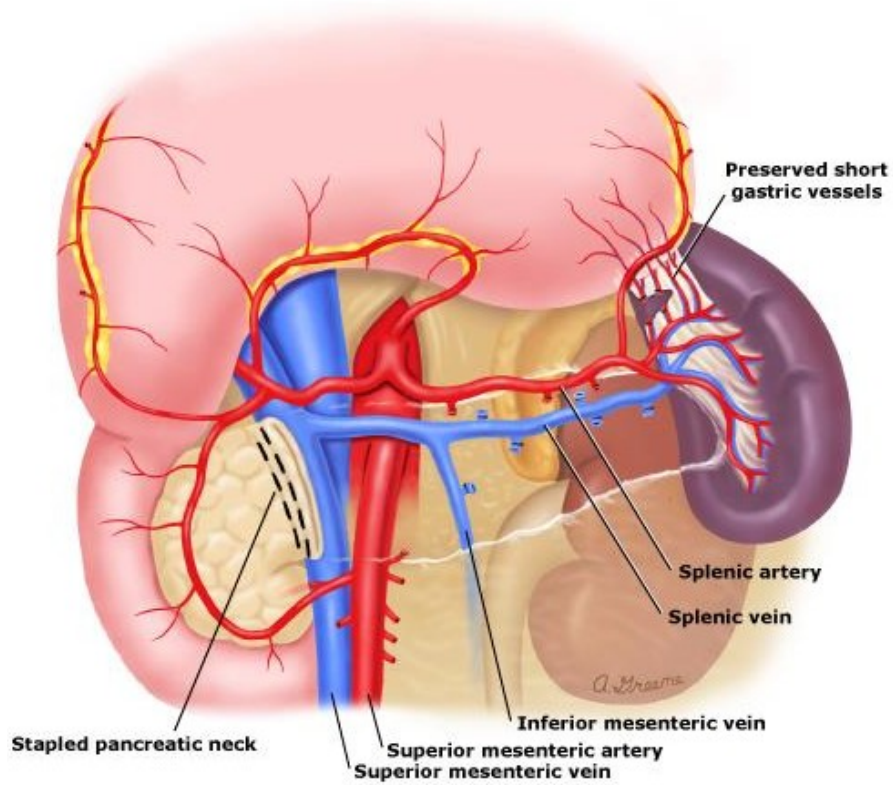


Figura 23 - Aspetto del campo operatorio in seguito a pancreatectomia distale spleen-preserving¹⁰⁷.

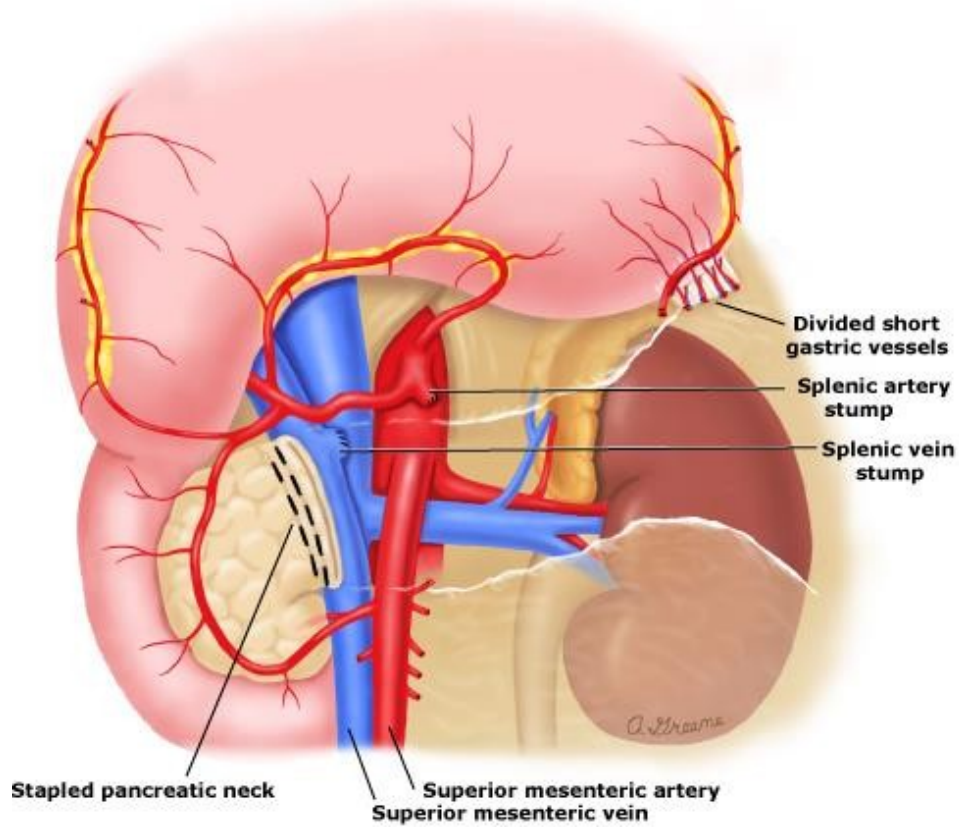


Figura 24 - Vista del campo operatorio a seguito di pancreatectomia distale con splenectomia¹⁰⁷.

Numerosi studi hanno dimostrato il decorso indolente delle IPMN prive di High Risk Stigmata o Worrisome Features. Per la sorveglianza questi pazienti dovrebbero essere valutati tramite CW-RM o TC entro 3-6 mesi al fine di confermare la stabilità delle lesioni. Se quest'ultima viene confermata, il paziente è condotto al programma di follow-up definito dalla stratificazione dimensionale della neoplasia. Vengono quindi riconosciute quattro categorie di rischio in relazione, appunto, al diametro:

- Maggiori di 30 mm senza ulteriori Worrisome Features: indicazione chirurgica per i pazienti giovani e fit for surgery, stretto follow up ogni 3-6 mesi tramite EUS o CW-RM per gli altri casi
- Tra 30 e 20 mm: valutazione tramite EUS in 3-6 mesi per poi allungare l'intervallo di tempo a un anno alternando CW-RM e EUS. Considerare la chirurgia nei pazienti giovani e fit for surgery
- Tra 10 e 20 mm: valutazione tramite CW-RM o TC ogni 6 mesi per il primo anno; ogni anno per i successivi due anni; ogni due anni successivamente.
- Inferiore ai 10 mm: TC o CW-RM a sei mesi; successivamente valutazione ogni 2 anni se non ci sono cambiamenti²⁰.

Lo sviluppo di High Risk Stigmata o Worrisome Features durante questo periodo va gestito in modo identico a una IPMN di nuova insorgenza.

Il rischio cumulativo a 5 anni di insorgenza di un PDAC durante il periodo di sorveglianza in pazienti non operati è stimato tra il 2,2 e l'8.8%.

Tutti i pazienti andati incontro a resezione pancreatica devono essere seguiti mediante un programma di screening a causa del rischio di sviluppare una lesione maligna anche dopo 5-10 anni dall'intervento. Il protocollo di sorveglianza si basa sulla stratificazione del rischio dei pazienti:

- Nei pazienti ad alto rischio (storia familiare positiva per PDAC, margini positivi per displasia ad alto grado, sottotipo non intestinale di IPMN resecato) è indicato un esame di imaging (CW-RM o TC) almeno due volte l'anno associato alla valutazione clinica e dei markers tumorali sierici.
- Nei pazienti a basso rischio, invece, è sufficiente effettuare lo stesso tipo di esami ogni 6-12 mesi.

La diffusione dell'IPMN all'interno del restante parenchima dopo intervento è comune, mentre il rischio di sviluppare un PDAC concomitante dopo resezione parziale a 5 e 10 anni risulta del 4,5% e 5,9% rispettivamente.

I fattori maggiormente correlati con la progressione nel pancreas rimanente sono: il riscontro di displasia ad alto grado all'istologico definitivo, margini positivi e una storia familiare di PDAC.

Infine, la durata del follow-up deve continuare finché il paziente risulta fit for surgery. Questo perché il rischio di sviluppare un PDAC non diminuisce nel tempo²⁰.

2.2 LINEE GUIDA EUROPEE

Le linee guida Europee per le neoplasie cistiche pancreatiche sono state redatte per la prima volta nel 2012 da parte di un Consensus di esperti europei in questo ambito. A distanza di sei anni, nel 2018, sono state rivisitate e aggiornate da parte dell'European Study Group on Cystic Tumours of the pancreas (Figura 25), risultando piuttosto allineate alle linee guida internazionali.

Come per le linee guida internazionali, le tecniche di imaging tomografiche risultano essere le più affidabili per l'identificazione delle lesioni cistiche pancreatiche. In particolare re la CW-RM appare la più adatta a valutare il sistema duttale pancreatico. La TC andrebbe preferita in alcune condizioni specifiche: presenza di calcificazioni, sospetto di invasività e/o coinvolgimento vascolare, in caso di recidiva seguente la resezione.

L'utilizzo dell'EUS in associazione alla FNA è indicato in casi selezionati in cui si sospettano caratteristiche di malignità come noduli murali o setti. In questi casi è utile la valutazione con mezzo di contrasto. L'analisi del fluido cistico andrebbe performato per differenziare una lesione sierosa da una mucinosa utilizzando il dosaggio del CEA, di kras, di GNAS. Utile può essere l'esame citologico sull'aspirato ma non il brushing cellulare che è sconsigliato. Per ottenere un livello di accuratezza più elevato, l'EUS deve sempre essere eseguita insieme alla FNA.

L'ERCP andrebbe utilizzata solo in casi selezionati per valutare l'estensione delle IPMN-MD.

I fattori clinico-morfologici fortemente correlati alla progressione neoplastica sono rappresentati da:

- Ittero
- Massa solida o nodulo murale captante maggiore di 5 mm

- Citologia positiva
- Diametro del dotto pancreatico principale maggiore di 10 mm

In questi casi l'indicazione chirurgica è assoluta per ogni paziente fit for surgery.

Altri fattori associati alla displasia ad alto grado o all'evoluzione maligna rappresentano una indicazione relativa alla chirurgia:

- Diametro del dotto pancreatico principale compreso tra 5 e 9,9 mm
- Tasso di crescita cistico maggiore di 5 mm in due anni
- Livelli sierici di CA 19-9 aumentati
- Noduli murali captanti inferiori a 5 mm
- Diametro della cisti maggiore di 40 mm.

Fondamentalmente c'è una stretta similitudine tra questi fattori e gli High Risk Stigmata e le Worrisome Features. La differenza principale è riferibile al cut-off di 40 posto per il diametro cistico rispetto a quello di 30 mm delle IAP.

La scelta di dirigere il paziente verso la chirurgia dipende da questi fattori. I primi pongono indicazione assoluta alla chirurgia, mentre i secondi rappresentano un'indicazione relativa.

In caso di indicazione relativa è necessario valutare le condizioni cliniche del paziente. I pazienti con una o più indicazioni relative che sono privi di comorbilità rilevanti vanno indirizzati alla chirurgia. La chirurgia è fortemente consigliata anche per i pazienti con comorbilità rilevanti ma almeno due indicazioni relative.

In caso di pazienti con comorbilità rilevanti e una sola indicazione relativa è proposto, invece, uno stretto follow up con valutazione semestrale mediante esame clinico, dosaggio del CA 19-9 sierico e studio di imaging quale CW-RM o EUS.

La mancanza dei fattori di rischio esclude la chirurgia e inserisce il paziente in un programma di follow-up, mentre i soggetti non fit for surgery vengono esclusi non solo dalla chirurgia ma anche dal follow-up.

