

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE**

Ciclo 33

Settore Concorsuale: 06/C1 – CHIRURGIA GENERALE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/18 – CHIRURGIA GENERALE

**IMPATTO DELLA TECNICA “RADICAL PROXIMAL-DISTAL MODULAR
PANCREATOSPLENECTOMY (RAMPS)” NELLA PANCREASECTOMIA
DISTALE PER TUMORI MALIGNI DEL PANCREAS**

Presentata da: Giovanni Taffurelli

Coordinatore Dottorato

Annalisa Patrizi

Supervisore

Francesco Minni

Co-supervisore

Gilberto Poggioli

Esame finale anno 2021

ABSTRACT

Background: Nel 2003 è stata descritta una variante alla classica spleno-pancreasectomia distale (SP-classica), definita radical antegrade modular panreatosplenectomy (RAMPS), per ottenere una resezione più estesa nel trattamento dei tumori del corpo-coda pancreatico. Gli endpoints di questa tesi sono stati valutare gli outcomes postoperatori ed oncologici della RAMPS.

Materiali e metodi: Da un database prospettico sono stati estratti i dati di 209 pazienti sottoposti a SP-classica o RAMPS nella Chirurgia Pancreas-Endocrino Prof. Minni dal 2004 al 2020. Gli interventi per neoplasia maligna (n=123) sono stati suddivisi in base alla tecnica. Gli outcomes oncologici dei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale (N=62) sono stati valutati mediante uni e multivariata sulla sopravvivenza globale (OS) e libera da malattia (DFS).

Risultati: I due gruppi sono risultati omogenei per caratteristiche preoperatorie ed intraoperatorie. La RAMPS ha mostrato un Comprehensive Complication Index (P=0.039) maggiore, mentre i gruppi erano sovrapponibili per fistole pancreatiche, emorragie, reinterventi, mortalità e degenza. Staging, grading ed invasione perineurale dei tumori sono risultati simili. I tassi di R0 sui margini sono stati sovrapponibili, tranne un minor tasso di R0 sul margine anteriore nelle RAMPS (P=0.004). La RAMPS è stata superiore in termini di linfadenectomia (P=0.007), mentre non vi sono state differenze né di OS (P=0.170) né di DFS (P=0.857). Le analisi multivariate hanno confermato che la tecnica chirurgica non era associata alla sopravvivenza. Dimensioni tumorali (HR 1.05; P=0.001), invasione linfo-vascolare (HR 4.03; P=0.002) e margine posteriore R1 (HR 2.4; P=0.035) sono risultati correlati a diminuite OS e DFS.

Conclusioni: Nella nostra esperienza la RAMPS può essere considerata utile e sicura per il trattamento dei tumori maligni del corpo-coda pancreatico. La sola tecnica non si associa a variazioni di DFS o di OS, rimanendo la biologia del tumore il fattore cardine. La RAMPS consente di ottenere una linfadenectomia più radicale, migliorando la stadiazione della malattia.

INDICE

1. INTRODUZIONE

- 1.1 Classificazione dei tumori maligni del pancreas
- 1.2 La particolarità della sede corpo/coda negli outcomes oncologici

2. TECNICA CHIRURGICA

- 2.1 La spleno-pancreasectomia sinistra “classica”
- 2.2 La “Radical Proximal-Distal Modular Pancreatosplenectomy (RAMPS)”

3. LA LETTERATURA ESISTENTE SULLA RAMPS

4. PARTE SPERIMENTALE

- 4.1 Background
- 4.2 Materiali e metodi
 - 4.2.1 Disegno dello studio
 - 4.2.2 Definizioni
 - 4.2.3 Analisi statistica
- 4.3 Risultati
- 4.4 Discussione e conclusioni

5. BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUZIONE

1.1 Classificazione dei tumori maligni del pancreas

Le neoplasie del pancreas vengono distinte in tumori del pancreas esocrino e tumori del pancreas endocrino. I tumori del pancreas esocrino, di gran lunga più frequenti, sono suddivisi in epiteliali, non epiteliali e metastatici. Le neoplasie epiteliali, oltre alla classica suddivisione in benigne, pre-maligne e maligne, possono ulteriormente essere distinte basandosi sulla morfologia in solidi o cistici. Il più frequente dei tumori solidi è l'adenocarcinoma duttale che da solo rappresenta circa il 90% di tutti i tumori del pancreas. Per quanto riguarda invece i tumori cistici, questi sono a loro volta suddivisi in un gruppo eterogeneo di neoplasie, di cui sierosi (quasi sempre benigni), mucinosi, neoplasie papillari intraduttali mucinose, tumore solido-cistico papillare rappresentano la stragrande maggioranza.

Le neoplasie neuroendocrine del pancreas sono invece un gruppo eterogeneo di lesioni che originano dalla componente endocrina della ghiandola pancreatica. La loro classificazione è basata sulle sostanze endocrine che la neoplasia è in grado o meno di secernere e vengono clinicamente distinte in due categorie: *funzionanti o non funzionanti*, in base alla produzione o meno di specifici ormoni e quindi associati o meno a determinati sintomi o sindromi correlate all'ormone prodotto in eccesso. I tumori neuroendocrini rappresentano appena il 3% di tutte le neoplasie del pancreas e la loro classificazione racchiude forme benigne, ben differenziate o a comportamento incerto (NET G1-G2) e forme francamente maligne e scarsamente differenziate (NET-NEC G3).

1.2 La particolarità della sede corpo/coda negli outcomes oncologici

Le neoplasie del corpo-coda del pancreas sono storicamente considerate prognosticamente peggiori e più aggressive rispetto a quelle localizzate a livello della testa. Circa il 15% dei tumori maligni del pancreas insorge nel corpo-coda della ghiandola e le differenze negli outcomes oncologici sono spesso state attribuite ad una presentazione o diagnosi più tardiva rispetto a quelli della testa. I tumori periampollari o della testa del pancreas, infatti, si presentano spesso con ittero, risultando sintomatici più precocemente e con dimensioni inferiori nel percorso di malattia. I tumori del corpo-coda, viceversa, si presentano più frequentemente con perdita di peso, dolore lombare, sintomi da effetto massa o da infiltrazione di organi vicini, risultando in una diagnosi ad una fase più avanzata della malattia¹.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi volti a valutare la reale differenza dal punto di vista degli outcomes oncologici e prognostici tra tumori del corpo-coda e della testa, al di là della mera problematica legata alla localizzazione all'interno della ghiandola.

Dal punto di vista genetico, due importanti lavori hanno evidenziato nette differenze per quanto riguarda le caratteristiche patologiche e genetiche cellulari. Dreyer et al. nel 2017 hanno dimostrato, mediante analisi genomiche e dati trascrittomici prelevati da oltre 500 tumori del pancreas, una netta prevalenza di biologie aggressive nei tumori del corpo-coda. Tali tumori infatti mostrano l'attivazione di pathways genetici coinvolti nella invasione tumorale, "epithelial-to-mesenchymal transition", metastatizzazione a distanza, riprogrammazione verso un metabolismo anaerobico ed antagonismo nei confronti della risposta immunitaria anti-tumorale (**Figura 1**)².

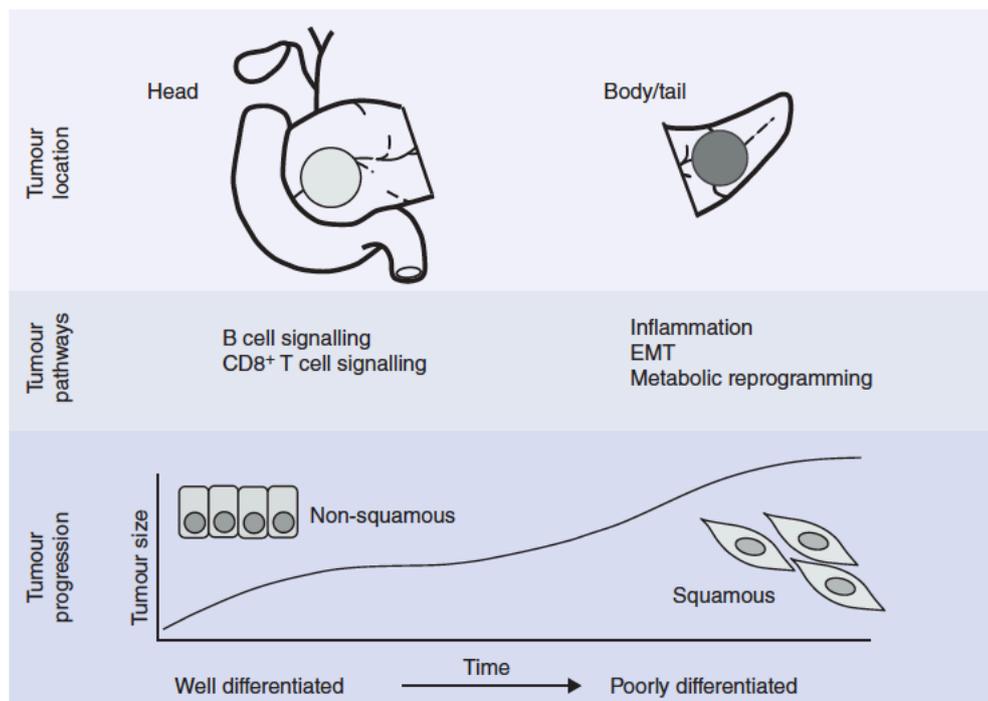


Figura 1. Principali differenze tra i tumori della testa e del corpo-coda del pancreas.

Questi risultati sono stati confermati da un recente studio del 2020 di Yin et. al³ che hanno analizzato profili di gene-sequencing, dati clinici e mutazionali di 174 casi di tumori del pancreas, di cui circa 90 del corpo-coda e 80 della testa. Gli autori hanno dimostrato che i tumori del corpo-coda mostrano una maggiore eterogeneità di mutazioni geniche intra-tumorali ed hanno confermato, in conformità con i pregressi studi, la presenza di livelli molto bassi o assenti di cellule immunitarie B o T CD4+. Queste differenze geniche e di attivazione della conseguente risposta

immunitaria sembrano essere alla base delle importanti differenze prognostiche riscontrate tra diverse localizzazioni.

Riportando queste osservazioni su un piano clinico, le osservazioni sono discordanti. Uno studio pubblicato su Plos One nel 2019 da Zheng et al.⁴ che ha analizzato retrospettivamente i dati di più di 13 mila pazienti affetti da PDAC, di cui 11700 con localizzazione alla testa e circa 1800 con localizzazione nel corpo-coda, conclude che i pazienti sottoposti a chirurgia per tumori del corpo-coda a stadi più precoci (stadio I e II) hanno un decorso più favorevole rispetto a quelli della testa. Le sopravvivenze a lungo termine invece di eguagliano per quanto riguarda i tumori in stadio III. Un altro articolo sullo stesso argomento⁵, recentemente pubblicato da un gruppo cinese su un SEER database di oltre 85000 pazienti, conferma quanto detto, mostrando una ridotta mortalità per i tumori del corpo-coda in stadio I, una sopravvivenza simile tra testa e corpo-coda negli stadi II e III ed una più elevata mortalità per i tumori in stadio IV del corpo-coda (**Figura 2**). Inoltre, i tumori in questa sede risultavano molto più raramente suscettibili a resezione chirurgica (9% versus 20% nella testa), erano più frequentemente scarsamente differenziati (49.6% versus 44%), di dimensioni maggiori (circa 1,5cm in media) e molto più frequentemente metastatici alla diagnosi (79% versus 46.3%).

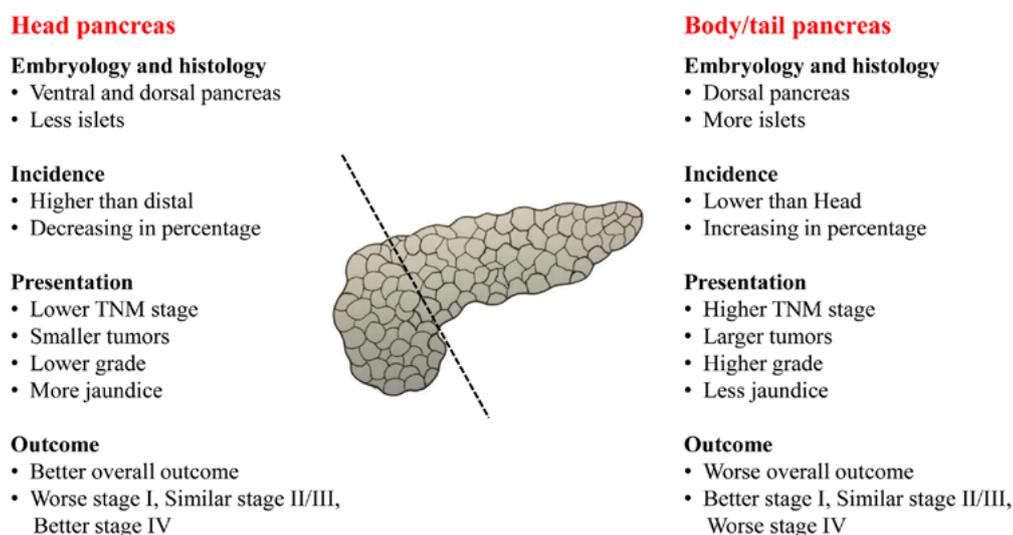


Figura 2. Differenze epidemiologiche e di outcomes tra i tumori della testa e del corpo-coda del pancreas.

Risultati opposti sono invece riportati da un altro recente articolo di Lee et al.⁶ nel quale la sopravvivenza globale a 5 anni è inferiore nei tumori del corpo-coda, indipendentemente dallo

stadio, rispetto a quelli della testa. Questo non viene tuttavia confermato all'analisi multivariata, né scorporando i tumori resecati da quelli non resecabili. Tra i tumori resecati, infatti, i tumori del corpo coda risultano a prognosi più favorevole quando T1 e T2, mentre divengono molto più sfavorevoli rispetto a quelli della testa quando T3 o T4. Inoltre, i tumori del corpo coda risultavano avere una più alta frequenza di recidiva in organi a distanza, a differenza dei tumori della testa che mostravano una più frequente recidiva locale. Gli autori hanno poi analizzato i fattori di rischio associati alla sopravvivenza a 5 anni. Per i tumori della testa i fattori di rischio erano grado istologico, invasione linfo-vascolare, invasione perineurale, stadio T, presenza di metastasi linfonodali e CA 19.9 preoperatorio elevato. Viceversa, per i tumori del corpo-coda, i fattori di rischio più correlati alla sopravvivenza erano risultati: resezione R1, invasione venosa e compliance con la chemioterapia adiuvante.

Risultati molto simili sono stati osservati da Malleo et. al in un lavoro retrospettivo multicentrico⁷. Analizzando quasi 1500 pazienti, di cui circa 300 con tumori del corpo-coda, gli autori hanno dimostrato che tali tumori presentavano una minore percentuale di invasione perineurale ed erano meno frequentemente di grado istologico G3/G4. Inoltre, presentavano più raramente invasione linfonodale. La sopravvivenza libera da malattia e la disease-specific survival risultavano più favorevoli nei tumori con questa localizzazione, tuttavia la sede non risultava alla multivariata un fattore indipendente correlato alla sopravvivenza o alla recidiva.

Infine, Tanaka et al.⁸ hanno ulteriormente affinato le precedenti analisi andando a ricercare eventuali differenze all'interno di soli tumori del corpo-coda, suddivisi in tumori del corpo o della coda a seconda della localizzazione a destra o a sinistra dell'aorta, ma escludendo i tumori della testa. Seppur i tumori risultassero simili per quanto riguarda caratteristiche patologiche, i tumori puramente della coda sono risultati più grandi, con una più frequente infiltrazione di organi limitrofi e con sopravvivenze peggiori in termini di mesi, seppur non statisticamente significative. Molto interessante invece è risultata l'analisi sul pattern di metastatizzazione ai linfonodi. I tumori del corpo, infatti, hanno mostrato una più frequente metastatizzazione ai linfonodi 8 a/p (arteria epatica comune – anteriori e posteriori), 9 (tripode celiaco), 11p (arteria splenica - prossimale) e 14 p/d (arteria mesenterica superiore – prossimali e distali). In nessun caso sono invece risultati metastatici alle stazioni 10 (ilo splenico) ed 11 d (arteria splenica – distale). Viceversa, i tumori della coda, hanno mostrato metastasi linfonodali alle stazioni 10, 11 p/d e 18 (bordo del margine inferiore del pancreas). Tali tumori non hanno mai mostrato metastasi ai linfonodi 8 p, 9 e 14. Gli autori concludono quindi che anche all'interno degli stessi tumori del corpo-coda, importanti

differenze possono essere osservate a seconda della localizzazione a destra o sinistra dell'aorta, con possibili implicazioni chirurgiche e prognostiche.

