
UNIVERSITÀ DI PISA



FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

Tesi di laurea

NEOPLASIE INTRADUTTALI PAPILLARI MUCINOSE
DEL PANCREAS: CHIRURGIA O FOLLOW-UP?

Relatore:

Chiar.mo Prof. Santino Marchi

Correlatore:

Dott. Dario Gambaccini

Candidato:

Serena Salehzadeh

ANNO ACCADEMICO 2012/2013

Alla mia famiglia

ABSTRACT

Le neoplasie intraduttali papillari mucinose (IPMN) rappresentano circa il 25% delle neoplasie cistiche pancreatiche e nelle ultime due decadi il loro riscontro ha mostrato un notevole incremento. Sono caratterizzate dalla proliferazione intraduttale di cellule neoplastiche secernenti mucina che formano proiezioni papillari all'interno del sistema duttale pancreatico, il quale risulta tipicamente dilatato e contenente aggregati di muco. Il loro comportamento biologico e la loro evoluzione non sono ancora completamente chiari.

Questo studio si propone come obiettivo la valutazione della gestione ospedaliera delle IPMN e in particolare la validità dei metodi di diagnosi, follow-up e trattamento.

Materiali e Metodi: sono stati raccolti i dati di tutti i pazienti con patologie cistiche pancreatiche della U.O. di Gastroenterologia Universitaria e della U.O. di Chirurgia Generale e dei Trapianti a partire dal 2005, per un totale di 77 pazienti. Lo studio è stato condotto su 71 pazienti con IPMN. Coloro i quali sono stati sottoposti ad intervento chirurgico in seguito alla presenza di uno più parametri correlati a malignità della neoplasia (diametro ≥ 30 mm, noduli murali, ispessimento della parete cistica, ittero, comparsa/peggioramento di diabete) o allo scopo di alleviare la sintomatologia, sono stati inclusi nel gruppo A. Tutti i pazienti asintomatici, senza segni clinici/radiologici di malignità e coloro i quali hanno rifiutato l'intervento, sono stati gestiti in maniera conservativa con un programma di follow-up (gruppo B). Infine è stata valutata la tendenza all'evoluzione della patologia, intesa come incremento dimensionale della cisti maggiore e/o comparsa di nuove cisti nel parenchima pancreatico, nei pazienti con un buon numero di controlli effettuati con metodiche tra loro confrontabili (n=60).

Risultati: 17 pazienti (24%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico (gruppo A); la diagnosi di IPMN è stata confermata in 16 casi (94%) e all'esame istologico è stato riscontrato un solo carcinoma invasivo (6%). 54 pazienti (76%) sono stati gestiti con follow-up regolari per una media di 32 mesi (gruppo B); di questi, 38 (72%) presentava estensione multifocale della malattia. Il 60% delle IPMN BD ha mostrato un quadro stabile nel tempo, nei casi restanti si è osservata una tendenza all'evoluzione della/e neoplasia/e.

Conclusioni: La chirurgia è indicata in una minoranza di casi e, soprattutto in assenza di segni/sintomi correlati a malignità, l'approccio conservativo sembra essere una scelta efficace e sicura. Sebbene siano necessari periodi più lunghi di osservazione e maggior numerosità del campione, i risultati di questo studio supportano le linee guida pubblicate da Tanaka et al. e raccomandate dall'International Association of Pancreatology.

INDICE

PARTE 1: INTRODUZIONE

1. Neoplasie cistiche pancreatiche	p. 1
1.1. <i>Incidenza ed epidemiologia</i>	p. 3
1.2. <i>Caratteristiche generali</i>	p. 3
2. Neoplasie intraduttali papillari mucinose (IPMN)	p. 14
2.1. <i>Istologia e comportamento biologico</i>	p. 14
2.2. <i>Biologia molecolare</i>	p. 20
3. Presentazione clinica	p. 22
4. Valutazione diagnostica	p. 22
4.1. <i>Anamnesi</i>	p. 22
4.2. <i>Indagini strumentali</i>	p. 24
5. Trattamento e follow-up	p. 30
5.1. <i>Linee guida per la gestione delle IPMN e delle neoplasie cistiche mucinose del pancreas</i>	p. 31
5.2. <i>Aggiornamento linee guida (Tanaka et al. 2012)</i>	p. 43
5.3. <i>Chemioterapia e terapia radiante</i>	p. 45

PARTE 2: STUDIO SPERIMENTALE

6. Scopo dello studio	p. 46
7. Materiali e metodi	p. 46
8. Risultati	p. 48
9. Discussione	p. 53

RINGRAZIAMENTI	p. 55
-----------------------	-------

BIBLIOGRAFIA	p. 56
---------------------	-------

PARTE 1: INTRODUZIONE

1 Neoplasie cistiche pancreatiche

Sebbene le neoplasie cistiche pancreatiche primitive (PPCN) siano relativamente rare e abbiano un'incidenza notevolmente inferiore rispetto ai tumori solidi, negli ultimi anni si è assistito ad un incremento significativo nel riscontro di tali lesioni, verosimilmente dovuto al diffusissimo utilizzo di metodiche di imaging di alta qualità. Questo ha attirato l'interesse di gastroenterologi, oncologi, chirurghi e dell'intera comunità scientifica internazionale.

Nel 1978 Compagno e Oertel operarono la prima importante distinzione tra neoplasie cistiche sierose e mucinose sottolineando l'importanza di identificare quest'ultime per la loro potenziale malignità [1, 2]. Ad oggi la maggior parte delle lesioni cistiche viene rilevata incidentalmente in soggetti asintomatici, tale rilievo si può quindi presentare come un dilemma agli occhi del medico. Talvolta però possono essere associate a pancreatiti o avere un potenziale maligno, per questo sono divenute una sfida diagnostica e terapeutica.

In diagnosi differenziale rientrano quindi lesioni infiammatorie, quali pseudocisti e ascessi che si sviluppano in seguito a episodi di pancreatite, e lesioni neoplastiche (Tab. 1).

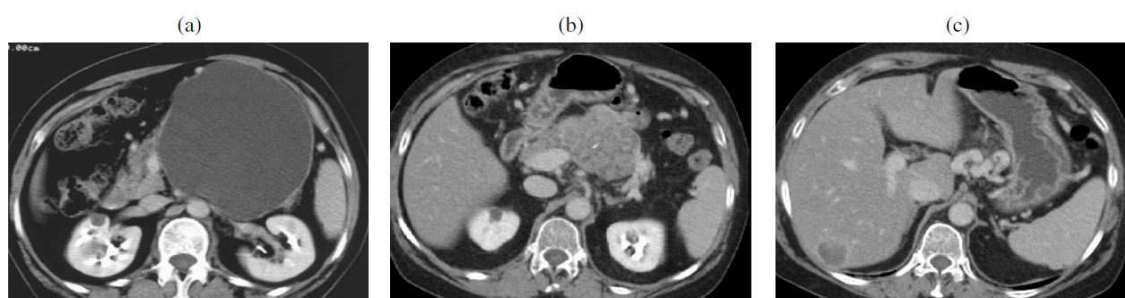


Figura 1. Donna di 55 anni con anamnesi negativa per pancreatiti. Neoplasia cistica mucinosa. (a) Alla TC è stata formulata una diagnosi di "pseudocisti" ed è stata trattata con cisto-entero anastomosi. 13 anni dopo possono essere apprezzate una massa solida (b) e metastasi epatiche (c).

Un'accurata distinzione tra le suddette entità è di fondamentale importanza in quanto l'approccio terapeutico e il follow-up variano notevolmente nei diversi casi (Fig. 1).

L'obiettivo è di differenziare i tumori cistici dalle lesioni simil-tumorali e di caratterizzare i primi distinguendo tra neoplasie benigne, le quali non richiedono generalmente

l'escissione chirurgica, e lesioni maligne che di contro devono essere operate quanto prima.

Può tuttavia risultare difficile effettuare questa distinzione sulla base delle sole indagini strumentali. Per ottenere quindi i migliori risultati e garantire il miglior trattamento è importante correlare l'imaging con un'accurata anamnesi del paziente che indaghi la presenza o l'assenza di sintomi e l'insorgenza, la durata e l'evoluzione degli stessi.

In accordo con diversi autori, la maggior parte (fino al 90%) delle lesioni cistiche del pancreas giunte all'osservazione clinica è rappresentata da pseudocisti post-infiammatorie [3]; tuttavia, in uno studio su 212 pazienti, effettuato presso un centro referenziato per la patologia pancreatica, le pseudocisti sono risultate appena il 13,6% della casistica e una differenza così marcata non può essere spiegata solo attraverso una distorsione statistica del campione. Con il maturare di una certa esperienza è chiaro quindi che la prevalenza delle pseudocisti tra le lesioni cistiche è inferiore rispetto a quanto si credeva in passato [4, 5]. Inoltre nei pazienti sintomatici con una precedente storia di pancreatite l'incidenza delle lesioni post-infiammatorie era significativamente maggiore (89,6%) rispetto ai soggetti asintomatici [4].

Tuttavia nello stesso studio, il 52% dei pazienti con una storia di pancreatite aveva una neoplasia cistica del pancreas; non possiamo quindi considerare questo dato anamnestico dirimente nell'escludere la presenza della neoplasia stessa.

Tabella 1. Lesioni cistiche pancreatiche.

<i>Cystic neoplasms</i>
Serous cystic neoplasms
Mucinous cystic neoplasms (cystadenoma/cystadenocarcinoma spectrum [benign, borderline, malignant])
Intraductal papillary mucinous neoplasms
Acinar cell cystadenocarcinoma
Cystic neuroendocrine neoplasms (functional and nonfunctional)
Solid pseudopapillary neoplasm
Cystic teratoma
Cystic choriocarcinoma
Angiomatous neoplasm (angioma, lymphangioma, hemangioendothelioma)
<i>Acquired cysts</i>
Parasitic cysts
Echinococcal (hydatid) cyst
Taenia solium cyst
Post-inflammatory cystic fluid collection
Pancreatic pseudocyst
Pancreatic pseudopseudocyst (inflammatory exudative collection)
Pancreatic sequestrum (postnecrotic fluid collection)
<i>Congenital true cysts</i>
True cysts
Polycystic disease of the pancreas without related anomalies
Pancreatic cysts associated with polycystic disease of kidneys
Pancreatic macrocysts associated with cystic fibrosis
Polycystic disease of the pancreas associated with cerebellar neoplasms and retinal angiomas (von Hippel-Lindau disease)
Rare primary pancreatic cyst
Enterogenous cysts (duplication cysts)
Dermoid cysts
Endometriosis

1.1 Incidenza e Epidemiologia

In uno studio autoptico su 300 soggetti [6], sono state riscontrate 186 neoplasie cistiche in 73 casi (24%), equamente distribuite nel parenchima della ghiandola. Risultati analoghi sono stati riportati da altri autori [7]. In una serie di 1444 pazienti sottoposti a risonanza magnetica per patologie non-pancreatiche, circa il 20% ha riscontrato la presenza di almeno una cisti [5].

Le neoplasie cistiche rappresentano il 15% della patologia tumorale pancreatica [8]. La loro incidenza tende ad aumentare con l'avanzare dell'età e le più frequenti (nell'insieme più del 90%) sono: il tumore cistico sieroso, il tumore cistico mucinoso e le neoplasie intraduttali papillari mucinose (IPMN) [7, 9]. Riscontrate in misura inferiore ma di una certa importanza dal punto di vista diagnostico sono il tumore solido pseudo papillare, il tumore a cellule acinari e il tumore neuroendocrino cistico del pancreas.

1.2 Caratteristiche generali

Tabella 2. Caratteristiche generali delle lesioni cistiche del pancreas. *SNC tumore cistico sieroso, MCN tumore cistico mucinoso, IPMN neoplasia intraduttale papillare mucinosa.

Epidemiology	Pseudocyst	SCN	MCN	IPMN
Sex (M/F)	1:1	1:3-4	1:9	1-2:1
Age, range (yr)	30-70	60-80	30-50	60-80
History of pancreatopathy	Pancreatitis	—	—	May have symptoms of chronic pancreatitis
Cross-sectional imaging				
Location	Evenly distributed	Head>body/tail	Body/Tail>>head	Head>Body/Tail
Appearance	Uni/multiloculated rounded shape macrocysts, findings of pancreatitis	Multiple, small microcysts; rarely seen in a macrocystic SCN, often characteristic central calcification	Unilocular or multiloculated macrocyst, smooth contour	Irregular, polycystic mass with dilation of main and/or branch ducts
Findings suggestive of malignancy	—	Metastatic disease (extremely rare, anecdotal reports)	Larger size (>3 cm), eggshell calcification, solid component or mural nodule	Main duct dilation (>1 cm), branch duct lesion >3 cm, solid component, mural nodules, calcification
ERCP/MRCP				
Communication of the cystic lesion with the pancreatic ductal system	Present	Absent	Absent	Present. Main or side branch dilation
EUS				
	Unilocular macrocystic lesion, 'dirty' material, internal debris, thick wall	Microcystic, honeycombed, 20% macrocystic	Macrocystic	Dilated pancreatic duct (main or branches)

1.2.1 Tumore cistico sieroso

Il tumore cistico sieroso (TCS), spesso denominato “cistoadenoma sieroso” (serous cystadenoma SCA), rappresenta più del 30% delle neoplasie cistiche [10]. Si riscontra più frequentemente nel sesso femminile, con un picco tra i 60 e i 80 anni. Localizzato prevalentemente alla testa del pancreas, può colpire comunque tutte le porzioni della ghiandola [11]. Dal punto di vista istologico è costituito da cisti multiple rivestite da un epitelio PAS-positivo ricco di glicogeno.

E' una neoplasia sostanzialmente benigna e sono stati pubblicati non più di 10 casi di cistoadenocarcinoma in letteratura [12, 13].

Risulta quindi importante poter ottenere una diagnosi certa di cistoadenoma sieroso con mezzi non invasivi in quanto un paziente asintomatico può essere semplicemente osservato in follow-up e non richiedere alcun intervento chirurgico. Di contro, una cisti di grandi dimensioni può essere responsabile di pancreatite cronica ostruttiva, ponendo così l'indicazione alla resezione [14].

Il cistoadenoma è generalmente asintomatico e viene scoperto nella maggior parte dei casi durante indagini effettuate per sintomi e/o segni di patologie non correlate al pancreas.

I pazienti sintomatici possono riferire un senso di fastidio o dolenzia, mentre sono rari sintomi più importanti dovuti a lesioni di dimensioni maggiori, come ittero, massa palpabile addominale e occlusione del tratto gastroenterico superiore. Nel 15-30% dei casi questa neoplasia può essere associata alla sindrome di von Hippel-Lindau [15].

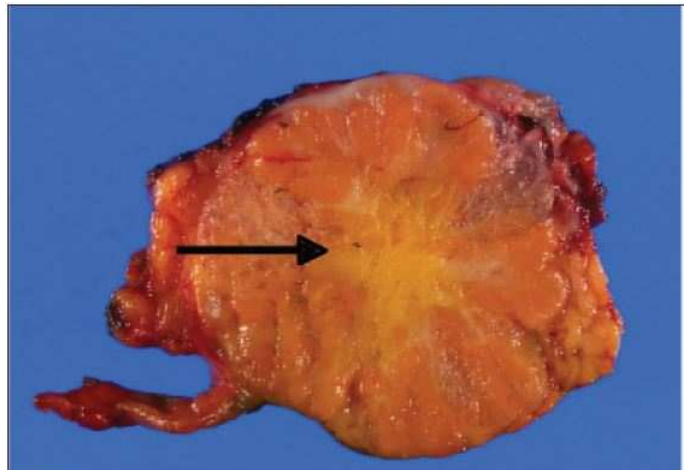


Figura 2. Aspetto macroscopico di un tumore cistico sieroso. La superficie di taglio può apparire solida, in realtà è costituita da molte microcisti. E' presente una cicatrice centrale (freccia) tipica di questa neoplasia.

Macroscopicamente si presenta, come una massa singola, rotondeggiante, ben circoscritta e a margini netti con un'architettura interna di aspetto spugnoso dovuta alla presenza di innumerevoli microcisti di diametro variabile da 1 a 5 mm, meno frequentemente con cisti più grandi (>20 mm) disposte alla periferia.

Tipica è un'area fibrosa centrale (Fig. 2) con setti raggiati d'aspetto stellato che talvolta può andare incontro a calcificazione [16].

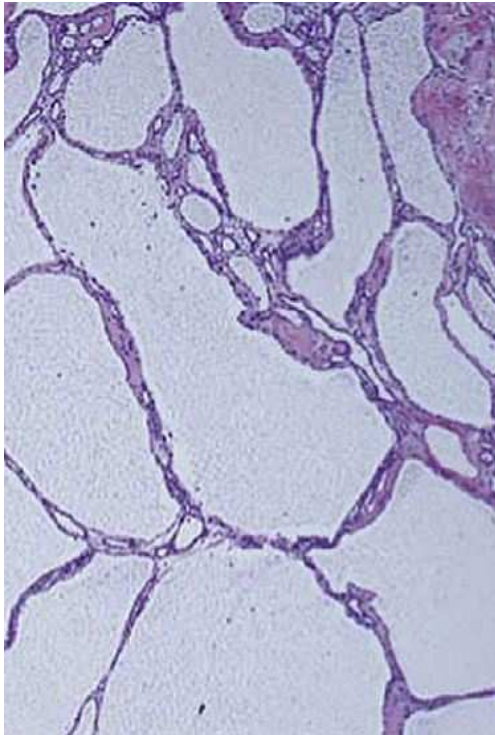


Figura 3. Tumore cistico sieroso. La colorazione ematossilina-eosina mette in evidenza le microcisti rivestite da epitelio cuboidale.

Meno frequentemente appare invece come macrocistico o oligocistico, caratterizzato da un numero esiguo di cisti di dimensioni superiori a 20 mm e prive dell'area fibrosa centrale.

Tale aspetto spesso rende difficile la diagnosi differenziale con altre cisti pancreatiche, specialmente con i tumori cistici mucinosi [16, 17].

Microscopicamente (Fig. 3) presentano un contenuto proteinaceo e sono rivestite da un singolo strato di cellule cuboidali con citoplasma chiaro PAS positivo, nuclei centrali rotondeggianti privi di atipia e mitosi assenti.

La forma microcistica appare all'ecografia (Fig. 4a) come una massa con struttura a nido d'ape e iperecogena a causa delle numerose cisti di piccole dimensioni a parete sottile e dello stroma fibroso, simulando così una massa solida.

Alla TC senza mezzo di contrasto (Fig. 4b) il tumore cistico sieroso si presenta ipodenso e/o isodenso rispetto al parenchima circostante e determina spesso una sporgenza visibile sul contorno della ghiandola; calcificazioni sono ben evidenti al centro della lesione. In seguito alla somministrazione di mezzo di contrasto (Fig. 4 c,d,e), i setti interni appaiono iperdensi con la cicatrice fibrosa centrale ben visibile.

Se di piccole dimensioni la caratterizzazione di queste neoplasie può risultare difficile con la TC, in quanto possono apparire come masse solide; in questi casi l'alta sensibilità della risonanza magnetica per i fluidi statici nelle sequenze T2 pesate può dimostrarne il contenuto liquido, permettendo una corretta diagnosi (Fig. 4f).

Per questo la risonanza magnetica sta assumendo un ruolo preminente nella valutazione delle neoplasie cistiche pancreatiche, fornendo informazioni accurate sulla struttura delle lesioni in esame.

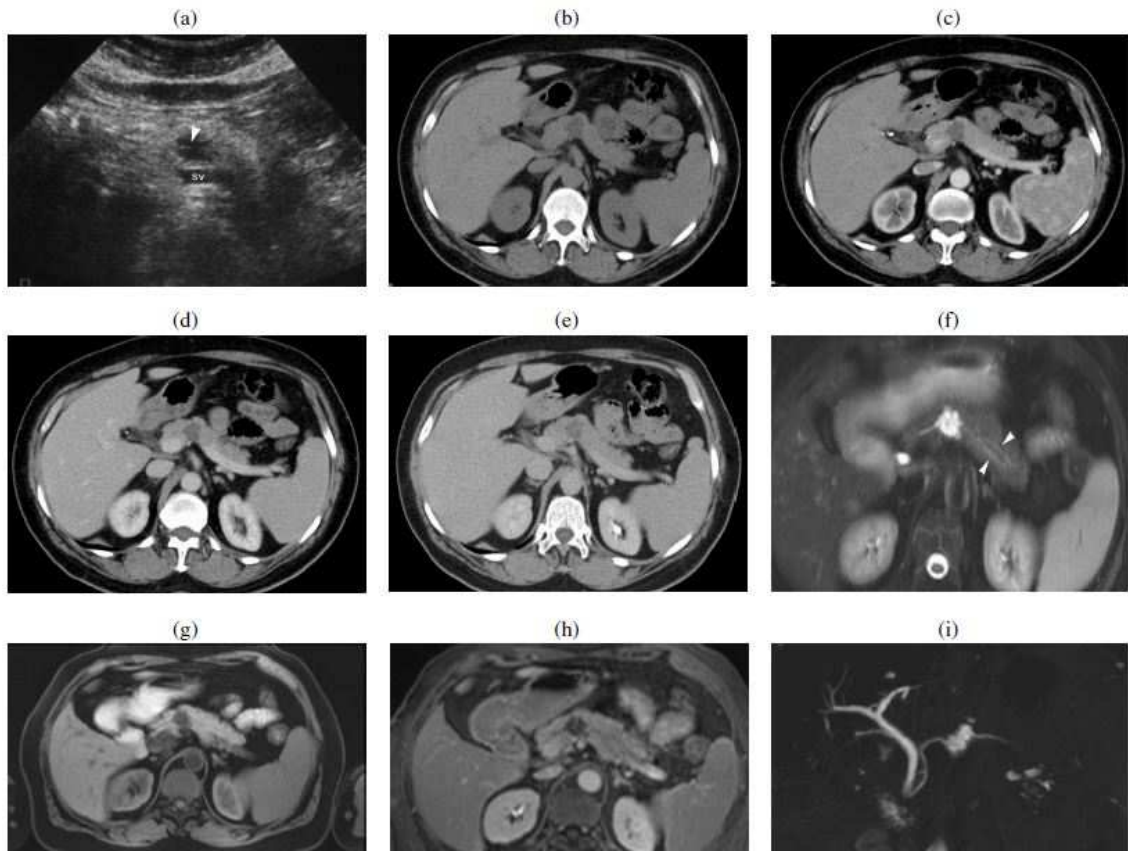


Figura 4. Donna di 59 anni con un tumore cistico sieroso. All'ecografia (a) la neoplasia con aspetto a nido d'ape è apprezzabile a livello del corpo pancreatico. TC senza (b) e con (c,d,e) mezzo di contrasto. MR sequenze T2 (f) e T1 (g) pesate. Sequenza T1 pesata con mezzo di contrasto paramagnetico (h). Colangio-RM (i).