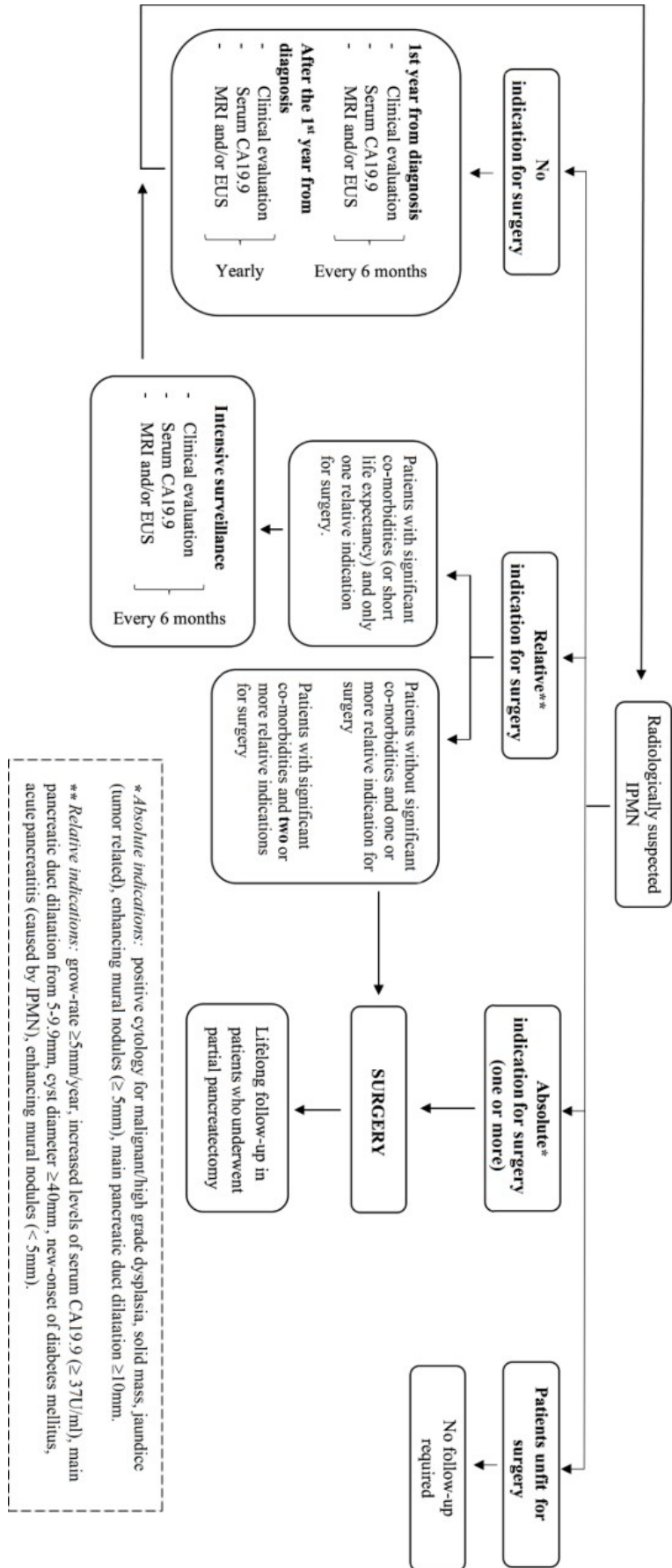
Dal momento che le IPMN-MD e Mixed Type presentano per definizione una dilatazione del Wirsung, vengono trattate in modo aggressivo tramite intervento in tutti i soggetti candidabili. Al contrario, le IPMN-BD devono presentare almeno un'indicazione relativa per poter essere presa in considerazione la chirurgia.

Per i pazienti non fit for surgery possono essere utilizzate tecniche di ablazione endoscopica solo in corso di trials clinici con pazienti selezionati, mentre non è indicato il loro utilizzo al di fuori degli stessi.

Un'altra differenza con le IAP è il non utilizzo routinario dell'EUS-FNA in caso di fattore di indicazione relativa.

L'intervento più indicato in caso di coinvolgimento diffuso del dotto pancreatico principale è la DCP con sezione congelata per l'analisi istologica in estemporanea. In caso di evidenza di nodulo murale all'interno del dotto è invece indicata la pancreatectomia totale per il rischio di progressione.

Figura 25 - Algoritmo delle linee guida europee per la gestione delle IPMN.



Secondo alcuni autori, invece, sarebbe preferibile effettuare una pancreasectomia totale in tutti i casi di dilatazione diffusa del Wirsung, mentre per altri questo intervento sarebbe da riservare ai pazienti con storia familiare di PDAC. Per trovare un consenso sulla tecnica più adeguata, potrebbe diventare dirimente l'utilizzo della pancreatoscopia, al fine di valutare l'effettivo coinvolgimento duttale.

Per le IPMN-BD, ugualmente, sono indicate le resezioni classiche con linfadenctomia standard. Le Parenchyma-sparing pancreatectomy (PSP) non sono indicate e possono essere performate unicamente in pazienti strettamente selezionati.

Anche per le linee guida europee, le IPMN-BD multifocali vanno considerate come singole lesioni alla stessa maniera delle IAP.

La valutazione dei margini in estemporanea su trancia congelata deve essere eseguita routinariamente sebbene sia controverso il suo reale impatto. In caso di: positività dei margini per carcinoma, è necessario allargare la resezione; positività dei margini per displasia ad alto grado, è consigliato allargare la resezione; positività dei margini per displasia a basso grado, è consigliato non allargare la resezione.

Il follow up è fortemente suggerito primariamente per i portatori di IPMN senza indicazioni alla chirurgia. Consiste in una valutazione mediante CW-RM e/o EUS, un esame clinico e il dosaggio sierico del CA 19 -9 semestrali per il primo anno e annuali dal secondo in poi.

La stessa sorveglianza semestrale è imposta ai pazienti con comorbidità rilevanti e una sola indicazione relativa alla chirurgia.

I pazienti operati per IPMN dovrebbero essere seguiti finché risultano essere fit for surgery a causa del rischio neoplastico che non si riduce. Se all'IPMN è associata una componente invasiva, il follow up deve essere condotto come per il PDAC. Se l'IPMN è Main Duct o presenta una displasia ad alto grado, i controlli vanno effettuati ogni 6 mesi per i primi due anni e ogni anno successivamente. Se invece l'IPMN presenta una displasia a basso grado o residua del tessuto displasico a basso grado nel parenchima, il follow up corrisponde a quello dei pazienti non resecati.

Per quanto riguarda la terapia adiuvante sistemica, è indicata per IPMN invasive con coinvolgimento linfonodale¹⁰³.

2.3 LINEE GUIDA DELL'AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION (AGA)

Le linee guida americane sono state promulgate dall'American Gastroenterological Association nel 2015 (Figura 26) per indicare la corretta gestione dei tumori cistici pancreatici e presentano delle differenze significative rispetto alle IAP e alle linee guida europee, in quanto escludono dalle indicazioni le lesioni sintomatiche e le IPMN-MD senza coinvolgimento dei dotti secondari (di fatto vengono incluse le IPMN Mixed Type), in quanto per queste lesioni esisterebbe già un consenso internazionale a favore dell'approccio chirurgico in rima istanza. Al contrario, le decisioni che riguardano le altre lesioni cistiche rappresentano una sfida più impegnativa e con meno certezze.

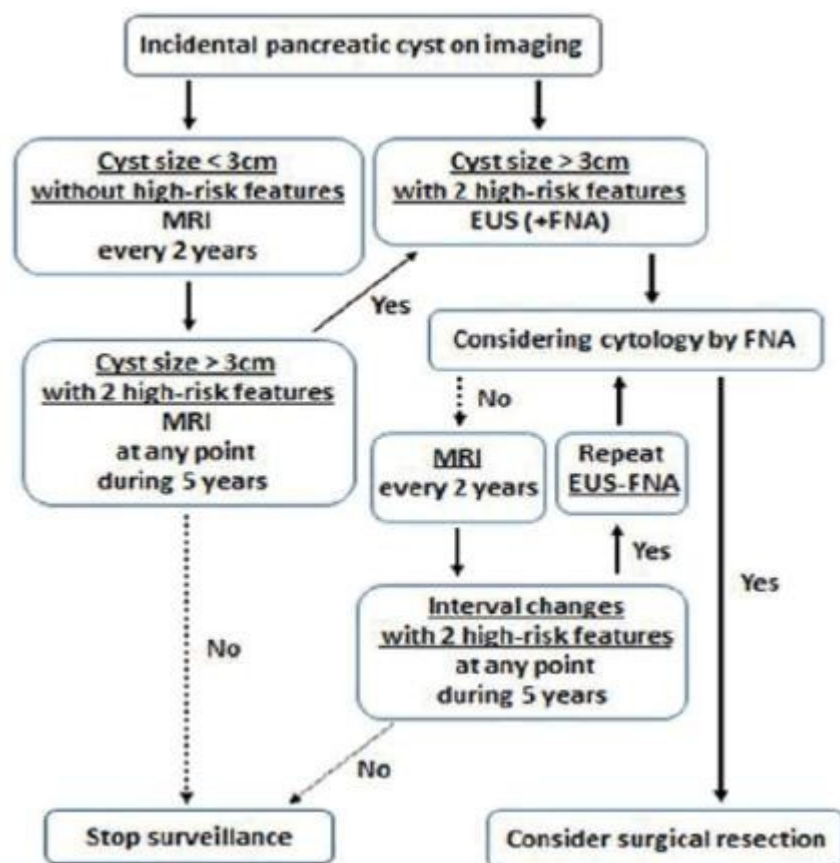


Figura 26 - Algoritmo per la gestione delle IPMN dell'American Gastroenterological Association del 2015.

La stratificazione del rischio avviene in base alle caratteristiche cliniche del paziente e anatomo-morfologiche della lesione. I soggetti con lesione cistica inferiore ai 30 mm senza dilatazione del dotto pancreatico principale o nodulo murale devono entrare in un protocollo di sorveglianza con l'esecuzione di CW-RM entro un anno e successivamente ogni due. Se in cinque anni la lesione rimane stabile o il paziente non è più candidabile alla chirurgia, va

interrotto il follow-up. Si tratta di un atteggiamento opposto rispetto alle altre linee guida in cui la sorveglianza va condotta fino a che il paziente rimane fit for surgery.

I pazienti che invece sono affetti da IPMN con almeno due “High Risk Features”, quali diametro cistico maggiore di 30 mm, dotto pancreatico principale dilatato o presenza di componente solida, devono essere sottoposti a EUS-FNA. Se l’esame risulta negativo, il soggetto intraprende un follow up identico al primo caso descritto.

Lo sviluppo di High Risk Features in corso di sorveglianza suggerisce la necessità di ulteriore valutazione mediante EUS-FNA ma non pone indicazione per l’intervento diretto.

La chirurgia è la scelta assoluta in pochi casi selezionati, a differenza delle IAP. In particolare, è necessario che il paziente presenti il dotto pancreatico principale dilatato associato a una componente solida. Questi elementi devono essere valutati all’EUS che può confermare e/o aggiungere ulteriori elementi di rischio. Di questi la citologia positiva costituisce il singolo fattore maggiormente correlato alla malignità. È evidente che la chirurgia rappresenta un’opzione utilizzata molto più limitatamente rispetto alle altre linee guida.

L’unica forte raccomandazione presente è la necessità di eseguire l’intervento in un centro altamente specializzato nella chirurgia pancreatico.

Anche il follow-up post-chirurgico è fortemente limitato rispetto alle IAP. In caso di resezione di una lesione cistica cancerizzata o con displasia ad alto grado, è suggerito un controllo ogni due anni tramite CW-RM, mentre se la lesione presenta una displasia a basso grado non è necessario alcun protocollo di sorveglianza. Tutto questo si scontra con le evidenze delle altre linee guida in cui il rischio di progressione e di recidiva delle IPMN non si riduce nel tempo.

È importante sottolineare che tutte le raccomandazioni presentano un’evidenza di qualità molto bassa e risultano quasi sempre raccomandazioni condizionali, per cui vige una maggiore libertà di gestione in confronto alle IAP¹⁰⁴.

2.5 LINEE GUIDA ITALIANE

La gestione delle IPMN e delle altre lesioni cistiche viene descritta dalle linee guida italiane attraverso l’Italian Guidelines Consensus pubblicato grazie alla collaborazione dell’AIGO (Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists) e dell’AISP (Italian Association for the Study of the Pancreas).

Per tutte le lesioni cistiche neoplastiche rilevate è necessario un approfondimento diagnostico.

In caso di cisti sintomatiche (dolore addominale, nausea, vomito, calo ponderale dovuto all'insufficienza esocrina con steatorrea, anoressia, diabete di recente insorgenza o peggioramento di un diabete preesistente, ittero ostruttivo e massa palpabile), bisogna utilizzare tecniche di imaging ad alta risoluzione, delle quali la prima scelta è costituita dalla CW-RM. Il riscontro di lesioni sintomatiche rappresenta già un'indicazione assoluta alla chirurgia, e non sarebbe necessario alcun ulteriore studio.

Le neoplasie cistiche asintomatiche riscontrate occasionalmente devono essere caratterizzate tramite CW-RM, tenendo conto anche dei livelli sierici di CA 19-9, della glicemia e della storia familiare positiva per PDAC e per sindrome di Von Hippel-Lindau.

Se attraverso la valutazione all'imaging emergono:

- una componente solida captante intracistica
- una dilatazione del dotto pancreatico principale maggiore di 10 mm

è fortemente indicata la chirurgia.

