

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

***DIPARTIMENTO DI
Medicina U.O. Gastroenterologia***

***SCUOLA DI DOTTORATO DI
Scienze della Vita e della Salute***

***DOTTORATO DI RICERCA IN
Scienze Mediche, Cliniche e Sperimentali***

CICLO /ANNO: XXVII°/2012

TITOLO DELLA TESI DI DOTTORATO

***“STUDIO DI VALUTAZIONE A LUNGO TERMINE DELLA FUNZIONE
ESOCRINA E DEI VOLUMI PANCREATICI RESIDUI IN PAZIENTI
SOTTOPOSTI A CHIRURGIA RESETTIVA”***

S.S.D. MED/12

Coordinatore: Prof. Enzo Bonora

Tutor: Prof. Luigi Benini

Dottorando: Dott.ssa Chiara Cristofori

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
1.1 Cenni di anatomia pancreatica	2
1.2 Cenni di fisiologia pancreatica	3
1.3 Insufficienza pancreatica esocrina	6
1.4 Interventi di resezione pancreatica	9
1.5 Test diagnostici di PEI	12
1.6 Misure della qualità di vita	19
2. SCOPI DELLA TESI	22
3. MATERIALI E METODI	24
3.1 Pazienti	25
3.2 Metodi analitici	26
4. RISULTATI	37
5. DISCUSSIONE	61
6. CONCLUSIONI	70
7. BIBLIOGRAFIA	72
8. RINGRAZIAMENTI	81

RIASSUNTO

Introduzione L'anastomosi del pancreas residuo con il tratto digestivo dopo duodenocefalopancreasectomia (DCP) rimane un aspetto critico nella gestione del paziente operato che può condizionare molteplici variabili che vanno dalla qualità di vita allo sviluppo di insufficienza pancreatica esocrina. Spesso la tecnica standard di pancreo-digiuno-anastomosi (PJ) viene sostituita dalla pancreo-gastro-anastomosi (PG), di più facile esecuzione e gravata da minori complicanze. Ad oggi non esiste nessuno studio a lungo termine di comparazione tra i due tipi di anastomosi.

Materiali e Metodi. Lo studio è stato condotto su 31 pazienti operati di DCP per neoformazione pancreatica, papillare o per pseudotumor infiammatorio, dal 2001 al 2006. Tutti sono stati ospedalizzati e sottoposti a studi morfologici e di funzione. I parametri studiati sono stati il volume pancreatico ed il diametro del dotto pancreatico principale (MRI), la funzione esocrina del pancreas (grassi fecale, elastasi fecale e vitamina D) e la funzione endocrina. La qualità di vita e gli score sintomatologici sono stati valutati tramite il questionario EORTC QLQ-C30. E' stata riportata la media \pm 1 errore standard. La normalità della distribuzione è stata indagata mediante il test di Kolmogorov-Smirnov e la correlazione tra variabili indipendenti tramite test di Bravais-Pearson.

Risultati. Sono stati studiati 31 pazienti, 15 con PG, 16 a PJ. Nessuna differenza è stata riscontrata in durata del follow-up, BMI, funzione endocrina, score sintomatologici e qualità di vita. La funzione esocrina del pancreas risulta più alterata dopo PG che dopo PJ (steatorrea 26.6 ± 4.1 vs 18.2 ± 3.6 g/die; FE-1 170.2 ± 25.5 vs 121.4 ± 6.7 μ g/g). Vi è una netta riduzione di vitamina D (maggiore nelle PG rispetto alle PJ) (18.1 ± 1.8 vs 23.2 ± 3.1 ng/ml). La MRI ha mostrato una severa riduzione del volume pancreatico residuo (più basso nelle PG rispetto alle PJ 26 ± 3.1 vs 36 ± 4.1 ml), e un netto aumento di diametro del dotto pancreatico residuo dopo PG (4.6 ± 0.92 vs PJ 2.4 ± 0.18 mm), indice di pancreatite ostruttiva.

Conclusioni. Dopo interventi di DCP una marcata riduzione sia del volume pancreatico residuo sia della capacità funzionale del pancreas rappresentano la regola, e portano quasi invariabilmente all'insorgenza di steatorrea; la qualità di vita, nel lungo termine, risulta pari a quella dei controlli; i sintomi digestivi suggestivi di malassorbimento o malnutrizione non differiscono da quanto osservato in una popolazione ambulatoriale "normale"; si osserva invece frequentemente un deficit importante di micronutrienti, quale la vitamina D; risulta importante la necessità di una terapia enzimatica sostitutiva in tutti i pazienti, indipendentemente dal corredo sintomatologico presentato.

1- INTRODUZIONE

1.1 CENNI DI ANATOMIA PANCREATICA

Il pancreas è la seconda ghiandola per dimensioni associata all'apparato digerente. È di tipo lobulare, consistenza molle, di lunghezza compresa fra i 12 e 15 cm, di circa 100 g di peso e si estende pressoché trasversalmente alla parete addominale posteriore, dal duodeno alla milza, dietro lo stomaco [1]. È situato nello spazio retro-peritoneale ed è schematicamente suddivisibile in tre porzioni: la testa (contenuta all'interno della cosiddetta C duodenale), il corpo (che, portandosi verso sinistra, incrocia la colonna vertebrale ed è connesso con la testa da una regione ristretta, detta istmo pancreatico) e la coda (in rapporto con l'ilo splenico). Dalla testa pancreatica si diparte inferiormente e a sinistra un lembo di tessuto denominato "processo uncinato" che si incurva collocandosi inferiormente al corpo della ghiandola. Il pancreas è attraversato da sinistra a destra dal dotto pancreatico principale (di Wirsung), che inizia a livello della coda per la riunione dei piccoli dotti lobulari e si prosegue nel corpo verso la testa, ricevendo altri dotti lobulari che vi sboccano quasi ad angolo retto. Esso aumenta di calibro (fino a circa 3 mm) a livello della testa pancreatica e, quando si avvicina al coledoco, vi si unisce per sboccare a livello della seconda porzione duodenale, in corrispondenza della papilla di Vater. Nel 5-10% dei casi il dotto di Wirsung sbocca nella papilla accessoria e non ha alcun rapporto con il coledoco (pancreas divisum) [2]. Spesso è presente un dotto accessorio (di Santorini) che può terminare nel dotto di Wirsung o in una papilla accessoria, ed è pervio nel 70% dei casi.

Il pancreas è irrorato dalle arterie pancreatico-duodenali superiori (anteriore e posteriore) che derivano dalla arteria gastro-duodenale, dalle arterie pancreatico-duodenali inferiori (rami dell'arteria celiaca) e da vasi originantesi dalla arteria splenica, che comprendono le arterie pancreatica dorsale, pancreatica magna e pancreatica caudale, più altri vasi minori.

Il sangue refluo dall'organo viene drenato da un sistema venoso facente capo al sistema portale, costituito dalle vene pancreatiche (che drenano corpo e coda e sboccano nella vena lienale) e dalle vene pancreatico-duodenali (che provvedono al drenaggio della testa e che terminano nella vena lienale o direttamente nella porta). I vasi linfatici decorrono in adiacenza ai vasi sanguigni e terminano nei linfonodi spleno-pancreatici, pancreatico-duodenali e preaortici.

Per quanto concerne l'innervazione del pancreas, i nervi derivano dal plesso celiaco e penetrano nell'organo con i rami delle arterie che vi si distribuiscono. Poco si conosce sulle fibre afferenti; invece l'innervazione efferente è data da fibre simpatiche post-gangliari provenienti dal ganglio celiaco e da fibre

parasimpatiche pre-gangliari del nervo vago di destra. Si riconoscono fibre sia vasomotorie che parenchimali, entrambe prevalentemente amieliniche [3].

Dal punto di vista microscopico il pancreas è formato da due tipi distinti di tessuto ghiandolare fortemente connessi tra loro (le componenti esocrina ed endocrina del pancreas) e da setti di tessuto connettivo lasso, nel quale decorrono vasi, nervi e dotti escretori, che dividono parzialmente l'organo in lobuli e che rappresentano circa il 20% del volume pancreatico. La componente esocrina, che costituisce circa l'80% del parenchima pancreatico, è una ghiandola composta, tubulo-acinosa ramificata, la cui unità fondamentale è costituita dall'acino pancreatico [4]. La componente endocrina consta dei cosiddetti isolotti pancreatici (o isole di Langerhans): raggruppamenti di cellule disseminate nel tessuto esocrino, che rappresentano meno del 2% del parenchima pancreatico. Il pancreas dell'uomo può contenere oltre un milione di isolotti, situati soprattutto a livello della coda [5].

1.2 CENNI DI FISILOGIA PANCREATICA

- FUNZIONE ESOCRINA

La componente esocrina del pancreas è deputata alla produzione del succo pancreatico, un secreto alcalino (pH 7,0-8,3) costituito prevalentemente da acqua (per il 98%), enzimi digestivi e bicarbonato. Il volume totale giornaliero delle secrezioni è di 1,5-2 L. Si riconoscono 4 principali classi di enzimi digestivi rappresentate da: proteasi (circa il 90% degli enzimi), amilasi (7%), lipasi (2%) e nucleasi (<1%) [6]. Gli enzimi pancreatici vengono secreti dalle cellule acinari attraverso meccanismi finemente regolati, volti ad evitare possibili processi auto-digestivi della ghiandola. Per esempio le proteasi sono sintetizzate in forma proenzimatica, accumulate in granuli di zimogeno, e secrete insieme ad inibitori delle proteasi [7].

La funzione di tali enzimi è, logicamente, quella di digerire gli elementi nutritivi in composti assorbibili dall'organismo, in particolare:

- Le amilasi trasformano l'amido alimentare in una miscela di zuccheri semplici (disaccaridi, maltosio, glucosio) che verrà poi assorbita a livello intestinale
- Le proteasi (chimotripsina, tripsina, carbossipeptidasi) idrolizzano i legami peptidici presenti all'interno delle strutture proteiche, frammentandole nei singoli amminoacidi che le compongono. Esse vengono secrete in forma inattiva da parte del pancreas (proenzimi) e

sono attivate successivamente, una volta giunte nel lume duodenale. In particolare il tripsinogeno (forma proenzimatica della tripsina) viene ad essere attivato grazie all'azione delle enterochinasi, enzimi secreti dall'epitelio duodenale; successivamente la tripsina attivata catalizza la conversione degli altri enzimi pancreatici nelle loro forme attive

- Le lipasi sono rappresentate dalla lipasi dei trigliceridi (che idrolizza una molecola di trigliceride in due molecole di acidi grassi e un monogliceride, con l'acido grasso esterificato in glicerolo in posizione 2), dalla fosfolipasi A₂ (che catalizza l'idrolisi del legame esterico degli acidi grassi in posizione 2 della fosfatidilcolina), dalla carbossilesterasi (che, coadiuvata dai sali biliari, scinde gli esteri del colesterolo, quelli delle proteine liposolubili, i trigliceridi, i digliceridi e i monogliceridi) e dalle colipasi (che facilitano l'attività degli altri enzimi lipolitici) [8,9]
- Le nucleasi (ribonucleasi e desossiribonucleasi) demoliscono gli acidi nucleici, DNA e RNA.

Fisiologicamente la secrezione di questi enzimi da parte del pancreas è massima nel periodo post-prandiale e i meccanismi che la regolano sono soprattutto due, uno di natura endocrina e l'altro di natura neurocrina. Per quanto riguarda il primo di questi due meccanismi, esso è fondato principalmente sull'attività di due ormoni, la secretina e la colecistochinina (CCK). La secretina, il principale stimolo per la secrezione di liquido pancreatico e bicarbonato, viene secreta dall'epitelio del piccolo intestino. Il rilascio di secretina è regolato soprattutto dal valore di pH a livello duodenale, in particolar modo dalla variazione di pH che si verifica in seguito allo svuotamento gastrico, conseguente al passaggio del chimo acido all'interno del duodeno. La CCK è l'altro ormone importante per la secrezione del succo pancreatico, importante in particolare per quanto riguarda la componente enzimatica di tale secreto. Il suo rilascio è determinato dai prodotti idrolitici della digestione, come gli aminoacidi e gli acidi grassi. La regolazione neurocrina è basata sull'innervazione simpatica e parasimpatica della ghiandola. In particolar modo l'attività parasimpatica, mediata per lo più dal nervo vago, è importante per promuovere la secrezione pancreatica, grazie a neuroni colinergici post-gangliari intra-pancreatici che regolano la secrezione di enzimi e HCO₃⁻. Per quel che riguarda l'innervazione simpatica, invece, ha un effetto di tipo inibitorio sulla secrezione pancreatica, verosimilmente inducendo un'importante vasocostrizione cui conseguirebbe una riduzione nella produzione di fluidi e HCO₃⁻ [8], ed è mediata principalmente dai nervi splanchnici.

Oltre che per la secrezione di enzimi il succo pancreatico è importante anche perché, in quanto alcalino, insieme al secreto intestinale e alla bile, anch'essi alcalini, contribuisce a neutralizzare e tamponare l'acidità del chimo proveniente dallo stomaco, garantendo un ambiente leggermente basico favorevole all'attività degli enzimi stessi [9].



Figura 1. Meccanismi di regolazione della secrezione pancreatica.

- FUNZIONE ENDOCRINA

La componente endocrina del pancreas è attuata, come detto in precedenza, attraverso le isole di Langerhans, cellule ormono-secrnenti sparse all'interno del parenchima pancreatico esocrino. Le cellule finora identificate appartengono a cinque tipi: le cellule α che producono il glucagone (e rappresentano circa il 15-20% del totale), le cellule β che secernono l'insulina e sono quelle maggiormente rappresentate (65-80%), le cellule δ (3-10%) che sintetizzano la somatostatina, le cellule F (o PP) che sono molto rare (1-2%) e producono il polipeptide pancreatico (PP) ed infine le cellule ϵ che secernono la grelina e sono rarissime (<1%).

1.3 INSUFFICIENZA PANCREATICA ESOCRINA

L'insufficienza esocrina pancreatica (*pancreatic exocrine insufficiency, PEI*) si può definire come un'inadeguata attività degli enzimi pancreatici, dovuta ad un'insufficiente produzione enzimatica, ad un'insufficiente attivazione enzimatica o ad una precoce degradazione degli enzimi [10]. Le cause principali sono rappresentate dalla pancreatite cronica negli adulti e dalla fibrosi cistica nei bambini [11], ma esse non sono le uniche; infatti la PEI può essere anche successiva ad interventi chirurgici di resezione pancreatica (in particolar modo a seguito di interventi di cefalopancreasectomia e, meno frequentemente, per interventi di resezione della coda pancreatica), oppure dovuta ad altre malattie congenite, come per esempio la Sindrome di Shwachman-Diamond (forma di insufficienza pancreatica congenita, associata anche ad altre manifestazioni quali anomalie scheletriche ed ematologiche, dovuta a una mutazione del gene SBDS, localizzato sul cromosoma 7 [12]). Ulteriori cause di PEI possono essere una ridotta stimolazione della secrezione pancreatica da parte di patologie extrapancreatiche, come nel caso del morbo celiaco o della malattia di Crohn. Qualsiasi condizione determini un'ostruzione a livello del sistema duttale pancreatico può altresì portare ad insufficienza pancreatica, che sia di natura benigna (cisti pancreatiche, calcoli incuneati o parassiti), oppure maligna (neoplasie ampollari o periampollari, o a carico delle cellule duttali stesse come gli IPMN). Lo stesso meccanismo ostruttivo può verificarsi anche a seguito di interventi di chirurgia pancreatica, come in corso di duodenocefalopancreasectomia (DCP), qualora l'anastomosi pancreo-gastrica o pancreo-digiunale, confezionata per la ricostruzione del tratto digestivo interrotto, vada a determinare una stenosi a carico del sistema duttale [13]. Infine anche qualsiasi condizione che alteri la fisiologica sincronizzazione tra svuotamento gastrico e rilascio di enzimi digestivi da parte del pancreas (tipico del periodo post-prandiale) può esitare in PEI; a questo riguardo sono da citare anzitutto gli interventi di resezione gastrica conseguenti, per esempio, a malattia tumorale dello stomaco [14], senza dimenticare che un'asincronia post-prandiale può verificarsi anche in corso di diabete mellito (probabilmente per l'interessamento nervoso che questa malattia può dare), o di sindrome dell'intestino corto. È molto importante risalire alla causa che ha determinato insufficienza pancreatica per poter impostare il migliore regime terapeutico.

È altresì importante sottolineare come il pancreas sia comunque un organo dotato di una notevole riserva funzionale, basti pensare come manifestazioni cliniche evidenti di PEI (e.g. steatorrea) si abbiano solo quando almeno il 90% del

tessuto ghiandolare abbia perso la propria capacità funzionale [15]. Quest'ultimo concetto è ben evidenziato in figura 2.

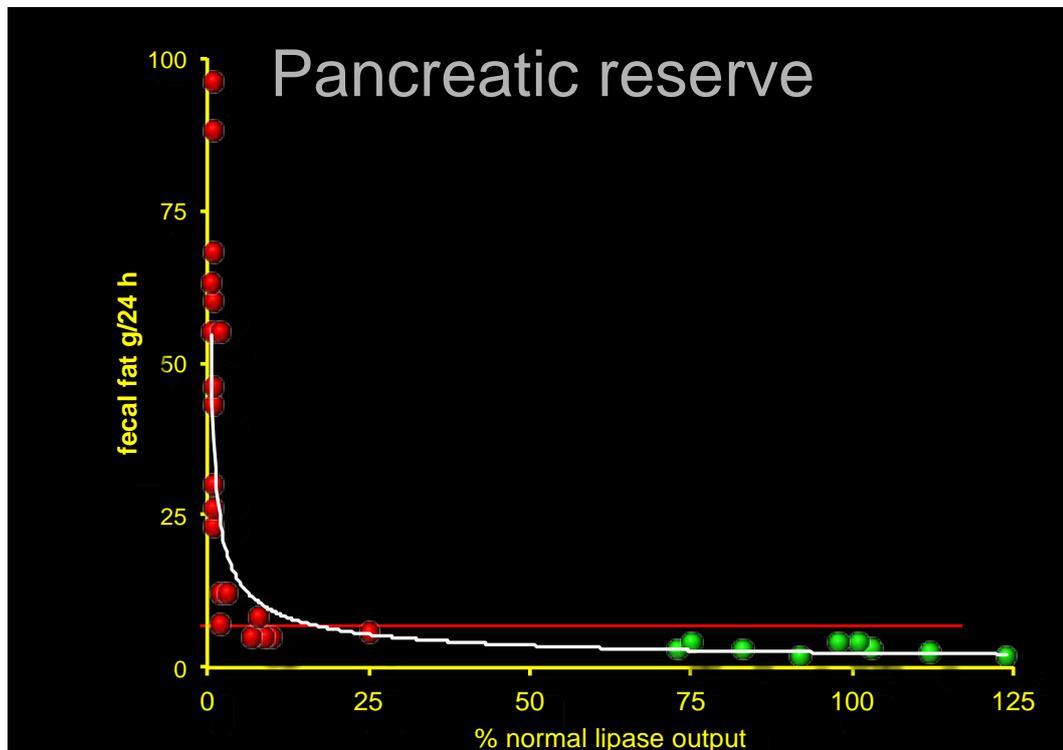


Figura 2. Rapporto tra steatorrea e funzione pancreatica residua, espressa come percentuale della secrezione di lipasi. La steatorrea compare solo quando la secrezione di lipasi è ridotta di almeno il 90%.

Tra tutti gli enzimi prodotti dal pancreas, il ruolo più importante lo svolgono sicuramente le lipasi, in relazione al fatto che per le altre classi enzimatiche esiste una ridondanza che permette di supplirne un'eventuale riduzione nella secrezione da parte del pancreas: se la digestione di carboidrati e proteine avviene anche attraverso i prodotti di altri organi extrapancreatici (rispettivamente le amilasi salivari e gli enzimi dell'orletto a spazzola nel piccolo intestino), la digestione dei lipidi è quasi esclusivamente di dipendenza delle lipasi pancreatiche [16]. Proprio sulla maldigestione dei lipidi si basa l'approccio clinico per la diagnosi di PEI. Tuttavia clinicamente la PEI può anche essere molto difficile da riconoscere: vi sono sintomi tipici di questa condizione, rappresentati da diarrea, steatorrea, malnutrizione e perdita di peso che, quando presenti, possono porre il sospetto di una malfunzione a carico del pancreas, ma che non sono esclusivi (per esempio, come visto prima, la steatorrea può manifestarsi anche in seguito di interventi di gastrectomia) [11]. Un altro problema è che nei casi di insufficienza lieve la

sintomatologia può essere aspecifica o mancare del tutto. È importante saper riconoscere anche queste condizioni, in quanto vi sono studi che mostrano come anche una PEI lieve, se non trattata, tenda ad associarsi ad un'importante deplezione di vitamina D e micronutrienti (come la proteina che lega il retinolo, *retinol binding protein*, la transferrina, la prealbumina ed alcune lipoproteine, come la apoproteina A₁ e la lipoproteina A) e che tali anomalie nei micronutrienti si associno ad una maggior incidenza di aterosclerosi e incidenti cardiovascolari [17].

Dal punto di vista clinico, la steatorrea rappresenta la principale manifestazione di PEI, comparso molto prima di un eventuale malassorbimento di proteine o carboidrati, e tende ad esser associata ad un malassorbimento di vitamine liposolubili, quali le vitamine A, D, E e K [16]. La steatorrea è definita come la presenza di un contenuto di grassi fecali maggiore di 7 g/die, in correlazione ad un apporto giornaliero di grassi di 100 g [18]. Dal punto di vista fisico le feci appaiono oleose, maleodoranti, spesso in quantità maggiore rispetto all'abituale del paziente. Quando importante, la steatorrea tende ad associarsi a sintomi come dolore addominale, flatulenza, calo ponderale e bruciore anale.

