



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

"Sapienza" Università degli Studi di Roma  
Facoltà di Medicina e Psicologia

*Dottorato di Ricerca in  
"Metodologie di ricerca sperimentale e clinica in oncologia"*

Tesi di Dottorato di Ricerca

**Fattori Prognostici di Morbi-Mortalità e  
Sopravvivenza dell'Adenocarcinoma Pancreatico  
dopo trattamento resettivo**

Relatore:  
Chiar.mo Prof.  
Vincenzo Ziparo

Dottorando  
Dott. Marco La Torre  
Matricola 03086155

Correlatore  
Prof. Marco Cavallini

Anno Accademico 2012-2013



## **Indice**

Introduzione ed Obiettivi	<b>4</b>
Epidemiologia	<b>6</b>
Cenni di Anatomia Patologica e Stadiazione	<b>9</b>
Cenni di Tecnica Chirurgica	<b>16</b>
Complicanze post-operatorie	<b>23</b>
Finalità dello Studio	<b>26</b>
Materiali e Metodi	<b>33</b>
Risultati 1: Fattori predittivi di Morbi-Mortalità	<b>38</b>
Risultati 2: Fattori predittivi di Sopravvivenza	<b>51</b>
Discussione	<b>68</b>
Conclusioni	<b>87</b>
Bibliografia	<b>90</b>

## **Introduzione**

L'adenocarcinoma del pancreas (ACP) costituisce, tra i tumori del tratto gastrointestinale, una tra le neoplasie maligne dal comportamento biologico più aggressivo <sup>1-3</sup>.

Già alla diagnosi solo due pazienti su dieci sono candidabili ad intervento chirurgico; i restanti otto, a causa dell'estensione neoplastica locale ed a distanza, vengono sottoposti a trattamenti palliativi con speranze di vita spesso inferiori ai 6 mesi <sup>2-4</sup>. Anche il paziente che beneficia dell'intervento chirurgico ha una prognosi spesso infausta; essa dipende da alcuni fattori legati alla neoplasia, alla sua invasività locale (istopatologia, grading, stadiazione T-N, R, ecc) ed all'esperienza dell'equipe chirurgica <sup>5-7</sup>.

La resezione pancreatica, inoltre, specialmente quella cefalo-pancreatica, è una procedura chirurgica pesante e particolarmente complessa, gravata da elevati tassi di morbidità post-operatoria, ed è inoltre ampiamente descritto come quest'ultima condizioni anche la sopravvivenza a medio/lungo termine, rendendo inversamente proporzionale il rapporto complicità/overall-disease free survival <sup>8-10</sup>.

Quel 20% di pazienti, quindi, suscettibile a trattamento chirurgico, possiede un duplice, elevato, fattore di rischio: il rischio operatorio immediato ed il rischio di recidiva oncologica.

La presente Ricerca si è focalizzata, dunque, su due principali obiettivi:

- 1) identificazione dei fattori predittivi di morbi-mortalità post-operatoria, ai fini di individuare i pazienti a maggior rischio chirurgico;
- 2) identificazione dei fattori predittivi di sopravvivenza oncologica, ai fini di individuare i pazienti con maggiori chances di giovamento dal trattamento chirurgico.

La finalità che lo studio si è data, è stata dunque quella di porre luce su quei fattori predisponenti alla complicità chirurgica post-operatoria ed alla recidiva oncologica di malattia, con l'obiettivo finale di permettere al clinico-chirurgo una immediata stratificazione del rischio operatorio ed oncologico del paziente potenzialmente resecabile, e di eseguire un rapporto rischio/beneficio relativo all'intervento chirurgico rispetto ad altre eventuali possibilità terapeutiche.

## **Epidemiologia**

In Italia, nel periodo 1998-2002, il tumore del pancreas è risultato essere all'11° posto in termini di frequenza fra le neoplasie diagnosticate nei maschi costituendo il 2,2% del totale dei tumori, e al 10° nelle donne costituendo il 2,8% del totale <sup>1</sup>.

Il tumore del pancreas ha rappresentato la settima causa di mortalità neoplastica (pari al 4,6% del totale dei decessi per tumore) nei maschi e la sesta nelle donne (6,6%) <sup>1</sup>.

Nell'area AIRT (Associazione Italiana Registro Tumori, ISS) sono stati diagnosticati in media ogni anno 17,2 casi di tumore del pancreas ogni 100.000 uomini e 16,9 ogni 100.000 donne. Le stime per l'Italia indicano un totale di 4.388 nuovi casi diagnosticati fra i maschi e di 4.214 fra le femmine, mentre per quanto riguarda la mortalità nel 2002 si sono verificati 4.069 decessi per tumore del pancreas fra i maschi e 4.280 decessi fra le femmine. Il rischio di avere una diagnosi di tumore del pancreas nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è di 9,9‰ fra i maschi (1 caso ogni 102 uomini) e di 6,3‰ fra le femmine (1 caso ogni 158 donne), mentre il rischio di morire è di 8,9‰ fra i maschi e 5,5‰ fra le femmine <sup>12</sup>.