Anche per i tumori del corpo-coda, proprio perché spesso diagnosticati in stadi più avanzati, negli ultimi anni sono stati introdotti e sempre più validati trattamenti oncologici preoperatori ad intento neo-adiuvante. All'interno di una letteratura ormai molto vasta sulle terapie neoadiuvanti nel tumore del pancreas, due recenti studi si sono focalizzati in maniera specifica sui tumori del corpo-coda, entrambi usciti nel 2020. Il primo lavoro multicentrico⁹, che raccoglie l'esperienza di 34 centri in 11 stati, ha raccolto una casistica di 1236 pazienti, di cui 136 (11%) aveva ricevuto una terapia neoadiuvante. E' stata quindi condotta una analisi mediante propensity-score matching comparando 94 pazienti sottoposti a neoadiuvante con 94 pazienti di controllo sottoposti a chirurgia upfront. Lo schema di trattamento preoperatorio più usato è risultato FOLFIRINOX (26%) così come un 20% circa dei pazienti era stato sottoposto a radio-chemioterapia. Una regressione logistica sulle caratteristiche dei pazienti scelti per ricevere neoadiuvante ha mostrato che questa veniva somministrata significativamente più frequentemente a pazienti <65 anni, con sospetta infiltrazione vascolare estesa oltre ai soli vasi splenici e con sospetta infiltrazione di organi vicini. I risultati hanno mostrato che la terapia neoadiuvante era associata a minori complicanze postoperatorie (Clavien>2, P=0.020) e a minori fistole pancreatiche clinicamente rilevanti (P=0.026). Tuttavia la terapia neoadiuvante non migliorava globalmente la sopravvivenza rispetto alla chirurgia upfront (27 versus 31 mesi; P=0.277). Viceversa, nei pazienti con una infiltrazione massiva dei vasi splenici agli esami di staging preoperatori, la neoadiuvante garantiva maggiori sopravvivenze globali (36 vs. 20 mesi; P=0.049). Infine, il regime prescelto di neoadiuvante non correlava con gli outcomes e la sopravvivenza globale era comparabile tra chi aveva ricevuto FOLFIRINOX e chi aveva ricevuto altri trattamenti.

Il secondo studio, dell'università di Pittsburgh¹⁰, ha preso invece in considerazione gli effetti della terapia neoadiuvante nei tumori del corpo-coda definiti "early-stage". Prendendo retrospettivamente in analisi una coorte storica di circa 6348 pazienti, sono stati esclusi i casi di tumore T4 o M1, sia riscontrati preoperatoriamente, sia risultati all'analisi anatomopatologica postoperatoria. Dalla coorte residua è stata quindi eseguita anche in questo caso una propensity-matching analisi 1:1, di 353 pazienti sottoposti a neoadiuvante e 353 pazienti sottoposti direttamente ad intervento chirurgico. E' interessante notare come la neoadiuvante, nella coorte principale, fosse stata proposta unicamente a circa un 10% dei pazienti e la sua adozione è progressivamente aumentata da un 3% nel 2005 ad un 16% nel 2015. Seppure il lavoro non si

concentri sui risultati postoperatori, si è riscontrato un minore tasso di mortalità a 30 e 90 giorni nel gruppo sottoposto a trattamento neoadiuvante ($P=0.007$ e $P<0.001$, rispettivamente) rispetto ai pazienti sottoposti direttamente ad intervento chirurgico. Inoltre, nel gruppo della neoadiuvante, si è riscontrato un minor tasso di N+ (42% versus 52.3%; $P<0.001$) e di R1 (11.2% vs. 18.1%; $P=0.010$). Per quanto riguarda la valutazione delle sopravvivenze, i pazienti sottoposti a neoadiuvante hanno avuto una overall survival più lunga (33 vs 27 mesi; $P=0.009$), confermata anche alla multivariata sui fattori legati alla sopravvivenza.

2. TECNICA CHIRURGICA

2.1 La spleno-pancreasectomia sinistra “classica”

L'intervento inizia con una laparotomia mediana xifo-sottombelicale o alternativamente una incisione bisottocostale. Dopo una esplorazione approfondita della cavità peritoneale per escludere secondarismi, si procede ad aperture e divisione del legamento gastro-colico da destra verso sinistra, in modo tale da ottenere una visualizzazione completa del pancreas dalla testa all'ilo splenico e cercando di preservare le arcate dei vasi gastroepiploici. Si procede quindi all'abbassamento della flessura splenica del colon per visualizzare del tutto il margine inferiore del pancreas ed il polo inferiore della milza. Inoltre, si segue la vena colica media per localizzare la esatta posizione della vena mesenterica superiore che viene inizialmente isolata al margine inferiore dell'istmo pancreatico.

Due approcci sono quindi descritti: “spleen-first”¹¹ oppure “pancreas-first”¹² in base all'approccio iniziale di dissezione. In entrambi gli approcci, nella spleno-pancreasectomia classica la linfoadenectomia è associata all'asportazione del pezzo operatorio, essendo limitata, salvo eccezioni, ai linfonodi regionali peripancreatici. In laparoscopia, si utilizza quasi esclusivamente il secondo dei due approcci.

Approccio Spleen-first

Legatura e divisione progressiva dei vasi gastrici brevi tra stomaco ed ilo splenico. A partire da sinistra verso destra si procede a progressiva incisione del peritoneo lungo il margine inferiore del pancreas liberandolo dal mesocolon trasverso. La milza viene quindi mobilizzata anteriormente

dividendo i legamenti peritoneali laterali e posteriori della stessa, il legamento spleno-colico e spleno-diaframmatico. I vasi gastrici brevi residui in prossimità del polo superiore della milza vengono quindi legati e lo stomaco viene allontanato esponendo completamente il margine superiore della coda del pancreas. La milza ed il pancreas distale vengono quindi mobilizzati progressivamente verso destra separandoli dal Gerota e dal retroperitoneo che vengono mantenuti intatti. Le aderenze retroperitoneali con il margine superiore del pancreas vengono progressivamente separate fino a raggiungere l'origine della arteria splenica che viene legata e sezionata. Mantenendo in trazione verso destra la milza ed il pancreas, sul suo margine posteriore viene quindi visualizzata ed isolata la vena splenica che viene anch'essa sezionata alla sua confluenza con la vena mesenterica superiore. Per eseguire questa manovra, deve essere prima legata e sezionata anche la vena mesenterica inferiore, che si getta nella vena splenica stessa. Una volta ottenuta la sezione di arteria e vena spleniche, si procede alla divisione del pancreas, che viene ottenuta solitamente a livello dell'istmo, ove è presente un "tunnel" di tessuto connettivo avascolare che separa il pancreas dalla vena porta. Tuttavia, nella spleno-pancreasectomia distale classica il punto di sezione del pancreas non è fisso a livello dell'istmo, ma può talvolta essere più distale qualora il tumore fosse localizzato proprio a livello della coda, sempre mantenendo un margine macroscopico di almeno 1cm dalla neoplasia. Molte tecniche sono state descritte in letteratura per ottenere la separazione del pancreas e la sua successiva sutura, tra cui divisione mediante elettrocoagulazione e sutura a punti staccati o in continua; utilizzo di suturatrici meccaniche; tecniche di sezione a freddo e patching del moncone pancreatico; sezione mediante devices ad ultrasuoni, radiofrequenza o advanced bipolar (**Figura 3**).

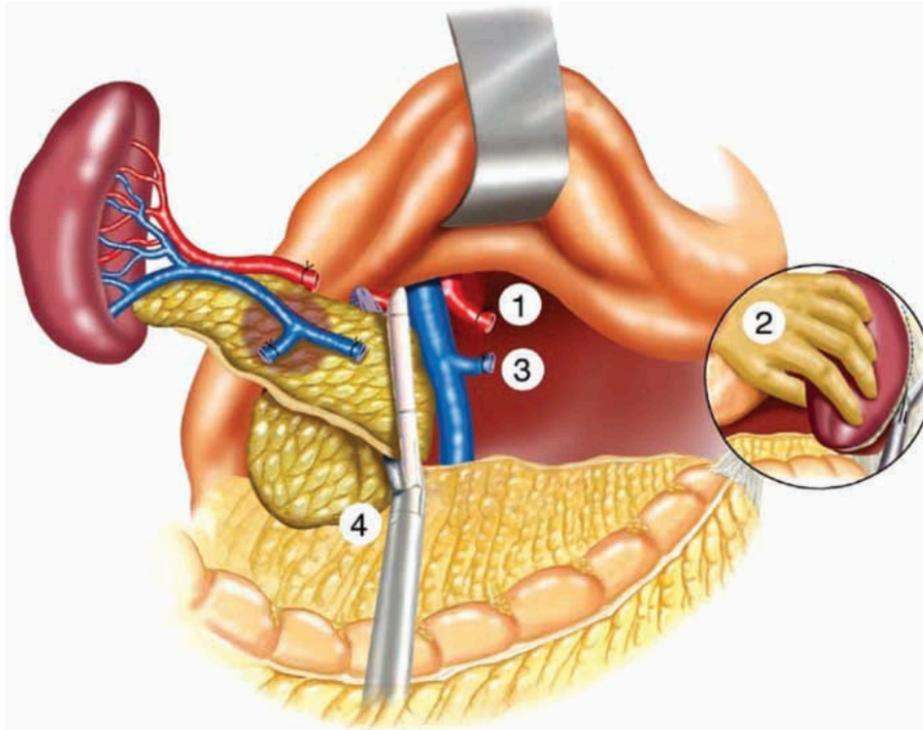


Figura 3. Splenopancreasectomia sinistra “spleen-first”. 1- sezione art. splenica; 2- mobilizzazione blocco spleno-pancreatico; 3- sezione vena splenica; 4- sezione del pancreas.

Approccio Pancreas-first

Come primo step viene identificato e deciso il punto di transezione del pancreas, su tessuto sano prossimale alla neoplasia ed il peritoneo che lo avvolge viene aperto sui margini superiore ed inferiore. Il margine inferiore del pancreas viene isolato del tutto completanto la mobilizzazione della flessura splenica del colon e del mesocolon trasverso. I vasi gastrici brevi vengono sezionati. Una volta esposto completamente il pancreas, si procede ad individuare arteria splenica e vena splenica. Solitamente si procede prima a sezione dell’arteria splenica per ridurre l’afflusso alla milza durante le successive manovre. Una volta legata e sezionata si procede a progressiva sezione del parenchima pancreatico fino a raggiungere la vena splenica, sul margine posteriore, e procedere alla sua legatura e sezione. Si termina quindi la sezione del parenchima pancreatico e si esegue una iniziale sutura del moncone pancreatico stesso a livello della testa. Una volta che il pancreas è stato diviso e la vascolarizzazione splenica deconnessa, si procede a mobilizzazione della milza antero-medialmente separandola dal diaframma e dai residui del legamento spleno-colico. Per ultimo, il corpo e coda del pancreas vengono separati completamente dal retroperitoneo e dalla fascia di Gerota ed il pezzo operatorio viene asportato.

2.2 La “Radical Proximal-Distal Modular Pancreatosplenectomy (RAMPS)”

L'intervento inizia anche in questo caso con una laparotomia mediana xifo-ombelicale o bisottocostale. Dopo aver eseguito una esplorazione della cavità peritoneale per escludere secondarismi, si procede alla apertura del legamento gastro-colico accedendo alla retrocavità degli epiploon e successivamente si esegue la sezione dei vasi gastrici brevi¹³.

Divisione del pancreas e linfadenectomia stazioni 8,9

Si isola l'istmo del pancreas dalla oliva portale e della vena mesenterica superiore. Si apre quindi il piccolo omento e si isolano arteria epatica comune e gastroduodenale eseguendo la linfadenectomia sul margine sinistro della arteria epatica propria, sul margine sinistro ed anteriore della vena porta e sulla arteria epatica comune. La superficie anteriore della vena porta viene esposta retraendo l'arteria gastroduodenale verso destra ed in tal modo si isola ed ottiene il “tunnel” dietro all'istmo del pancreas. Si procede quindi a sezione del pancreas a questo livello, suturando il dotto di Wirsung ed il moncone pancreatico rimanente verso la testa. Si procede quindi alla dissezione e linfadenectomia della stazione 9 al tripode celiaco. Questa linfadenectomia viene eseguita in questa fase per esporre completamente l'origine dell'arteria splenica superiormente. Una volta isolate la arteria splenica essa viene legata e sezionata all'origine.

Determinazione dell'estensione posteriore della dissezione

La RAMPS si differenzia principalmente dalla spleno-pancreasectomia distale classica per l'estensione posteriore della dissezione, che deve coinvolgere sempre la fascia renale anteriore di Gerota, ma che talvolta può spingersi a comprendere nell'asportazione anche il surrene sinistro en bloc. Come visibile nelle **figure 4a-4b**, la RAMPS si dice “anteriore” o “posteriore” in base al coinvolgimento o meno del surrene sinistro.

Nella gran parte dei pazienti, ed in tutti i casi in cui il tumore sia molto anteriore e mediale, il surrene non viene rimosso. In ogni caso, la parte iniziale di questa fase di dissezione è la stessa per la RAMPS anteriore e posteriore.

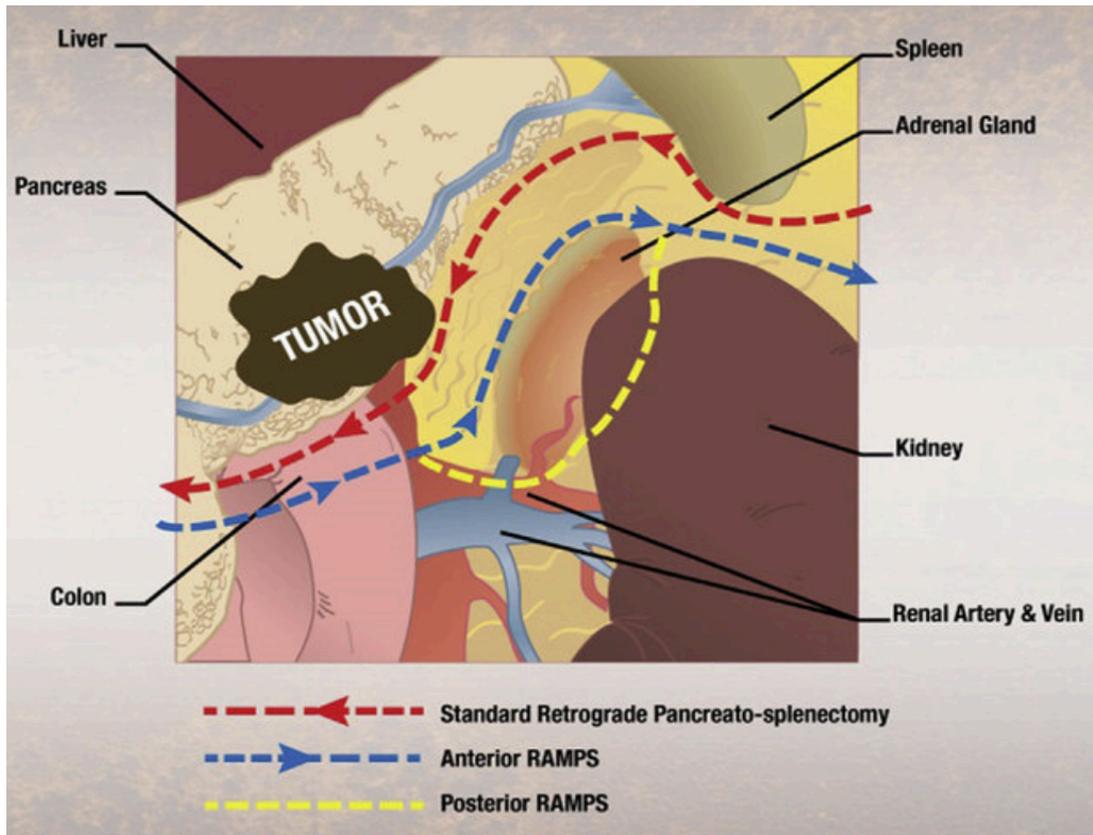


Figura 4a. Determinazione del piano di dissezione posteriore. Piano coronale.

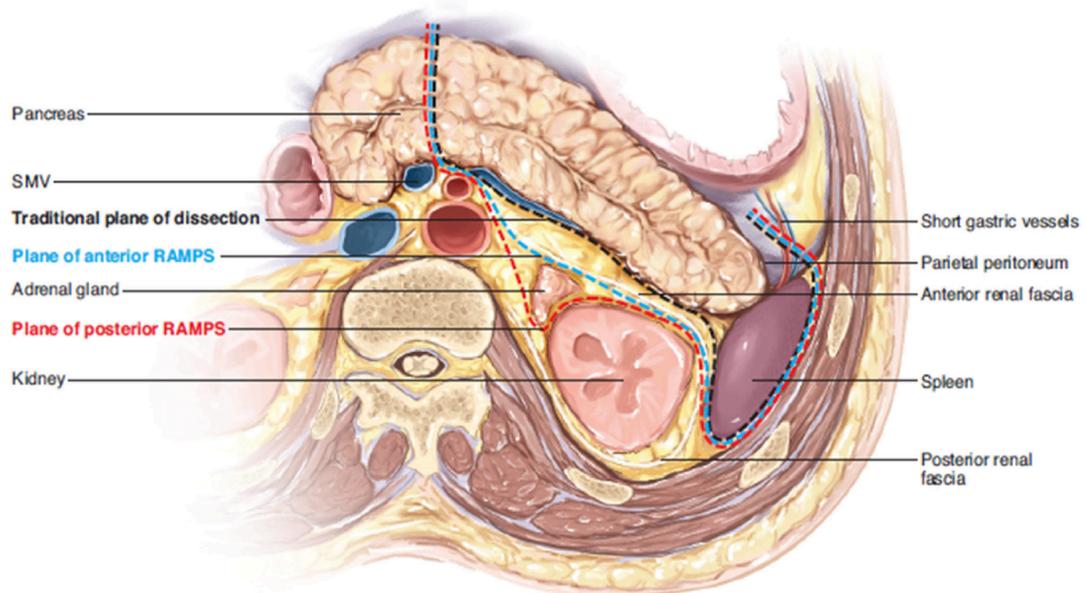


Figura 4b. Piani della dissezione retroperitoneale a seconda della tecnica: classica, RAMPS anteriore o RAMPS posteriore sec. Strasberg et al. Piano trasverso.