La maldigestione proteica è più rara e, quando si verifica, si può manifestare con creatorrea, ovvero la presenza di protidi nelle feci (espressa in grammi di azoto). La valutazione della creatorrea è una metodica raramente usata in clinica, a causa della complessità e dispendiosità in termini di tempo dei metodi utilizzati per misurarla [19]; si preferisce valutare il bilancio dell'azoto (usato come indice di riferimento per un corretto apporto proteico) attraverso la misurazione dell'azoto urinario. Tuttavia quest'ultima metodica può sottostimare in maniera importante il bilancio proteico, soprattutto in condizioni di malassorbimento intestinale o di perdita proteica per altre vie (e.g. ustioni, fistole ad alta portata) [20]. Tra le tecniche di misurazione della creatorrea si ricorda il metodo mineralometrico di Kjeldahl, che permette di determinare il contenuto in azoto di sostanze organiche e inorganiche, attraverso sequenze di complesse reazioni chimiche [21]. Un'altra tecnica possibilmente utilizzabile in questo ambito è rappresentata dalla tecnica NIRA (Near Infrared Reflectance Analysis) per ottenere informazioni sulla presenza di malassorbimento proteico attraverso la misurazione delle radiazioni infrarosse rifratte dalla superficie di un campione di feci [85].

1.4 INTERVENTI DI RESEZIONE PANCREATICA

1.4.1 DCP

Come accennato in precedenza, tra le cause di PEI si annoverano gli interventi chirurgici che coinvolgono una resezione del pancreas.

La principale causa che porta alla necessità di effettuare questo tipo di interventi chirurgici è rappresentata dalle neoplasie. Tra gli interventi di resezione pancreatica la duodenocefalopancreasectomia (DCP) è la procedura chirurgica standard per il trattamento del carcinoma cefalopancreatico e delle altre neoformazioni localizzate alla testa del pancreas.

Il primo intervento del genere fu eseguito da Alessandro Codivilla, nel 1898. Nel 1935 i chirurghi *Whipple e Kausch* riproposero lo stesso tipo di intervento, risultato talmente valido che venne preso come riferimento e ad oggi la DCP classica è associata ancora al loro nome [22]. La procedura prevede la resezione della testa del pancreas, del duodeno e della parte distale dello stomaco, della colecisti e del digiuno prossimale con rimozione in blocco dei linfonodi regionali.

Un altro tipo di DCP è la *duodenocefalopancreasectomia* con preservazione del piloro (PP-DCP), descritta da Traverso e Longmire nel 1978 [23]. Utilizzata dapprima per il trattamento di tumori papillari, oggi è considerata il *gold standard* per il trattamento dei tumori della testa del pancreas, per il minor tempo operatorio ed il minor sanguinamento intra-operatorio rispetto alla resezione classica. Il razionale nel preservare lo stomaco ed il duodeno prossimale risiede in una ricostruzione più fisiologica della via digestiva, nel miglioramento della funzione gastrica e in una miglior qualità di vita. Infatti, preservando la prima parte del duodeno si ha una minor incidenza del fenomeno di ritardato svuotamento gastrico, di ulcere marginali, di gastrite alcalina e della cosiddetta sindrome da *dumping* (nausea, vomito, diarrea, astenia, cardiopalmo, ipotensione). L'intervento permette un miglior recupero di peso nel post-operatorio. Al fine di mantenere un piloro funzionante occorre preservare ovviamente tutto lo stomaco e due cm della prima parte del duodeno prossimale, preservandone la vascolarizzazione.

Numerosi studi randomizzati e meta-analisi hanno evidenziato come la PP-DCP sia comparabile, in termini di mortalità, morbilità, sopravvivenza ed *outcome* a lungo termine, alla DCP classica [24]. Su queste basi, entrambi gli interventi sono da considerarsi ugualmente efficaci per neoformazioni della testa del pancreas o tumori peri-ampullari, ma la PP-DCP è preferibile per la rapida ripresa funzionale, i migliori parametri nutrizionali e la migliore qualità di vita [25]. La causa maggiore di morbilità e mortalità correlata a questo tipo di procedura è

rappresentata dalla deiscenza dell'anastomosi pancreatica. In letteratura sono descritte diverse tecniche per eseguire un'anastomosi pancreatica sicura ma, tuttavia, non esiste ancora un consenso unanime su come eseguire un'anastomosi minimizzando rischio di deiscenza e di fistolizzazione [26]. Si conoscono, comunque, diversi fattori prognostici sfavorevoli come la consistenza del pancreas (soffice piuttosto che duro), la tecnica chirurgica (traumatica rispetto a meticolosa) l'estensione della dissezione chirurgica (multi viscerale invece che standard) e l'ampiezza del dotto di Wirsung (piccolo calibro rispetto ad un dotto dilatato) [25].

Anastomosi per la ricostruzione della via digestiva

Le due anastomosi più utilizzate per la ricostruzione della continuità digestiva sono la pancreo-digiunoanastomosi (PJ) e la pancreo-gastroanastomosi (PG).

La PJ viene eseguita invaginando il pancreas resecato nel digiuno (figura 14). Tra i principali vantaggi di questa tecnica si annovera il fatto che gli enzimi pancreatici secreti sono attivati e quindi la digestione e l'assorbimento avvengono nel modo più fisiologico possibile. Tra gli svantaggi, invece, la formazione di fistole pancreatiche o di raccolte intra-addominali, di complicanze settiche e sanguinamenti potenzialmente massivi.

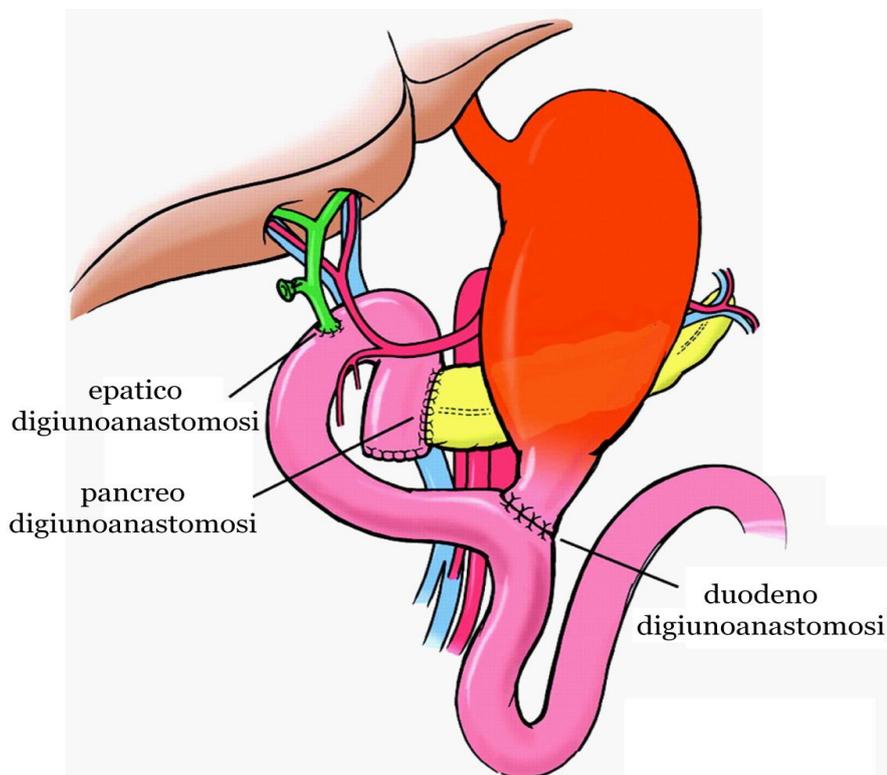


Figura 3. Illustrazione di ricostruzione della via digestiva attraverso pancreo-digiunoanastomosi (PJ).

Una tecnica chirurgica alternativa prevede l'anastomosi del moncone pancreatico con lo stomaco, nella cosiddetta pancreo-gastroanastomosi (PG), mostrata in figura 4. I principali vantaggi di questa metodica sono rappresentati da: 1) bassa incidenza di fistole pancreatiche dal momento che l'anastomosi è confezionata con la parete gastrica, spessa e riccamente vascolarizzata; 2) tecnica di esecuzione dell'intervento più semplice rispetto alla PJ; 3) *follow-up* di più facile esecuzione (ad esempio, è possibile valutare con una semplice gastroscopia la mantenuta pervietà dell'anastomosi). Tra gli svantaggi si ricorda che gli enzimi pancreatici secreti vengono rapidamente inattivati dall'acidità gastrica, che il succo alcalino riversato direttamente nello stomaco può portare ad un reflusso gastro-pancreatico e che il dotto pancreatico può essere occluso dalla mucosa gastrica. Tutti questi eventi possono esitare in fenomeni di maldigestione e malassorbimento con sviluppo di insufficienza pancreatica esocrina e steatorrea. Esistono vari studi in letteratura che confrontano le due tecniche di anastomosi; fra questi, in quello pubblicato da Bassi et al nel 2005 sono stati confrontati 151 pazienti con pancreas "soft" sottoposti in modo casuale a PG o PJ [27] e si è dimostrato che non vi è una differenza significativa nel tasso complessivo di complicanze post-operatorie o nel tasso di incidenza di fistola pancreatica nell'immediato postoperatorio.

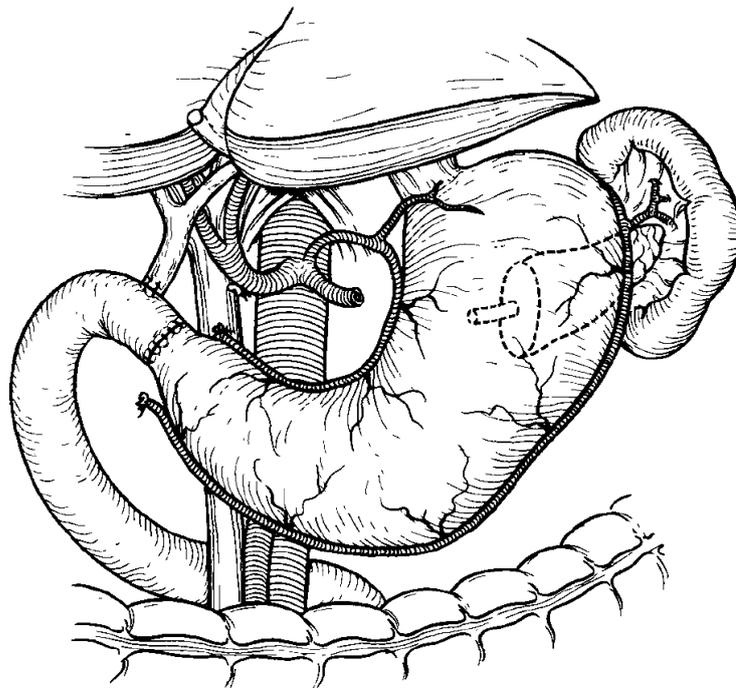


Figura 4. Ricostruzione della via digestiva attraverso pancreo- gastro-anastomosi (PG).

1.5 TEST DIAGNOSTICI PER PEI

La diagnosi di insufficienza pancreatica esocrina è effettuata soprattutto mediante l'utilizzo di test di funzionalità pancreatica e studi di tipo radiologico [28, 29].

È importante sottolineare come l'insufficienza pancreatica esocrina rappresenti un reperto tardivo nella storia di una pancreatopatia, richiedendo un'estesa distruzione della ghiandola prima di manifestarsi. I test di imaging permettono di arrivare molto più precocemente ad una diagnosi, risultando pertanto più sensibili da un punto di vista strettamente diagnostico.

I test di funzionalità pancreatica mantengono un'utilità nel follow-up, per identificare l'effettiva insorgenza di PEI nel corso di una malattia potenzialmente in grado di produrla.

Questi test possono essere divisi in due principali categorie: *test diretti* e *test indiretti*. I primi valutano la funzione secretoria del pancreas attraverso la quantificazione di prodotti da esso secreti (e.g. enzimi, bicarbonati). I secondi forniscono una misurazione indiretta degli enzimi pancreatici secreti, valutando i prodotti della loro attività, per esempio misurando i prodotti della digestione nelle feci, nel respiro o nelle urine.

La scelta del tipo di test dipende sostanzialmente dal quesito clinico, dalle sue caratteristiche e dalla sua disponibilità.

1.5.1 TEST DIRETTI

Questo tipo di test si basa sul principio che, a fronte di una adeguata stimolazione, la secrezione di enzimi e di bicarbonato sia correlata alla massa funzionale residua del pancreas [30]. L'intento è di raccogliere e misurare direttamente il secreto pancreatico, in modo da ottenere informazioni relative alla capacità secretoria dell'organo. I test che si possono utilizzare sono molteplici, di seguito ricordiamo i più utilizzati.

- ***Test di intubazione duodenale***

La secrezione pancreatica *basale* è molto variabile; di conseguenza, per poter ottenere una misura affidabile, è necessario condurre il test in condizioni di stimolazione. Poiché il test si basa sull'assunto che, qualora tutte le cellule vengano stimulate al massimo, vi è un rapporto diretto tra quantità di enzimi o di volume prodotti e numero di cellule funzionanti, il test richiede di ottenere uno stimolo massimale. Un pasto stimola di solito solo il 30% della capacità massimale, e ciò spiega perché lo stimolo ideale debba essere farmacologico,

tramite infusione ormonale ev. La funzionalità pancreatica esocrina può essere valutata posizionando un tubo sotto controllo fluoroscopico nella porzione discendente del duodeno e somministrando per via endovenosa un secretagogo ormonale (ceruleina o secretina, da soli o in associazione) a dosaggi elevati, in modo tale da indurre la secrezione pancreatica. In alternativa, la stimolazione può basarsi sulla somministrazione di un pasto standard (Lundh Test). In questo tipo di test, sia lo stomaco che il duodeno vengono intubati; il primo per rimuovere la secrezione acida che andrebbe ad interferire con l'attività enzimatica e con la misurazione di volume e secrezione di bicarbonato; il secondo è utilizzato sia per la raccolta dei prodotti pancreatici che per l'eventuale infusione di markers non assorbibili (cobalamina, polietilenglicole) che permettono di correggere un recupero solo parziale del secreto [31].

Questo tipo di test sono non solo è invasivo e complesso, ma anche difficilmente standardizzabile, e per questo viene poco utilizzato nella pratica clinica quotidiana, rimanendo riservato per lo più all'ambito della ricerca [32].

- ***S-CPRM***

Un altro tipo di test diretto è rappresentato dalla valutazione quantitativa della riserva pancreatica esocrina tramite una colangiopancreatografia dinamica con risonanza magnetica, durante un'iniezione endovenosa di secretina (S-CPRM). Questa tecnica migliora la sensibilità della CPRM nella diagnosi delle alterazioni morfologiche in corso di pancreatite cronica, ed è potenzialmente utile nella valutazione semi-quantitativa della riserva pancreatica esocrina tramite valutazione del riempimento duodenale [33, 34]. Un recente studio condotto nel 2012 ha mostrato come la s-CPRM possa essere utilizzata quale valido metodo alternativo al dosaggio di elastasi-1 fecale (FE-1) per valutare una ridotta riserva esocrina pancreatica [35]. È nota, tuttavia, l'esistenza di studi più datati che dimostrano come il solo volume secreto, in assenza del dato sulla concentrazione enzimatica, sia poco efficace per la valutazione della secrezione pancreatica. Un esempio di s-CPRM è mostrato nella figura 5.

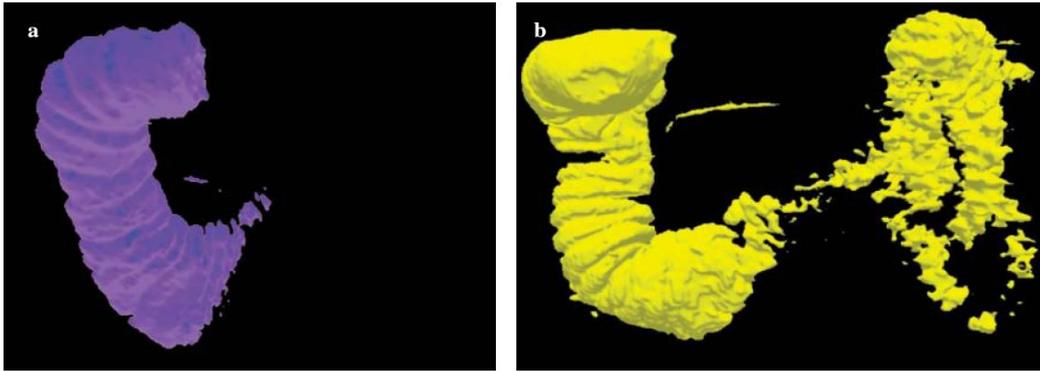


Figura 5. *s-CPRM. Valutazione del volume di secreto dopo stimolazione con secretina in un paziente con ridotta secrezione pancreatica (parte a; riempimento del solo duodeno discendente) o con secrezione normale (parte b; riempimento anche della prima ansa digiunale, oltre il Treitz).*

- **Elastasi-1 Fecale**

Il dosaggio dell'elastasi-1 fecale (FE-1) rappresenta il test di primo livello per diagnosticare o escludere un'insufficienza pancreatica esocrina. In presenza di insufficienza si assiste ad una marcata riduzione della produzione dell'enzima da parte della ghiandola. L'elastasi pancreatico-1 (E1), è una proteasi anionica sintetizzata dalle cellule acinari pancreatiche; si tratta di una carbossideopeptidasi appartenente alla famiglia delle serin-proteasi. Codificata da geni situati sul cromosoma 19, è sintetizzata dal pancreas come pre-pro-elastasi, conservata nei granuli di zimogeno come pro-enzima e quindi attivata nel duodeno dalla tripsina [36]. La sua funzione principale consiste nel catalizzare l'idrolisi dell'elastina nativa. Studi condotti con immunoelettroforesi hanno mostrato che l'E1, a differenza di altri enzimi pancreatici come la chimotripsina, non è significativamente degradata durante il transito intestinale, nel cui lume è prevalentemente legata a sali biliari [37]. La sua concentrazione nelle feci umane è circa 5-6 volte quella presente nel succo pancreatico duodenale e pare ben riflettere la funzionalità esocrina del pancreas. In condizioni fisiologiche la concentrazione di E1 nel succo pancreatico oscilla tra 170 e 360 $\mu\text{g/ml}$, pari a circa il 6% di tutti gli enzimi secreti dal pancreas. I livelli medi di FE1 nella popolazione normale sono superiori a 200 $\mu\text{g/g}$ di feci; valori inferiori a 200 $\mu\text{g/g}$ si riscontrano in caso di insufficienza pancreatico esocrina moderata, mentre valori inferiori a 100 $\mu\text{g/g}$ si rilevano solamente nelle forme severe [38]. Già dal 1996 è accettato come la determinazione dell'FE-1 con un *cut-off* pari a 200 $\mu\text{g/g}$ di feci rappresenti un metodo sensibile (93%) e specifico (93%) per il rilevamento della PEI [39]. Per una valutazione dell'attività secretiva pancreatico

sembra quindi essere sufficiente una singola misurazione su un campione di 100 mg di feci (dovrebbe essere ripetuta solo in casi dubbi in cui la concentrazione di FE-1 si attesta intorno ai valori cut-off).

La FE-1 è misurata grazie ad una metodica ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) a sandwich che utilizza due anticorpi monoclonali che si legano a due diversi epitopi della molecola [40].

Il test dell'elastasi-1 fecale potrebbe considerato un test indiretto di funzionalità pancreatica, in ragione del fatto che l'enzima non viene misurato direttamente nel succo pancreatico a livello duodenale, ma nelle feci, ossia nel prodotto finale del processo digestivo. Appare tuttavia corretto includere l'elastasi-1 fecale tra i test diretti, trattandosi non di un substrato la cui quantità fornisce indirettamente informazioni sull'attività di un determinato enzima (come nel caso dei grassi fecali), ma di un enzima prodotto dal pancreas la cui concentrazione viene misurata nelle feci. La FE-1 infatti, a differenza degli altri enzimi pancreatici, non viene degradata a livello intestinale e di conseguenza correla con i livelli di elastasi-1 pancreatica misurata direttamente nel succo pancreatico [41].

L'elastasi-1 fecale è frequentemente utilizzata nella pratica clinica al fine di valutare la funzionalità pancreatica, trattandosi di un test diretto non invasivo, a basso costo, di semplice e rapida esecuzione, discretamente sensibile e specifico [39].

Il nostro recente lavoro pubblicato nel 2013 mostra come la FE-1 sia un ottimo test per la valutazione di steatorrea in pazienti con pancreopatie, utilizzando come valore di *cut-off* per la FE-1 i 15 µg/g feci (sensibilità 93%), ma non nei pazienti sottoposti ad interventi di resezione pancreatica (la sensibilità si attesta attorno al 60 %) [38].