Non c'è una grande variabilità geografica nell'incidenza del tumore del pancreas nel nostro paese e il rapporto fra le aree con i tassi più alti e quelle con i più bassi è di circa 2.

Il tumore del pancreas mostra un'incidenza in crescita nel corso del tempo sia nei maschi sia nelle femmine con mortalità sostanzialmente stabile. Parte dell'incremento potrebbe essere attribuibile a un'anticipazione diagnostica, dovuto a migliori tecniche diagnostiche (Tab. 2) <sup>1</sup>.

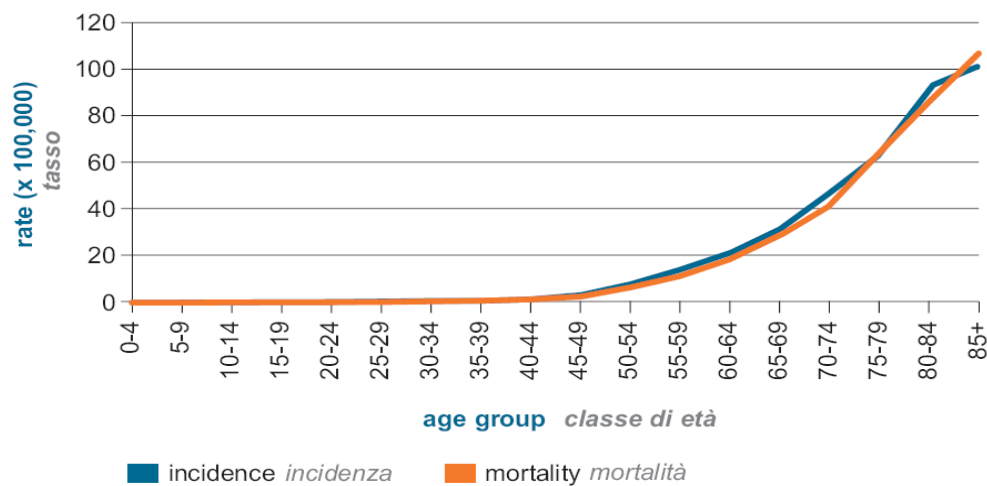


Figura 1. Confronto incidenza e mortalità per classi d'età

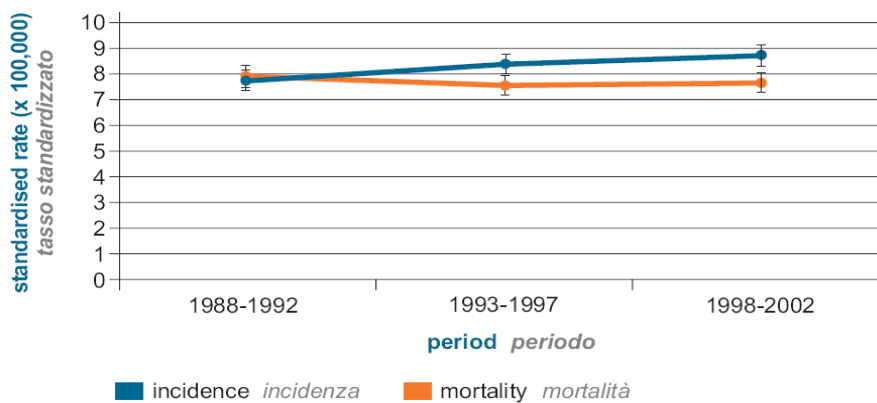


Figura 2. Confronto incidenza e mortalità per periodi storici

I dati epidemiologici statunitensi prodotti dal SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) nel 2007, in riferimento al trentennio 1975-2007, offrono risultati paragonabili in termini di incidenza per sesso, per età, e per anno. In aggiunta il SEER presenta i dati relativi alle sopravvivenze per stadio, confermando la natura estremamente aggressiva di questa neoplasia (Tab. 3) <sup>2</sup>.