Con la Colangio-RM (Fig. 4i) è possibile visualizzare l'eventuale comunicazione tra la cisti e il dotto pancreatico principale, permettendo così la distinzione con le IPMN. Tuttavia, in alcuni casi lo stretto rapporto tra la cisti e il dotto non consente di escludere con certezza la presenza di tale comunicazione; in questi casi la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) rimane un esame dirimente per la diagnosi differenziale.

La RM con mezzo di contrasto (Fig. 4h) fornisce le stesse informazioni della TC, mostrando con chiarezza sia i setti che le pareti [18]. Il limite principale di questa metodica è la mancanza di sensibilità per le calcificazioni, meglio visualizzabili con TC ed eco [19].

Quando associate alla sindrome di von Hippel Lindau le cisti si presentano come multifocali e possono coinvolgere diffusamente il pancreas.

Le forme oligo- o macrocistiche, d'altronde, non hanno un aspetto specifico all'imaging e questo le rende indistinguibili dalle altre lesioni cistiche in tutti gli esami strumentali.

1.2.2 Tumore cistico mucinoso

Il tumore cistico mucinoso rappresenta il 44-49% delle neoplasie cistiche [20] e si riscontra quasi esclusivamente nel sesso femminile, tra la quarta e la sesta decade. E' costituito da cellule epiteliali secernenti muco supportate da uno stroma simil ovarico [21]. Un'ipotesi eziologica è che tale stroma incorporato nel pancreas liberi fattori di crescita che stimolano le cellule vicine favorendo l'insorgenza il tumore.

In base al grado di displasia cellulare può essere classificato in:

- Adenoma
- Borderline
- Carcinoma (invasivo o non invasivo)

Con l'avanzare dell'età il grado di displasia tende a peggiorare, l'adenoma è infatti riscontrato in media 10 anni prima del carcinoma; questo suggerisce l'esistenza di un processo evolutivo [21], di una sequenza adenoma-carcinoma, come confermato dalla presenza di diversi gradi di differenziazione, da benigno a maligno, nella stessa neoplasia [22].

Si localizza principalmente nel corpo-coda del pancreas; quando si ritrova nella porzione cefalica della ghiandola, le probabilità che si tratti di un adenocarcinoma aumentano [19].

E' importante riconoscere quest'entità in una fase precoce di sviluppo, essendo la prognosi dei carcinomi *in situ* nettamente migliore rispetto alle forme invasive, che hanno invece una sopravvivenza simile all'adenocarcinoma duttale [19].

Come per le neoplasie sierose, i sintomi del tumore cistico mucinoso sono aspecifici, quali fastidio, dolenzia o dolore addominale, raramente riferito alla regione pancreatica. Allo stadio avanzato si possono riscontrare dispepsia, dolore, perdita di peso e ittero.

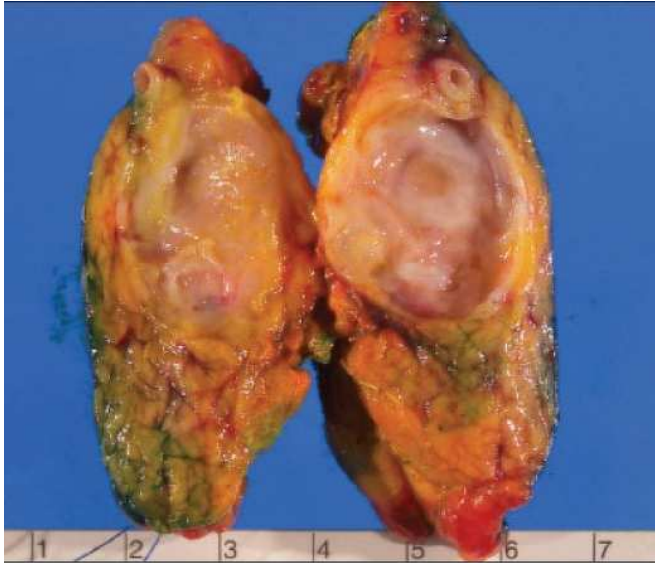


Figura 5. Tumore cistico mucinoso, aspetto macroscopico.

Macroscopicamente si presenta come una massa rotondeggiante a contorno netto, provvista di pseudocapsula fibrosa con diametro medio di 5-10 cm (Fig. 5). Al taglio può mostrare un aspetto uni- o multiloculare con proiezioni papillari contenenti muco e rare calcificazioni.

Il pattern macrocistico multiloculare è più tipico, mentre l'aspetto microcistico è simile a

molte altre lesioni cistiche. In pazienti con anamnesi negativa per pancreatiti, la corretta diagnosi di una cisti uniloculare con parete sottile è possibile solo con un'indagine post-chirurgica. [23-25].

L'anatomia microscopica (Fig. 6) permette di distinguere un epitelio e uno stroma. Il primo, come già detto, presenta un ampio spettro di differenziazione:

- Nei cistoadenomi mucinosi troviamo un epitelio colonnare con nuclei rotondeggianti posti alla base.
- Nei tumori borderline si riscontrano proiezioni papillari, pseudo stratificazione cellulare, nuclei allungati e lieve attività mitotica.
- I cistoadenocarcinomi si caratterizzano per la presenza di papille irregolari e gemmazioni, pluristratificazione cellulare, atipie nucleari, frequenti mitosi e talvolta infiltrazione del tessuto circostante.

Lo stroma di tipo simil ovarico è costituito da cellule stipate di forma fusata con nuclei allungati e vario grado di luteinizzazione e da cellule epitelioidi con nuclei rotondi e abbondante citoplasma eosinofilo.

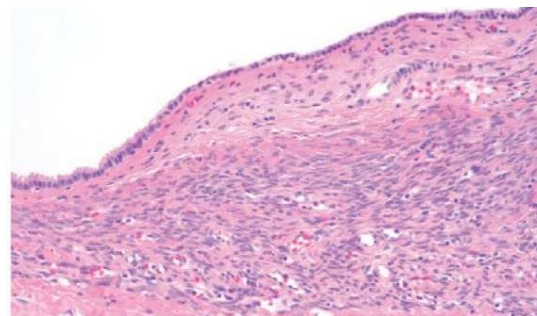


Figura 6. Cistoadenoma mucinoso, esame istologico. La colorazione ematossilina-eosina permette di apprezzare l'epitelio colonnare e lo stroma simil-ovarico.



Figura 7. Aspetto ecografico tumore cistico mucinoso.

All'ecografia la variante multicistica appare come una massa intensamente ipoecogena a margini netti; la parete può presentare spessore diverso, con vegetazioni murali o calcificazioni parietali [25]. Setti spessi e/o proliferazioni papillari indicano una degenerazione maligna (Fig 7). [25]

Alla TC senza mezzo di contrasto sono ben visibili le calcificazioni. La densità delle lesioni può variare da ipodenso a iperdenso in presenza di emorragie o contenuto mucinoso [26]. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto la parete, i setti e/o le componenti solide mostrano un enhancement variabile sebbene inferiore al normale parenchima [27] (Fig 8).

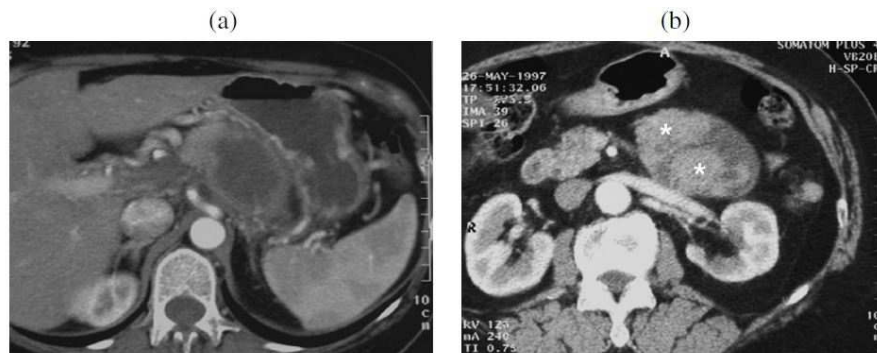


Figura 8. TC con mdc tumore cistico mucinoso. In due diversi casi sono visibili (a) la parete spessa e (b) componenti solide contrassegnate dagli asterischi.

In ogni caso, pseudocisti con residui necrotici che possono simulare noduli parietali, non mostrano enhancement significativo dopo somministrazione di mezzo di contrasto. La triade data da calcificazioni, vegetazioni murali e parete spessa è un indice predittivo di degenerazione maligna nel 95% dei casi [28-30].

La risonanza magnetica con sequenze T2 pesate permette una miglior identificazione dei setti sottili rispetto alla CT ma ha una sensibilità inferiore nel riscontro delle calcificazioni.

Con la Colangio-RM la mancanza di comunicazione con il dotto principale può essere facilmente dimostrata, escludendo così un'origine intraduttale della neoplasia [31-33].

In diagnosi differenziale devono essere considerati il tumore cistico sieroso nel pattern macrocistico e la variante cistica del tumore pseudopapillare solido. La presenza di emorragia all'interno della cisti può guidare, in quest'ultimo caso, la diagnosi.

Vista la progressione adenoma-carcinoma di queste lesioni nel 6-36% dei casi [31], l'indicazione chirurgica si pone ogni qual volta venga diagnosticata una neoplasia cistica mucinosa in assenza di particolari comorbidità. L'intervento consiste nell'escissione completa del tumore che sarà conservativa per le forme benigne e borderline mentre una resezione estesa con linfadenectomia peripancreatica è prevista per le forme maligne.

1.2.3 Tumore solido pseudopapillare

Il tumore solido pseudopapillare è una neoplasia rara che rappresenta il 2% di tutte le neoplasie pancreatiche e il 9% di quelle cistiche [32]. Generalmente benigno, si riscontra con maggior frequenza in soggetti giovani (età media 35 anni) di sesso femminile [33]; può essere localizzato in ogni porzione della ghiandola con una lieve prevalenza per quella cefalica e la sua diagnosi è spesso occasionale essendo privo di sintomatologia specifica (dolori addominali talvolta associati a massa palpabile) o del tutto asintomatico [34].

Macroscopicamente si presenta come una massa di diametro medio di 10 cm che può raggiungere anche i 20 cm. Rotondeggiante, capsulato e ben delimitato [35], di colore bruno pallido è caratterizzato dalla presenza di aree di necrosi, degenerazione cistica ed emorragia.

In uno studio su 56 pazienti con tumore solido pseudopapillare, il 29% presentava inoltre calcificazioni [36].

Al microscopio nelle neoplasie di grandi dimensioni è possibile osservare necrosi massiva con tumore residuo organizzato in una struttura solida pseudopapillare con cellule neoplastiche disposte attorno a sottili assi stromali ialinizzati, spazi interpapillari ripieni di globuli rossi e presenza di aghi di colesterolo. Sono inoltre visibili cellule giganti con nuclei rotondeggianti, cromatina dispersa, membrana indentata e mitosi scarse.

Dopo somministrazione di mezzo di contrasto la componente solida del tumore appare ben vascolarizzata in tutte le indagini diagnostiche (Fig. 9). Quando presenti zone di emorragia recente, risultano facilmente apprezzabili alla RM nelle sequenze T1 pesate [36, 37].

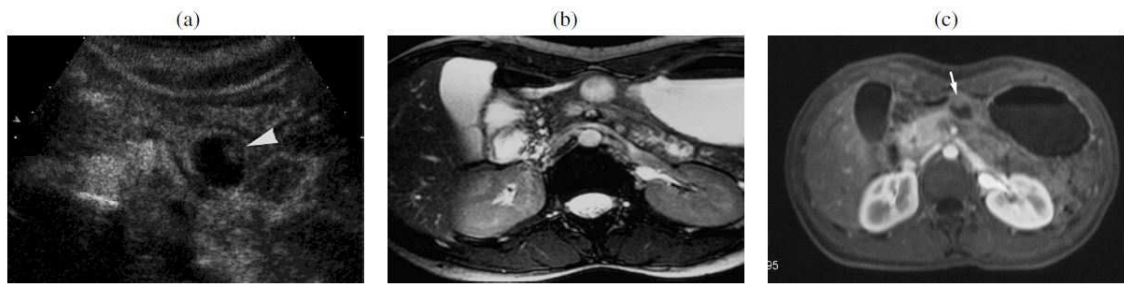


Figura 9. (a) La freccia mette in evidenza componente solida all'ecografia. Alla RM la lesione è iperintensa (b) nelle sequenze T2 pesate e le componenti solide mostrano enhancement (c) dopo iniezione di mezzo di contrasto.

La prognosi di questa neoplasia è favorevole nel 95% dei casi sebbene il potenziale di malignità rimanga incerto. Esiste infatti il carcinoma solido-pseudopapillare caratterizzato da infiltrazione perineuronale, angioinvasività, atipia nucleare, elevato indice mitotico e aree di necrosi.

La terapia è rappresentata dalla resezione chirurgica che generalmente è di tipo conservativo.

1.2.4 Tumore a cellule acinari

Il tumore a cellule acinari origina dall'epitelio degli acini ed è raro sebbene essi siano la componente più rappresentata del pancreas. Esiste una forma benigna ed una maligna, rispettivamente cistoadenoma e cistoadenocarcinoma a cellule acinari.

Il cistoadenoma si riscontra occasionalmente e in età adulta (in media 47 anni) nella maggior parte dei casi. Si presenta come una massa cistica uni- o multiloculare con diametro variabile da 1,5 a 10 cm [38-40]. Molto frequentemente è multicentrico e talvolta le lesioni possono coinvolgere l'intera ghiandola. Istologicamente le cisti sono rivestite da uno o più strati di cellule acinari con nuclei rotondi alla base, citoplasma apicale eosinofilo e granuli di zimogeno PAS positivi [38, 41]. Non si riscontrano atipie. All'immunoistochimica le cellule neoplastiche mostrano marcatori di differenziazione acinare quali tripsina, chimotripsina e lipasi [38], distinguendosi per l'espressione di CK7 per il quale le normali cellule acinari risultano negative [41].

Il cistoadenocarcinoma è estremamente raro e solo pochi casi sono stati riportati in letteratura [42-45]. Questi hanno grandi dimensioni con diametro medio di 24 cm, sono circoscritti e multicistici con dimensioni delle singole cisti variabili da pochi millimetri ad alcuni centimetri [38, 41].

Da un punto di vista microscopico le cisti sono rivestite da uno o più strati di cellule acinari neoplastiche, talvolta formanti delle lamine nello spessore epiteliale. E' presente atipia nucleare con nucleoli evidenti e mitosi frequenti. Possono inoltre distinguersi nidi solidi di cellule neoplastiche e aree di necrosi.

La resezione è il trattamento di scelta quando la localizzazione del tumore la rende possibile in quanto, sebbene la prognosi sia migliore rispetto all'adenocarcinoma duttale, l'adenocarcinoma a cellule acinari ha un comportamento aggressivo con metastasi a distanza (prevalentemente al fegato) che si sviluppano precocemente durante il suo corso naturale [46].

1.2.5 Tumore neuroendocrino cistico del pancreas

Le neoplasie neuroendocrine del pancreas sono prevalentemente solide e molto vascolarizzate. Sebbene un certo grado di degenerazione cistica non sia infrequente in questi tumori (in particolare in quelli di grandi dimensioni), variazioni cistiche marcate sono rare [38, 41, 46-51]. Le cisti contengono liquido limpido, sieroso-ematico in assenza di detriti necrotici e sono rivestite da cellule endocrine neoplastiche, apparentemente simili a quelle costituenti le aree più solide della neoplasia [38]. Il comportamento biologico di queste cisti è analogo alla loro controparte solida; molte sono non funzionanti e vengono scoperte incidentalmente all'imaging [48-51]. Nel 25% dei pazienti il tumore neuroendocrino cistico del pancreas è associato ad una sindrome MEN [52].

Il potenziale maligno di queste neoplasie è variabile e l'aggressività biologica non è in relazione alle loro dimensioni (spesso notevoli); è invece un indice prognostico negativo l'alto numero di mitosi [41].

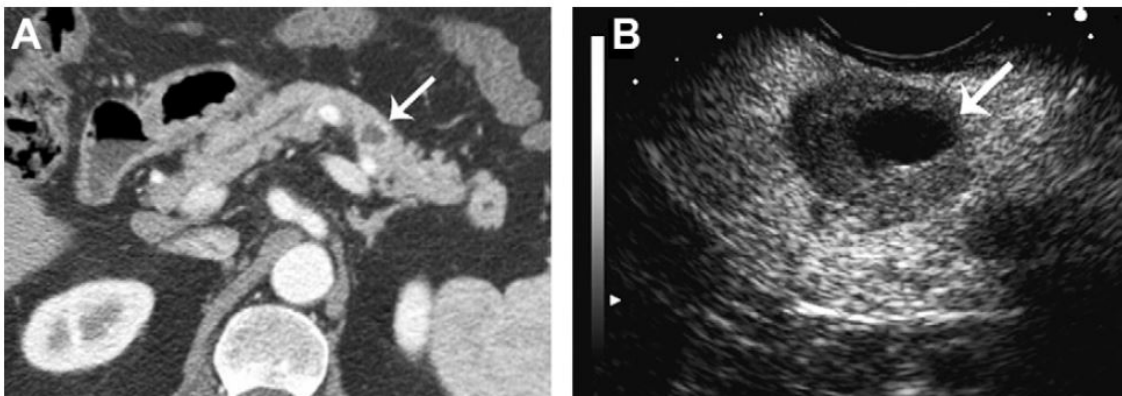


Figura 10. Tumore neuroendocrino cistico del pancreas. (A) La TC rivela una piccola massa (freccia) nel corpo pancreatico, prevalentemente cistica. (B) L'EUS conferma il riscontro (freccia) mostrando uno spazio cistico centrale e una spessa parete molto più evidente rispetto alla TC.

All'imaging (Fig. 10) appaiono come lesioni cistiche uniloculari provviste di una spessa parete, difficilmente differenziabili dalle altre masse cistiche pancreatiche, specialmente quando le dimensioni sono al di sotto dei 2 cm [49-51].

Possono indirizzare verso la corretta diagnosi: la presenza di metastasi epatiche ben vascolarizzate riscontrate attraverso octreoscan o segni/sintomi nei rari casi di neoplasia funzionante. L'agoaspirato (generalmente effettuato sotto guida EUS) può fornire la diagnosi preoperatoria definitiva sulla base della citologia e dell'immunoistochimica; le neoplasie neuroendocrine mostrano positività per la cromogranina e mancano generalmente della β -catenina a livello nucleare. Questo può essere utile nella diagnosi differenziale, in particolar modo con il tumore solido pseudo papillare che presenta il pattern opposto [53-55]. Un'accurata differenziazione preoperatoria tra queste due entità assume una notevole importanza clinica in quanto fino al 40% dei pazienti con neoplasie neuroendocrine risponde alla chemioterapia (5-FU + doxorubicina + streptozocina) [56] mentre tale risposta viene osservata di rado nei pazienti con tumore solido pseudopapillare [57]. Perciò, in casi avanzati (grandi dimensioni), nei quali sarebbero richiesti interventi demolitivi, la chemioterapia neoadiuvante assume un ruolo cruciale nel down-staging della massa tumorale permettendo così una chirurgia d'impatto minore. La resezione completa è comunque il trattamento di scelta vista la variabile aggressività.

La prognosi è analoga alle neoplasie neuroendocrine solide, così come la gestione delle metastasi [41, 52].