Si inizia con l'isolamento, legatura e sezione della vena splenica alla sua confluenza con la vena mesenterica superiore. Il piano di dissezione procede quindi ancora più profondamente e verticalmente fino a liberare il tessuto adiposo e fibroso tra vena mesenterica ed arteria mesenterica superiore. Viene quindi eseguita la linfadenectomia a tale livello, seguendo l'arteria verso sinistra lungo l'aorta.

- *Piano di dissezione anteriore al surrene sinistro*

In questo caso il piano di dissezione procede verso sinistra ed obliquo, mantenendo come repere profondo la vena renale sinistra che funge da limite inferiore della dissezione e la sua superficie anteriore rappresenta il piano posteriore della dissezione stessa. La vena surrenalica viene visualizzata ed isolata, ed anch'essa diviene parte del margine posteriore della dissezione, assieme alla faccia anteriore del surrene di sinistra. Il piano posteriore di dissezione non è quindi lungo la faccia posteriore del pancreas, bensì più profondamente sulla faccia anteriore della vena surrenalica e del surrene stesso. La dissezione viene quindi proseguita lateralmente, asportando en bloc la fascia di Gerota dalla metà superiore del rene, eccetto che per i tumori molto mediali in cui questa fase può essere meno demolitiva. Proseguendo si lega e seziona la vena mesenterica inferiore e successivamente il legamento spleno-renale liberando in profondità il polo inferiore della milza. Si completa quindi la liberazione dei margini superiore e inferiore del pancreas, del legamento spleno-diaframmatico e si asporta il pezzo operatorio. Questa tecnica è stata recentemente standardizzata anche per via laparoscopica¹⁴.

- *Piano di dissezione posteriore al surrene sinistro*

Nei pazienti in cui il tumore appare estendersi molto posteriormente verso l'aorta e la ghiandola surrenalica, il piano di dissezione è più profondo. Invece che estendersi lateralmente dal margine sinistro dell'aorta, la dissezione viene continuata ancora posteriormente sul piano sagittale lungo il margine sinistro dell'aorta verso il diaframma. Inferiormente viene identificata la arteria renale sinistra che diviene il margine posteriore del nuovo piano di dissezione, mentre la vena renale sinistra diviene il bordo inferiore della dissezione. Superiormente, invece, la dissezione viene condotta verso il diaframma ed i muscoli retroperitoneali fino a giungere obliquamente dietro al surrene sinistro. Viene isolata la vena surrenalica e legata e sezionata in prossimità della vena renale. A questo punto tutto il pezzo operatorio, includendo il surrene sinistro e tutto il tessuto adiposo retroperitoneale, viene sollevato dai piani muscolari posteriori fino al legamento spleno-renale (**Figura 5**). I margini superiore ed inferiore del pancreas, la fascia di Gerota, la vena mesenterica inferiore vengono quindi sezionati come precedentemente descritto ed il pezzo

operatorio viene asportato. Le principali differenze tecniche tra la spleno-pancreasectomia sinistra classica e la RAMPS sono riassunte in **Tabella 1**.

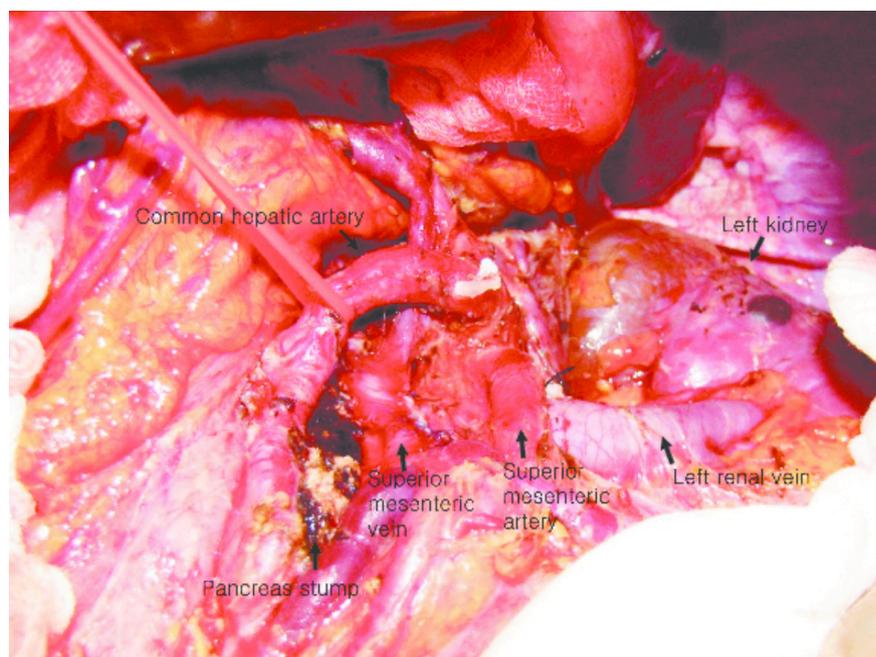


Figura 5. Campo operatorio al termine di RAMPS posteriore con asportazione del surrene sinistro.

Tabella 1. Riassunto delle principali differenze tecniche tra Spleno-pancreasectomia distale classica e RAMPS

	Spleno-pancreasectomia sinistra standard	RAMPS
Approccio generale	“Da sinistra a destra”: precoce mobilizzazione della milza, sezione del pancreas come ultimo step.	“Da destra a sinistra”: precoce sezione del pancreas e mobilizzazione della milza come ultimo step.
Dissezione retroperitoneale	Piano di dissezione posteriore profondo rispetto al tumore, preservando la fascia renale anteriore se non chiaramente infiltrata.	Piano di dissezione posteriore profondo includendo sempre la fascia renale anteriore +/- surrene di sinistra.
Sezione prossimale del pancreas	Resezione a distanza adeguata dalla neoplasia per ottenere margine negativo, non necessariamente all’istmo.	Resezione del pancreas sempre all’istmo anche se a maggior distanza dal tumore.
Estensione della linfadenectomia	Linfonodi regionali: splenici, gastrosplenici, sovra e sottopancreatici.	Linfonodi regionali + linfonodi arteria epatica, tripode celiaco ed arteria mesenterica superiore.

2.2.1 Modifiche tecniche alla RAMPS

Dopo la prima descrizione di Strasberg del 1999 e la successiva estesa descrizione tecnica del 2003 che è stata sviscerata nel precedente capitolo, numerosi lavori e gruppi di lavoro hanno cercato di ampliare e perfezionare la tecnica mediante alcune modifiche.

Un articolo di Kitagawa et al. del 2014¹⁵ ha introdotto una modifica tecnica per ottenere una dissezione della fascia renale anteriore en bloc e standardizzata (**Figura 6**). Questa tecnica prevede, rispetto alla prima descritta da Strasberg, l’abbattimento del legamento di Treitz e la mobilizzazione completa della porzione orizzontale del duodeno da sinistra verso destra fino ad identificare la vena cava inferiore. Viene quindi identificata la fascia renale anteriore che appunto ricopre anche la vena cava stessa. A questo punto si procede ad incidere la fascia a questo livello e ad asportarla progressivamente lungo la vena renale sinistra fino all’ilo renale asportando tutta la fascia renale ed il tessuto adiposo pre-renale en bloc. Il rationale di questa tecnica è quello,

secondo gli autori, di rendere più “facile” l’individuazione e la asportazione en bloc di tutta la fascia renale anteriore con tassi di R0 molto alti (circa 90%).

Una tecnica simile che prevede la sezione del legamento di Treitz e la asportazione della fascia renale anteriore partendo dalla vena renale o dalla vena cava è stata descritta anche per via laparoscopica¹⁶.

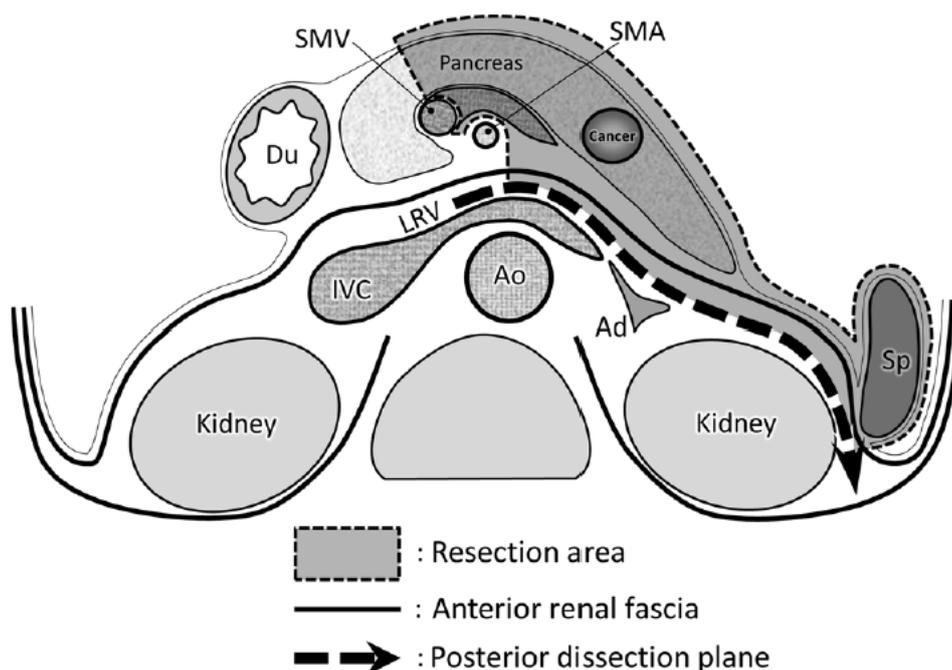


Figura 6. RAMPS modificata sec. Kitagawa et al. con completa mobilizzazione fino a visualizzare la vena cava inferiore e successiva resezione en-bloc di tutta la fascia renale anteriore.

Un'altra modifica tecnica è stata proposta nel 2019 da Watanabe et al¹⁷. Partendo dalla osservazione che in molti pazienti la procedura era resa difficoltosa dalla profondità degli organi dell'ipocondrio di sinistra con possibile rischio di incompleta dissezione oncologica, gli autori hanno proposto di eseguire in tutti i casi una ampia mobilizzazione del rene sinistro dal retroperitoneo e dallo psoas (**Figura 7**). Questa mobilizzazione attraverso un piano avascolare che raggiunge medialmente l'aorta, consente di posizionare al di sotto del rene mobilizzato delle pezze laparotomiche ottenendo una estesa esposizione di tutti gli organi dei quadranti superiori di sinistra che giungono in alto sul campo operatorio. Le successive dissezioni, comprendenti o meno il surrene di sinistra, risulterebbero quindi facilitate. Nella casistica degli autori, comprendente un

77% di neoplasie con invasione microscopica del retroperitoneo peripancreatico i tassi di R0 sul vero margine posteriore della RAMPS eseguita con questa modifica tecnica sono risultati del 96%.

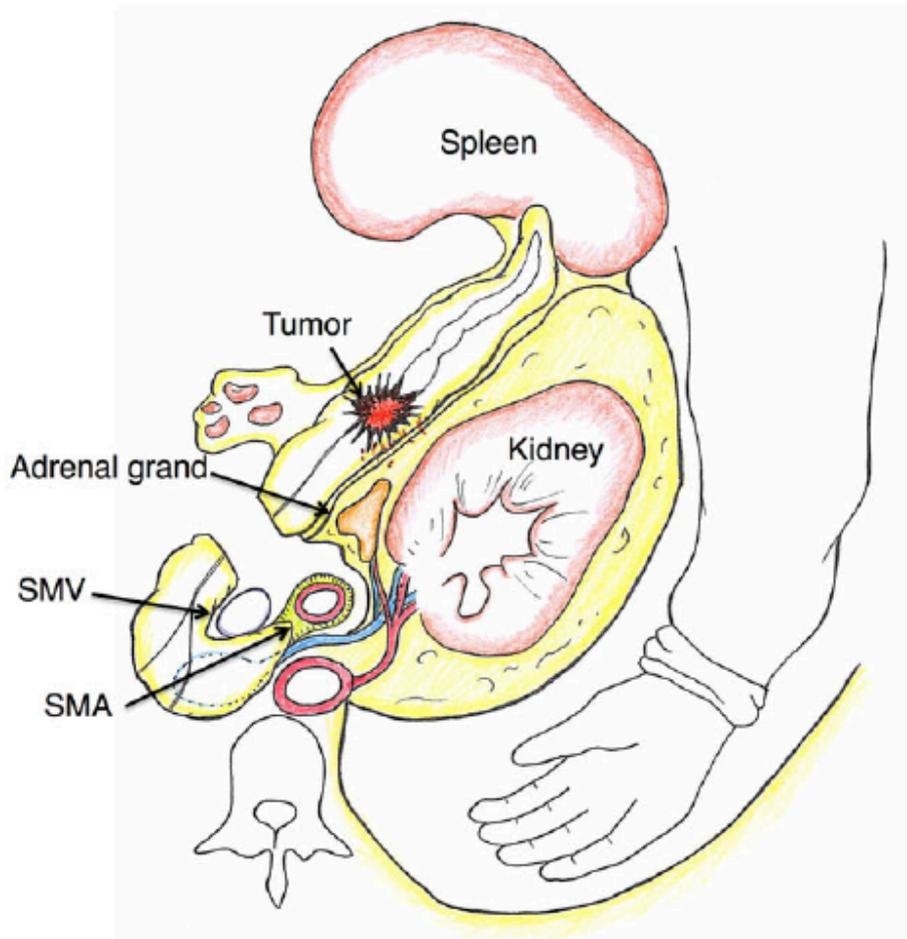


Figura 7. RAMPS modificata sec. Watanabe et al. con estesa mobilizzazione del rene sinistro dal retroperitoneo e dal muscolo psoas per facilitare la successiva resezione del corpo-coda pancreatico che si viene a disporre su un piano più superficiale.

3. LA LETTERATURA ESISTENTE SULLA RAMPS

La Radical antegrade modular pancreatectomy (RAMPS) è stata impiegata per la prima volta da Strasberg et al. nel 1999, mentre la prima descrizione della tecnica risale al 2003¹³. L'intervento è stato pensato e sviluppato con il duplice obiettivo oncologico di estendere il piano di dissezione per ottenere margini di resezione negativi ed estendere la linfadenectomia standard. L'estensione della linfadenectomia è stata scelta sulla base della descrizione del drenaggio linfatico del corpo-coda del pancreas, descritto nel 1997 da O'Morchoe¹⁸. La scelta dei piani di resezione profondi, invece, si è basata sull'osservazione che una alta percentuale di tumori del corpo-coda risultavano R1 sul margine posteriore. Inoltre, si è basata sulla relazione tra i piani fasciali del retroperitoneo con il margine posteriore del pancreas. Il nome "modular" è legato al fatto che il piano posteriore di dissezione è modulare poiché tiene conto della posizione del tumore e della sua relazione con il surrene agli esami di imaging preoperatorio.

La RAMPS non è quindi da intendersi una resezione pancreatica estesa, ma una revisione della classica tecnica di spleno-pancreatectomia applicando i principi della Whipple, ossia dissezione massima per ottenere dei margini R0 e linfadenectomia regionale.

Le relazioni anatomiche posteriori del pancreas sono tra le più importanti poiché in questa sede si concentra la maggior parte delle resezioni R1. Mentre infatti anteriormente, inferiormente e lateralmente i tumori tendono ad invadere altri organi come stomaco, mesocolon e milza, posteriormente i tumori possono estendersi microscopicamente verso la fascia renale anteriore fino a raggiungere in alcuni casi il surrene o il rene di sinistra o la loro vascolatura.

In ogni caso la RAMPS tenta quindi di aggiungere un margine extra di sicurezza nelle resezioni di questi tumori, che spesso si estendono microscopicamente più in profondità rispetto a quanto evidenziabile con le tecniche di imaging. In ogni caso, la tecnica diviene intraoperatoriamente modulare, poiché seguendo come repere il surrene di sinistra, il margine posteriore può essere più o meno profondo, come già illustrato precedentemente.