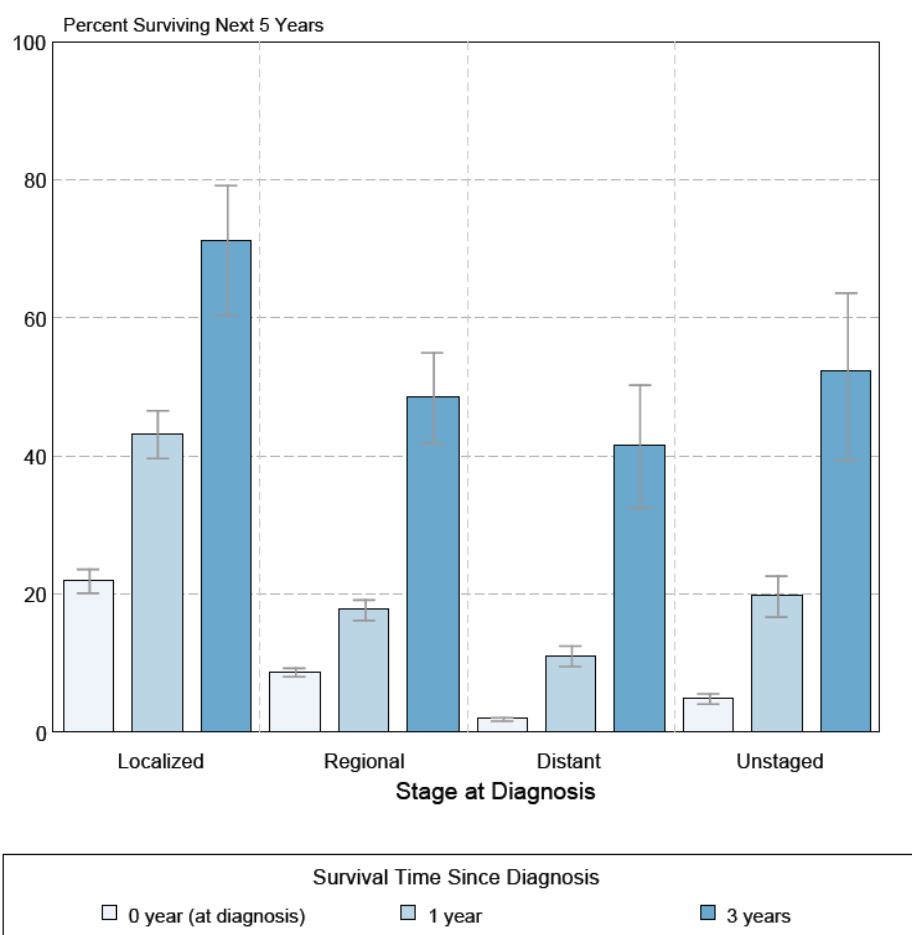


Figura 3. Percentuali di sopravvivenza dell'ACP per stadio di malattia e tempo dalla diagnosi.



## Anatomia Patologica

L'adenocarcinoma duttale pancreatico (ACP) costituisce l'istotipo neoplastico più comune tra i tumori del pancreas <sup>11,12</sup>.

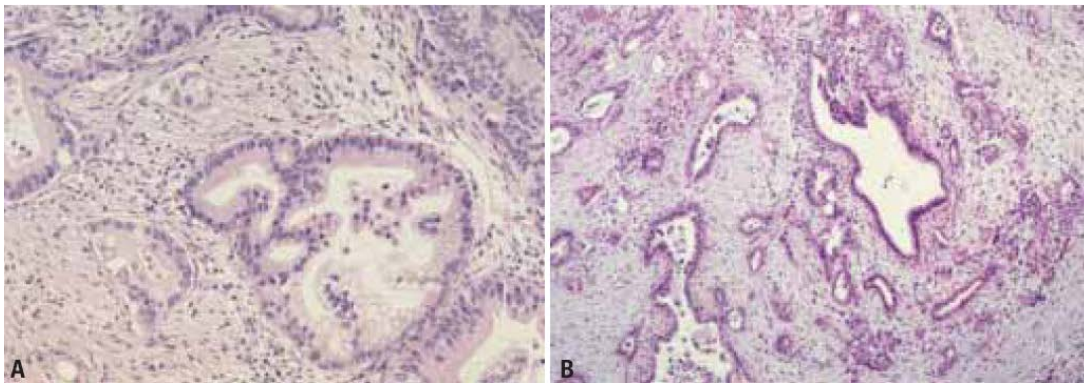


Figura 4. Adenocarcinoma duttale; A) ACP ben differenziato con desmoplasia e formazione ghiandolare irregolare; B) ACP ben differenziato con ivasione di un dotto pancreatico normale.

L'APC origina dall'epitelio duttale pancreatico con funzione mucosecretiva, e con caratteristiche di pattern citocheratinico.

Esso si può presentare con caratteristiche isto/citologiche differenti, inquadrando diversi sotto-istotipi:

1. carcinoma mucinoso non cistico
2. carcinoma duttale su adenocarcinoma papillare intraduttale
3. carcinoma adeno-squamoso

4. carcinoma a cellule acinari
5. carcinoma indifferenziato
6. carcinoma solido pseudo papillare
7. pancreatoblastoma
8. carcinoma misto duttale-endocrino
9. carcinoma con cellule ad anello con castone
10. adenocarcinoma con metaplasia squamosa
11. cistoadenocarcinoma mucinoso
12. cistoadenocarcinoma sieroso

L'ACP ha una localizzazione cefalo-pancreatica nel 60-70% dei casi, e nel restante 30-40% dei casi si diagnostica a livello del corpo-coda.

Macroscopicamente si presenta di consistenza duro-ligneo, di color grigio-cereo, determinando, nella localizzazione cefalica, l'infiltrazione e la stenosi del Coledoco e del dotto di Wirsung, con associata atrofia del parenchima residuo.