2 Neoplasie intraduttali papillari mucinose (IPMN)

Le neoplasie intraduttali papillari mucinose sono state ufficialmente descritte per la prima volta da Ohhashi *et al.* in Giappone nel 1982 come un nuovo tipo di neoplasia cistica del pancreas da loro denominato “carcinoma mucino-secernente” [58]. Nei decenni successivi sono stati utilizzati diversi appellativi per questi tumori; il termine IPMN ad oggi è considerato il migliore per inquadrare questo tipo di neoplasia cistica pancreatica primitiva [9].

Nel 1996 la WHO (World Health Organization) le ha ufficialmente descritte come neoplasie intraduttali producenti mucina provviste di un epitelio alto, colonnare con o senza proiezioni papillari. Coinvolgono il dotto pancreatico principale e/o i dotti secondari e mancano dello stroma simil ovarico, caratteristico invece delle neoplasie cistiche mucinose.

In letteratura si dice che le IPMN rappresentino circa il 25% delle neoplasie cistiche del pancreas [7, 9, 59] ma la loro reale prevalenza resta indefinita in quanto con il miglioramento delle tecniche diagnostiche vengono rilevate lesioni sempre più piccole e i casi sono di conseguenza in continuo aumento.

Per quanto concerne l'epidemiologia, le IPMN sono leggermente più frequenti nell'uomo e tipicamente si riscontrano nell'anziano (di solito sesta-settima decade) [9, 59, 60]. La maggior parte di esse è localizzata alla testa, ma si possono trovare anche nelle altre porzioni del pancreas e talvolta coinvolgono l'intero sistema duttale [59]. Contrariamente a ciò che avviene nelle neoplasie cistiche mucinose e sierose, le IPMN possono essere multifocali.

2.1 Istologia e comportamento biologico

Le IPMN sono caratterizzate da proliferazione intraduttale di cellule neoplastiche mucinose, le quali formano micro- e macropapille che inducono la dilatazione cistica del dotto principale e/o dei dotti secondari del pancreas (Fig. 11). Questi dotti dilatati, invasi dalla neoplasia, spesso contengono aggregati di muco formanti masse individuabili all'imaging [61]. Le aree di displasia all'interno delle IPMN sono in genere contigue ma possono talvolta essere multifocali, specialmente quando interessano i dotti secondari.

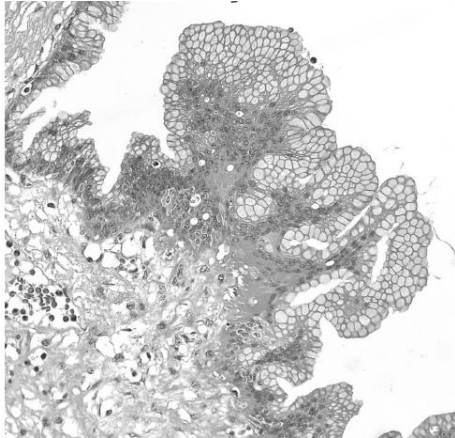


Figura 11. Sezione del dotto pancreatico principale in un'IPMN MD. Sono evidenti le papille e l'abbondante proliferazione epiteliale all'interno del dotto.

Le neoplasie del dotto primario producono spesso abbondante mucina e in un terzo dei casi il muco può essere osservato in corrispondenza della papilla di Vater durante un'endoscopia, inoltre mancano di stroma simil-ovarico il che le differenzia dalle neoplasie cistiche mucinose [9, 59, 61].

In relazione ai cambiamenti morfologici del sistema duttale le IPMN vengono classificate come [62, 63] (Fig. 12):

- a) *Main-duct IPMN*, caratterizzate dal coinvolgimento e dalla dilatazione del dotto pancreatico principale. Tale dilatazione può essere diffusa (generalizzata) o segmentale (solitamente a carico di corpo e coda). Raramente la dilatazione diffusa del Wirsung è causata dalla completa invasione del dotto da parte della neoplasia papillare, mentre più comunemente è dovuta ad una neoplasia situata prossimalmente che ostruisce meccanicamente il resto del dotto attraverso abbondante secrezione di mucina e crescita di tessuto tumorale. Un diametro ≥ 10 mm è fortemente indicativo di IPMN MD [64], tuttavia secondo le più recenti linee guida [65] anche una dilatazione compresa tra 5 e 9 mm deve essere considerata come interessamento "main duct".
- b) *Branch-duct IPMN*, appaiono come dilatazioni cistiche di dotti secondari in comunicazione con il dotto pancreatico principale, solitamente nella testa o nel processo uncinato del pancreas. Questo pattern spesso è riscontrato nei giovani pazienti asintomatici [66-68]. A volte le IPMN-BD possono essere multifocali e interessare tratti non contigui dei dotti secondari senza coinvolgere il dotto principale.
- c) *IPMN combinato*, prevede l'interessamento sia del dotto principale che dei dotti secondari.

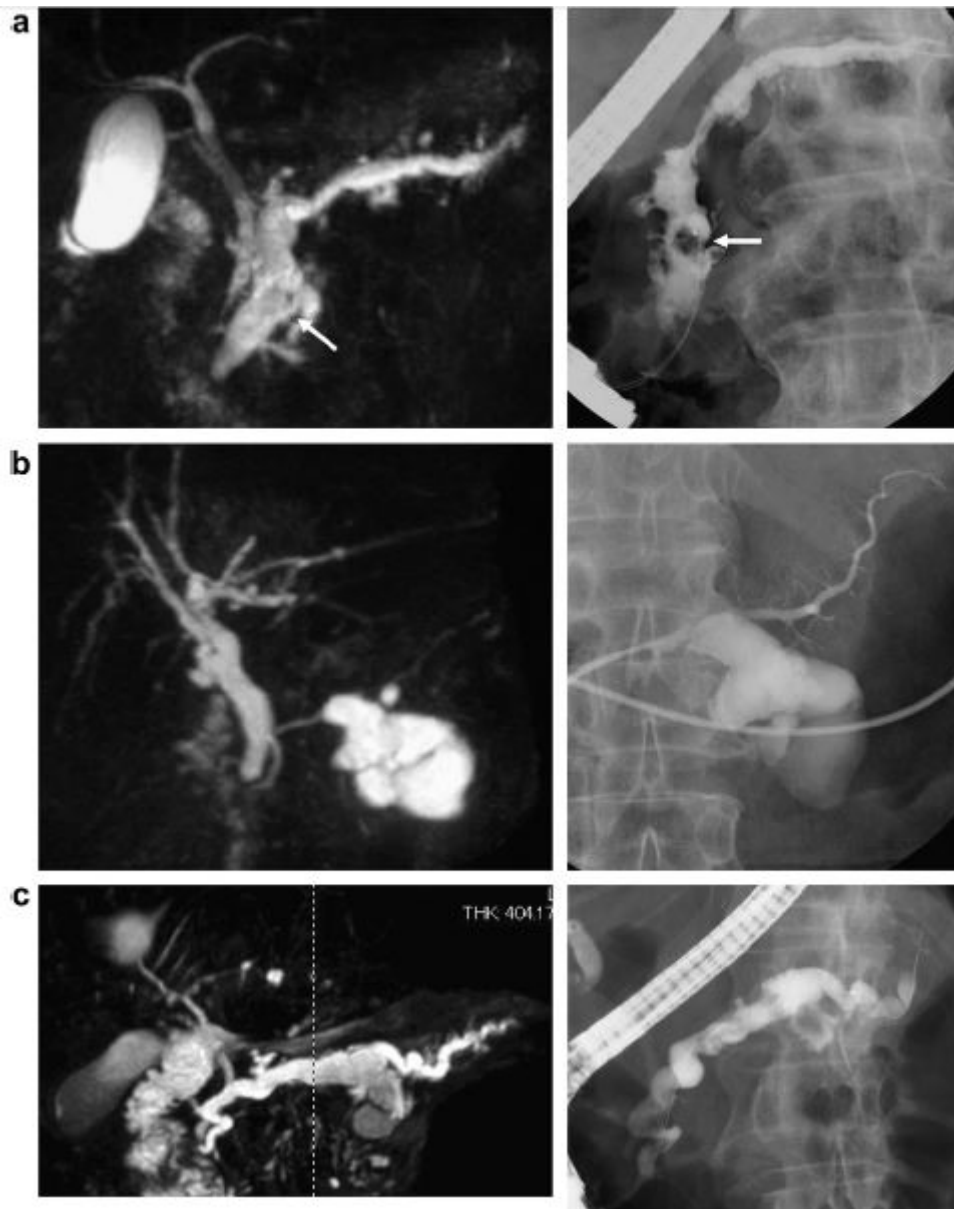


Figura 12. Colangio-RM (a sinistra) e ERCP (a destra) illustrano i tre tipi di IPMN: (a) main duct con un nodulo murale (freccia), (b) branch duct, (c) combinato.

Il pattern morfologico della dilatazione duttale dipende dalla localizzazione del tumore, dalla produzione di muco e dalla presenza di ostruzione.

Le IPMN main-duct (MD) tendono ad essere di dimensioni maggiori con proiezioni papillari intraduttali mentre le IPMN branch-duct (BD) sono solitamente più piccole, in esse può mancare la proliferazione dell'epitelio di rivestimento e la comunicazione con il dotto pancreatico principale può essere difficile da visualizzare. Secondo Tanaka *et al.* circa il 30% dei casi di IPMN BD è multifocale e le dilatazioni cistiche coinvolgono due o più zone del parenchima pancreatico [64] mentre in una lavoro condotto da Salvia *et al.* questa percentuale sale al 64% [69]. Per le IPMN BD è documentato un decorso più indolente rispetto alle MD [59].

Ogni variazione presenta quindi importanti implicazioni riguardo la possibilità di evoluzione maligna (carcinoma in situ o carcinoma invasivo), la necessità di resezione e la sua eventuale estensione.

E' da sottolineare il fatto che dopo resezione della regione pancreatica interessata dall'IPMN BD, in una buona porzione di pazienti (fino al 25%), il referto istologico mostra anche un coinvolgimento del dotto principale; in questi casi quindi la corretta diagnosi è di IPMN combinato, effettuata però solo a posteriori [64].

In accordo con la classificazione istologica della WHO, le IPMN possono essere suddivise nei seguenti sottogruppi:

- Adenoma (senza displasia)
- Borderline (adenoma con displasia da lieve a moderata)
- Carcinoma *in situ* (displasia di alto grado)
- Carcinoma invasivo

I primi tre sono definiti come IPMN non invasive; il carcinoma invasivo è considerato una lesione maligna, l'adenoma e la neoplasia borderline risultano benigne.

Talvolta vengono uniti sotto la voce "carcinoma" sia il carcinoma in situ sia quello invasivo; questo deve essere precisato quando si fa riferimento alla letteratura, in quanto la prognosi dei due è decisamente differente, chiaramente peggiore per il carcinoma invasivo.

L'epitelio iperplastico o displastico nelle IPMN può essere piano, micro papillare o macropapillare [9]. Spesso si riscontra un ampio spettro di cambiamenti comprendenti epitelio normale, iperplasia, displasia e carcinoma, anche all'interno della stessa cisti in maniera analoga a quanto avviene nelle neoplasie cistiche mucinose [61, 64, 70]. Alcuni autori suggeriscono che questa continuità istologica implichi una progressione delle IPMN, un po' come accade nella sequenza adenoma-carcinoma delle neoplasie del colon-retto e in alcuni casi di adenocarcinoma duttale del pancreas [53, 71-73]. Ciò nonostante non si sa ad oggi se tutte le IPMN abbiano un potenziale maligno e non si è a conoscenza del periodo di tempo necessario per la progressione neoplastica verso il carcinoma invasivo [74]. Tale progressione potrebbe essere inoltre talmente lenta da rappresentare un problema secondario in una popolazione di età avanzata come quella affetta da IPMN (questo è vero soprattutto per il tipo BD). Ciò è da tenere in considerazione nel momento in cui si valuta la possibilità di una resezione chirurgica che invece può avere un impatto importante sulla vita del paziente [69].

In base alle caratteristiche istopatologiche e alla produzione di mucina possiamo distinguere diversi sottotipi di IPMN (Tab. 3 e Fig. 13) [61, 75]:

Tabella 3. Istotipi di IPMN ed espressione di mucina.

Type	MUC Expression	Type of Invasive Carcinoma (in % of Cases)
Intestinal (MD-IPMN)	MUC2 ⁺ MUC1 ⁻ MUC5AC ⁺	Colloid carcinoma (30–50)
Pancreatobiliary (MD-IPMN)	MUC2 ⁻ MUC1 ⁺ MUC5AC ⁺	Tubular carcinoma (>50)
Gastric (BD-IPMN)	MUC2 ⁻ MUC1 ⁻ MUC5AC ⁺	Tubular carcinoma (10–30)
Oncocytic (MD-IPMN)	MUC2 ⁻ MUC1 ⁺ MUC5AC ⁺	Oncocytic carcinoma (?)

BD-IPMN: branch duct IPMN; MD-IPMN: main duct IPMN; MUC: mucin.
Adapted from Grützmann et al. (2010).⁵

- Gastrico (più comune nelle IPMN BD)
- Intestinale (solitamente nelle IPMN MD)
- Pancreatobiliare (IPMN MD)
- Oncocitico (IPMN MD)

La prognosi di ciascuno di essi differisce notevolmente dagli altri perciò il sottotipo può fornire importanti informazioni riguardo l'evoluzione della neoplasia [61, 76].

L'intestinale, il pancreatobiliare e l'oncocitico originano soprattutto nel dotto principale, quello gastrico tipicamente deriva dai dotti secondari. La maggior parte delle IPMN di tipo intestinale mostra positività nei confronti di MUC2 (marker di differenziazione) e quando assume un atteggiamento maligno, progredisce verso il carcinoma colloide invasivo che ha una prognosi migliore rispetto al tipo pancreatobiliare (MUC1 positivo) che evolve invece nel carcinoma tubulare/duttale invasivo con una sopravvivenza a 5 anni del 35,6% [77]; la distinzione tra questi due tipi di tumore ha quindi una certa rilevanza prognostica.

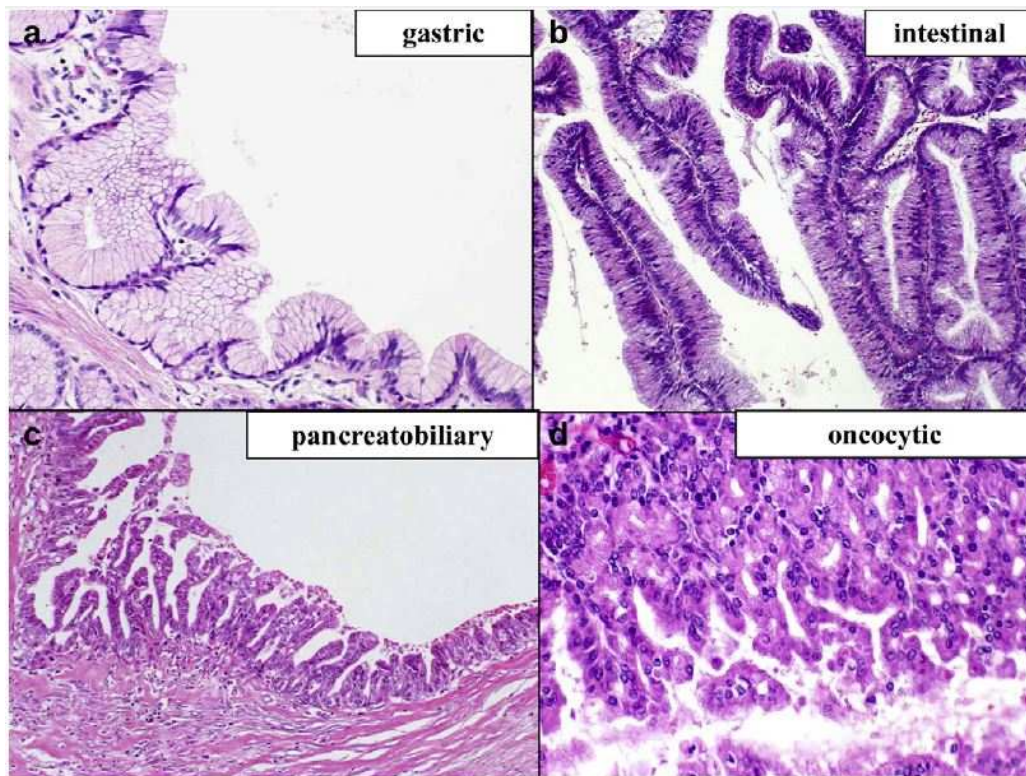


Figura 13. Classificazione istologica IPMN. A) Il tipo gastrico è costituito da ellule alte, colonnari, con nuclei basali a abbondante citoplasma mucinoso. B) Il tipo intestinale presenta alte papille rivestite da un epitelio colonnare con nuclei pseudostratificati, citoplasma basofilo e una quantità variabile di mucina apicale. C) Il tipo pancreatobiliare ha sottili papille ramificate con displasia di alto grado. Le cellule sono cuboidali e hanno nuclei rotondi e ipercromici, nucleoli prominenti e citoplasma con minor quantità di mucina all'apparenza. D) Il tipo oncocitico solitamente mostra papille organizzate in ramificazioni complesse, rivestite da 2 a 5 strati di cellule cuboidali/colonnari con nuclei grandi e rotondi, contenenti un singolo nucleolo localizzato in posizione eccentrica e abbondante citoplasma eosinofilo granulare.

Esistono dei fattori di rischio che fanno ipotizzare un sottostante potenziale maligno [9, 59, 78]:

- *Main-duct IPMN.* Pazienti con IPMN MD o IPMN combinato presentano un rischio di malignità (carcinoma in situ e invasivo) di circa il 50-60% [47, 67, 68, 71] che aumenta quando il dotto principale è > di 10 mm e quando sono presenti noduli murali [64, 79], quest'ultimi fortemente correlati ad invasione neoplastica.
- *Branch-duct IPMN.* Di contro, in pazienti con IPMN BD il rischio di malignità è notevolmente inferiore (range 6-46%, media 25%) [53, 68] così come quello di carcinoma invasivo, anche se risulta difficile una stima adeguata in quanto molti di questi pazienti vengono trattati in modo conservativo [46, 67, 68]. Cisti con diametro \geq a 30 mm presentano un rischio aumentato mentre al di sotto dei 20 mm questo risulta di circa il 10% [80].
- *Presenza di noduli murali*

- *Età avanzata (>70 anni)*
- *Presenza di sintomi.* Tra i più frequenti abbiamo dolenzia/dolore addominale (talora in seguito a pancreatiti), perdita di peso, astenia e ittero; quest'ultimo è un segno d'allarme in quanto implica invasione della neoplasia ai tessuti circostanti. Il 30% dei pazienti con carcinoma risulta però asintomatico, dimostrando così che l'assenza di sintomi non esclude la presenza di una neoplasia maligna [64].
- *Aumento dell'attività telomerasica nel fluido cistico.*

2.2 Biologia molecolare

In molti lavori scientifici è stato dimostrato che le IPMN sono frequentemente (fino all'80%) associate a mutazioni puntiformi di *K-ras*, conferendogli così un potenziale ruolo come marker genetico di tali neoplasie [81]. Il protooncogene *K-ras* (omologo dell'oncogene virale del sarcoma 2 di Kirsten nel ratto) è localizzato sul cromosoma 12 e codifica per la proteina K-ras provvista di attività GTPasica, la quale gioca un ruolo fondamentale nell'attivazione della proliferazione cellulare attraverso diverse vie intracellulari tra cui quella delle MAPK.

Mutazioni del gene *GNAS* sono altrettanto frequenti come dimostrato in un lavoro di Wu *et al.* nel quale si riscontrano con una prevalenza del 66% [82]. *GNAS* codifica per la proteina omonima che rappresenta la subunità alfa della proteina G_s e che riveste un ruolo importante nelle vie di trasduzione del segnale intracellulare. Dall'alterazione molecolare dei due geni suddetti risulta quindi la proliferazione incontrollata delle cellule mutate.

Altre mutazioni associate alla degenerazione maligna delle IPMN includono la perdita di eterozigosi nel gene *p16/CDKN2A*, un oncosoppressore situato sul braccio corto del cromosoma 9 che codifica per la proteina p16 coinvolta nella regolazione del ciclo cellulare.

Il gene *TP53* è altresì coinvolto; situato sul medesimo cromosoma codifica per la proteina p53, fondamentale per la risposta cellulare allo stress, in particolare attraverso l'attivazione dei meccanismi di riparazione del DNA e l'induzione dell'apoptosi. Quest'ultima mutazione assieme a quella di *SMAD4*, gene oncosoppressore la cui proteina corrispondente partecipa alla via del TGFβ, sono frequentemente associate alla presenza di displasia di alto grado e prognosi peggiore [81].

Altre alterazioni comprendono: aumentata espressione della ciclossigenasi-2, up-regulation di diversi geni (codificanti ad es. mesotelina e claudina), incrementata attività telomerasica, aumentata espressione di metalloproteinasi-7 di matrice, VEGF (vascular endothelial growth factor) e PCNA (proliferating-cell nuclear antigen) [68, 79, 83]. Le telomerasi sono in parte responsabili dell'immortalità cellulare, vengono attivate in numerose neoplasie e possono quindi essere un utile strumento diagnostico nella distinzione tra adenoma e carcinoma [79, 84]. Nelle cellule normali i telomeri si accorciano ad ogni divisione cellulare; in molte neoplasie l'incremento dell'attività telomerasica determina l'allungamento dei telomeri che si concretizza con l'immortalizzazione delle cellule.