Come riportato già nel 2003 da Strasberg e colleghi, studi anatomici e patologici hanno inoltre mostrato l'importanza della linfadenectomia. Il pancreas è circondato da vasi linfatici che drenano dai margini superiore ed inferiore del corpo-coda verso i linfonodi all'ilo splenico e nell'omento gastro-splenico. Verso destra, invece, i vasi linfatici drenano verso i linfonodi gastro-duodenali ed infrapancreatici. Questa rete di vasi linfatici e di linfonodi forma un anello (**Figura 8**) che drena successivamente verso i linfonodi aortici e mesenterici, portando verso l'alto ai linfonodi del tripode celiaco e dell'arteria epatica comune, mentre verso il basso ai linfonodi in prossimità della

arteria mesenterica superiore. Questo drenaggio linfonodale non deve essere considerato tuttavia di secondo livello, poiché in alcuni casi i vasi linfatici della porzione centrale del corpo del pancreas drenano direttamente in questi linfonodi, senza entrare prima nei linfonodi del predetto “anello”. Proprio su questi reperti la linfadenectomia nella RAMPS comprende tutte queste stazioni e viene considerata quindi una linfadenectomia *regionale*, non più *estesa* come veniva considerata nella spleno-pancreasectomia classica¹⁹⁻²⁰.

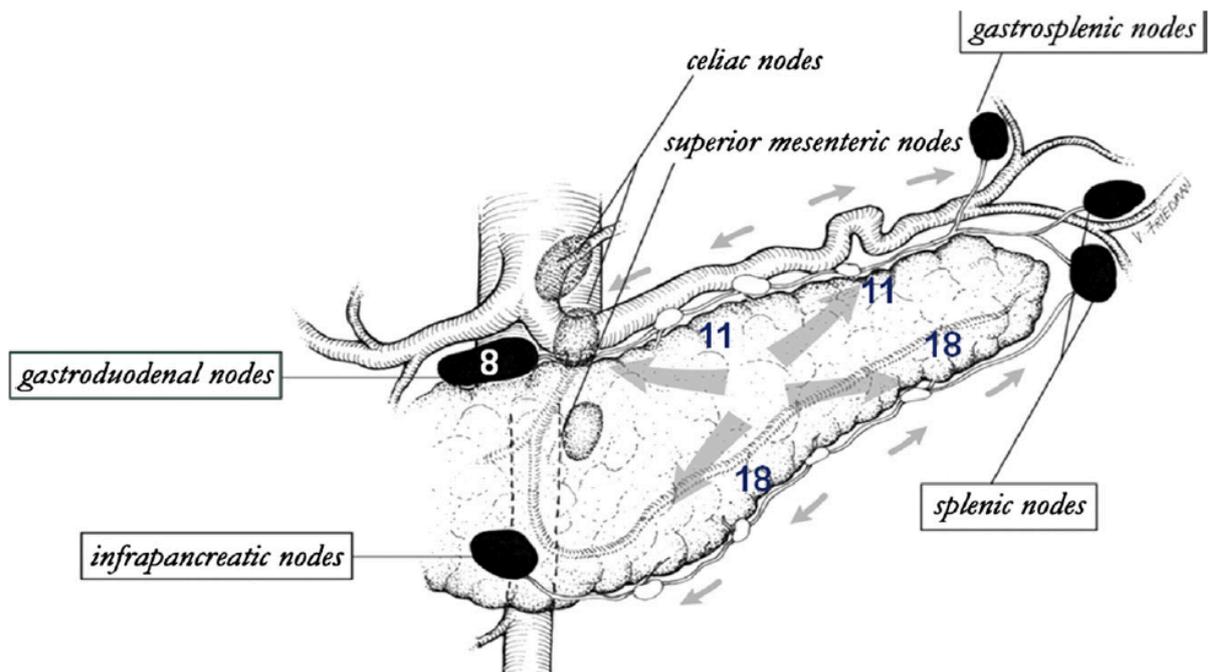


Figura 8. Vie distali e prossimali di drenaggio linfatico del corpo-coda del pancreas.

Partendo dalla loro prima descrizione della tecnica, Strasberg et. al sono stati i più prolifici nel pubblicare sulla RAMPS. Il primo lavoro di descrizione dei risultati a medio-lungo termine è del 2012 in cui la loro esperienza di circa 50 casi viene messa a confronto con le maggiori case-series presenti all’epoca di resezioni pancreatiche per adenocarcinoma del corpo-coda. I risultati mostrano una tecnica con accettabili complicanze postoperatorie, fattibile e sicura, ma con apparenti migliori outcomes oncologici. Per esempio la sopravvivenza a 5 anni del 35% era la più alta allora in letteratura, essendoci ancora casistiche che riportavano sopravvivenze del 5-15% a 5 anni, così come una sopravvivenza mediana di 26 mesi risultava di quasi 10 mesi più lunga rispetto alle maggiori casistiche presenti di altri centri²¹. Tale casistica è poi stata progressivamente

aggiornata e ripubblicata negli anni, mostrando sempre risultati incoraggianti, ma ridimensionando in parte i risultati iniziali, soprattutto quelli riguardanti le sopravvivenze a lungo termine che, pur rimanendo buone, si attestavano intorno al 25% a 5 anni²²⁻²³. Ad essa si è aggiunta l'esperienza del gruppo indiano di Shrikhande et al.²⁴ che recentemente hanno pubblicato la loro casistica di 65 RAMPS. A dispetto di alti valori di perdite ematiche intraoperatorie (media 850cc) e di complicanze postoperatorie (26% di clinicamente rilevanti POPF), i risultati oncologici sono stati molto promettenti, con una sopravvivenza globale del 56% a 3 anni ed una sopravvivenza libera da malattia sempre a 3 anni del 38%.

L'attenzione nei confronti di questa tecnica si è quindi progressivamente accesa. Un primo lavoro che confrontava la RAMPS con la splenopancreasectomia sinistra standard è uscito nel 2014²⁵ quando Trotman e colleghi dimostrarono una equivalenza delle due tecniche riguardo ad outcomes e complicanze postoperatorie, mentre una significativa differenza nella linfoadenectomia, che con la RAMPS assicurava un numero mediamente più alto di linfonodi resecati. A partire da questa esperienza di pochissimi casi, in cui le RAMPS erano unicamente 6, Abe et al. nel 2016²⁶ hanno pubblicato una importante casistica, comparando circa 50 splenopancreasectomie standard con un numero simile di RAMPS. I due gruppi, omogenei per quanto riguardava le caratteristiche preoperatorie e dei tumori, hanno mostrato anche simili risultati postoperatori in termini di complicanze e degenza media. Ancora una volta veniva invece sottolineato come la RAMPS permettesse migliori risultati oncologici, con un numero di linfonodi asportati significativamente maggiore (28 versus 20 di media), un tasso di resezioni R0 di circa il 90% a differenza del 67% della splenopancreasectomia standard, ed una percentuale di recidive a distanza inferiore (66% versus 75%) seppur non statisticamente significativa. La RAMPS inoltre mostrava una tendenza ad una migliore sopravvivenza mediana (45 versus 34 mesi) seppur non vi fossero differenze per quanto riguarda la disease free survival (DFS). Inoltre, nell'analisi multivariata sui fattori correlati alla OS, la tecnica chirurgica non è risultata significativa, mentre lo erano unicamente caratteristiche biologiche e patologiche della neoplasia.

A queste due importanti casistiche si sono poi aggiunte negli anni quella di Latorre et al.²⁷, Xu et al.²⁸, Kim et al.²⁹, Park et al.³⁰, tutte incentrate su risultati intraoperatori ed oncologici. Da questi studi è stata quindi pubblicata nel 2017 una metanalisi³¹, che ha confermato che la RAMPS fosse associata ad un maggior tasso di resezioni R0 (OR 2.1, P=0.020) ed una linfoadenectomia più estesa di circa 7 linfonodi in più (WMD 7.1, P<0.010). Tuttavia, non risultavano esserci differenze metanalitiche in termini di tassi di recidiva, OS e DFS. Anche una metanalisi cinese di Zhou et

al.³² è arrivata alle stesse conclusioni: vantaggi in termini di resezioni radicali (R0) ed ampia linfoadenectomia, in assenza di vantaggi sui tassi di recidiva. In quest'ultima metanalisi tuttavia era presente un lieve vantaggio in termini di overall survival a beneficio della RAMPS con un RR di 1.2. Questo dato tuttavia era limitato alla sopravvivenza a 1 anno, perdendosi poi a 3 e 5 anni.

Queste meta-analisi, a cui se ne aggiunge una ulteriore del 2019 di Huo et al.³³ composte dagli stessi 5-7 studi precedentemente descritti di tipo retrospettivo e con sample size molto limitati, giungono alle stesse conclusioni: la RAMPS appare una tecnica più radicale rispetto alla splenopancreasectomia distale standard, ma tali vantaggi non si riflettono in migliori outcomes oncologici a lungo termine. Ciò porta a concludere da parte di tutti gli autori che sono necessari studi di qualità maggiore, anche randomizzati, per ottenere risultati più robusti.

Nel 2020 è stato pubblicato a tal proposito uno studio multicentrico comprendente 2 istituti ad alto volume tra Stati Uniti e Cina dal 2010 al 2017³⁴. Lo studio prende in considerazione quindi un'ampia casistica composta da 193 splenopancreasectomie standard (SP-classica) versus 253 RAMPS. Sorprendentemente, lo studio ribalta completamente le precedenti osservazioni, mostrando che la SP-classica risultava associata a maggiori perdite ematiche intraoperatorie (200cc in più di media), ad un maggiore tasso di resezioni R0 (94% versus 89%) e ad un maggior numero di linfonodi asportati durante la procedura (18 nella SP-classica versus 12 di media nella RAMPS). Dall'altro lato la RAMPS risultava molto più sicura in termini di complicanze, con un tasso di complicanze generali del 27% versus 66% della SP-classica, minori infezioni intraddominali (5% versus 18%), stesso tasso di fistole pancreatiche ed un maggior numero di pazienti che riuscivano ad essere inviati a successiva chemioterapia adiuvante. Per quanto riguarda le sopravvivenze, nessuna differenza è stata riscontrata riguardo all'overall survival, mentre la recurrence free survival (RFS) è risultata significativamente maggiore nei pazienti sottoposti SP-classica (P=0.015). Tuttavia, ancora una volta, alla regressione multivariata sulla RFS la tecnica chirurgica non è risultata statisticamente ed indipendentemente associata alla sopravvivenza libera da recidiva, mentre lo sono state il grading e le dimensioni del tumore. Anche alla multivariata sulla overall survival la tecnica chirurgica non è risultata associata alla sopravvivenza, mentre resezioni R1, tumori N+ ed il grading sono risultati indipendentemente associati alla OS.

I risultati di questo studio, importanti perché in netto contrasto con tutti i precedenti, hanno posto ulteriormente l'attenzione sulla necessità di studi randomizzati per valutare i reali benefici o svantaggi della tecnica chirurgica. Al momento sono tre i trial randomizzati controllati in corso e registrati su Clinicaltrials.gov che stanno attivamente arruolando pazienti. Uno studio

multicentrico giapponese denominato ISOP-DP, iniziato in Ottobre 2020, si pone l'obiettivo di arruolare almeno 100 pazienti e di valutare la recurrence-free-survival a due anni³⁵ terminando le sue analisi nel 2024. Un altro studio francese, invece, denominato REMIND-01³⁶, è iniziato a Gennaio 2020 ed ha come endpoint primario il tasso di resezioni R0 e di resezioni N0 tra RAMPS e SP-classica utilizzando un protocollo standardizzato di anatomia patologica. Anche questo studio ha come obiettivo di essere multicentrico, con lo scopo di arruolare circa 260 pazienti in quasi 20 centri e di completare l'analisi nel 2024. L'ultimo randomizzato in corso registrato su Clinicaltrial.gov è invece cinese³⁷, si chiama MIRROR, ed attraverso l'arruolamento di almeno 125 pazienti, cerca di valutare le differenze, sia a breve che a lungo termine, della RAMPS mini-invasiva (sia laparoscopica sia robotica) rispetto alla stessa tecnica per via laparotomica. Gli endpoint primari sono degenza postoperatoria e disease free survival, mentre endpoint secondari sono overall survival, tempo operatorio, perdite ematiche intraoperatorie e complicanze postoperatorie.

Nel 2019 è stato inoltre registrato un ultimo trial presso il Chinese Clinical Trial Registry³⁸ che confronta RAMPS robotica versus splenopancreasectomia distale standard robotica con endpoint primario la valutazione delle resezioni R0. Questo studio randomizzato, monocentrico, ha calcolato un campione necessario di circa 100 pazienti a braccio per ottenere un tasso di R0 superiore all'80%.

Quest'ultimo studio, il primo a valutare la metodica per via robotica, prende spunto dalla presenza in letteratura di alcune casistiche di RAMPS per via laparoscopica. La prima, del 2017, è uno studio di fattibilità di Kim et al.³⁹ che ha descritto la tecnica laparoscopica da loro usata in 15 casi. I risultati hanno visto un tasso di complicanze molto basso (13%), nessuna necessità di conversione intraoperatoria, un tasso di R0 del 100% e sopravvivenze molto alte: 74% overall survival a 3 anni e 56% disease-free-survival a 3 anni. L'altra casistica maggiore, escludendo case-reports o case-series inferiori a 10 pazienti, è quella di Zhang et al.⁴⁰ Questo studio, pubblicato in Ottobre 2020, ha messo a confronto 25 RAMPS laparoscopiche con 23 RAMPS laparotomiche eseguite dal 2012 al 2018. Gli autori non hanno trovato differenze nelle caratteristiche intraoperatorie dei due gruppi, così come gli outcomes postoperatori sono stati sovrapponibili, con un solo caso di PPH nelle RAMPS laparoscopiche ed una prevalenza, non significativa, di POPF sempre nel gruppo laparoscopico (8% versus 0%). Anche i risultati oncologici sono stati simili, senza differenze né sul tasso di R0, né tantomeno nel numero medio di linfonodi asportati, a fronte di resezioni per tumori di grandezza media uguale e di uguale staging preoperatorio. La sopravvivenza globale nei

due gruppi è stata pressoché uguale (25 mesi lap-RAMPS versus 28 mesi open-RAMPS), così come la sopravvivenza libera da malattia (18 mesi lap-RAMPS versus 20 mesi open-RAMPS) e l'analisi multivariata sulle sopravvivenze ha confermato che la tecnica operatoria non era associata alla sopravvivenza. Gli autori quindi concludono che la RAMPS laparoscopica, oltre che tecnicamente fattibile e sicura, mostra gli stessi risultati oncologici a breve e lungo termine della classica tecnica laparotomica.

4. PARTE SPERIMENTALE

4.1 BACKGROUND

I tumori del corpo-coda pancreatico sono da sempre considerati più aggressivi e a prognosi peggiore rispetto a quelli localizzati nella testa². Il loro tasso di reseccabilità è inferiore in quanto spesso vengono diagnosticati più tardivamente, ed anche a livello genetico-molecolare esprimono pathways di infiltrazione e di crescita peculiari³. La chirurgia risulta spesso l'unica strada di cura per i pazienti ed in letteratura è stato dimostrato come, rispetto ai tumori cefalo-pancreatici, la resezione in stadi precoci di malattia (stadio I e II) conferisce un beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine⁵. Da anni quindi si è cercato di capire quale fosse il modo migliore, dal punto di vista chirurgico, per ottenere i più alti tassi di radicalità oncologica locale. Dal 2003 Strasberg et al. hanno descritto la loro variazione tecnica della classica spleno-pancreasectomia distale, definita radical antegrade modular pancreatosplenectomy (RAMPS), che tenta di ottenere margini di resezione più ampi e una linfoadenectomia più estesa¹³. Nonostante i buoni risultati a medio-lungo termine descritti da quelle prime esperienze, la tecnica non si è mai diffusa in maniera omogenea nei vari centri di chirurgia pancreatica, rimanendo riservata e preferita da una nicchia di centri prevalentemente asiatici. Gli studi presenti in letteratura sono quindi spesso limitate case-series o retrospettivi, di singoli centri, e spesso contengono scarsi numeri. Inoltre, in considerazione della frequenza minore di tumori maligni del corpo-coda rispetto a quelli della testa⁴¹, la realizzazione di studi randomizzati è difficile. Nonostante questi studi abbiano quasi uniformemente mostrato un maggior tasso di linfonodi asportati e quindi una migliore possibilità di staging della malattia, i vantaggi sui margini di resezione, ma soprattutto su quanto questi fattori influiscano realmente sulla sopravvivenza globale sono molto eterogenei. Su queste premesse, l'endpoint primario di questa tesi sperimentale è valutare nella casistica della U.O. Chirurgia Pancreas-Endocrino del Prof. Minni se la RAMPS sia una procedura sicura in termini di outcomes postoperatori come la spleno-pancreasectomia classica (SP-classica) e quindi riproducibile in tutti i casi di tumore maligno del pancreas. Inoltre, valutare i risultati oncologici dei pazienti sottoposti alle due tecniche chirurgiche e l'impatto della RAMPS sulle sopravvivenze dei pazienti.

