



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

**DOTTORATO DI RICERCA IN TECNOLOGIE
AVANZATE IN CHIRURGIA
XXXI CICLO - AA. 2017-18**

FACOLTÀ DI MEDICINA E ODONTOIATRIA

Dipartimento di Scienze Chirurgiche

Tesi di Dottorato

**Duodenocefalopancreatectomia con exeresi totale del
mesopancreas (*Total Mesopancreas Excision*) vs tecnica
standard nel trattamento del carcinoma cefalopancreatico.**

Candidato

Dott. Roberto Luca MENICONI

Relatore

Chiar.mo Prof. Piero CHIRLETTI

Co-relatore

Chiar.mo Prof. Francesco VIETRI

A Susanna e Lavinia

Indice

1. INTRODUZIONE	3
2. IL “MESOPANCREAS”	8
2.1 Definizione	8
2.2 Embriologia e morfologia	9
2.3 Mesopancreas e margine chirurgico	15
3. PAZIENTI E METODI	18
3.1 Pazienti	18
3.2 Tecnica chirurgica “standard”	20
3.3 Tecnica chirurgica “extended”: Total Mesopancreas Excision.....	31
3.4 Gestione post-operatoria e definizioni	37
3.5 Raccolta dei dati e analisi statistica	39
4. RISULTATI	41
4.1 Caratteristiche dei pazienti	41
4.2 Dati intraoperatori	43
4.3 Decorso post-operatorio	45
4.4 Fattori di rischio per margine R1	47
4.5 Follow-up	49
5. DISCUSSIONE	51
6. BIBLIOGRAFIA	57

1. INTRODUZIONE

Le neoplasie del pancreas rappresentano la quarta causa di morte per cancro¹. Sono più frequenti nel mondo occidentale. Aree geografiche ad elevato rischio sono gli USA, l'Inghilterra, il Giappone, la Scandinavia, Israele; la Francia è considerata a rischio intermedio; gli stati del sud dell'Europa e del Sud Est asiatico rientrano nelle zone a basso rischio. In Italia costituiscono il 4,2% delle cause di morte per neoplasia nei maschi ed il 5,1% nelle femmine (**Fig. 1**).

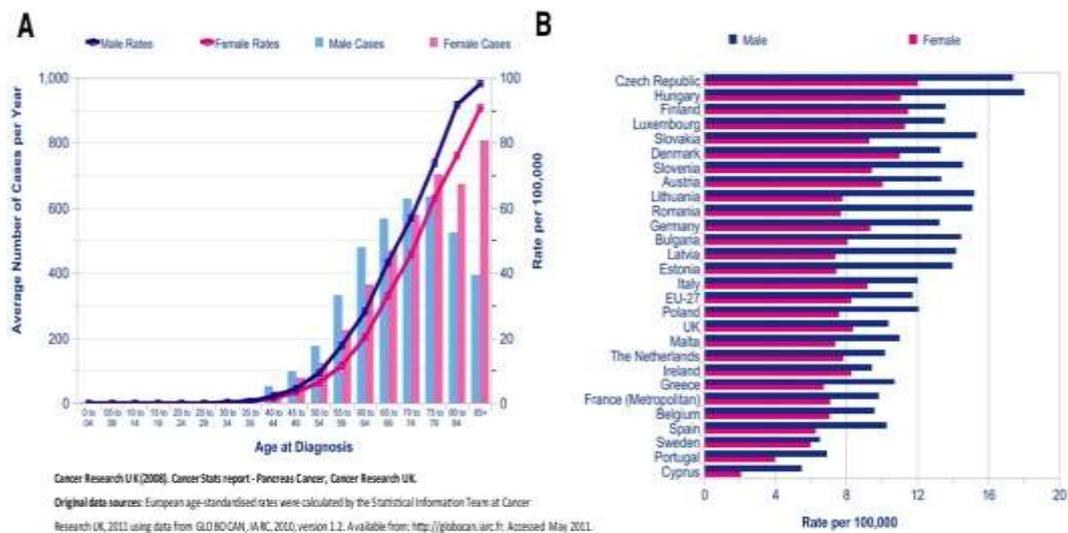


Fig. 1. Incidenza di nuovi casi di cancro del pancreas in relazione ad età e sesso (A), e nazione dell'Europa (B). *Cancer Research Group.*

Il rischio di sviluppare un carcinoma del pancreas è lievemente più elevato nei maschi (1,3:1). Il picco di maggiore incidenza si presenta tra il 7° e l'8° decennio di vita. Negli ultimi anni si è osservato un aumento di incidenza anche tra il 5° e il 6° decennio.

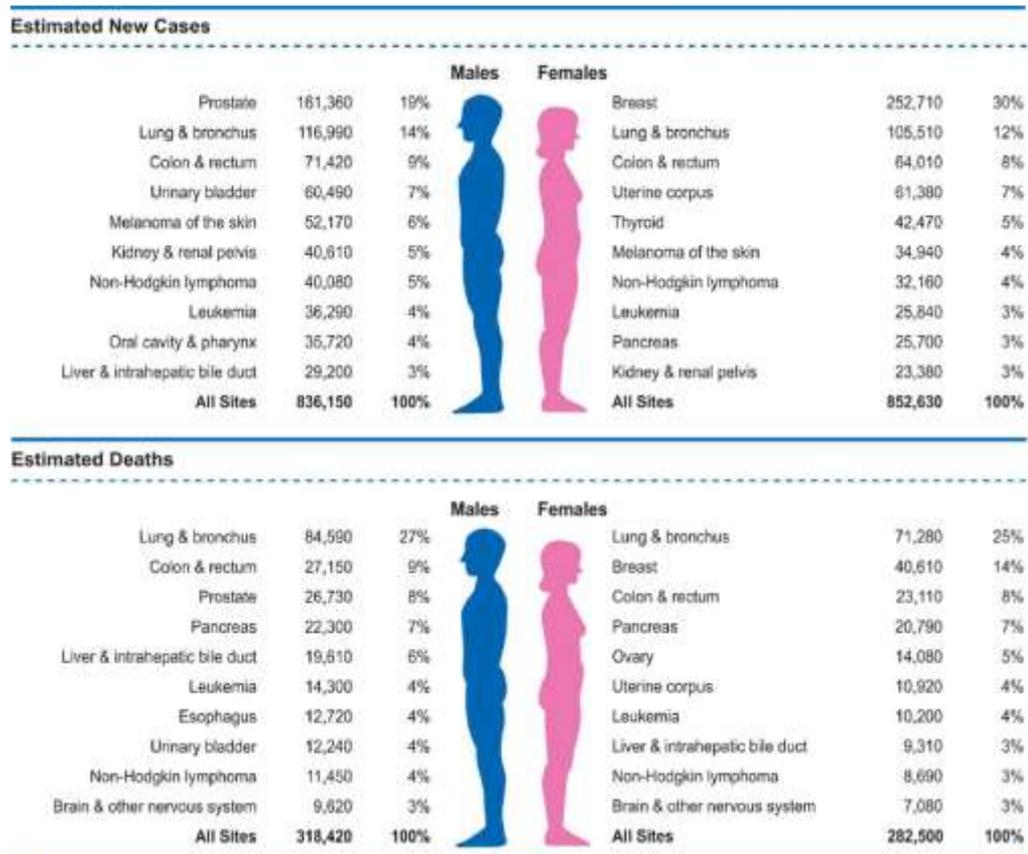


Fig. 2. Incidenza e mortalità del cancro nella popolazione degli Stati Uniti, suddivisa per sesso ed organo. *CA Cancer Statistics 2017*¹.

Ogni anno il numero di decessi è sovrapponibile al numero di nuovi casi diagnosticati (**Fig. 2**). La malattia ha un elevato tasso di mortalità e la probabilità di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi non supera il 5-20%¹. I tassi di incidenza e mortalità sono rimasti pressoché costanti nelle ultime decadi, a conferma del fatto che una terapia davvero efficace non è stata ancora identificata.

Allo stato attuale, l'unica possibilità di cura è rappresentata dalla chirurgia resettiva con clearance macroscopica della malattia². Solo il 10-20% dei pazienti sono candidabili ad una resezione curativa, mentre la maggioranza

dei pazienti (50-60%) si presenta già con malattia metastatica o localmente avanzata e quindi la chemioterapia rimane nella maggioranza di questi casi l'unica opzione terapeutica^{1,2}.

La prognosi infausta del carcinoma pancreatico è dovuta principalmente alla tendenza che ha questo tipo di tumore a metastatizzare precocemente ai linfonodi loco-regionali e ad invadere il tessuto retropancreatico per infiltrazione diretta o lungo i plessi neurali peripancreatici, tale che l'intervento chirurgico di exeresi solo potenzialmente radicale. Per tale motivo, l'orientamento dei chirurghi negli ultimi decenni è stato quello di ottenere margini di resezione negativi ed eseguire linfadenectomie estese.

Il pioniere di questo approccio aggressivo è stato Fortner, il quale negli anni Settanta propose la cosiddetta "pancreatectomia regionale", che consisteva in una duodeno-pancreatectomia totale associata a resezione venosa portale di principio, con o senza exeresi in blocco del tripode celiaco e arteria mesenterica superiore, ed una linfadenectomia estesa^{3,4}. Nonostante i risultati deludenti di questa tecnica, l'idea di radicalità oncologica non è mai stata abbandonata negli anni, soprattutto con l'avvento di nuovi schemi terapeutici neoadiuvanti che hanno consentito tassi di reseccabilità maggiore e migliore sopravvivenza.

Il frequente coinvolgimento linfonodale da parte del tumore cefalo-pancreatico (20-77% dei casi), ha spinto diversi autori a valutare il ruolo della linfadenectomia estesa come opzione terapeutica utile a migliorare la

prognosi dei pazienti. A tale proposito, i risultati di tre studi randomizzati, di cui uno multicentrico, non hanno dimostrato un guadagno di sopravvivenza per i pazienti sottoposti a linfadenectomia estesa, gravata invece da una morbidità maggiore⁵⁻⁷. Le ragioni di questi scarsi risultati sono molteplici: da una parte la mancanza di standardizzazione della linfadenectomia estesa e l'uso di differenti classificazioni delle stazioni linfonodali tra gli Autori Occidentali e quelli Orientali (giapponesi), dall'altra la scarsa attenzione dei patologi nel cercare minuziosamente stazioni linfonodali prese in blocco e non accuratamente isolate e asportate da parte del chirurgo⁸.

Per tale motivo, l'attenzione dei chirurghi si è parallelamente spostata sulla exeresi del margine di resezione "posteriore" o "retroperitoneale". E' a tale livello, infatti, che il tumore del pancreas recidiva più frequentemente, essendo il tessuto retro-pancreatico e retro-portale la sede più frequente di residuo di malattia (R1), ed è pertanto fondamentale assicurare la sua completa escissione attraverso una procedura standardizzata con lo scopo di ottenere resezioni R0. L'esatta comprensione dell'anatomia chirurgica della regione retro-pancreatica, insieme allo studio morfo-funzionale dei plessi neuro-linfo-vascolari che la compongono, sono la chiave per ottenere una radicalità oncologica completa a tale livello. Nel 2007 è stato pertanto introdotto il concetto di "mesopancreas": una struttura anatomica priva di limiti netti e non ben identificabile, formata da tessuto nervoso e linfatico esteso tra la testa del pancreas e il bordo destro

dell'arteria mesenterica superiore e del tripode celiaco, la cui sistematica dissezione, in corso di duodenocefalopancreatectomia (DCP), permetterebbe di ottenere elevati tassi di resezioni R0, diminuendo così il rischio di recidiva locale⁹.

Lo scopo del presente studio è quello di confrontare la tecnica tradizionale con quella di exeresi totale del mesopancreas, o "Total Mesopancreas Excision" (TMpE), in due gruppi di pazienti sottoposti a DCP per tumore della testa del pancreas, analizzando le differenze in termini di morbilità e mortalità postoperatoria, avendo come obiettivi primari la resezione R0, la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale.

2. IL MESOPANCREAS

2.1 Definizione

Il *mesopancreas* è stato definito per la prima volta da Gockel e collaboratori nel 2007 come “una struttura solida, ben vascolarizzata, che si estende dalla superficie posteriore della testa del pancreas al di dietro dei vasi mesenterici”⁹. Esso comprende componenti diverse e variamente denominate del margine circonfrenziale di resezione del campione ottenuto da DCP (arteria mesenterica superiore, i margini retro- peritoneale, uncinato, posteriore, e il solco della vena porta)¹⁰ (**Fig. 3**).

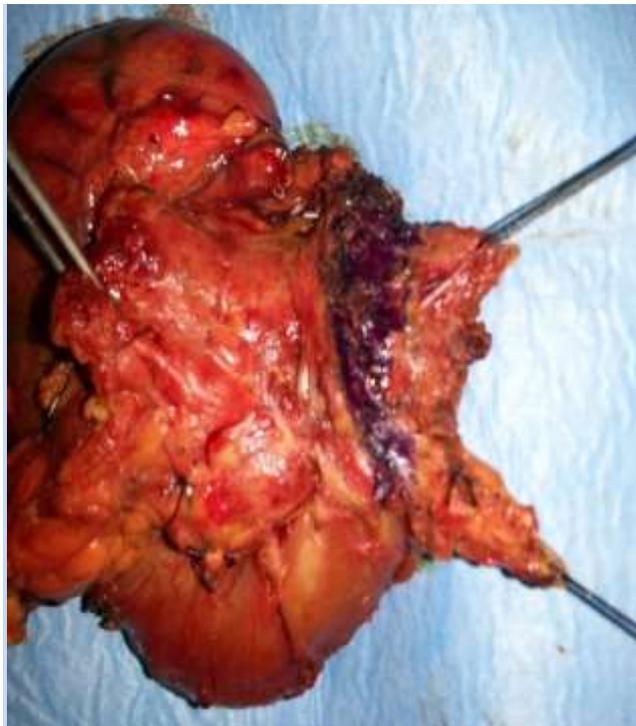


Fig. 3. Preparato operatorio di DCP con exeresi del mesopancreas. Si apprezza il solco di decorso dell'arteria mesenterica superiore evidenziato dall'inchiostro di china e il mesopancreas asportato teso tra due fili (a destra).