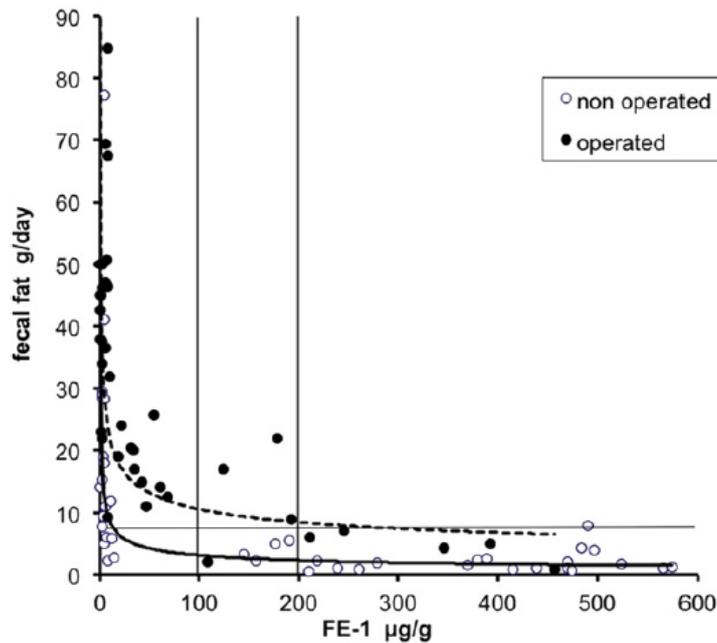


Fig. 6. Valori di steatorrea osservati in pazienti non operati ed operati di chirurgia resettiva pancreatica in relazione ai livelli misurati di FE-1

1.5.2 TEST INDIRETTI

I test indiretti di funzionalità pancreatica si basano sulla possibilità di misurare gli effetti dell'attività enzimatica pancreatica a livello intestinale su substrati ingeriti. Potranno essere quantificate nelle feci sostanze introdotte con l'alimentazione che richiedono l'attività di enzimi pancreatici per essere assorbite; oppure, è possibile ricorrere alla misurazione di sostanze che, previa l'attività catalitica del pancreas, siano assorbite dall'intestino e passino pertanto nel sangue o nelle urine, o vengano catabolizzate, formando cataboliti misurabili, ad esempio, nel respiro [42].

- **Grassi Fecali**

La misurazione dell'escrezione dei grassi fecali nell'arco di 72 ore è considerato il gold standard per l'individuazione di disordini che coinvolgono il processo di digestione dei grassi e il loro assorbimento [43].

Il test prevede una dieta con introito di circa 100 g/die di grassi e una accurata raccolta delle feci per 72 ore. Il riscontro di una quantità di grassi fecali pari o superiore a 7g/die è considerata anormale (si parla di steatorrea).

Quale test diagnostico il dosaggio della steatorrea presenta alcuni importanti limiti, trattandosi di una metodica non sensibile né specifica ai fini della valutazione della funzionalità pancreatica esocrina; inoltre, molte altre patologie gastrointestinali e biliari possono associarsi alla presenza di steatorrea. Il test

richiede di essere eseguito nel contesto di un centro clinico specializzato, poiché il paziente deve seguire una dieta specifica ad alto contenuto di grassi per almeno due giorni prima dell'inizio e per tutti i tre giorni della raccolta delle feci. Questa durata serve a compensare l'elevata variabilità biologica intra-individuale dell'escrezione, legata soprattutto alla funzione di serbatoio del colon destro.

- ***Para-Aminobenzoic Test (PABA test o bentiramide test)***

Il PABA test si basa fundamentalmente sull'utilizzo di un peptide sintetico, l'NBT-PABA, il quale viene specificamente clivato dalla chimotripsina in NBT (N-benzoyl-L-tyrosil) e PABA (acido para-aminobenzoico) a livello duodenale. Il PABA viene quindi assorbito a livello del piccolo intestino, metabolizzato a livello epatico ed infine escreto, attraverso il rene, nelle urine [28]. Le urine vengono raccolte per sei ore, trascorse le quali si procede con la misurazione della concentrazione del PABA. Il riscontro di una concentrazione pari o superiore al 50% rispetto alla quota somministrata è indicativo di una condizione di normalità [28]. Il PABA può essere dunque misurato sia nel siero che nelle urine, ma è necessario tenere presente che alcuni farmaci (acetaminofene, benzocaina, diuretici tiazidici), alcuni cibi e alcune condizioni patologiche come epatopatie, patologie intestinali, precedenti interventi di gastroresezione o insufficienza renale possono interferire con la corretta esecuzione del test, alterandone di conseguenza l'esito. La sensibilità del test oscilla tra l'80 e il 90% nei pazienti con insufficienza pancreatica severa, ma scende fino al 40% nei soggetti con insufficienza di grado lieve -moderato.

- ***Fluorescein Dilaurate Test (Pancreolauryl test)***

Il pancreolauryl test sfrutta lo stesso principio del PABA test, basandosi sull'utilizzo di un estere, il dilaurato di fluoresceina, relativamente poco solubile in acqua, idrolizzato dalla carbossilesterasi pancreatica in acido laurico e fluoresceina libera e idrosolubile. Questa è assorbita a livello intestinale, metabolizzata a livello epatico ed escreta nelle urine[34]. Per valutare la capacità di assorbimento, coniugazione ed escrezione da parte del soggetto, il test viene ripetuto due-tre giorni dopo utilizzando fluoresceina libera. Le quantità di fluoresceina misurate in entrambe le fasi del test vengono quindi espresse come rapporto. La sensibilità varia tra il 75% e il 100% e la specificità del 50-100% [44, 45]. Anche nel caso del pancreolauryl test esistono delle condizioni che possono interferire con l'esecuzione e di conseguenza con l'accuratezza del test. Possono infatti verificarsi anomalie in caso di assunzione da parte del soggetto di sostanze quali vitamina B₁₂ o sulfasalazina; inoltre, l'eventuale concomitanza di patologia

biliare potrebbe determinare la presenza di falsi positivi, dal momento che i sali biliari sono necessari a rendere ottimale l'attività dell'esterasi pancreatica [28].

- ***Triglyceride Breath Test***

I test al respiro vengono utilizzati per lo studio di numerose patologie del tratto digerente. Alcuni di questi sono stati impiegati per misurare la quota di grassi digerita a livello intraluminale ad opera della lipasi pancreatica, marcando atomi di carbonio contenuti nelle catene di acidi grassi dei trigliceridi con isotopi radioattivi (C^{14}) o con isotopi stabili, ma a diverso peso atomico (C^{13}) [46-48]. Questi test prevedono la misurazione dell'esalazione di $^{14}CO_2$ o $^{13}CO_2$, dopo ingestione di trigliceridi marcati, somministrati per mezzo di un pasto standard.

I diversi test differiscono tra loro in relazione al substrato e all'eventuale utilizzo di materiale radioattivo e sono basati sul presupposto che in un paziente a digiuno, dopo ingestione di piccole quantità di grasso, queste vengano immediatamente catabolizzate e utilizzate a fini energetici, con trasformazione degli acidi grassi in CO_2 . La percentuale di CO_2 marcata prodotta in tale fase sarà proporzionale alla quantità di acidi grassi provenienti dal pasto.

Questi test sono utili per la diagnosi di malassorbimento e steatorrea (anche se considerati marginali), ma non sono in grado di identificare e distinguere le forme di origine pancreatica da quelle di altra natura [49, 50].

È necessario infine considerare che il catabolismo dei trigliceridi a CO_2 fino all'escrezione nell'aria espirata dipende non solo dall'attività idrolitica delle esterasi pancreatiche, ma anche dalla capacità di assorbimento a livello intestinale, dal metabolismo epatico e dalla ventilazione: pertanto, patologie che coinvolgono il piccolo intestino, il fegato o i polmoni possono interferire con l'accuratezza e, di conseguenza, i risultati del test.

Da quanto detto, emerge come i test per la valutazione della funzionalità pancreatica siano scarsamente utilizzabili nel contesto della pratica clinica quotidiana, per le loro indagnosità, scarsa praticità e, spesso, invasività. Questi test, inoltre, sono spesso poco piacevoli sia per quanto riguarda l'esperienza del paziente durante la fase di raccolta dei campioni, sia per il personale di laboratorio nel corso della fase analitica (un esempio su tutti è rappresentato dal test dei grassi fecali).

Il test della EF-1 rappresenterebbe un buon compromesso in termini di invasività, semplicità di esecuzione, costo, sensibilità e specificità. esistono finora pochi studi che mettano in confronto i risultati di questo test con il test dei grassi fecali (il test indiretto clinicamente più rilevante), nel valutare la comparsa di

malassorbimento in pazienti affetti da insufficienza pancreatica. In un nostro recente lavoro [38] il rapporto esistente tra elastasi-1 e grassi fecali risulta di tipo “a potenza”, simile a quello trovato da DiMagno tra output duodenale di lipasi e steatorrea.

1.6 MISURE DELLA QUALITA' DI VITA (QoL)

Un parametro per stimare l'efficacia e la validità di un intervento medico, nonché un aspetto importante da prendere in considerazione nel momento della scelta terapeutica, è rappresentato dalla valutazione della qualità di vita (*quality of life*, QoL), che fornisce interessanti informazioni circa la percezione da parte del paziente dell'efficacia dei trattamenti intrapresi. Con i recenti miglioramenti della tecnica chirurgica e della gestione peri-operatoria del paziente, la sopravvivenza dopo DCP è aumentata, di conseguenza i ricercatori sono stati indotti a verificare se a una maggiore sopravvivenza corrispondesse anche una migliore qualità di vita [51].

L'organizzazione mondiale della sanità (OMS) definisce la qualità di vita come: “percezione soggettiva che un individuo ha della propria posizione nella vita, nel contesto di una cultura e di un insieme di valori nei quali egli vive, anche in relazione ai propri obiettivi, aspettative e preoccupazioni. Riguarda quindi un concetto ad ampio spettro, modificabile in modo complesso dalla percezione della propria salute fisica e psicologico-emotiva, dal livello d'indipendenza, dalle relazioni sociali e dall'interazione con il proprio specifico contesto ambientale” [52].

La valutazione della QoL da parte del medico è spesso difficoltosa. Il medico tende ad associare il concetto di QoL al quadro sintomatologico lamentato dal paziente, ritenendo che vi sia una proporzionalità diretta tra qualità di vita e sintomi. Quello che accade in realtà, però, è che il paziente fa fronte al proprio problema, utilizzando meccanismi di adattamento (o meglio di *coping*), volti al mantenimento di un equilibrio per minimizzare l'impatto di ogni “minaccia” sulla propria QoL.

Lo scopo è quindi quello di cercare di proseguire una “vita normale”. Le 5 più comuni strategie di coping adottate dai pazienti sono:

- condotta di difesa o evitamento;
- comportamento accusatorio;
- razionalizzazione;
- demandare le scelte ad altri;
- agire direttamente.

Quale di queste sia messa in atto è influenzata solitamente da età, sesso, stadio di

malattia, terapie disponibili, precedenti esperienze di malattia, dinamiche familiari e relazioni col team curante [53].

La valutazione della QOL è, comunque, di grande aiuto alla pratica clinica. Essa è utilizzata per: ordinare i problemi, facilitare la comunicazione, identificare preferenze, monitorare la risposta al trattamento. Garantisce inoltre che terapia e decisioni siano centrate sul paziente e non sulla patologia, anche se non può sostituirsi ai parametri d'esito (*outcome*) di malattia [54].

Numerosi questionari indagano i vari aspetti della QOL, compilati dal paziente in autonomia o tramite intervista. Alle risposte vengono assegnati dei punteggi che convertono le informazioni qualitative in dati quantitativi [55].

Ad esempio, questionari generici che confrontano gruppi o trattamenti diversi, utili per identificare più similitudini o differenze tra gruppi di pazienti, che cambiamenti nello stesso gruppo, quali *short-form 36 questionnaire* (SF-36) [56], *sickness impact profile* [57] e *Nottingham health profile* [58].

Nei pazienti affetti da neoplasia esistono questionari in grado di fornire indicazioni essenziali su principali preoccupazioni e paure del paziente, ma anche di identificare piccole differenze nel corso del tempo o dopo uno specifico trattamento [59].

Nel 1980, l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) iniziò un programma di ricerca per la valutazione della qualità di vita in pazienti con cancro con lo scopo di ideare un questionario di base che racchiudesse una serie di 30 domande (da cui il nome EORTC QLQ-C30) inerenti problemi fisici, emotivi e assistenziali, potenzialmente in grado di colpire un'ampia fetta di pazienti neoplastici (indipendentemente dalla diagnosi), corredato da moduli specifici per trattamento o per diagnosi. Attualmente, l'EORTC QLQ-C30 è lo strumento più utilizzato per la valutazione della qualità di vita nei pazienti neoplastici a livello mondiale [55]. E' questo lo strumento che si è deciso di utilizzare in questo studio.

Studi sulla QoL nei pancreopatici

Ad oggi numerosi studi hanno investigato la QoL e gli aspetti nutrizionali nei pazienti sottoposti a resezione pancreatica [60-64].

La determinazione della QoL in pazienti sottoposti a PP-DCP e le modificazioni dello stato nutrizionale rimangono ad oggi un problema ancora aperto e di grande interesse, per la presenza di alcuni problemi.

Innanzitutto, il periodo di *follow-up* è sempre piuttosto breve, e solo pochi studi hanno seguito i pazienti più di un paio di anni. In queste situazioni vengono a

pesare più le preoccupazioni legate alla gravità della patologia e alla severità della demolizione prodotta che non l'effettiva sintomatologia postoperatoria.

Molti di questi studi sono stati eseguiti in centri con maggior esperienza in uno dei due interventi, che aveva pertanto maggiori probabilità di successo in quello specifico centro. L'ideale sarebbe paragonare l'esito dei diversi interventi in un singolo centro ad alto volume di interventi pancreatici, con personale che possa garantire la stessa abilità in entrambi.

Nella valutazione comparativa dei diversi interventi, molti studi hanno preso in considerazione solamente singoli aspetti (i.e. tolleranza ai glucidi, cambiamenti morfologici del parenchima e del dotto pancreatico). Nessuno ha mai valutato la differenza a lungo termine prodotta sulla qualità di vita non dalla tecnica chirurgica in se', ma anche da altri aspetti a questa collegati, quali maldigestione, malassorbimento, deficit vitaminici.

2. SCOPI DELLA TESI

- 1) Valutare le differenze a lungo termine tra pancreo-gastro-anastomosi e pancreo-digiuno-anastomosi con particolare attenzione alla funzionalità della ghiandola pancreatica residua (endocrina ed esocrina).
- 2) Valutare la differenza nella comparsa di deficit nutrizionali specifici.
- 3) Valutare, nei pazienti sottoposti a resezione pancreatica, rapporto tra la riduzione della massa pancreatica e sviluppo di insufficienza pancreatica, esocrina (studiando l'eventuale malassorbimento attraverso test diretti e indiretti), o endocrina (studiando la tendenza al diabete, mediante dosaggio di emoglobina glicata, Hb_{1C}),
- 4) Esaminare la relazione esistente tra steatorrea e sintomi (diarrea, qualità di vita, fatigue) o segni (calo del BMI, livelli di vitamina D e prealbumina) di malassorbimento
- 5) Esaminare i criteri utilizzati nella prescrizione di enzimi sostitutivi pancreatici (Creon) confrontando il rapporto esistente tra la prescrizione di tali enzimi e la presenza di sintomi di malassorbimento (diarrea, steatorrea, affaticabilità, calo ponderale), per rendere più razionale la decisione di iniziare la terapia sostitutiva nei pazienti operati
- 6) Analizzare, dal punto di vista del paziente, cosa maggiormente influisca sulla qualità di vita, utilizzando strumenti per la misurazione della QoL e riportandone gli score con i sintomi lamentati dal paziente.

3. MATERIALI E METODI

3.1 PAZIENTI

Lo studio è stato condotto su 31 pazienti operati di DCP per neof ormazione pancreatica, papillare o per pseudotumor infiammatorio, dal 2001 al 2006 (tenuti in *follow-up* per almeno 6 anni), facevano parte in passato di uno studio controllato dell'Unità Operativa di Chirurgia Generale ed Endocrinochirurgia del Prof. Pederzoli (Università degli Studi di Verona), volto al confronto della performance a breve termine dei due tipi di ricostruzione della continuità pancreatico-digestiva.

Criteri di esclusione dallo studio sono rappresentati da comorbidità (e.g. celiachia, intestino corto, epatopatie avanzate, malattie infiammatorie intestinali, recidiva o insorgenza di altra neoplasia), presenza di una preesistente pancreopatia cronica (il cosiddetto pancreas "*hard*") oppure lo sviluppo di una recidiva di malattia, fatta eccezione per quei pazienti con tumori neuroendocrini con secondarietà epatiche ben controllate dalle terapie biologiche in corso, che pertanto non vadano ad influire con le analisi programmate. Sono stati esclusi dallo studio della funzionalità endocrina i pazienti con una diagnosi di diabete preesistente all'intervento di DCP. Nell'analisi dei deficit vitaminici sono stati esclusi i pazienti che eseguivano supplementazione parenterale.

Durante la degenza sono stati effettuati:

- Attenta raccolta dei dati anamnestici.
- Raccolta delle feci (per misurare l'eventuale steatorrea e per il dosaggio dell'elastasi-1 fecale).
- Indici di funzionalità endocrina (emoglobina glicata, glicemia a digiuno, stick glicemici).
- Misurazione di indici nutrizionali (vitamina D, vitamina B12, prealbumina).
- Markers tumorali: CEA, CA19-9, CA125, CA15-3 (per escludere una recidiva di malattia).
- Routine bioumorale: emocromo, funzionalità renale, ionemia, AST, ALT, aPTT, etc.
- Colangio-RM con secretina per escludere eventuale recidiva di malattia e soprattutto per valutare il volume pancreatico residuo e il diametro del dotto pancreatico principale. Le immagini venivano valutate da radiologi

dedicati non a conoscenza dei dati clinici o laboratoristici, per quantificare grading di ipotrofia pancreatica e di capacità secernente.

- Questionari sulla qualità di vita.

3.2 METODI ANALITICI

3.2.1 Grassi fecali

Il dosaggio dei grassi fecali può essere considerato il gold standard per la valutazione del malassorbimento lipidico anche se questa metodica, piuttosto complessa, non è molto ben accettata, né dal paziente né dal personale di laboratorio.

La misurazione dei grassi fecali, per questo lavoro, è stata eseguita presso l'Ospedale Civile Maggiore di Borgo Trento, utilizzando come metodo analitico di dosaggio quello proposto da Braddock nel 1968 [65], che consiste nel prelevare 5-10 g di feci ben omogeneizzate, disposte in un matraccio conico da 200 ml e pesate. Si aggiunge una quantità di KOH (idrossido di potassio) alcoolico 1N (alcool assoluto), ottenuta dividendo i grammi di feci in esame per 0.2 e si pone la miscela risultante a bollire per 25 minuti, utilizzando un refrigerante a ricadere. Successivamente quando la miscela si è raffreddata, si versano 17 ml di HCl (acido cloridrico) al 25%, si agita e si lascia raffreddare. Vengono poi aggiunti ulteriori 50 ml di etere di petrolio e si scuote vigorosamente il composto risultante per 1 minuto. Dopo la completa separazione si prelevano 25 ml della soluzione eterica soprannatante che vengono depositi in *becker* da 100 ml. Questi sono in seguito riscaldati a bagnomaria finché l'etere di petrolio evapora completamente. Si versano infine 10 ml di etanolo, si agita il composto e quindi si titolano gli acidi grassi con NaOH 0.1N, utilizzando come indicatore fenoltaleina. La massa in grammi M_{tot} di acidi grassi MCT e LCT escreti nelle feci nell'arco dei tre giorni considerati è calcolata quindi come:

$$M_{tot} = \left(\frac{5,907 \cdot A}{Q \cdot F} \right) \cdot 100 \quad (1)$$

Dove A rappresenta la quantità (in ml) di NaOH 0,1N usati nella titolazione, Q la massa (in g) di feci impiegata per l'analisi, ed F la massa totale (in g) di feci raccolte nei 3 giorni. Il valore di normalità è inferiore ai 7 g nelle 24 ore.

3.2.2 Elastasi-1 fecale

La concentrazione della FE-1 è stata misurata utilizzando il metodo ELISA

(ScheBo, Meridian Biosciences Europe, Milano, Italia) ed esprimendo i valori come $\mu\text{g/g}$ di feci non essiccate.

Inizialmente, la piastra per la determinazione viene sensibilizzata con il primo anticorpo che riconosce la FE-1 e la lega alla superficie della stessa. Successivamente l'altro anticorpo biotinilato viene legato all'enzima e in seguito viene unita al complesso la perossidasi coniugata con la streptavidina.

Un limite del test è rappresentato dalla consistenza delle feci: se eccessivamente liquide i valori possono essere bassi. Il limite di sensibilità analitica del metodo si attesta intorno a $15 \mu\text{g/g}$ che rappresenta $1/7$ del limite inferiore della norma. La determinazione non è condizionata da una contemporanea somministrazione orale di enzimi sostitutivi a scopo terapeutico, in contrasto con quanto invece si verifica per la chimotripsina fecale. Il test inoltre non è condizionato da precedente attività chirurgica, alterata motilità gastrica o patologie della mucosa del piccolo intestino [39].

In base ai valori di FE-1, la funzionalità pancreatica viene classificata come:

- normale ($>200 \mu\text{g/g}$ di feci);
- moderatamente ridotta ($100-200 \mu\text{g/g}$);
- gravemente ridotta ($<100 \mu\text{g/g}$)[82].

3.2.3 Emoglobina glicata (Hb_{1Ac})

L'emoglobina glicata riflette la media dei valori glicemici delle precedenti otto/dodici settimane [66]. Può essere effettuata in qualsiasi momento del giorno e non richiede alcuna preparazione, nemmeno il digiuno.

La diagnosi di diabete si basa sulle linee guida pubblicate nel 1999 dalla WHO che rappresentano una revisione di tutte le precedenti linee guida dal 1965 [84]. Tuttavia si deve aspettare il 2009 per vederne raccomandato l'utilizzo nella fase diagnostica [67].

La WHO sottolinea come si possa fare diagnosi di diabete con valori di emoglobina glicata $\geq 6,5\%$ in assenza di condizioni che precludano l'accuratezza diagnostica della sua misurazione (emoglobinopatie, alcune anemie, disordini associati con un accelerato turnover delle cellule della linea rossa come per esempio malaria, iperbilirubinemia, alcolismo, alte dosi di aspirina, uso cronico di oppiacei). Valori inferiori a tale cut-off non possono escludere una diagnosi di diabete, soprattutto se compresi tra $5,7$ e $6,4\%$. Oltre all'emoglobina glicata, è stato misurato anche il valore della glicemia a digiuno mediante stick glicemici.