4.2 MATERIALI E METODI

4.2.1 Disegno dello studio

Da un database retrospettivo e prospettico approvato e validato dal Comitato Etico indipendente dell'Ospedale S.Orsola Malpighi di Bologna, sono stati estratti i dati di 209 pazienti sottoposti a spleno-pancreasectomia subtotale o distale classica (SP-classica) o RAMPS nella U.O. Chirurgia Pancreas-Endocrino Prof. Minni per neoplasia benigna o maligna del corpo-coda pancreatico da Gennaio 2004 a Marzo 2020. Da questo pool di pazienti sono stati estratti unicamente quelli con neoplasia maligna in quanto lo scopo dello studio è quello di valutare, solo in questo gruppo di pazienti, i risultati postoperatori delle due tecniche chirurgiche ed i risultati oncologici a medio-lungo termine (**Figura 9**). Sono state quindi escluse le patologie benigne (pseudocisti, cisti semplici, N=12), gli IPMN a basso grado (N=14), i tumori cistici sierosi (N=16), i tumori cistici mucinosi a basso grado (N=10) ed i tumori neuroendocrini (NET) ben differenziati, G1 (Ki67 <2%) e/o senza metastasi linfonodali (N=34).

I rimanenti 123 pazienti, sono stati suddivisi in due gruppi in base alla tecnica chirurgica con cui sono stati operati (SP-classica versus RAMPS) ed una prima analisi è stata effettuata per valutare la presenza di eventuali differenze pre- ed intra-operatorie, così come gli outcomes postoperatori in termine di complicanze e mortalità.

Una volta eseguita questa analisi preliminare, la fase successiva è stata l'effettuare un'analisi dei risultati anatomo-patologici e degli outcomes oncologici a medio-lungo termine. Per eseguire questa valutazione nel modo metodologicamente più corretto, sono quindi stati considerati solamente i pazienti affetti da adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) sporadico o insorto su IPMN degenerati (N=62).

Gli obiettivi dello studio sono stati la valutazione della fattibilità e della sicurezza della RAMPS nel decorso postoperatorio dei pazienti e successivamente la valutazione dell'impatto oncologico della tecnica sulla sopravvivenza globale (OS) e libera da malattia (DFS) nel pool di pazienti affetti da PDAC. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti (età, sesso, BMI, comorbidità, sintomi), le caratteristiche tumorali (dimensioni, estensione), i dati relativi alla chirurgia (tipo di resezione, durata dell'intervento, numero di linfonodi asportati, complicanze postoperatorie, reinterventi, mortalità postoperatoria, degenza) e le caratteristiche patologiche (istologia finale, staging TNM sec. AJCC 8a edizione⁴², status dei margini, invasione perineurale o linfovaskolare, grading sec. WHO⁴³) sono stati estrapolati e comparati nei due gruppi. Inoltre, sono state valutate

nei due gruppi differenti misure di sopravvivenza: follow-up mediano, sopravvivenza globale (overall survival; OS), sopravvivenza libera da malattia (disease-free survival; DFS). Infine, è stata valutata mediante analisi uni e multivariata, l'impatto dei fattori legati all'intervento (SP-classica versus RAMPS), istologici ed oncologici sulle sopravvivenze.

4.2.2 Definizioni

Tutte le resezioni RAMPS sono state eseguite secondo la tecnica descritta da Strasberg et al¹³. In breve, le differenze chiave rispetto alla SP-classica riguardano la sezione precoce del pancreas; successiva asportazione della ghiandola “da destra a sinistra”; linfadenectomia comprendente le stazioni di arteria epatica, tripode ed arteria mesenterica superiore; resezione sul piano profondo della fascia renale anteriore +/- estesa nel tessuto adiposo pre-renale o al surrene sinistro. Tali procedure non erano invece eseguite nella SP-classica.

Per quanto riguarda le caratteristiche generali dei pazienti, il BMI è stato definito secondo la formula classica, le complicanze e lo status funzionale del paziente sono state definite mediante l'Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (CACI)⁴⁴ e l'Eastern Cooperative Oncology Group – Performance status (ECOG-PS)⁴⁵.

La mortalità postoperatoria è stata definita come il numero di decessi occorsi entro 90 giorni dalla chirurgia. Il tasso di morbidità postoperatoria include tutte le complicanze occorse dalla chirurgia fino al giorno di dimissione e sono state classificate secondo la classificazione di Dindo-Clavien⁴⁶. Per valutare il peso delle singole complicanze sul decorso globale del paziente è stato calcolato il Comprehensive Complications Index (CCI)⁴⁷. Le fistole pancreatiche postoperatorie (POPF) sono state definite secondo la più recente classificazione dell'International Study Group (ISGPS)⁴⁸ ed ulteriormente subclassificate in base alla loro gravità e tipo di trattamento⁴⁹. Anche il ritardato svuotamento gastrico (DGE)⁵⁰ e le emorragie post-pancreasectomia (PPH)⁵¹ sono stati classificati secondo le rispettive definizioni.

La stadiazione patologica dei pazienti segue la classificazione TNM dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC), ottava edizione⁴². Il grading invece, secondo la classificazione della WHO 2010⁴³. Il lymph node ratio (LNR) è infine calcolato come rapporto tra numero di linfonodi metastatici e numero di linfonodi totali asportati. Una resezione è stata definita R1 quando il tumore si presentava microscopicamente a ≤ 1 mm dal margine del pezzo operatorio. Nella valutazione della radicalità delle resezioni sono stati inclusi i margini anteriore, posteriore e del moncone pancreatico residuo verso la testa della ghiandola. La sopravvivenza globale (OS) è

definita come il tempo trascorso tra l'intervento chirurgico e la morte del paziente o la data dell'ultimo follow-up disponibile. La sopravvivenza libera da malattia (DFS) è definita come il tempo totale che il paziente ha trascorso dopo il trattamento per il tumore primitivo senza segni o sintomi di recidiva tumorale.

4.2.3 *Analisi statistica*

Le variabili continue sono riportate come medie e deviazioni standard (SD) e le variabili categoriche come frequenze e percentuali. Il test esatto di Fisher, il T di Student ed il Pearson chi-square sono stati usati per analizzare i due tipi di tecnica chirurgica. Le analisi multivariate sono state eseguite utilizzando la regressione logistica. I dati riguardanti le sopravvivenze sono derivati dagli esami e dalle visite di follow-up eseguite secondo gli standard di riferimento, considerando un follow-up minimo di 3 mesi per essere inclusi nello studio. La OS e la DFS sono state ottenute mediante il metodo Kaplan-Meier ed espresse in grafici. La comparazione tra i due gruppi è stata eseguita mediante il test dei ranghi logaritmici (log-rank). La valutazione dei fattori oncologici associati alle sopravvivenze è stata eseguita mediante la regressione di Cox. Per eliminare il possibile bias di ridondanza (overfitting) delle variabili all'interno della multivariata sulle sopravvivenze e scegliere quindi le variabili più consone per la stabilità del modello stesso, è stata eseguita una regressione secondo il Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO)⁵². Questo modello consente di selezionare in maniera rigorosa i parametri da poter inserire in un modello di multivariata per un determinato outcome, in caso di modelli con alti rischi di bias legati a basse numerosità di campione ed alto rischio di multi-collinearità delle variabili stesse. La regressione LASSO fornisce un valore lambda (λ) ottimale che rappresenta la quantità di "shrinkage" ossia di perdite necessarie affinché il modello sia stabile ed i parametri scelti correlino realmente con l'outcome in assenza di bias o ridondanza tra parametri simili che potrebbero sovraccaricare la multivariata ed alterarne i risultati. In caso di $\lambda=0$ nessun parametro necessita di essere eliminato dal modello. Più λ aumenta, più i bias nel modello aumentano e quindi un maggior numero di parametri deve essere eliminato dall'analisi perché essa sia accurata. Per tutte queste analisi, valori di P inferiori a 0.05 sono stati considerati statisticamente significativi. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando i software SPSS versione 24.0 (IBM) e STATA™ versione 12.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

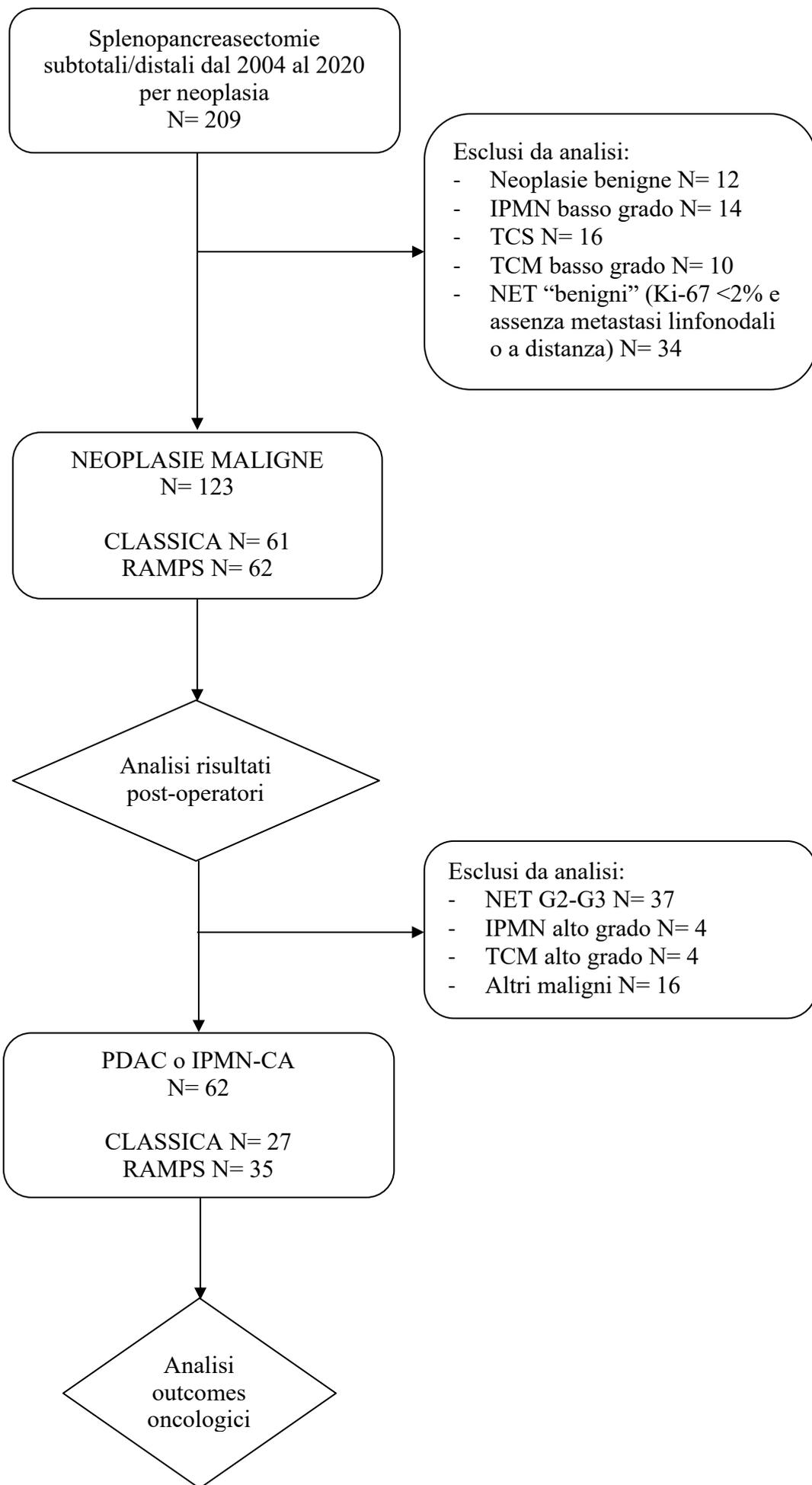


Figura 9. Flow chart.

4.3 RISULTATI

Le caratteristiche preoperatorie ed intraoperatorie dei 123 pazienti sottoposti a SP-classica o RAMPS per neoplasia maligna del pancreas di qualsiasi natura sono riassunte nella **Tabella 2**.

I pazienti sono risultati equamente divisi tra le due tecniche chirurgiche: 61 pazienti sottoposti a SP-classica e 62 a RAMPS. I due gruppi sono risultati omogenei per sesso, età, BMI, ECOG, ASA, Age-adjusted CCI, presenza di sintomi alla diagnosi, Ca 19.9 e dimensioni medie della neoplasia. Anche per quanto riguarda necessità di resezioni allargate ad organi limitrofi e durata media dell'intervento (257 versus 267 minuti di media; P=0.297) non vi erano differenze tra i due gruppi, mentre i pazienti sottoposti a RAMPS presentavano più frequentemente un pancreas soffice (p=0.011). Una tecnica laparoscopica mini-invasiva è stata utilizzata nel 35.8% dei casi, con minime differenze tra i due gruppi, senza tuttavia una differenza significativa. Anche il tasso di conversione, seppur lievemente più alto nel gruppo delle RAMPS, non ha mostrato differenze significative. Per quanto riguarda infine i tipi di neoplasia maligna trattata con le due tecniche, anche in questo caso non sono state riscontrate differenze. Seppur con alcune differenze tra cui una percentuale maggiore di adenocarcinoma pancreatico trattato con RAMPS (56.5% versus 44.3%) ed una maggiore percentuale di NET trattati con SP-classica (37.7% versus 22.6%), tali differenze non sono risultate statisticamente significative (p=0.134), confermando una popolazione omogenea e non eccessivamente sbilanciata tra i due gruppi.

Tabella 2. Univariata sulle caratteristiche pre- ed intra-operatorie nei 123 pazienti operati per neoplasia maligna.

	Totale N=123 (%)	SP classica N= 61 (%)	RAMPS N= 62 (%)	P value
Sesso				
Maschi	65 (52.8)	29 (47.5)	36 (58.1)	0.281
Femmine	58 (47.2)	32 (52.5)	25 (41.9)	
Età (media ± SD)	64.5 ± 12.7	63.3 ± 13.4	65.6 ± 12	0.424
BMI (media ± SD)	25.9 ± 4.5	26 ± 5	25.8 ± 4.5	0.887
Ca 19.9 (mediana; range)	51 (1-2301)	47 (1-1334)	53 (5-2301)	0.245

Tabella 2. Continua

	Totale N=123 (%)	SP classica N= 61 (%)	RAMPS N= 62 (%)	P value
ECOG-PS				
0	41 (33.3)	22 (36.1)	19 (30.6)	0.722
1	69 (56.1)	32 (52.5)	37 (59.7)	
2	13 (10.6)	7 (11.5)	6 (9.7)	
ASA				
1-2	50 (40.7)	23 (37.7)	27 (43.5)	0.583
3-4	73 (59.3)	38 (62.3)	35 (56.5)	
CACI (media ± SD)	5.3 ± 2	5 ± 2	6 ± 2	0.588
Sintomi				
No	60 (48.8)	31 (50.8)	29 (46.8)	0.720
Si	63 (51.2)	30 (49.2)	33 (53.2)	
Dimensioni, mm (media ± SD)	39 ± 29	38 ± 28	41 ± 31	0.774
Texture pancreas				
Soft	100 (81.3)	44 (72.1)	56 (90.3)	0.011
Hard	23 (18.7)	17 (27.9)	6 (9.7)	
Resezione allargata				
No	96 (78)	49 (80.3)	47 (75.8)	0.664
Si	27 (22)	12 (19.7)	15 (24.2)	
Resezione laparoscopica				
No	79 (64.2)	42 (68.8)	37 (59.7)	0.348
Si	44 (35.8)	19 (31.2)	25 (40.3)	
Conversione	14 (11.4)	5 (8.2%)	8 (12.9)	0.559
Durata, min (media ± SD)	262 ± 70	257 ± 72	267 ± 69	0.297
Istologia				
PDAC	62 (50.4)	27 (44.3)	35 (56.5)	0.134
IPMN/TCM alto grado	8 (6.5)	2 (3.3)	6 (9.7)	
NET G2-G3	37 (30.1)	23 (37.7)	14 (22.6)	
Altri tumori (metastasi, etc)	16 (13)	9 (14.8)	7 (11.3)	

Legenda: SD= standard deviation; BMI= Body Mass Index; ECOG-PS= Eastern Cooperative Oncology Group – Performance status; CACI= Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index; ASA= American Society of Anesthesiologist; PDAC= Adenocarcinoma pancreatico; IPMN= neoplasia papillare intraduttale mucosecemente; TCM= Tumore cistico mucinoso; NET= Neuro-Endocrine Tumor.

L'analisi sulla fattibilità e sicurezza postoperatoria della RAMPS nei confronti della SP-classica è mostrata in **Tabella 3** dove sono illustrati gli outcomes a breve termine.