3 Presentazione Clinica

La presentazione clinica delle neoplasie cistiche mucinose è variabile e in diversi studi gli autori hanno riscontrato una casistica differente.

La maggior parte di essi concorda nell'affermare che i pazienti asintomatici sono una minoranza (20-30%) e che i sintomi e i segni che più frequentemente si accompagnano alle IPMN sono [31, 85-87]:

- Dolore addominale
- Nausea
- Vomito
- Diarrea
- Ittero
- Dolore in regione lombare
- Perdita di peso, anoressia
- Insorgenza/peggioramento diabete
- Febbre
- Pancreatiti

Molti pazienti presentano la sintomatologia tipica delle pancreatiti acute ricorrenti; in essi la causa degli attacchi sarebbe la stessa IPMN la cui secrezione di mucina va ad ostruire il dotto pancreatico [88].

Tra le alterazioni di laboratorio sono state riscontrate [85-87]:

- Iperamilasemia
- Aumento di CA 19.9
- Aumento CEA

Tuttavia, in uno studio condotto da Salvia R. *et al.* [69] su 109 pazienti, è stato osservato che nell'86% dei casi le IPMN BD risultano asintomatiche e tra i pazienti sintomatici (14%) il dolore addominale è la presentazione più frequente. Inoltre, l'innalzamento dei valori sierici di CA 19.9 è stato dimostrato in un solo paziente, nel quale l'esame istologico ha evidenziato un carcinoma invasivo.

Anche un lavoro di Sakorafas *et al.* [89] mostra come la maggior parte dei pazienti con IPMN BD sia asintomatica, in particolare quando le dimensioni delle cisti sono inferiori ai 30 mm. Inoltre amilasi, lipasi e funzionalità epatica risultano nella norma o non mostrano variazioni significative e i livelli sierici dei marker tumorali vengono considerati di scarso valore diagnostico [89].

La presenza di sintomi potrebbe essere associata ad un'evoluzione maligna [64, 68, 71, 90].

4 Valutazione diagnostica

Come già sottolineato, il primo riscontro di una neoplasia intraduttale papillare mucinosa è, nella maggior parte dei casi occasionale, frutto di esami diagnostici effettuati per ragioni non correlate all'IPMN stessa quali il follow-up di altre patologie o una sintomatologia addominale non specifica. Il primo esame strumentale che rivela la presenza della neoplasia è spesso un'ecografia, una TC o una risonanza magnetica e in seguito si procede ad una miglior caratterizzazione di tale riscontro; ciò può essere fatto attraverso diversi esami, ognuno dei quali presenta sensibilità, specificità e accuratezza differenti.

La distinzione preoperatoria tra lesioni benigne e maligne resta ad oggi difficoltosa, mentre risulta migliorata la diagnosi differenziale tra le diverse neoplasie cistiche e le lesioni post-infiammatorie.

4.1 Anamnesi

Per una buona diagnosi è fondamentale eseguire un'anamnesi accurata che può fornire gli indizi necessari ed orientare verso la giusta direzione. Essendo le pseudocisti un riscontro frequente è chiaro che queste lesioni risultano tra le prime ad essere valutate in diagnosi differenziale. Si dovrà pertanto indagare l'eventuale presenza, nella storia del paziente, della sintomatologia tipica della pancreatite: dolore a sede epigastrica-periombelicale con irradiazione bilaterale agli ipocondri (a "barra") e posteriormente al dorso, con frequente diffusione anche ai fianchi (a "cintura"). Il dolore è di tipo continuo, trafittivo, con picchi d'intensità maggiore; è variamente sensibile alla somministrazione di FANS ma non di antispastici. Il dolore di solito è più intenso in posizione supina ed alleviato dalla posizione seduta con il tronco flesso e le ginocchia sollevate. Nausea, vomito e distensione addominale sono spesso associati. Se il paziente ha effettuato delle indagini ematochimiche in corrispondenza di tale sintomatologia possono essere presenti un innalzamento della lipasi e dell'amilasi sieriche, leucocitosi, ipocalcemia e iperglicemia. L'ittero è infrequente e anche quando presente, i valori di bilirubina tornano alla normalità nel giro di 4-7 giorni. Talvolta si riscontrano: aumento di LDH (prognosi negativa) riduzione dell'albumina sierica, ipertrigliceridemia (spesso associata a livelli di amilasi falsamente normali).

Si dovrà inoltre indagare l'eventuale presenza delle più comuni cause di pancreatite: litiasi biliare (inclusa la microlitiasi) e alcolismo acuto e cronico in primis e a seguire ipertrigliceridemia, pregresse ERCP, traumi addominali, interventi addominali, farmaci (azatioprina, 6-mercaptopurina, sulfonamidi, estrogeni, tetracicline, acido valproico, farmaci anti-HIV) e alterazioni dello sfintere di Oddi.

Tra le cause poco comuni: vasculiti, ipercalcemia, pancreas divisum, pancreatite ereditaria, fibrosi cistica, insufficienza renale.

Bisogna tuttavia sottolineare che le pancreatiti possono essere anche un sintomo correlato alle IPMN e per tanto tale riscontro non ne esclude automaticamente la diagnosi.

Infine è di fondamentale importanza indagare la familiarità del paziente per le neoplasie pancreatiche, sia solide che cistiche.

4.2 Indagini strumentali

Le indagini strumentali rappresentano il cardine della diagnosi delle IPMN permettendo una buona differenziazione dalle altre neoplasie cistiche, rafforzata anche dai dati anamnestici.

All'imaging le IPMN MD possono presentarsi come dilatazioni segmentali o diffuse del dotto principale e quando quest'ultimo è interamente coinvolto la neoplasia può essere confusa con una pancreatite cronica (Fig. 14) [91, 92]. Nel tipo diffuso inoltre si può rilevare la dilatazione dei dotti secondari a seguito di un aumento di pressione nel sistema duttale, in particolare a livello del processo uncinato e della coda [93].

Le IPMN MD segmentali risultano di difficile diagnosi in quanto si presentano come dilatazioni del dotto principale circoscritte e non specifiche, apparentemente senza alcuna causa di ostruzione o precedenti pancreatiti che giustificano stenosi di tipo post-infiammatorio.

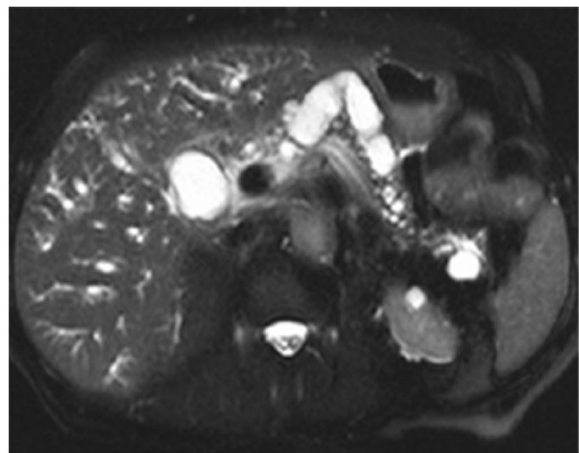


Figura 14. IPMN MD diffusa. Sequenza T2 pesata RM.

Nel caso in cui la neoplasia si localizzi alla testa del pancreas, il tratto di dotto a monte andrà incontro a dilatazione progressiva a causa dell'ostruzione all'efflusso di succo pancreatico, simulando in questo modo un'IPMN diffuso [94].

Le IPMN BD appaiono come dilatazioni cistiche dei dotti secondari in comunicazione con il dotto principale e frequentemente localizzate a livello del processo uncinato, raramente alla coda (Fig. 15) [95].

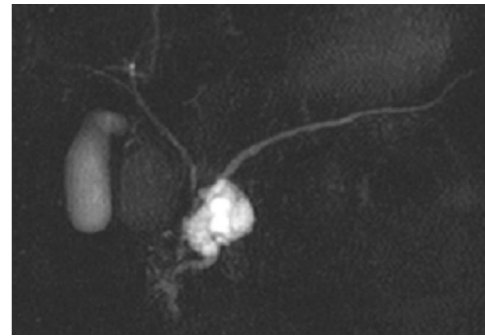


Figura 15. Colangio-RM di IPMN BD. E' apprezzabile una cisti plurilobulata di grandi dimensioni alla testa del pancreas; dotto pancreatico principale normale.

4.2.1 TC e Risonanza Magnetica

La TC (Fig. 16) e la risonanza magnetica (RM) permettono di identificare la localizzazione e il diametro del/i dotto/i interessato/i e, spesso, di differenziare le IPMN da altre cause di dilatazione duttale quali pancreatite cronica o neoplasie ostruenti [89]. L'MRCP (*magnetic resonance cholangiopancreatography*) o Colangio-RM è in grado di definire la comunicazione con il dotto principale nei casi di IPMN BD (maggior criterio distintivo di queste neoplasie); quando ciò risulta particolarmente difficoltoso la somministrazione di secretina può facilitarne la visualizzazione, tuttavia a volte anche questo non permette di risolvere il dubbio diagnostico [18].

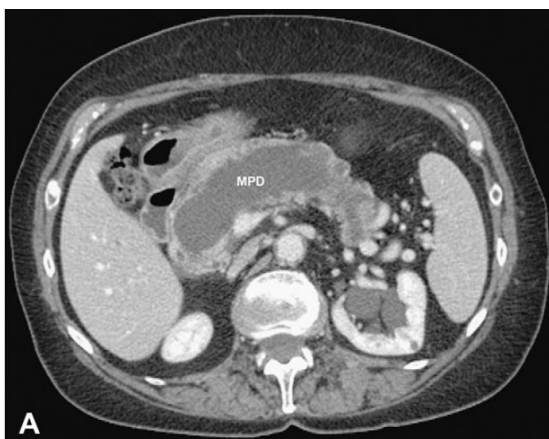


Figura 16. IPMN MD. La TC mostra marcata dilatazione del dotto pancreatico principale (MPD).

Le componenti solide, quali i gettoni murali, sono meglio identificate dopo somministrazione di mezzo di contrasto sia alla TC, così come nelle sequenze T2 pesate della RM (Fig. 17) [94, 96, 97].

Secondo Waters *et al.* la TC rimane l'esame diagnostico più frequentemente eseguito ma la RM risulta superiore mostrando diversi vantaggi tra cui: la miglior differenziazione da altre lesioni che simulano le IPMN; la distinzione del

tipo di neoplasia, in particolare nel dimostrare il coinvolgimento del dotto principale e l'eventuale comunicazione con lo stesso; la maggior risoluzione che permette di



Figura 17 La Colangio-RM mostra dilatazione del dotto principale e un difetto di riempimento localizzato alla regione cefalica di circa 9x8 mm.

identificare anche le lesioni più piccole dei dotti secondari [87, 98]. In questo studio sono presenti diversi esempi in cui la TC ha rilevato un coinvolgimento del dotto principale che non è stato successivamente riscontrato all'esame istologico. Ciò chiaramente ha un peso notevole in termini di trattamento e stratificazione pre-operatoria del rischio. La TC tende a sovrastimare il

potenziale maligno o invasivo delle IPMN e può quindi erroneamente indirizzare alcuni pazienti verso trattamenti aggressivi non necessari. D'altro canto offre però la possibilità di visualizzare le calcificazioni, limite importante della risonanza magnetica [99].

Gli autori [98] hanno inoltre portato all'attenzione la questione della frequente ricorrenza delle IPMN dopo resezione; è stato infatti ipotizzato che tale fenomeno possa essere almeno in parte influenzato dalla sensibilità della metodica diagnostica utilizzata nel pre-operatorio. Nel loro studio pazienti sottoposti esclusivamente alla TC prima dell'intervento, mostrano la presenza, alla Colangio-RM effettuata subito dopo la resezione chirurgica, di piccole lesioni dei dotti secondari. Questo può generare un dato di ricorrenza falsamente elevato quando, in realtà, si tratta di lesioni semplicemente troppo piccole per poter essere riconosciute alla TC.

4.2.2 Pancreatografia retrograda endoscopica

La pancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) permette di visualizzare la comunicazione tra la cisti (o la dilatazione dei dotti secondari) e il dotto principale, supportando così la diagnosi di IPMN; in più può rilevare la presenza di difetti di riempimento all'interno del dotto dilatato che possono essere dati da concrezioni di mucina, crescita papillare o aree di degenerazione maligna/invasione [10] (Fig. 18).



Figura 18. ERCP, dilatazioni del dotto pancreatico principale con evidenza di depositi di mucina.

Spesso, tuttavia, noduli murali intraduttali (adenomi o carcinomi) sono nascosti da muco mentre, altre volte, aggregati di muco possono essere scambiati per noduli.

In un terzo dei pazienti con IPMN MD o combinata è possibile rilevare la presenza di muco che fuoriesce dalla papilla di Vater; questo è un riscontro patognomonico [60].

Con questa procedura è possibile ottenere un campione di succo pancreatico che può essere utilizzato per analisi citologiche, di marker tumorali ed enzimi.

L'ERCP può avere anche un ruolo terapeutico consentendo l'eventuale posizionamento di endoprotesi biliari temporanee (pre-operatorie) nei pazienti itterici.

Nonostante tutto, il ruolo diagnostico di questo esame è ad oggi limitato in seguito al miglioramento delle tecniche non invasive; inoltre in alcuni casi con l'ERCP non è possibile opacizzare il dotto pancreatico principale a causa del reflusso di mezzo di contrasto in duodeno dovuto ad una papilla beante [100] o alla presenza di denso muco ostruente che può anche impedire la visualizzazione dei dotti secondari [101]. Questi problemi non si presentano con l'utilizzo della Colangio-RM.

Per ultimo l'ERCP può favorire, in questi pazienti, l'insorgenza di complicanze (in particolare di pancreatiti acute) le quali possono interferire con l'eventuale opzione chirurgica. In uno studio di Baiocchi *et al.* il 50% dei pazienti sottoposti a ERCP ha poi sviluppato una pancreatite iatrogena, una percentuale più alta rispetto alla media riscontrata nelle ERCP eseguite per altre patologie [87].

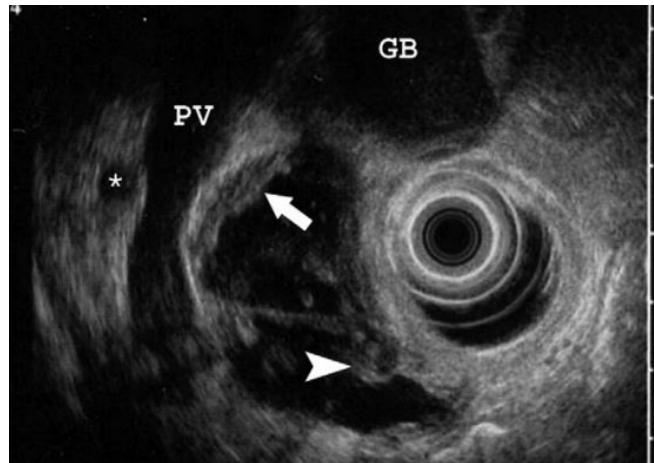
4.2.3 Ecoendoscopia e FNA

L'ecoendoscopia (*endoscopic ultrasound*, EUS) è una procedura invasiva in grado di fornire immagini ad alta risoluzione grazie alla stretta vicinanza che si viene a creare tra la sonda ecografica e il pancreas. Permette inoltre di ottenere campioni di fluido cistico guidando il prelievo tramite aspirazione con ago sottile (fine-needle aspiration, FNA) e di eseguire campionamento cito-istologico della parete cistica attraverso biopsie con ago sottile (fine-needle aspiration biopsy, FNAB); sul liquido prelevato possono essere eseguite analisi citologiche, chimiche e di marker tumorali.

Per queste ragioni l'ecoendoscopia sta diventando una metodica sempre più presente nella diagnosi delle neoplasie cistiche del pancreas.

Con l'EUS è possibile definire la localizzazione, le dimensioni, il contorno (regolare, lobulare, irregolare), la locularità (uni-oligo-multiloculare), la struttura interna (microcistica, a grappolo), i noduli murali, l'ispessimento di parete e dei setti intracistici, i rapporti con il sistema duttale e la presenza e sede di calcificazioni [102, 103] (Fig. 19).

Tuttavia i dati ottenuti con le metodiche sopra citate presentano notevole variabilità. In uno studio condotto da Sedlack *et al.* [104] l'EUS ha rivelato una sensibilità e accuratezza elevate (rispettivamente del 91% e dell'82%) nell'identificare le lesioni maligne e/o potenzialmente maligne, mentre in altri studi gli stessi dati



*Figura 19. IPMN BD all'EUS; le frecce indicano un ispessimento di parete e un nodulo murale. (PV: vena porta, GB colecisti, * arteria epatica,).*

presentano una variabilità dal 40% al 93% [105]. Tanaka *et al.* nelle più recenti linee guida del 2012 [65] hanno attribuito un ruolo cruciale all'EUS nella gestione delle IPMN, soprattutto BD. Tutti i pazienti che non presentano segni di malignità alla risonanza o alla TC (e che quindi non vanno incontro ad intervento chirurgico) ma hanno almeno una delle seguenti caratteristiche devono essere sottoposti ad indagine ultrasonografica endoscopica:

- Diametro della cisti > 30 mm
- Ispessimento della parete cistica
- Dotto principale tra 5 e 9 mm di diametro
- Noduli murali
- Alterazioni del calibro del dotto principale con atrofia distale del parenchima pancreatico.

In questo modo viene ulteriormente affinata la stratificazione preoperatoria del rischio nelle IPMN.

Tuttavia l'utilizzo dell'EUS nella pratica clinica ha dei limiti dettati dalla scarsa reperibilità della metodica.

Per quanto concerne l’FNA, sebbene l’aspirazione di cellule displastiche o francamente maligne possa fornire una diagnosi definitiva, la citologia presenta notevoli variazioni di sensibilità [106]. Analogamente, nonostante l’aspirato di una pseudocisti sia tipicamente costituito da cellule infiammatorie, un cistoadenoma mucinoso che mostra lo stesso risultato può essere erroneamente diagnosticato come una lesione post-infiammatoria [107].

Con l’intento di aumentare sensibilità e specificità di queste tecniche diagnostiche, molti hanno aggiunto l’analisi dei marker tumorali sul liquido cistico. Sono stati studiati CEA, CA 19-9, CA 125, CA 72-4 e CA 15-3. Il più promettente tra questi è risultato il CEA anche se i dati sono discordanti. Alcuni autori sostengono che le lesioni maligne mostrino livelli di CEA maggiori rispetto a quelle benigne, ma i valori di cut-off pubblicati sono spesso differenti e questo ne limita chiaramente l’uso clinico [106, 108, 109]. Di contro altri studi dichiarano che il CEA può essere utilizzato per distinguere le neoplasie cistiche mucinose da quelle non mucinose ma che non ha alcun valore nella discriminazione tra benigne e maligne [110, 111].

Le complicanze dell’EUS-FNA sono rare e includono:

- pancreatiti (0.5-4%) [112]
- emorragia intracistica (<1%) [108, 109]
- sanguinamento retroperitoneale (<0.01%) [113]
- infezione (<1%) [108, 112]

Non ci sono, ad oggi, fattori in grado di prevedere quali pazienti sono a rischio di complicanze [113].

E’ da sottolineare che gli autori giapponesi sconsigliano l’aspirazione delle cisti che presentano caratteristiche di allarme “*worrisome features*”, in quanto ciò può portare a dispersione del contenuto cistico che può essere causa di disseminazione peritoneale. Ad oggi l’EUS-FNA associato ad analisi citologiche e molecolari è ancora considerato sperimentale ma è raccomandato nella valutazione delle IPMN di piccole dimensioni senza *worrisome features* solo in centri con esperienza in EUS-FNA e interpretazioni delle indagini citologiche [65].

5 Trattamento e follow-up

La gestione dei pazienti con IPMN è ad oggi un dibattito aperto. Non conoscendo a fondo la loro origine, il loro comportamento e, in molti casi, non essendo ancora in grado di formulare una diagnosi di certezza, si può comprendere come la scelta del trattamento diventi spesso un'ardua impresa medico-chirurgica.

L'approccio operativo delle IPMN è basato essenzialmente sul tipo di distribuzione della neoplasia (MD, BD e combinato) e sull'eventuale presenza di segni di malignità o d'allarme.

In questo campo gli autori giapponesi Tanaka et al. hanno dato un notevole contributo pubblicando nel 2006 le "Linee guida per la gestione delle IPMN e delle neoplasie cistiche mucinose del pancreas" e aggiornandole poi nel 2012 [64, 65]. Queste linee guida sono state elaborate attraverso un accurato lavoro svolto dalla *International Association of Pancreatology* e sono strutturate in 6 questi clinici principali ognuno dei quali presenta poi dei quesiti secondari.

Al momento della stesura di questa tesi le linee guida più utilizzate in ambito ospedaliero sono state quelle del 2006; verranno quindi elencati i criteri in esse espressi, aggiungendo i principali aggiornamenti pubblicati nel 2012 al termine della trattazione.