Un valore di glicemia a digiuno $\geq 110 \text{ mg/dl}$ è stato interpretato come IFG (impaired fasting glucose); mentre per la diagnosi di diabete si sono valutati i

seguenti cut-off: glicemia a digiuno da almeno 8 ore ≥ 126 mg/dl e/o un valore di glicemia ≥ 200 mg/dl in qualsiasi momento della giornata (indipendentemente dai pasti) [68].

3.2.4 Vitamina D

L'assorbimento vitamina D, trattandosi di una vitamina liposolubile, è fortemente legato alla funzionalità pancreatica; in caso di PEI tale assorbimento può risultare ridotto. La determinazione dei livelli circolanti della 25 idrossivitamina D (25-OHD) è utile per valutare il *pool* di vitamina D disponibile per le successive trasformazioni metaboliche nei singoli individui. Dal punto di vista chimico la vitamina D e i suoi metaboliti appartengono alla famiglia dei secosteroidi. Il colecalciferolo (vitamina D₃) viene sintetizzato prevalentemente nella pelle esposta alla luce solare. L'ergocalciferolo (vitamina D₂) è prodotto per irradiazione dell'ergosterolo eseguita da alcuni lieviti [69]. Altre fonti di vitamina D₂ sono le diete alimentari ricche di vegetali (ad esempio alcuni funghi). Gli stati di carenza di vitamina D vengono trattati somministrando ai pazienti la vitamina D₂ o D₃. La concentrazione ottimale di 25-OHD nel sangue è stata definita attorno ai 30-32 ng/mL (fra 75 e 90 nmol/L) [70]

In letteratura vengono suggeriti i seguenti intervalli per la classificazione della concentrazione di 25-OHD:

Carenza	<10 ng/mL	(0 - 25 nmol/L)
Insufficienza	10 - 30 ng/mL	(25 - 75 nmol/L)
Sufficienza	30 - 100 ng/mL	(75 - 250 nmol/L)
Tossicità	>100 ng/mL	(> 250 nmol/L)

La determinazione dei livelli plasmatici di vitamina D è stata ottenuta tramite saggi di *Radioimmunoassay* (RIA). Nel caso specifico della determinazione della 25-OHD col metodo RIA si utilizza un anticorpo diretto contro la molecola stessa [71,72].

3.2.5 Prealbumina

La prealbumina è una proteina sintetizzata nel fegato con la funzione di trasporto della tiroxina e del retinolo (vitamina A). Essa diminuisce in molte malattie che comportano un deficit proteico e solitamente aumenta nella sindrome nefrosica

ed al termine della gravidanza. Viene utilizzata come indice dello stato nutrizionale del paziente sottoposto ad intervento chirurgico [73]. È ad oggi considerata un marker nutrizionale più sensibile rispetto all'albumina, in grado di individuare più precocemente rispetto a quest'ultima stati di deficit nutritivo [74]. Possiede una breve emivita (circa 2 giorni) e i livelli plasmatici normali sono compresi tra 0.2 e 0.4 g/L. Il dosaggio viene effettuato su campioni di siero fresco. Il principio del metodo analitico di misurazione è che le proteine contenute nel siero formano degli immunocomplessi reagendo con degli anticorpi specifici. Sfruttando il fenomeno della diffrazione della luce che questi immunocomplessi provocano, si è in grado, per mezzo del nefelometro, di misurare l'intensità della luce rifratta, che risulta proporzionale alla concentrazione della prealbumina presente nel campione in esame. La valutazione avviene per confronto con uno calibratore a concentrazione nota.

3.2.6 RMN

Il volume del pancreas è stato ottenuto mediante tecniche di risonanza magnetica nucleare (RMN). Le immagini sono state acquisite tramite apparecchiatura di Risonanza Magnetica (RM) da 1,5 T (Magnetom Symphony; Siemens, Erlangen, Germania). La volumetria pancreatica è stata eseguita utilizzando delle sequenze T1 dipendenti Volumetric Interpolated Breath-hold Examination (VIBE; parametri: TR=3,5 ms, TE=1,6 ms, matrice=512x512 pixel, spessore=3,4 mm), acquisite dopo la somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico in fase venosa, laddove il parenchima pancreatico è maggiormente riconoscibile.

Su tali sequenze, è stata effettuata la segmentazione manuale del pancreas utilizzando il software OsiriX, selezionando l'estensione dell'organo su ciascuna fetta in cui esso era riconoscibile, generando multiple regioni di interesse (ROI). Completata la selezione, tramite un algoritmo d'interpolazione volumetrica delle ROI, è stata generata un'unica ROI volumetrica la cui estensione rappresenta il volume del parenchima pancreatico espresso in cm³.

Come volume pancreatico normale abbiamo considerato quello di pazienti affetti da iperenzimemia asintomatica, ovvero con aumento del livello degli enzimi pancreatici nel siero (amilasi e/o lipasi) al di sopra dei limiti superiori di norma, in assenza di sintomi di tipo pancreatico e senza evidenza di evidente patologia pancreatica [75]).

3.2.7. Enzimi sostitutivi pancreatici

I pazienti che mostravano sintomi di PEI sono stati trattati con terapia enzimatica sostitutiva, allo scopo di ripristinare un normale stato nutritivo e, quindi, una miglior qualità di vita.

Le formulazioni di pancrelipasi attualmente disponibili per la somministrazione orale della terapia enzimatica sostitutiva vengono in genere ottenute dal pancreas porcino e contengono non meno di 24 United States Pharmacopeia (USP) unità di lipasi e 100 USP unità di amilasi e proteasi per mg [76]. Gli enzimi pancreatici contenuti nelle diverse formulazioni, presenti in concentrazioni elevate, sono sensibili alle variazioni di pH, e vengono rapidamente inattivati a valori di pH <4. Pertanto, le formulazioni prive di un rivestimento esterno vengono degradate rapidamente dall'ambiente acido dello stomaco, risultando meno efficaci per trattare il malassorbimento. Le formulazioni di pancrelipasi più recenti sono costituite da un rivestimento esterno formato da polimeri naturali o sintetici caratterizzati da diverse sensibilità al pH e contengono microsfele del diametro compreso tra 1 e 1,4 mm, a rilascio immediato o prolungato. Attualmente sono in commercio tre preparazioni di pancrelipasi, approvate dalla OMS tra il 2009 e il 2010: Creon®, Zenpep®, Pancreaze®.

I pazienti nel nostro studio sono stati trattati con Creon, formulazione di pancrelipasi a lento rilascio, costituita da un rivestimento protettivo contenente minimicrosfere di enzimi pancreatici del diametro di 1 mm [95], indicata per il trattamento dell'IPE secondaria a pancreatite cronica, resezione gastrointestinale e fibrosi cistica [77]. L'efficacia di questa formulazione è stata evidenziata in diversi studi, sia in termini di miglioramento della digestione lipidica, valutata mediante CFA, sia in termini di miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Gli effetti avversi sono sovrapponibili a quelli osservati nei pazienti non trattati [78]. Nell'adulto il Creon dovrebbe essere somministrato ad una dose compresa tra un dosaggio minimo ed uno massimo (40.000-50.000 UI/pasto, 20.000-25.000 UI/pasto leggero), da riaggiustare sulla base delle condizioni del singolo paziente [79].

3.2.8 Qualità di vita (QoL)

Per la valutazione della QOL è stato utilizzato il questionario EORTC QLQ-C30, risultato particolarmente rapido nella compilazione (il tempo medio è di 11 minuti) [80]. L'EORTC QLQ-C30 comprende cinque scale funzionali (inerenti problemi fisici, difficoltà nell'attività quotidiana, disturbi cognitivi, emozionali e sociali), tre scale sintomatologiche (inerenti astenia, nausea e vomito, dolore),

cinque domande inerenti problemi frequentemente lamentati dai pazienti neoplastici (i.e., dispnea, insonnia, perdita d'appetito, costipazione e diarrea), una domanda relativa a quanto la malattia abbia influenzato il benessere economico e infine una scala relativa alla QoL complessiva e allo stato di salute generale. Per le domande sono previste quattro possibili risposte, ciascuna associata ad un punteggio (i.e., no=1, un po'=2, parecchio=3, moltissimo=4) ad eccezione delle due riguardanti la QOL complessiva e lo stato di benessere generale per cui sono previsti sette (da molto scarso=1 a eccellente=7). Punteggi alti nelle scale funzionali indicano una buona capacità di affrontare impegni lavorativi e attività quotidiane, mentre punteggi alti nelle scale sintomatologiche sono indici della presenza di problemi fisici o funzionali.

In figura 19 vengono riportate le 30 domande somministrate ai pazienti.

Nel calcolo del punteggio finale del questionario ciascuna risposta viene convertita in un valore compreso tra 0 e 100. In particolare, i principi su cui si basa la conversione sono 2:

1) Si calcola la media aritmetica dei punteggi delle domande che costituiscono la scala in esame (*raw score*, *RS*):

$$RS = \frac{I_1 + I_2 + \dots + I_n}{n} \quad (2)$$

dove I_1, \dots, I_n rappresentano i punteggi assegnati alle singole domande prese in considerazione per determinare la scala stessa ed n rappresenta il numero complessivo di tali domande.

2) Si utilizza una trasformazione lineare per standardizzare la scala in esame tra 0 e 100 che varia sulla base della scala considerata.

Nel caso di scale funzionali viene impiegata la formula:

$$S_f = \left(1 - \frac{RS - 1}{n}\right) \cdot 100 \quad (3)$$

Mentre nel caso di scale sintomatologiche e per la QoL complessiva vengono impiegate rispettivamente le formule:

$$S_s = \left(\frac{RS - 1}{r}\right) \cdot 100 \quad (4)$$

$$S_{QOL} = \left(\frac{RS - 1}{r}\right) \cdot 100 \quad (5)$$

dove il *range* $r = RS_{max} - RS_{min}$ rappresenta la differenza tra il massimo e il minimo valore possibile assunto da *RS*. La maggior parte dei quesiti ha un

punteggio da 1 a 4 a cui corrisponde un valore di $r = 3$; unica eccezione sono le due domande riguardanti la QOL complessiva che hanno un punteggio da 1 a 7 a cui corrisponde un valore di $r = 6$.

Questionario EORTC QLQ-C30

Con questo questionario vorremmo sapere alcune cose su di Lei e sulla Sua salute. La preghiamo di rispondere a tutte le domande ponendo un cerchio attorno al numero che meglio corrisponde alla Sua risposta. Non esiste una risposta "giusta" o "sbagliata". Le Sue informazioni verranno tenute strettamente riservate.

Per favore scriva solo le iniziali del Suo nome e cognome:

Data di nascita (g, m, a):

Data di oggi (g, m, a):

	No	Un po'	Parecchio	Moltissimo
1. Ha difficoltà nel fare lavori faticosi, come sollevare una borsa della spesa pesante o una valigia?	1	2	3	4
2. Ha difficoltà nel fare una <u>lunga</u> passeggiata?	1	2	3	4
3. Ha difficoltà nel fare una <u>breve</u> passeggiata fuori casa?	1	2	3	4
4. Ha bisogno di stare a letto o su una sedia durante il giorno?	1	2	3	4
5. Ha bisogno di aiuto per mangiare, vestirsi, lavarsi o andare in bagno?	1	2	3	4
Durante gli ultimi sette giorni:				
6. Ha avuto limitazioni nel fare il Suo lavoro o i lavori di casa?	1	2	3	4
7. Ha avuto limitazioni nel praticare i Suoi passatempi-hobby o altre attività di divertimento o svago?	1	2	3	4
8. Le è mancato il fiato?	1	2	3	4

9. Ha avuto dolore?	1	2	3	4
10. Ha avuto bisogno di riposo?	1	2	3	4
11. Ha avuto difficoltà a dormire?	1	2	3	4
12. Si è sentito debole?	1	2	3	4
13. Le è mancato l'appetito?	1	2	3	4
14. Ha avuto un senso di nausea?	1	2	3	4
15. Ha vomitato?	1	2	3	4
16. Ha avuto problemi di stitichezza?	1	2	3	4
17. Ha avuto problemi di diarrea?	1	2	3	4
18. Si è sentito stanco?	1	2	3	4
19. Il dolore ha interferito con le Sue attività quotidiane?	1	2	3	4
20. Ha avuto difficoltà a concentrarsi su cose come leggere giornali o guardare la TV?	1	2	3	4
21. Si è sentito teso?	1	2	3	4
22. Si è preoccupato?	1	2	3	4
23. Si è sentito irritabile?	1	2	3	4
24. Si è sentito depresso?	1	2	3	4
25. Ha difficoltà a ricordare le cose?	1	2	3	4
26. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico hanno interferito con la Sua vita familiare?	1	2	3	4
27. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico hanno interferito	1	2	3	4

con le Sue attività sociali?

28. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico Le hanno causato difficoltà finanziarie?
- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|---|---|---|---|

Per le seguenti domande ponga un cerchio intorno al numero da 1 a 7 che meglio corrisponde alla Sua risposta:

29. Come valterebbe in generale la Sua salute durante gli ultimi sette giorni?

1	2	3	4	5	6	7
Pessima					Ottima	

30. Come valterebbe in generale la Sua qualità di vita durante gli ultimi sette giorni?

1	2	3	4	5	6	7
Pessima					Ottima	

Figura 7. Questionario EORTC QLQ-C30

3.2.9 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versione 20.0 per Macintosh .

I risultati vengono espressi come media \pm 1 errore standard. La normalità della distribuzione dei vari parametri è stata indagata mediante il test di Kolmogorov-Smirnov ad una variabile. Quando necessario, si è proceduto alla trasformazione logaritmica dei risultati per normalizzarne la distribuzione.

Per le variabili distribuite in modo normale abbiamo utilizzato, per valutare se le differenze osservate tra i due gruppi fossero statisticamente significative il test "t" di Student per dati indipendenti. Per variabili qualitative la significatività di una diversa distribuzione è stata indagata con il test chi-quadro o con il test esatto di Fisher. Per valutare la eventuale correlazione tra variabili indipendenti in studio abbiamo utilizzato il test di correlazione di Bravais-Pearson, che permette di definire se e come due variabili, tra loro indipendenti, siano tra loro correlate, ovvero se al modificarsi dell'una segua o meno una variazione (nello stesso senso, *correlazione positiva*, o in senso opposto, *correlazione negativa*) dell'altra. Per valutare la correttezza del modello statistico utilizzato, abbiamo impiegato il coefficiente di determinazione (più comunemente R^2), espresso come quadrato del coefficiente di correlazione. R^2 varia tra 0 e 1: all'avvicinarsi del valore di R^2 all'unità, aumenta la significatività del modello utilizzato. La significatività statistica è stata definita come inferiore allo 0,05.

4. RISULTATI

Sono stati studiati complessivamente 31 pazienti, 15 dei quali (9 femmine,) sottoposti a PG, 16 (6 femmine) a PJ; età media 57,8 ($\pm 2,9$) e 59,9 ($\pm 2,4$) anni.

Nella tabella I sono riportate le diagnosi istologiche all'intervento.

Un diabete era giudicato presente in 11 pazienti, anche se il trattamento insulinico era utilizzato solo in 4. La steatorrea media era di 24,4 ($\pm 2,7$) g/die.

In questi pazienti il volume residuo medio a 8 anni dall'intervento risultava di 30,1 ($\pm 2,4$) ml, a fronte di valori normali, calcolati in pazienti con iperenzimemia cronica asintomatica, di 111,7 ($\pm 3,7$) ml.

Tabella I. Parametri caratterizzanti i pazienti sottoposti ad intervento di DCP.

DERIVAZIONE	PG	PJ
TIPOLOGIA DEL TUMORE		
IPMN	2	5
Ampulloma/Adenok papilla	4	3
Tumore Neuroendocrino		
Adenok duttale pancreatico	3	4
Cistoadenoma sieroso pancreatico	2	1
Cistoadenoma acinario pancreatico	2	1
Tumore cistico papillifero pancreatico	1	0
Pseudotumor infiammatorio pancreatico	1	0
	0	2
FOLLOW-UP (mesi)	79,07	82,25

La figura 8 mostra i valori di steatorrea riscontrati nei due gruppi sotto studio, misurati durante dieta con contenuto fisso di 100 grammi/die di lipidi e durante sospensione sia dei supplementi enzimatici che dei farmaci potenzialmente in grado di influenzare la funzione eso-pancreatica (antispastici, tricyclici, PPI).

Risulta evidente come i valori siano patologici nella maggior parte dei pazienti resecati (steatorrea giornaliera media dei due gruppi 24.4 ± 2.9 g/die)

Il dosaggio dei grassi fecali evidenzia però una differenza statisticamente significativa ($p=0,02$) tra le due popolazioni. I pazienti con PG presentano una steatorrea media quasi doppia dei pazienti con PJ, con 31.5 ± 4.1 g/die, a fronte di valori di 18.2 ± 3.6 g/die rispettivamente.

Sei pazienti con pancreo-digiuno-anastomosi presentano una steatorrea nei limiti di norma (<7 g/die), a fronte di un solo soggetto del gruppo delle pancreo-gastro-anastomosi.

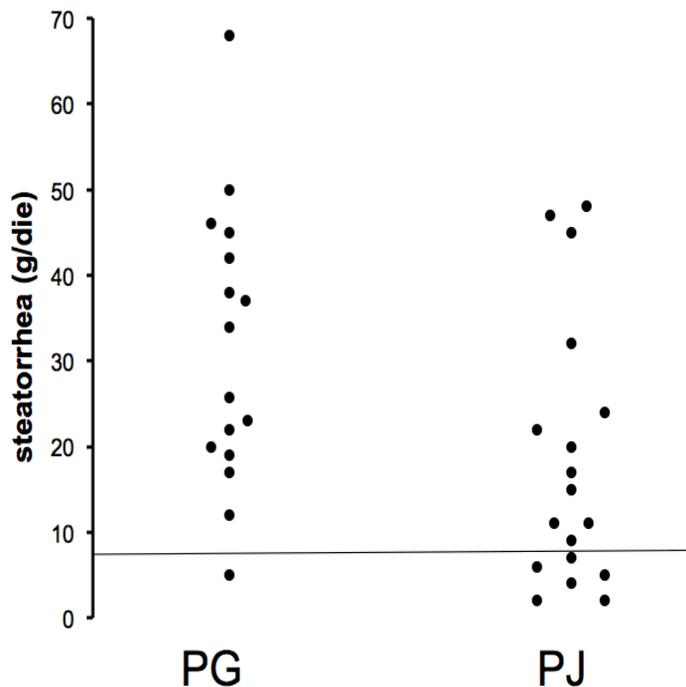


Figura 8. I grassi fecali nei due gruppi di pazienti. Linea orizzontale: valore superiore della norma (7 g/die). La steatorrea è molto maggiore nei pazienti con PG vs i pazienti con PJ ($p=0,02$).

La figura 10 mostra I livelli di amilasi e lipasi pancreatiche in paziente sottoposti a PG e PJ anastomosi. Valori al di sotto della norma sono significativamente più frequenti nelle PG rispetto alle PJ anastomosi (pAMS: 94 % vs 44% rispettivamente, $P=0.003$; lipasi: 81% vs 39%, $p=0.017$). La media dei valori sierici di questi enzimi è severamente condizionata da un singolo outlier, rappresentato da un paziente con stenosi severa dell'anastomosi pancreo-gastrica, marcata dilatazione del dotto pancreatico principale e chiari segni di pancreatite ostruttiva a monte che presenta alti valori di entrambi gli enzimi pancreatici (64 e 128 U/L rispettivamente). Se si esclude dall'analisi questo paziente, la media dei valori di entrambi gli enzimi risulta significativamente più bassa nelle PG rispetto alle PJ anastomosi (pAMS: 7.8 ± 1.2 vs 18.8 ± 3.1 U/L; lipasi 11.9 ± 1.8 vs 24.2 ± 3.3 U/L; $p = 0.003$).

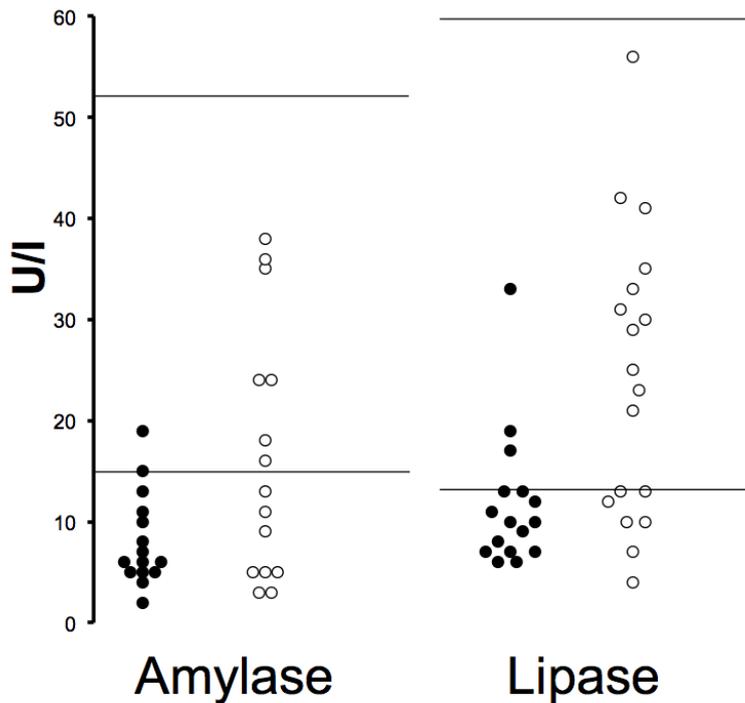


Figura 10. Livelli sierici di amilasi pancreatica e di lipasi nei due gruppi di soggetti. Tale riduzione risulta molto più marcata nel gruppo delle pancreogastroanastomosi ($p=0,003$ per entrambi gli enzimi), nel quale la quasi totalità dei pazienti mostrano tale anomalia. Pallini pieni: PG anastomosi; pallini vuoti: PJ anastomosi.