2.1 Embriologia e morfologia

La dimensione ed estensione del mesopancreas sono definite dalla sua formazione embriologica.

Come è noto dall'embriologia, il pancreas inizia il suo sviluppo intorno alla quarta settimana di gestazione. Il tessuto pancreatico si forma dal rivestimento endodermico del duodeno, dal quale originano due tasche: una più piccola che dà origine al pancreas *ventrale* ed una più grande che invece dà origine al pancreas *dorsale*. La tasca dorsale nasce per prima, direttamente dall'endoderma duodenale, e si estende lateralmente a sinistra lungo il “mesoduodeno” dorsale per formare la maggior parte del pancreas adulto. La tasca ventrale nasce dall'endoderma del diverticolo epatico e, nel corso del suo sviluppo, si mantiene in stretto rapporto con il dotto biliare (**Fig. 4**).

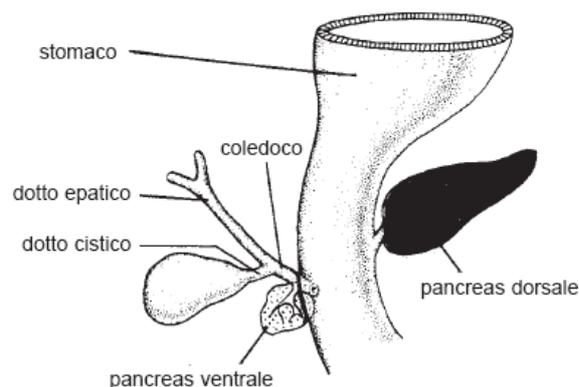


Fig. 4. Embriologia del pancreas. Il piccolo pancreas ventrale si sviluppa inizialmente come una tasca che origina dal diverticolo epatico. Il pancreas dorsale, più grande, origina direttamente dall'epitelio endodermico del duodeno. (Da Langman J: Medical Embriology 3° ed.).

Alla sesta settimana di gestazione, avviene la rotazione del duodeno per assumere la forma a C e contemporaneamente la tasca pancreatico-ventrale con i suoi plessi nervosi e fibro-connettivali, migra dorsalmente in senso orario, per assumere una posizione adiacente alla superficie postero-inferiore dell'abbozzo pancreatico dorsale con cui si fonde attorno all'ottava settimana (Fig. 5).

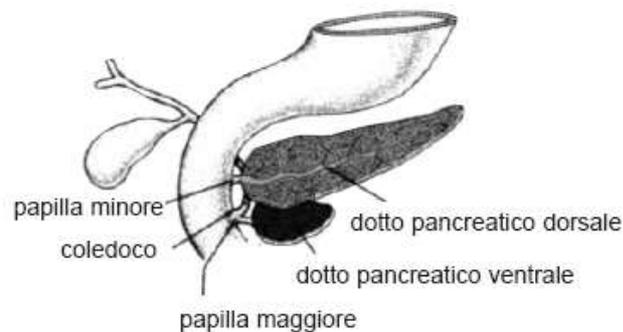


Fig. 5. Embriologia del pancreas. Dopo la rotazione oraria in direzione dorsale, il pancreas ventrale finisce per giacere in posizione adiacente al pancreas distale, come qui illustrato. (Da Langman J: Medical Embriology. 3° ed.)

Durante la fusione degli abbozzi dorsale e ventrale del pancreas, si viene a costituire posteriormente una regione anatomica “meso-gastro-duodeno-pancreatica”, ricca di plessi nervosi e linfatici, definita da Gockel “mesopancreas”⁹. Tale fusione sembra addirittura avverarsi più tardivamente secondo Borghi e collaboratori, i quali hanno dimostrato la stretta relazione ontogenetica tra il pancreas dorsale e le strutture linfatiche e nervose nel mesogastrio dorsale, da cui successivamente si forma il tessuto connettivo retro-pancreatico¹¹.

Dal punto di vista morfologico, Gockel et al. sono stati i primi a definire il mesopancreas come struttura anatomo-chirurgica ben precisa, in analogia a quanto descritto da Heald nel 1982 sul mesoretto, la cui escissione totale aveva condotto a una significativa diminuzione del tasso di recidiva loco-regionale e quindi ad un miglioramento della prognosi a lungo termine per il carcinoma del retto¹².

L'analisi della letteratura precedente a tale studio non trova una corrispondente definizione di mesopancreas, né casi di resezione chirurgica di tale struttura come un'entità unica pancreas-mesopancreas. Nella serie autoptica pubblicata da Gockel e collaboratori, la regione duodeno-pancreatica è stata asportata in blocco con l'asse mesenterico portale in cinque cadaveri freschi, e successivamente analizzata: macroscopicamente, il blocco duodeno-mesopancreatico retroportale è risultato ricco di plessi nervosi e linfatici che decorrono dalla faccia posteriore della testa del pancreas verso e posteriormente all'arteria mesenterica superiore, formando così un vero e proprio strato perineurale che si continua nei plessi nei plessi capitali I e II (**Fig. 6**).

All'esame microscopico ed immunoistochimico, è stata dimostrata la presenza di vasi linfatici localizzati in continuità con i plessi nervosi tra pancreas e mesopancreas (**Fig. 7**). Essendo questa la sede più frequente di resezioni incomplete (R1) e dunque di recidiva locale del tumore pancreatico, gli autori dello studio concludono che la corretta dissezione ed asportazione in

blocco del mesopancreas da parte del chirurgo, possa determinare un tasso inferiore di resezioni R1, diminuendo così anche le recidive, proprio come è stato per il mesoretto nel carcinoma rettale⁹.

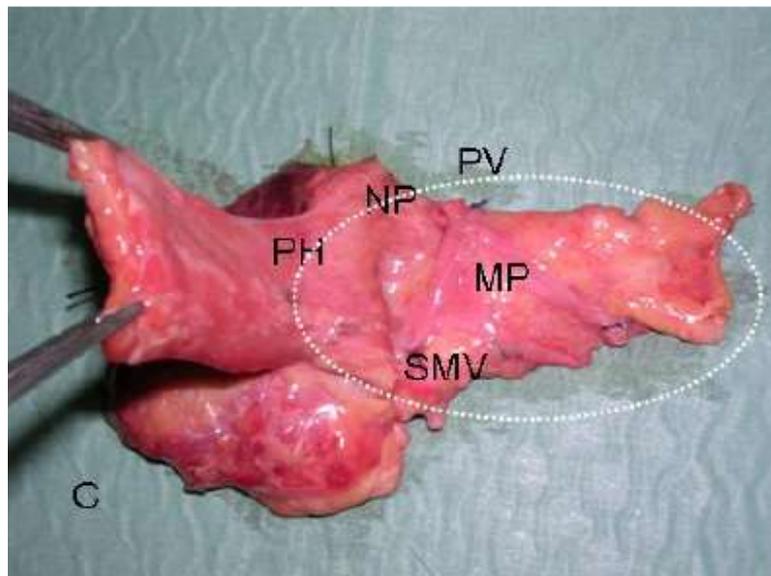


Fig. 6. Blocco duodeno-mesopancreatico con le strutture venose asportate *en-bloc* su cadavere. Il mesopancreas (MP) è evidenziato dall'ellissi bianca punteggiata. PH, testa del pancreas; NP, plesso nervoso; PV, vena porta; SMV, vena mesenterica superiore. (Da Gockel et al. WJSO 2007⁹).

Tuttavia, Agrawal e collaboratori, in uno studio anatomico-patologico condotto nel 2009 su 20 cadaveri adulti senza alcuna lesione o patologia intra-addominale, hanno messo in discussione l'esistenza del mesopancreas come struttura ben distinta avvolta da un meso che possa essere esciso in blocco¹³. In tale studio, infatti, non è stata identificata alcuna fascia o strato fibroso, né macroscopicamente o microscopicamente, che avvolge il tessuto

retropancreatico areolare contenente tessuto adiposo, nervi periferici, plessi nervosi, vasi linfatici e capillari, senza alcuna possibilità di rimuoverlo *en-bloc* con la testa del pancreas in modo standardizzato. Inversamente alla semplicità dell'embriologia rettale, i tessuti situati sulla superficie posteriore della testa del pancreas rappresentano un luogo di fusione embriologica di strati peritoneali chiamato fascia di fusione del Treitz.

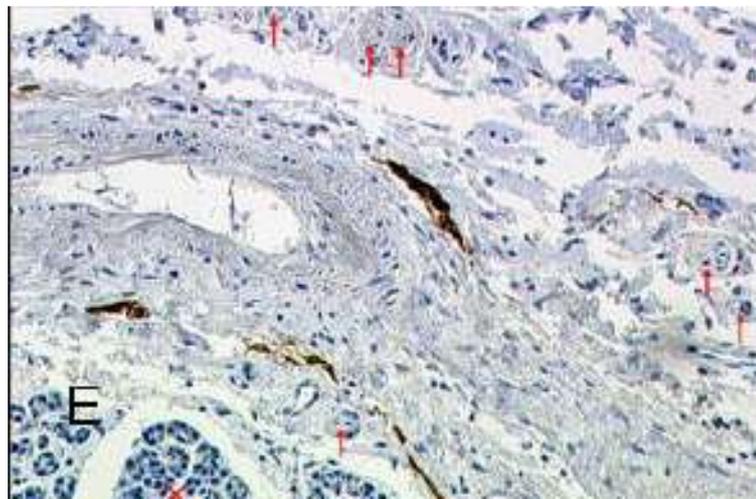


Fig. 7. Immagine microscopica di pancreas e mesopancreas (colorazione immunostochimica). In basso a sinistra (x) il parenchima pancreatico, circondato da tessuto connettivo ricco di fibre nervose (frecche rosse) e vasi linfatici (in marrone) che nell'insieme formano il mesopancreas. (Da Gockel et al. WJSO 2007⁹).

Lo studio di Agrawal¹³ conclude che il concetto di “mesopancreas” è difficile da accettare perché la presenza di vasi, nervi e vasi linfatici all'interno del tessuto adiposo retroperitoneale non è sufficiente a giustificare l'identificazione di queste strutture all'interno un vero e proprio “meso”, dal momento che i due foglietti peritoneali che circondano i vasi al di sotto del

peritoneo parietale non sono presenti. Inoltre la complessità della rete vascolare, linfatica e nervosa nell'area retropancreatica, non circondata da un vero e proprio “meso”, rende impossibile la rimozione totale *en-bloc* in corso di una pancreaticoduodenectomia per cancro.

Il concetto di mesopancreas si è tuttavia esteso con Kawabata e collaboratori¹⁴, i quali hanno introdotto il termine di “meso-pancreatoduodeno”: un comune meso che si estende alla parte posteriore della SMA formato dal mesentere della terza e quarta porzione del duodeno, e che è delimitato dall'arteria pancreaticoduodenale inferiore (IPDA) e dal mesentere del digiuno prossimale, irrorato dalla prima arteria digiunale (**Fig. 8**).

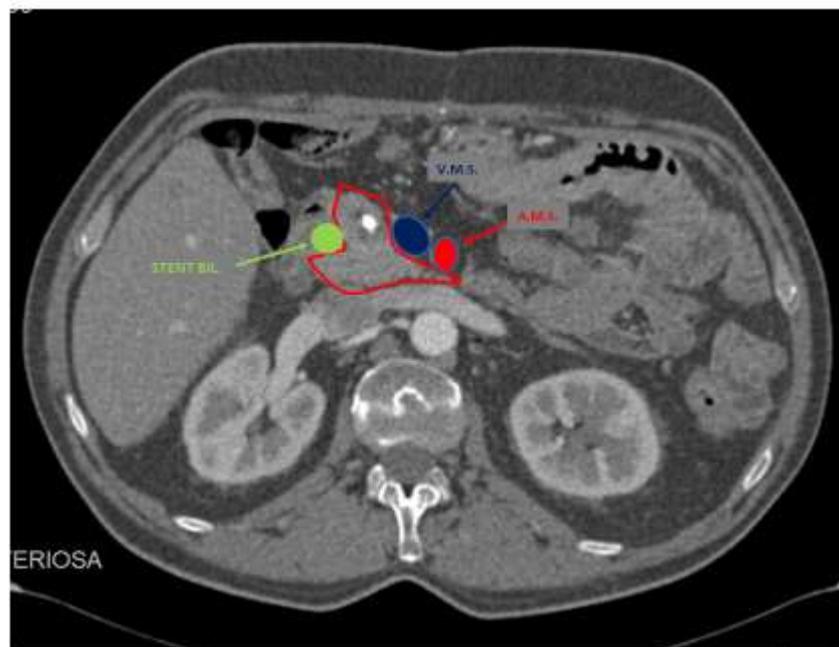


Fig. 8. Immagine TC che dimostra in sezione assiale i limiti anatomo-radiologici del mesopancreas (linea rossa).

Il mesopancreatoduodeno consiste in un cluster di tessuti connettivi soffici lungo l'IPDA e la prima arteria digiunale, che generalmente hanno una origine comune dalla faccia sinistra della SMA, anche se, in alternativa, l'IPDA può nascere dalla prima arteria digiunale e irrorare la testa del pancreas. Kawabata e collaboratori sottolineano il bisogno, per una totale exeresi del mesopancreatoduodeno, di una linfadenectomia circonfenziale intorno alla SMA, includendo il lato sinistro della SMA all'exeresi del mesopancreas, per arrivare ad una dissezione dei tessuti retropancreatici. Quindi, il concetto di mesopancreatoduodeno supera i confini del mesopancreas sul piano coronale (lato sinistro della SMA), includendo il mesentere della terza e quarta porzione del duodeno e del digiuno prossimale (mesodigiuno), irrorato dalla IPDA e dalla prima arteria digiunale.

L'interesse della comunità scientifica verso questo nuovo concetto di exeresi del mesopancreas fortemente legato a quello di radicalità oncologica, si è manifestato attraverso numerose pubblicazioni dal 2009 ad oggi. In particolare il nostro gruppo di studio ha contribuito a riprodurre una tecnica standard di exeresi totale del mesopancreas che avesse come obiettivo primario la negatività dei margini di resezione (R0), come verrà descritto più avanti.