5.1 Linee guida per la gestione delle IPMN e delle neoplasie cistiche mucinose del pancreas (Tanaka *et al.* 2006)^[64]

1	<u>Definizione e Classificazione</u>	4	<u>Metodi di resezione</u>
1a	E' stato suggerito che le IPMN che originano dai dotti secondari siano meno aggressive di quelle che originano nel dotto principale. E' possibile distinguere nella fase preoperatoria le IPMN MD dalle IPMN BD?	4a	Una pancreasectomia con dissezione dei linfonodi è necessaria quando si sospetta un carcinoma invasivo. Qual è la procedura chirurgica appropriata per IPMN e neoplasie cistiche mucinose non invasive? La pancreasectomia è limitata in qualche modo senza una dissezione linfonodale appropriata?
1b	Nella maggior parte delle IPMN la crescita papillare all'esame istologico è dimostrata sia nel dotto principale che nei dotti secondari. E' ancora necessaria la categoria "IPMN combinate" o questo tipo deve essere considerato come un IPMN BD avanzato?	4b	Una resezione circoscritta ha un qualche ruolo nella gestione chirurgica delle IPMN o delle neoplasie cistiche mucinose?
1c	Lo stroma di tipo ovarico deve essere considerato come requisito istologico necessario alla diagnosi di neoplasia cistica mucinosa?	4c	Quale dovrebbe essere l'approccio alle IPMN BD multifocali? In un paziente anziano è ragionevole operare esclusivamente una resezione della porzione della ghiandola con la/le cisti più grande/i e monitorarlo attraverso il follow-up evitando così una pancreasectomia totale?
1d	Se tutte le neoplasie mucinose richiedono una resezione chirurgica, la distinzione tra IPMN e neoplasie cistiche mucinose è da considerarsi un mero esercizio accademico?	5	<u>Questioni istologiche</u>
2	<u>Valutazione preoperatoria</u>	5a	Qual è il ruolo della consultazione di sezioni intraoperatorie sul pezzo chirurgico nella gestione dei pazienti con IPMN e neoplasie cistiche mucinose? In particolare, i margini di resezione del parenchima dovrebbero essere analizzati e cosa si dovrebbe fare se viene riscontrato epitelio mucinoso nel dotto pancreatico principale o nei dotti secondari?
2a	E' realmente possibile distinguere le IPMN BD dalle neoplasie cistiche mucinose nel preoperatorio? Se si, che metodica di imaging è più adatta a operare questa distinzione? Esiste un ordine preferito con cui eseguire le diverse indagini?	5b	Vi sono delle particolari istruzioni per la processazione del campione in caso di IPMN e neoplasie cistiche mucinose?
2b	E' possibile, in fase preoperatoria, diagnosticare il carcinoma minimamente invasivo derivato dalle IPMN e dalle neoplasie cistiche mucinose?	5c	Vi sono delle particolari istruzioni per la processazione del campione nel caso in cui si voglia differenziare un'IPMN BD da un'IPMN MD?
3	<u>Indicazioni alla resezione</u>	6	<u>Follow-up</u>
3a	Le IPMN MD devono essere sempre resecate? Se no, quali criteri devono essere impiegati per distinguere le IPMN MD da operare e quelle da tenere sotto controllo (dimensioni, noduli murali, ecc.)?	6a	Come devono essere controllati i pazienti con IPMN e neoplasie cistiche mucinose non sottoposti ad intervento chirurgico? Con che frequenza dovrebbe essere effettuato il follow-up e quali tecniche dovrebbero essere impiegate per le indagini?
3b	Le IPMN BD devono essere sempre resecate? Se no, quali criteri devono essere impiegati per distinguere le IPMN BD da operare e quelle da tenere sotto controllo (dimensioni, noduli murali, ecc.)?	6b	Come devono essere controllati i pazienti sottoposti alla resezione di un'IPMN o di una neoplasia cistica mucinosa? Con che frequenza dovrebbe essere effettuato il follow-up e quali tecniche dovrebbero essere impiegate per le indagini?
3c	Le neoplasie cistiche mucinose devono essere sempre resecate? Se no, quali criteri devono essere impiegati per distinguere le neoplasie cistiche mucinose da operare e quelle da tenere sotto controllo (dimensioni, noduli murali, ecc.)?	6c	Dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità che si presentino altre neoplasie maligne nei pazienti in follow-up per IPMN?

1. Definizione e classificazione

1a. E' stato suggerito che le IPMN che originano dai dotti secondari siano meno aggressive di quelle che originano nel dotto principale. E' possibile distinguere nella fase preoperatoria le IPMN MD dalle IPMN BD?

Alla TC o alla Colangio-RM una dilatazione del dotto principale ≥ 10 mm è considerata come IPMN MD, mentre la presenza di una cisti in comunicazione con il dotto principale non dilatato è considerata IPMN BD.

Per valutare con più accuratezza la presenza di crescita papillare nei dotti, possono essere utilizzate anche altre metodiche tra cui l'EUS e l'ERCP. Tuttavia una classificazione definitiva può essere effettuata solo attraverso l'esame istologico.

La prevalenza di carcinoma è significativamente differente nelle IPMN BD e MD, così che la classificazione di queste neoplasie assume un importante valore prognostico. In realtà, pazienti classificati come IPMN BD sulla base dell'imaging preoperatorio, talvolta mostrano un coinvolgimento microscopico del dotto principale non evidenziabile prima dell'intervento. Non è chiaro se la prevalenza di neoplasie maligne in questo gruppo di soggetti con un'IPMN dei dotti secondari "predominante" e coinvolgimento microscopico del dotto principale, sia maggiore rispetto al gruppo con displasia confinata ai dotti secondari.

1b. Nella maggior parte delle IPMN la crescita papillare all'esame istologico è dimostrata sia nel dotto principale che nei dotti secondari. E' ancora necessaria la categoria "IPMN combinate" o questo tipo deve essere considerato come un IPMN BD avanzato?

La caratterizzazione delle IPMN in base al diverso coinvolgimento del dotto principale e dei dotti secondari è basata principalmente sull'imaging, per questo possiede un ruolo importante negli algoritmi di gestione preoperatoria dei pazienti con IPMN. Tale ruolo viene però declassato una volta che la neoplasia è stata resecata, rivalutata dal punto di vista istologico e classificata come adenoma, borderline, carcinoma *in situ* o carcinoma invasivo. D'altronde, ci sono correlazioni significative tra queste due classificazioni: le IPMN definite come "BD" all'imaging sono tipicamente più piccole, meno complesse e non maligne (più comunemente adenomi con epitelio gastrico), il che spiega il successo dell'approccio conservativo in questo tipo di neoplasie, perfino "wait and watch".

Una falla in questo schema è rappresentata dal fatto che molte IPMN BD all'esame microscopico, mostrano gradi variabili di coinvolgimento simultaneo del dotto principale. Per questo i termini "IPMN BD predominante" e "IPMN MD predominante" sarebbero più accurati, sebbene la parola "predominante" venga omessa per praticità. A questo ragionamento sono correlate importanti implicazioni pratiche. Primo, è difficile determinare quanto debba essere esteso il coinvolgimento del dotto principale perché la neoplasia possa essere definita IPMN MD. Inoltre, molte IPMN andranno a cadere comunque nella categoria "combinata". Per questo si ritiene necessario mantenere tale categoria fino a che ulteriori studi potranno fornire strumenti appropriati per meglio distinguere le due classi.

1c. Lo stroma di tipo ovarico deve essere considerato come requisito istologico necessario alla diagnosi di neoplasia cistica mucinosa?

Il riscontro istologico che contraddistingue le neoplasie cistiche mucinose è la presenza di stroma simil-ovarico non identificabile in altre neoplasie pancreatiche. Tale stroma va a formare uno strato di spessore variabile subito al di sotto del rivestimento epiteliale. Le cellule che lo costituiscono, disposte in fasci, hanno nuclei ovali e citoplasma allungato. La somiglianza con lo stroma ovarico è ulteriormente rafforzata dalla presenza occasionale di cellule "luteinizzate", cellule epitelioidi con abbondante citoplasma chiaro. Come la sua controparte ovarica, anche lo stroma nelle neoplasie cistiche mucinose esprime recettori per estrogeni e progesterone. Per la diagnosi differenziale tra IPMN BD e neoplasie cistiche mucinose il requisito fondamentale è proprio la presenza di stroma simil-ovarico; inoltre le neoplasie cistiche mucinose hanno un profilo demografico distinto in quanto si riscontrano quasi esclusivamente in donne e nella regione corpo/coda del pancreas.

In mancanza di un marker definitivo diverso dalla presenza di stroma simil-ovarico per differenziare le IPMN BD dalle neoplasie cistiche mucinose, attualmente non è possibile escludere che neoplasie classificate sulla base di criteri diversi dal suddetto (quali ad es. la presenza o meno di comunicazione con il dotto) siano in realtà neoplasie cistiche mucinose.

Perciò il termine "neoplasia cistica mucinosa" dovrebbe essere riservato a quelle neoplasie in cui è dimostrata la presenza di stroma simil-ovarico.

Chiaramente queste neoplasie si riscontrano raramente nel sesso maschile e meno frequentemente nelle donne dopo la menopausa rispetto alle donne in età fertile.

Occasionalmente in questi gruppi possono essere rilevate lesioni cistiche pancreatiche mucino-secernenti che non presentano né lo stroma simil-ovarico, né le caratteristiche tipiche delle IPMN quali una parete sottile, un aspetto a grappolo e una comunicazione con il dotto. Piuttosto che classificare queste lesioni come neoplasie cistiche mucinose, gli autori propongono di utilizzare il termine “neoplasie cistiche pancreatiche mucino-secernenti indeterminate”.

1d. Se tutte le neoplasie mucinose richiedono una resezione chirurgica, la distinzione tra IPMN e neoplasie cistiche mucinose è da considerarsi un mero esercizio accademico?

Esistono in realtà differenze cruciali tra le neoplasie cistiche mucinose e le IPMN riguardo patogenesi, multifocalità, necessità di follow-up, e prevalenza di carcinomi che hanno un forte impatto sulla gestione clinica.

Per la stretta somiglianza istologica e immunoistochimica ai cistoadenomi mucinosi ovarici, è stato ipotizzato che le neoplasie cistiche mucinose originino da resti di parenchima ovarico nel pancreas. Le IPMN sembra che nascano invece dai dotti pancreatici.

Sul piano clinico le neoplasie cistiche mucinose sono generalmente singole e non recidivano dopo resezione completa [114, 115]. D'altro canto le IPMN BD sono spesso multifocali, in regioni distinte del pancreas fino al 30% dei casi [93, 116], e si riscontra un tasso di recidiva di almeno il 10% nei pazienti sottoposti a resezione parziale del pancreas (con margini negativi) a seguito di un'IPMN non invasiva [117].

Così mentre non è richiesto alcun follow-up dopo resezione di una neoplasia cistica mucinosa, pazienti giovani con un IPMN devono essere tenuti sotto controllo, specialmente se presentano lesioni sincrone che non sono state resecate.

La prevalenza di carcinoma invasivo associato a neoplasie cistiche mucinose varia dal 6 al 36% [21, 118, 119]. In realtà i dati sulla prevalenza del carcinoma invasivo nelle neoplasie cistiche mucinose sono difficili da interpretare in quanto pochi studi hanno utilizzato come criterio necessario alla diagnosi delle neoplasie stesse la presenza di stroma simil-ovarico. Tuttavia anche in studi con una popolazione selezionata per tale criterio, la prevalenza rimane in un range del 6-26% [21, 119]. Nelle IPMN la prevalenza di carcinoma invasivo alla diagnosi risulta maggiore nelle MD (25-57%) e minore nelle BD (0-31%).

2. Valutazione preoperatoria

2a. E' realmente possibile distinguere le IPMN BD dalle neoplasie cistiche mucinose nel preoperatorio? Se si, che metodica di imaging è più adatta a operare questa distinzione? Esiste un ordine preferito con cui eseguire le diverse indagini?

Esistono ovvie differenze clinico-patologiche tra IPMN e neoplasie cistiche mucinose [21, 118-121]. La conoscenza di tali caratteristiche distintive nelle diverse modalità di imaging permette di distinguere queste due patologie nella maggior parte dei pazienti. Lesioni cistiche in soggetti di sesso maschile e la localizzate alla testa del pancreas difficilmente saranno correlabili a neoplasie cistiche mucinose. La Colangio-RM è l'esame migliore per visualizzare l'aspetto macroscopico. La comunicazione con il dotto pancreatico, dimostrabile attraverso Colangio-RM, EUS e ERCP, suggerisce fortemente la diagnosi di IPMN BD. Tuttavia tale comunicazione non sempre è visibile e in rari casi è stata riscontrata anche nelle neoplasie cistiche mucinose. In alcuni pazienti può quindi risultare impossibile distinguere con certezza queste due entità nella fase preoperatoria.

2b. E' possibile, in fase preoperatoria, diagnosticare il carcinoma minimamente invasivo derivato dalle IPMN e dalle neoplasie cistiche mucinose?

La *Japan Pancreas Society* ha definito come "non invasivo" il carcinoma limitato al dotto pancreatico e come "minimamente invasivo" il carcinoma la cui estensione va leggermente oltre la parete duttale. Secondo questa definizione è ad oggi impossibile diagnosticare in fase preoperatoria il carcinoma minimamente invasivo.

3. Indicazioni alla resezione

3a. Le IPMN MD devono essere sempre resecate? Se no, quali criteri devono essere impiegati per distinguere le IPMN MD da operare e quelle da tenere sotto controllo (dimensioni, noduli murali, ecc.)?

La frequenza con cui è stata riscontrata una neoplasia maligna (*in situ* o invasiva) associata ad una IPMN MD in diversi studi varia dal 60 al 92% con una media del 70% [66-68, 71, 122-126] e circa i due terzi di esse sono risultate invasive.

Molti lavori scientifici hanno tentato di identificare delle caratteristiche radiologiche o cliniche in grado di predire la malignità, purtroppo la maggior parte di questi è stata effettuata senza distinzione tra IPMN BD e MD. Uno studio [67] mostra che la presenza di sintomi, un diametro del dotto >15 mm e il riscontro di noduli murali sono fattori predittivi di malignità nelle IPMN MD o combinate. Un altro lavoro [71] sottolinea che i pazienti più anziani e coloro che presentano ittero e/o peggioramento del diabete hanno maggior probabilità di avere una neoplasia maligna; lo studio comunque ha evidenziato anche che il 29% dei pazienti con IPMN MD maligne risultava asintomatico, perciò l'assenza di sintomi non può escludere la malignità.

Visti i dati raccolti in letteratura risulta inverosimile che qualsiasi combinazione di parametri clinici e radiologici possa distinguere accuratamente tra IPMN MD benigne e maligne. Inoltre, l'evidenza di una "progressione clonale" di queste neoplasie [73] e la differenza d'età tra i pazienti con lesioni benigne e quelli con lesioni maligne [118] suggeriscono che molte, se non tutte, le IPMN MD progrediscono verso il carcinoma invasivo e il follow-up a lungo termine dopo resezione nei pazienti con forme benigne e non invasive mostra un'eccellente sopravvivenza, mentre nei soggetti con carcinoma invasivo la sopravvivenza a 5 anni varia tra il 36 e il 60% [68, 71, 117, 126].

La raccomandazione è quindi di resecare tutte le IPMN MD e combinate nei casi in cui il paziente sia un buon candidato alla chirurgia con una ragionevole aspettativa di vita.

3b. Le IPMN BD devono essere sempre resecate? Se no, quali criteri devono essere impiegati per distinguere le IPMN BD da operare e quelle da tenere sotto controllo (dimensioni, noduli murali, ecc.)?

Diversi studi riguardanti le IPMN BD mostrano che la frequenza con cui queste neoplasie si presentano come maligne varia tra il 6 e il 46% con una media del 25% e risultano invasive tra lo 0 e il 31% con una media del 15% [66-68, 71, 122-126]. E' interessante notare che i due studi che riportando la più alta frequenza di cancro invasivo non descrivono pazienti asintomatici, mentre le altre serie con bassa prevalenza mostrano una porzione significativa di riscontri occasionali.

Sulla base di svariati lavori scientifici una dimensione >30 mm, il riscontro di noduli murali e la presenza di sintomatologia vengono considerati fattori predittivi di malignità. I soggetti sintomatici dovrebbero essere sottoposti ad intervento chirurgico, non solo per alleviare i sintomi, ma anche per l'elevata probabilità di evoluzione maligna.

E' importante sottolineare che la decisione di trattare chirurgicamente il paziente dovrebbe essere personalizzata in base alle caratteristiche e alle volontà del soggetto stesso.

3c. Le neoplasie cistiche mucinose devono essere sempre resecate? Se no, quali criteri devono essere impiegati per distinguere le neoplasie cistiche mucinose da operare e quelle da tenere sotto controllo (dimensioni, noduli murali, ecc.)?

A meno che non vi siano controindicazioni all'intervento, tutte le neoplasie cistiche mucinose dovrebbero essere resecate. Attualmente si pensa che questo tipo di neoplasie progredisca inevitabilmente verso la malignità. Inoltre l'intervento chirurgico, una pancreatectomia sinistra (vista la localizzazione al corpo/coda) presenta bassa morbilità e mortalità praticamente nulla [127]. Fattori quali grandi dimensioni, noduli murali e calcificazioni indicano solo che è necessaria anche una splenectomia associata all'intervento per ottenere una dissezione linfonodale oncologicamente corretta [128, 129].

4. Metodi di resezione

4a. Una pancreatectomia con dissezione dei linfonodi è necessaria quando si sospetta un carcinoma invasivo. Qual è la procedura chirurgica appropriata per IPMN e neoplasie cistiche mucinose non invasive? La pancreatectomia è in qualche modo limitata senza una dissezione linfonodale appropriata?

Non è sempre facile valutare nella fase pre e intraoperatoria il grado di invasività. Ogni qualvolta sia presente un qualsiasi dubbio, si rende necessaria una resezione tipica quale duodenocefalopancreatectomia (DCP), pancreatectomia totale (Fig. 20) o pancreatectomia sinistra in relazione alla localizzazione e all'estensione della malattia, associata ad una dissezione linfonodale [128, 130].

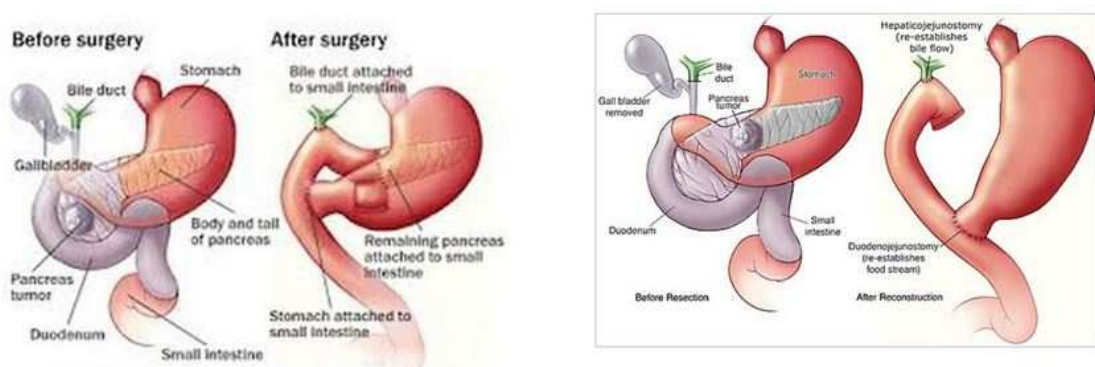


Figura 20. Duodenocefalopancreatectomia (a sinistra) e pancreatectomia totale (a destra)

Nelle lesioni di dimensioni limitate, in assenza di fattori predittivi di malignità radiologici, clinici e di laboratorio, può essere presa in considerazione una resezione limitata.

4b. Una resezione circoscritta riveste un qualche ruolo nella gestione chirurgica delle IPMN o delle neoplasie cistiche mucinose?

Lo scopo di una resezione pancreatica limitata è chiaramente quello di preservare la funzione endocrina ed esocrina della ghiandola. Le nuove conoscenze sull'anatomia chirurgica del pancreas hanno permesso lo sviluppo di diversi tipi di resezioni limitate dell'organo. Detto questo, tali interventi hanno comunque diverse problematiche, incluse difficoltà tecniche (dovute ad un'anatomia complessa), alta incidenza di complicanze postoperatorie (quali fistole) e rischio di ricorrenza a causa di potenziali residui di neoplasia non resecati.

- Per le lesioni della testa del pancreas sono state proposte: resezione della testa pancreatica con conservazione del duodeno [131], resezione della testa pancreatica e della seconda porzione del duodeno [132], pancreasectomia ventrale [133], resezione del processo uncinato [134].
- Per le lesioni del corpo: pancreasectomia dorsale [135] e resezione del segmento centrale interessato [134]
- Per le neoplasie della coda: pancreasectomia con conservazione della milza [136].

Pazienti con IPMN BD con possibilità di carcinoma *in situ* e neoplasie cistiche mucinose possono essere dei buoni candidati per le resezioni limitate.

4c. Quale dovrebbe essere l'approccio alle IPMN BD multifocali? In un paziente anziano è ragionevole operare esclusivamente una resezione della porzione della ghiandola con la/le cisti più grande/i e monitorarlo poi attraverso il follow-up in modo da evitare una pancreasectomia totale?