La RAMPS globalmente ha mostrato un tasso maggiore di complicanze postoperatorie (72% versus 52%; $p=0.026$), con una differenza significativa anche tra medie di Comprehensive Complication Index rispetto alla SP-classica (15.3 versus 10.7; $p=0.039$). Questi due risultati si riflettono sulle differenze di Clavien score tra i due gruppi. La RAMPS ha infatti registrato un tasso maggiore di complicanze Clavien 2 (37% vs 28%), Clavien 3 (15% vs 8%) e Clavien 4 (3.5% vs 0%), con un p value di 0.011. Tuttavia, nessuna differenza è stata registrata tra le due tecniche in merito alle classiche complicanze della chirurgia pancreatica: POPF, DGE e PPH, i cui tassi sono risultati pressochè identici tra RAMPS e SP-classica. Anche se i tassi di POPF B sono risultati complessivamente maggiori nella RAMPS (33.9% vs 18%). Nessuna differenza è stata inoltre presente per quanto riguarda reinterventi, tasso di mortalità e degenza media che è risultata uguale tra le due tecniche.

Tabella 3. Outcomes postoperatori nei 123 pazienti operati per neoplasia maligna.

	Totale N=123 (%)	SP classica N= 61 (%)	RAMPS N= 62 (%)	P value
Complicanze postoperatorie				
No	46 (37.4)	29 (47.5)	17 (27.4)	0.026
Si	77 (62.6)	32 (52.5)	45 (72.6)	
POPF				
No/Biochemical Leak	90 (73.2)	49 (80.3)	41 (66.1)	0.150
B1	14 (11.4)	4 (6.6)	10 (16.1)	
B2	13 (10.6)	6 (9.8)	7 (11.3)	
B3	5 (4.1)	1 (1.6)	4 (6.5)	
C	1 (0.8)	1 (1.6)	0	
DGE				
No	120 (97.6)	60 (98.4)	60 (96.8)	0.502
A	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	
B	1 (0.8)	0	1 (1.6)	
PPH				
No	110 (89.4)	56 (91.8)	54 (87.1)	0.268
A	1 (0.8)	1 (1.6)	0	
B	8 (6.5)	3 (4.9)	5 (8.1)	
C	4 (3.3)	1 (1.6)	3 (4.8)	
Reintervento				
No	119 (96.7)	59 (96.7)	60 (96.8)	1.000
Si	4 (3.3)	2 (3.3)	2 (3.2)	

Tabella 3. Continua

	Totale N=123 (%)	SP classica N= 61 (%)	RAMPS N= 62 (%)	P value
Clavien				
0	46 (37.4)	29 (47.5)	17 (27.4)	0.011
1	21 (17.1)	10 (16.4)	11 (17.7)	
2	40 (32.5)	17 (27.9)	23 (37.1)	
3	14 (11.4)	5 (8.2)	9 (14.5)	
4	2 (1.6)	0	2 (3.2)	
CCI (media ± SD)	13 ± 13	10.7 ± 12.2	15.3 ± 13	0.039
Degenza, giorni (media ± SD)	13 ± 7	13.5 ± 7	13 ± 6	0.984
Mortalità a 90 giorni	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0.496

Legenda: POPF= Postoperative pancreatic fistula; DGE= Delayed gastric emptying; PPH= Posto-pancreatectomy Hemorrhage CCI= Comprehensive Complication Index; SD= Standard deviation.

Una volta eseguita questa analisi preliminare sulla “sicurezza” e fattibilità della RAMPS, il campione di 123 pazienti è stato ripulito di tutte le neoplasie maligne diverse dall’adenocarcinoma duttale pancreatico sporadico o insorto su IPMN degenerato. Si è quindi ottenuto un pool di 62 pazienti sul quale è stato valutato l’impatto della tecnica chirurgica sulla radicalità oncologica e sulla sopravvivenza. I due gruppi sono quindi risultati in 27 SP-classiche e 35 RAMPS, le cui caratteristiche sono riassunte nella **Tabella 4**.

Non si sono osservate differenze per quanto riguarda la estensione del tumore (dimensioni ed invasione macrovascolare della vena porta alla confluenza), così come nel gruppo RAMPS non sono state eseguite un numero maggiore di resezioni multiorgano. I tumori trattati con le due tecniche sono stati simili anche per quanto riguarda lo staging finale (P=0.529), il grading (P=0-658) e il tasso di invasione perineurale (P=0.418). Nel gruppo delle RAMPS, invece, erano presenti un maggior numero di neoplasie N+, prevalentemente N2 (23% versus 4%), senza tuttavia che questa differenza fosse significativa. Inoltre, anche il tasso di invasione linfo-vascolare era maggiore (68.6%, p=0.020) rispetto ai tumori operati con SP-classica. Per quanto riguarda lo stato dei margini, il tasso generale di R0 non è stato differente tra i due gruppi (40 vs 48%; P=0.609), così come quello di R0 sul margine posteriore (P=0.798) o sul moncone pancreatico (P=0.279). Si è registrata invece una notevole differenza a livello del margine di resezione anteriore, che era R0 nel 90% delle SP-classiche, mentre solamente nel 66% delle RAMPS (P=0.004). Differenze

notevoli hanno riguardato anche il numero medio di linfonodi asportati, come atteso, che per la RAMPS era di 28 e per la SP-classica di 19 (P=0.007). Questo non si rifletteva tuttavia in differenze sul numero di linfonodi metastatici (P=0.155), né sul LNR

(P=0.178). Non ci sono state differenze nei due gruppi di trattamento sulla successiva esecuzione di terapie adiuvanti (P=0.559) e neppure sulla sede della recidiva di malattia (P=0.101), seppur numericamente siano risultate maggiori le recidive locali nella SP-classica (33% vs. 11.4%). Per quanto riguarda l'analisi delle sopravvivenze, i pazienti hanno avuto un follow up mediano di 20 mesi (range 3-120). Non ci sono state differenze né in termini di OS (P=0.170) né in termini di DFS (P=0.857) tra il gruppo SP-classica ed i pazienti sottoposti a RAMPS (**Figure 10-11**). Le OS mediane sono risultate 24 mesi per la SP-classica (range 3-120) e 19 mesi per la RAMPS (range 3-66 mesi) e delle percentuali di sopravvivenza a 3 anni del 35,2% e 34,5%, rispettivamente. Le DFS mediane sono invece risultate di 15 mesi (1-120) per la SP-classica e di 10 mesi (1-66) per la RAMPS. Le percentuali di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni sono risultate del 28,8% e del 24,5%, rispettivamente.

Tabella 4. Risultati oncologici tra le tecniche in 62 pazienti operati per adenocarcinoma duttale.

	Totale N=62 (%)	SP classica N= 27 (%)	RAMPS N= 35 (%)	P value
Invasione portale				
No	57 (91.9)	24 (88.9)	33 (94.3)	0.645
Si	5 (8.1)	3 (11.1)	2 (5.7)	
Resezione multiorgano				
No	50 (80.6)	22 (81.5)	28 (80)	1.000
Si	12 (19.4)	5 (18.5)	7 (20)	
Dimensioni, mm (media ± SD)	32.9 ± 15.5	35.1 ± 17	33.3 ± 14	0.146
Grading				
G1	16 (25.8)	8 (29.6)	8 (22.9)	0.658
G2	27 (43.5)	11 (40.7)	16 (45.7)	
G3	19 (30.6)	8 (29.6)	11 (31.4)	
N status				
N0	33 (53.2)	16 (59.3)	17 (48.6)	0.075
N1	20 (32.3)	10 (37)	10 (28.6)	
N2	8 (14.5)	1 (3.7)	8 (22.9)	

Tabella 4. Continua

	Totale N=62 (%)	SP classica N= 27 (%)	RAMPS N= 35 (%)	P value
R status				
R0	27 (43.5)	13 (48.1)	14 (40)	0.609
R1	35 (56.5)	14 (51.9)	21 (60)	
R margine anteriore				
R0	49 (79)	26 (96.3)	23 (65.7)	0.004
R1	13 (21)	1 (3.7)	12 (34.3)	
R margine posteriore				
R0	35 (56.5)	16 (59.3)	19 (54.3)	0.798
R1	27 (43.5)	11 (40.7)	16 (45.7)	
R moncone pancreatico				
R0	54 (87.1)	22 (81.5)	32 (91.4)	0.279
R1	8 (12.9)	5 (18.5)	3 (8.6)	
Invasione perineurale				
No	21 (33.9)	11 (40.7)	10 (28.6)	0.418
Si	41 (66.1)	16 (59.3)	25 (71.4)	
Invasione linfo-vascolare				
No	28 (45.2)	17 (63)	11 (31.4)	0.020
Si	34 (54.8)	10 (37)	24 (68,6)	
Linfonodi asportati (media ± SD)	24 ± 14	19 ± 12	28 ± 15	0.007
N linfonodi positivi (media ± SD)	1.7 ± 2.5	1 ± 2	2 ± 3	0.155
LNR (media ± SD)	0.06 ± 0.09	0.04 ± 0.07	0.07 ± 0.10	0.178
Staging				
I	26 (41.9)	11 (40.7)	15 (42.9)	0.529
II	20 (32.3)	11 (40.7)	9 (25.7)	
III	15 (24.2)	5 (18.6)	10 (28.6)	
IV	1 (1.6)	0	1 (2.9)	
Terapia adiuvante				
No	20 (32.3)	9 (33.3)	11 (31.4)	0.559
Si	42 (67.7)	18 (66.7)	24 (68.6)	
Sede recidiva				
No recidiva	21 (33.9)	7 (26)	14 (40)	0.101
Locale	13 (21)	9 (33.3)	4 (11.4)	
A distanza	28 (45.1)	11 (40.7)	17 (48.6)	

Legenda: SD= Standard deviation; LNR= Lymph node ratio.

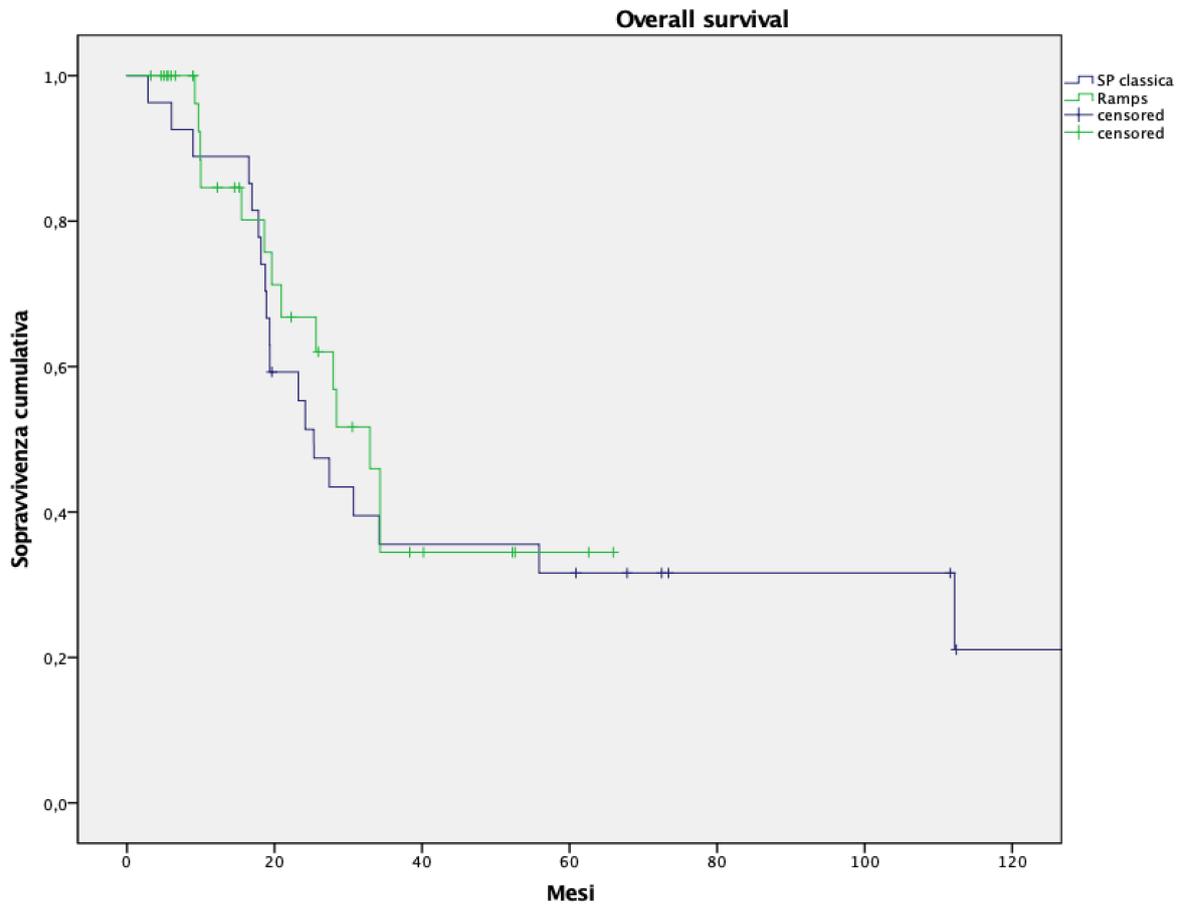


Figura 10. Overall survival delle due tecniche chirurgiche. $P=0.170$.

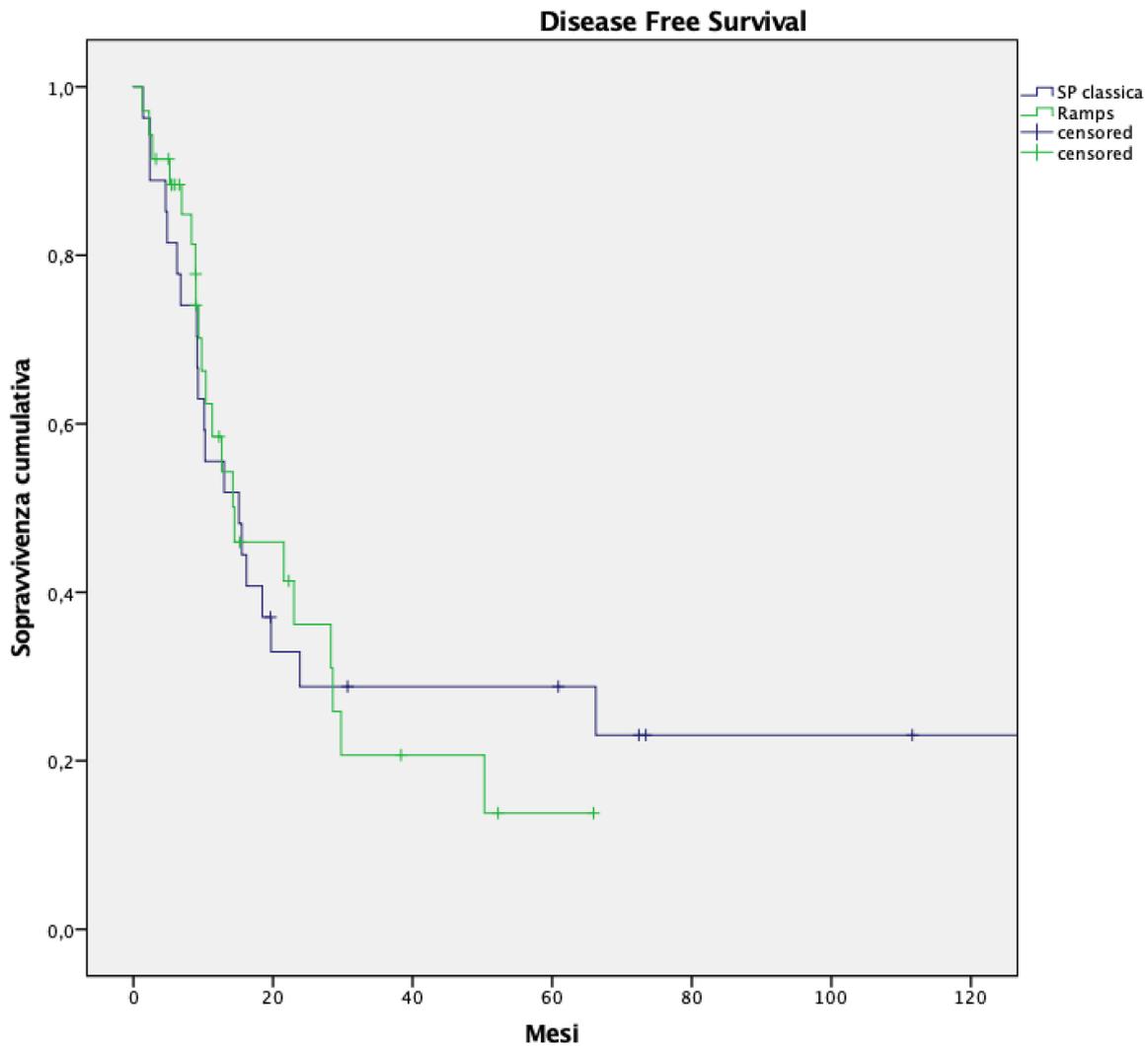


Figura 11. Disease Free Survival delle due tecniche chirurgiche. P= 0.857

Tutti i fattori oncologici ed anatomico-patologici analizzati in univariata tra le due tecniche sono stati quindi inseriti in un modello di LASSO per determinare quali potessero essere inseriti nell'analisi multivariata per l'OS e la DFS.