2.3 Mesopancreas e margine chirurgico

Il mesopancreas è di grande interesse chirurgico perché il coinvolgimento neoplastico del margine di resezione mesopancreatico ha

dimostrato essere la sede principale di resezioni R1 dopo DCP per adenocarcinoma pancreatico¹⁰.

L'impatto dell'invasione tumorale microscopica del margine di resezione (R1) sull'*outcome* dei pazienti, dopo intervento chirurgico per carcinoma cefalopancreatico, è stato materia di acceso dibattito^{9,10}. Il tumore pancreatico infatti, a causa della sua prognosi infausta, è la quarta causa di morte al mondo per cancro in Europa e negli USA. Da un punto di vista clinico, la resezione è considerata uno dei principali fattori che influenzano la sopravvivenza del paziente. Pertanto, la resezione chirurgica completa del tumore primitivo rappresenta l'unica opzione di trattamento curativo. Tuttavia, anche i pazienti con margini privi di tumore (resezione R0) frequentemente presentano recidive locali e metastasi a distanza. Ciò è in netto contrasto con altri tumori solidi del tratto gastrointestinale¹⁰.

Secondo la letteratura recente, il tasso di resezioni non curative va dal 15% al 35%, mentre gli esami post-mortem di pazienti affetti da cancro del pancreas hanno rivelato tassi di recidiva locale che si avvicinano al 100%¹⁵⁻¹⁸. Tuttavia la mancanza di un consenso internazionale sulla definizione del coinvolgimento microscopico dei margini, sui limiti della resezione circonfenziale e la mancanza di un protocollo standard per l'esame anatomopatologico dei campioni di DCP, possono spiegare la variabilità del tasso riportato in letteratura di resezioni R1 e dell'impatto sulla sopravvivenza a lungo termine. Negli USA,

l'R1 è definito come la presenza di invasione tumorale microscopica dei margini di resezione chirurgica (*International Union Against Cancer UICC/American Joint Committee on Cancer AJCC criteria e College of American Pathologists reporting guidelines*)¹⁹⁻²¹. In Europa il coinvolgimento dei margini è definito come la presenza di tumore *ad* 1 mm dal margine di resezione (*Royal College of Pathologists guidelines*)²².

Recenti analisi di campioni di resezione pancreatica con un protocollo standardizzato di esame anatomico-patologico ha mostrato un tasso R1 molto alto (70-80%); in questi studi R1 è un fattore prognostico indipendente²³.

Recentemente è stato riportato che l'R1 (resezioni con tumore microscopico *presso* il margine chirurgico) comporta un tasso di sopravvivenza migliore rispetto al carcinoma pancreatico non resecabile localmente avanzato. Una resezione R0, poi, rispetto ad una resezione R1, migliora la sopravvivenza solo se il margine di resezione esente da lesioni è maggiore di 1 mm²⁴⁻²⁵. Inoltre è stato riportato che solo l'R1 dei “marginii di transezione”, vale a dire, pancreas mediale (mesopancreatico), dotto biliare, marginii gastrico e digiunale, ha un impatto prognostico, mentre l'R1 dei “marginii di mobilizzazione”, cioè, margine posteriore, superficie anteriore e sierosa duodenale, non ha nessun significato prognostico²⁶.

Tutto ciò, giustifica l'enorme importanza del mesopancreas nella radicalità oncologica per il trattamento del tumore cefalopancreatico.

3. PAZIENTI E METODI

3.1 Pazienti

In questo studio sono stati selezionati 132 pazienti (79 maschi, 53 femmine) attraverso un database prospettivamente aggiornato. Tutti i pazienti sono stati sottoposti tra Marzo 2010 e Giugno 2018 a intervento di duodenocefalopancreatectomia per patologia tumorale della testa del pancreas, presso la Cattedra di Chirurgia Generale della Sapienza Università di Roma, U.O.C. Chirurgia Generale N del Policlinico Umberto I (Direttore: Prof. Piero Chirletti). Tutti gli interventi sono stati eseguiti dallo stesso operatore (PC) con intento curativo.

Ognuno dei pazienti è stato studiato preoperatoriamente mediante esame clinico, esami ematochimici di routine, marcatori tumorali (CEA, CA 19.9), TC total-body e, ove necessario, Colangio-Wirsung RM (CPRM). L'esecuzione di una colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) +/- brushing, +/- posizionamento di drenaggio biliare è stata riservata ai casi di diagnosi dubbia o nel caso in cui fosse necessario trattare l'ittero.

Tutti i pazienti sono stati valutati preoperatoriamente dal punto di vista cardiologico e respiratorio, con espressione del rischio cardiologico operatorio secondo la classificazione di Goldman. Lo stato generale dei pazienti è stato inoltre classificato secondo il sistema di valutazione della Società Americana di Anestesiologia (ASA).

Controindicazioni all'intervento chirurgico erano la presenza di infiltrazione arteriosa da parte del tumore (arteria epatica, tronco celiaco e arteria mesenterica superiore >180°), la presenza di metastasi a distanza o carcinosi peritoneale. L'interessamento degli assi venosi spleno-porto-mesenterici non è stato considerato una controindicazione all'intervento resettivo qualora fosse possibile eseguire una resezione-ricostruzione del tratto venoso resecato: in caso di resezioni venose tangenziali o segmentarie < 3 cm, la ricostruzione è stata fatta mediante sutura diretta o anastomosi T-T del segmento venoso resecato; in caso di resezioni più ampie, sono stati utilizzati graft venosi autologhi di v. giugulare interna, v. renale sinistra o v. safena, oppure graft in PTFE.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base al tipo di intervento subito: DCP standard (DCP-S) *versus* DCP con Total Mesopancreas Excision (DCP-TMpE). La maggior parte di DCP-TMpE sono state eseguite tra il 2014 e il 2018, quando cioè questa tecnica è stata messa a punto e perfezionata dal nostro gruppo, mentre la maggior parte di DCP-S sono state eseguite nel periodo precedente (2010-2013) e rappresentano pertanto il gruppo di controllo. I due gruppi di studio sono stati successivamente omogeneizzati in base ai dati demografici e tipo di tumore attraverso un'analisi *case-matched*.

3.2 Tecnica chirurgica “standard”

La duodenocefalopancreatectomia (DCP) standard, può suddividersi, nella sua esecuzione, in tre fasi: esplorazione, demolizione, ricostruzione.

1) Fase esplorativa: dopo laparotomia mediana o sottocostale bilaterale, si procede all'esplorazione della cavità addominale palpando il pancreas attraverso il duodeno, lo stomaco, il legamento gastroepatico e gastrocolico. Si esplorano la superficie epatica e le sierose accessibili. Qualsiasi nodulo sospetto va asportato e inviato al patologo per esame estemporaneo. La palpazione epatica deve essere bimanuale per individuare eventuali metastasi non visibili in superficie. Ribaltando in alto il colon trasverso si espone e si esplora la radice del mesentere per rilevare eventuali tumefazioni linfonodali o colate infiltrative. Come già detto sopra, la positività, confermata anche istologicamente al criostato, di malattia extrapancreatica rappresenta una controindicazione all'intervento di exeresi, che può eventualmente lasciare il posto ad un intervento di by-pass digestivo, in caso di stenosi duodenale, o di by-pass biliare se il paziente è itterico e non ha precedentemente applicato uno stent biliare. Si prosegue quindi con lo scollamento coloepiploico che consente l'accesso alla retrocavità degli epiploon e l'esposizione della faccia anteriore del pancreas. Seguendo la vena colica media si arriva allo sbocco della vena mesenterica superiore, corrispondente al bordo inferiore del pancreas. Si apre quindi il piccolo epiploon e si individuano l'arteria epatica e l'origine dell'arteria

gastroduodenale che viene legata e sezionata. Nell'angolo sotteso tra arteria epatica e gastroduodenale (triangolo di Bucciarelli) si isola la vena porta al bordo superiore del pancreas. A questo punto è possibile passare una pinza da cistico o una pinza di Smith per via smussa lungo la faccia anteriore della porta, posteriormente all'istmo del pancreas. Se questo passaggio si rivela facile e possibile, si può già supporre la resecabilità della lesione pancreaticca (**Fig. 9**).

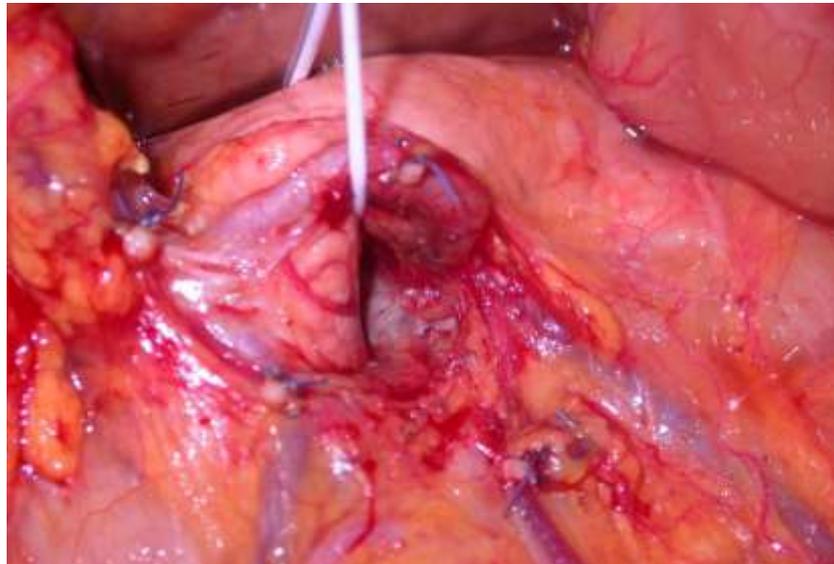


Fig. 9 Svincolo dell'istmo pancreatico dall'asse porto-mesenterico: il tumore è verosimilmente resecabile.

2) Fase demolitiva: accertata la resecabilità della lesione si procede con la demolizione duodenocefalopancreatica. Si esegue la resezione gastrica con suturatrice meccanica subito a monte del piloro dopo aver sezionato l'arteria pilorica e la gastroepiploica destra. La Whipple classica²⁷ prevede una resezione gastrica più ampia, tra corpo e antro, mentre nella variante sec. Traverso-Longmire²⁸ lo stomaco viene risparmiato in toto e la sezione

duodenale cade 1,5-2 cm a valle del piloro (cosiddetta *pylorus preserving pancreatoduodenectomy*). In realtà non vi è una significativa differenza anatomico-funzionale tra le varie tecniche, nonostante alcuni²⁹ in passato abbiano imputato alla conservazione del piloro il ritardato svuotamento gastrico (complicanza nota come *delayed gastric emptying*); tuttavia la ragione per la quale noi eseguiamo la sezione a monte del piloro è soprattutto oncologica: è noto infatti che la sua asportazione consente anche di rimuovere i linfonodi peripilorici. Qualora il moncone duodenale presentasse, al termine della preparazione, alterazioni di circolo (più frequentemente di ordine venoso) è prudente passare alla resezione gastrica. Sezionato l'antro, dunque, si ribalta lo stomaco a sinistra esponendo completamente la faccia anteriore del pancreas.

A questo punto si procede con la colecistectomia, si seziona la via biliare principale a valle del cistico e si esegue una linfectomia standard interessante il tripode celiaco, l'arteria epatica comune e propria, e il legamento epatoduodenale facendo attenzione a non scheletrizzare troppo l'epatocolodoco. In alcuni casi abbiamo eseguito anche la linfoadenectomia inter-aortocavale. Altri Autori preferiscono procedere dapprima con la sezione pancreatica e, successivamente, eseguono la colecistectomia lasciando integro il cistico e sezionando la VBP a monte di questo.

La sezione del pancreas viene condotta a livello dell'istmo, preventivamente svincolato dall'asse mesentericoportale durante la fase

esplorativa, con bisturi freddo al fine di evitare artefatti da folgorazione che potrebbero disturbare il conseguente esame al criostato della trancia pancreatica che deve sempre essere richiesto specificando al patologo i due lati della fetta: qualora questa risultasse positiva per infiltrazione neoplastica, si procede alla sezione ulteriore di circa 2 cm di parenchima pancreatico verso sinistra, nonostante alcuni Autori proponano la pancreatectomia totale di principio. L'emostasi della trancia di sezione pancreatica distale è ottenuta mediante coagulazione per i vasi più piccoli e mediante punti emostatici transfissi per le arteriole e venule di maggior calibro. Sul versante cefalico, il moncone viene mantenuto clampato, o suturato, e messo in trazione verso destra, iniziando così la manovra di scollamento del pancreas dalla faccia anteriore dell'asse mesentericoportale che, assieme ad un'ampia manovra di Kocher, consentirà l'asportazione del pezzo operatorio.

Lo scollamento inizia con la rotazione verso destra del moncone cefalopancreatico, individuando e legando le vene affluenti al tronco porto-mesenterico (**Fig. 10**): di queste, particolare attenzione va posta alla vena pancreaticoduodenale supero-posteriore poiché, penetrando nel pancreas dopo pochi millimetri, rende la doppia legatura pericolosa per il rischio di lacerare l'inserzione della vena sulla porta.

Completata la manovra di scollamento, è necessario isolare il blocco duodenopancreatico anche per via posteriore mediante la manovra di Kocher, la

quale consente di svincolare la testa del pancreas dal tessuto retroperitoneale che contrae rapporti posteriormente ad essa, giungendo sino all'arteria mesenterica superiore di cui si apprezza la pulsatilità.