Non è chiaro se la multifocalità determini un rischio maggiore di sviluppare un cancro invasivo rispetto a ciò che si predice in base alla sola dimensione. Se c'è un'indicazione chirurgica alla resezione, la decisione di procedere con una pancreasectomia totale per rimuovere tutte le lesioni deve essere valutata accuratamente considerando anche le capacità del paziente di gestire le conseguenze metaboliche di una vita senza ghiandola pancreatica. L'età del paziente gioca un ruolo importante in questa decisione in quanto, maggiore è l'aspettativa di vita, più alto sarà il rischio di sviluppare un carcinoma invasivo.

Poiché non si hanno informazioni certe sulla storia naturale delle IPMN BD, un atteggiamento ugualmente ragionevole potrebbe essere la resezione della cisti dominante e l'osservazione delle cisti restanti fin tanto che non si verifichi un aumento di dimensioni o la comparsa di sintomatologia.

5. Questioni istologiche

5a. Qual è il ruolo dell'analisi intraoperatoria di sezioni sul pezzo chirurgico nella gestione dei pazienti con IPMN e neoplasie cistiche mucinose? In particolare, i margini di resezione del parenchima dovrebbero essere analizzati? E cosa si dovrebbe fare se venisse riscontrato epitelio mucinoso nel dotto pancreatico principale o nei dotti secondari?

Il ruolo delle sezioni intraoperatorie nelle neoplasie cistiche mucinose è in qualche modo diverso da quello ricoperto nelle IPMN:

Sezioni per le IPMN

Le sezioni dei margini chirurgici hanno un ruolo importante nella gestione intraoperatoria delle IPMN. L'estensione microscopica di cellule neoplastiche oltre i confini macroscopicamente e radiologicamente visibili della cisti principale è un'evenienza comune nelle IPMN e questo deve essere indagato attraverso l'utilizzo delle sezioni. Nella loro interpretazione tuttavia bisogna andare cauti tenendo presente i seguenti concetti:

- (1) Perfino margini negativi non possono escludere la presenza di cellule neoplastiche nel restante parenchima in quanto le IPMN possono essere multifocali e presentare lesioni a salto.
- (2) Il grado di un IPMN è una valutazione soggettiva e le sezioni possono contenere artefatti che accentuano le difficoltà nell'interpretazione dei risultati istologici.

Un problema frequentemente riscontrato è il danneggiamento dell'epitelio ai margini di resezione che rende praticamente impossibile la valutazione, per questo bisogna trattare delicatamente il pezzo in questione sia in sala operatoria che in laboratorio.

Gestione di margini positivi nelle IPMN

IPM Adenoma. Questo riscontro non giustifica ulteriori resezioni. Tale opinione nasce dal fatto che la maggior parte delle IPMN BD in follow-up da decenni, solo raramente evolve in carcinoma invasivo. Queste IPMN BD sono tipicamente adenomi (senza atipia) con epitelio gastrico.

E' quindi necessario uno stretto follow-up senza però ulteriori interventi.

IPMN con atipia Borderline. Questa categoria presenta delle difficoltà. Alcune lesioni borderline somigliano ad adenomi e quindi si suppone che non richiedano ulteriori resezioni. Altre lesioni con formazioni papillari floride (aspetto intestinale o pancreatobiliare) giustificano ulteriori attenzioni [61]. Tipicamente se sono presenti noduli papillari ai margini di resezione, ce ne saranno altri nel pancreas residuo, alcuni dei quali mostrano all'analisi patologica displasia di grado elevato. Detto questo è chiaro che tali lesioni possono necessitare di un'ulteriore resezione se sussistono le indicazioni cliniche.

IPMN con carcinoma in situ o carcinoma invasivo. Vi è un consenso generale nel considerare le IPMN con CIS o carcinoma invasivo come patologie potenzialmente fatali se non trattate e nell'affermare che devono essere completamente resecate quando ciò è possibile.

Sezioni per le neoplasie cistiche mucinose

Nel caso delle neoplasie cistiche mucinose il ruolo delle sezioni intraoperatorie appare più limitato. Tipicamente queste neoplasie possiedono una parete cistica spessa e i loro confini sono facilmente identificabili. La stragrande maggioranza forma masse localizzate nella coda o nel corpo e al contrario delle IPMN l'estensione microscopica al pancreas non coinvolto è molto rara.

5b. Vi sono delle particolari istruzioni per la processazione del campione in caso di IPMN e neoplasie cistiche mucinose?

In entrambi i tipi di neoplasia il CIS e il carcinoma invasivo possono essere macroscopicamente invisibili e multifocali pertanto non è possibile escluderne la presenza se non dopo aver esaminato accuratamente la neoplasia.

5c. Vi sono delle particolari istruzioni per la processazione del campione nel caso in cui si voglia differenziare un'IPMN BD da un'IPMN MD?

Una volta che la neoplasia è stata resecata ed esaminata dal punto di vista patologico, il significato di classificare l'IPMN come main duct vs. branch duct è ampiamente scavalcato dall'importanza dei parametri isto-patologici quali la presenza, il tipo e l'estensione di carcinoma invasivo o il grado della neoplasia.

In ogni caso non vi sono particolari accorgimenti nelle procedure di processazione del campione al fine di distinguere un'IPMN BD da una MD. Bisogna tuttavia tenere presente che non vi sono caratteristiche istologiche specifiche che permettono la distinzione dei dotti secondari dal dotto principale attraverso il solo esame microscopico, specialmente quando il dotto è dilatato dall'IPMN. Pertanto bisogna individuare il dotto principale nelle sezioni e annotarne, anche con un diagramma, la posizione.

6. Follow-up

6a. Come devono essere controllati i pazienti con IPMN e neoplasie cistiche mucinose non sottoposti ad intervento chirurgico? Con che frequenza dovrebbe essere effettuato il follow-up e quali tecniche dovrebbero essere impiegate per le indagini?

La decisione di seguire con follow-up regolari una cisti pancreatica piuttosto che resecarla, dipende dal giudizio clinico elaborato sulla base dell'età del paziente, delle comorbidità e del rischio di progressione maligna della cisti stessa. E' chiaro che il rischio di carcinoma è più alto nelle IPMN MD. Per quanto riguarda le IPMN BD la prevalenza di carcinoma invasivo, secondo diversi studi, potrebbe essere alta nei soggetti sintomatici e bassa in quelli asintomatici.

Pertanto sulla base delle informazioni ad oggi disponibili, sembra che lesioni cistiche asintomatiche, in assenza di dilatazione del dotto pancreatico principale (< 6mm) e di noduli murali, con diametro < 30mm abbiano un basso rischio di progredire verso un carcinoma invasivo a breve termine (6-12 mesi di follow-up). La modalità di imaging ideale dovrebbe fornire informazioni adeguate sulle dimensioni della cisti, dilatazione del dotto pancreatico e presenza/assenza di noduli murali. Almeno i primi due criteri possono essere soddisfatti utilizzando tecniche non invasive quali la TC o la risonanza magnetica. L'accertamento della presenza di noduli murali richiede invece l'EUS.

L'intervallo tra i controlli può essere ragionevolmente schematizzato come segue:

<i>Dimensioni cisti</i>	<i>Intervallo follow-up</i>
< 10 mm	Annuale
10-20 mm	6-12 mesi
> 20mm	3-6 mesi

La comparsa di sintomi attribuibili alla cisti (ad es. pancreatiti), la presenza di noduli murali, un aumento di dimensioni > 30mm o la dilatazione del dotto principale (> 6mm) potrebbero porre indicazione alla resezione (Fig. 21).

L'intervallo di follow-up può essere allungato dopo due anni in assenza di cambiamenti.

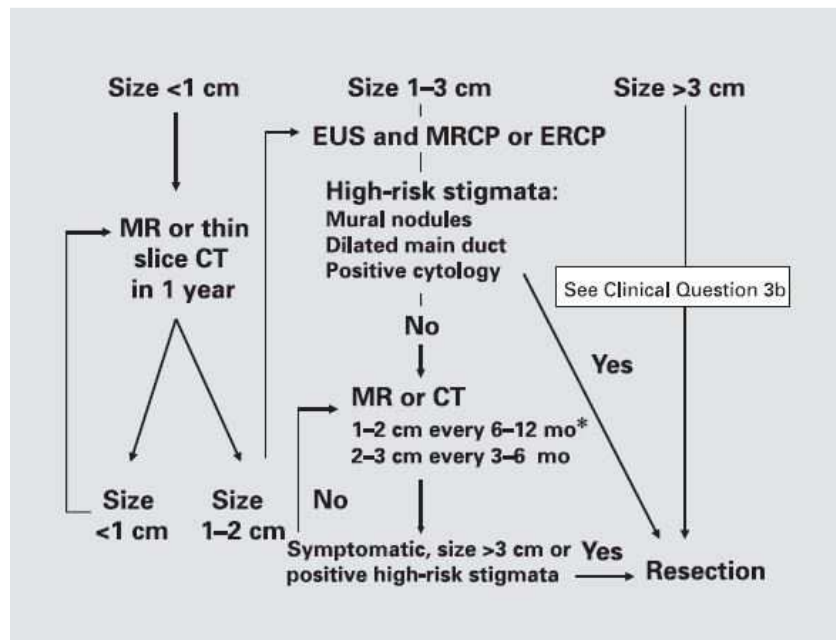


Figura 21. Algoritmo di gestione delle IPMN BD.

6b. Come devono essere controllati i pazienti sottoposti alla resezione di un'IPMN o di una neoplasia cistica mucinosa? Con che frequenza dovrebbe essere effettuato il follow-up e quali tecniche dovrebbero essere impiegate per le indagini?

Pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per una neoplasia cistica mucinosa benigna non necessitano di follow-up, in quanto svariati studi hanno dimostrato che il rischio di ricorrenza in seguito alla resezione di tali neoplasie è nullo [21, 115].

Pazienti operati per una neoplasia cistica mucinosa maligna hanno invece un rischio significativo di recidiva locale e metastasi a distanza e pertanto dovrebbero essere monitorati con follow-up ogni 6 mesi attraverso TC o MRI.

Soggetti sottoposti a resezione di IPMN benigne presentano un certo rischio di ricorrenza nel pancreas residuo e se ciò dovesse accadere, potrebbero beneficiare di ulteriori resezioni. In letteratura non è presente alcuna indicazione sulla frequenza e sul tipo di sorveglianza necessaria in questi casi. Follow-up annuale con TC o MRI sembra essere la soluzione migliore. L'intervallo tra i controlli potrà poi essere aumentato se non si riscontrano cambiamenti dopo diversi anni.

Pazienti con IPMN invasive hanno un significativo rischio di ricorrenza e dovrebbero essere valutati ogni 6 mesi.

6c. La possibilità che si presentino altre neoplasie maligne nei pazienti in follow-up per IPMN dovrebbe essere presa in considerazione?

In letteratura esistono diversi casi che descrivono un'elevata prevalenza di neoplasie maligne in pazienti con IPMN ma non in quelli con neoplasie cistiche mucinose. Yamaguchi *et al.* [137] hanno riportato che nel 27% dei pazienti studiati con IPMN, sono state riscontrate neoplasie sincrone o metacrone allo stomaco, colon, retto, polmoni, mammella e fegato contro solo il 5% dei pazienti con neoplasie cistiche mucinose. Un altro studio [138] riporta la comparsa di adenocarcinoma pancreatico sincrone o metacrono in alcuni casi di IPMN.

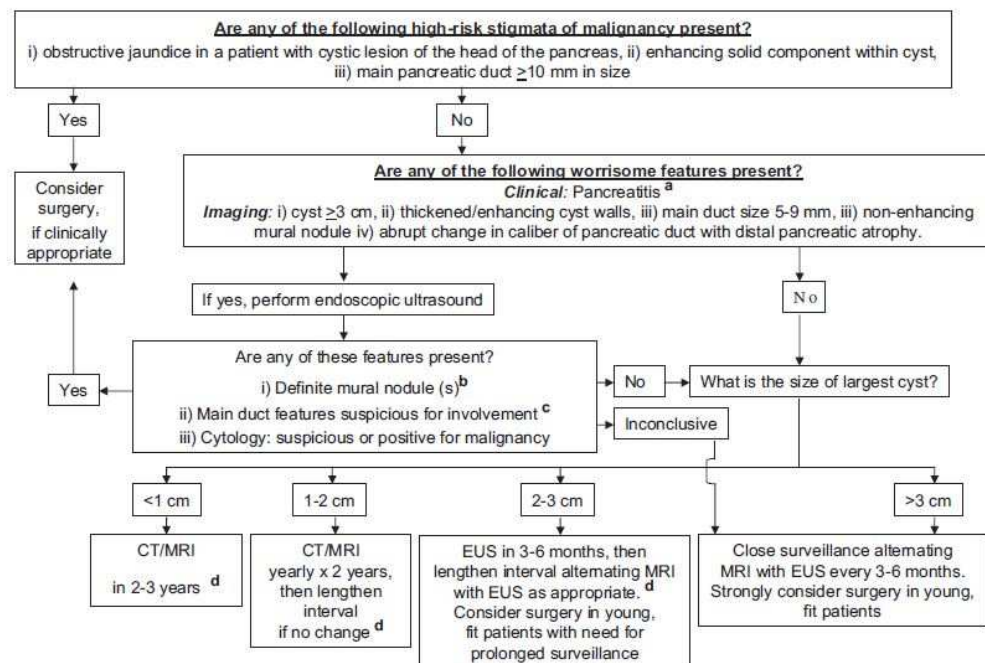
Sebbene non vi siano ancora evidenze definitive, bisogna tenere in considerazione la possibile comparsa/presenza di neoplasie maligne nel pancreas o in altri organi in pazienti con IPMN in follow-up.

5.2 Aggiornamento linee guida (Tanaka *et al.* 2012)^[65]

Dalla pubblicazione delle linee guida nel 2006 sono state aggiunte molte conoscenze riguardo la gestione delle IPMN. In particolare si sono ottenute nuove informazioni riguardo l'EUS-FNA e il trattamento delle IPMN BD si è indirizzato, in un numero crescente di casi, verso il follow-up piuttosto che verso la resezione.

Vengono riportate di seguito le novità che interessano maggiormente la gestione ospedaliera di queste neoplasie.

- A proposito della classificazione delle IPMN, il tipo *main duct* viene definito, in questo aggiornamento, come una dilatazione del dotto pancreatico principale ≥ 5 mm. Un valore soglia più basso garantisce una maggior sensibilità senza perdere specificità. Un diametro di 5-9 mm viene considerato come caratteristica d'allarme "*worrisome features*" mentre si parla di alto rischio "*high-risk stigmata*" quando questo è ≥ 10 mm; nel primo caso, in assenza di segni prognostici negativi, il paziente dovrà essere tenuto sotto controllo senza necessariamente sottoporsi ad intervento.
- Per quanto concerne la malignità delle neoplasie, si raccomanda l'abbandono del termine "CIS" (carcinoma *in situ*) in favore di "displasia di alto grado" e l'utilizzo dell'appellativo "maligno" solo in riferimento ai carcinomi invasivi.
- L'algoritmo diagnostico per le IPMN BD (Fig. 22) ha subito alcune importanti modifiche tra cui un maggior utilizzo dell'EUS sia nel follow-up che nel processo diagnostico, controlli meno ravvicinati nel tempo e infine, nel caso di lesioni cistiche con diametro ≥ 30 mm viene consigliato uno stretto follow-up alternando EUS e RM ogni 3-6 mesi senza necessariamente programmare un intervento chirurgico.



a. Pancreatitis may be an indication for surgery for relief of symptoms.
 b. Differential diagnosis includes mucin. Mucin can move with change in patient position, may be dislodged on cyst lavage and does not have Doppler flow. Features of true tumor nodule include lack of mobility, presence of Doppler flow and FNA of nodule showing tumor tissue
 c. Presence of any one of thickened walls, intraductal mucin or mural nodules is suggestive of main duct involvement. In their absence main duct involvement is inconclusive.
 d. Studies from Japan suggest that on follow-up of subjects with suspected BD-IPMN there is increased incidence of pancreatic ductal adenocarcinoma unrelated to malignant transformation of the BD-IPMN(s) being followed. However, it is unclear if imaging surveillance can detect early ductal adenocarcinoma, and, if so, at what interval surveillance imaging should be performed.

Figura 22. Algoritmo per la gestione delle IPMN BD (2012)

5.3 Chemioterapia e terapia radiante

Alcune forme di chemioterapia adiuvante dovrebbero essere prese in considerazione nei casi di neoplasia invasiva anche dopo resezione “curativa” e in assenza di metastasi linfonodali [9, 10]. In mancanza di trial clinici randomizzati, il trattamento adottato è analogo a quello impiegato nella terapia dell’adenocarcinoma duttale, rappresentato essenzialmente da chemioterapia con gemcitabina e terapia radiante. In uno studio del Johns Hopkins Hospital, 70 pazienti con IPMN maligna (invasiva) hanno ricevuto una chemioterapia adiuvante che ha portato una riduzione del 57% del rischio relativo di mortalità; pazienti con metastasi linfonodali o margini positivi sembrano aver particolarmente beneficiato di questa terapia [139].

D’altro canto un lavoro di Caponi *et al.* illustra come, nella popolazione da loro esaminata, non esista una differenza significativa nella sopravvivenza tra i pazienti sottoposti esclusivamente a resezione e coloro che hanno ricevuto una chemioterapia adiuvante. Sembra invece che tale trattamento produca un incremento della sopravvivenza libera da malattia, tuttavia questo dato potrebbe essere alterato dalla bassa numerosità del campione [140].

Il ruolo della terapia radiante è stato valutato in numerosi studi ma i risultati sono deludenti e i benefici di una radioterapia restano da chiarire. Questo approccio necessita di ulteriori approfondimenti e al momento è considerato come procedura standard solo per pazienti nei quali la resezione chirurgica non è radicale [141-143].

6. Scopo dello studio

Questo studio si propone come obiettivo la valutazione della gestione ospedaliera delle neoplasie intraduttali papillari mucinose del pancreas; in particolare la validità dei metodi di diagnosi, follow-up e trattamento.

7. Materiali e metodi

Per questo studio sono stati raccolti i dati di tutti i pazienti con patologie cistiche pancreatiche della U.O. di Gastroenterologia Universitaria e alla U.O. di Chirurgia Generale e Trapianti a partire dal 2005.

La diagnosi è stata formulata sulla base dell'identificazione della cisti attraverso Colangio-RM o TC senza e con mezzo di contrasto; nei casi in cui il primo riscontro sia stato occasionale, attraverso ecografia addominale, TC o risonanza magnetica effettuate per ragioni non correlate alla patologia pancreatică, il reperto è stato successivamente confermato con le indagini specifiche sopra menzionate.

Per tutti i pazienti sono stati effettuati anamnesi, esame obiettivo ed esami ematochimici tra cui marcatori tumorali, glicemia, emoglobina glicata, amilasi, lipasi e indici di colestasi.

La diagnosi di IPMN BD è stata formulata sulla base del riscontro di almeno una cisti in qualsiasi porzione della ghiandola pancreatică per la quale sia stato possibile documentare una comunicazione con il sistema duttale.

La diagnosi di IPMN MD è stata formulata sulla presenza di dilatazione del dotto pancreatico principale ≥ 10 mm; in assenza di altre alterazioni ghiandolari una dilatazione ≥ 5 mm è stata considerata come IPMN MD in fase iniziale.

E' stata definita come IPMN combinata la presenza simultanea delle caratteristiche dei due tipi sopra citati e quindi, il riscontro di almeno una cisti in qualsiasi porzione della ghiandola pancreatică per la quale sia stato possibile documentare una comunicazione con il sistema duttale associata ad una dilatazione del dotto pancreatico principale ≥ 10 mm.

Sono stati considerati come indici di malignità nelle IPMN BD: diametro della cisti ≥ 30 mm, riscontro di noduli murali, ispessimento di parete, dilatazione del dotto principale ≥ 6 mm, insorgenza/peggioramento di diabete, ittero o presenza di qualsiasi altro sintomo specifico.

Si è posta indicazione chirurgica in tutti i casi di IPMN MD e in presenza degli indici di malignità suddetti sulla base dei criteri raccomandati dalle linee guida pubblicate da Tanaka *et al.* nel 2006.

I pazienti restanti sono stati gestiti in maniera conservativa con un follow-up ogni 6 mesi per i primi 2 anni, trascorsi i quali, in assenza di alterazioni, sono stati fissati controlli annuali. Il follow-up è costituito da visita ambulatoriale associata ad esami ematochimici (marcatori tumorali, glicemia, emoglobina glicata, amilasi e lipasi) e da una Colangio-RM (qualora questa non fosse praticabile da sostituirsi con TC senza e con mezzo di contrasto).

Anche per i pazienti sottoposti a resezione chirurgica parziale è stato programmato un follow-up analogo.