Per l'OS la regressione di LASSO ha generato un $\lambda=4.6$ (**Figura 12**), il cui logaritmo naturale è 1.5. Questo ha potuto escludere dal modello alcune variabili che raggiungevano la ascissa e quindi tendevano verso la linea dello 0 prima di tale valore di LASSO. Le variabili che non influenzavano il modello poiché meno solide e probabilmente collineari ad altre più importanti per la stabilità della multivariata in oggetto (overall survival) sono risultate: grading, R globale, R sul margine posteriore, R sul moncone pancreatico, LNR, stage e terapia adiuvante. Sono invece entrate nel modello (**Tabella 5a**): la tecnica chirurgica, non risultando tuttavia indipendentemente correlata

alla OS (P=0.170); invasione macrovascolare, R sul margine anteriore, invasione perineurale, numero totale di linfonodi asportati e numero di linfonodi positivi, anch'esse tutte variabili non significative (P=0.298, P=0.623, P= 470; P=0.502 e P=0.239, rispettivamente). Si è osservato un trend verso la significatività per le resezioni allargate (P=0.062), mentre sono risultati significativamente correlati ad una diminuzione della OS le dimensioni del tumore (HR 1.05; P=0.001) e l'invasione microscopica linfo-vascolare (HR 4.03; P=0.002).

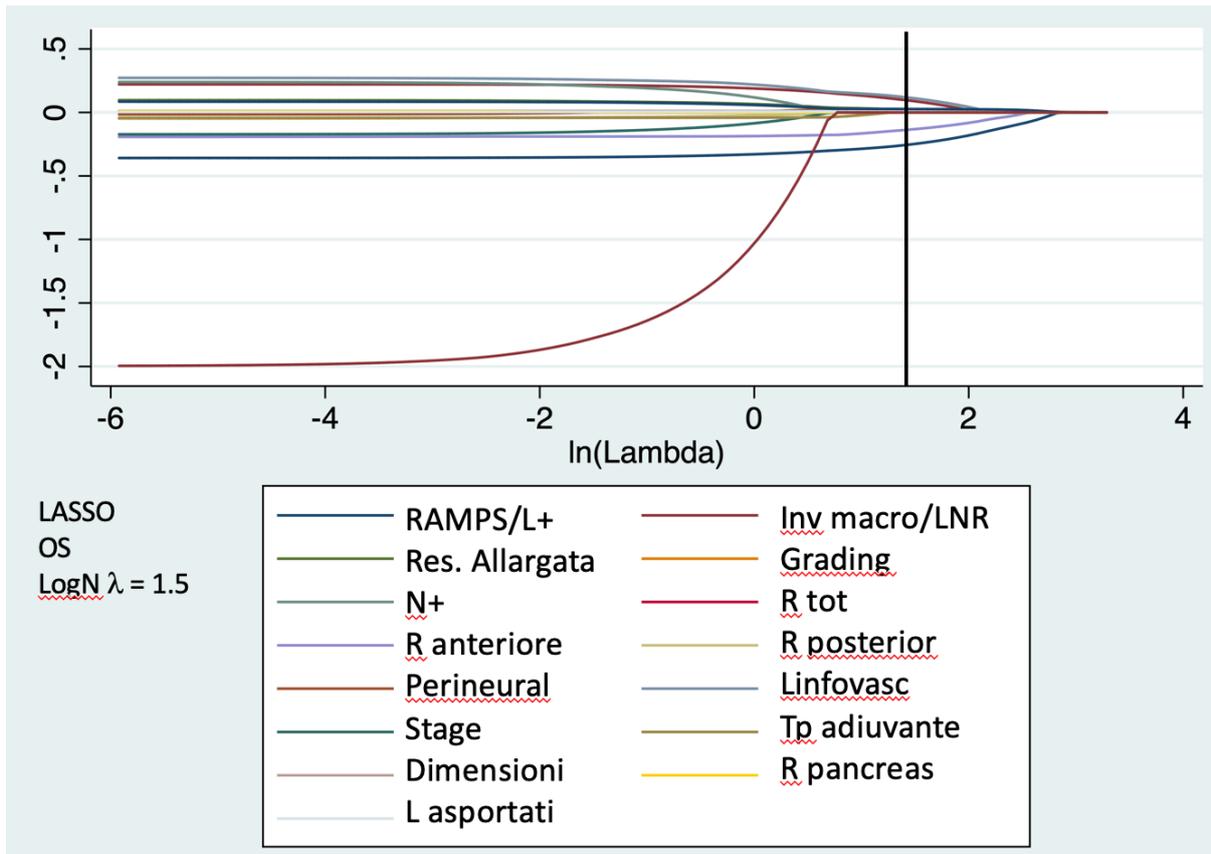


Figura 12. Regressione di LASSO per la selezione delle variabili associate alla Overall Survival. Alle variabili con peso statistico simile sono assegnati gli stessi colori. Tutte le variabili che tendono allo 0 prima della ordinata corrispondente al Ln di lambda sono escluse dalla multivariata, mentre vengono inserite tutte le variabili che superano la suddetta linea. L+= numero di linfonodi asportati metastatici; N+= neoplasie N1/N2; Perineural= invasione perineurale; Linfovasc= invasione linfovaskolare; Inv macro= invasione macrovascolare della vena porta; LNR= Lymph node ratio.

Tabella 5a. Multivariata sui fattori predittivi la Overall Survival

Variabili	Multivariata OS	
	HR (CI 95%)	P value
Ramps Si vs No	0.53 (0.22 – 1.30)	0.170
Invasione macrovascolare Yes vs No	1.97 (0.55 – 7.14)	0.298
Resezione multiorgano Yes vs No	2.84 (0.95 – 8.51)	0.062
Dimensioni	1.05 (1.02 – 1.08)	0.001
R margine anteriore R1 vs R0	1.36 (0.39 – 4.68)	0.623
Invasione perineurale Si vs No	1.43 (0.54 – 3.81)	0.470
Invasione linfovaskolare Si vs No	4.03 (1.67 – 9.68)	0.002
N totale linfonodi asportati	0.99 (0.95 – 1.04)	0.502
N linfonodi positivi	1.11 (0.93 – 1.33)	0.239

Legenda: HR= Hazard Ratio; CI 95%= Confidence Interval

La stessa procedura di selezione è stata eseguita nell'analisi sulla DFS. La regressione LASSO ha generato qui un $\lambda=4.3$ con un $\log N$ di 1.4. Tale valore ha portato all'esclusione dalla multivariata di questi parametri: invasione macrovascolare, resezioni allargate, grading, R generale, R pancreatico, invasione perineurale, numero di linfonodi positivi, LNR e stadio (**Figura 13**). Le dimensioni sono risultate significativamente correlate anche alla DFS (HR 1.03; P=0.017), così come l'invasione linfo-vascolare (HR 2.3; P=0.017). Inoltre, anche l'R1 sul margine posteriore è risultato un fattore prognostico negativo per la DFS (HR 2.4; P=0.035). La RAMPS ancora una volta non è risultata influenzare la sopravvivenza, neanche quella libera da malattia (P=0.857), e con essa neppure il numero totale di linfonodi asportati (P=0.205) né l'esecuzione di terapia adiuvante postoperatoria (P=0.625) (**Tabella 5b**).

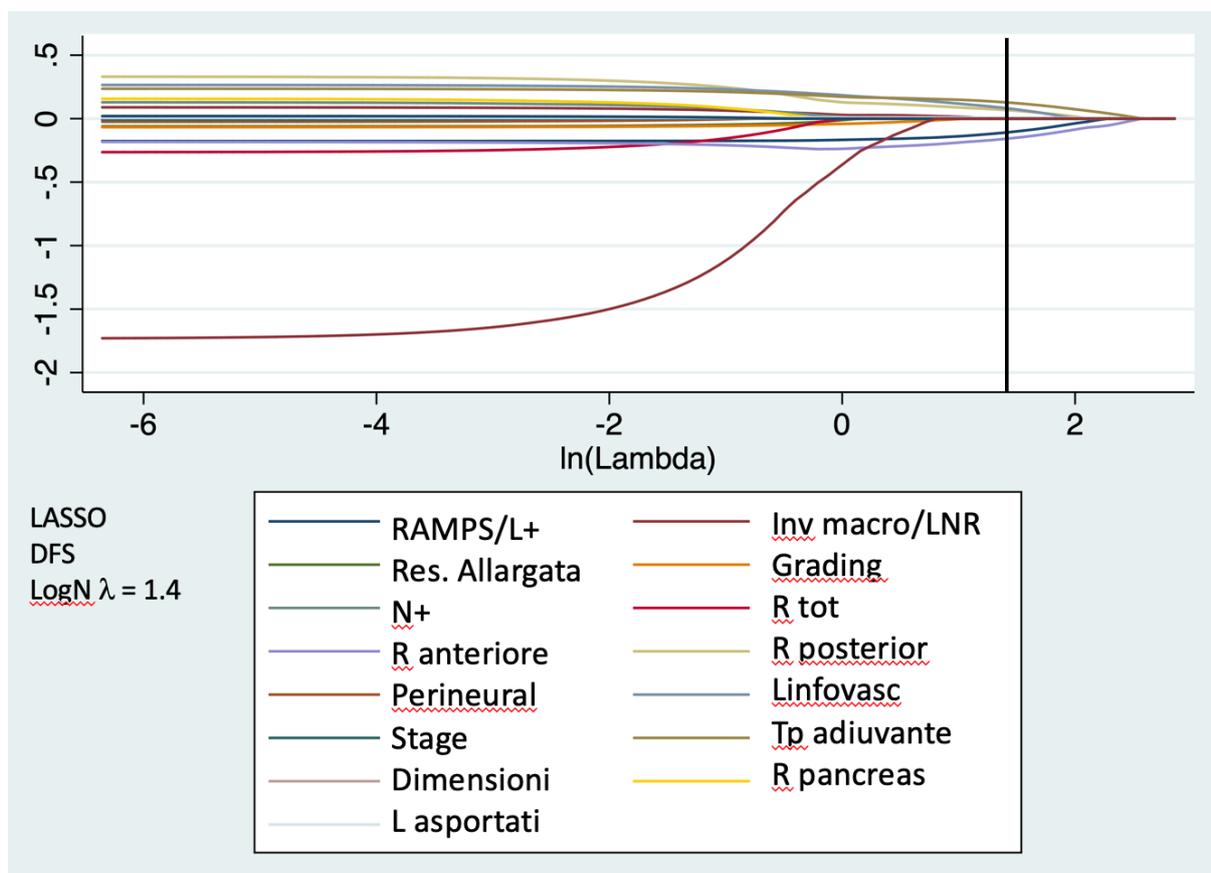


Figura 13. Regressione di LASSO per la selezione delle variabili associate alla Disease Free Survival. Alle variabili con peso statistico simile sono assegnati gli stessi colori. Tutte le variabili che tendono allo 0 prima della ordinata corrispondente al Ln di lambda sono escluse dalla multivariata, mentre vengono inserite tutte le variabili che superano la suddetta linea. L+= numero di linfonodi asportati metastatici; N+= neoplasie N1/N2; Perineural= invasione perineurale; Linfovasc= invasione linfovaskolare; Inv macro= invasione macrovascolare della vena porta; LNR= Lymph node ratio.

Tabella 5b. Multivariata sui fattori predittivi la Disease Free Survival

Factors	Multivariata DFS	
	HR (CI 95%)	P value
Ramps Si vs No	1.07 (0.49 – 2.33)	0.857
Dimensioni	1.03 (1.01 – 1.08)	0.017
R margine anteriore R1 vs R0	0.98 (0.36 – 2.69)	0.978
R margine posteriore R1 vs R0	2.41 (1.19 – 4.87)	0.035
Invasione linfovaskolare Si vs No	2.27 (1.06 – 4.85)	0.017
N totale linfonodi asportati	1.01 (0.99 – 1.04)	0.205
Tp adiuvante Si vs No	0.81 (0.34 - 1.92)	0.625

Legenda: HR= Hazard Ratio; CI 95%= Confidence Interval

4.4 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

A partire dalla sua prima descrizione nel 2003 e dalle successive casistiche preliminari riportate da Strasberg et al.¹³, la RAMPS non ha mai riscosso successo e non si è mai affermata come tecnica di riferimento per i tumori del corpo-coda del pancreas. A dispetto di una maggiore radicalità oncologica attesa, è sempre stata considerata “sulla carta” una tecnica chirurgicamente più complessa, gravata da tempi operatori più lunghi e da un possibile aumento delle complicanze post-operatorie. In letteratura, alcune meta-analisi hanno sconfessato questi preconcetti, dimostrando la sostanziale equivalenza delle due tecniche³³. Tuttavia tali analisi sono dedotte da casistiche molto limitate, tutte retrospettive, con possibili importanti bias di selezione, e non prendendo in considerazione l’unico lavoro multicentrico presente in letteratura³⁴. Alla luce di tutto ciò, con questo lavoro abbiamo voluto valutare all’interno della nostra casistica due importanti end-point, all’interno di una delle casistiche più numerose di RAMPS attualmente disponibili: la sua fattibilità e sicurezza intra e post-operatoria in una ampia coorte di pazienti (N=123) sottoposti a RAMPS o SP-classica per tumore maligno del pancreas di qualunque istologia e successivamente i risultati di radicalità chirurgica ed oncologi a lungo termine su una popolazione selezionata costituita unicamente da pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas.

Per quanto riguarda i risultati operatori e a breve termine, la RAMPS non si è mostrata più “pericolosa” rispetto alla spleno-pancreasectomia sinistra o subtotale classica. Nella nostra esperienza, infatti, è stato possibile sottoporre a questa tecnica la stessa quota di pazienti fragili rispetto alla tecnica classica, come confermato da un CACI medio maggiore di 6⁴⁴, un ECOG score di 1 o 2 nel 60% dei casi ed un ASA score di 3 o 4 nel 56.5%. Inoltre, non si sono registrate differenze intraoperatorie nel tasso di resezioni allargate (P=0.664), né nella durata complessiva dell’intervento (P=0.297), né tantomeno nelle dimensioni medie delle lesioni trattate. Anche il decorso postoperatorio dei pazienti è risultato sovrapponibile. Seppur inficiata da un maggior numero di complicanze globali, non si sono riscontrate differenze in termini di POPF, DGE e PPH. Inoltre, l’alto tasso di complicanze è in realtà associato ad una scrupolosa registrazione di complicanze di grado 1 e 2 sec. Clavien. Per quanto riguarda le complicanze più gravi, abbiamo osservato un tasso lievemente più elevato di complicanze Clavien grado 3 (14% versus 8%) e 4 (3% versus 0%), comunque molto contenute considerando gli alti tassi di morbidità in chirurgia pancreatico e non significativamente differenti tra i due gruppi. Il numero di re-interventi è stato uguale nelle due tecniche, così come il tasso di mortalità a 90 giorni. L’aumento di complicanze

non si è infine riflettuto sulla degenza postoperatoria, che nei due gruppi è stata uguale a 13 giorni di media. Riguardo quindi al primo end-point, la RAMPS può essere considerata una tecnica sicura e fattibile, che non aumenta in maniera significativa i rischi classici delle resezioni del corpo-coda pancreatico. Un possibile bias di questa analisi risiede nella mancanza nella nostra analisi delle perdite ematiche intraoperatorie. Questo dato, considerato dalla maggior parte della letteratura come molto soggetto a errori di misurazione, non è stato retrospettivamente analizzato poiché mancante nella maggior parte dei cartellini anestesiológicos dei pazienti. Tuttavia, la necessità di trasfusioni postoperatorie è risultata uguale nei due gruppi, pur non essendo riportata in tabella in quanto del tutto sovrapponibile alle PPH.