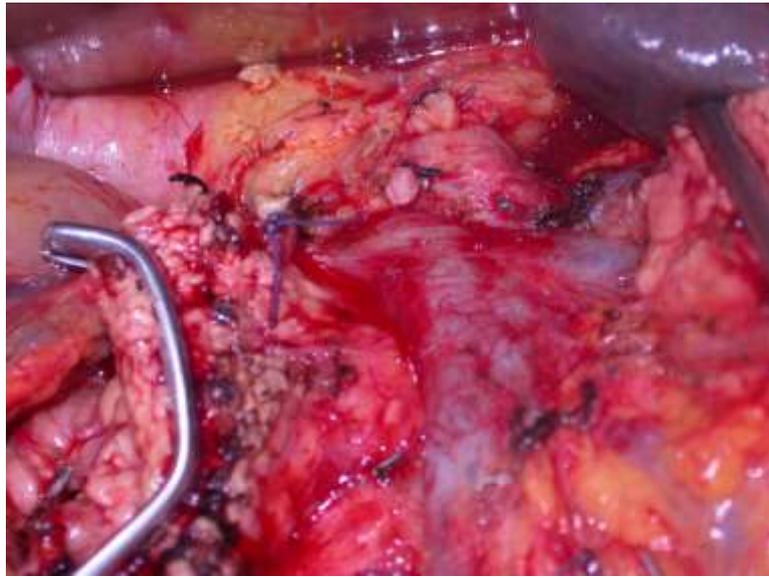


Fig. 10 Manovra di scollamento del pancreas dalla faccia anteriore dell'asse mesenterico-portale.

A questo punto rimane l'ultimo e importante tempo della fase demolitiva: la manovra di svincolo dell'uncinato dalla vena e dall'arteria mesenteriche superiori. È noto dall'anatomia che il pancreas si suddivide in varie parti: testa, istmo, corpo, coda e segmento retrovenoso. Quest'ultimo a sua volta si suddivide in una parte parenchimale (o processo uncinato) e in una parte fibrosa (o lamina retroportale), nell'insieme avvolgendo posteriormente la vena e, qualche volta, l'arteria mesenterica superiore. L'importanza della manovra di svincolo dell'uncinato e dell'asportazione della lamina retroportale risiede in due motivi: 1) dal punto di vista tecnico il campo operatorio in questa fase

risulta coperto dall'asse mesentericoportale (oramai libero dalle sue connessioni vascolari e tissutali) e l'asportazione della lamina retroportale deve essere quanto più oculata possibile, poiché nel suo contesto, oltre alle arterie pancreaticoduodenali inferiori, può essere presente un'eventuale arteria epatica destra accessoria che prende origine dall'arteria mesenterica superiore; 2) dal punto di vista oncologico è necessario rimuovere i linfonodi dell'arteria mesenterica superiore che nelle neoplasie cefalopancreatiche risultano infiltrati nel 18-47% dei casi. Si inizia con lo scollamento dell'uncinato posto dietro al tronco portomesenterico, facendo molta attenzione all'emostasi. È consigliabile, durante questa procedura, l'uso del bisturi bipolare. Liberata la porta dal tessuto cellulare riccamente vascolarizzato, la si carica su divaricatore e, trazionandola verso l'alto e a sinistra, si libera il campo operatorio dall'ingombro portomesenterico; si procede quindi con l'asportazione della lamina retroportale tra legature, andando rasenti all'arteria mesenterica superiore. In tal modo si ottiene una buona linfoadenectomia mesenterica superiore e una buona emostasi.

A questo punto rimane da liberare la quarta porzione duodenale. Noi preferiamo un approccio sottomesocolico, incidendo il peritoneo lungo il contorno del duodeno e della prima ansa digiunale, sezionando il legamento di Treitz con bisturi elettrico e il digiuno con suturatrice meccanica. Altri Autori preferiscono la via retrovascolare retromesenterica facendo trazione sul

duodeno che viene progressivamente liberato (tale manovra risulta particolarmente impegnativa nel paziente obeso). Il pezzo viene asportato e messo in formalina al 10% dopo aver aperto il duodeno ed eventualmente anche la testa lungo il coledoco.

3) Fase ricostruttiva: il metodo ricostruttivo eseguito dalla nostra Scuola, è una modifica della ricostruzione sec. Klempa. L'autore tedesco prevedeva la preparazione di due anse digiunali defunzionalizzate ed anastomizzate: la prima al moncone pancreatico e al dotto epatico, la seconda allo stomaco³⁰.

La tecnica da noi descritta³¹, invece, prevede l'inversione dell'ordine delle due anse, delle quali la prima (cioè quella posta subito dopo la sezione duodeno-digiunale) viene anastomizzata al moncone gastrico con anastomosi termino-laterale, mentre la seconda, preparata 30 cm a valle dell'anastomosi gastrica, viene anastomizzata rispettivamente al pancreas e alla via biliare mediante anastomosi pancreaticodigiunale termino-terminale e, 10-15 cm più a valle, epaticodigiunale termino-laterale. La continuità digestiva viene ripristinata con una entero-entero anastomosi a piede d'ansa. Per meglio comprendere le modalità di preparazione e montaggio delle due anse digiunali, è utile analizzare un tempo di ricostruzione per volta.

La prima ansa viene utilizzata per la gastrodigiunostomia in modalità termino-laterale: essa viene montata preparando la prima ansa digiunale che, lo

ricordiamo, rappresenta l'inizio del piccolo intestino dopo sezione al di sotto dell'angolo duodeno-digiunale. Questa viene portata in sede sovramesocolica attraverso una breccia della radice del mesocolon trasverso, creata durante la manovra di scollamento del Treitz dal peritoneo posteriore al termine della fase demolitiva. L'anastomosi viene confezionata manualmente in duplice strato con Vicryl 3/0 per i piani mucosi e 2/0 per quelli sieroso-muscolari, tutti in continua, avendo l'accortezza di confezionare un'anastomosi più verticale possibile. Come è stato infatti dimostrato dalla nostra Scuola è il confezionamento di un'anastomosi "verticale" e cioè "isogravitaria", l'elemento tecnico di maggior vantaggio per la riduzione del ritardato svuotamento gastrico e non tanto il confezionamento ante- o retro-colico descritto da alcuni autori³².

Segue la preparazione della seconda ansa sezionando la prima a circa 30 cm dall'anastomosi gastrica: essa viene così trasposta per via transmesocolica verso ciò che resta della retrocavità degli epiploon e si procede con le due anastomosi pancreatiche e biliari.

La prima ad essere eseguita è la pancreaticodigiunostomia in modalità termino-terminale per invaginazione semplice. Si inizia col preparare il moncone pancreatico per circa 2 cm dal margine di resezione; successivamente esso si invagina nell'ansa e lo si fissa con una corona di punti staccati introflettenti non riassorbibili in Tycron 3/0, avendo cura di mettere in contatto la sierosa digiunale con la capsula pancreatica (**Fig. 11**). Vengono usati inoltre

dei supporti in Teflon che ancorandosi sulla la capsula pancreatica evitano le lacerazioni al passaggio dei fili o serrando i nodi. Prima di confezionare l'anastomosi viene introdotto un cateterino in poliuretano nel dotto di Wirsung che viene fatto uscire poi in controapertura dall'ansa digiunale circa 30 cm a valle.

A questo punto si passa all'epaticodigiunostomia, che viene eseguita con anastomosi epaticodiugunale termino-laterale usando la seconda ansa a circa 20 cm dall'anastomosi pancreatica: si pratica un piccolo foro attraverso la parete digiunale e lo si anastomizza al dotto epatico mediante punti staccati in PDS 4/0 o 5/0 (**Fig. 12**).

L'intervento termina con la quarta ed ultima anastomosi che ripristina la continuità digestiva. La entero-entero anastomosi viene confezionata circa 20 cm a valle dall'anastomosi bilio-digestiva in Vicryl 3/0 in duplice strato manuale in continua (**Fig. 13**). Il catetere del Wirsung viene fatto uscire dall'ansa e fissato alla parete addominale. Al termine dell'intervento si posizionano due tubi di drenaggio in silastic, uno in sede sottoepatica, l'altro in sede peripancreatica.

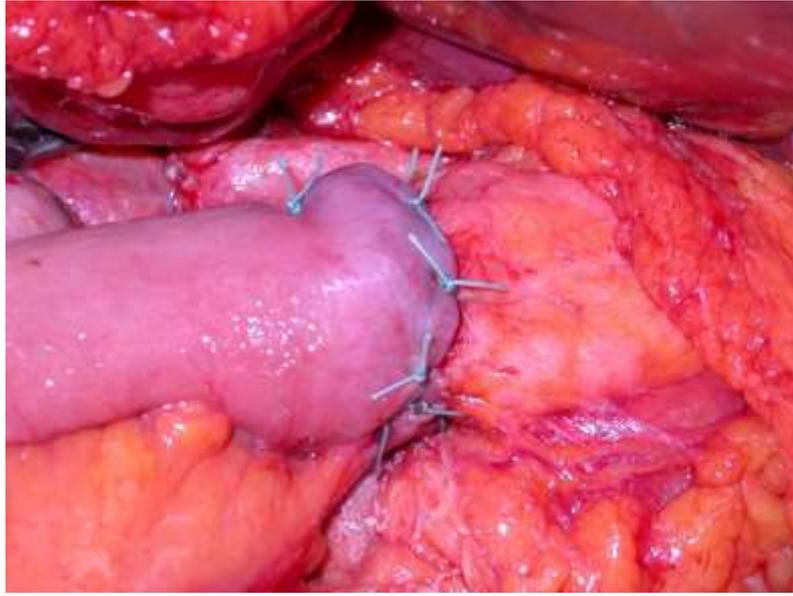


Fig. 11 Anastomosi pancreatico-digiunale T-T per invaginazione.



Fig.12 Anastomosi epatico-digiunale T-L

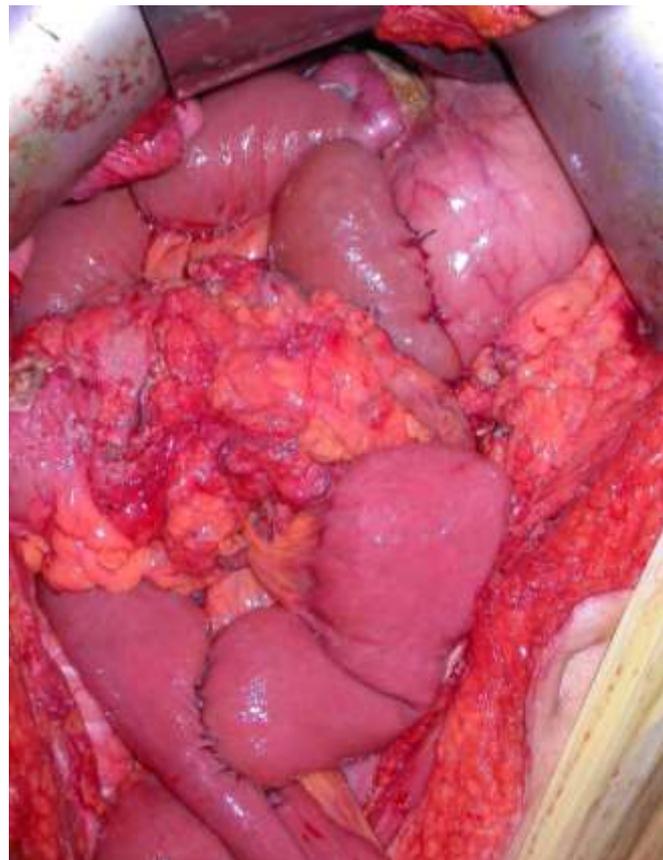
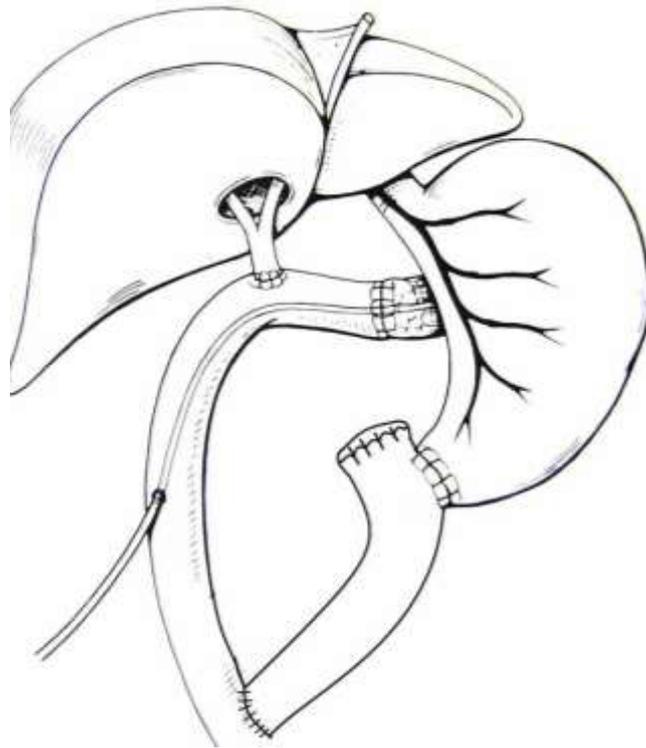


Fig.13 Rappresentazione schematica (sopra) della DCP e ricostruzione sec. Stipa-Chirletti³¹, con immagine intraoperatoria al termine dell'intervento (sotto).

3.3 Tecnica chirurgica “extended”: Total Mesopancreas Excision

La DCP associata alla Total Mesopancreas Excision (TMpE), differisce dalla tecnica standard nella sua fase demolitiva. Il razionale di questa tecnica è quello di ottenere la massima clearance del tessuto neuro-linfo-vascolare mesopancreatico che si trova, come già descritto, posteriormente alla testa del pancreas e attorno all’arteria mesenterica superiore (SMA), con lo scopo di ottenere margini di resezione negativi (R0).

Come per la tecnica standard, si pratica una laparotomia mediana e si esplora la cavità addominale alla ricerca di malattia extra-pancreatica, in particolare a livello epatico e peritoneale. Successivamente si esegue un’ampia manovra di Kocher, in modo da esporre la regione retro-pancreatica inter-aorto-cavale, in particolare la vena cava inferiore sotto-epatica e la vena renale sinistra. Quest’ultima rappresenta un ottimo repere anatomico per ricercare al suo bordo superiore l’origine della SMA con il tessuto neurale periavventiziale che corrisponde al limite inferiore della TMpE, che verrà eseguita successivamente. Una infiltrazione neoplastica massiva dell’arteria a tale livello rappresenta una controindicazione all’intervento resettivo.

Dopo aver mobilizzato verso sinistra il blocco duodeno-pancreatico si esegue una accurata dissezione della regione inter-aorto-cavale e para-aortica andando ad asportare il tessuto linfo-neuro-vascolare delle aree 16a2 e 16b1 ed i relativi linfonodi, secondo la classificazione della Japan Pancreas Society³³ (**Fig.**

14).