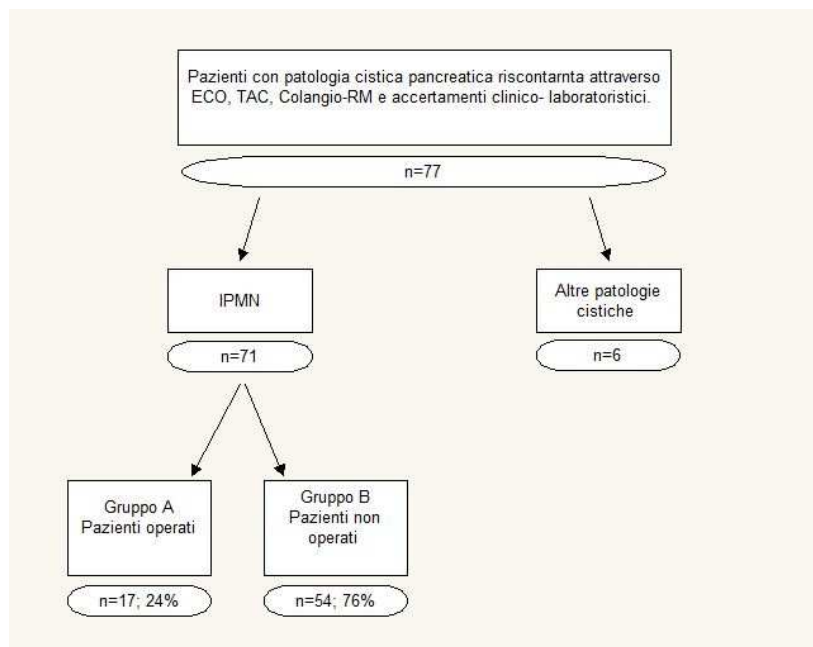
Sono stati quindi analizzati: dati demografici, presenza di sintomi, analisi di laboratorio, imaging e follow-up.

8. Risultati

Sono stati raccolti dati per un totale di 77 pazienti affetti da patologia cistica pancreatica. Le IPMN sono risultate 71 di cui 70 IPMN BD e 1 sospetto di IPMN MD in fase iniziale. I casi restanti sono rappresentati da neoplasie cistiche sierose, mucinose e cisti semplici.

Il campione è costituito complessivamente da 21 uomini (27%) e 56 donne (73%) con età media di 70 anni (range 42-88) ed età media alla diagnosi di 67 anni (range 37-84).

I pazienti con IPMN possono essere suddivisi in due gruppi: uno costituito da coloro i quali sono stati sottoposti ad intervento chirurgico (gruppo A) secondo le linee guida di Tanaka *et al.* e l'altro dai pazienti per i quali è stato deciso un approccio conservativo di follow-up (gruppo B).



Gruppo A

Nel complesso 17 pazienti (24%) sono stati sottoposti a resezione chirurgica in seguito alla presenza di segni clinici, radiologici o di laboratorio associati ad un potenziale maligno, 7 uomini (41%) e 10 donne (59%). L'età media è di 73 anni (range 60-85) e la diagnosi è stata posta in media a 70 anni (range 55-80). La maggior parte dei pazienti (59%) non ha mostrato sintomatologia specifica alla diagnosi; nei pazienti sintomatici più frequentemente si sono riscontrati ittero, episodi di pancreatite acuta, peggioramento del diabete e dolore addominale. In tabella 4 vengono riassunte le caratteristiche cliniche.

Tabella 4. Presentazione clinica pazienti sottoposti ad intervento chirurgico.

Asintomatici	10	59%
Sintomatici	7	41%
Ittero	3	43%
Pancreatite acuta	2	29%
Dolore ipocondrio sinistro	1	14%
Peggioramento diabete	1	14%

In questa popolazione la Colangio-RM o la TC hanno dimostrato almeno una neoplasia cistica in ogni paziente, con un diametro medio di 22 mm alla diagnosi (Tab. 5).

Tabella 5. Caratteristiche dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico

Uomini	7	41%
Donne	10	59%
Età media (range)	73 (60-85)	
Età media alla diagnosi (range)	69,7 (55-80)	
Diametro medio della cisti maggiore	22 mm	
Localizzazione della cisti maggiore		
Testa/processo uncinato	10	59%
Corpo	3	18%
Coda	4	24%
Estensione della malattia		
Unifocale	5	29%
Multifocale	12	71%
Diffuso	10	83%
Testa/processo uncinato	2	17%
Mesi Follow-up (media)	29	
Pazienti sintomatici	7	41%

Trattamento

I pazienti sono stati sottoposti a resezione pancreatica in accordo con la localizzazione, le dimensioni e l'estensione della neoplasia. Non è stata riportata mortalità operatoria. Una sola paziente, dopo un primo intervento di resezione della coda effettuato nel 1989 (in seguito alla presenza di una neoplasia cistica sierosa), ha subito successivamente una pancreasectomia subtotale giustificata dall'aumento delle dimensioni delle cisti rimanenti.

I pazienti sono rimasti in follow-up per una media di 29 mesi.

Di seguito vengono riportate le procedure utilizzate (Tab. 6).

Tabella 6. Interventi chirurgici effettuati

DCP	7	41%
Pancreasectomia totale	5	29%
Pancreasectomia sinistra	4	24%
Pancreasectomia subtotale ^(*)	1	6%

(*) a seguito di primo intervento di resezione coda

In tutti i casi è stato effettuato esame istologico, sia estemporaneo (durante l'intervento) che definitivo dopo l'operazione chirurgica.

Gruppo B

Complessivamente i pazienti con IPMN gestiti con approccio conservativo sono stati 54 (76%), 14 uomini (26%) e 40 donne (74%) con età media di 70 anni (range 47-88). L'età media alla diagnosi in questo gruppo è di 66 anni (range 46-84).

Tra questi pazienti, 8 (15%) hanno ricevuto indicazione alla chirurgia per positività ad uno o più criteri di Sendai (Tab. 7), ma tutti hanno rifiutato il trattamento chirurgico. Di questi pazienti 4 erano positivi ai criteri già alla diagnosi mentre nei restanti la neoplasia si è evoluta durante il follow-up.

Tabella 7. Caratteristiche determinanti la positività dei pazienti Sendai+.

Numero tot pazienti Sendai +	8	15%
Dimensioni cisti >30mm	4	
Sintomatologia specifica	2	
Dilatazione del dotto principale	3	
Noduli murali	1	

L'imaging ha confermato 53 casi di IPMN BD e 1 caso di dilatazione di 5 mm del dotto principale in assenza di altre alterazioni e per la quale non si documenta alcuna causa; per quest'ultimo è stata quindi ipotizzata un'IPMN MD in fase iniziale. Inoltre un caso di IPMN BD nel tempo si è evoluto in IPMN combinata. Il diametro medio della cisti principale alla diagnosi è stato di 15 mm (range 7-30 mm) e in 38 casi (72%) la malattia si è rivelata multifocale; di questi, in 25 casi (66%) le cisti interessano globalmente la ghiandola pancreatica.

La diagnosi è stata occasionale nella maggior parte dei casi; solo 2 soggetti (4%) hanno effettuato accertamenti in seguito alla presenza di sintomi (colica biliare alitiasica e pancreatiti ricorrenti).

Il follow-up medio per questo gruppo di pazienti risulta di 32 mesi.

Tabella 8. Caratteristiche pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico.

Tot. Pazienti non operati	54	76%
Uomini	14	26%
Donne	40	74%
Età media (range)	70 (47-88)	
Età media alla diagnosi (range)	66 (46-84)	
IPMN MD	1	2%
IPMN BD	53	98%
Localizzazione della cisti maggiore (IPMN BD)		
Testa/processo uncinato	19	36%
Istmo	8	15%
Corpo	10	19%
Corpo-coda	9	17%
Coda	5	9%
Cisti ubiquitarie	2	4%
Estensione della malattia		
Unifocale	15	28%
Multifocale	38	72%
2 cisti	8	21%
≥ 3 cisti	30	79%
Interessamento globale del pancreas	25	66%
Interessamento singola area	11	29%
Interessamento contemporaneo a dx e sn della vms	2	5%
Diametro medio della cisti maggiore alla diagnosi	14 mm	
Diametro medio della cisti maggiore all'ultimo controllo	16 mm	

Tendenza all'evoluzione

E' stata valutata la tendenza all'evoluzione della patologia intesa come incremento dimensionale della cisti maggiore e/o comparsa di nuove cisti nel parenchima pancreatico durante il follow-up.

Si è osservata una tendenza all'evoluzione in 24 pazienti (40%) e una stabilità complessiva del quadro in 36 (60%); nei casi restanti la valutazione non è stata possibile a causa di follow-up troppo breve o assente e/o dell'utilizzo di metodiche di imaging non confrontabili.

E' stata quindi operata una stratificazione per sesso, età media, localizzazione ed estensione della malattia. Nei 24 pazienti con evoluzione l'età media è di 70,4 (5,9) anni, nei pazienti con quadro stabile di 66,8 (10,7) anni.

Il 74,3% dei pazienti con tendenza all'evoluzione è rappresentato da donne che costituiscono invece il 62,5% dei pazienti con quadro stabile (non significative differenze tra i due gruppi, $p > 0.05$, test χ^2).

Tabella 9. Tendenza all'evoluzione in base al sesso

	Evolutivi	Non evolutivi
M	37,50%	25,70%
F	62,50%	74,30%

Le IPMN localizzate a destra della vena mesenterica superiore (corpo-coda pancreatici) mostrano una tendenza all'evoluzione maggiore rispetto a quelle situate a sinistra della stessa (vedi tab. 10) anche se, per la bassa numerosità del campione e il periodo di follow-up troppo breve, questa differenza non risulta statisticamente significativa.

Tabella 10. Tendenza all'evoluzione in base alla localizzazione

	Evolutivi	Non evolutivi
dVMS*	52,20%	47,80%
sVMS*	33,30%	66,70%

(*) dVMS (a destra della vena mesenterica superiore)
sVMS (a sinistra della vena mesenterica superiore)

Un risultato analogo (tab. 11) si ha per le neoplasie multiple messe a confronto con le cisti singole in quanto nelle prime la tendenza all'evoluzione è maggiore (differenza statisticamente non significativa, test χ^2 , $p > 0,05$).

Tabella 11. Tendenza all'evoluzione in base all'estensione di malattia

	Evolutivi	Non evolutivi
Multiple	46,30%	53,70%
Singole	18,20%	81,80%

9. Discussione

L'interesse nei confronti di queste neoplasie si è acceso molto negli ultimi anni grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche e conseguentemente all'aumento dell'incidenza delle IPMN. Due valide ragioni giustificano diversi studi sull'approccio e la gestione delle neoplasie intraduttali papillari mucinose del pancreas : l'età media di questi pazienti è piuttosto alta, tra i 60 e i 70 anni, la quale si accompagna quindi ad un certo rischio di comorbidità; l'altra ragione è la necessità di una chirurgia pancreaticata estesa, di notevole impatto sulla vita dei pazienti, per una neoplasia con evoluzione tendenzialmente lenta. Ciò nonostante non è ancora chiaro se tutte le IPMN abbiano un'inevitabile evoluzione maligna o se la progressione di questi tumori sia così lenta da rappresentare un problema secondario in una popolazione anziana come quella in questione.

Questo studio prospettico è stato progettato sulla base delle ragioni suddette e di seguito ne vengono riportati i risultati.

- Nella popolazione analizzata circa l'87% dei pazienti sono risultati asintomatici e tra coloro che hanno presentato una sintomatologia specifica (13%) i riscontri più frequenti sono stati pancreatite acuta e ittero, osservati nel 67% dei casi. Anche se i criteri applicati per la chirurgia sono restrittivi, il basso numero di tumori maligni tra i pazienti operati (Tab. 12) sembra indicare, soprattutto nei soggetti asintomatici, un possibile "overtreatment". Dall'esame istologico infatti nei 17 pazienti operati, una sola neoplasia (testa pancreaticata, 40mm, paziente itterico) si è rivelata essere un carcinoma invasivo (6%).

Tabella 12 Riscontri istopatologici nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. In alcuni casi nello stesso paziente coesistono alterazioni di grado differente.

<i>Alterazioni istopatologiche</i>	<i>n° reperti</i>
Displasia basso grado	11
Displasia borderline	2
CIS	1
Carcinoma invasivo	1
PanIN	1
No atipie	2

- Il 66% dei pazienti presenta una malattia multifocale. Questo dato, in accordo con uno studio di Salvia *et al.*, va contro corrente rispetto al resto della letteratura sull'argomento. Tra questi solo nel 29% dei casi le cisti sono raggruppate in una singola area, il che permette una resezione chirurgica standard; nei casi rimanenti la neoplasia interessa l'intera ghiandola o la testa e la coda separatamente. Per garantire la radicalità chirurgica, è quindi necessaria una pancreatectomia totale in circa il 71% dei pazienti con malattia multifocale. In base a quanto detto, una procedura chirurgica ad alto rischio, che causa un'insufficienza pancreatica esocrina ed endocrina, risulta meno appropriata in pazienti anziani e asintomatici affetti da un tumore pancreatico di cui non si conosce ancora il comportamento biologico.
- Si conferma l'affidabilità della Colangio-RM (associata a somministrazione di secretina) nella corretta identificazione delle IPMN. Infatti, questi pazienti hanno una diagnosi di probabilità basata su una valutazione radiologica e non patologica, e nei 17 pazienti sottoposti a chirurgia la diagnosi pre-operatoria è stata confermata all'esame istologico in 16 casi (94%).
- Il 60% delle IPMN BD presenta un quadro stabile nel tempo per quanto riguarda la dimensione e il numero delle cisti. Nei casi restanti si è osservata una tendenza all'evoluzione maggiore per le IPMN multifocali e per quelle localizzate a destra della vena mesenterica superiore; i dati ottenuti tuttavia non sono statisticamente significativi.

Non conoscendo ancora completamente la storia naturale di questi tumori, seppure la loro progressione risulti lenta, è ancora richiesta una prudente sorveglianza; si ritiene inoltre necessario un periodo di osservazione più lungo e una maggior numerosità del campione per giungere a risultati più affinati.

In conclusione, la chirurgia non è d'obbligo in tutti i pazienti con IPMN BD ma solo in una percentuale minore dei casi, inoltre in assenza di criteri associati a malignità, un approccio conservativo attraverso uno stretto follow-up risulta una scelta sicura ed efficace nei pazienti asintomatici, così come raccomandato dalle ultime linee guida dell'International Association of Pancreatology pubblicate da Tanaka *et al.* nel 2012.

BIBLIOGRAFIA

1. Compagno J, Oertel JE: **Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases.** *Am J Clin Pathol* 1978, **69**:573-580.
2. Compagno J, Oertel JE: **Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas): a clinicopathologic study of 34 cases.** *Am J Clin Pathol* 1978, **69**:289-298.
3. Kloppel G: **Pseudocysts and other non-neoplastic cysts of the pancreas.** *Semin Diagn Pathol* 2000, **17**:7-15.
4. Fernandez-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL: **Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients.** *Arch Surg* 2003, **138**:427-423; discussion 433-424.
5. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L: **Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images.** *Radiology* 2002, **223**:547-553.
6. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Muto T, Esaki Y: **Analysis of small cystic lesions of the pancreas.** *Int J Pancreatol* 1995, **18**:197-206.
7. Kosmahl M, Pauser U, Peters K, Sipos B, Luttgies J, Kremer B, Kloppel G: **Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal.** *Virchows Arch* 2004, **445**:168-178.
8. Ceppa EP, De la Fuente SG, Reddy SK, Stinnett SS, Clary BM, Tyler DS, Pappas TN, White RR: **Defining criteria for selective operative management of pancreatic cystic lesions: does size really matter?** *J Gastrointest Surg* 2010, **14**:236-244.
9. Sarr MG, Murr M, Smyrk TC, Yeo CJ, Fernandez-del-Castillo C, Hawes RH, Freeny PC: **Primary cystic neoplasms of the pancreas. Neoplastic disorders of emerging importance-current state-of-the-art and unanswered questions.** *J Gastrointest Surg* 2003, **7**:417-428.
10. Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB: **Cystic neoplasms of the pancreas: benign to malignant epithelial neoplasms.** *Surg Clin North Am* 2001, **81**:497-509.
11. Bassi C, Salvia R, Molinari E, Biasutti C, Falconi M, Pederzoli P: **Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa?** *World J Surg* 2003, **27**:319-323.
12. Widmaier U, Mattfeldt T, Siech M, Beger HG: **Serous cystadenocarcinoma of the pancreas.** *Int J Pancreatol* 1996, **20**:135-139.
13. Eriguchi N, Aoyagi S, Nakayama T, Hara M, Miyazaki T, Kutami R, Jimi A: **Serous cystadenocarcinoma of the pancreas with liver metastases.** *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998, **5**:467-470.
14. Tseng JF, Warshaw AL, Sahani DV, Lauwers GY, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C: **Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment.** *Ann Surg* 2005, **242**:413-419; discussion 419-421.
15. Neumann HP, Dinkel E, Brambs H, Wimmer B, Friedburg H, Volk B, Sigmund G, Riegler P, Haag K, Schollmeyer P, et al.: **Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome.** *Gastroenterology* 1991, **101**:465-471.
16. Procacci C, Graziani R, Bicego E, Bergamo-Andreis IA, Guarise A, Valdo M, Bogina G, Solarino U, Pistolesi GF: **Serous cystadenoma of the pancreas: report of 30 cases with emphasis on the imaging findings.** *J Comput Assist Tomogr* 1997, **21**:373-382.
17. Procacci C, Biasiutti C, Carbognin G, Accordini S, Bicego E, Guarise A, Spoto E, Andreis IA, De Marco R, Megibow AJ: **Characterization of cystic tumors of the pancreas: CT accuracy.** *J Comput Assist Tomogr* 1999, **23**:906-912.

18. Morana G: **Cystic tumors of the pancreas.** *Cancer Imaging* 2006, **6**:60-71.
19. Nishihara K, Kawabata A, Ueno T, Miyahara M, Hamanaka Y, Suzuki T: **The differential diagnosis of pancreatic cysts by MR imaging.** *Hepatogastroenterology* 1996, **43**:714-720.
20. Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL: **Cystic tumors of the pancreas.** *Surg Clin North Am* 1995, **75**:1001-1016.
21. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, Sessa F, Capella C, Solcia E, Rickaert F, et al: **Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors.** *Am J Surg Pathol* 1999, **23**:410-422.
22. Furukawa T, Takahashi T, Kobari M, Matsuno S: **The mucus-hypersecreting tumor of the pancreas. Development and extension visualized by three-dimensional computerized mapping.** *Cancer* 1992, **70**:1505-1513.
23. Fugazzola C, Procacci C, Bergamo Andreis IA, Iacono C, Portuese A, Dompieri P, Laveneziana S, Zampieri PG, Jannucci A, Serio G, et al.: **Cystic tumors of the pancreas: evaluation by ultrasonography and computed tomography.** *Gastrointest Radiol* 1991, **16**:53-61.
24. Curry CA, Eng J, Horton KM, Urban B, Siegelman S, Kuszyk BS, Fishman EK: **CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment?** *AJR Am J Roentgenol* 2000, **175**:99-103.
25. Buetow PC, Rao P, Thompson LD: **From the Archives of the AFIP. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: radiologic-pathologic correlation.** *Radiographics* 1998, **18**:433-449.
26. Procacci C, Carbognin G, Accordini S, Biasiutti C, Guarise A, Lombardo F, Ghirardi C, Graziani R, Pagnotta N, De Marco R: **CT features of malignant mucinous cystic tumors of the pancreas.** *Eur Radiol* 2001, **11**:1626-1630.
27. Soyer P, Rabenandrasana A, Van Beers B, Barge J, Sibert A, Laissy JP, Achour E, Levesque M: **Cystic tumors of the pancreas: dynamic CT studies.** *J Comput Assist Tomogr* 1994, **18**:420-426.
28. Mera K, Tajiri H, Muto M, Ohtsu A, Furuse J, Maru Y, Kinoshita T, Ryu M, Nawano S, Murakami K, et al: **Clinical significance of magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of cystic tumor of the pancreas compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography and computed tomography.** *Jpn J Clin Oncol* 1999, **29**:294-298.
29. Dupas B, Le Borgne J: **[MRI-cholangiopancreatography characteristics of cystic pancreatic tumors].** *Ann Chir* 2000, **125**:571-577.
30. Koito K, Namieno T, Ichimura T, Yama N, Hareyama M, Morita K, Nishi M: **Mucin-producing pancreatic tumors: comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography.** *Radiology* 1998, **208**:231-237.
31. Grutzmann R, Post S, Saeger HD, Niedergethmann M: **Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) of the pancreas: its diagnosis, treatment, and prognosis.** *Dtsch Arztebl Int* 2011, **108**:788-794.
32. Martin RC, Klimstra DS, Brennan MF, Conlon KC: **Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a surgical enigma?** *Ann Surg Oncol* 2002, **9**:35-40.
33. Kloppel G, Morohoshi T, John HD, Oehmichen W, Opitz K, Angelkort A, Lietz H, Ruckert K: **Solid and cystic acinar cell tumour of the pancreas. A tumour in young women with favourable prognosis.** *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1981, **392**:171-183.
34. Adet Caldelari AC, Miquel R, Bombi JA, Gines A, Fernandez-Esparrach G, Ayuso JR, Maurel J, Feu F, Castells A, Fernandez-Cruz L, Navarro S: **[Malignancy predictive factors in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm].** *Med Clin (Barc)* 2011, **137**:631-636.