Microscopicamente si associa spesso ad infiltrazione degli tessuti vicini ed ad organi a distanza attraverso uno "spreading" diretto, una via perineurale, una via linfatica e una via ematica.

L'infiltrazione diretta avviene verso quegli organi e tessuti a contatto con il parenchima pancreatico (duodeno, stomaco, colon, milza, surrene, rene); lo

“spreading” perineurale comporta l’infiltrazione prima del grasso retroperitoneale ed infine di vasi e nervi retroperitoneali.

La diffusione linfatica loco-regionale comporta in ordine di frequenza discendente, l’infiltrazione dei linfonodi pancreaticoduodenali posteriori, il gruppo sovra-cefalopanceatico, il gruppo sotto-cefalopanceatico, i linfonodi sul margine superiore del corpo pancreatico, i pancreaticoduodenali anteriori, ed infine i linfonodi del margine inferiore del corpo pancreatico. Le stazioni linfonodali successivamente colpite sono: i linfonodi del legamento epato-duodenale e del tripode celiaco, i linfonodi della radice dell’arteria mesenterica superiore, i linfonodi paraoartici e paracavali <sup>11.12</sup>.

La Tabella 4 illustra le alterazioni genetiche riscontrate nell’ACP

Gene	Chromosome	Mechanism of alteration	% of cancers
<b>Oncogenes</b>			
<i>KRAS</i>	12p	Point mutation	> 90
<i>MYB, AKT2, AIB1</i>	6q, 19q, 20q	Amplification <sup>1</sup>	10-20
<i>HER/2-neu</i>	17q	Overexpression	70
<b>Tumor suppressor genes</b>			
<i>p16</i>	9p	Homozygous deletion	40
		Loss of heterozygosity and intragenic mutation	40
		Promotor hypermethylation	15
<i>TP53</i>	17p	Loss of heterozygosity and intragenic mutation	50-70
<i>DPC4</i>	18q	Homozygous deletion	35
		Loss of heterozygosity and intragenic mutation	20
<i>BRCA2</i>	13q	Inherited intragenic mutation and loss of heterozygosity	7
<i>MKK4</i>	17p	Homozygous deletion, loss of heterozygosity and intragenic mutation	4
<i>LKB1/STK11</i>	19p	Loss of heterozygosity and intragenic mutation, homozygous deletion	5
<i>ALK5</i> and <i>TGF βR2</i>	9q, 3p	Homozygous deletion	4
<b>DNA Mismatch Repair</b>			
<i>MSH2, MLH1, others</i>	2p, 3p, others	Unknown	< 5
<sup>1</sup> In cases of amplification, it is generally not possible to unambiguously identify the key oncogene due to the participation of multiple genes in an amplicon.			

Tabella IV.

## Stadiazione

Definizione TNM secondo l' AJCC 2010 <sup>13</sup>

### **Tumore primitivo**

- TX** Tumore primitivo non rilevato
- T0** Non evidenza di tumore
- Tis** Carcinoma *in situ*
- T1** Tumore limitato al pancreas con dimensioni  $\leq 2$  cm
- T2** Tumore limitato al pancreas con dimensioni  $> 2$  cm
- T3** Tumore si estende all'esterno del pancreas, senza invadere tronco celiaco o arteria mesenterica superiore
- T4** Tumore che coinvolge tronco celiaco o arteria mesenterica superiore

### **Linfonodi regionali**

- NX** Linfonodi regionali non rilevati
- N0** Non metastasi ai linfonodi regionali
- N1** Metastasi ai linfonodi regionali

### **Metastasi a Distanza**

- M0** Assenza di metastasi a distanza
- M1** Metastasi a distanza

Tabella I. Classificazione TNM

Stadiazione secondo l' AJCC 2010 <sup>13</sup>

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Stadio 0</b>	<i>T in situ</i>	N0	M0
<b>Stadio IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadio IB</b>	T2	N0	M0
<b>Stadio IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stadio IIB</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>Stadio III</b>	T4	Ogni N	M0
<b>Stadio IV</b>	Ogni T	Ogni N	M1

Tabella II. Stadio AJCC

<b>G1</b>	Ben differenziato
<b>G2</b>	Moderatamente differenziato
<b>G3</b>	Scarsamente differenziato
<b>G4</b>	Indifferenziato

Tabella III. Grado di differenziazione della neoplasia

Il referto istopatologico della neoplasia pancreaticca deve descrivere, non solo la sua estensione locale e linfonodale, ma anche la qualità della resezione chirurgica e dunque i margini di resezione. Si considerano dunque resezioni:

- R0**, resezione con margini macroscopicamente e microscopicamente negativi
- R1**, resezione con margini macroscopicamente negativi, ma microscopicamente positivi
- R2**, resezioni con margini macroscopicamente e microscopicamente positivi.

La descrizione istopatologia comprende inoltre la valutazione sulla presenza di una componente infiltrativa perineurale e microvascolare, se coesistono immagini di invasione neurale (a livello del margine retroperitoneale) ed livello di vasi e capillari ematici.