Se invece vengono riscontrate altre caratteristiche morfologiche di sospetto o la diagnosi radiologica appare incerta, è necessaria la valutazione tramite EUS-FNA. Queste caratteristiche sono:

- diametro cistico maggiore o uguale a 30 mm
- ispessimento e captazione del mezzo di contrasto delle pareti cistiche
- dotto pancreatico principale dal diametro compreso tra 5 mm e 9 mm
- nodulo murale non captante
- brusco cambio di diametro del Wirsung con atrofia del parenchima distale.

In seguito a valutazione con EUS-FNA, se il contenuto cistico appare mucinoso è indicata la chirurgia. Risultano, quindi, linee guida più aggressive rispetto a tutte le altre sinora descritte. È sufficiente confermare la diagnosi di IPMN (data dalla componente mucinosa) con anche una sola caratteristica sospetta per indirizzare alla chirurgia. Di fatto è indicata la chirurgia per tutte le IPMN-MD e Mixed Type.

L'indicazione chirurgica viene anche riservata ai pazienti con lesione mucinosa asintomatica con storia familiare di PDAC (almeno due familiari di primo grado affetti) e consigliata, sempre in caso di lesione mucinosa asintomatica, tenendo conto di alcune caratteristiche (giovane età, livelli sierici di CA 19-9 aumentati, possibilità di performare una Parenchyma Sparing Resection).

Se non è indicata la chirurgia, il paziente viene seguito tramite protocollo di screening (Tabella 4), che si basa sulla valutazione morfologica tramite CW-RM, esame clinico e dosaggio del CA 19-9. La stratificazione per definire l'intervallo di tempo dipende dalla morfologia cistica e dalle condizioni del paziente. Seguendo il diametro cistico l'intervallo sarà:

- di 12 mesi per le cisti inferiori ai 10 mm
- di 6 – 12 mesi per le cisti comprese tra 10 mm e 20 mm
- di 3 – 6 mesi per le cisti maggiori di 20 mm.

A seguito della stabilità morfologica, dopo due anni l'intervallo di tempo può essere aumentato rispettivamente a 24, 18, e 12 mesi. In caso di comparsa di modificazioni o caratteristiche sospette è consigliata l'EUS-FNA.

Type of cystic lesion	Follow-up	
SCN	Yearly imaging	If no growth occurs for 3 years, consider to stop the follow-up
MCN and main duct IPMN	Resection and no specific follow up recommendations	
Branch duct IPMN	Diameter less than 10 mm	Every 12 months
	Diameter 10–20 mm	Every 6–12 months
	Diameter greater than 20 mm	Every 3–6 months
	If after two years from initial diagnosis the branch duct IPMN is stable, follow-up timing can be modified as follows:	
	Diameter less than 10 mm	Every 24 months
	Diameter 10–20 mm	Every 18 months
	Diameter greater than 20 mm	Every 12 months

Tabella 4 - Intervalli di tempo del follow-up stratificati in base al diametro della lesione cistica.

Il ruolo degli esami sierici, considerati isolatamente in corso del processo di valutazione diagnostica e follow up, non sembra modificare l'algoritmo procedurale. L'iperglicemia e l'iperbilirubinemia isolate non hanno una correlazione con la progressione verso la malignità, ma l'ittero ostruttivo e il diabete di recente insorgenza o il peggioramento di un diabete preesistente possono anche comportare un'indicazione assoluta alla chirurgia. I livelli sierici

di CA 19-9 aumentati correlano con la progressione neoplastica ma la loro negatività non esclude una neoplasia maligna.

Per quanto riguarda le tecniche di imaging, la CW-RM e la MDCT rappresentano gli esami di primo livello grazie alla loro accuratezza. La 18FDG-PET può essere utilizzata come esame di secondo livello, in caso di sospetto di lesione maligna, se le altre tecniche di imaging non sono risolutive. L'ecografia con mezzo di contrasto ha la stessa accuratezza di TC e RM se la lesione risulta visibile.

Il ruolo delle singole tecniche di imaging dipende dalle dimensioni della lesione cistica:

- 1) lesioni inferiori ai 10 mm visibili all'ECO vanno valutate tramite questa metodica alternata a CW-RM finché non compare una modifica dimensionale. In questi casi è necessario approfondire con iniezione del mezzo di contrasto o mediante CW-RM ricercando caratteristiche di sospetto. Se la CW-RM identifica ulteriori cisti, è necessario proseguire il follow up tramite questa metodica.
- 2) Lesioni inferiori ai 10 mm non visibili all'ECO necessitano di valutazione tramite CW-RM.
- 3) Lesioni maggiori di 10 mm visibili all'ECO vanno gestite come nel caso 1.
- 4) Lesioni maggiori di 10 mm non visibili all'ECO necessitano di valutazione tramite CW-RM o MDCT (controindicata, in caso di follow up stretto, in pazienti anziani o con insufficienza renale).
- 5) Lesioni multiple necessitano di studio mediante CW-RM.

Il ruolo dell'EUS-FNA, anche mediante mezzo di contrasto e associata, è riservato all'approfondimento diagnostico in caso di caratteristiche di sospetto, per la diagnosi differenziale tra le varie neoplasie cistiche e in caso di fallimento delle altre metodiche.

L'utilizzo dell'ERCP è limitato unicamente ai casi in cui, per migliorare la caratterizzazione della lesione, si ritengano necessari la visualizzazione della papilla, la pancreatoscopia e l'ecografia intraduttale (IUS).

I livelli di CEA del fluido cistico sono utili per differenziare le lesioni mucinose da quelle sierose. Elevati livelli di amilasi correlano con la connessione attraverso il sistema duttale (IPMN). Il dosaggio del CA 19-9 è utile nella diagnosi differenziale se i livelli di CEA non sono stati determinati. Per cui questi tre dosaggi sarebbero gli unici da valutare in seguito ad aspirazione. Il riscontro citologico di positività per displasia ad alto grado o carcinoma è il miglior marker

di malignità, mentre tra le valutazioni molecolari, la ricerca di GNAS permette la diagnosi differenziale tra IPMN e TCM¹⁰⁸

L'incertezza sul comportamento degli IPMN e la presenza di numerose linee guida ha dato origine nel 2014 ad un protocollo di studio riguardante la sorveglianza delle lesioni cistiche del pancreas (intese come IPMN) e denominato PACYFIC Study, su cui si basa il progetto della presente tesi di dottorato.

PARTE SPECIFICA. STUDIO PANCREATIC CYSTIC FOLLOW-UP, AN INTERNATIONAL COLLABORATION (PACYFIC STUDY). VALUTAZIONE PROSPETTICA DELLA SORVEGLIANZA DELLE CISTI PANCREATICHE BASATO SULLA CONSENSUS EUROPEA SUI TUMORI CISTICI DEL PANCREAS.

4 OBIETTIVI

OBIETTIVO PRIMARIO

L'obiettivo primario era quello di stabilire l'impatto di un programma di sorveglianza dedicato sulla popolazione di pazienti con IPMN del pancreas, in termini di pazienti arruolati e di pazienti con indicazione chirurgica.

OBIETTIVI SECONDARI

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

5 MATERIALI E METODI

Lo studio su cui si è basata la raccolta dei dati è uno studio di tipo prospettico, di coorte, multicentrico, internazionale. Il centro coordinatore a livello internazionale è il dipartimento di gastroenterologia ed epatologia del centro medico universitario Erasmus di Rotterdam, Paesi Bassi. La durata totale prevista per lo studio è di dieci anni. I pazienti con IPMN che richiede sorveglianza o trattamento chirurgico sono stati inclusi a partire da giugno 2014 e lo saranno fino a dicembre 2023. Il follow-up continuerà fino al luglio del 2024.

Lo studio ha incluso gli individui con una IPMN, di nuova o pregressa diagnosi, che giustifichi una sorveglianza o il trattamento chirurgico. Generalmente, le cisti asintomatiche vengono rilevate casualmente, attraverso esami di imaging eseguiti per altre indicazioni.

I criteri di inclusione sono i seguenti:

- Individui con una IPMN (di nuova o pregressa diagnosi)
- La cisti è meritevole di sorveglianza, a giudizio del clinico

- Età > 18 anni
- Consenso informato

Criteri di esclusione:

- Storia di pancreatite cronica
- Sospetta pseudocisti (cisti semplice e sottile che si sviluppa nel corso di pancreatite acuta necrotizzante, come documentato da esami di imaging sequenziali)
- Sospetto cistoadenoma sieroso (lesione tipicamente microcistica con contorni lobulati, cicatrice centrale calcificata e livelli di CEA nel liquido della cisti < 5 ng/ml)
- Malattia di Von Hippel-Lindau
- Aspettativa di vita limitata (< 2 anni)

L'obiettivo del work-up diagnostico incluso nel protocollo era di caratterizzare le cisti ed escluderne la malignità. Questo work-up deve aver avuto luogo non più di 6 mesi prima dell'inclusione nello studio. Era necessario eseguire sempre uno studio di imaging di secondo livello, sia esso una tomografia computerizzata (TC) o una risonanza magnetica (CWRM). Basandosi sulla dichiarazione di consenso, la CWRM è la tecnica d'imaging che da preferirsi. Nelle cisti di nuova diagnosi (meno di 6 mesi dall'arruolamento) doveva essere eseguita la determinazione del Ca 19.9.

La sorveglianza delle lesioni cistiche del pancreas si è svolta presso il nostro ambulatorio divisionale dedicato alla patologia pancreaticca. La strategia di sorveglianza consigliata si basa sulla dichiarazione di consenso e consiste in studi di imaging (CWRM o EUS) ogni 6-12 mesi e determinazione del CA 19.9 sierico (Figura 27).

Durante il follow-up, i medici della U.O. Chirurgia Generale Pancreas/Apparato Endocrino Prof. Riccardo Casadei hanno gestito il paziente e il processo decisionale. Se i parametri di follow-up avessero subito un cambiamento durante il follow-up, la decisione per ulteriori esami diagnostici di approfondimento, per un intervento chirurgico o per un programma di follow-up intensificato sarebbe stata a discrezione dei medici dell'U.O. sopracitata, in accordo con il Team Multidisciplinare dedicato alla patologia pancreaticca.

Per ogni paziente arruolato è stata compilata una scheda raccolta dati (CRF) comprendente le caratteristiche della cisti, la scelta e l'esito degli studi di imaging, le condizioni cliniche del paziente.

Sono stati registrati tutti gli eventi correlati alla cisti (cioè cambiamenti nei parametri di follow-up o nella strategia, ulteriori studi di imaging, raggiungimento di un'indicazione alla resezione della cisti, la decisione a favore o contro il trattamento chirurgico con relative motivazioni, tipo di procedure chirurgiche, complicanze della chirurgia, esito dell'esame anatomo-patologico).

Tutti i dati relativi ai pazienti arruolati sono stati raccolti in un database prospettico approvato, così come lo studio, dal Comitato Etico Indipendente dell'Ospedale S.Orsola-Malpighi e previo consenso informato del paziente stesso.

I dati raccolti sono stati: età al momento della diagnosi, sesso, comorbidità (intese come patologie cardiovascolari, metaboliche o respiratorie tali da determinare un'insufficienza d'organo anche lieve), presenza di sintomi legati alla lesione cistica pancreatico (ittero o pancreatite), primo esame strumentale effettuato, tipo e numero di esami strumentali necessari alla caratterizzazione della lesione cistica, dimensione e numero delle lesioni, caratteristiche morfologiche delle lesioni (setti, gettoni, calcificazioni e dilatazione del Wirsung), diagnosi radiologica presunta.

Il follow-up prevede esami ad intervalli di un anno, ad eccezione delle cisti di nuova diagnosi con diametro ≥ 1 cm, per le quali sono raccomandati intervalli di 6 mesi durante il primo anno. Sulla base della dichiarazione di consenso, la sorveglianza della cisti verrà eseguita con CWRM. L'EUS servirà come alternativa, in base alle preferenze del clinico. Il protocollo consente gli switch di modalità di follow-up.

In caso di cambiamenti significativi veniva posta indicazione ad approfondimenti o a trattamento chirurgico. In Tabella 5 sono elencati i criteri utilizzati per stabilire l'indicazione chirurgica e i fattori di rischio assoluti e relativi associati ad essa. In Tabella 6 gli interventi chirurgici eseguiti in caso di presenza di indicazione.