La figura 11 mostra il volume pancreatico nei pazienti con resezione pancreatica, paragonato a pazienti con iperenzimemia cronica asintomatica (il nostro gruppo di controllo “sano”), o con diverse pancreopatie croniche.

Il valore medio nel nostro gruppo di “controlli” è risultato di 111.7 ± 3.7 ml; il valore più basso riscontrato in questo gruppo è risultato di 51 ml; il valore inferiore della norma, calcolato come media $- 2$ DS, è però risultato di 74.2 ml.

Il volume residuo nei pazienti operati risultava essere di 31.6 ± 2.73 ml con una riduzione media del 70% rispetto ai controlli. Nel gruppo di controllo poi il volume pancreatico era maggiore nei maschi rispetto alle femmine (114.2 ± 5.6 vs 97.5 ± 5.8 ; $p < 0.05$); al contrario dopo la chirurgia non vi era nessuna differenza significativa, probabilmente per il ridotto numero di pazienti presi in esame.

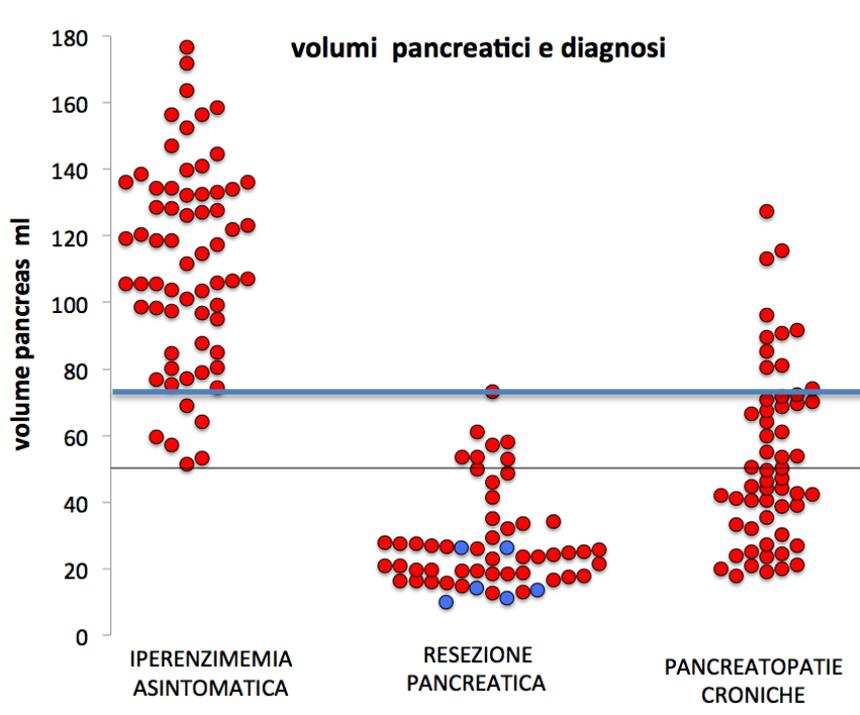


Figura 11. Valori di volume pancreatico nei tre gruppi di pazienti studiati: il gruppo di controllo è costituito dai pazienti affetti da iperenzimemia asintomatica; il secondo gruppo da pazienti sottoposti ad interventi di resezione pancreatica; il terzo infine da pazienti con pancreopatie croniche. La linea orizzontale sottile, inferiore marca il volume più basso osservato nei controlli. La linea più spessa il valore inferiore calcolato nei controlli come media $- 2$ DS (74,2). Chiaramente, nessun paziente con resezione pancreatica ha un volume superiore a questo limite; il volume residuo medio risulta pari a un quinto del valore normale.

La figura 12 mostra il rapporto esistente tra volume pancreatico residuo e steatorrea. Il volume residuo è correlato inversamente con la steatorrea secondo la equazione $y=969.1x^{-1.202}$, $r^2=0.303$, con progressivo aumento della steatorrea alla riduzione del volume pancreatico. In particolare, si osserva una rilevante steatorrea quando il volume residuo scende sotto i 20-25 ml (16% della massa pancreaticata totale). La correlazione è significativa, con $P=0,02$.

Va considerata la comparsa di steatorrea anche molto severa per un volume residuo compreso tra 20 e 30 ml. Dobbiamo però ricordare come parte di questo volume vada ricondotto a una componente infiammatoria o a dotti dilatati, piuttosto che a una componente parenchimale residua.

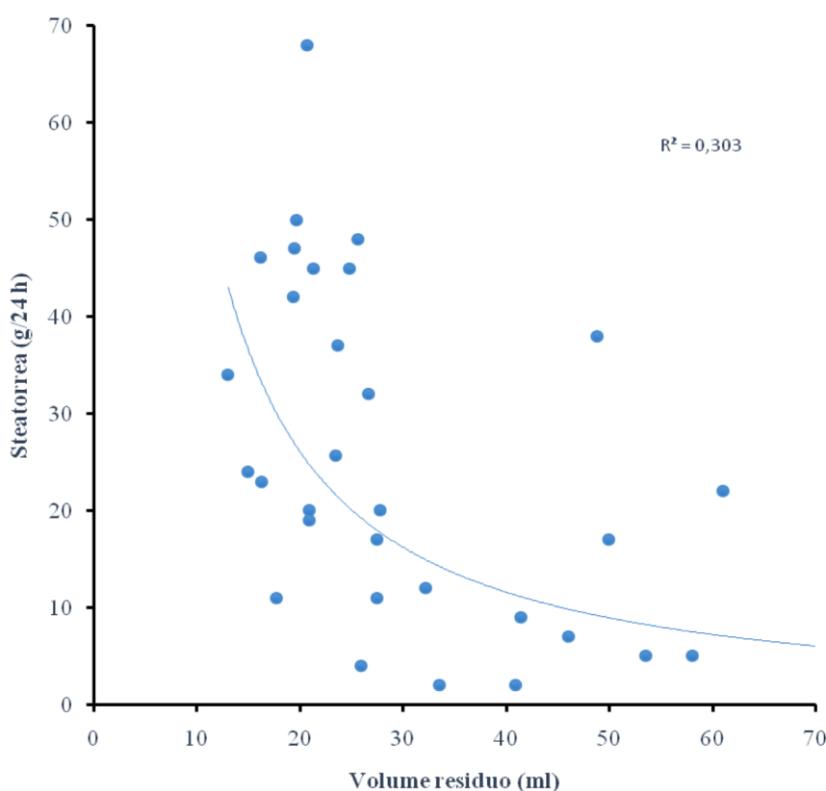


Figura 12. Grafico a dispersione che mostra il rapporto tra volume pancreatico residuo e grado di steatorrea.

La figura 13 mostra il volume pancreatico residuo nei due gruppi di pazienti. Il volume pancreatico residuo era significativamente minore nelle PG rispetto alle PJ anastomosi (26 ± 3.1 vs 36 ± 4.1 mL rispettivamente, $p=0.05$).

Questa differenza non è giustificabile semplicemente sulla base di varianti tecniche dell'intervento, ed è legata verosimilmente ad una progressiva atrofia negli anni del parenchima, in parte per la mancata stimolazione endocrina dal duodeno, in parte per una pancreatite cronica ostruttiva, in parte però anche per l'atrofia del tratto di moncone intragastrico. Ciò rispecchia anche l'impressione clinica, con una impossibilità di evidenziazione endoscopica del "muso di tinca" prodotto dal protrudere del moncone pancreatico nel lume gastrico.

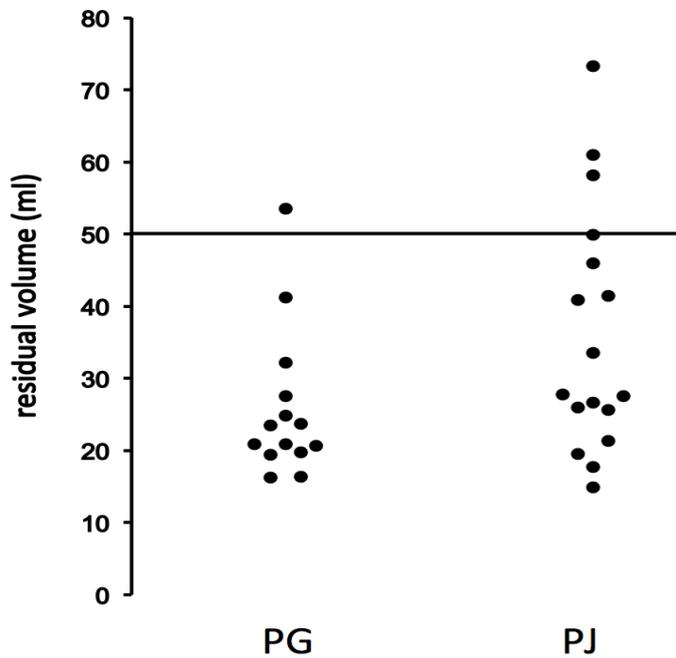


Figura 13. Volume pancreatico residuo in PG e PJ anastomosi

La figura 14 mostra il diametro del dotto pancreatico principale entro i 2 cm dall'anastomosi. I valori non sono normalmente distribuiti e il diametro medio del dotto è chiaramente maggiore nei pazienti sottoposti a PG (PG 4.6 ± 0.92 vs PJ 2.4 ± 0.18 mm; $p=0.04$, t-test dopo trasformazione logaritmica).

Anche escludendo il paziente con massiva dilatazione del dotto (indice di una completa ostruzione dell'anastomosi, con atrofia del dotto residuo), la dilatazione indica segni di pancreatite ostruttiva in due terzi dei pazienti con PG, e solo in una minoranza di paziente con PJ.

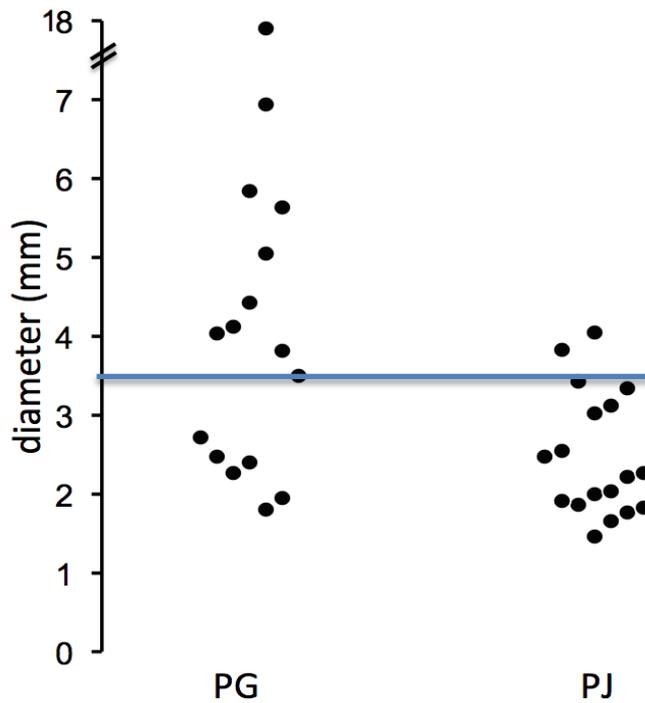


Figura 14. Diametro del dotto pancreatico principale in PG e PJ anastomosi. La linea orizzontale identifica il limite superiore della norma, valutato a livello della coda.

Il grafico successivo ribadisce il legame tra interventi di resezione pancreatica ed insufficienza esocrina, mostrando il rapporto tra volume pancreatico residuo e valori di elastasi fecale-1, ovvero il test diretto di funzione pancreatica attualmente più accreditato. Si può apprezzare un rapporto lineare tra i due dati, con una correlazione statisticamente significativa tra essi ($P=0,002$): all'aumento del volume pancreatico si associa un incremento dei valori di FE-1, a confermare l'assunto che la quantità di enzimi prodotti dal pancreas, anche se idealmente durante una stimolazione massimale di tutte le cellule funzionanti, dovrebbe essere proporzionale alla massa esocrina di pancreas.

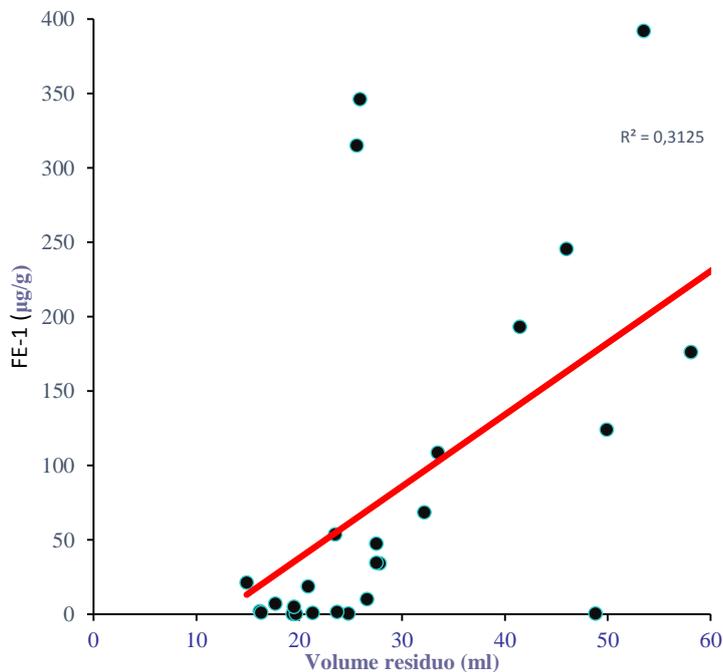


Figura 15. Correlazione lineare positiva tra volume pancreatico residuo ed elastasi fecale-1 ($P=0,002$): ad un progressivo aumento del volume pancreatico si associa un concomitante incremento dei livelli di FE-1.

Nella figura successiva (Fig. 16) sono riportati i valori dei due test di funzione pancreatica esocrina utilizzati; dal nostro studio essi sono apparsi fortemente correlati tra loro, con una significatività addirittura a livello 0,001 ($P=0,008$); ad un aumento della quantità di grassi fecali corrisponde una riduzione dei valori di FE-1.

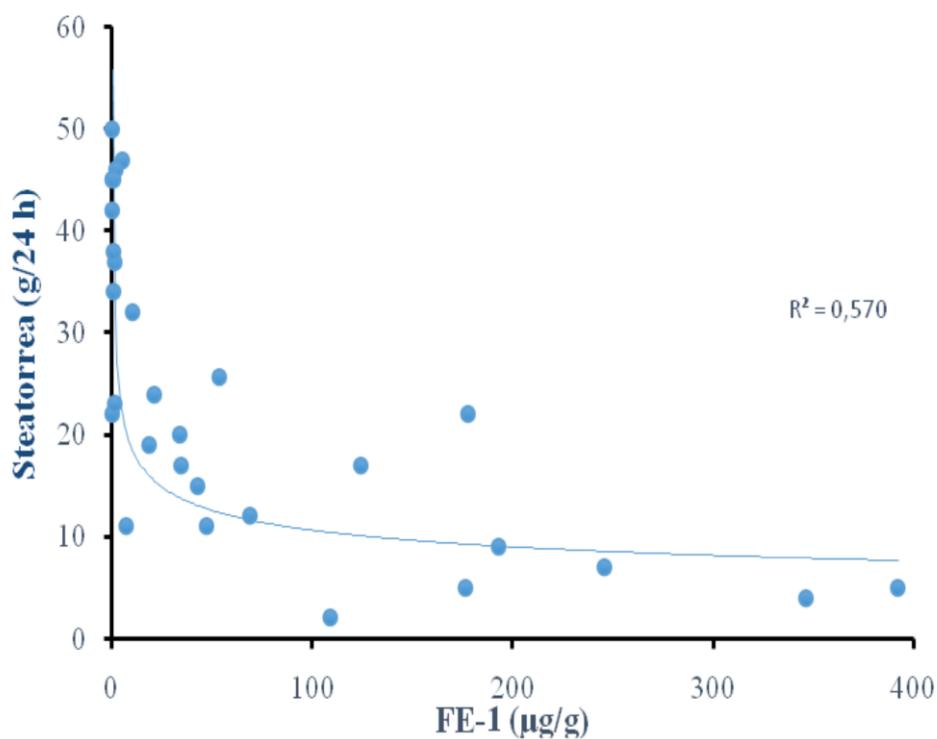


Figura 16. Correlazione tra steatorrea e FE-1: la correlazione tra i due test è fortemente significativa ($R^2=0,57$; $P=0,008$).

La figura 17 mostra invece il rapporto tra volume residuo del pancreas dopo intervento resettivo e funzione endocrina, quantificata con i valori di emoglobina glicata (Hb₁C). I valori dell'emoglobina glicata sono stati analizzati dopo aver eliminato i pazienti con diabete mellito già noto al momento dell'intervento di DCP (due PG, uno PJ). Non è emersa alcuna correlazione tra i due parametri (P=NS).

Solo 2 sui 31 pazienti mostrano valori normali di emoglobina glicosilata, mentre 8 su 31 mostrano valori francamente patologici.

Tutti i pazienti con Hb₁C superiore a 6.5% mostrano una marcata riduzione del volume pancreatico residuo (inferiore a un quarto del valore medio normale), tuttavia anche una forte diminuzione della massa pancreatica residua si dimostra uno scarsissimo fattore predittivo positivo per la presenza di diabete.

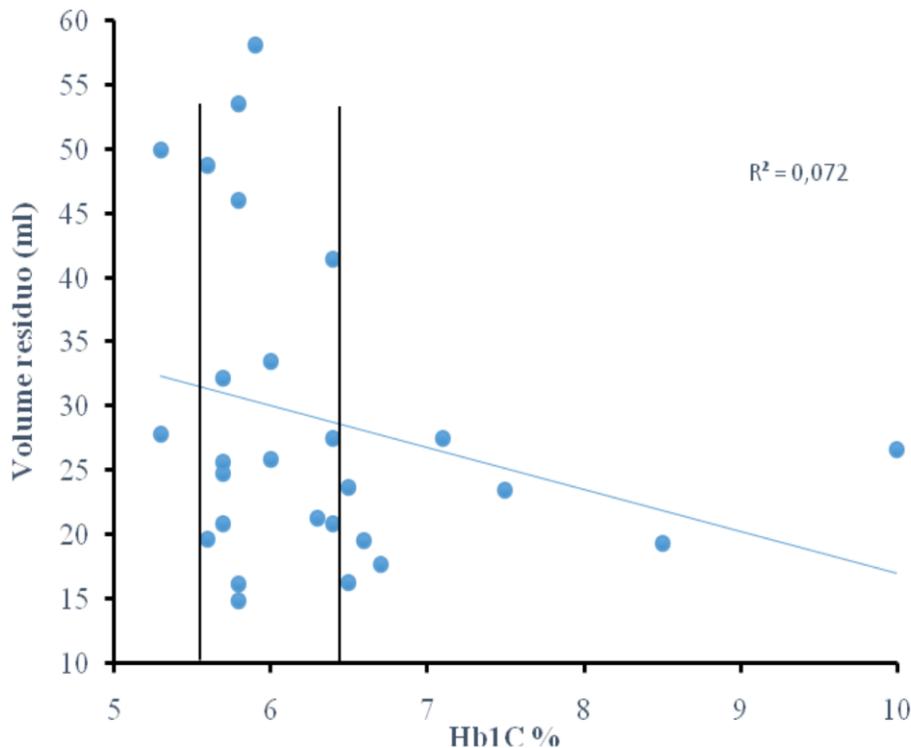


Figura 17. Correlazione tra livelli di emoglobina glicosilata e volume pancreatico residuo. Dal nostro studio non è emersa una correlazione significativa tra i due parametri ($R^2=0,07$). Le due linee verticali mostrano i valori di Hb₁C che delimitano intervallo normale (4 → 5.7%), zona “grigia” (5.7 → 6.4%) e valori indicativi di diabete mal compensato (>6.5%).

In entrambi i gruppi c'è una tendenza allo sviluppo di intolleranza glucidica/diabete, senza alcuna differenza tra PG e PJ (i valori medi erano 6.3 ± 0.2 nelle PG e 6.2 ± 0.2 con $p=0.8$) (figura 19). Lo studio delle glicemia a digiuno ha fornito risultati che concordano con quanto espresso per l'emoglobina glicata (i valori medi di glicemia sono pari a 108.2 ± 7 per le PG e 107.6 ± 4.8 per le PJ con $p=0.9$).