35. Ng KH, Tan PH, Thng CH, Ooi LL: **Solid pseudopapillary tumour of the pancreas.** *ANZ J Surg* 2003, **73**:410-415.
36. Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, Beck KG, Ros PR, Adair CF: **Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: imaging-pathologic correlation on 56 cases.** *Radiology* 1996, **199**:707-711.
37. Procacci C, Graziani R, Bicego E, Zicari M, Bergamo Andreis IA, Zamboni G, Iacono C, Mainardi P, Valdo M, Pistolesi GF: **Papillary cystic neoplasm of the pancreas: radiological findings.** *Abdom Imaging* 1996, **21**:554-558.
38. Roggin KK, Chennat J, Oto A, Noffsinger A, Briggs A, Matthews JB: **Pancreatic cystic neoplasm.** *Curr Probl Surg* 2010, **47**:459-510.
39. Zamboni G, Terris B, Scarpa A, Kosmahl M, Capelli P, Klimstra DS, Lam PW, Kloppel G: **Acinar cell cystadenoma of the pancreas: a new entity?** *Am J Surg Pathol* 2002, **26**:698-704.
40. Albores-Saavedra J: **Acinar cystadenoma of the pancreas: a previously undescribed tumor.** *Ann Diagn Pathol* 2002, **6**:113-115.
41. Basturk O, Coban I, Adsay NV: **Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications.** *Arch Pathol Lab Med* 2009, **133**:423-438.
42. Cantrell BB, Cubilla AL, Erlandson RA, Fortner J, Fitzgerald PJ: **Acinar cell cystadenocarcinoma of human pancreas.** *Cancer* 1981, **47**:410-416.
43. Stamm B, Burger H, Hollinger A: **Acinar cell cystadenocarcinoma of the pancreas.** *Cancer* 1987, **60**:2542-2547.
44. Ishizaki A, Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Murashima Y, Suga T: **Acinar cell carcinoma of the pancreas: a rare case of an alpha-fetoprotein-producing cystic tumor.** *Eur J Radiol* 1995, **21**:58-60.
45. Joubert M, Fiche M, Hamy A, Heymann MF, Sagan C, Valette PJ, Le Bodic MF: **[Extension of an acinar cell pancreatic carcinoma with cystic changes invading the Wirsung canal].** *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22**:465-468.
46. Garcea G, Ong SL, Rajesh A, Neal CP, Pollard CA, Berry DP, Dennison AR: **Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma.** *Pancreatology* 2008, **8**:236-251.
47. Ng DZ, Goh BK, Tham EH, Young SM, Ooi LL: **Cystic neoplasms of the pancreas: current diagnostic modalities and management.** *Ann Acad Med Singapore* 2009, **38**:251-259.
48. Ligneau B, Lombard-Bohas C, Partensky C, Valette PJ, Calender A, Dumortier J, Gouysse G, Boulez J, Napoleon B, Berger F, et al: **Cystic endocrine tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and histopathologic features in 13 cases.** *Am J Surg Pathol* 2001, **25**:752-760.
49. Buetow PC, Parrino TV, Buck JL, Pantongrag-Brown L, Ros PR, Dachman AH, Cruess DF: **Islet cell tumors of the pancreas: pathologic-imaging correlation among size, necrosis and cysts, calcification, malignant behavior, and functional status.** *AJR Am J Roentgenol* 1995, **165**:1175-1179.
50. Ahrendt SA, Komorowski RA, Demeure MJ, Wilson SD, Pitt HA: **Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: is preoperative diagnosis possible?** *J Gastrointest Surg* 2002, **6**:66-74.
51. Goh BK, Ooi LL, Tan YM, Cheow PC, Chung YF, Chow PK, Wong WK: **Clinico-pathological features of cystic pancreatic endocrine neoplasms and a comparison with their solid counterparts.** *Eur J Surg Oncol* 2006, **32**:553-556.
52. Federle MP, McGrath KM: **Cystic neoplasms of the pancreas.** *Gastroenterol Clin North Am* 2007, **36**:365-376, ix.
53. Katz MH, Mortenson MM, Wang H, Hwang R, Tamm EP, Staerkel G, Lee JH, Evans DB, Fleming JB: **Diagnosis and management of cystic neoplasms of the pancreas: an evidence-based approach.** *J Am Coll Surg* 2008, **207**:106-120.

54. Abraham SC, Klimstra DS, Wilentz RE, Yeo CJ, Conlon K, Brennan M, Cameron JL, Wu TT, Hruban RH: **Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor beta-catenin mutations.** *Am J Pathol* 2002, **160**:1361-1369.
55. Tanaka Y, Kato K, Notohara K, Hojo H, Ijiri R, Miyake T, Nagahara N, Sasaki F, Kitagawa N, Nakatani Y, Kobayashi Y: **Frequent beta-catenin mutation and cytoplasmic/nuclear accumulation in pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm.** *Cancer Res* 2001, **61**:8401-8404.
56. Kouvaraki MA, Solorzano CC, Shapiro SE, Yao JC, Perrier ND, Lee JE, Evans DB: **Surgical treatment of non-functioning pancreatic islet cell tumors.** *J Surg Oncol* 2005, **89**:170-185.
57. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC: **Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas.** *J Clin Oncol* 2004, **22**:4762-4771.
58. Ohhashi K MY, Murayama M, Takekoshi T, Ohta H, Ohhashi I et al.: **Four cases of mucin producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater.** *Prog Dig Endosc* 1982, **20**:348-351.
59. Fasanella KE, McGrath K: **Cystic lesions and intraductal neoplasms of the pancreas.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009, **23**:35-48.
60. Reid-Lombardo KM, St Sauver J, Li Z, Ahrens WA, Unni KK, Que FG: **Incidence, prevalence, and management of intraductal papillary mucinous neoplasm in Olmsted County, Minnesota, 1984-2005: a population study.** *Pancreas* 2008, **37**:139-144.
61. Adsay NV, Merati K, Basturk O, Iacobuzio-Donahue C, Levi E, Cheng JD, Sarkar FH, Hruban RH, Klimstra DS: **Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas.** *Am J Surg Pathol* 2004, **28**:839-848.
62. Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR: **Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients.** *Ann Surg* 1990, **212**:432-443; discussion 444-435.
63. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Biankin SA, Compton C, Fukushima N, Furukawa T, et al: **An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms.** *Am J Surg Pathol* 2004, **28**:977-987.
64. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S: **International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas.** *Pancreatol* 2006, **6**:17-32.
65. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, Kimura W, Levy P, Pitman MB, Schmidt CM, et al: **International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas.** *Pancreatol* 2012, **12**:183-197.
66. Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Takeda K, Matsuno S, Furukawa T: **Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management.** *Arch Surg* 1999, **134**:1131-1136.
67. Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y: **Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas.** *Br J Surg* 2003, **90**:1244-1249.
68. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, Lillemoe KD: **Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience.** *Ann Surg* 2004, **239**:788-797; discussion 797-789.

69. Salvia R, Crippa S, Falconi M, Bassi C, Guarise A, Scarpa A, Pederzoli P: **Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate?** *Gut* 2007, **56**:1086-1090.
70. Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL: **Cystic neoplasms of the pancreas.** *Pancreatology* 2001, **1**:641-647.
71. Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, Pederzoli P, Warshaw AL: **Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection.** *Ann Surg* 2004, **239**:678-685; discussion 685-677.
72. Conlon KC: **Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas.** *J Clin Oncol* 2005, **23**:4518-4523.
73. Wada K, Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M, Sugimoto M, Irie H: **Does "clonal progression" relate to the development of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas?** *J Gastrointest Surg* 2004, **8**:289-296.
74. Kamisawa T, Fujiwara T, Tu Y, Egawa N, Tanaka T, Sakaki N, Funata N, Koike M: **Long-term follow-up of intraductal papillary adenoma of the pancreas.** *J Gastroenterol* 2002, **37**:868-873.
75. Ban S, Naitoh Y, Mino-Kenudson M, Sakurai T, Kuroda M, Koyama I, Lauwers GY, Shimizu M: **Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: its histopathologic difference between 2 major types.** *Am J Surg Pathol* 2006, **30**:1561-1569.
76. Maitra A, Fukushima N, Takaori K, Hruban RH: **Precursors to invasive pancreatic cancer.** *Adv Anat Pathol* 2005, **12**:81-91.
77. Distler M, Kersting S, Niedergethmann M, Aust DE, Franz M, Ruckert F, Eehalt F, Pilarsky C, Post S, Saeger HD, Grutzmann R: **Pathohistological Subtype Predicts Survival in Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of the Pancreas.** *Ann Surg* 2013.
78. Brugge WR: **Management and outcomes of pancreatic cystic lesions.** *Dig Liver Dis* 2008, **40**:854-859.
79. Jeurnink SM, Vleggaar FP, Siersema PD: **Overview of the clinical problem: facts and current issues of mucinous cystic neoplasms of the pancreas.** *Dig Liver Dis* 2008, **40**:837-846.
80. Jang JY, Kim SW, Lee SE, Yang SH, Lee KU, Lee YJ, Kim SC, Han DJ, Choi DW, Choi SH, et al: **Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe?** *Ann Surg Oncol* 2008, **15**:199-205.
81. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, Hruban RH: **Recent progress in pancreatic cancer.** *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2013:n/a-n/a.
82. Wu J, Matthaei H, Maitra A, Dal Molin M, Wood LD, Eshleman JR, Goggins M, Canto MI, Schulick RD, Edil BH, et al: **Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development.** *Sci Transl Med* 2011, **3**:92ra66.
83. Sakorafas GH, Sarr MG: **Cystic neoplasms of the pancreas; what a clinician should know.** *Cancer Treat Rev* 2005, **31**:507-535.
84. Serikawa M, Sasaki T, Fujimoto Y, Kuwahara K, Chayama K: **Management of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: treatment strategy based on morphologic classification.** *J Clin Gastroenterol* 2006, **40**:856-862.
85. Nagai K, Doi R, Kida A, Kami K, Kawaguchi Y, Ito T, Sakurai T, Uemoto S: **Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long-term follow-up after resection.** *World J Surg* 2008, **32**:271-278; discussion 279-280.
86. Niedergethmann M, Grützmann R, Hildenbrand R, Dittert D, Aramin N, Franz M, Dobrowolski F, Post S, Saeger H-D: **Outcome of Invasive and Noninvasive Intraductal**

- Papillary-Mucinous Neoplasms of the Pancreas (IPMN): A 10-year Experience.** *World Journal of Surgery* 2008, **32**:2253-2260.
87. Baiocchi G, Portolani N, Missale G, Baronchelli C, Gheza F, Cantù M, Grazioli L, Giulini SM: **Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN): clinico-pathological correlations and surgical indications.** *World Journal of Surgical Oncology* 2010, **8**:25.
 88. Kosmahl M, Pauser U, Anlauf M, Sipos B, Peters K, Luttges J, Kloppel G: **[Cystic pancreas tumors and their classification: features old and new].** *Pathologie* 2005, **26**:22-30.
 89. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG: **Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part III. Intraductal papillary mucinous neoplasms.** *Surgical Oncology* 2011, **20**:e109-e118.
 90. D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, Klimstra D, Conlon KC: **Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome.** *Ann Surg* 2004, **239**:400-408.
 91. Procacci C, Megibow AJ, Carbognin G, Guarise A, Spoto E, Biasiutti C, Pistolesi GF: **Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: a pictorial essay.** *Radiographics* 1999, **19**:1447-1463.
 92. Tenner S, Carr-Locke DL, Banks PA, Brooks DC, Van Dam J, Farraye FA, Turner JR, Lichtenstein DR: **Intraductal mucin-hypersecreting neoplasm "mucinous ductal ectasia": endoscopic recognition and management.** *Am J Gastroenterol* 1996, **91**:2548-2554.
 93. Kaneko T, Nakao A, Inoue S, Sugimoto H, Hatsuno T, Ito A, Hirooka Y, Nagasaka T, Nakashima N: **Intraoperative ultrasonography by high-resolution annular array transducer for intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas.** *Surgery* 2001, **129**:55-65.
 94. Procacci C, Carbognin G, Biasiutti C, Guarise A, Ghirardi C, Schenal G: **Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: spectrum of CT and MR findings with pathologic correlation.** *Eur Radiol* 2001, **11**:1939-1951.
 95. Lim JH, Lee G, Oh YL: **Radiologic spectrum of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas.** *Radiographics* 2001, **21**:323-337; discussion 337-340.
 96. Irie H, Honda H, Aibe H, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Shinozaki K, Yamaguchi K, Shimada M, Masuda K: **MR cholangiopancreatographic differentiation of benign and malignant intraductal mucin-producing tumors of the pancreas.** *AJR Am J Roentgenol* 2000, **174**:1403-1408.
 97. Fukukura Y, Fujiyoshi F, Sasaki M, Inoue H, Yonezawa S, Nakajo M: **Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: thin-section helical CT findings.** *AJR Am J Roentgenol* 2000, **174**:441-447.
 98. Waters JA, Schmidt CM, Pinchot JW, White PB, Cummings OW, Pitt HA, Sandrasegaran K, Akisik F, Howard TJ, Nakeeb A, et al: **CT vs MRCP: Optimal Classification of IPMN Type and Extent.** *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2007, **12**:101-109.
 99. Patwardhan: **Evaluation and Management of Pancreatic Cystic Lesions.**
 100. Itai Y, Kokubo T, Atomi Y, Kuroda A, Haraguchi Y, Terano A: **Mucin-hypersecreting carcinoma of the pancreas.** *Radiology* 1987, **165**:51-55.
 101. Pavone E, Mehta SN, Hilzenrat N, Bret P, Lough J, Goresky CA, Barkun AN, Jabbari M: **Role of ERCP in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms.** *Am J Gastroenterol* 1997, **92**:887-890.
 102. Kubo H, Nakamura K, Itaba S, Yoshinaga S, Kinukawa N, Sadamoto Y, Ito T, Yonemasu H, Takayanagi R: **Differential diagnosis of cystic tumors of the pancreas by endoscopic ultrasonography.** *Endoscopy* 2009, **41**:684-689.
 103. O'Toole D, Palazzo L, Hammel P, Ben Yaghlene L, Couvelard A, Felce-Dachez M, Fabre M, Dancour A, Aubert A, Sauvanet A, et al: **Macrocytic pancreatic cystadenoma: The**

- role of EUS and cyst fluid analysis in distinguishing mucinous and serous lesions.** *Gastrointest Endosc* 2004, **59**:823-829.
104. Sedlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ: **Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions.** *Gastrointest Endosc* 2002, **56**:543-547.
 105. Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, Brugge WR, Faigel DO, Gress FG, Kimmey MB, Nickl NJ, Savides TJ, Wallace MB, et al: **Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions.** *Gastrointest Endosc* 2003, **58**:59-64.
 106. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ: **Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis.** *Gastrointest Endosc* 2005, **62**:383-389.
 107. Nguyen GK, Suen KC, Villanueva RR: **Needle aspiration cytology of pancreatic cystic lesions.** *Diagn Cytopathol* 1997, **17**:177-182.
 108. Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldan M, Giostra E, Spahr L, Hadengue A, Fabre M: **Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions.** *Am J Gastroenterol* 2003, **98**:1516-1524.
 109. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, del Castillo CF, Warshaw AL: **Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study.** *Gastroenterology* 2004, **126**:1330-1336.
 110. Park WG, Mascarenhas R, Palaez-Luna M, Smyrk TC, O'Kane D, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Topazian MD, et al: **Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts.** *Pancreas* 2011, **40**:42-45.
 111. Cizginer S, Turner BG, Bilge AR, Karaca C, Pitman MB, Brugge WR: **Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts.** *Pancreas* 2011, **40**:1024-1028.
 112. O'Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, Amaris J, Ruszniewski P: **Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration.** *Gastrointest Endosc* 2001, **53**:470-474.
 113. Lee LS, Saltzman JR, Bounds BC, Poneris JM, Brugge WR, Thompson CC: **EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: a retrospective analysis of complications and their predictors.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005, **3**:231-236.
 114. Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Zahurak M, Talamini MA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH: **Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas.** *Am J Surg Pathol* 1999, **23**:1320-1327.
 115. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, DiMagno EP: **Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms?** *Ann Surg* 2000, **231**:205-212.
 116. Kaneko T, Nakao A, Nomoto S, Furukawa T, Hirooka Y, Nakashima N, Nagasaka T: **Intraoperative pancreatoscopy with the ultrathin pancreatoscope for mucin-producing tumors of the pancreas.** *Arch Surg* 1998, **133**:263-267.
 117. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMagno EP, Miller LJ, Raimondo M, Clain JE, Norton IA, Pearson RK, Petersen BT, et al: **Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas.** *Gastroenterology* 2002, **123**:1500-1507.
 118. Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, Adair CF, Heffess CS: **Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases.** *Am J Surg Pathol* 1999, **23**:1-16.

119. Reddy RP, Smyrk TC, Zapiach M, Levy MJ, Pearson RK, Clain JE, Farnell MB, Sarr MG, Chari ST: **Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004, **2**:1026-1031.
120. Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Hayashi T, Yoshida A, Sakurai Y: **[Intraductal papillary mucinous tumor: imaging diagnosis].** *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2003, **104**:447-452.
121. Itai Y, Minami M: **Intraductal papillary-mucinous tumor and mucinous cystic neoplasm: CT and MR findings.** *Int J Gastrointest Cancer* 2001, **30**:47-63.
122. Terris B, Ponsot P, Paye F, Hammel P, Sauvanet A, Molas G, Bernades P, Belghiti J, Ruszniewski P, Flejou JF: **Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct.** *Am J Surg Pathol* 2000, **24**:1372-1377.
123. Doi R, Fujimoto K, Wada M, Imamura M: **Surgical management of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas.** *Surgery* 2002, **132**:80-85.
124. Matsumoto T, Aramaki M, Yada K, Hirano S, Himeno Y, Shibata K, Kawano K, Kitano S: **Optimal management of the branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas.** *J Clin Gastroenterol* 2003, **36**:261-265.
125. Choi BS, Kim TK, Kim AY, Kim KW, Park SW, Kim PN, Ha HK, Lee MG, Kim SC: **Differential diagnosis of benign and malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: MR cholangiopancreatography and MR angiography.** *Korean J Radiol* 2003, **4**:157-162.
126. Kitagawa Y, Unger TA, Taylor S, Kozarek RA, Traverso LW: **Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas.** *J Gastrointest Surg* 2003, **7**:12-18; discussion 18-19.
127. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ: **Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients.** *Ann Surg* 1999, **229**:693-698; discussion 698-700.
128. Shoup M, Brennan MF, McWhite K, Leung DH, Klimstra D, Conlon KC: **The value of splenic preservation with distal pancreatectomy.** *Arch Surg* 2002, **137**:164-168.
129. Kimura W, Inoue T, Futakawa N, Shinkai H, Han I, Muto T: **Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein.** *Surgery* 1996, **120**:885-890.
130. Falconi M, Salvia R, Bassi C, Zamboni G, Talamini G, Pederzoli P: **Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas.** *Br J Surg* 2001, **88**:376-381.
131. Beger HG, Witte C, Krautzberger W, Bittner R: **[Experiences with duodenum-sparing pancreas head resection in chronic pancreatitis].** *Chirurg* 1980, **51**:303-307.
132. Nakao A: **Pancreatic head resection with segmental duodenectomy and preservation of the gastroduodenal artery.** *Hepatogastroenterology* 1998, **45**:533-535.
133. Takada T: **Surgery for carcinoma of the pancreas in Japan. Past, present, and future aspects.** *Digestion* 1999, **60 Suppl 1**:114-119.
134. Takada T, Amano H, Ammori BJ: **A novel technique for multiple pancreatectomies: removal of uncinate process of the pancreas combined with medial pancreatectomy.** *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000, **7**:49-52.
135. Thayer SP, Fernandez-del Castillo C, Balcom JH, Warshaw AL: **Complete dorsal pancreatectomy with preservation of the ventral pancreas: a new surgical technique.** *Surgery* 2002, **131**:577-580.
136. Warshaw AL: **Conservation of the spleen with distal pancreatectomy.** *Arch Surg* 1988, **123**:550-553.

137. Yamaguchi K, Yokohata K, Noshiro H, Chijiwa K, Tanaka M: **Mucinous cystic neoplasm of the pancreas or intraductal papillary-mucinous tumour of the pancreas.** *Eur J Surg* 2000, **166**:141-148.
138. Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, Nakano K, Tanaka M: **Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas.** *Pancreatology* 2002, **2**:484-490.
139. Swartz MJ, Hsu CC, Pawlik TM, Winter J, Hruban RH, Guler M, Schulick RD, Cameron JL, Laheru DA, Wolfgang CL, Herman JM: **Adjuvant chemoradiotherapy after pancreatic resection for invasive carcinoma associated with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, **76**:839-844.
140. Caponi S, Vasile E, Funel N, De Lio N, Campani D, Ginocchi L, Lucchesi M, Caparello C, Lencioni M, Cappelli C, et al: **Adjuvant chemotherapy seems beneficial for invasive intraductal papillary mucinous neoplasms.** *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2013, **39**:396-403.
141. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, et al: **A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer.** *N Engl J Med* 2004, **350**:1200-1210.
142. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Farnell MB, Nagorney DM, Jatoi A, McWilliams RR, Kim GP, Bhatia S, et al: **Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005).** *J Clin Oncol* 2008, **26**:3511-3516.
143. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, Benson AB, Macdonald JS, Kudrimoti MR, Fromm ML, et al: **Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2008, **299**:1019-1026.