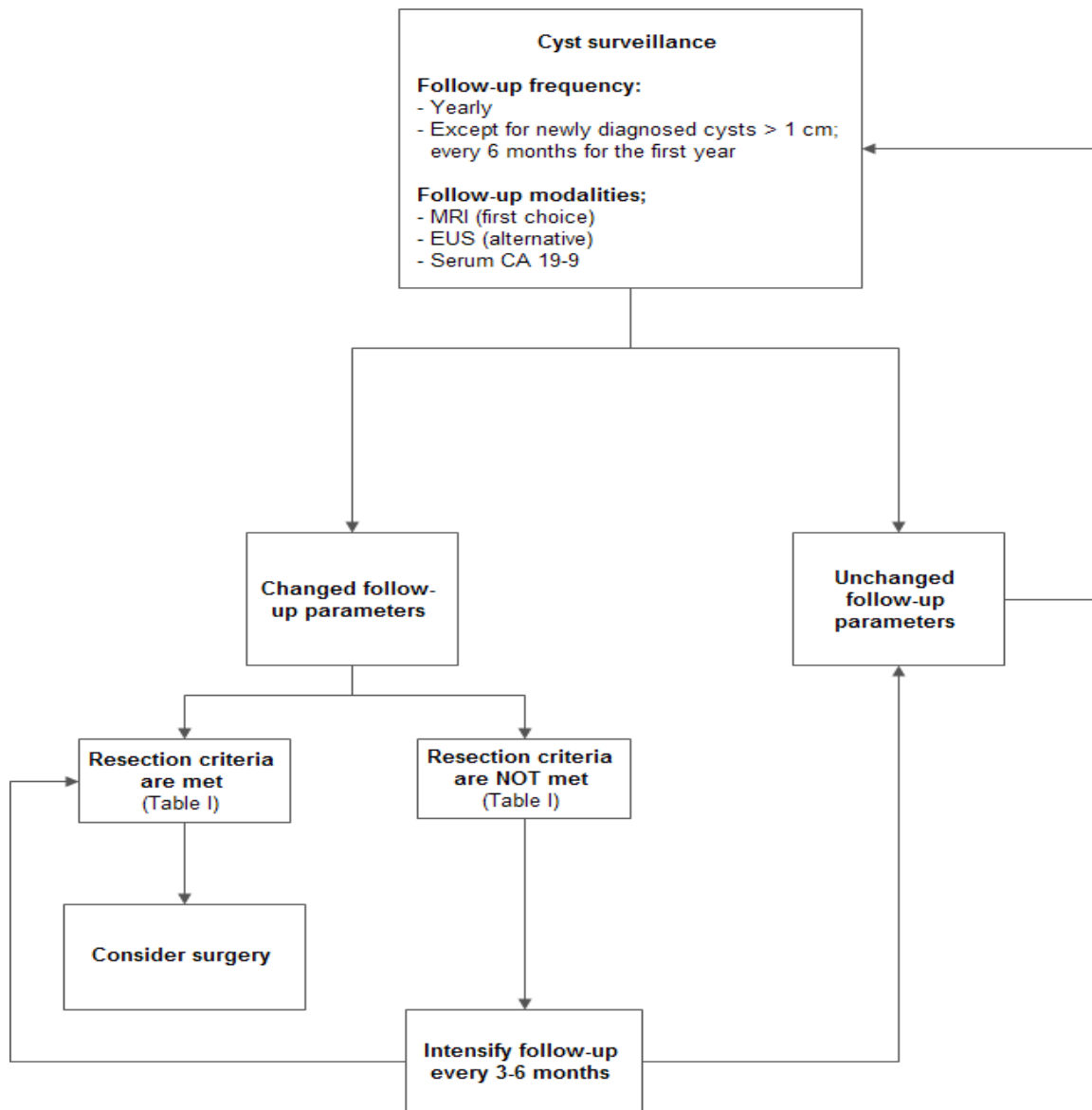


Figura 27 Flow chart della sorveglianza delle cisti pancreatiche, basato sulle raccomandazioni della dichiarazione di consenso del gruppo di studio europeo sui tumori cistici del pancreas.

<ul style="list-style-type: none"> - 1. Cysts ≥ 4 cm in size - 2. Cysts diagnosed as Main-duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (MD-IPMN)), - 3. Presence of risk factors* for malignancy (one or more) 		
* Risk factors	Absolute criteria	Relative criteria
Cyst related	<ul style="list-style-type: none"> - Mural nodules - Dilatation Main Pancreatic Duct (MPD) >6 mm - Eggshell calcifications 	<ul style="list-style-type: none"> - Significant growth
Patient related	<ul style="list-style-type: none"> - Jaundice - Acute pancreatitis - Diabetes 	<ul style="list-style-type: none"> - Increased serum CA 19.9 - Epigastric pain - Weight loss

Tabella 5 - Criteri di resezione, come raccomandato nella dichiarazione di consenso del gruppo di studio europeo sui tumori cistici del pancreas.

Surgical procedure
Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy or classic Whipple procedure
Distal pancreatectomy with/without splenectomy
Total pancreatectomy (with or without pylorus preservation)
Atypical resections

Tabella 6 - Tipo di procedura chirurgica.

La coorte di pazienti arruolati all'interno dello studio è stata successivamente confrontata con la coorte di pazienti già presenti in follow-up e facenti parte di un database retrospettivo mantenuto prospetticamente includente pazienti con diagnosi di IPMN (operati e sottoposti a follow-up clinico strumentale) dal 2006 ad oggi. Il confronto è stato eseguito per gli obiettivi primari e secondari.

ANALISI STATISTICA

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

Per il calcolo della sopravvivenza stimata e la costruzione delle relative curve è stato utilizzato il metodo di Kaplan-Meier. L'analisi multivariata sulle sopravvivenze e il calcolo delle HR (Hazard Ratio) è stato eseguito mediante la regressione di Cox.

Un valore di P a due code inferiore a 0.05 è stato considerato statisticamente significativo. Per l'analisi è stata utilizzato STATA 14 per Windows su personal computer.

6 RISULTATI

CAMPIONE IN STUDIO

Le caratteristiche del campione in studio sono riportate nella Tabella 7. Di questo campione fanno parte i pazienti arruolati durante il periodo di durata del presente dottorato, durante il quale l'arruolamento ha subito un rallentamento importante, legato alla ben nota pandemia. I pazienti arruolati che ammontano a 75 pazienti totali, pari al 14.5% della coorte PACYFIC e che vanno ad assommarsi ai pazienti precedentemente arruolati dall'inizio dello studio, i quali verranno confrontati con la coorte storica della nostra U.O.

Il totale di pazienti arruolati nel periodo 2014-2022 è stata di 516 pazienti (Periodo A), rispetto al periodo precedente che presentava una popolazione totale di 332 pazienti (Periodo B). L'età mediana del campione era di 70 anni con un IQR di 61.4-75.7. Vi erano 324 pazienti di sesso femminile (62.8 %) e 192 di sesso maschile (37.2%). La maggior parte dei pazienti presentava comorbidità, in totale 421 pazienti pari al 81.6%; di questi, 90 pazienti, pari al 17.4% presentavano un Diabete tipo II. Il Charlson Comorbidity Index mediano per l'intera popolazione era di 3 (2-5 IQR). La maggior parte delle lesioni si presentava in maniera incidentale, con un tasso di sintomi pari al 14.5% (75 pazienti totali), tra questi solo 21 (pari al

4.1% presentavano sintomi legati ad una pancreatite acuta e solo 1 paziente (0,4%) aveva presentato ittero al momento della diagnosi.

La maggioranza dei pazienti era stata sottoposta ad indagini diagnostiche di secondo livello, come da protocollo stabilito: 278 (53.9%) di pazienti sottoposti a TC con mezzo di contrasto dell'addome; 410 (79.5%) di pazienti sottoposti a CW-RM. Un approfondimento mediante EUS era stato eseguito nel 20.2% di casi, pari a 104 pazienti e tra questi 58 erano stati sottoposti a prelievo bioptico mediante FNB (11.2%). IL Ca 19.9 medio della popolazione generale era di 16.9 U/mL (SD pari a 100.9). Il 50% dei pazienti presentava una lesione multifocale. La diagnosi radiologica presunta risultava essere di IPMN tipo I in 17 casi (3.3%) e IPMN tipo III in 31 casi (6.0%), la restante parte di pazienti pari a 468 aveva ricevuto una diagnosi radiologica presunta di IPMN tipo II. La dimensione mediana delle lesioni era di 12 (8-19 IQR), le dimensioni medie del Wirsung nella popolazione in studio era di 3.3 (SD 2.2) con 78 pazienti (15.1%) che presentavano dilatazione del dotto stesso. Un totale di 58 pazienti, pari all'11.2%, presentava una cisti con setti ispessiti. In 13 pazienti vi era la presenza di gettoni solidi intralesionali (2.5%). In generale 144 pazienti presentavano criteri relativi per la resezione chirurgica (27.9%), mentre 30 pazienti presentavano criteri assoluti (5.8%). Indicazione chirurgica alla resezione delle cisti era stata posta in 53 pazienti pari al 10.3%, ma solo 41 di essi pari al 7.9% erano stati sottoposti ad intervento chirurgico.

In caso di intervento chirurgico le procedure chirurgiche erano così suddivise: 13 pazienti sono stati sottoposti a Duodenocefalopancreasectomia (31.7%), 13 pazienti a pancreasectomia sinistra con o senza conservazione della milza (31.7%) e 15 pazienti sono stati sottoposti a pancreasectomia totale (36.6 %).

All'esame istologico definitivo 4 pazienti presentavano un IPMN con displasia lieve o moderata, pari al 9.8%, mentre i restanti 37 presentavano displasia ad alto grado/Ca in situ o adenocarcinoma invasivo (91.2%).

Il follow-up mediano della popolazione totale era di 49.9 mesi con un IQR di 17.8-85.4. Nel gruppo di pazienti sottoposti a controlli strumentali, il follow-up mediano complessivo risultava essere 45.4 (IQR 15.9-75.4). Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico il follow-up mediano è risultato essere di 36.7 mesi (14.9-69.7 IQR).

I pazienti totali deceduti erano 22 di cui 4 per malattia, pari rispettivamente al 4.3% e 0.1% del totale, rispettivamente.

Caratteristiche	Periodo A (N,%; M, SD o Med, IQR)
Età (anni)	70 (61.4 – 75.7)
Sesso	
M	192 (37.2)
F	324 (62.8)
Comorbidità	
No	95 (18.4)
Si	421 (81.6)
Pregresse neoplasie	
No	144 (75.0)
Si	48 (25.0)
Charlson Comorbidity Index	3 (2-5)
Diabete	
No	426 (82.6)
Si	90 (17.4)
Sintomi	
No	441 (85.5)
Si	75 (14.5)
Pancreatite acuta	
No	495 (95.9)
Si	21 (4.1)
Ittero	
No	515 (99.8)
Si	1 (0.2)
Tomografia Computerizzata	
No	238 (46.1)
Si	278 (53.9)
Colangio-Wirsung RM	
No	106 (20.5)
Si	410 (79.5)
EUS	
No	412 (79.8)
Si	104 (20.2)
Fine-needle Biopsy	
No	458 (88.8)
Si	58 (11.2)
Ca 19.9 sierico (U/mL)	16.9 (100.9)
Lesione multifocale	
No	258 (50.0)
Si	258 (50.0)
Diagnosi radiologica presunta	
IPMN tipo I	17 (3.3)
IPMN tipo II	468 (90.7)
IPMN tipo III	31 (6.0)
Dimensioni lesione maggiore (mm)	12 (8-19)
Dimensioni wirsung (mm)	3.3 (2.2)
Dilatazione Wirsung	
No	438 (84.9)
Si	78 (15.1)
Presenza di setti ispessiti	
No	458 (88.8)
Si	58 (11.2)
Presenza di gettoni solidi	
No	503 (97.5)
Si	13 (2.5)

Presenza di Relative Criteria	372 (72.1)
No	144 (27.9)
Si	
Presenza di Absolute Criteria	486 (94.2)
No	30 (5.8)
Si	
Indicazione chirurgica	463 (89.7)
No	53 (10.3)
Si	

Tabella 7 – Campione in studio Periodo di arruolamento 2014-2022

OBIETTIVO PRIMARIO

Il confronto in modello univariato ha mostrato sostanziali differenze tra il periodo B precedente all'inizio del protocollo e periodo A successivo (Tabella 8).

L'inizio del programma di sorveglianza legato al protocollo in studio ha portato ad un incremento del numero di pazienti osservati 516 vs 332 rispettivamente. Le due popolazioni in studio presentavano caratteristiche simili per quanto riguarda età, sesso, presenza di pregresse neoplasie, pazienti diabetici e Charlson Comorbidity Index. Mentre differenza significativa era presente per quanto riguarda la presenza di comorbidità, con la popolazione del Periodo A che presentava un tasso maggiore di comorbidità. 81.6% vs 74.4% (P-value=0.016).