Passando all'analisi anatomico-patologica ed oncologica nei pazienti operati per PDAC, i risultati sono stati interessanti. Innanzitutto, dalle caratteristiche tumorali si evince che le popolazioni sono risultate piuttosto omogenee seppur raccolte retrospettivamente. I tassi di invasione macroscopica della oliva portale, le dimensioni, il grading istologico, il tasso di pazienti N+, di tumori con invasione perineurale e lo staging finale delle neoplasie sono stati infatti sovrapponibili. Per quanto riguarda la biologia del tumore, l'unica differenza si è riscontrata nelle percentuali di tumori con invasione linfo-vascolare microscopica, di cui ben un 68% nella RAMPS contro un 37% nella SP-classica ($P=0.020$). Se da un lato anche il tasso generale di R0 è stato uguale nelle due tecniche ($P=0.609$), nella RAMPS si è osservato un tasso maggiore di R1 sul margine anteriore (34% versus 3%, $P=0.004$), senza tuttavia che ci fossero differenze sui restanti margini considerati nell'analisi (posteriore e pancreatico). Questo dato è di dubbia interpretazione. Escludendo infatti le resezioni allargate ad altri organi infiltrati per contiguità, in questo caso lo stomaco nella totalità dei casi, il margine anteriore non può essere propriamente considerato un margine di "resezione" quanto un margine di mobilizzazione. Tale dato quindi potrebbe essere un surrogato della presenza, nel gruppo delle RAMPS, di tumori più estesi anteriormente, anche se non di dimensioni tali da osservare una differenza in quest'ultimo parametro. Potrebbe essere quindi un segnale di un bias di selezione dei pazienti sottoposti a RAMPS nel corso degli anni, scelti appunto perché si sospettavano tumori più avanzati o con necessità di resezioni più radicali. In letteratura questo parametro non è confrontabile, in quanto le altre casistiche disponibili riportano unicamente il tasso di R0 generale. Un'altra possibile spiegazione può derivare dal fatto che da molti anni è prassi della nostra anatomia patologica un rigido protocollo standardizzato di marginazione del pezzo operatorio, che viene eseguita già in sala operatoria, e la cui importanza è stata dimostrata anche in un recente lavoro randomizzato sempre del nostro gruppo di lavoro⁵⁵. Tuttavia, come

ampiamente descritto in letteratura anche per i tumori della testa del pancreas, una resezione R1 sul margine di resezione anteriore non è risultata influenzare né la overall né la disease free survival. Questo dato, potrebbe spiegare una tendenza ad aver incluso in questo gruppo tumori con una tendenza maggiore ad estendersi anteriormente e quindi ad essere prossimi a sconfinare la capsula pancreatica e ad infiltrare gli organi adiacenti anteriormente. Tuttavia, il tasso di R1 sul margine posteriore, uguale nei due gruppi, non sembra supportare questa ipotesi. Tale caratteristica non è inoltre associata ad un differente TNM o a dimensioni significativamente maggiori rispetto al gruppo di tumori trattati con SP-classica.

Una notevole differenza si è invece osservata per quanto riguarda la estensione della linfadenectomia. Già in letteratura era stato sottolineato come con la RAMPS si potesse ottenere una più ampia dissezione linfonodale. Nella nostra casistica questa differenza tra le due tecniche è risultata molto marcata, con un numero medio di linfonodi molto maggiore nella RAMPS rispetto alla SP-classica (28 ± 15 versus 19 ± 12 , rispettivamente; $P=0.007$). Seppur il numero di linfonodi positivi sul totale degli asportati e quindi il LNR non differiscano ($P=0.155$ e $P=0.178$, rispettivamente), è importante sottolineare che nel gruppo delle RAMPS il tasso di stadiazione N2 sia risultato maggiore (22.9% versus 3.7%). Questo dato è molto importante in quanto, come sottolineato recentemente da uno studio multicentrico⁵³, seppur focalizzato sulla duodenocefalopancreasectomia, il classico cut-off di 15 linfonodi per una adeguata linfadenectomia in chirurgia pancreatica sembra non essere sufficiente. Una linfadenectomia più ampia probabilmente non apporta benefici sulla sopravvivenza dei pazienti, poiché forse un adenocarcinoma duttale metastatizzato ai linfonodi è già da considerarsi una malattia “sistemica”. Tuttavia, una linfadenectomia più numerosa, e quindi più accurata, ha il fondamentale scopo di consentire una stadiazione il più corretta possibile del tumore. Questo è ancora più rilevante tenendo conto della 8° edizione della AJCC che per l'appunto introduce nella classificazione lo stato N2. Infine, dalla analisi sui dati oncologici rimane da sottolineare come nei due gruppi non vi sia stata differenza sulla successiva somministrazione di terapie adiuvanti ai nostri pazienti (68.6% RAMPS versus 66.7% SP-classica), che risulta inoltre molto simile al 70% circa recentemente riportato negli Stati Uniti dopo qualunque tipo di pancreasectomia⁵⁴. Tutte queste considerazioni sono state poi confermate nello studio delle sopravvivenze. La RAMPS non ha mostrato un vantaggio né sulla overall survival né sulla disease free survival, con curve praticamente sovrapponibili a quelle della SP-classica. L'unica differenza in termini numerici, seppur non statisticamente significativa, ha riguardato la sede delle recidive, che sono state più

frequentemente a distanza nella RAMPS (48% versus 40%), mentre molto più frequentemente locali nella sede della resezione nella SP-classica (33% versus 11%). La tecnica quindi nella nostra esperienza non ha influenzato gli outcomes a lungo termine dei pazienti. Tale dato è stato confermato dalle multivariate sulle sopravvivenze stesse. Ancora una volta è risultata la biologia del tumore a inficiare la prognosi dei pazienti, come già ampiamente noto in letteratura, nel nostro caso correlate direttamente a dimensioni, invasione linfo-vascolare e, per quanto riguarda la DFS, anche l'R1 sul margine posteriore.

Concludendo, la nostra esperienza, sicuramente limitata e di tipo retrospettivo, fornisce alcune considerazioni importanti sulla RAMPS, che confermano quanto già presente in letteratura. L'intento di dimostrare un beneficio sulle sopravvivenze legata alla RAMPS non sembra essere raggiunto, tuttavia, per prima cosa, quando valutata su un gruppo eterogeneo di patologie pancreatiche, mostra comunque una buona sicurezza in termini di risultati postoperatori, senza aumentare significativamente i rischi di morbi-mortalità a breve termine. Considerando poi i risultati oncologici, seppur non abbia un effetto diretto sulla sopravvivenza, sembra avere dei benefici nella radicalità e ampiezza della linfadenectomia e nella conseguente corretta stadiazione di malattia, che è invece di riflesso ovviamente molto importante per predire la sopravvivenza dei pazienti e per decidere gli ulteriori percorsi di cura. Essendo quindi sovrapponibile come sforzo chirurgico e come "carico" sul paziente in termini postoperatori, potrebbe essere considerata come una tecnica da tenere in considerazione per il trattamento delle neoplasie maligne del pancreas. Il principale vantaggio potrebbe essere quello di iniziare a considerare "standard" un tipo di linfadenectomia che coinvolge più stazioni e che al momento viene invece considerata "estesa". Dati più certi e metodologicamente più robusti potranno essere desunti dagli studi randomizzati attualmente in corso e precedentemente descritti negli altri capitoli di questa tesi. Sarebbe infatti interessante valutare attraverso uno studio randomizzato se la RAMPS possa avere dei benefici su tumori più piccoli o in stadi più precoci di malattia, laddove possibilmente una più ampia radicalità chirurgica potrebbe veramente associarsi ad un beneficio in termini di sopravvivenza. Anche negli altri studi in letteratura, infatti, permane sempre il "problema" che il gruppo delle RAMPS è costituito da tumori dimensionalmente più grandi, più aggressivi o a prognosi peggiore. Questo bias costante che si portano dietro le valutazioni retrospettive potrebbe in parte spiegare il motivo per cui in tutti i lavori non si evince mai una differenza reale tra le due tecniche.

5 BIBLIOGRAFIA

- 1) Watanabe I, Sasaki S, Konishi M et al. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas*. 2004 Mar;28(2):160-5.
- 2) Dreyer SB, Jamieson NB, Upstill-Goddard R, Bailey PJ et al. Defining the molecular pathology of pancreatic body and tail adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2018 Jan;105(2):e183-e191.
- 3) Lingdi Y, Linmei X, Yong G et al. Comparative bioinformatical analysis of pancreatic head cancer and pancreatic body/tail cancer. *Medical Oncology* (2020) 37:46.
- 4) Zheng Z, Wang M, Tan C et al. Disparities in survival by stage after surgery between pancreatic head and body/tail in patients with nonmetastatic pancreatic cancer. *PLoS One*. 2019 Dec 19;14(12):e0226726.
- 5) Guopei L, Kaizhou J, He C et al. Prognosis of distal pancreatic cancers controlled by stage. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2020; 20: 1091-1097, 2020.
- 6) Lee M, Kwon W, Kim H et al. The Role of Location of Tumor in the Prognosis of the Pancreatic Cancer. *Cancers* 2020; 12, 2036.
- 7) Malleo G, Maggino L, Ferrone CR et al. Does Site Matter? Impact of Tumor Location on Pathologic Characteristics, Recurrence, and Survival of Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2020 Oct;27(10):3898-3912.
- 8) Tanaka K, Nakamura T, Asano T et al. Pancreatic body and tail cancer and favorable metastatic lymph node behavior on the left edge of the aorta. *Pancreatology* 20 (2020) 1451e1457.
- 9) Lof S, Korrel M, van Hilst J et al. European Consortium on Minimally Invasive Pancreatic Surgery (E-MIPS). Impact of Neoadjuvant Therapy in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma of the Pancreatic Body or Tail on Surgical and Oncological Outcome: A Propensity-Score Matched Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2020 Jun;27(6):1986-1996.
- 10) Nassour I, Adam MA, Kowalsky S et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for early-stage left-sided pancreatic adenocarcinoma: A propensity-matched analysis from a national cohort of distal pancreatectomies. *J Surg Oncol*. 2021 Jan;123(1):245-251.
- 11) Clavien P.A., Sarr M.G., Fong Y et al. Atlas of upper gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery. Chapter 101. Second ed. Springer 2016.
- 12) Jarnagin WR, Blumgart LH, Werner J., Büchler M.W. Blumgart's surgery of the liver, pancreas and biliary tract. Volume I, Chapter 66. Elsevier 2012.

- 13) Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatectomy. *Surgery*. 2003 May;133(5):521-7.
- 14) Ielpo B, Pietrasz D, Torrent L et al. Laparoscopic Radical Antegrade Modular Pancreatectomy (RAMPS) Technique: Toward the Standardization of the Technique (With Video). *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2020 Aug;30(4):e23.
- 15) Kitagawa H, Tajima H, Nakagawara H et al. A modification of radical antegrade modular pancreatectomy for adenocarcinoma of the left pancreas: significance of en bloc resection including the anterior renal fascia. *World J Surg*. 2014 Sep;38(9):2448-54.
- 16) Ome Y, Hashida K, Yokota M et al. Laparoscopic radical antegrade modular pancreatectomy for left-sided pancreatic cancer using the ligament of Treitz approach. *Surg Endosc*. 2017 Nov;31(11):4836-4837.
- 17) Watanabe G, Ito H, Sato T et al. Left kidney mobilization technique during radical antegrade modular pancreatectomy (RAMPS). *Langenbecks Arch Surg*. 2019 Mar;404(2):247-252.
- 18) O'Morchoe CC. Lymphatic system of the pancreas. *Microsc Res Tech* 1997;37:456-77.
- 19) Kayahara M, Nagakawa T, Futagami F, et al. Lymphatic flow and neural plexus invasion associated with carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Cancer*. 1996;78:2485Y2491.
- 20) Fujita T, Nakagohri T, Gotohda N, et al. Evaluation of the prognostic factors and significance of lymph node status in invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas. *Pancreas*. 2010;39:e48Ye54.
- 21) Strasberg SM, Fields R. Left-sided pancreatic cancer: distal pancreatectomy and its variants: radical antegrade modular pancreatectomy and distal pancreatectomy with celiac axis resection. *Cancer J*. 2012 Nov-Dec;18(6):562-70.
- 22) Mitchem JB, Hamilton N, Gao F et al. Long-term results of resection of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas using radical antegrade modular pancreatectomy procedure. *J Am Coll Surg*. 2012 Jan;214(1):46-52.
- 23) Grossman JG, Fields RC, Hawkins WG, Strasberg SM. Single institution results of radical antegrade modular pancreatectomy for adenocarcinoma of the body and tail of pancreas in 78 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016 Jul;23(7):432-41.
- 24) Sivasanker M, Desouza A, Bhandare M. Radical antegrade modular pancreatectomy for all pancreatic body and tail tumors: rationale and results. *Langenbecks Arch Surg*. 2019 Mar;404(2):183-190.

- 25) Trottman P, Swett K, Shen P, Sirintrapun J. Comparison of standard distal pancreatectomy and splenectomy with radical antegrade modular pancreatectomy. *Am Surg*. 2014 Mar;80(3):295-300.
- 26) Abe T, Ohuchida K, Miyasaka Y et al. Comparison of Surgical Outcomes Between Radical Antegrade Modular Pancreatectomy (RAMPS) and Standard Retrograde Pancreatectomy (SPRS) for Left-Sided Pancreatic Cancer. *World J Surg*. 2016 Sep;40(9):2267-75.
- 27) Latorre M, Ziparo V, Nigri G et al. Standard retrograde pancreatectomy versus radical antegrade modular pancreatectomy for body and tail pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg*. 2013;79(11):1154–8.
- 28) Xu D, Jiang KR, Lu ZP et al. Clinical effect of radical antegrade modular pancreatectomy for carcinoma of pancreatic body and tail. *Zhong Hua Xiao Hua Wai Ke Za Zhi*. 2016;15(6):567–73.
- 29) Kim EY, You YK, Kim DG et al. Initial experience with radical antegrade modular pancreatectomy in a single institution. *Ann Surg Treat Res*. 2016;91(1):29–36.
- 30) Park HJ, You DD, Choi DW et al. Role of radical antegrade modular pancreatectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *World J Surg*. 2014;38(1):186–93.
- 31) Cao F, Li J, Li A, Li F. Radical antegrade modular pancreatectomy versus standard procedure in the treatment of left-sided pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis. *BMC Surg*. 2017 Jun 5;17(1):67.
- 32) Zhou Q, Fengwei-Gao, Gong J et al. Assessment of postoperative long-term survival quality and complications associated with radical antegrade modular pancreatectomy and distal pancreatectomy: a meta-analysis and systematic review. *BMC Surg*. 2019 Jan 28;19(1):12.
- 33) Huo Z, Zhai S, Wang Y et al. Comparison of Radical Antegrade Modular Pancreatectomy with Standard Retrograde Pancreatectomy for Left-Sided Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis and Experience of a Single Center. *Med Sci Monit*. 2019 Jun 21;25:4590-4601.
- 34) Sham JG, Guo S, Ding D et al. Radical antegrade modular pancreatectomy versus standard distal pancreatectomy for pancreatic cancer, a dual-institutional analysis. *Chin Clin Oncol*. 2020 Aug;9(4):54.
- 35) Isolation Procedure vs. Conventional Procedure During Distal Pancreatectomy for Pancreatic Cancer (ISOP-DP). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04600063*.

- 36) Evaluation of Complete microscopic Resection Margin (R0) and Lymph Node Involvement After Standard Pancreatosplenectomy (SPS) Versus Radical Anterograde Modular Pancreatosplenectomy (REMIND-01). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03679169.
- 37) The Therapeutic Evaluation (Both Short-term and Long-term Outcome) of Minimal Invasive Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy for Left-sided Pancreatic Cancer Patients (MIRROR). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03770559.
- 38) Robotic radical antegrade modular pancreatosplenectomy (RAMPS) versus standard retrograde pancreatosplenectomy (SRPS): study protocol for a randomized controlled trial. Chinese Clinical Trial Registry: ChiCTR1900020833.
- 39) Kim EY, Hong TH. Initial experience with laparoscopic radical antegrade modular pancreatosplenectomy for left-sided pancreatic cancer in a single institution: technical aspects and oncological outcomes. *BMC Surg.* 2017 Jan 7;17(1):2.
- 40) Zhang H, Li Y, Liao Q et al. Comparison of minimal invasive versus open radical antegrade modular pancreatosplenectomy (RAMPS) for pancreatic ductal adenocarcinoma: a single center retrospective study. *Surg Endosc.* 2020 Oct 8. Epub ahead of print.
- 41) Artinyan A, Soriano PA, Prendergast C, et al. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. *HPB (Oxford)* 2008;10:371-6.
- 42) American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer staging manual 8th edition. Springer 2017.
- 43) Bosman F. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon,France: IARC Press; 2016.
- 44) Chang CM, Yin WY, Wei CK et al. Age-adjusted Charlson comorbidity index score as a risk measure of perioperative mortality before cancer surgery. *PLoS One.* 2016 Feb 5; 11e0148076.
- 45) Ethun CG, Bilen MA, Jani AB et al. Frailty and cancer: implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin.* 2017.
- 46) Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-13.
- 47) Slankamenac K, Graf R, Barkun J et al. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg.* 2013 Jul;258(1):1-7.

- 48) Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery*. 2017;161:584–591.
- 49) Maggino L, Malleo G, Bassi C et al. Decoding Grade B Pancreatic Fistula: A Clinical and Economical Analysis and Subclassification Proposal. *Ann Surg*. 2019 Jun;269(6):1146-1153.
- 50) Wente MN, Bassi C, Dervenis C et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007 Nov;142(5):761-8.
- 51) Wente M.N., Bassi C. et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007; 142: 20-25.
- 52) Tibshirani, Robert (1997). The lasso Method for Variable Selection in the Cox Model. *Statistics in Medicine*. 16 (4): 385–395.
- 53) Malleo G, Maggino L, Qadan M et al. Reassessment of the Optimal Number of Examined Lymph Nodes in Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2020 Nov 9. Epub head of print.
- 54) Ma SJ, Oladeru OT, Miccio JA, et al. Association of Timing of Adjuvant Therapy With Survival in Patients With Resected Stage I to II Pancreatic Cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2:e199126.
- 55) Casadei R, Ricci C, Taffurelli G et al. Multicolour versus monocolour inking specimens after pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer: A single centre prospective randomised clinical trial. *Int J Surg*. 2018 Mar;51:63-70.