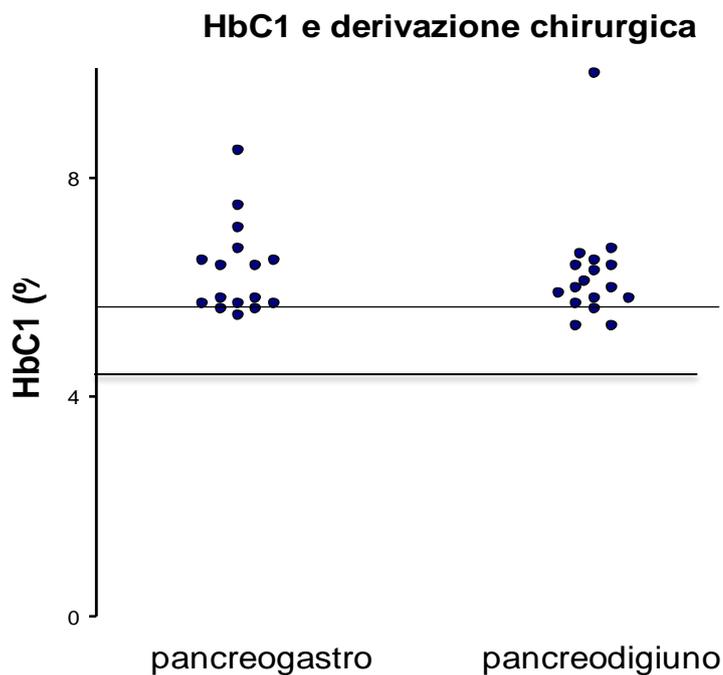


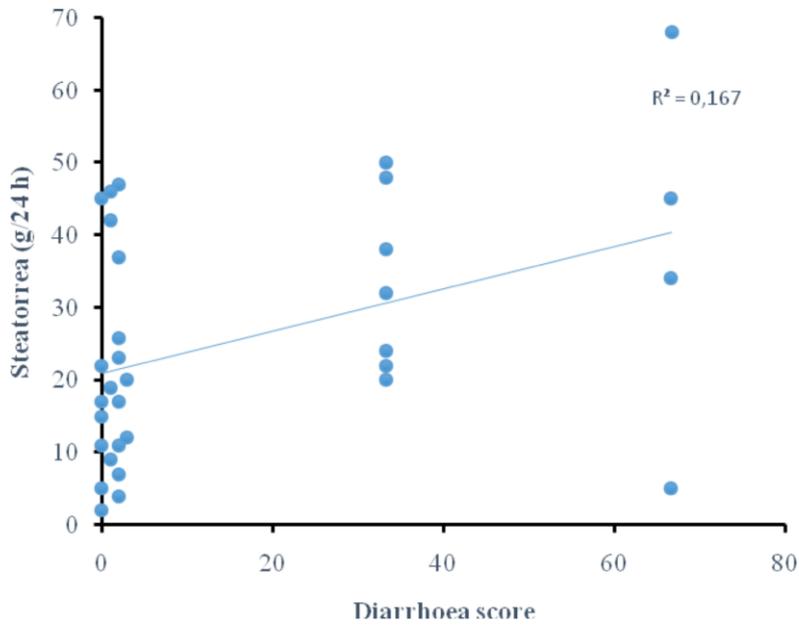
Figura 18. Valori percentuali di emoglobina glicata nei due gruppi. Viene considerata nella norma se compresa tra il 4 e il 5,8% (linee orizzontali). Un valore maggiore a 6,5% consente di per sé di porre diagnosi di diabete. In quasi tutti i pazienti, sia con PG sia con PJ anastomosi tale dosaggio è risultato patologico senza differenza statistica tra i due gruppi ($p=0,8$).

La figura 19A mostra il rapporto da noi trovato tra entità della steatorrea e diarrea, quantificata quale scala sintomatologica.

Dallo studio emerge una relazione lineare, positiva, con una diarrea più severa presente in pazienti con livelli di steatorrea maggiori. Tale correlazione è meglio apprezzabile qualora venga rimosso un singolo paziente “outlier” (figura 19B), con diarrea già ripetutamente giudicata, durante precedenti ricoveri, come di altra causa (diarrea da sali biliari, in paziente affetto da sindrome dell’ansa afferente).

In questo caso la significatività statistica della correlazione si fa molto marcata ($P=0,01$). Dalla figura si può notare come la diarrea sia sempre riferita come rilevante (diarrhoea score ≥ 35) da pazienti con elevati livelli di steatorrea ($\geq 20g/24 h$), tuttavia non tutti i pazienti con steatorrea (indipendentemente dalla severità di quest’ultima) lamentano diarrea.

(A)



(B)

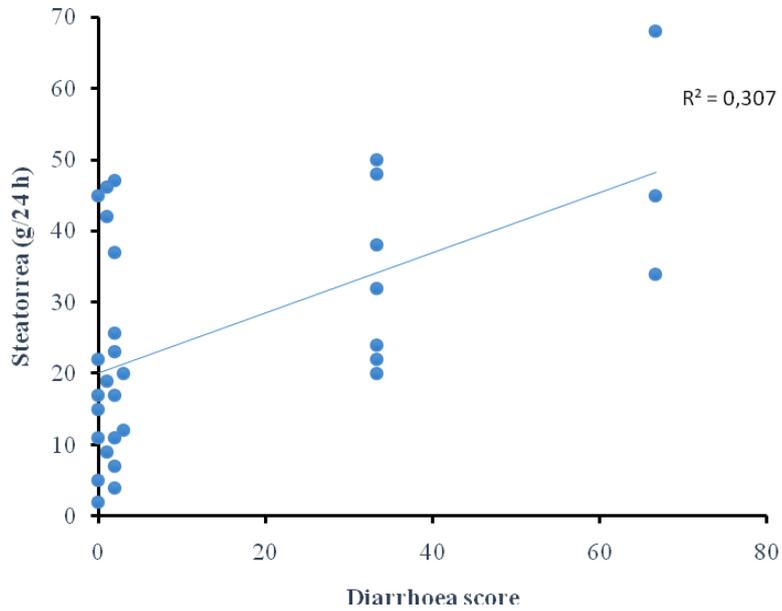


Figura 19. A) Rapporto tra steatorrea e diarrea. Vi è una correlazione lineare positiva tra steatorrea e diarrea: all'aumentare del grado di steatorrea aumenta anche il grado di diarrea lamentato dal paziente. **B)** Stesso grafico nel quale è stato rimosso un paziente con diarrea già chiaramente etichettata come da malassorbimento di sali biliari: la correlazione si fa molto più elevata ($R^2=0,3$; $P=0,012$).

I tre grafici successivi mostrano invece la relazione, emersa dal nostro studio, tra steatorrea e segni di malassorbimento.

La steatorrea è stata rapportata a: differenza nel BMI dei pazienti prima e dopo l'intervento (figura 20), livelli di vitamina D (figura 21 A e B) e infine livelli di prealbumina (figura 22). Vi è assenza di significatività statistica per tutte e tre le correlazioni esaminate (P=NS).

Per quanto riguarda il rapporto (non) esistente tra livelli di steatorrea e variazioni del BMI, va subito rilevato come non vi siano differenze tra i valori di BMI pre e post-intervento, con oscillazioni sostanzialmente distribuite attorno al valore nullo. In pratica, dopo il calo ponderale osservato prima dell'operazione nel periodo compreso tra insorgenza dei sintomi ed operazione, non si è avuta, dopo l'intervento, alcuna ulteriore variazione ponderale, ne' in direzione di un recupero, ne' di un ulteriore calo.

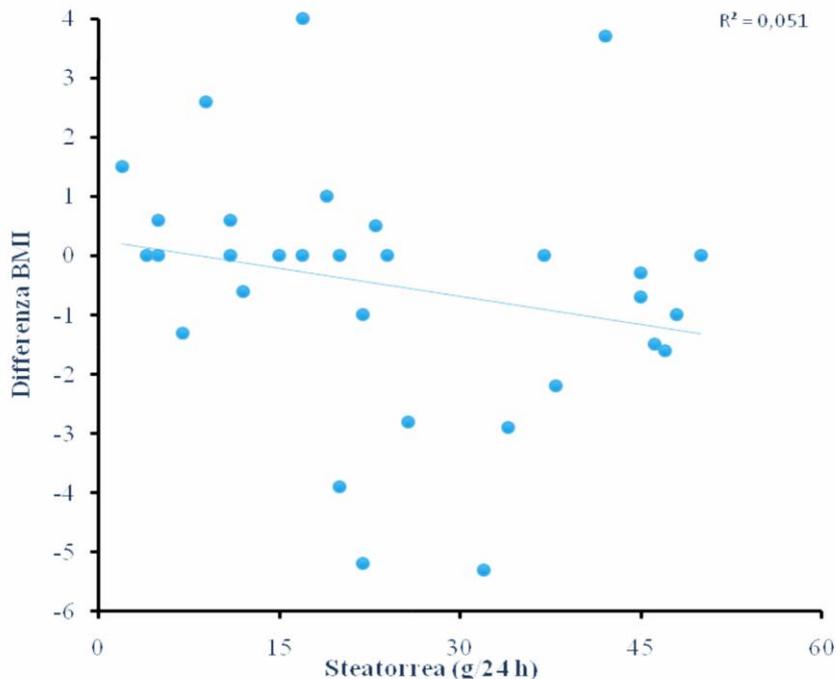


Figura 20. Rapporto tra grado di steatorrea e la variazione del BMI nei pazienti sottoposti ad intervento di DCP; non emerge alcuna correlazione tra i due parametri ($R^2=0,05$; NS).

Anche la mancanza di una qualsiasi correlazione tra livelli di vitamina D e steatorrea va commentata: la quasi totalità dei pazienti studiati (28 su 31) presentava livelli di vitamina D inferiori alla normalità (30-100 ng/ml), indipendentemente dal grado di steatorrea riscontrato.

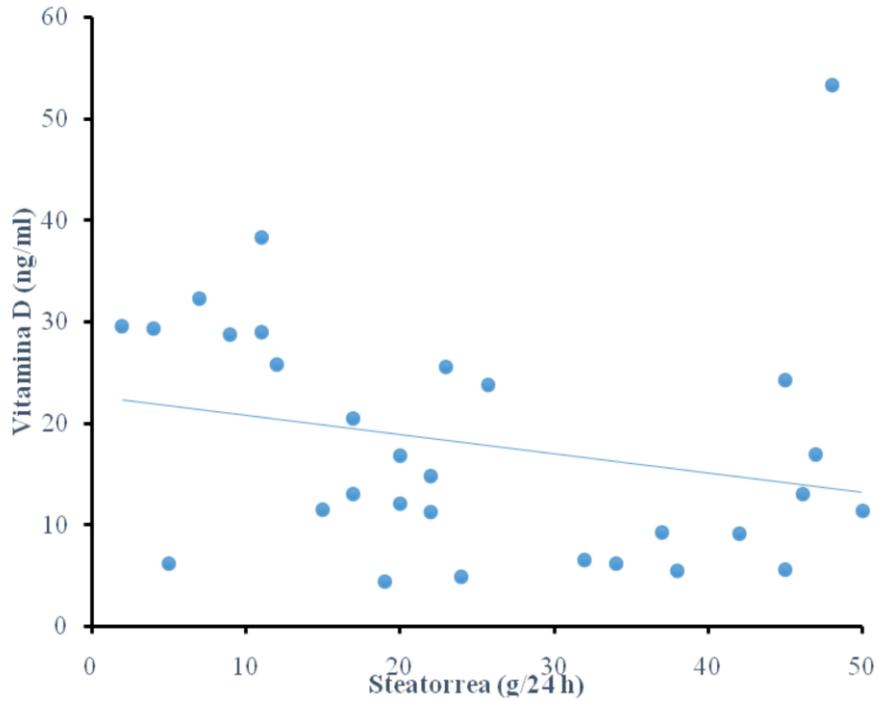
La figura mostra nel totale dei pazienti un'assenza di correlazione tra vitamina D e steatorrea ($R^2=0,05$; P: NS), legata però in gran parte all'effetto della presenza di un singolo outlier, che presenta grave steatorrea e valori del tutto normali di vitamina D. Con la sua sola esclusione, il valore di R^2 cresce immediatamente a 0,26, con elevato grado di significatività ($P=0,005$), a confermare il rapporto esistente tra steatorrea e vitamina D sierica. Va considerato dall'analisi della figura come una steatorrea assente o lieve (< 15g/die) sia associata a valori di vitamina D ancora sostanzialmente adeguati (sui 30 ng/ml). Al contrario, una steatorrea appena sopra tale limite (15 g/die) si associa a livelli di vitamina D costantemente e stabilmente bassi.

Considerando come punto di separazione per la vitamina D sierica il valore di 20 ng/ml e per la steatorrea un valore di 15 g/die, esiste una elevata buona correlazione tra i dati ($\text{Chi}^2=0,005$), ovvero, come si può apprezzare nella tabella II, l'88% dei pazienti con steatorrea severa (16 su 18) presenta livelli di vitamina D molto bassi, invece il 64% dei pazienti con steatorrea lieve (7 su 11) ha ancora livelli di vitamina D discreti.

Tabella II . Tavola di contingenza tra vitamina D e steatorrea

		steatorrea		Totale
		<15	>15	
Vit D	<20 ng/ml	2	16	18
	>20 ng/ml	7	4	11
Totale		9	20	29

(A)



(B)

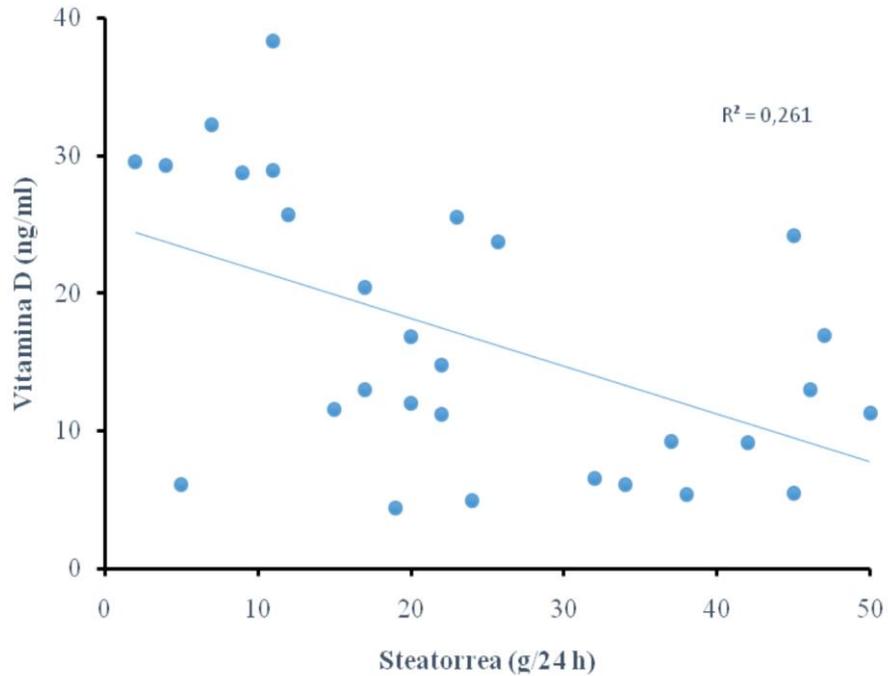


Figura 21. Confronto tra livelli di steatorrea e livelli di Vitamina D. **A)** Non vi è correlazione significativa tra le due variabili. **B)** Lo stesso grafico, dopo la rimozione di un singolo paziente outlier, mostra una correlazione statisticamente significativa tra i due dati ($P=0,005$), indicando come, gradi più severi di steatorrea siano associati a livelli minori di vitamina D.

La prealbumina è stata da noi utilizzata quale indice dello stato nutrizionale dei pazienti. La stragrande maggioranza dei pazienti presenta valori assolutamente normali (compresi nel range tra 0,2-0,3 g/L), indipendentemente dal grado di steatorrea. Anche in quei pochi (5 su 31) con livelli di prealbumina al di sotto del range di normalità, a parte presentare ancora valori discreti ($>$ di 0,15 g/L) tali da non permetterci di classificarli come malnutriti, l'entità della steatorrea non è affatto correlata.

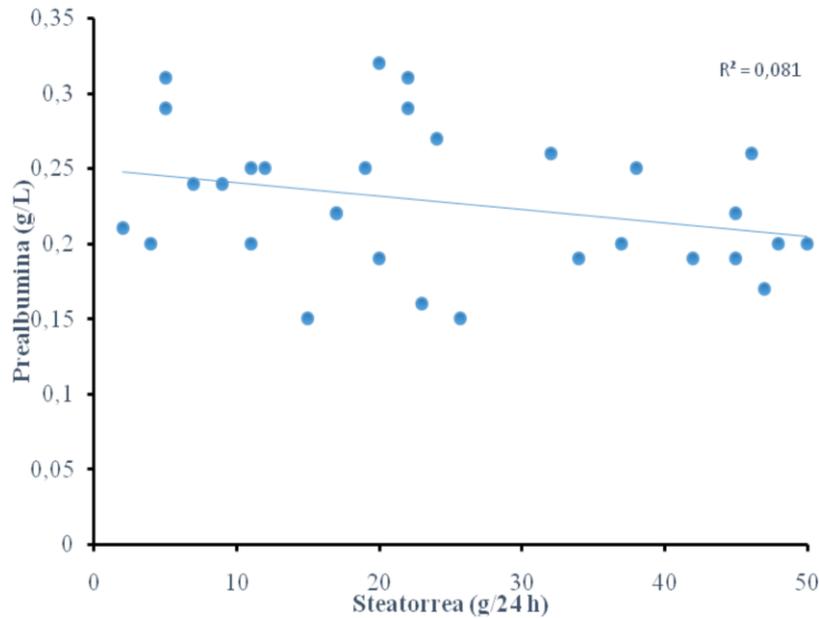


Figura 22. Relazione tra steatorrea e livelli di prealbumina. Neppure in questo caso dallo studio è emersa una correlazione statisticamente significativa tra le variabili in esame.

È stato successivamente esaminato il razionale nella prescrizione di enzimi pancreatici sostitutivi (Creon, nel nostro studio) nei pazienti operati di DCP. Stando alle linee guida il dosaggio di pancreolipasi dovrebbe essere compreso tra un dosaggio minimo e uno massimo (40.000 -50.000 UI/pasto principale, 20.000-25.000 UI/snack-pasto leggero) [32]. Per valutare l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva somministrata ai pazienti sono stati esaminati i rapporti tra la dosi di Creon (in UI) e sintomi di malassorbimento. Le figure 23 e 24 mostrano queste relazioni.

Nello specifico la figura 23 mostra la relazione tra dose di Creon somministrata e diarrea lamentata dai pazienti: la scarsa correlazione ($R^2=0,08$) è comunque significativa ($P=0,02$), a dimostrazione di come dosi più basse di Creon siano riscontrate in quei pazienti con score di diarrea più elevati.

La figura 24 rapporta la terapia con Creon alla steatorrea, in quest'ultimo caso si assiste ad una correlazione positiva tra i due dati (dosi maggiori di Creon sono somministrate nei pazienti con gravità di steatorrea maggiori), tuttavia questa correlazione non è così forte come ci si aspetterebbe ($R^2=0,19$), dalla figura si può infatti apprezzare un'ampia dispersione dei valori rispetto alla linea di correlazione calcolata.

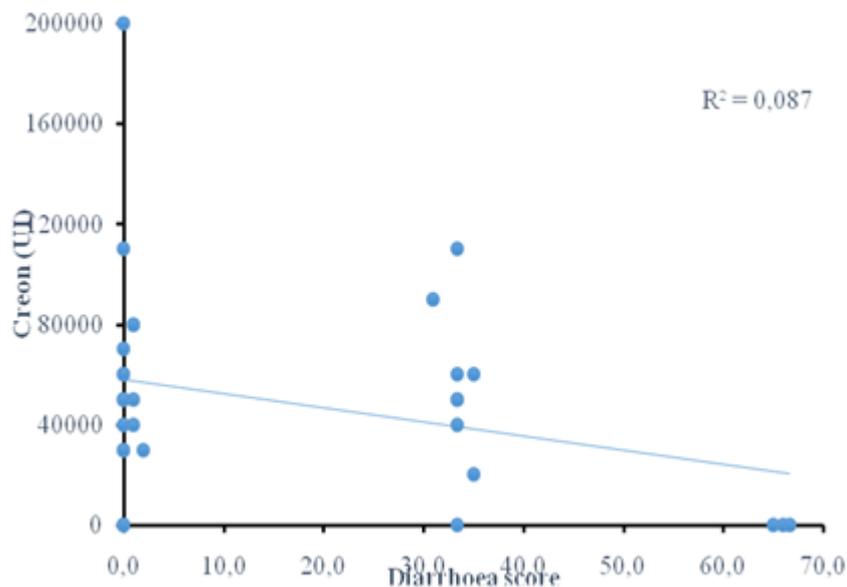


Figura 23. Grafico a dispersione che analizza la correlazione tra dose di Creon somministrata ai pazienti e gravità della diarrea da essi lamentata. Debole correlazione negativa (score di diarrea più elevati sono associati a dosi di Creon minori) tra le due variabili ($P=0,02$).

L'ultimo obiettivo del nostro studio è stato quello di esaminare la qualità di vita nei nostri pazienti operati, confrontandola anche con una popolazione di controllo, e cosa maggiormente vada ad influire sulla loro qualità di vita (- QoL - studiata attraverso score validati a livello internazionale: questionario EORTC QLQ-C30).

Nell'analisi dei parametri che riflettevano la qualità di vita o nell'analisi delle scale sintomatologiche non è stata riscontrata nessuna differenza tra i due tipi di anastomosi (fig. 25 e 26). Non abbiamo riscontrato inoltre alcuna differenza nel paragone tra i nostri pazienti operati e una popolazione di riferimento. Infatti in 6 su 8 scale sintomatologiche il valore medio risultava essere 0, a suggerire una quasi completa assenza di sintomi nei nostri paziente operati.

Per chiarire quali tra gli scores sintomatologici influenzino la QoL, questa è stata correlata con diarrea, dolore, e steatorrea. La correlazione è mostrata nelle figure 27, 28 e 29. Dal nostro studio emerge come diarrea e dolore influenzino la qualità di vita, mentre nessuna correlazione è stata, invece, riscontrata tra QoL e steatorrea.