I pazienti con ittero si presentavano maggiormente nel primo periodo 7 vs 1 con un P-value=0.007. La differenza in termini di diagnostica utilizzata era evidente con un tasso di TC addome significativamente più elevato nel Periodo B (71.7%) P-value <0.001, mentre dall'inizio dello studio nel periodo B il tasso di CW-RM, che rappresenta il gold-standard per lo studio delle IPMN, risultava aumentato 79.5% vs 77.1% senza presentare significatività statistica. Nel Periodo B il tasso di pazienti identificati con IPMN tipo II è risultato maggiore e pari a 12.4% a fronte di un 6.0% nel Periodo A (P-value=0.004), questo dato risulta in concordanza con un riscontro di maggior dilatazione del Wirsung e dimensioni dello stesso nel periodo B stesso (21.4 %, P-value=0.021 e 3.7, Pvalue=0.008, rispettivamente).

Tutto ciò a fronte di un calo nel numero di pazienti inviati a trattamento chirurgico 41 vs 72, P-value<0.001, legato da un lato al tasso minore di IPMN tipo III identificati e contestualmente al netto aumento di lesioni incidentali che nella maggior parte dei casi sono IPMN tipo II.

Caratteristiche	N(%), Mediana (IQR) o Media e (SD)		P-value
	Periodo A N=516	Periodo B N=332	
Età (anni)	70 (61.4 – 75.7)	69.4 (61.5 - 74.9)	0.676
Sesso			0.515
M	192 (37.2)	201 (60.5)	
F	324 (62.8)	131 (39.5)	
Comorbidità			0.016
No	95 (18.4)	85 (25.6)	
Si	421 (81.6)	247 (74.4)	
Pregresse neoplasie			0.536
No	144 (75.0)	231 (69.6)	
Si	48 (25.0)	101 (30.4)	
Charlson Comorbidity Index	3 (2-5)	4 (2-5)	0.165
Diabete			0.854
No	426 (82.6)	272 (81.9)	
Si	90 (17.4)	60 (18.1)	
Sintomi			0.843
No	441 (85.5)	282 (84.9)	
Si	75 (14.5)	50 (15.1)	
Pancreatite acuta			0.402
No	495 (95.9)	314 (94.6)	
Si	21 (4.1)	18 (5.4)	
Ittero			0.007
No	515 (99.8)	325 (97.9)	
Si	1 (0.2)	7 (2.1)	
Tomografia Computerizzata			<0.001
No	238 (46.1)	94 (28.3)	
Si	278 (53.9)	71.7 (238)	
Colangio-Wirsung RM			0.441
No	106 (20.5)	76 (22.9)	
Si	410 (79.5)	256 (77.1)	
EUS			0.015
No	412 (79.8)	241 (72.5)	
Si	104 (20.2)	91 (27.4)	
Fine-needle Biopsy			0.023
No	458 (88.8)	276 (83.1)	
Si	58 (11.2)	56 (16.9)	
Ca 19.9 sierico (U/mL)	16.9 (100.9)	30.9 (178.9)	0.182
Lesione multifocale			0.623
No	258 (50.0)	160 (48.2)	
Si	258 (50.0)	172 (51.18)	
Diagnosi radiologica presunta			0.004
IPMN tipo I	17 (3.3)	7 (2.1)	
IPMN tipo II	468 (90.7)	283 (85.5)	
IPMN tipo III	31 (6.0)	41 (12.4)	
Dimensioni lesione maggiore (mm)	12 (8-19)	18 (11-27)	<0.001
Dimensioni wirsung (mm)	3.3 (2.2)	3.7 (2.1)	0.008
Dilatazione Wirsung			0.021
No	438 (84.9)	261 (78.6)	
Si	78 (15.1)	71 (21.4)	
Presenza di setti ispessiti			<0.001
No	458 (88.8)	226 (68.1)	
Si	58 (11.2)	106 (31.9)	

Presenza di gettoni solidi			
No	503 (97.5)	296 (89.2)	<0.001
Si	13 (2.5)	36 (10.8)	
Presenza di Relative Criteria			
No	372 (72.1)	193 (58.1)	<0.001
Si	144 (27.9)	139 (41.9)	
Presenza di Absolute Criteria			
No	486 (94.2)	303 (91.3)	0.128
Si	30 (5.8)	29 (8.7)	
Indicazione chirurgica			
No	463 (89.7)	260 (78.3)	<0.001
Si	53 (10.3)	72 (21.7)	

Tabella 8 – Analisi univariata degli effetti del programma di sorveglianza introdotto dal protocollo in studio.

Legenda: IQR (interquartile range); SD (standard deviation); EUS (endoscopic ultrasound)

L'analisi multivariata riportata in Tabella 9 evidenzia gli effetti statisticamente indipendenti dell'inizio del protocollo di sorveglianza in studio. Si osserva una probabilità maggiore di osservare cisti di dimensioni minori (OR 0.03, P-value=0.001), identificate in pazienti tendenzialmente più giovani (OR 0.02, P-value=0.049) e con minori comorbidità (OR 0.55, P-value=0.005). Nel periodo A abbiamo inoltre un aumento di rischio di identificare pazienti con criteri assoluti di indicazione chirurgica (OR 1.09, P-value=0.050), verosimilmente legato alla maggior capacità di identificare le lesioni maligne con un work-up diagnostico adeguato.

Fattori	OR (SD)	P-value	95%CI
Età (anni)	0.02 (0.01)	0.049	<0.01-0.04
Sesso	0.09 (0.17)	0.579	0.23-0.42
Comorbidità	0.55 (0.19)	0.005	0.17-0.93
Pregresse neoplasie	0.11 (0.22)	0.631	-0.34-0.51
Charlson Comorbidity Index	0.12 (0.06)	0.052	0.01-0.23
Diabete	0.12 (0.23)	0.590	-0.33-0.58
Sintomi	0.43 (0.27)	0.108	0.09-0.95
Pancreatite acuta	0.25 (0.42)	0.557	-1.08-0.58
Ittero	1.75 (1.01)	0.084	-3.7-0.23
Tomografia Computerizzata	0.49 (0.17)	0.005	0.15-0.82
Colangio-Wirsung RM	0.10 (0.19)	0.610	-0.49-0.29
EUS	0.23 (0.25)	0.343	-0.72-0.25
Fine-needle Biopsy	0.45 (0.35)	0.207	-0.25-1.15
Ca 19.9 sierico (U/mL)	>0.01 (>0.01)	0.827	>0.01-0.01
Lesione multifocale	0.26 (0.16)	0.110	0.058-0.58
Diagnosi radiologica presunta	0.07 (0.33)	0.821	0.58-0.73
Dimensioni lesione maggiore (mm)	0.03 (0.01)	0.001	0.01-0.05
Dimensione Wirsung (mm)	0.03 (0.06)	0.660	-0.15-0.09
Dilatazione Wirsung	0.11 (0.36)	0.772	-0.61-0.83
Presenza di setti ispessiti	0.77 (0.23)	0.001	0.31-1.23
Presenza di gettoni solidi	0.40 (0.45)	0.366	0.31-1.23
Presenza di Relative Criteria	0.34 (0.23)	0.143	0.11-0.80
Presenza di Absolute Criteria	1.09(0.56)	0.050	0.02-2.21
Indicazione chirurgica	1.11(0.36)	0.002	0.40-1.82

Tabella 9 – Analisi multivariata degli effetti del programma di sorveglianza introdotto dal protocollo in studio.
 Legenda: OR (odds ratio); SD (standard deviation); CI (confidence intervals)

OBIETTIVI SECONDARI: L'INDICAZIONE CHIRURGICA

L'analisi univariata dell'intera coorte di pazienti operati ha permesso di individuare numerosi fattori che influenzavano l'indicazione al trattamento chirurgico. (Tabella 10)

I pazienti inviati a trattamento chirurgico presentavano un'età mediana superiore (71.7 vs 69.5 anni, P-value=0.009), erano più spesso diabetici (25.8% vs 15.9%, P-value=0.006) e con sintomi di rischio quali la pancreatite e l'ittero (11.3% vs 3.2%, P-value<0.001 e 5.3% vs 0%, P-value<0.001). Dal punto di vista morfologico i pazienti inviati a chirurgia presentavano lesioni di dimensioni maggiori 30 vs 13 mm, P-value<0.001, dilatazione del Wirsung (60.3% vs 8.3%, P-value<0.001) e presenza di gettoni solidi (35.1% vs 0.7%, P-value<0.001).

Caratteristiche	N(%), Mediana (IQR) o Media e (SD)		P-value
	Follow-up N=697	Chirurgia N=151	
Età (anni)	69.5 (60.5 – 75.0)	71.7 (64.3 – 77.7)	0.003
Sesso			0.009
M	251 (36.1)	72 (47.7)	
F	446 (63.9)	79 (52.3)	
Comorbidità			0.227
No	154 (22.1)	26 (17.2)	
Si	543 (77.9)	125 (82.8)	
Pregresse neoplasie			0.168
No	501 (71.9)	100 (66.2)	
Si	196 (28.1)	51 (33.8)	
Charlson Comorbidity Index	3 (2-5)	4 (3-6)	<0.001
Diabete			0.006
No	586 (84.1)	112 (74.2)	
Si	111 (15.9)	39 (25.8)	
Sintomi			<0.001
No	622 (89.2)	101 (66.9)	
Si	75 (10.8)	50 (33.1)	
Pancreatite acuta			<0.001
No	675 (96.8)	134 (88.8)	
Si	22 (3.2)	17 (11.3)	
Ittero			<0.001
No	697 (100)	143 (94.7)	
Si	0 (0)	8 (5.3)	
Tomografia Computerizzata			<0.001
No	313 (44.9)	19 (12.6)	
Si	384 (55.1)	132 (87.4)	
Colangio-Wirsung RM			<0.001
No	130 (18.6)	52 (34.4)	
Si	567 (81.4)	99 (65.6)	
EUS			<0.001
No	578 (82.9)	75 (49.7)	
Si	119 (17.1)	76 (50.3)	
Fine-needle Biopsy			<0.001
No	643 (92.2)	91 (60.2)	
Si	54 (7.8)	60 (39.8)	
Ca 19.9 sierico (U/mL)	10.7 (53.9)	74.9 (298.3)	0.005
Lesione multifocale			0.005
No	328 (47.1)	90 (59.6)	
Si	369 (52.9)	61 (40.4)	
Diagnosi radiologica presunta			<0.001
IPMN tipo I	6 (0.9)	18 (11.9)	
IPMN tipo II	671 (96.4)	80 (52.9)	
IPMN tipo III	19 (2.7)	53 (35.1)	
Dimensioni lesione maggiore (mm)	13 (8-19)	30 (20-37)	<0.001
Dimensione Wirsung (mm)	2.9 (1.4)	5.9 (3.4)	<0.001
Dilatazione Wirsung (mm)			<0.001
No	639 (91.6)	60 (39.7)	
Si	58 (8.32)	91 (60.3)	
Presenza di setti ispessiti			<0.001
No	617 (88.5)	67 (44.4)	
Si	80 (11.5)	84 (55.6)	

Presenza di gettoni solidi			
No	692 (99.3)	98 (64.9)	<0.001
Si	5 (0.7)	53 (35.1)	
Presenza di Relative Criteria			
No	547 (78.5)	18 (11.9)	<0.001
Si	150 (21.5)	133 (80.1)	
Presenza di Absolute Criteria			
No	693 (99.4)	100 (66.2)	<0.001
Si	4 (0.6)	51 (33.8)	
Periodo diagnosi			
Periodo B	234 (33.6)	98 (64.9)	<0.001
Periodo A	463 (66.4)	53 (35.1)	

Tabella 10 – Analisi univariata dei fattori influenzanti l'indicazione chirurgica.
Legenda: IQR (interquartile range); SD (standard deviation); EUS (endoscopic ultrasound)

L'analisi multivariata (Tabella 11) mostra come fattori predittivi indipendenti la chirurgia la presenza di sintomi (OR 1.01, P-value=0.076), la diagnosi radiologica presunta (OR 1.86, P-value=0.003), la dilatazione del Wirsung (OR 2.5, P-value<0.001), la presenza di setti ispessiti e gettoni solidi (OR 1.4 e 3.06 con P-value<0.001). Così come la presenza di criteri assoluti e relativi all'indicazione chirurgica (OR 1.9 e 3.68 con P-value<0.001).