Si interrompe quindi il tempo retroperitoneale retro-pancreatico, e si passa anteriormente con lo scollamento colo-epiploico accedendo alla retrocavità degli epiploon. Come per la DCP standard, si isola la vena mesenterica superiore al bordo inferiore del pancreas, legando e sezionando il tronco gastro-colico di Henle e altre collaterali del processo uncinato, e si prepara la vena porta al bordo superiore, svincolando così dell'istmo pancreatico dall'asse mesenterico-portale. Accertata la resecabilità della neoplasia, si eseguono gli stessi tempi della DCP standard, sezionando l'antro gastrico, il coledoco al di sopra del dotto cistico (associato a colecistectomia), ed il pancreas all'istmo, eseguendo emostasi delle trancie di sezione mediante punti trasfissi in prolene 5/0 e pinza bipolare.

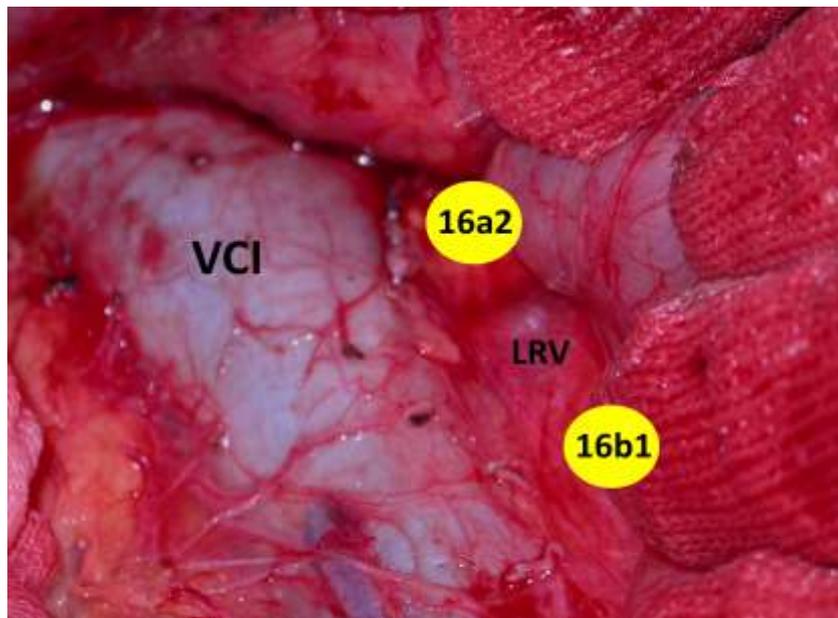


Fig. 14 Dissezione retro-pancreatica delle regioni 16a2 e 16b1 (VCI vena cava inferiore; LRV vena renale sinistra).

Si passa poi al tempo principale della TMpE durante il quale la testa del pancreas ed il processo uncinato vengono progressivamente dissecati in blocco con il tessuto retropancreatico in senso cranio-caudale dall'asse mesenterico-portale, seguendo poi il margine mesopancreatico retro-venoso verso sinistra fino alla SMA, legando e sezionando selettivamente le vene pancreatico-duodenali superiori ed inferiori, che sono parte integrante del mesopancreas (**Fig. 15**).

Si passa quindi al margine sinistro del mesopancreas e all'escissione del tessuto perivascolare attorno alla SMA (**Fig. 16**). Si isola pertanto la SMA all'origine e lateralmente dissecando il tessuto neuro-linfatico periavventiziale della metà destra dell'arteria in senso cranio-caudale, legando e sezionando le arterie pancreatico- duodenali superiore ed inferiore, avendo cura di non asportare tutto il plesso nervoso sull'intera circonferenza della SMA, per evitare la diarrea postoperatoria (**Fig. 17-18**).

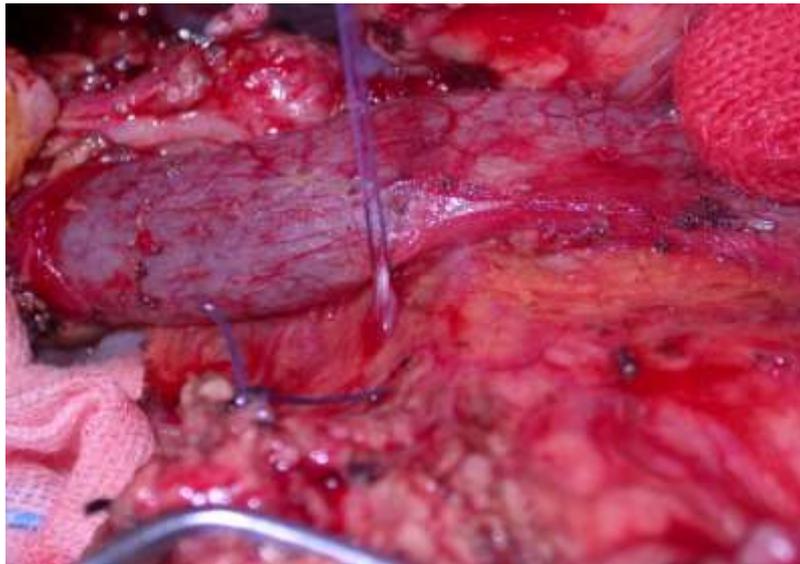


Fig. 15. Legatura e sezione della vena pancreatico-duodenale postero.inferiore lungo il margine retro-venoso mesopancreatico.

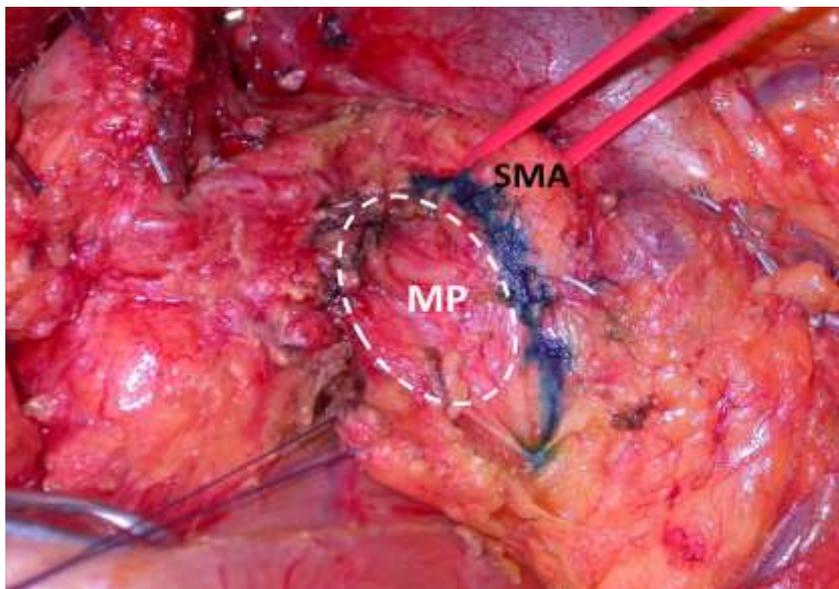


Fig. 16. Margine sinistro di dissezione del mesopancreas evidenziato con inchiostro di china in corrispondenza della SMA repertata su *vessel loop* (MP mesopancreas; SMA arteria mesenterica superiore).

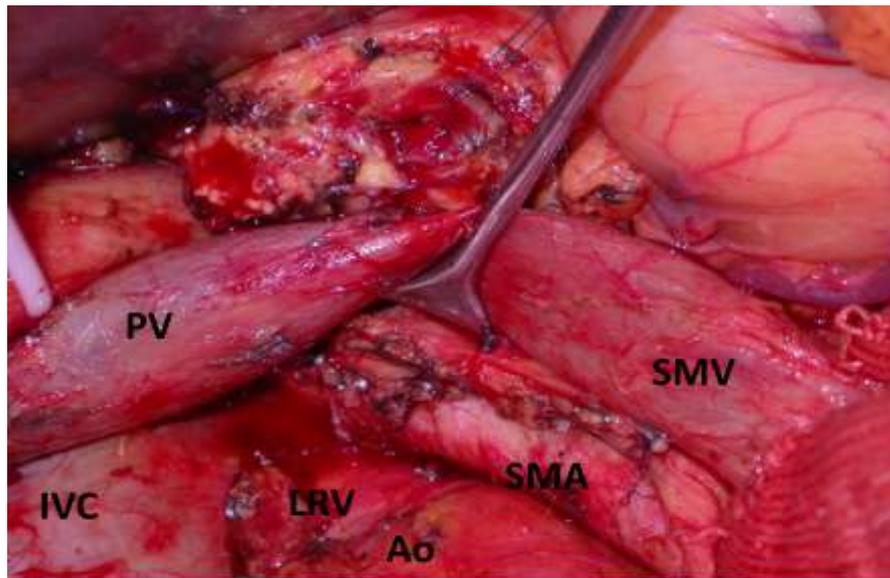


Fig. 17. Campo operatorio al termine della TMpE: si apprezza la scheletrizzazione peri-avventiziale della metà destra e posteriore della SMA fino all'origine. (PV vena porta; SMV vena mesenterica superiore; SMA arteria mesenterica superiore; IVC vena cava inferiore; LRV vena renale sinistra; Ao aorta).

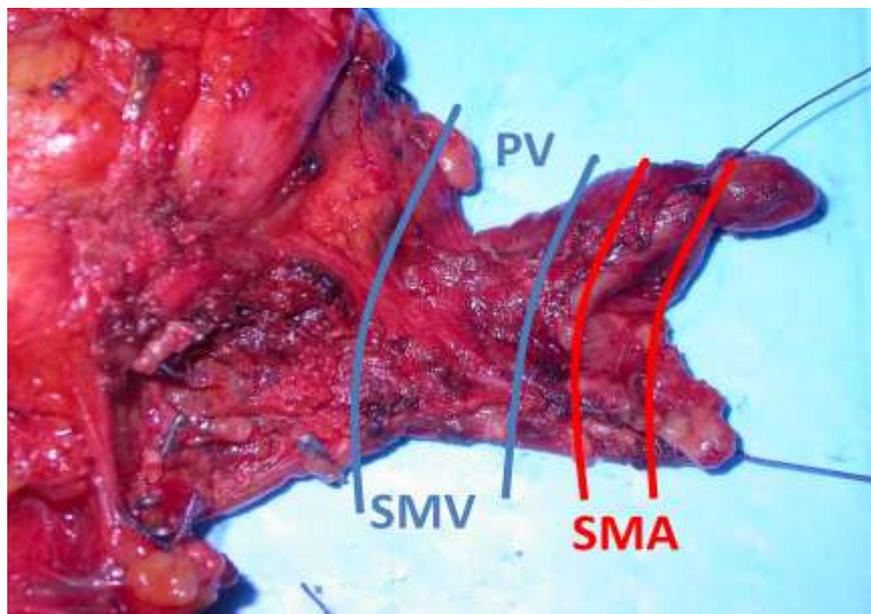


Fig. 18 Preparato chirurgico del mesopancreas il cui margine sinistro è trazonato su due fili (visione anteriore). Viene inoltre rappresentato schematicamente il decorso dell'asse porto-mesenterico (in blu) e della SMA (in rosso).

Un caso particolare è rappresentato dalla presenza di un'arteria epatica destra ad origine dalla SMA, che aggiunge un elemento di difficoltà tecnica all'esecuzione dell'exeresi totale del mesopancreas. Infatti, tale arteria, decorrendo posteriormente e lateralmente all'asse mesenterico-portale nel contesto stesso del mesopancreas, rischia di essere lesa durante le manovre di dissezione della TMpE, costringendo il chirurgo ad una cauta dissezione sotto-avventiziale dell'arteria per ottenere l'exeresi totale del mesopancreas (**Fig. 19**). Tuttavia la presenza di un'arteria epatica destra accessoria, a differenza di quanto si possa credere, allorché si affronta l'exeresi del tessuto linfatico posteriore alla lamina retro portale, lungi dal costituire una problematica tecnica, rappresenta invece un vantaggio, in quanto, seguendo il suo decorso, una volta individuata, questa rappresenterà una sicura via per raggiungere e identificare la SMA e quindi una guida sicura alla dissezione di tutto il tessuto linfo-neurale presente che rappresenta il bordo mediale del mesopancreas.

Terminata la TMpE e rimosso il pezzo operatorio in blocco, segue la fase ricostruttiva che viene eseguita in maniera del tutto analoga a quanto descritto per la tecnica standard, ripristinando la continuità digestiva mediante due anse digiunali di cui la prima anastomizzata allo stomaco, la seconda anastomizzata a pancreas e dotto epatico³¹ (vedi sopra).

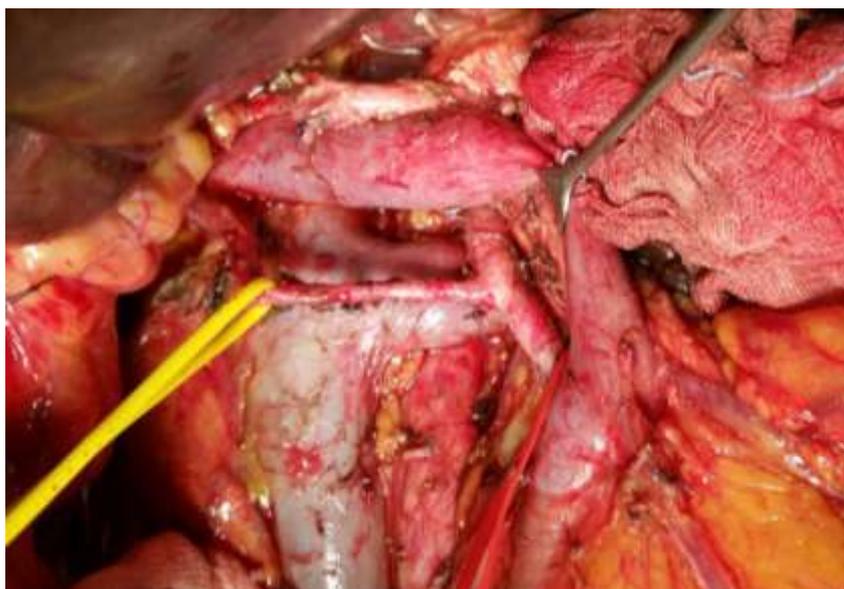


Fig. 19 Campo operatorio al termine della TMpE in caso di arteria epatica destra (*vessel loop* giallo) ad origine della SMA (*vessel loop* rosso).