Ciascuno dei sopraelencati fattori istopatologici (TNM, Stadio AJCC, G, R, V e “perineural invasion”) non ha solamente un valore descrittivo e documentativo nel referto istopatologico, bensì possiede un profondo significato prognostico della malattia neoplastica.

## **Cenni di Tecnica Chirurgica**

### *Trattamento Chirurgico*

Prima dell'inizio della fase demolitiva dell'intervento, si è valutata l'operabilità del tumore, attraverso l'accurata esplorazione della cavità peritoneale, alla ricerca di un possibile coinvolgimento peritoneale, l'esplorazione del fegato per eventuali metastasi non riconosciute allo studio pre-operatorio, o l'infiltrazione poli-vascolare del tumore ai danni degli assi vascolari celiaco e mesenterico-portale.

Il trattamento resettivo è differito a seconda della localizzazione della neoplasia. Nella nostra casistica per un ACP a localizzazione cefalopancreatica è stata eseguita una duodenocefalopancreasectomia (DCP), associata a seconda dei casi a preservazione pilorica (PPDCP), mentre per una localizzazione corporeo-caudale del tumore l'intervento eseguito è stato una splenopancreasectomia distale (SPD) (Fig. 5-6) <sup>14</sup>.

Il tempo ricostruttivo dopo DCP è consistito in una anastomosi biliodigestiva T-L, in una anastomosi pancreatico-digiunale T-L "duct to mucosa", e di una anastomosi gastro-digiunale o duodeno-digiunale (nella PPDCP) T-L (Fig. 7-8) <sup>14</sup>.

Nel caso di infiltrazione neoplastica ai danni dell'asse mesenterico-portale il trattamento eseguito è stata una resezione "en bloc" comprendente il



tratto venoso interessato dall'infiltrazione, con successiva ri-anastomosi venosa termino-terminale (Fig. 9) <sup>14</sup>.

### *Ruolo ed estensione della linfo-adenectomia*

Come è avvenuto per la chirurgia oncologica gastrica e colo-rettale, anche in quella pancreatico il ruolo della linfoadenectomia è mutato da curativo a prognostico e stadiativo.

È sufficiente l'asportazione di un numero standard di linfonodi <sup>15</sup> (12 nell'ACP pancreatico) per garantire una corretta stadiazione loco-regionale, mentre l'asportazione di linfonodi in sovrannumero rispetto allo standard non modifica la prognosi <sup>16,17</sup>.

La Japan Pancreas Society <sup>18</sup> riprendendo la classificazione linfonodale gastrica ha raggruppato i linfonodi pancreatici in 11 stazioni principali: 13

a-b: pancreaticoduodenali superiori-inferiori anteriori

17 a-b: pancreaticoduodenali superiori-inferiori posteriori

12 a-b-p-h: ilo epatico (arteria epatica propria, via biliare, vena porta, placca ilare)

6: sottopilorici

8 a-p: epatici comuni (vena porta, arteria epatica comune)

14: linfonodi della radice del mesentere

15 a-v: mesenterici (arteria, vena)

9: tronco celiaco

7: arteria gastrica sinistra

10: ilo splenico

11 p-d: arteria splenica (prossimali e distali)

18: sottopancreatici

16: periaortici sottoceliaci

La Japan Pancreas Society <sup>18</sup>, per i tumori a localizzazione cefalo pancreatica, ha inoltre raggruppato queste stazioni in 3 gruppi principali a seconda della estensione della linfadenectomia:

Gruppo 1: 13-17

Gruppo 2: 12-6-8-14

Gruppo 3: 10-11-9-15-16-18

Mentre per la localizzazione corporeo caudale ha identificato 3 diversi gruppi:

Gruppo 1: 8-9-10-11-14-18

Gruppo 2: 12-13-17-7-15-16

Gruppo 3: 6-12 h (ilari)

Gli autori suggeriscono l'opportunità di una linfadenectomia del gruppo 1 e 2 come standard per una corretta linfadenectomia. Tale considerazione è avvenuta infatti alla luce di alcuni studi prospettici condotti a confrontare

l'efficacia e l'utilità delle linfadenectomie estese in termini di sopravvivenza e morbi-mortalità post-operatoria.

Si è osservato infatti che estese linfadenectomie locoregionali non comportano aumento della sopravvivenza a distanza, ma aumentano, invece, la morbidità e mortalità post-operatoria del paziente <sup>16,17</sup>.

Nel nostro caso, la linfadenectomia è consistita nella dissezione dei linfonodi delle stazioni 13-17-12-6-8-14 per la DCP e delle stazioni 8-9-10-11-14-18 per la SPD (Fig. 10-11).