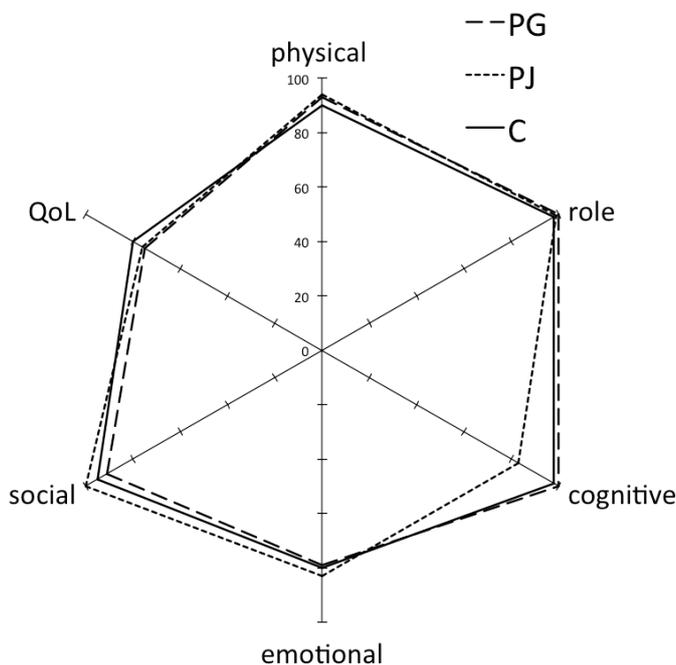


Figura 25. Grafico radar dei parametri utilizzati per quantificare la qualità di vita. I valori medi sono riportati su una scala da 0-100. Come controlli abbiamo mostrato I risultati di una vasta serie di pazienti ambulatoriali (ref 31). Nessuna differenza significativa è stata riscontrata tra i due cruppi di pazienti operati nè tra pazienti operati e controlli sani.

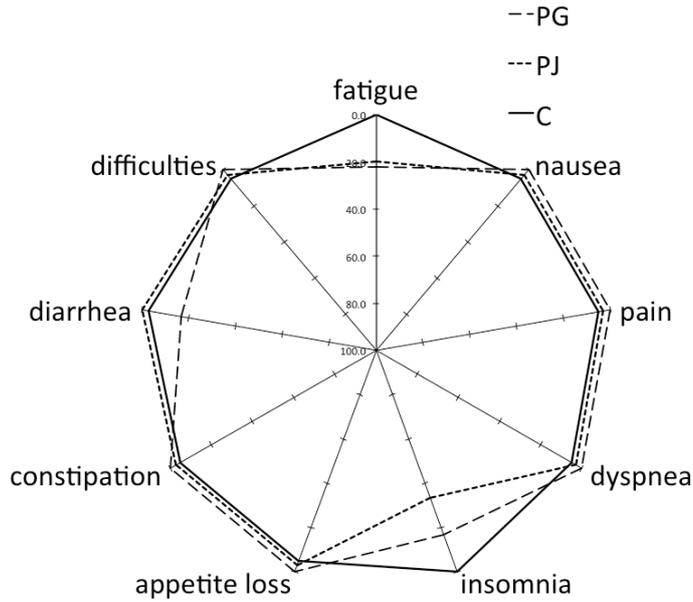


Figura 26. Grafico radar delle scale sintomatologiche. Dal momento che questi dati sono stati ottenuti soltanto da un ridotto numero di pazienti, non risultano distribuiti normalmente. Per questo motivo è riportata la mediano e non la media. Anche qui si conferma l'assenza di una differenza statisticamente significativa tra PG e PJ anastomosi e tra operati e controlli sani.

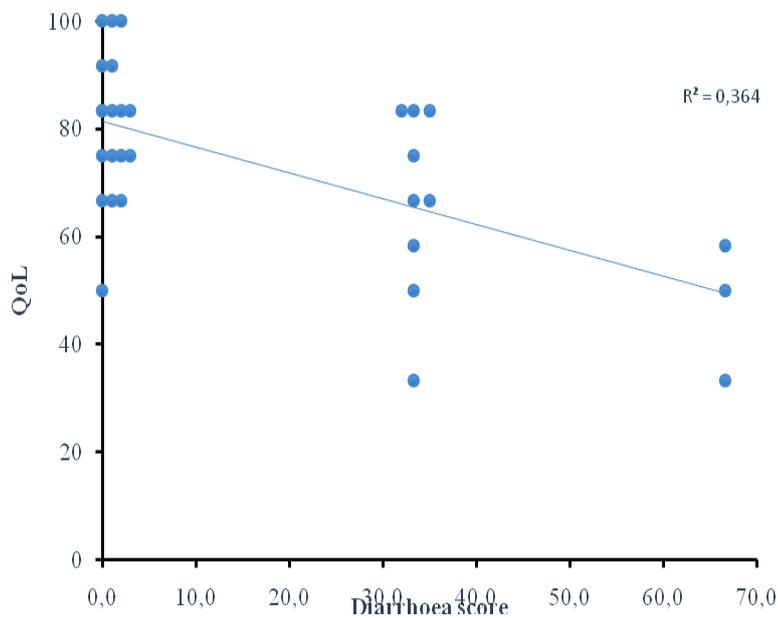


Figura 27. Correlazione tra qualità di vita e diarrea. Vi è una correlazione negativa tra le due variabili, all'aumentare della gravità della diarrea la QoL si riduce. La diarrea è un'importante marker di qualità di vita nei pazienti operati di DCP ($P=0,01$).

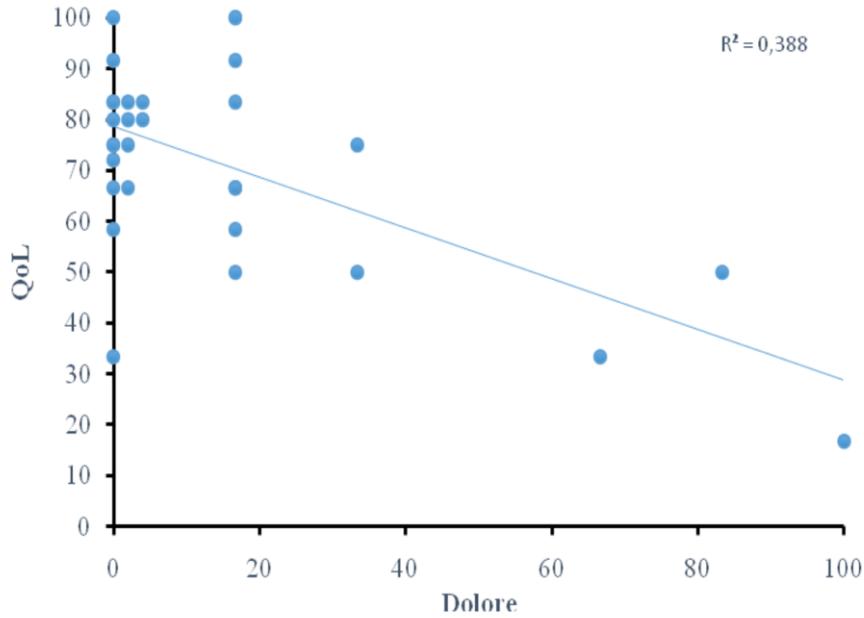


Figura 28. Relazione tra qualità di vita e dolore nei pazienti operati di DCP. Vi è una forte correlazione negativa tra i due parametri: all' aumentare del dolore la QoL si riduce ($P=0,001$).

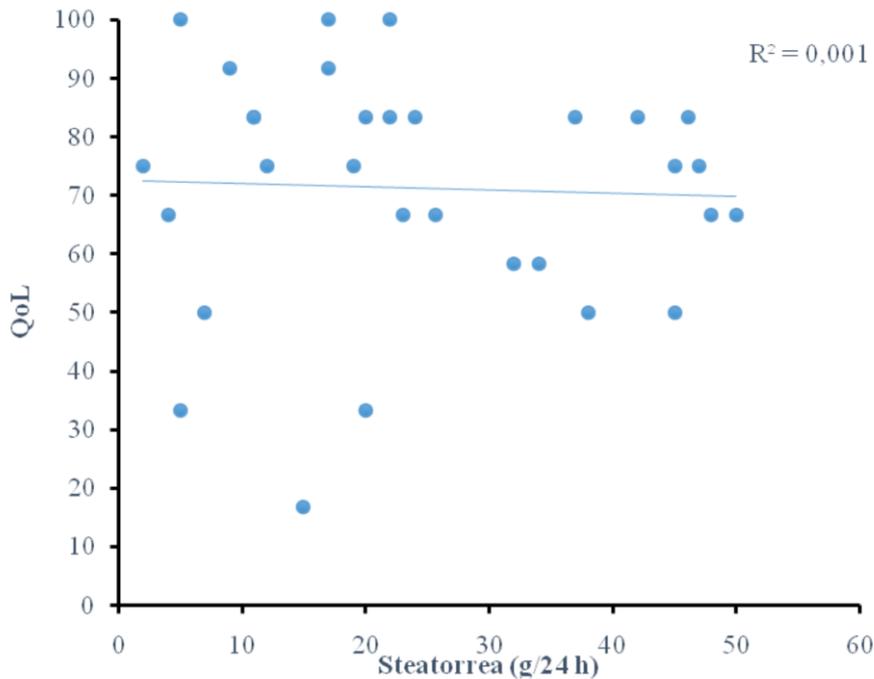


Figura 29. Rapporto tra steatorrea e qualità di vita post-intervento di DCP. Non vi è correlazione tra le due variabili esaminate: la steatorrea (peraltro misurata durante sospensione della terapia sostitutiva enzimatica) non influisce sulla qualità di vita, neppure nei casi più gravi ($R^2=0,002$; $P=NS$).

5. DISCUSSIONE

La duodenocefalopancreasectomia, qualora possibile, resta ad oggi il trattamento di scelta per pazienti affetti da neoplasia cefalopancreatica.

Si tratta di un intervento chirurgico complesso che comporta un tasso rilevante di morbidità e mortalità. L'anastomosi del moncone pancreatico al tratto digestivo rappresenta uno dei passaggi più critici e ricchi di complicanze, nonostante recenti pubblicazioni da centri chirurgici di riferimento per patologie pancreatiche riportino un tasso di incidenza di fistola pancreatica del 14-24% [81,82]. L'anastomosi del moncone pancreatico con la parete posteriore dello stomaco risulta tecnicamente più facile rispetto all'anastomosi pancreo-digiunale e, secondo molti studi, gravata da un minor tasso complicanze nel breve termine [84].

Il nostro studio si è proposto lo scopo di indagare in maniera approfondita nel lungo termine quali modifiche (cliniche, laboratoristiche e terapeutiche) conseguano all'intervento di DCP oltre a paragonare le due tipologie di anastomosi in termini di insufficienza pancreatica esocrina. Si tratta di uno dei pochi studi in letteratura che abbia seguito il paziente operato di resezione pancreatica in un periodo di tempo così lungo (il follow-up dei pazienti è stato di almeno 6 anni), in un gruppo di pazienti *disease-free* richiamati specificamente per lo studio, e non presentatisi in caso di problemi intercorrenti.

Quest'ultimo concetto è molto importante poiché permette di non concentrarsi unicamente sul dato sopravvivenza nei pazienti pancreo-resecati, che resta comunque il primo tra gli outcome prefissati dal medico di fronte ad un paziente con neoplasia, ma di prendere in considerazione anche altri dati.

Il limite di questo studio è quello di essere stato condotto su un campione di pazienti piuttosto limitato (31 pazienti). Questa limitazione non è tanto legata alla difficoltà nell'arruolamento dei soggetti, considerando che presso il Centro del Pancreas dell'Azienda Universitaria Ospedaliera Integrata di Verona vengano eseguite ogni anno più di 200 interventi di duodenopancreasectomia (il numero più alto in Italia, e ben secondo a livello mondiale). La difficoltà è stata legata piuttosto alla decisione di arruolare per lo studio solo i pazienti che fossero entrati in uno studio controllato di confronto di PG vs PJ anastomosi, eseguito una decina di anni fa, decisione questa presa con lo scopo di minimizzare "bias" di selezione, per i quali pazienti con diverso rischio operatorio o con diverse difficoltà tecniche all'intervento potessero essere sistematicamente ammessi ad un tipo di trattamento piuttosto che all'altro.

Il numero dei pazienti arruolabili per questo studio a lungo termine è stato poi marcatamente ridotto sia per la sopravvivenza a lungo termine prevedibilmente

bassa in pazienti con patologie neoplastiche pancreatiche (anche con quelle di malignità borderline), sia, paradossalmente, per l'afferenza nazionale del Centro, tale da rendere più complesso l'arrivo di pazienti per lo studio da zone remote, in fasi di stazionarietà di malattia. La stessa non routinarietà degli esami condotti (i test per la valutazione della steatorrea e dell'elastasi fecale sono esami impegnativi, che non vengono abitualmente condotti nei pazienti operati di DCP), ha imposto un ricovero programmato ad hoc per tutti i pazienti.

Nonostante questa limitazione nella numerosità, sono emersi risultati molto importanti.

Il primo di tali risultati è stata la conferma dell'attendibilità del test dell'elastasi-1 nelle feci per valutare la funzione residua del pancreas. Questo dato deriva da una serie di considerazioni.

La prima sta nella valutazione della funzione pancreatica esocrina residua, valutata mediante test diretti e indiretti, risultata in accordo con quanto (molto poco per la verità) già presente in letteratura. Dobbiamo rilevare come i tests siano classificabili come diretti (quando misurano sostanze di produzione pancreatica, quali enzimi, a loro volta misurabili nel succo pancreatico puro, o nel lume duodenale o nelle feci) o indiretti (il risultato dell'azione degli enzimi su altri parametri, quali l'assorbimento di lipidi o protidi, misurabili nel siero, nelle feci o nell'aria espirata). I tests diretti traggono la loro ragion d'essere nell'assunto (mai sinora dimostrato, per lo meno per il pancreas) che la quantità di enzimi pancreatici prodotta sia in qualche modo proporzionale al numero di cellule pancreatiche residue.

Quanto sinora disponibile era il rapporto tra tests diretti (utilizzabili a fini diagnostici) e tests indiretti (utili per monitorizzare la necessità e l'efficacia delle terapie instaurate). Il lavoro principale in tal senso è quello di Di Magno del 1973 [15], di paragone tra output duodenale di lipasi dopo stimolazione ormonale massimale e steatorrea, nel quale una steatorrea significativa insorgeva quando l'output enzimatico fosse ridotto almeno del 90% rispetto al valore di volontari sani. Anche nei nostri pazienti (nei quali l'insufficienza esocrina è causata non dalla pancreatite ma dalla resezione chirurgica) la curva di correlazione è molto simile. La dispersione dei valori attorno a questa retta è più ampia, come facilmente anticipabile considerando anzitutto come l'enzima sia misurato in un minimo campione fecale, poco rappresentativo della vera concentrazione media (viene studiata la concentrazione in 100 mg dei 100-500 grammi di feci prodotte da persone con insufficienza pancreatica esocrina). In secondo luogo, la stimolazione del pancreas da parte del cibo è solo il 30% del massimale, ottenibile con iniezione endovena di ormoni digestivi quali *secretina/CCK* o

secretina/ceruleina.e quindi l'assunto basilare è meno stringente. Va però stressato come in pazienti operati esistano molte potenziali cause di maldigestione, oltre al ridotto volume di pancreas funzionante.

Con questo studio abbiamo confermato, a nostra conoscenza per la prima volta, l'assunto che i tests diretti di funzione pancreatico sono direttamente correlati con il volume pancreatico residuo. Con la risonanza è stati infatti possibile innanzitutto calcolare con buona riproducibilità il volume del pancreas residuo, con una correlazione interosservatore $R = 0.82$.

Il volume pancreatico residuo così calcolato si è poi dimostrato ben correlato con i valori di elastasi-1 nelle feci. La concordanza è ancora più importante se si considera che nel nostro studio la misura del volume pancreatico residuo non tiene conto esclusivamente della parte esocrina, ma del pancreas in toto (con un volume complessivo che comprende anche componente endocrina, fibrosa, albero duttale e cellule infiammatorie), ottenendo una certa sovrastima del volume residuo (il volume "critico", oltre il quale compariva steatorrea, nel nostro studio era attorno al 16% della massa pancreatica normale).

Dallo studio di paragone tra i due tipi di anastomosi pancreo-digestiva, è emerso come fosse presente una steatorrea significativa anche in pazienti con livelli di FE-1 anche solo moderatamente ridotti. Questi risultati non apparivano pertanto completamente in linea con il noto lavoro di Di Magno e ci confermano che nei pazienti operati l'FE-1 presenti dei limiti diagnostici. Da un lato, infatti, l'FE-1 è normale solo in 1/5 dei pazienti a causa di una riduzione del volume pancreatico, dall'altro, la steatorrea sembra essere presente anche in pazienti con FE-1 normale o solo moderatamente ridotta per una serie di motivi che vanno dalla riduzione del volume pancreatico residuo, all'anomala/ridotta secrezione biliare per l'assenza della stimolazione ormonale duodenale.

Dal paragone tra i due tipi di anastomosi, i nostri dati mostrano un malassorbimento più severo dopo PG anastomosi (fig. 8-9-10). Questo potrebbe essere dovuto alla secrezione di enzimi pancreatici all'interno dello stomaco, in un ambiente acido, con conseguente loro irreversibile inattivazione. Questo meccanismo può essere ancora rafforzato se consideriamo che la persistenza di un danneggiamento cronico a carico del pancreas potrebbe portare ad una ridotta secrezione di bicarbonati intragastrici, con peggioramento dell'acidificazione gastrica.

Dobbiamo però sottolineare come si instauri anche una importante atrofia del parenchima pancreatico residuo. Pur ammettendo che la porzione cefalica rappresenti solo il 30-40% del volume totale dell'organo, il volume residuo da noi misurato rappresenta solo il 20-30% di quello misurato nel nostro gruppo di

controllo. E' solo speculativa la spiegazione di questo dato, che potrebbe essere legata alla mancata stimolazione da parte del duodeno, o all'ostacolato svuotamento duttale (lo sbocco in stomaco del moncone pancreatico residuo spesso non è neppure identificabile endoscopicamente).

Qualche sorpresa ha accompagnato la misurazione dell'emoglobina glicosilata, utilizzata come indice di funzionalità endocrina residua del pancreas: non si è visto alcun rapporto tra il volume pancreatico residuo e i valori di Hb_{1c}. Abbiamo tentato di dare una spiegazione a questa scarsa correlazione formulando due ipotesi: da un lato l'assenza di correlazione potrebbe essere legata al fatto che, come noto dalla letteratura, la maggior parte delle cellule a funzione endocrina si localizzano a livello della coda del pancreas [5]; d'altro canto potrebbe essere legata, più verosimilmente, al fatto che i pazienti già affetti da diabete, al momento della raccolta dati erano già in trattamento insulinico (che, chiaramente, permetteva un adeguato compenso del diabete e regolarizzava pertanto i valori di emoglobina glicosilata). Nello studio di paragone abbiamo analizzato i valori dell'emoglobina glicata dopo aver eliminato i pazienti con diabete mellito già noto al momento dell'intervento di DCP (due PG, uno PJ).

In entrambi i gruppi c'è una tendenza allo sviluppo di intolleranza glucidica/diabete, senza alcuna differenza tra PG e PJ (i valori medi erano 6.3 ± 0.2 nelle PG e 6.2 ± 0.2 con $p=0.8$).

È altresì abbastanza sorprendente il rapporto, da noi trovato, tra diarrea e steatorrea: essendo la steatorrea un indice di malassorbimento, ci si aspetterebbe di trovare una forte correlazione positiva tra questi due sintomi, invece tale correlazione, pur sussistendo, non è così forte (vedi figura 19).

Questo rilievo potrebbe essere dovuto ad un bias di tipo analitico, dal momento che, in questo studio, il sintomo diarrea è stato indagato attraverso un'unica domanda all'interno del questionario EORTC QLQ-C30, che per di più valuta esclusivamente la storia del paziente durante gli ultimi sette giorni. Va anche valutato come in questi pazienti, che hanno ormai recuperato un buono stato complessivo di benessere, un questionario proposto per pazienti neoplastici possa presentare un effetto "di soffitto" (ceiling effect) per la qualità di vita (tutti i pazienti raggiungono un punteggio massimale, che non consente pertanto di valutare ulteriori incrementi), o, specularmente, un "effetto di pavimento" (floor effect) per le scale sintomatologiche (i pazienti non si riconoscono neppure nelle quantificazioni più favorevoli delle scale proposte). Da questa nostra osservazione consegue come l'instaurazione di una terapia basata esclusivamente sul riscontro di diarrea porterebbe ad un sotto-trattamento di molti pazienti, perché se è vero

che, da un lato, qualora la diarrea venga lamentata, la steatorrea sia sempre presente, dall'altro è vero anche come, in una larga fetta della popolazione in studio (17 pazienti su 31), vi sia assenza di diarrea nonostante la steatorrea (anche importante).

E' però estremamente stimolante anche quanto emerso da esami manometrici del tratto di digiuno utilizzato quale ansa efferente in questi soggetti, che hanno mostrato treni d'onde a digiuno della fase III del complesso mioelettrico migrante con un intervallo di soli 30 minuti invece di 90-120 minuti. Queste onde sono note per indurre un rapido passaggio fino al cieco del cibo, a velocità non compatibile con l'assorbimento di alimenti o del contenuto idro-elettrolitico, e quindi per causare diarrea (figura 30).