3.4 Gestione post-operatoria e definizioni.

Tutti i pazienti sono stati osservati in terapia intensiva nelle 24 ore successive all'intervento chirurgico e poi trasferiti in reparto.

Il protocollo terapeutico postoperatorio ha previsto per tutti i pazienti l'utilizzo di Nutrizione Parenterale Totale, infusione di inibitori di pompa protonica (Omeprazolo 40 mg al giorno, e.v.), terapia anti-trombotica profilattica (Enoxaparina 4000 UI al giorno, s.c.), terapia antibiotica profilattica (Ampicillina/Sulbactam, e.v.) e terapia analgesica a base di FANS e Tramadolo in infusione continua e Paracetamolo al bisogno.

Il sondino naso-gastrico (SNG) è stato mantenuto in base al ristagno giornaliero e alla ripresa del transito intestinale, e comunque non meno di 3 giorni dall'intervento. Analogamente, l'alimentazione orale è stata ripristinata in

corrispondenza della canalizzazione intestinale del paziente.

Su entrambi i drenaggi addominali è stato eseguito il dosaggio di amilasi e lipasi in I, III, V e VII giornata postoperatoria, così come è stata registrata giornalmente la quantità di liquido drenato da entrambi i drenaggi.

La fistola pancreatica postoperatoria (POPF) è stata definita come la presenza di amilasi dosate nel liquido di drenaggio addominale, a partire dalla III giornata postoperatoria, in quantità tre volte superiore al valore normale sierico, secondo la definizione dell'International Study Group of Pancreatic Fistula (ISPGF)³⁴. La POPF è stata inoltre classificata in tre gradi (A, B, C) in base all'impatto clinico della stessa (nessuno, moderato, severo) secondo l'ISPGF.

Il ritardato svuotamento gastrico (delayed gastric emptying, DGE), complicanza frequente dopo DCP, è stato definito come la persistenza di ristagno gastrico >500 ml al giorno o la necessità di reinserire il SNG dopo la V giornata postoperatoria.

La fistola biliare è stata definita come la presenza di bile nei drenaggi addominali a partire dalla III giornata postoperatoria. In caso di associata positività delle amilasi nel drenaggio, tale fistola è stata considerata come fistola pancreatica mista.

L'emorragia post-pancreatectomia (PPH) è stata definita e classificata in tre gradi di severità (A, B, C) secondo quanto proposto dall'International

Study Group of Pancreatic Surgery³⁵.

Altre complicanze valutate nel presente studio sono state la diarrea postoperatoria (>3 scariche al giorno), gli ascessi intra-addominali, l'infezione della ferita chirurgica e il numero di reinterventi.

La mortalità postoperatoria è stata considerata come decesso del paziente entro 30 giorni dall'intervento chirurgico.

3.5 Raccolta dei dati e analisi statistica.

Tutti i dati sono stati estratti da un database prospettico ed analizzati retrospettivamente. Tale database è articolato in: anagrafica dei pazienti (nome, cognome, sesso, età), dati clinici preoperatori (BMI, diabete, ipertensione arteriosa, BPCO, bilirubina totale, CA 19.9, ittero, drenaggio biliare, infiltrazione vascolare all'imaging, trattamento neoadiuvante), dati clinici intraoperatori (DCP-S vs TMpE, resezione vascolare, tipo di ricostruzione vascolare, legatura vena splenica, durata intervento, perdita di sangue, trasfusioni), dati anatomopatologici (istologia, TNM, numero linfonodi, margini chirurgici), dati clinici postoperatori (POPF, fistola biliare, emorragia, DGE, diarrea, ascessi intra-addominali, infezione ferita chirurgica, giorni di degenza, mortalità a 30 giorni), follow-up ambulatoriale (decesso, recidiva, sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza globale).

I dati relativi a variabili continue sono stati espressi come la media \pm deviazione standard, mentre le variabili categoriche sono state riportate come

percentuali. Il confronto tra le medie dei due gruppi di studio (DCP-S vs DCP-TMpE) è stato eseguito con il test t di Student per le variabili quantitative e con il test χ^2 o il test di Fisher per le variabili categoriche. Le variabili significativamente associate a rischio di margine R1 all'analisi univariata ($p < 0.05$) sono state analizzate in maniera multivariata mediante regressione logistica. La sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia sono state stimate secondo il metodo Kaplan-Meier, mentre il test *log-rank* è stato utilizzato per confrontare la sopravvivenza tra i due gruppi di studio. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

L'analisi statistica dei dati è stata effettuata per mezzo del software SPSS versione 20.0 (Chicago, IL, USA).

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche dei pazienti

In totale, 132 pazienti (79 maschi e 53 femmine) sono stati sottoposti a intervento di DCP tra Marzo 2010 e Giugno 2018, presso la nostra Unità Operativa. Di questi, 46 sono stati sottoposti a DCP-Standard (DCP-S) e 86 a DCP con exeresi totale del mesopancreas (DCP-TMpE). I due gruppi di studio sono stati *well-matched* per età, genere, BMI e comorbidità (diabete, ipertensione arteriosa, BPCO), senza differenza significativa tra i due gruppi di pazienti (**Tabella 1**).

Anche per quanto riguarda i parametri bio-umorali, non è stata riscontrata differenza nei valori preoperatori di albuminemia, bilirubina totale e CA 19.9 sierico, tra i due gruppi di studio.

In entrambi i gruppi di pazienti è stato posizionato un drenaggio biliare preoperatorio nel 54.8% e 56.2% dei casi, rispettivamente ($p=0.87$), e non è stata riscontrata alcuna differenza tra i due gruppi nel tasso di infiltrazione venosa all'imaging preoperatorio (17.4% vs 17.9%). Va tuttavia segnalato che in due casi di DCP-S (4.3%) vi era infiltrazione $<180^\circ$ della SMA.

Tabella 1. Caratteristiche preoperatorie dei pazienti (n=132).

Variabile	DCP-Standard (n=46)	DCP-TMpE (n=86)	p-value
Genere			0.843
- Maschi	27 (58.7%)	52 (60%)	
- Femmine	19 (41.3%)	34 (40%)	
Età (anni)	65.9 ± 10.4	68.6 ± 9.3	0.133
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 1.8	24.8 ± 3.6	0.530
Diabete	13 (28.3%)	24 (27.9%)	0.966
Ipertensione arteriosa	17 (37%)	42 (48.8%)	0.191
BPCO	9 (19.6%)	15 (17.4%)	0.763
Bilirubina (mg/dL)	8.1 ± 8.7	7.4 ± 6.6	0.748
Albumina (g/dL)	3.5 ± 0.5	3.4 ± 0.5	0.133
CA 19.9 (UI)	1198 ± 3462	542 ± 1510	0.478
Ittero	23 (54.8%)	45 (56.2%)	0.875
Drenaggio biliare	13 (28.3%)	24 (29.6%)	0.870
Infiltrazione vascolare			0.178
- Venosa (PV-SMV)	8 (17.4%)	14 (17.9%)	
- Arteriosa (SMA ^a)	2 (4.3%)	0	

^a <180° della circonferenza arteriosa. *BMI* body mass index; *BPCO* broncopatia cronica ostruttiva; *PV-SMV* asse venoso porto-mesenterico; *SMA* arteria mesenterica superiore.

4.2 Dati intraoperatori ed anatomo-patologici.

Come mostrato in **Tabella 2**, la durata media dell'intervento è stata di 423 minuti nel gruppo DCP-S e 411 min nel gruppo DCP-TMpE, mentre le perdite ematiche stimate sono state significativamente inferiori nel gruppo DCP-TMpE rispetto al gruppo DCP-S (358 mL vs 410 mL, rispettivamente; $p=0.02$). Per quanto riguarda le resezioni vascolari, queste sono state in totale 13 (4 vs 9), tutte venose dell'asse porto-mesenterico di cui 4 (3 vs 1) associate a legatura della vena splenica.

Dal punto di vista anatomo-patologico, il tumore in assoluto più frequente in entrambi i gruppi è stato l'adenocarcinoma duttale del pancreas (65.2% vs 74.4% dei casi), seguito dal carcinoma della via biliare intrapancreatica (19.6% vs 14% dei casi). Altri tumori quali il neuroendocrino, l'IPMN e il tumore cistico mucinoso sono stati riscontrati in una piccola percentuale dei casi. Il dato più interessante e fortemente significativo, è stato il riscontro di un margine R1 nel 34.8% dei casi di DCP-S, contro l'8.1% dei casi di DCP-TMpE ($p=0.001$). Di questi, la maggior parte era localizzato sul margine mediale, cioè il margine vascolare a contatto con l'asse mesenterico-portale (PV-SMV) e con la SMA: 21.7% delle DCP-S e solo il 4.7% delle DCP-TMpE ($p=0.004$). Un'altra differenza significativa tra i due gruppi è stato il numero medio di linfonodi asportati: 10 ± 6 nel gruppo DCP-S contro 18 ± 9 nel gruppo DCP-TMpE ($p=0.001$).

Tabella 2. Dati intraoperatori ed anatomo-patologici.

Variabile	DCP-Standard (n=46)	DCP-TMpE (n=86)	p-value
Resezione venosa	4 (8.7%)	9 (10.5%)	0.745
Resezione altri organi			
- Colon	1 (2.2%)	2 (2.3%)	0.504
- Fegato	2 (4.3%)	1 (1.2%)	
Legatura vena splenica	3 (6.5%)	1 (1.2%)	0.085
Ricostruzione venosa			0.746
- Diretta	1 (2.2%)	4 (4.7%)	
- Graft venoso	3 (6.5%)	4 (4.7%)	
- PTFE	0	1 (1.2%)	
Durata intervento (min)	423 ± 61	411 ± 56	0.248
Perdite sanguigne (mL)	410 ± 156	358 ± 112	0.026*
Trasfusioni di sangue (n.)	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.4	0.118
Grandezza tumore (cm)	2.6 ± 1.1	2.8 ± 2.2	0.471
Istologia			0.144
- Adc duttale pancreas	30 (65.2%)	64 (74.4%)	
- Adc via biliare	9 (19.6%)	12 (14%)	
- T. neuroendocrino	0	3 (3.5%)	
- IPMN	3 (6.5%)	0	
- T. cistico mucinoso	2 (4.3%)	3 (3.5%)	
- Altro	2 (4.3%)	4 (4.7%)	
Sede del tumore			0.524
- Testa	23 (50%)	49 (57%)	
- Uncinato	6 (13%)	8 (9.3%)	
- Istmo	3 (6.5%)	2 (2.3%)	
- Coledoco	8 (17.4%)	10 (11.6%)	
- Duodeno	1 (2.2%)	6 (7%)	
- Ampolla	5 (10.9%)	11 (12.8%)	
Margine R1	16 (34.8%)	7 (8.1%)	0.001*
Sede del margine R1			0.004*
- Mediale (PV-SMV-SMA)	10 (21.7%)	4 (4.7%)	
- Posteriore	3 (6.5%)	2 (2.3%)	
- Anteriore	2 (4.3%)	1 (1.2%)	
- Pancreatico (trancia)	1 (2.2%)	0	
Numero linfonodi	10 ± 6	18 ± 9	0.001*

* statisticamente significativo.

4.3 Decorso post-operatorio.

La morbilità post-operatoria globale è stata del 38.6%, senza differenza significativa tra i due gruppi. Complessivamente, la complicanza più frequente è stata la fistola pancreatica (POPF), seguita dall'emorragia e dalla diarrea. Tra i due gruppi di studio, non sono state riscontrate differenze significative sul tasso di POPF sia totale che nei differenti gradi di severità (**Tabella 3**). Anche per le emorragie (PPH) non vi è differenza tra i due gruppi, nonostante una maggiore frequenza statisticamente non significativa di PPH di grado C nel gruppo DCP-TMpE (7% vs 2.2%). In particolare, dei sedici casi complicati da PPH, quattro erano associati a POPF di grado C ed hanno pertanto richiesto il re-intervento con revisione dell'anastomosi pancreatica ed emostasi chirurgica, tre sono stati trattati per via angiografica (embolizzazione di un ramo dell'arteria splenica nel primo caso, e di uno pseudoaneurisma dal moncone dell'arteria gastroduodenale negli altri due), mentre gli altri casi sono stati trattati conservativamente. Dal punto di vista infettivo, non è stata trovata differenza significativa tra i due gruppi in termini di ascessi intra-addominali e infezioni della ferita chirurgica. Per quanto riguarda i reinterventi, quattro sono stati eseguiti in pazienti del gruppo DCP-TMpE per emorragia severa associata a POPF grado C (vedi sopra), una paziente del gruppo DCP-S è stata rioperata in II gpo per emorragia da un piccolo ramo cavale, mentre due pazienti del gruppo DCP-TMpE sono stati sottoposti a reintervento, di cui uno per una

POPF di grado C associata a sepsi da *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemici, il secondo è stato sottoposto tardivamente a splenectomia per la comparsa, a 6 mesi dall'intervento, di un'emorragia digestiva secondaria ad ipertensione portale sinistra sviluppatasi dopo legatura della vena splenica. La mortalità postoperatoria del gruppo DCP-S vs DCP-TMpE è stata rispettivamente del 2,2% vs 4.7% (p=0.47), mentre la degenza media è stata di 15 vs 20 giorni (p=0.23).

Tabella 3. Morbilità e mortalità postoperatorie.