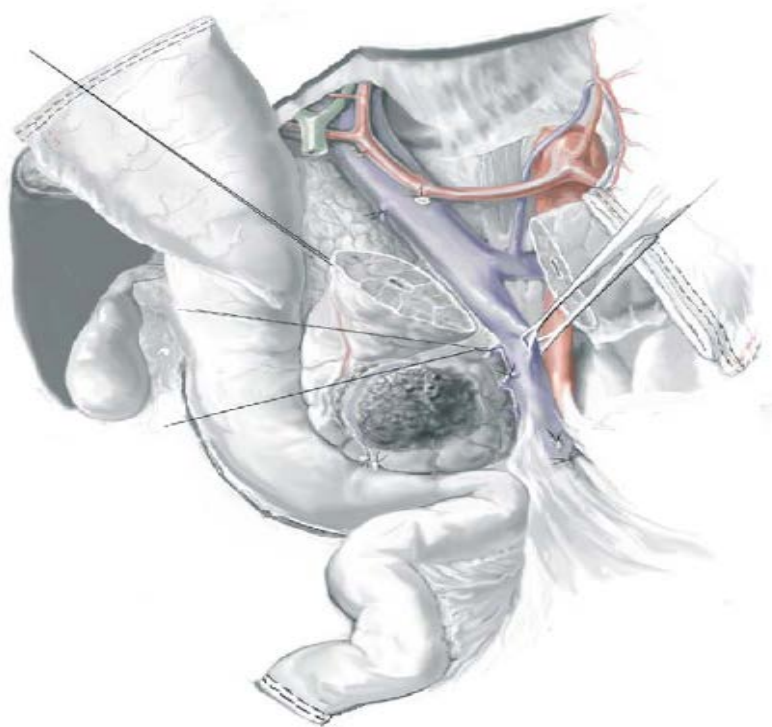


Figura. 5. Tempo demolitivo di una DCP

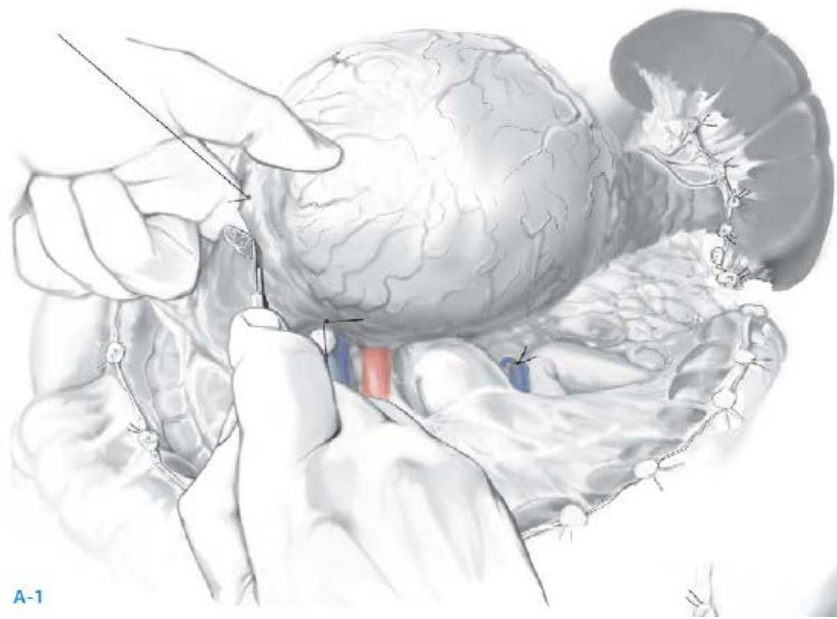


Figura 6. Tempo demolitivo di una SPD

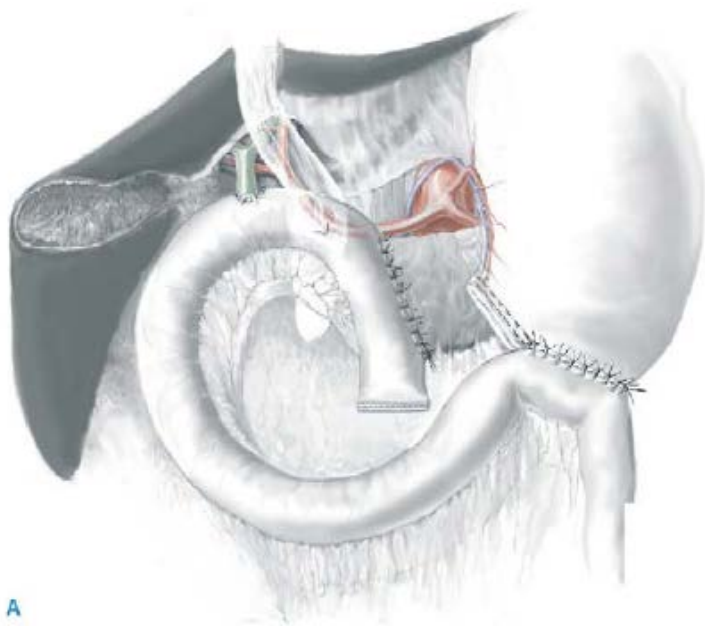


Figura 7. Tempo ricostruttivo di una DCP senza conservazione pilorica

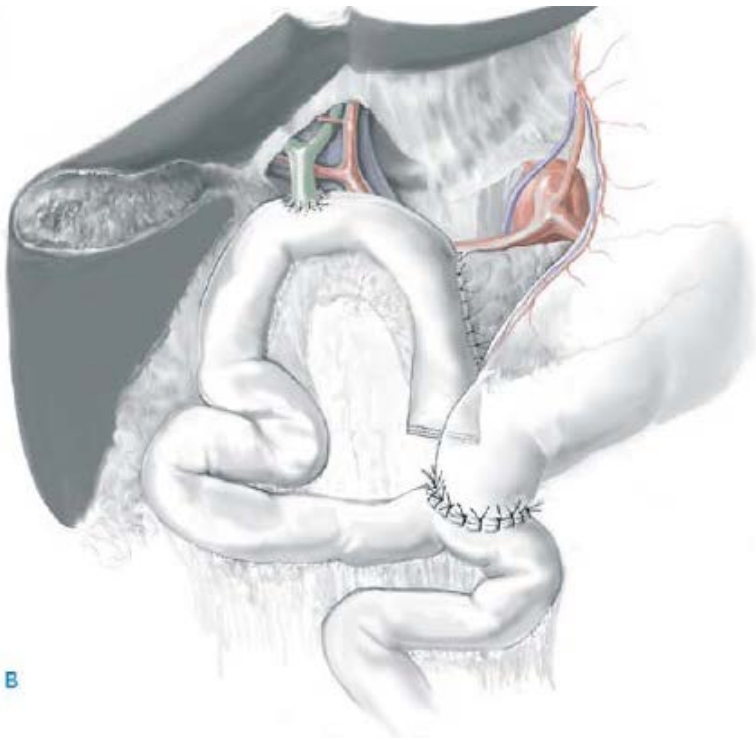


Figura 8. Tempo ricostruttivo di una DCP con conservazione pilorica

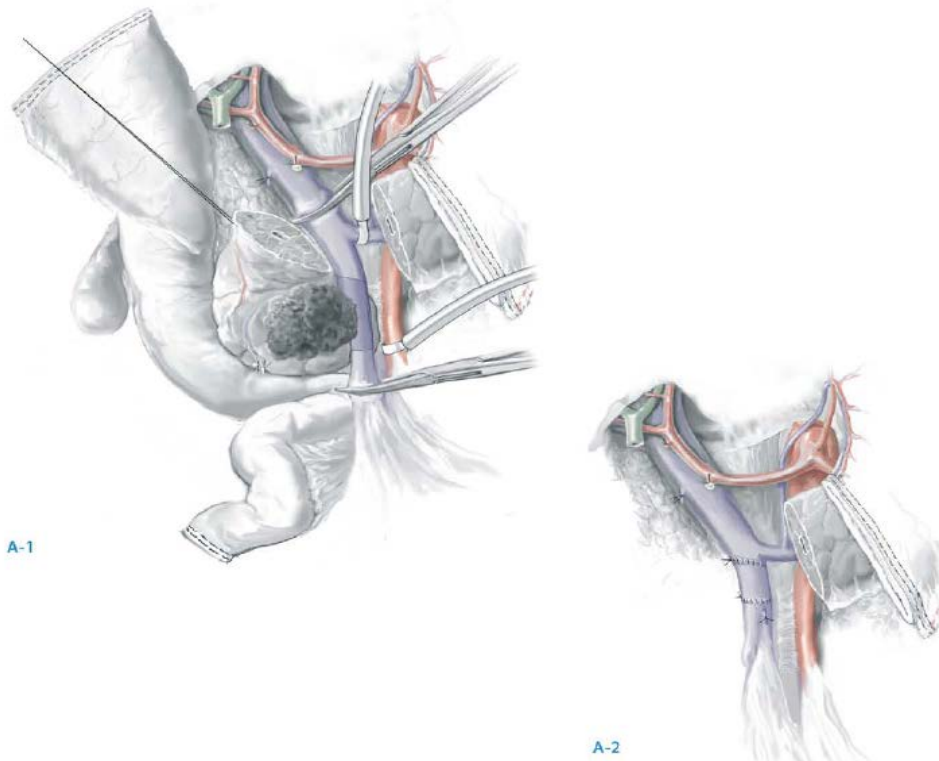


Figura 9. Resezione vascolare e ricostruzione della vena mesenterica superiore

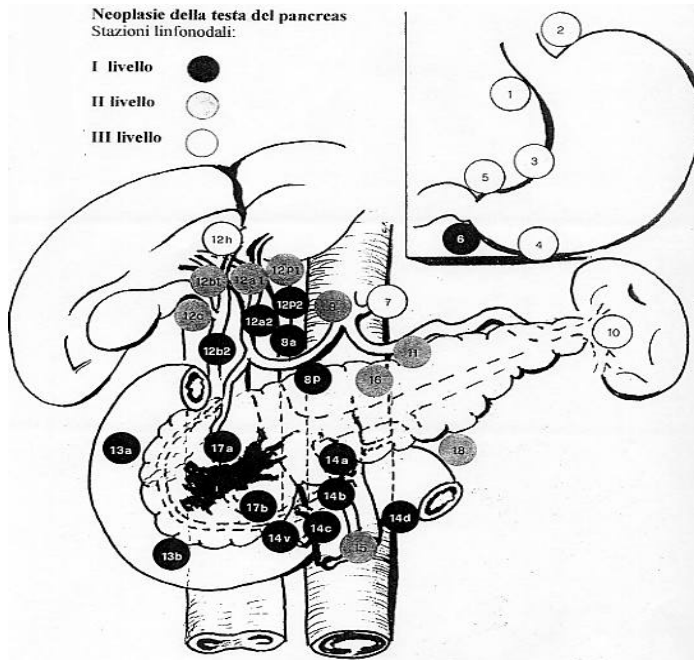


Figura 10. Livelli di linfadenectomia loco regionale per ACP cefalopancreatico <sup>18</sup>

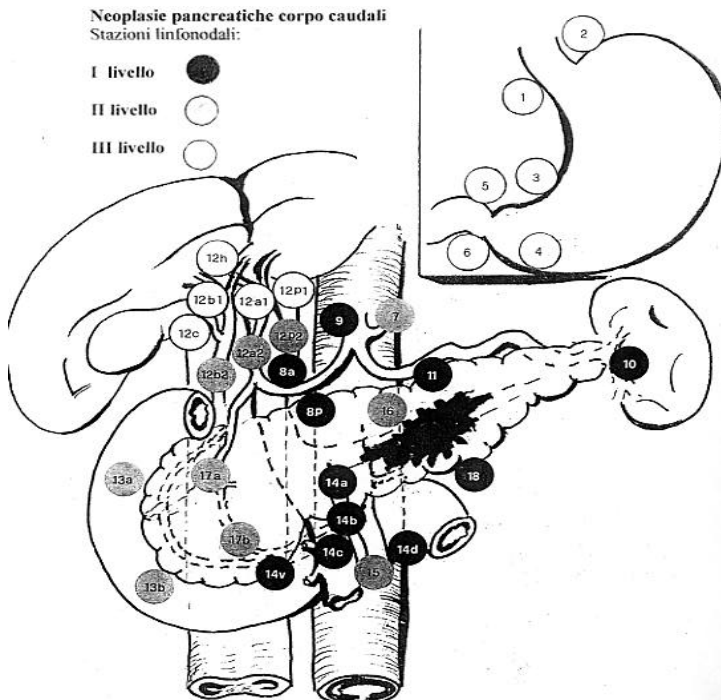


Figura 11. Livelli di linfadenectomia loco regionale per ACP corporeo-caudale <sup>18</sup>