Fattori	OR (SD)	P-value	95%CI
Età (anni)	0.01 (0.02)	0.671	-0.04-0.06
Sesso	0.04 (0.36)	0.913	-0.74-0.66
Comorbidità	0.16 (0.46)	0.736	0.17-0.93
Pregresse neoplasie	0.57 (0.46)	0.219	-0.34-1.48
Charlson Comorbidity Index	0.10 (0.13)	0.435	-0.15-0.35
Diabete	0.50 (0.48)	0.301	-0.45-1.46
Sintomi	1.01 (0.57)	0.076	0.11-2.14
Pancreatite acuta	1.16 (0.79)	0.146	-0.40-2.72
Ittero	*	*	*
Tomografia Computerizzata	0.69 (0.44)	0.114	0.16-0.1.56
Colangio-Wirsung RM	0.11 (0.46)	0.811	-0.79-1.02
EUS	0.43 (0.45)	0.345	-0.46-1.3
Fine-needle Biopsy	0.02 (0.48)	0.960	-0.92-0.97
Ca 19.9 sierico (U/mL)	>0.01 (>0.01)	0.784	>0.01-0.01
Lesione multifocale	0.40 (0.33)	0.228	-1.07-0.25
Diagnosi radiologica presunta	1.86 (0.63)	0.003	0.62-3.1
Dimensioni lesione maggiore (mm)	0.05 (0.02)	0.005	0.01-0.08
Dimensioni Wirsung (mm)	0.32 (0.15)	0.036	0.2-0.6
Dilatazione Wirsung	2.50 (0.64)	>0.001	1.27-3.8
Presenza di setti ispessiti	1.40 (0.38)	>0.001	0.63-2.16
Presenza di gettoni solidi	3.06 (0.67)	>0.001	1.75-4.38
Presenza di Relative Criteria	1.90 (0.45)	>0.001	1.02-2.78
Presenza di Absolute Criteria	3.68 (0.89)	>0.001	1.94-5.44
Periodo di diagnosi	1.55(0.36)	>0.001	0.86-2.25

Tabella 11 – Analisi multivariata dei fattori influenzanti l'indicazione chirurgica
Legenda: OR (odds ratio); SD (standard deviation); CI (confidence intervals), * valore non calcolato

OBIETTIVI SECONDARI: LA CAPACITA' DI IDENTIFICARE LESIONI MALIGNI

L'analisi condotta sul gruppo di pazienti operati ha mostrato un certo grado di concordanza tra la capacità di inviare a chirurgia pazienti con lesioni sospette come maligne e la diagnosi effettiva di malignità, con un tasso molto più elevato di concordanza nel periodo di introduzione del protocollo di sorveglianza in studio, pari al 90.2%, P-value=0.031 (Tabella 12).

Caratteristiche	N(%)	
	Periodo A N=41	Periodo B N=72
Displasia lieve/moderata	4(9.8)	20 (27.8)
Ca in situ/invasivo	37 (90.2)	52 (72.2)
P-value	0.031	

Tabella 12 – Concordanza nei due periodi di pazienti inviati a chirurgia e diagnosi effettiva di lesione maligna
Legenda: OR (odds ratio); SD (standard deviation); CI (confidence intervals)

L'analisi univariata dei fattori influenzanti la presenza di lesione maligna ha mostrato la presenza di lesioni maligne in pazienti più anziani (70.5 vs 65.1 anni, P-value=0.049), pazienti con Ca 19.9 più elevato 85.3 vs 20.4 U/mL, P-value=0.017. Dal punto di vista morfologico pazienti con diagnosi di IPMN coinvolgente il dotto principale (44.9 vs 0%, P-value<0.001), pazienti con presenza di Wirsung maggiormente dilatato 6.1 vs 4.7 mm, P-value=0.049, la presenza di gettoni solidi 44.9 vs 20.8, P-value=0.036 erano maggiormente influenzanti la presenza di una lesione invasiva. Inoltre il periodo in cui veniva effettuata la diagnosi risultava significativamente associato alla presenza di lesione invasiva, 41.6 vs 16.7, P-value=0.031 (Tabella 13).

All'analisi multivariata unicamente il periodo in cui veniva effettuata la diagnosi risultava influenzare indipendentemente la presenza di lesione invasiva (OR 3.46, P-value <0.001).

Caratteristiche	N(%), Mediana (IQR) o Media e (SD)		P-value
	Displasia lieve/moderata, N=24	Ca in situ/invasivo, N=89	
Età (anni)	65.1 (59.3 – 70.1)	70.5 (64.3 – 74.9)	0.049
Sesso			0.819
M	12 (50.0)	41 (46.1)	
F	12 (50.0)	48 (53.9)	
Comorbidità			0.079
No	8 (33.3)	14 (15.7)	
Si	16 (66.7)	75 (84.3)	
Pregresse neoplasie			0.631
No	17 (70.8)	56 (62.9)	
Si	7 (29.2)	33 (37.1)	
Charlson Comorbidity Index	3 (2-5)	4 (3-5)	0.109
Diabete			0.204
No	20 (83.3)	61 (68.5)	
Si	4 (16.7)	28 (31.5)	
Sintomi			0.639
No	13 (54.2)	55 (61.8)	
Si	11 (45.8)	34 (38.2)	
Pancreatite acuta			0.306
No	19 (79.2)	79 (88.8)	
Si	5 (20.8)	10 (11.3)	
Ittero			1.000
No	23 (95.8)	82 (92.1)	
Si	1 (4.2)	7 (7.9)	
Tomografia Computerizzata			0.730
No	2 (8.3)	12 (13.5)	
Si	22 (91.7)	77 (86.5)	
Colangio-Wirsung RM			0.251
No	7 (29.2)	38 (42.7)	
Si	17 (70.8)	51 (57.3)	
EUS			0.163
No	7 (29.2)	42 (47.2)	
Si	17 (70.8)	47 (52.8)	
Fine-needle Biopsy			1.000
No	13 (54.2)	46 (51.7)	
Si	11 (45.8)	43 (48.3)	
Ca 19.9 sierico (U/mL)	20.4 (38.3)	85.3 (241)	0.017
Lesione multifocale			0.353
No	17 (70.8)	53 (59.6)	
Si	7 (29.2)	36 (40.4)	
Diagnosi radiologica presunta			<0.001
IPMN tipo I	5 (20.8)	10 (11.3)	
IPMN tipo II	19 (79.2)	39 (43.8)	
IPMN tipo III	0 (0.0)	40 (44.9)	
Dimensioni lesione maggiore (mm)	27 (15-35)	30 (17-36)	0.345
Dimensioni Wirsung	4.7 (2.7)	6.1 (3.6)	0.049
Dilatazione Wirsung			0.059
No	14 (58.3)	31 (34.8)	
Si	10 (41.7)	58 (65.2)	
Presenza di setti ispessiti			1.000
No	11 (45.8)	41 (46.1)	
Si	13 (54.2)	48 (53.9)	

Presenza di gettoni solidi			
No	19 (79.2)	49 (55.1)	0.036
Si	5 (20.8)	40 (44.9)	
Presenza di Worrisome Features			
No	6 (25.0)	14 (15.7)	0.365
Si	18 (75.0)	75 (84.3)	
Presenza di High Risk Stigmata			
No	18 (75.0)	49 (55.1)	0.102
Si	6 (25.0)	40 (44.9)	
Periodo diagnosi			
Periodo B	20 (83.3)	52 (58.4)	0.031
Periodo A	4 (16.7)	37 (41.6)	

Tabella 13 – Analisi univariata dei fattori influenzanti la presenza di lesione invasiva
 Legenda: IQR (interquartile range); SD (standard deviation); EUS (endoscopic ultrasound)

OBIETTIVI SECONDARI: IMPATTO SULLA SOPRAVVIVENZA

La sopravvivenza globale media (OS) della coorte totale di 516 pazienti sottoposti a sorveglianza secondo il protocollo è risultata di 326.8 ± 9.1 mesi.

L'analisi multivariata condotta mediante modello di Cox, sull'intero gruppo di pazienti, ha mostrato come fattori predittivi l'OS: l'età (OR 1.07, P-value<0.001); il sesso (OR 1.82, P-value=0.006) con rischi aumentato per il sesso maschile (Figura 28); le comorbidità calcolate ed espresse come Charlson Comorbidity Index (OR 1.28, P-value<0.001); la presenza di ittero o gettoni solidi come fattore aumentante il rischio di decesso (OR 4.84, P-value=0.018 e OR 2.19, P-value=0.016) (Figura 29 e 30) e la chirurgia come fattore protettivo (OR 0.46, P-value 0.038) (Figura 31).

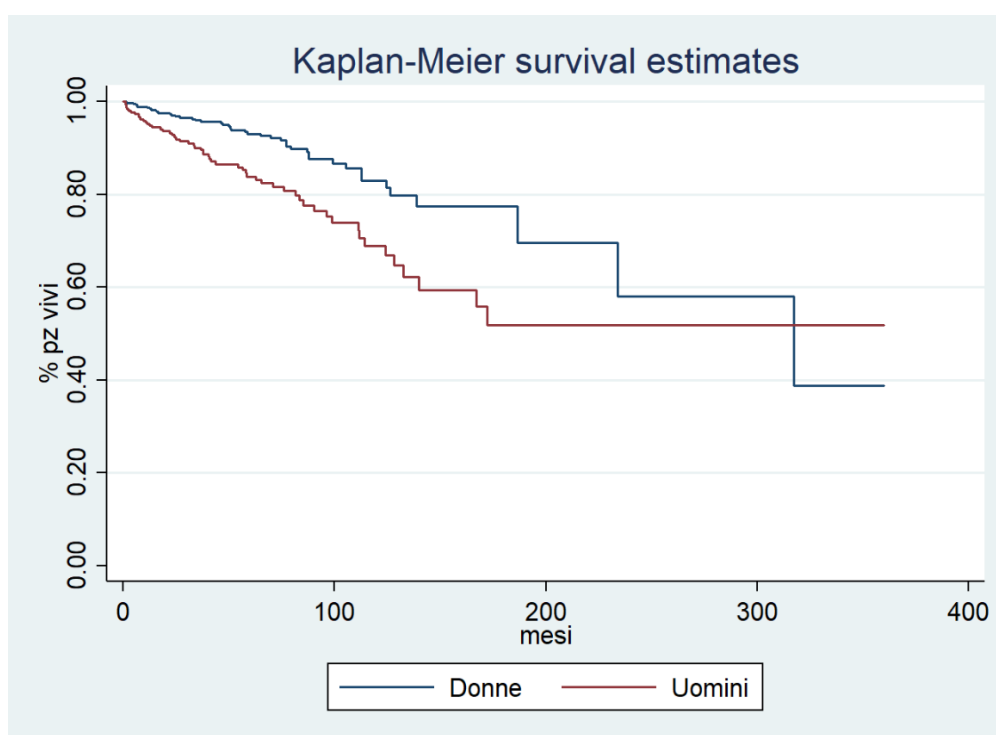


Figura 28 Sopravvivenza cumulativa dei pazienti distribuita per sesso

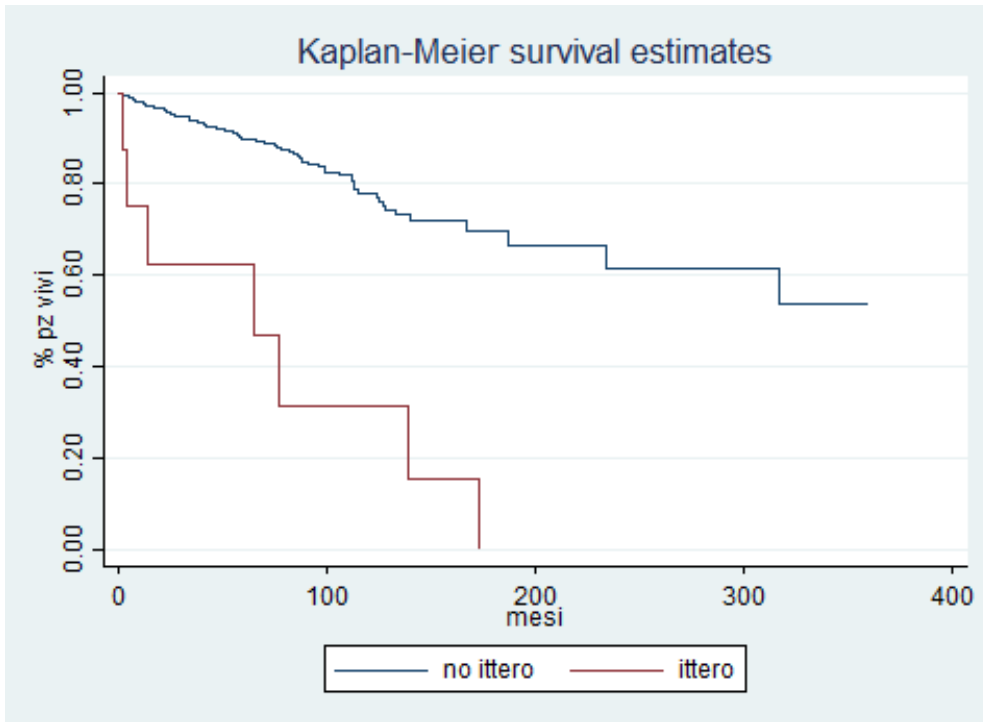


Figura 30 Sopravvivenza cumulativa dei pazienti distribuita per presenza di ittero