Variabile	DCP-Standard (n=46)	DCP-TMpE (n=86)	p-value
POPF			0.478
- Grado A	6 (14.2%)	9 (10.5%)	
- Grado B	1 (2.2%)	6 (7%)	
- Grado C	1 (2.2%)	5 (5.8%)	
Fistola biliare	3 (7.1%)	10 (7.5%)	0.348
PPH			0.307
- Grado A	3 (6.5%)	3 (3.5%)	
- Grado B	0	3 (3.5%)	
- Grado C	1 (2.2%)	6 (7%)	
DGE	1 (2.2%)	1 (1.2%)	0.663
Diarrea	3 (6.5%)	6 (7%)	0.921
Ascessi intra-addominali	3 (6.5%)	11 (12.8%)	0.265
Infezione ferita chirurgica	1 (2.2%)	3 (3.7%)	0.643
Degenza (giorni)	15 ± 6	20 ± 10	0.239
Reinterventi	1 (2.2%)	6 (7%)	0.241
Decesso a 30 giorni	1 (2.2%)	4 (4.7%)	0.477

POPF fistola pancreatica postoperatoria; *PPH* emorragia post-pancreatectomia; *DGE* ritardato svuotamento gastrico.

4.4 Fattori di rischio per margine R1.

Essendo il margine chirurgico R0 uno dei principali obiettivi del presente studio, l'analisi univariata dei fattori di rischio preoperatori associati all'R1 ha dimostrato che la DCP-Standard rappresenta un importante fattore di rischio per un margine R1 rispetto alla DCP-TMpE (OR 5.29; 95%CI 2.24-12.50; p=0.001). Altri fattori di rischio fortemente associati all'R1 sono risultati l'infiltrazione vascolare preoperatoria (OR 3.46; 95%CI 1.72-6.94; p=0.001) e le perdite ematiche >350 mL (OR 2.43; 95%CI 1.15-5.10; p=0.016), mentre l'assenza di ipertensione arteriosa è risultata essere un fattore protettivo (OR 0.43; 95%CI 0.18-1.03; p=0.048) così come un BMI <25 kg/m² (OR 0.22; 95%CI 0.07-0.71; p=0.004) (**Tabella 4**).

L'analisi multivariata mediante regressione logistica ha confermato che la DCP-Standard rappresenta il fattore di rischio indipendente maggiormente associato al margine R1 (OR 6.28; 95%CI 1.96-20.1; p=0.002), assieme alla presenza di infiltrazione vascolare preoperatoria (OR 4.75; 95%CI 1.30-17.3; p=0.018) e ad un valore di BMI >25 kg/m² (OR 0.22; 95%CI 0.05-0.99; p=0.048) (**Tabella 5**).

Tabella 4. Analisi univariata dei fattori associati al rischio di margine R1.

Variabile	OR	95%CI	p-value
Età > 70 anni	1.18	0.56-2.51	0.653
Sesso maschile	0.51	0.24-1.09	0.078
BMI >25 kg/m ²	0.22	0.07-0.71	0.004*
Diabete mellito tipo II	0.90	0.38-2.12	0.819
Ipertensione arteriosa	0.43	0.18-1.03	0.048*
BPCO	0.67	0.21-2.09	0.482
Drenaggio biliare preoperatorio	1.13	0.50-2.55	0.761
CA 19-9 preoperatorio >250 UI	1.84	0.81-4.19	0.130
DCP-S vs DCP-TMpE	5.29	2.24-12.5	0.001*
Durata intervento > 430 min	2.62	1.19-5.75	0.012*
Perdite ematiche >350 ml	2.43	1.15-5.10	0.016*
Infiltrazione vascolare	3.46	1.72-6.94	0.001*
Tumore > 2.2 cm	1.22	0.54-2.75	0.625

*considerato statisticamente significativo per analisi multivariata ($p < 0.05$). *OR* odds ratio. *CI* confidence interval.

Tabella 5. Analisi multivariata dei fattori di rischio per margine R1 mediante regressione logistica.

Variabile	OR^a	95%CI	p-value
BMI >25 kg/m ²	0.22	0.05-0.99	0.048*
Ipertensione arteriosa	0.56	0.17-1.77	0.325
DCP-S vs DCP-TMpE	6.28	1.96-20.1	0.002*
Durata intervento > 430 min	1.74	0.53-5.65	0.357
Perdite ematiche >350 ml	2.50	0.84-7.49	0.099
Infiltrazione vascolare	4.75	1.30-17.3	0.018*

*statisticamente significativo. ^aAdjusted odds ratio. *CI* confidence interval.

4.5 Follow-up.

La sopravvivenza mediana dell'intera popolazione di studio è stata di 25 mesi.

Cinque pazienti sono stati persi al follow-up (4 DCP-S, 1 DCP-TMpE).

Complessivamente, 63 pazienti hanno presentato una recidiva durante il follow-up, di cui il 66.7% (28 pazienti) nel gruppo DCP-S, e 41.7% (35 pazienti) nel gruppo DCP-TMpE, con una differenza significativa a favore della DCP-TMpE ($p=0.008$). Tuttavia non vi è differenza tra sede della recidiva e tipo di DCP: infatti nel gruppo DCP-S sono state riscontrate 6 recidive locali (21.4%) e 22 a distanza (78.6%), contro 7 recidive locali (20%) e 28 a distanza (80%) nel gruppo DCP-TMpE ($p=0.889$).

Per quanto riguarda l'analisi di sopravvivenza dei due gruppi di studio, la sopravvivenza globale a 1, 3 e 5 anni dall'intervento è stata rispettivamente del 66.6%, 37% e 29.6% per il gruppo DCP-S, e di 75.4%, 45.6% e 35.7% e per il gruppo DCP-TMpE, con sopravvivenze mediane di 23 mesi per la DCP-S e 27 mesi per la DCP-TMpE (log rank: $p=0.37$) (**Fig. 20**).

La sopravvivenza libera da malattia a 1, 3 e 5 anni dall'intervento è stata rispettivamente del 46.1%, 34.8% e 31.9% per il gruppo DCP-S, e di 72.7%, 44.8% e 36.4% per il gruppo DCP-TMpE, con sopravvivenze mediane di 11 mesi e 29 mesi, rispettivamente (log rank: $p=0.09$) (**Fig. 21**).

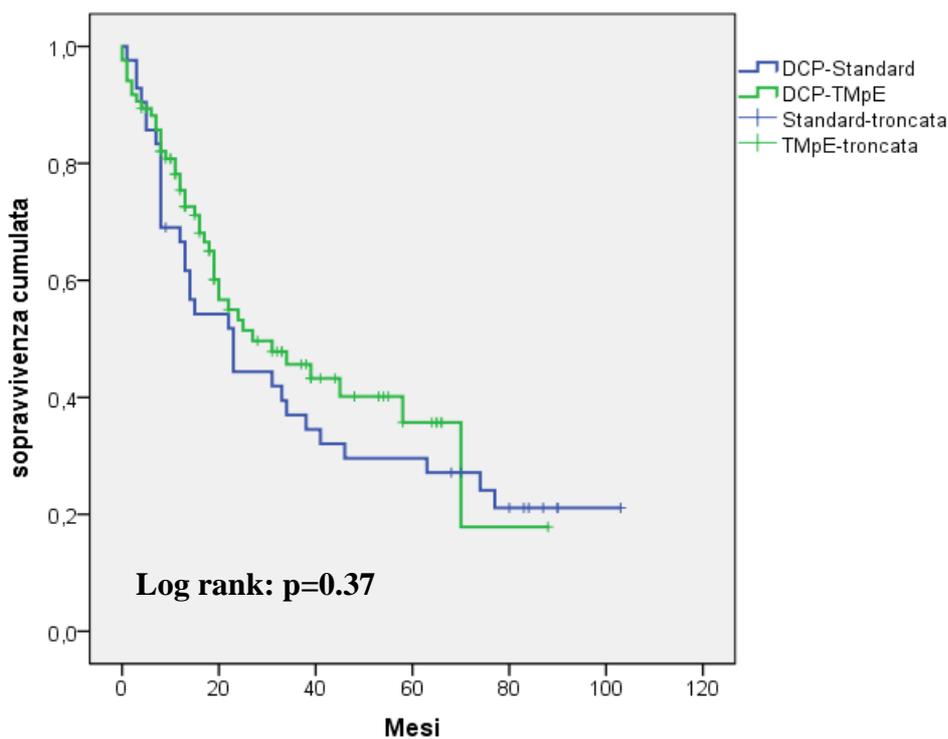


Fig. 20. Curve di sopravvivenza globale (metodo di Kaplan-Meier) relative ai due gruppi di studio (DCP-S vs DCP-TMpE).

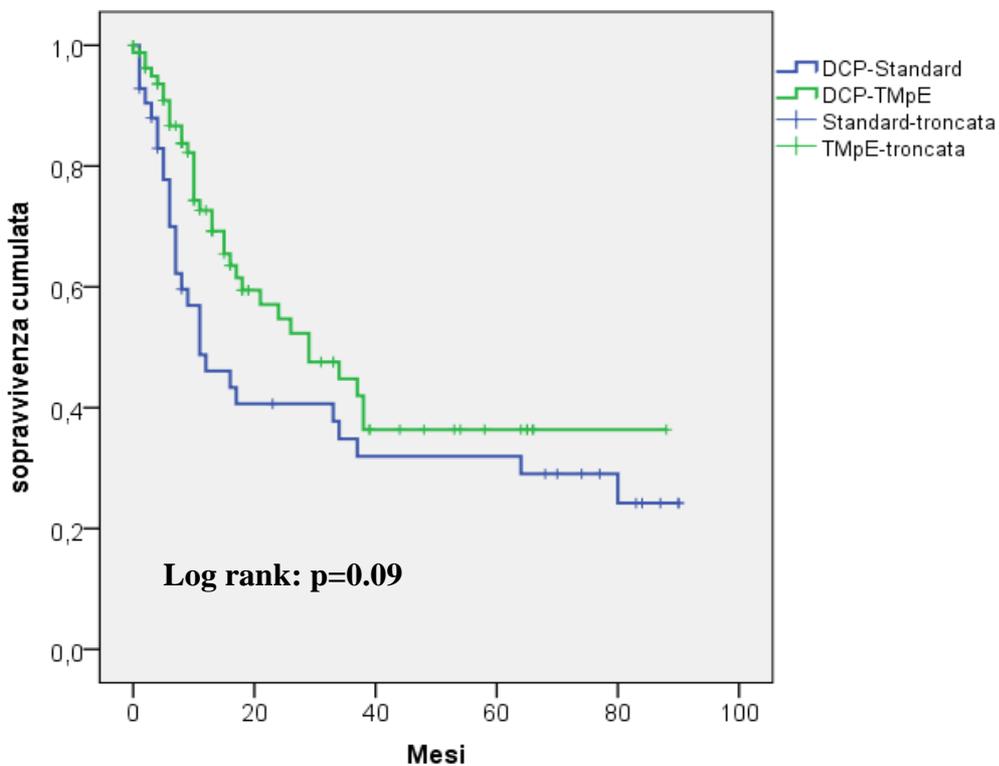


Fig. 21. Curve di sopravvivenza libera da malattia (metodo di Kaplan-Meier) relative ai due gruppi di studio (DCP-S vs DCP-TMpE).

5. DISCUSSIONE

Nonostante il trattamento del tumore cefalo-pancreatico sia diventato multidisciplinare, il ruolo della chirurgia resta sicuramente primario, rappresentando ancor'oggi l'unica opzione terapeutica radicale di questo tumore biologicamente così aggressivo.

Nel corso degli ultimi decenni, l'avanzamento delle tecniche chirurgiche insieme a quelle anestesilogiche ha consentito ai chirurghi di trattare i tumori della testa del pancreas in maniera sempre più aggressiva, con l'obiettivo di ridurre al minimo i tassi di recidiva ed aumentare la sopravvivenza globale. Per tale motivo, l'evoluzione della chirurgia pancreatico verso la radicalità oncologica è passata necessariamente attraverso lo studio di due variabili fondamentali: il coinvolgimento linfonodale e l'invasione loco-regionale da parte del tumore, che si traducono dal punto di vista chirurgico in linfadenectomia e margine di resezione, rispettivamente.

Abbiamo già accennato, nel capitolo introduttivo, che il pioniere di questo approccio aggressivo fu Fortner, il quale propose l'intervento di pancreatectomia regionale come soluzione al problema della recidiva locale e linfonodale^{3,4}. Sulla spinta dell'esperienza di Fortner, numerosi autori, soprattutto Giapponesi, cominciarono ad eseguire linfadenectomie estese a cui seguì, parallelamente all'esperienza acquisita nel cancro gastrico, la classificazione dei linfonodi in 18 stazioni principali^{33,36}. Tuttavia, nonostante i

risultati positivi riportati in diversi studi retrospettivi e non randomizzati, gli stessi autori Giapponesi hanno ridimensionato notevolmente i potenziali benefici della linfadenectomia estesa, associata anzi ad una morbilità maggiore³⁷. Ad analoghe conclusioni sono giunti gli autori Occidentali attraverso tre importanti *trials* randomizzati, in cui, accanto all'assenza di beneficio in termini di sopravvivenza, è stato dimostrato l'aumento di complicanze post-operatorie nei pazienti sottoposti a linfadenectomia estesa⁵⁻⁷.

Contrariamente a quanto detto per la linfadenectomia estesa, l'impatto del coinvolgimento microscopico tumorale sul margine di resezione (R1) resta ancora oggetto di grande dibattito: se da una parte alcuni autori hanno negato un suo ruolo prognostico, altri più recentemente ne hanno confermato l'impatto negativo sulla sopravvivenza¹⁰, donde la necessità di associare alla DCP standard un'adeguata clearance dei tessuti linfo-neuro-vascolari peripancreatici per ottenere margini R0²⁴. La comprensione del pattern di diffusione locale da parte del tumore del pancreas assieme al suo particolare tropismo per le strutture nervose e vascolari adiacenti, ha permesso l'identificazione del mesopancreas come struttura anatomica priva di limiti ben definiti, costituita da vasi linfatici e plessi nervosi retropancreatici che rappresentano la sede preferenziale di infiltrazione neoplastica per contiguità del carcinoma pancreatico: se non adeguatamente asportato, il margine mesopancreatico costituisce la prima causa di resezione incompleta^{9,10,38,39}. Diversi autori hanno riportato tecniche

personali per aumentare i tassi di resezione R0 (approccio posteriore⁴⁰, approccio “artery first”⁴¹, “hanging” della SMA⁴²) con buoni risultati.