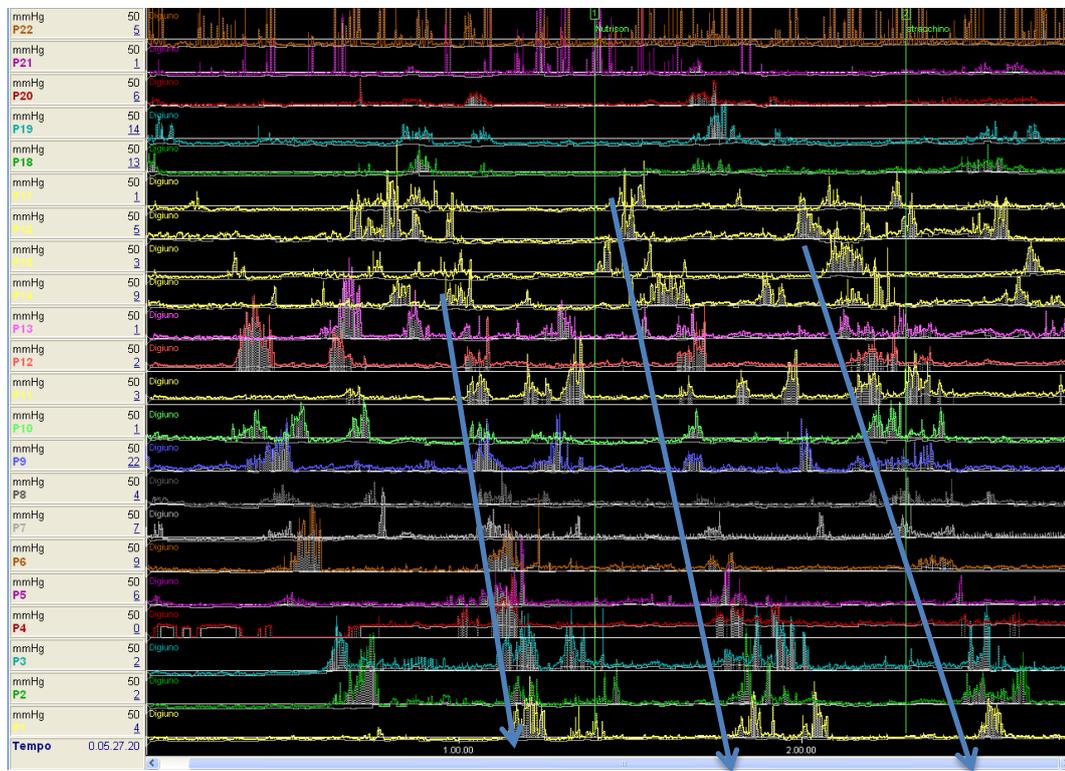


Figura 30. frequentissimi treni d'onde (fase III del complesso mioelettrico migrante) di un soggetto dapprima a digiuno, ma persistenti poi dopo infusione di 100 ml di Nutrison in digiuno).

Dal nostro studio è inoltre emerso come l'insufficienza esocrina pancreatica sia correlata ad una riduzione dei livelli di vitamina D e, se andiamo a paragonare i due tipo di anastomosi, vediamo come tale riduzione sia maggiore nei pazienti sottoposti a PG rispetto alle PJ anastomosi.

Questo dato, seppur in accordo con la letteratura [83], alimenta qualche perplessità. La vitamina D non richiede un'idrolisi da parte della lipasi per l'assorbimento, e non richiede necessariamente la presenza di acidi biliari per l'assorbimento, che pare avvenire per diffusione passiva attraverso il lume digiunale. Anche se viene assorbita di solito a livello duodenale, questo potrebbe essere legato all'assorbimento di lipidi che avviene a tale livello, con formazione di un gradiente di lipidi transmucoso, e conseguente diffusione consensuale della vitamina. La duodenectomia, quale parte della DCP, non avrebbe pertanto un ruolo diretto nella genesi del malassorbimento vitaminico, quale quello prodotto ad esempio dalla resezione ileale per la vitamina B₁₂, per la rimozione del tratto intestinale fornito di carrier specifici per la vitamina.

Vanno fatte alcune considerazioni al riguardo. Innanzitutto va sottolineato come valori bassi di vitamina D nel siero siano un riscontro quasi abituale anche nella popolazione generale, tale da far suggerire a molti esperti del metabolismo fosfo-calcico l'opportunità di trattare tutti i pazienti nella terza età, indipendentemente dall'esecuzione del dosaggio laboratoristico. Tutti i nostri pazienti, anche per il lungo intervallo intercorso tra operazione e studio, sono di età piuttosto avanzata e pertanto a rischio di ipovitaminosi D.

Ad ogni modo dalla letteratura emerge come un supplemento in vitamine liposolubili (e nello specifico di vitamina D), da somministrarsi per via parenterale, anche prima della comparsa di steatorrea, sia sempre indicato nei pazienti con PEI [32].

Non è emersa alcuna chiara correlazione, nemmeno nello studio di paragone tra PG e PJ anastomosi ($p=0.39$), tra insufficienza esocrina pancreatica e malnutrizione, stimata quest'ultima in rapporto ai livelli ematici di prealbumina. In particolar modo in tutti i nostri pazienti lo stato di nutrizione era adeguato (prealbumina sempre $\geq 0,15$ g/L), da cui ne deduciamo come un'accorta impostazione di un consono regime dietetico possa prevenire uno stato di malnutrizione nei pazienti affetti da PEI.

Un altro punto preso in considerazione nel nostro studio è stato quello di valutare l'adeguatezza del trattamento enzimatico sostitutivo (Creon nel nostro lavoro), nei pazienti operati di DCP. Come si vede dalla figura 24, la dose di Creon nel

complesso viene somministrata in maniera crescente sulla base di una crescente gravità di steatorrea (e quindi malassorbimento lipidico). Tuttavia, come dimostrato dalle ampie dispersioni di valori attorno alla retta di correlazione, questo non è sempre vero nel singolo paziente, dove spesso si assiste ad un sotto-dosaggio della terapia con pancreolipasi. Questo rilievo dà così adito ad alcune ipotesi: per prima cosa potrebbe essere che la terapia impostata non fosse sempre basata sulla reale necessità del paziente; dalle linee guida si evince come i valori medi di prescrizione suggeriti siano, per l'appunto, dei valori medi, dei quali si richiede l'aggiustamento sulla base della condizione del paziente, al fine di arrivare ad un trattamento personalizzato per il singolo soggetto. Questo potrebbe portare quindi ad una sottostima della reale necessità di enzima che il paziente richiede, nel caso in cui, ad esempio, i segni (livelli di prealbumina) e i sintomi (diarrea) di malassorbimento siano buoni. In secondo luogo il problema potrebbe essere stato legato alla compliance di alcuni pazienti, i quali potrebbero non aver assunto la terapia nella maniera più consona (ad esempio è molto importante la tempistica nell'assunzione della terapia sostitutiva, con un'efficacia ottimale qualora questa sia assunta durante, o subito dopo, il pasto) [79]. In quest'ultimo caso sarebbe quindi opportuna una miglior educazione del paziente da parte del medico. Lo studio di confronto confermava come in entrambi i gruppi di pazienti la terapia enzimatica fosse sotto-dosata con tuttavia un utilizzo di pancreolipasi maggiore nelle PG rispetto alle PJ ($p=0.02$).

Infine, l'analisi sulla qualità di vita dei pazienti ha mostrato anzitutto come, nel complesso, i pazienti dichiarino un netto benessere (dalle figure 25 e seguenti si può notare come per la stragrande maggioranza dei pazienti, 25 su 31, la QoL riferita sia dichiarata $\geq 60/100$). Non è stata infatti riscontrata alcuna differenza, in termini di qualità di vita e di score sintomatologici, nei due tipi di anastomosi pancreo-digestiva e nemmeno tra i pazienti operati ed una popolazione di riferimento. Altri studi condotti su pazienti operati di resezione pancreatica mostravano un peggioramento della qualità di vita nel primo mese post-intervento con un graduale miglioramento nel periodo successivo, fino al ripristino di una qualità di vita sovrapponibile al pre-intervento. Questo ci suggerisce come nell'immediato post-operatorio entrino in gioco fattori psicologici che possono influenzare la qualità di vita di questi soggetti, preoccupati per la pessima prognosi legata al tipo di malattia. In ogni caso se valutiamo i parametri legati alla qualità di vita risultano spesso legati ad un punteggio alto, mentre parametri collegati alle scale sintomatologiche e alla severità dei sintomi sono legati a bassi punteggi a significare che il questionario

da noi usato per pazienti neoplastici non è molto adeguato alla nostra tipologia di pazienti. La sua efficacia è infatti limitata da quelli che vengono chiamati “effetto soffitto” ed “effetto pavimento”.

Le condizioni che abbiamo visto maggiormente influire sulla qualità di vita sono la diarrea e il dolore, mentre la steatorrea non pare essere condizionante. Questo dato sembra minimizzare la reale rilevanza del pesante impatto, comunemente riferito, della steatorrea sulla qualità di vita. La frequenza delle scariche, il loro volume e le qualità organolettiche delle feci sono di solito riferiti tali da costringere i pazienti a limitare le occasioni di vita sociale e, pertanto, dovrebbero ridurre la qualità di vita dei soggetti. Ciò non parrebbe essere il caso, nel nostro studio, anche in pazienti con steatorrea importante (arbitrariamente definita come >20 g/die), che spesso presentano una qualità di vita “normale”, con punteggio $>70/100$. Quest’ultimo risultato è molto importante e potrebbe, a nostro parere, spiegare l’anomalia nella correlazione osservata tra dose di Creon somministrata e severità della steatorrea: dal momento che il benessere del paziente non viene inficiato dall’aumentata escrezione di grassi fecali, allora il medico non vede la necessità di modificare il dosaggio della terapia enzimatica sostitutiva. Tuttavia una corretta gestione del malassorbimento lipidico sarebbe un obiettivo da prefissarsi, anche alla luce dei risultati esposti nelle recenti pubblicazioni, dalle quali emerge come in caso di PEI lieve (asintomatica, ma con presenza di steatorrea) si assista ad un ridotto assorbimento di vitamina D e micronutrienti (transferrina, retinol-binding protein ed altri) e ad una maggior incidenza di aterosclerosi e incidenti cardiovascolari [17].

6. CONCLUSIONI

- 1- dopo interventi di duodenopancreatectomia una marcata riduzione sia del volume pancreatico residuo sia della capacità funzionale del pancreas rappresentano la regola, e portano quasi invariabilmente all'insorgenza di steatorrea.
- 2- La qualità di vita dopo questi interventi torna comunque, nel lungo termine, pari a quella dei controlli.
- 3- I sintomi digestivi suggestivi di malassorbimento o malnutrizione non differiscono da quanto osservato in una popolazione ambulatoriale "normale".
- 4- Al contrario, si osserva frequentemente un deficit importante di micronutrienti, quale la vitamina D.
- 5- Risulta ovvia, da quanto esposto, la necessità di una terapia enzimatica sostitutiva in tutti i pazienti, indipendentemente dal corredo sintomatologico presentato.
- 6- Vi è una scarsa correlazione tra presenza di diarrea e di malassorbimento, tale da dover far prendere in considerazione ipotesi patogenetiche alternative (motorie?) in caso di diarrea refrattaria al trattamento enzimatico.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Bannister LH. Chapter 12 – Pancreas, Liver and Gallbladder. In: Williams PL, Gray's Anatomy- 3 Volume Set, 38th Edition, eds Churchill Livingstone Publ, London, 2001 (p. 2979-2986).
2. Rossanese A. Anatomia e fisiologia del pancreas esocrino. In: Crepaldi G, Baritussio A, Trattato di medicina interna, eds Piccin Nuova Libreria S.p.A. Publ, Padova, 2003 (p. 3897-3898).
3. Benscome S. Studies on the terminal autonomic nervous system with special reference to the pancreatic islets. *Lab Invest* 1959; 8: 629-646.
4. Gorelick FS, and Jamieson JD. The pancreatic acinar cell. Structure-function relationships. In: Johnson LR, Alpers DH, Christensen J, *Physiology of the Gastrointestinal tract*, 3rd ed. New York, Raven, 1993 (p.151).
5. Findaly JA, Aschcroft JJH. Cells of the islets of Langerhans. In: Beck F, Lloyd JB. *The cell in medical science- 3 Volume Set*. Academic Press: New York, 1975 (p. 243-306).
6. Scheele G, Bartelt D, Bieger W. Characterization of human exocrine pancreatic proteins by two-dimensional isoelectric focusing/sodium dodecyl sulfate gel electrophoresis. *Gastroenterology* 1981; 80: 461-473.
7. Cendrowski J, Sánchez-Arévalo Lobo VJ, et al. Mnk1 is a novel acinar cell-specific kinase required for exocrine pancreatic secretion and response to pancreatitis in mice. *Gut* 2014; 0: 1–11.
8. Holst JJ. Neural regulation of pancreatic exocrine function. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*, 4th edn. New York: Raven Press 1993: 381-422.
9. Grapin-Botton A. Ductal cells of the pancreas. *International Journal of Bio- chemistry and Cell Biology* 2005; 37: 504-10.
10. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005; 54 (Suppl 6): 1–28.
11. Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterology Journal* 2013; 1(2) 79–83.

12. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman_Diamond syndrome. *Nat Genet.* 2003; 33: 97-101.
13. Z'Graggen K, Uhl W, Friess H, Büchler MW. How to do a safe pancreatic anastomosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9(6):733-737.
14. Friess H, Bohm J, Muller MW, et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 341-347.
15. DiMagno E, Go V, Summerskill W. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Eng J Med* 1973; 288: 813-815.
16. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005; 54 (Suppl VI): vi1-vi28.
17. Pongprasobchai S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28 (Suppl. 4): 99-102.
18. Lembecke B, Braden B, Stein J. Diagnosis of steatorrhea. *Z Gastroenterol* 1994; 3: 256-261.
19. Rees RGP, Cooper TM, Beetham R, et al. Influence of energy and nitrogen contents of enteral diets on nitrogen balance: a double blind prospective controlled clinical trial. *Gut* 1989; 30: 123-129.
20. Wilmore DW. *The metabolic management of the critically ill.* New York: Plenum Press, 1977.
21. Semih Ötleş. *Methods of Analysis of Food Components and Additives.* CRC Press, 2005.
22. Srinarmwong C, Luechakietisak P, Prasitvilai W. Standard whipple's operation versus pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial study. *J Med Assoc Thai* 2008; 91(5):693-698.
23. Traverso LW, Longmire WP J. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:959-962.
24. Wente MN, Shrikhande SV, Müller MW, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2007; 193(2):171-183.

25. Diener MK, Heukaufers C, Schwarzer G, et al. Pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2):CD006053.
26. Buchler MW, Friess H, Wagner M, et al. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000; 87:883-889.
27. Bassi C, Falconi M, Molinari E, et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: result of a comparative study. *Ann Surg* 2005; 242:767-773.
28. Niederau C, Grendall JH. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1985; 88: 1973-1995.
29. Lankisch PG. Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993; 14: 9-20.
30. Hansky J, Tiscornia OM, Dreiling DA, et al. Relationship between maximal secretory output and weight of the pancreas in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963; 114: 654-656.
31. Ochi K, Mizushima T, Harada H, et al. Chronic pancreatitis: functional testing. *Pancreas* 1998; 16(3): 343-348.
32. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2010; 42 (Suppl 6): S381-406.
33. Merkle EM, Baillie J. Exocrine pancreatic function: evaluation with MR imaging before and after secretin stimulation. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:137-138.
34. Punwani S, Gillams AR, Lees WR. Non-invasive quantification of pancreatic exocrine function using secretin-stimulated MRCP. *Eur Radiol* 2003; 13: 273-276.
35. Manfredi R, Perandini S, Mantovani W, et al. Quantitative MRCP assessment of pancreatic exocrine reserve and its correlation with faecal elastase-1 in patients with chronic pancreatitis. *La radiologia medica* 2012; 117: 282-292.
36. Largmann C, Brodrick JW, Geokas MC. Purification and characterization of two human pancreatic elastasi. *Biochemistry* 1976; 15: 2491-2500.

37. Szegoleit A, Linder D. Studies on the sterol binding capacity of human pancreatic elastase. *Gastroenterology* 1991; 100: 768-774.
38. Benini L, Cristofori C, Amodio A, et al. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatology* 2013; 13: 38-42.
39. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996; 39(4): 580-586.
40. Stein J, Jung M, Szegoleit A, et al. Immunoreactive elastase-1: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem* 1996; 42: 222-226.
41. Elphic DA, Kapur K. Comparing the urinary pancreolauryl ratio and faecal elastase-1 as indicators of pancreatic insufficiency in clinical practice. *Pancreatology* 2005; 5: 196-200.
42. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 733-750.
43. Thomas PD, Forbes A, Green J, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. *Gut* 2003; 52 Suppl 5: v1-15.
44. Dominguez-Munoz JE, Pieramico O, Buchler M, et al. Clinical utility of the serum pancreolauryl test in diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 1993; 88(3): 1237-1241.
45. Cavallini G, Piubello W, Brocco G, et al. Reliability of the Bz-Ty-PABA and the pancreolauryl test in the assessment of exocrine pancreatic function. *Digestion* 1983; 27(3): 129-137.
46. Newcomer AD, Hofmann AF, DiMagno EP, et al. Triolein breath test. Sensitive and specific tests for fat malabsorption. *Gastroenterology* 1979; 76: 6-13.
47. Kato H, Nakao A, Kishimoto W, et al. ¹³C-labelled triolein breath test for exocrine pancreatic function test in patients after pancreatoduodenectomy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 64-69.
48. Vantreppen GR, Rutgeerts PJ, Ghos YF, et al. Mixed triglyceride breath test: a non-invasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 1989; 96: 1126-1134.

49. Chen IW, Azmudeh K, Connell AM, et al. ^{14}C -tripalmitin breath test as a diagnostic aid for fat malabsorption due to pancreatic insufficiency. *J Nucl Med* 1974; 15: 1125–1129.
50. Goff JS. Two-stage triolein breath test differentiates pancreatic insufficiency from other causes of malabsorption. *Gastroenterology* 1982; 83: 44–46.
51. Viola KV, Aryian C, Sosa JA. Surgical perspectives in gastrointestinal disease: A study of quality of life outcomes in esophageal, pancreatic, colon, and rectal cancers. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12(20): 3213-3218.
52. World Health Organization, Division of Mental Health. WHOQOL Measuring Quality of Life. The World Health Organization quality of life instruments. Geneva, Switzerland, 1997.
53. Fitzsimmons D, George S, Payne S, et al. Differences in perception of quality of life issues between health professionals and patients with pancreatic cancer. *Psycho-Oncology* 1999; 8: 135-143.
54. Higginson IJ, Carr AJ. Measuring quality of life. Using quality of life measures in the clinical setting. *British Journal of Medicine* 2001; 322: 1297-1300.
55. Spilker, Bert. Quality of Life and Pharmacoeconomics. In: *Clinical Trials*. Lippincott-Raven Publ., 2nd edition. 1996.
56. Stewart AL, Hays RD, Ware JE Jr. The MOS Short-Form General Health Survey. Reliability and validity in a patient population. *MedCare* 1988; 26: 724-735.
57. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, et al. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *MedCare* 1981; 14: 146-155.
58. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, et al. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med* 1981; 15: 221-229.
59. Pallis AG, Mouzas IA. Instruments for Quality of Life Assessment in Patients with Gastrointestinal Cancer. *Anticancer Research* 2004; 24: 2117-2122.

60. Crippa S, Dominguez I, Ruben-Rodriguez J, et al. Quality of Life in Pancreatic Cancer: analysis by Stage and Treatment. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 783-794.
61. Shaw CM, O'Hanlon DM, McEntee GP. Long-term quality of life following pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(63): 927-932.
62. Kostro J, Sledzinski Z. Quality of life after surgical treatment of pancreatic cancer. *Qual Life Res* 1993; 2(3): 221-226.
63. Ohtsuka T, Yamaguchi K, Chijiwa K, et al. Postoperative pancreatic exocrine function influences body weight maintenance after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *The American Journal of Surgery* 2001; 182(5): 524-529.
64. Schneingraber S, Schneingraber T, Brauckhoff M, et al. Comparison between a general and a disease-specific health-related quality-of-life questionnaire in patients after pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 290-297.
65. Braddock LI, Fleisher DR, Barbero GJ. A physical chemical study of the van de Kamer method for fecal fat analysis. *Gastroenterology* 1968; 55(2): 165-172.
66. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycosylated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007, 50: 2239-2244.
67. International expert committee report on the role of the AC assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32:1327-1334.
68. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of diabetes Mellitus and its complications. Part1: Diagnosis and classification of diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2 ed. Geneva, World Health Organization 1999.
69. Burtis CA, Ashwood ER eds. *Tietz Handbook of Clinical Chemistry*. W. B. Saunders Publ., 3rd edition, Philadelphia, 1999; 39: 1417.
70. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16(7): 713-716.

71. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency; implications for establishing a new effective intake recommendation for VitaminD. *J Nutr* 2005; 135: 317-322.
72. Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D₃ is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 575-579.
73. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J. Oral Pancreatic Enzyme Substitution Therapy in Chronic Pancreatitis: Is Clinical Response an Appropriate Marker for Evaluation of Therapeutic Efficacy? *JOP. J Pancreas (Online)* 2010 Mar 5; 11(2):158-162.
74. Lourenço P, Silva S, Friões F, et al. Low prealbumin is strongly associated with adverse outcome in heart failure. *Heart* 2014; 0: 1–6.
75. Di Leo M, Zuppardo RA, Mariani A, et al. EUS and S-MRCP Findings in Asymptomatic Subjects With Chronic Pancreatic Hyperenzimemia. *Gastrointestinal Endoscopy* 2014; Vol 79, No. 5S.
76. Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 55-73.
77. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, et al. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 370-77.
78. Kuhn RJ, Gelrud A, Munck A, et al. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Adv Ther* 2010; 27: 895-916.
79. Andriulli A. I disordini del pancreas esocrino: inquadramento clinico dell'insufficienza pancreatica. *InFocus* 2012; 1: 1-32.
80. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research Treatment of Cancer QLQ-C 30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 365-376.
81. Figueras J, Sabater L, Planellas P et al. Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2013;

- 100:1597-1605.
82. Topal B, Fieuws S, Aerts R et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumors: a multicenter randomized trial. *Lancet Oncol* 2013;14:655-662.
 83. Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, et al. High Prevalence of Low-Trauma Fracture in Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2680-6.
 84. He T, Zhao Y, Chen Q et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2013; 30:56-69.
 85. Benini L, Caliarì S, Bonfante F, Guidi GC, Brentegani MT, Castellani G, Sembenini C, Bardelli E, Vantini I. Near infrared reflectance measurement of nitrogen fecal losses. *Gut* 1992; 33: 749-752.

Ringrazio il Reparto di Gastroenterologia e specialmente il Prof. Benini per avermi dato la possibilità di vivere un'esperienza stimolante come questa.

Ringrazio l'unità di Chirurgia B per la collaborazione.