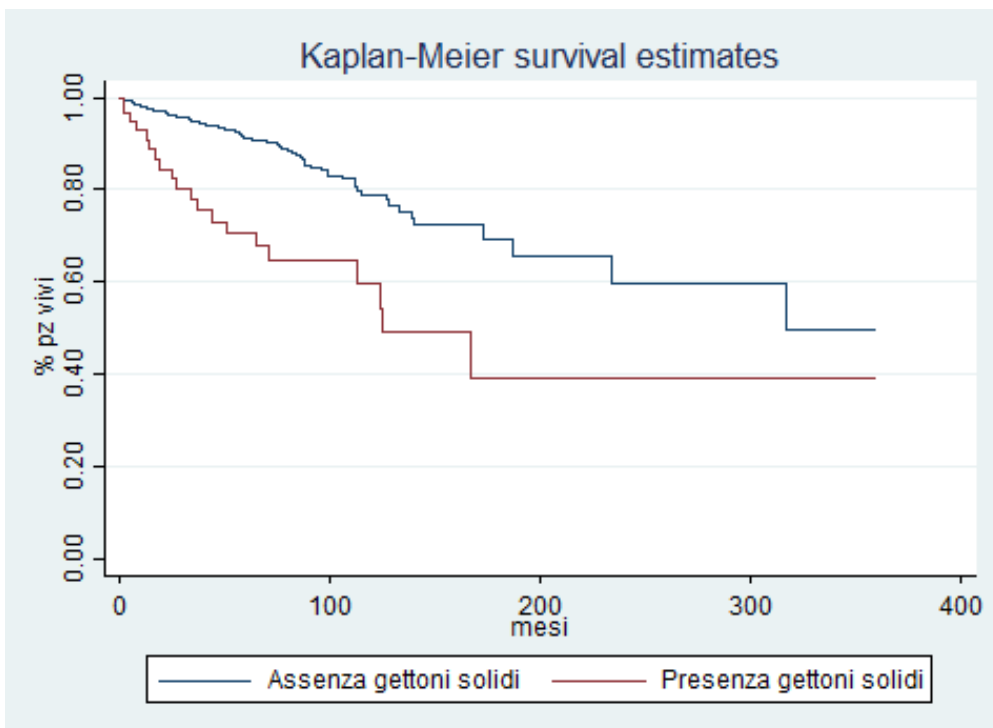


Figura 31 Sopravvivenza cumulativa dei pazienti distribuita per presenza di gettoni solidi

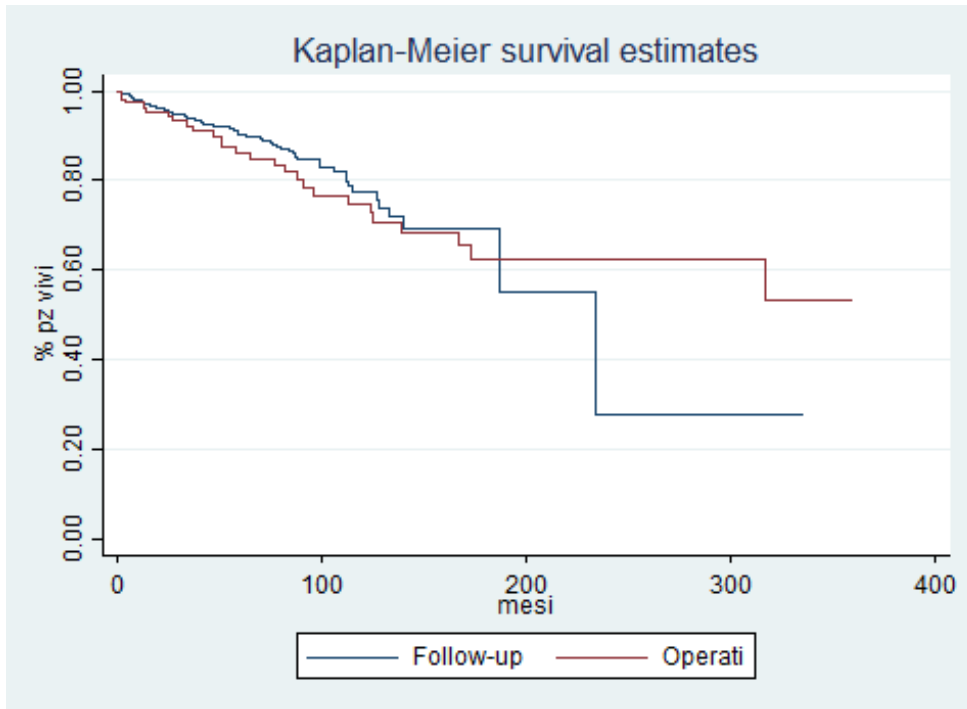


Figura 32 Sopravvivenza cumulativa dei pazienti distribuita per pazienti trattati chirurgicamente

7 CONCLUSIONI

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

In particolare modo punti critici rimangono l'effetto sulla popolazione osservata di un reale programma di sorveglianza dedicato, l'affidabilità degli esami di imaging, la capacità di predire quali lesioni saranno sicuramente benigne e quali potenzialmente evolutive, e l'impatto sulla sopravvivenza globale.

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

Il primo aspetto rilevante è l'incremento del numero di pazienti osservati dall'inizio del programma dedicato: 332 prima dell'inizio e 516 successivamente in due periodi di tempo sovrapponibili come durata. L'inizio del programma di sorveglianza aveva dunque aumentato la probabilità di osservare pazienti prima della comparsa dei sintomi. Un altro effetto del programma di sorveglianza dedicato è la probabilità di riscontrare lesioni di più piccole dimensioni. L'attivazione del programma dedicato produceva inoltre un significativo incremento del numero di pazienti inquadrati con quello che oggi viene considerato il "gold-standard" nella diagnosi di queste lesioni ovvero la CW-RM. Un effetto prevedibile e documentato dall'analisi era poi il progressivo aumento dell'età media dei pazienti osservati.

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

I fattori indipendenti che influenzavano l'indicazione chirurgica erano quelli noti e riportati in letteratura: la presenza di sintomi, le dimensioni della lesione, la presenza di Wirsung dilatato, la presenza di gettoni solidi endocistici, la presenza di setti ispessiti e la diagnosi radiologica presunta. L'inizio del programma di sorveglianza in studio non aveva aumentato l'indicazione chirurgica, ma verosimilmente aveva permesso una migliore selezione dei pazienti da inviare al tavolo operatorio.

Per quanto riguarda l'impatto sulla capacità di identificare lesioni maligne, la presenza del protocollo di follow-up ha mostrato la capacità di aumentare la percentuale di pazienti che hanno subito un intervento chirurgico in presenza di una lesione realmente maligna con un tasso di pazienti con lesioni in situ o invasive pari al 90.2%. Ciò a fronte di una riduzione per quanto riguarda il numero di

pazienti operati. Il programma di sorveglianza sembra pertanto in grado di selezionare in maniera accurata i pazienti da portare al tavolo operatorio.

Infine la sopravvivenza globale media (OS) era influenzata da molteplici fattori. L'età e le comorbidity aumentavano il rischio di decesso, così come il sesso maschile. Tale dato testimonia come il campione sia effettivamente rappresentativo della popolazione generale. La OS veniva influenzata dalla presenza di gettoni solidi e dalla presenza di ittero, così come la presenza di un Ca 19.9 elevato, tutti fattori considerati in letteratura come indicativi di potenziale degenerazione della lesione.

L'effetto del trattamento chirurgico positivo sulla sopravvivenza viene chiaramente dimostrato dall'aumento della stessa nel gruppo dei pazienti operati.

BIBLIOGRAFIA

1. Hivet, M., Maisel, A., Horiot, A. & Conte, J. [Diffuse villous carcinoma of Wirsung's duct. Total pancreatectomy]. *Med. Chir. Dig.* **4**, 159–623 (1975).
2. Ohashi K, et al. *Prog Dig Endoscopy* 1982; 20:348-51.
3. MOROHOSHI, T., HELD, G. & KLÖPPEL, G. Exocrine pancreatic tumours and their histological classification. A study based on 167 autopsy and 97 surgical cases. *Histopathology* **7**, 645–661 (1983).
4. Rogers, P. N., Seywright, M. M. & Murray, W. R. Diffuse villous adenoma of the pancreatic duct. *Pancreas* **2**, 727–730 (1987).
5. Smith, R. C., Kneale, K. & Goulston, K. In situ carcinoma of the pancreas. *Aust. N. Z. J. Surg.* **56**, 369–73 (1986).
6. Itai, Y. *et al.* 'Ductectatic' mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. *Radiology* **161**, 697–700 (1986).
7. KATO & Y. Mucus producing carcinoma of the pancreas. Its concept and classification. *Biliary Tract and Pancreas* **7**, 731–737 (1986).
8. Yamaguchi, K. & Tanaka, M. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: A historical review of the nomenclature and recent controversy. *Pancreas* **23**, 12–19 (2001).
9. Nakazawa, S. *et al.* [Study of the classification of mucin-producing cystic tumor of the pancreas]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* **85**, 924–32 (1988).
10. KATO & Y. Summary of round table discussion of 'mucin-producing pancreatic tumor' (Japanese). *Suizo* **3**, 111–114 (1988).
11. Rickaert, F. *et al.* Intraductal mucin-hypersecreting neoplasms of the pancreas. A clinicopathologic study of eight patients. *Gastroenterology* **101**, 512–519 (1991).
12. Santini, D. *et al.* Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: A clinicopathologic entity. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **119**, 209-213+197 (1995).
13. Kobari, M. *et al.* Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes. Differences in clinical characteristics and surgical management. *Archives of Surgery* vol. 134 1131–1136 (1999).
14. Terris, B. *et al.* Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to

- secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am. J. Surg. Pathol.* **24**, 1372–1377 (2000).
15. Del Chiaro, M., Haas, S. L. & Schulick, R. D. *Cystic tumors of the pancreas: Diagnosis and treatment. Cystic Tumors of the Pancreas: Diagnosis and Treatment* (Springer International Publishing, 2016). doi:10.1007/978-3-319-31882-0.
 16. Sahani, D. V. *et al.* Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, 259–269 (2009).
 17. Salvia, R. *et al.* Main-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Clinical Predictors of Malignancy and Long-term Survival Following Resection. *Ann. Surg.* **239**, 678–687 (2004).
 18. Crippa, S. *et al.* Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **8**, 213–9 (2010).
 19. Salvia, R. Differences between main-duct and branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J. Gastrointest. Surg.* **2**, 342 (2010).
 20. Tanaka, M. *et al.* Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* **17**, 738–753 (2017).
 21. Hruban, R. H. *et al.* An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am. J. Surg. Pathol.* **28**, 977–987 (2004).
 22. Basturk, O. *et al.* A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.* **39**, 1730–1741 (2015).
 23. Furukawa, T. *et al.* Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: A consensus study. *Virchows Arch.* **447**, 794–799 (2005).
 24. Grutzmann, R., Niedergethmann, M., Pilarsky, C., Kloppel, G. & Saeger, H. D. Intraductal Papillary Mucinous Tumors of the Pancreas: Biology, Diagnosis, and Treatment. *Oncologist* **15**, 1294–1309 (2010).
 25. Odze, R. D. & Goldblum, J. R. *Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas.*
 26. Shimizu, T. *et al.* Pancreatobiliary-type intraductal papillary mucinous neoplasm of the

- pancreas may have 2 subtypes with distinct clinicopathologic and genetic features. *Hum. Pathol.* **91**, 26–35 (2019).
27. Basturk, O. *et al.* Distinct Pathways of Pathogenesis of Intraductal Oncocytic Papillary Neoplasms and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas HHS Public Access. doi:10.1007/s00428-016-2014-x.
 28. Nagtegaal, I. D. *et al.* The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* **76**, 182–188 (2020).
 29. Hans G. Beger. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery, 3rd Edition | Wiley.*
 30. McGrath, K. M., Krasinskas, A. M. & Federle, M. P. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia. *Gastroenterol. Clin. North Am.* **36**, 377–390 (2007).
 31. Zamboni, G. *et al.* Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* **23**, 410–22 (1999).
 32. Kosmahl, M. *et al.* Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: A review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch.* **445**, 168–178 (2004).
 33. Allen, P. J. *et al.* A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: Results from 539 consecutive patients. *Ann. Surg.* **244**, 572–579 (2006).
 34. Lee, C. J. *et al.* Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas ≤ 3 cm in size: Is it safe to observe asymptomatic patients? a multi-institutional report. *J. Gastrointest. Surg.* **12**, 234–242 (2008).
 35. Verbesey, J. E. & Munson, J. L. Pancreatic Cystic Neoplasms. *Surgical Clinics of North America* vol. 90 411–425 (2010).
 36. Salvia, R. *et al.* Pancreatic cystic tumours: When to resect, when to observe. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **14**, 395–406 (2010).
 37. Tran Cao, H. S., Kellogg, B., Lowy, A. M. & Bouvet, M. Cystic neoplasms of the pancreas. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* **19**, 267–95 (2010).
 38. Friedel, D. M. *et al.* Pancreatic cystic neoplasms. *Southern Medical Journal* vol. 103 51–57 (2010).
 39. Laffan, T. A. *et al.* Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *Am. J. Roentgenol.* **191**, 802–807 (2008).