La nostra tecnica di escissione totale del mesopancreas ricalca a grandi linee quanto già descritto nel 2012 da Adham e colleghi³⁹, i quali riportarono una serie non controllata di 52 pazienti sottoposti a TMpE ottenendo margini R0 nell’80% dei casi circa. Tale tecnica è stata da noi perfezionata con l’introduzione della dissezione precoce delle aree 16a2 e 16b1 (**Fig. 22**) che rappresentano non solo la sede di linfonodi para-aortici (di cui peraltro non vi è ancora accordo se comprenderli nella linfoadenectomia standard o estesa⁴³), ma corrispondono anche alle strutture linfo-vascolari e ai plessi nervosi in diretta continuità con il mesopancreas che necessariamente vanno asportati in blocco durante la TMpE per ottenere la massima clearance retropancreatica⁴⁴⁻⁴⁶.

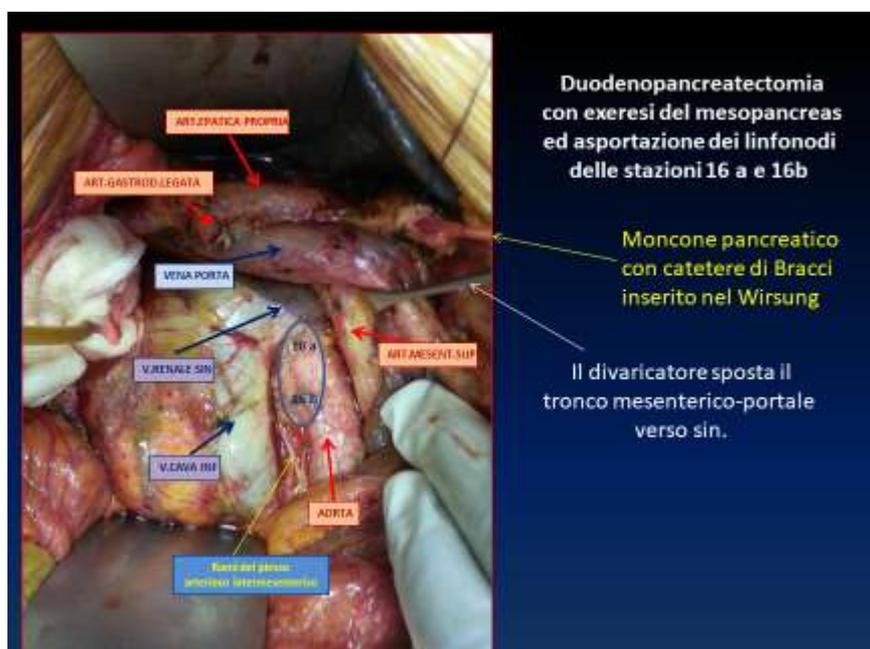


Fig. 22. Immagine intraoperatoria di DCP-TMpE con linfoadenectomia 16a2 e 16b1 (casistica personale).

Inoltre l'interesse chirurgico del mesopancreas può essere spiegato anche attraverso due concetti già noti per il cancro del retto, che sono il *tumor budding* (presenza di cellule tumorali indifferenziate isolate o in *clusters*, a livello del margine di resezione) e la presenza di “depositi tumorali” (ammassi di cellule tumorali nei tessuti linfatici senza evidenza di linfonodi residui). Entrambi sono fenomeni legati alla cosiddetta “transizione epiteliale-mesenchimale” (*epitelial-mesenchymal transition*, EMT) che è direttamente correlata all'aggressività biologica dei tumori e che anche nell'ambito del tumore del pancreas può giocare un ruolo prognostico negativo importante: così come nel tumore del retto la localizzazione di questi residui tumorali si ritrova nel mesoretto, così anche nel tumore del pancreas depositi tumorali e cellule indifferenziate potrebbero residuare lungo i margini di exeresi del mesopancreas, il quale, non essendo delimitato come il retto da una fascia “mesopancreatica”, impone al chirurgo una clearance più estesa possibile in modo da limitare al minimo resezioni R1 o residui tumorali⁴⁷.

Dal punto di vista tecnico, alcuni autori hanno recentemente descritto tecniche diverse di dissezione del mesopancreas, associando quest'ultima ad una escissione parziale del mesodigiuno, sacrificando i primi vasi digiunali, oppure scheletrizzando circonferenzialmente l'arteria mesenterica superiore e il tronco celiaco⁴⁸. Tuttavia crediamo che la tecnica di escissione del mesopancreas, come da noi già descritta⁴⁹ e perfezionata in questo studio, sia

facilmente riproducibile e standardizzabile, garantendo allo stesso tempo tassi di recidiva inferiori rispetto alla tecnica standard a fronte di una morbilità postoperatoria accettabile.

Il presente studio si è prefisso tre obiettivi primari: valutare le differenze tra DCP-Standard e DCP-TMpE in termini di tasso di resezioni R0, la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale.

Per quanto riguarda i margini di resezione, abbiamo riscontrato che la TMpE è associata ad elevati tassi di resezione R0 (92% dei casi) rispetto alla tecnica standard (65% dei casi) in maniera fortemente significativa, senza aumento della morbilità postoperatoria. In particolare, l'accurata dissezione del mesopancreas, da noi descritta ed eseguita, sui versanti posteriore (retropancreatico) e mediale (vascolare) ha consentito da un lato di asportare un numero significativamente maggiore di linfonodi loco-regionali (in media 18 vs 10), dall'altro di ottenere la massima clearance soprattutto sul versante vascolare arterioso (SMA e tronco celiaco) e venoso (PV-SMV) che rappresenta l'area più frequentemente coinvolta nel residuo di malattia (R1) e nella recidiva locale. Inoltre, dall'analisi dei fattori di rischio per margine R1, è emerso chiaramente il ruolo prognostico negativo della tecnica standard rispetto alla TMpE nel tasso di resezioni R1, anche dopo eliminazione di fattori di confondimento mediante analisi multivariata (OR 6.28). A conferma di questi dati, il tasso di recidive al follow-up è risultato maggiore nei pazienti sottoposti

a DCP standard rispetto alla TMpE in maniera fortemente significativa (66.7% vs 41.7%; $p=0.008$), indipendentemente dalla sede di recidiva (locale o a distanza).

Per quanto riguarda l'analisi della sopravvivenza tra i due gruppi, è stato riscontrato per la TMpE un guadagno complessivo di sopravvivenza libera da malattia, particolarmente evidente nei primi 12 mesi (72.7% vs 44.8%), con una significatività statistica accettabile, anche a lungo termine ($p=0.09$).

L'analisi della sopravvivenza globale non ha invece dimostrato un beneficio della TMpE rispetto alla tecnica standard. In effetti, nonostante la sopravvivenza mediana sia maggiore nel gruppo TMpE (27 mesi vs 23 mesi), la sopravvivenza attuariale non risulta statisticamente differente tra i due gruppi.

In conclusione, il nostro studio dimostra che rispetto alla tecnica standard, l'exeresi totale del mesopancreas si associa a tassi di resezioni R1 significativamente ridotti rispetto alla tecnica standard, con tassi di recidiva inferiori ed una sopravvivenza libera da malattia nettamente superiore. Crediamo tuttavia che l'ulteriore perfezionamento di questa tecnica, insieme all'avanzamento delle conoscenze sulla biologia del tumore pancreatico e alla scoperta di nuovi farmaci antitumorali, potrà migliorare la prognosi di questi pazienti.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:7-30.
- 2) Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004;91:586–594.
- 3) Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery.* 1973;73(2):307-20.
- 4) Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, Turnbull A, Pahnke LD, Shils ME. Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg.* 1977;186(1):42-50.
- 5) Pedrazzoli S, Di Carlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, Klöppel G, Dhaene K, Michelassi F. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg.* 1998;228(4):508-17
- 6) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal

- lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg.* 2002;236(3):355-66.
- 7) Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMagno EP, Burgart LJ, Dahl TR, Foster N, Sargent DJ; Pancreas Cancer Working Group. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005;138(4):618-28.
- 8) Samra JS, Gananadha S, Hugh TJ. Surgical management of carcinoma of the head of pancreas: extended lymphadenectomy or modified en bloc resection? *ANZ J Surg* 2008;78:228-36.
- 9) Gockel I, Domeyer M, Wolloscheck T, Konerding MA, Junginger T. Resection of the mesopancreas (RMP): a new surgical classification of a known anatomical space. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 44.
- 10) Peparini N, Chirletti P. Mesopancreas: a boundless structure, namely R1 risk in pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(12):1303-8.
- 11) Borghi F, Gattolin A, Garbossa D, Bogliatto F, Garavoglia M, Levi AC. Embryologic bases of extended radical resection in pancreatic cancer. *Arch Surg.* 1998;133(3):297-301.

- 12) Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982, 69:613-616.
- 13) Agrawal MK, Thakur DS, Somashekar U, Chandrakar SK, Sharma D. Mesopancreas: myth or reality? *JOP* 2010;11(3):230-3.
- 14) Kawabata Y, Tanaka T, Nishi T, Monma H, Yano S, Tajima Y. Appraisal of a total meso-pancreatoduodenum excision with pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(7):574-9.
- 15) Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1997;21:195-200.
- 16) Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:248–257.
- 17) Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I, Hirabayashi K, Igarashi S. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. *J Gastrointest Surg* 2006;10:511–518.
- 18) Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Takeda T, Miyazaki I. An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of

recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging.

Cancer 1993;72:2118–2123.

19) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual* 7th ed. New-York; Springer; 2010

20) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, editors. *UICC International union against cancer. TNM classification of malignant tumors*. 7th ed. New York: Wiley –Liss Publications; 2009.

21) College of American pathologist. “Protocol for the examination of the specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas”.

22) The Royal College of Pathologists. “Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct”. London: *The Royal College of Pathologists*; 2010.

23) Rau BM, Moritz K, Schuschon S, Alsfasser G, Prall F, Klar E R1 resection in pancreatic cancer has significant impact on long-term outcome in standardized pathology modified for routine use. *Surgery*. 2012;152(3 Suppl 1):S103-11

24) Jamieson NB, Chan NIJ, Foulis AK, Dickson EJ, McKay Cj, Carter CR. The prognostic influence of resection margin clearance following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(3):511-21.

- 25) Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma : is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a “true”R0 resection? *Ann Surg.* 2013;257(4):731-6.
- 26) Jamieson NB, Foulis AK, Oien KA, Going JJ, Glen P, Dickson EJ, Imrie CW, McKay CJ, Carter R. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2010;251(6):1003-10.
- 27) Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935;102(4):763-79.
- 28) Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;146(6):959-62.
- 29) Warshaw AL, Torchiana DL. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;160(1):1-4.
- 30) Klempa I. Transposition of the jejunum and selective proximal vagotomy following duodenopancreatectomy. *Chirurg.* 1978;49(9):556-60.
- 31) Stipa V, Chirletti P, Sammartino P. Tecnica personale di ricostruzione dopo duodeno-cefalopancreasectomia. *Chirurgia* 1994;7: 387-399.

- 32) Peparini N, Chirletti P. Does antecolic reconstruction decrease delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy? *World J Gastroenterol* 2012; 18:6527-31.
- 33) Japan Pancreas Society. Classification of pancreatic carcinoma. 2nd English ed. Tokyo: Kanehara & Co. Ltd; 2003.
- 34) Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138(1):8-13.
- 35) Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Yeo CJ, Büchler MW. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007;142:20-5.
- 36) Nagakawa T, Kurachi M, Konishi K, Miyazaki I. Translateral retroperitoneal approach in radical surgery for pancreatic carcinoma. *Jpn J Surg*. 1982;12:229-33.
- 37) Nakao A, Takeda S, Inoue S, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H, Fujii T. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg*. 2006;30:976-82.
- 38) Gaedcke J, Gunawan B, Grade M, Szöke R, Liersch T, Becker H, Ghadimi BM. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in

- pancreatic head cancer: relevance for clinical trials. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(4):451-8.
- 39) Adham M, Singhirunnusorn J. Surgical technique and results of total mesopancreas excision (TMpE) in pancreatic tumors. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(4):340-5.
- 40) Varty PP, Yamamoto H, Farges O, Bleghiti J, Sauvanet A. Early retro-pancreatic dissection during pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2005;189:488-91.
- 41) Weitz J, Rahbari N, Koch M, Buchler M. The “artery first” approach for resection of pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg* 2010;210:e1-4.
- 42) Pessaux P, Rosso E, Panaro F, Marzano E, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Jaeck D. Preliminary experience with the hanging maneuver for pancreaticoduodenectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Sep;35:1006-10
- 43) Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, Andrén-Sandberg A, Asbun HJ, Bockhorn M, Büchler MW, Conlon KC, Fernández-Cruz L, Fingerhut A, Friess H, Hartwig W, Izbicki JR, Lillemoe KD, Milicevic MN, Neoptolemos JP, Shrikhande SV, Vollmer CM, Yeo CJ, Charnley RM; International Study Group on Pancreatic Surgery. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the

International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*.
2014 Sep;156(3):591-600

- 44) Peparini N, Meniconi RL, Fanello G, Chirletti P. Double inferior vena cava does not complicate para-aortic nodal dissection for the treatment of pancreatic carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012;11:220-2.
- 45) Peparini N, Chirletti P. Clearance of the retropancreatic margin in pancreatic carcinomas: Total mesopancreas excision or extended lymphadenectomy? *Eur J Surg Oncol* 2012;19:297-8.
- 46) Peparini N, Chirletti P. Extended lymphadenectomy does not improve prognosis in pancreatic carcinoma: is that really so? *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19:297-8.
- 47) Peparini N, Chirletti P. The impact of epithelial-mesenchymal transition on R1 status of the mesopancreatic resection margin after pancreaticoduodenectomy for pancreatic carcinoma: a research proposal topic. *Eur J Cancer*. 2013;49:2455-7.
- 48) Inoue Y, Saiura A, Yoshioka R, Ono Y, Takahashi M, Arita J, Takahashi Y, Koga R. Pancreatoduodenectomy With Systematic Mesopancreas Dissection Using a Supracolic Anterior Artery-first Approach. *Ann Surg*. 2015;262(6):1092-101.

49) Chirletti P, Caronna R. Role of the Total Mesopancreas Excision in the Surgical Radical Treatment of Pancreatic Head Cancer. *JOP (online)* 2017; 18(4):216.