40. Lee, K. S., Sekhar, A., Rofsky, N. M. & Pedrosa, I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am. J. Gastroenterol.* **105**, 2079–2084 (2010).
41. Aronsson, L. *et al.* Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of The Pancreas: A Nationwide Registry-Based Study. *Scand. J. Surg.* **107**, 302–307 (2018).
42. Valsangkar, N. P. *et al.* 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery* **152**, S4-12 (2012).
43. Hutchins, G. F. & Draganov, P. V. Cystic neoplasms of the pancreas: A diagnostic challenge. *World J. Gastroenterol.* **15**, 48–54 (2009).
44. Kimura, W., Nagai, H., Kuroda, A., Muto, T. & Esaki, Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int. J. Pancreatol.* **18**, 197–206 (1995).
45. Klibansky, D. A., Reid-Lombardo, K. M., Gordon, S. R. & Gardner, T. B. The Clinical Relevance of the Increasing Incidence of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **10**, 555–558 (2012).
46. Khan, S. Population-based epidemiology, risk factors and screening of intraductal papillary mucinous neoplasm patients. *World J. Gastrointest. Surg.* **2**, 314 (2010).
47. Marchegiani, G. *et al.* IPMN Involving the Main Pancreatic Duct: Biology, Epidemiology, and Long-term Outcomes Following Resection. *Ann. Surg.* **261**, 976–983 (2015).
48. Ingkakul, T., Warshaw, A. L. & Fernández-Del Castillo, C. Epidemiology of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: sex differences between 3 geographic regions. *Pancreas* **40**, 779–80 (2011).
49. Khalid, A. & Brugge, W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am. J. Gastroenterol.* **102**, 2339–2349 (2007).
50. Zen, Y. *et al.* Intraductal papillary neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the hepatobiliary system: Demographic differences between Asian and Western populations, and comparison with pancreatic counterparts. *Histopathology* **65**, 164–173 (2014).
51. Fukushima, N. & Mukai, K. Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors. *Adv. Anat. Pathol.* **6**, 65–77 (1999).
52. Capurso, G. *et al.* Risk Factors for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of

- the Pancreas: A Multicentre Case–Control Study. *Am. J. Gastroenterol.* **108**, 1003–1009 (2013).
53. Reid-Lombardo, K. M. *et al.* Incidence, prevalence, and management of intraductal papillary mucinous neoplasm in Olmsted County, Minnesota, 1984-2005: A Population Study. *Pancreas* **37**, 139–144 (2008).
 54. Sato, N. *et al.* STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Am. J. Pathol.* **159**, 2017–2022 (2001).
 55. Su, G. H. *et al.* Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am. J. Pathol.* **154**, 1835–1840 (1999).
 56. Maire, F. *et al.* Intraductal papillary and mucinous pancreatic tumour: A new extracolonic tumour in familial adenomatous polyposis. *Gut* **51**, 446–449 (2002).
 57. Poley, J. W. *et al.* The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am. J. Gastroenterol.* **104**, 2175–81 (2009).
 58. Canto, M. I. *et al.* Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: An EUS-based approach. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2**, 606–621 (2004).
 59. Sturm, E. C. *et al.* Obesity increases malignant risk in patients with branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Surgery* **154**, 803–8; discussion 808-9 (2013).
 60. Roch, A. M. *et al.* Abnormal serum pancreatic enzymes, but not pancreatitis, are associated with an increased risk of malignancy in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surg. (United States)* **156**, 923–930 (2014).
 61. Fritz, S., Warshaw, A. L. & Thayer, S. P. Management of Mucin-Producing Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Oncologist* **14**, 125–136 (2009).
 62. D’Angelica, M., Brennan, M. F., Suriawinata, A. A., Klimstra, D. & Conlon, K. C. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: An Analysis of Clinicopathologic Features and Outcome. *Ann. Surg.* **239**, 400–408 (2004).
 63. Prasad, S. R. *et al.* Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Abdom. Imaging* **28**, 357–365 (2003).
 64. Machado, N. O., Al Qadhi, H. & Al Wahibi, K. Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas. *N. Am. J. Med. Sci.* **7**, 160–175 (2015).
 65. Bassi, C. *et al.* Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Verona

- University Pancreatic Team. *Int. J. Pancreatol.* **27**, 181–93 (2000).
66. Fritz, S. *et al.* Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Br. J. Surg.* **98**, 104–110 (2011).
 67. Itoh, T. *et al.* Usefulness of contrast-enhanced transabdominal ultrasonography in the diagnosis of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am. J. Gastroenterol.* **100**, 144–52 (2005).
 68. Sofuni, A. *et al.* Differential diagnosis of pancreatic tumors using ultrasound contrast imaging. *J. Gastroenterol.* **40**, 518–25 (2005).
 69. Stark, A., Donahue, T. R., Reber, H. A. & Joe Hines, O. Pancreatic cyst disease a review. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **315**, 1882–1893 (2016).
 70. McGrath, K. & Slivka, A. Diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasia. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* **2**, 316–322 (2005).
 71. Taouli, B. *et al.* Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: helical CT with histopathologic correlation. *Radiology* **217**, 757–64 (2000).
 72. Kawamoto, S. *et al.* MDCT of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Evaluation of features predictive of invasive carcinoma. *Am. J. Roentgenol.* **186**, 687–695 (2006).
 73. Kawamoto, S., Horton, K. M., Lawler, L. P., Hruban, R. H. & Fishman, E. K. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Can benign lesions be differentiated from malignant lesions with multidetector CT? in *Radiographics* vol. 25 1451–1468 (2005).
 74. Ogawa, H., Itoh, S., Ikeda, M., Suzuki, K. & Naganawa, S. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Assessment of the likelihood of invasiveness with multisection CT. *Radiology* **248**, 876–886 (2008).
 75. Irie, H. *et al.* MR cholangiopancreatographic differentiation of benign and malignant intraductal mucin-producing tumors of the pancreas. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **174**, 1403–8 (2000).
 76. Procacci, C. *et al.* Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: Spectrum of CT and MR findings with pathologic correlation. *Eur. Radiol.* **11**, 1939–1951 (2001).
 77. Spence, R. A. J., Dasari, B., Love, M., Kelly, B. & Taylor, M. Overview of the investigation and management of cystic neoplasms of the pancreas. *Dig. Surg.* **28**,

- 386–397 (2012).
78. Sahani, D. V *et al.* Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas: multi-detector row CT with 2D curved reformations--correlation with MRCP. *Radiology* **238**, 560–9 (2006).
 79. Koito, K. *et al.* Mucin-producing pancreatic tumors: Comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology* **208**, 231–237 (1998).
 80. Seo, N. & Byun, J. H. Evaluation of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas on computed tomography and magnetic resonance imaging. *Gastrointest. Interv.* **5**, 40–46 (2016).
 81. The Radiology Assistant : Pancreas - Cystic Lesions.
<https://radiologyassistant.nl/abdomen/pancreas-cystic-lesions>.
 82. Baiocchi, G. L. *et al.* Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN): Clinico-pathological correlations and surgical indications. *World J. Surg. Oncol.* **8**, 1–7 (2010).
 83. Brosens, L. A. A., Hackeng, W. M., Offerhaus, J., Hruban, R. H. & Wood, L. D. Pancreatic adenocarcinoma pathology: Changing 'landscape'. *Journal of Gastrointestinal Oncology* vol. 6 358–374 (2015).
 84. Tanaka, M. *et al.* International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* **12**, 183–197 (2012).
 85. Pais, S. A. *et al.* Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Correlation With Surgical Histopathology. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **5**, 489–495 (2007).
 86. Kubo, H. *et al.* Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: Differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. *Am. J. Gastroenterol.* **96**, 1429–1434 (2001).
 87. Ohno, E. *et al.* Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules. *Ann. Surg.* **249**, 628–634 (2009).
 88. Ridditid, W. *et al.* Management of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a large single-center study to assess predictors of malignancy and long-term outcomes. *Gastrointest. Endosc.* **84**, 436–45 (2016).

89. Recine, M., Kaw, M., Evans, D. B. & Krishnamurthy, S. Fine-needle aspiration cytology of mucinous tumors of the pancreas. *Cancer* **102**, 92–9 (2004).
90. Layfield, L. J. & Cramer, H. Fine-needle aspiration cytology of intraductal papillary-mucinous tumors: A retrospective analysis. *Diagn. Cytopathol.* **32**, 16–20 (2005).
91. Michaels, P. J., Brachtel, E. F., Bounds, B. C., Brugge, W. R. & Pitman, M. B. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: cytologic features predict histologic grade. *Cancer* **108**, 163–73 (2006).
92. Maire, F. *et al.* Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Performance of pancreatic fluid analysis for positive diagnosis and the prediction of malignancy. *Am. J. Gastroenterol.* **103**, 2871–2877 (2008).
93. Maker, A. V. *et al.* Pancreatic cyst fluid and serum mucin levels predict dysplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann. Surg. Oncol.* **18**, 199–206 (2011).
94. Farrell, J. J. *et al.* Endoscopically acquired pancreatic cyst fluid MicroRNA 21 and 221 are associated with invasive cancer. *Am. J. Gastroenterol.* **108**, 1352–1359 (2013).
95. Maire, F. *et al.* Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: The preoperative value of cytologic and histopathologic diagnosis. *Gastrointest. Endosc.* **58**, 701–706 (2003).
96. Brandwein, S. L., Farrell, J. J., Centeno, B. A. & Brugge, W. R. Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS. *Gastrointest. Endosc.* **53**, 722–727 (2001).
97. Siddiqui, A. A. *et al.* High risk of acute pancreatitis after endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of side branch intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endosc. Ultrasound* **4**, 109–114 (2015).
98. Saito, M. *et al.* Use of F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography With Dual-Phase Imaging to Identify Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **11**, 181–186 (2013).
99. Baiocchi, G. L. *et al.* Possible additional value of 18FDG-PET in managing pancreas intraductal papillary mucinous neoplasms: preliminary results. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **27**, 10 (2008).
100. Sperti, C. *et al.* Value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with cystic tumors of the pancreas. *Ann. Surg.* **234**, 675–680

- (2001).
101. Pedrazzoli, S., Sperti, C., Pasquali, C., Bissoli, S. & Chierichetti, F. Comparison of international consensus guidelines versus 18-FDG PET in detecting malignancy of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann. Surg.* **254**, 971–976 (2011).
 102. Takeda. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in differential diagnosis of benign and malignant intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. *Oncol. Rep.* **24**, (2010).
 103. Del Chiaro, M. *et al.* European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* **67**, 789–804 (2018).
 104. Vege, S. S., Ziring, B., Jain, R. & Moayyedi, P. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* **148**, 819–822 (2015).
 105. Tanaka, M. *et al.* International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* **6**, 17–32 (2006).
 106. Eguchi, H. *et al.* Role of intraoperative cytology combined with histology in detecting continuous and skip type intraductal cancer existence for intraductal papillary mucinous carcinoma of the pancreas. *Cancer* **107**, 2567–2575 (2006).
 107. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN): Evaluation and management - UpToDate. https://www-uptodate-com.ezproxy.unibo.it/contents/intraductal-papillary-mucinous-neoplasm-of-the-pancreas-ipmn-evaluation-and-management?sectionName=MANAGEMENT&search=ipmnbiology&topicRef=5642&anchor=H5510671&source=see_link#H62273575.
 108. Buscarini, E. *et al.* Italian consensus guidelines for the diagnostic work-up and follow-up of cystic pancreatic neoplasms. *Dig. Liver Dis.* **46**, 479–493 (2014).