## Complicanze Post-Operatorie

La chirurgia resettiva pancreatica è gravata da elevati tassi di morbimortalità post-operatoria, essenzialmente legati alle complicanze locali derivanti dalla manipolazione/sezione/anastomosi pancreatica <sup>10,19,20</sup>.

La fistola pancreatica (FP) è infatti la complicanza più temibile di questa chirurgia, sia nelle resezioni corporeo-caudali quanto soprattutto nelle DCP, gravando per tassi compresi tra il 20-30% secondo le varie casistiche ed in funzione dei centri/volume <sup>10,19,20</sup>.

Alla FP si associano, spesso come complicanze ulteriori, l'emorragia post-operatoria, la fistola biliare o bilio-digestiva, gli ascessi e le raccolte addominali. Alle complicanze addominali si uniscono le complicanze sistemiche infettive o cardio-circolatorie, legate agli stati settici generali <sup>10,19,20</sup>.

In totale la chirurgia resettiva pancreatica è gravata da tassi generali di complicanze post-operatorie comprese tra il 30 ed 60% <sup>10,19,20</sup>.

La mortalità chirurgica (compresa nei 30 giorni post-operatori) si aggira tra l'1 ed il 25% dei casi, ed è assolutamente legata all'esperienza dei centri <sup>21,22</sup>.

La classificazione della FP più utilizzata, è quella messa a punto dall'ISGPF <sup>23</sup> (International Study Group of Pancreatic Fistula), e che utilizza

criteri biochimici, clinici ed economico-sanitari (contenuto di amilasi all'interno del drenaggio chirurgico pancreatico, condizioni cliniche, trattamento necessario, reperto radiologico, persistenza del drenaggio, segni di sepsi, ricovero post-dimissione, sepsi, re-intervento e decesso) al fine di distinguere 3 differenti classi di gravità: Grado A-B-C.

**TABLE 1.** Criteria for Grading Pancreatic Fistula (ISGPF Classification Scheme)

Criteria	No Fistula	Grade A Fistula	Grade B Fistula	Grade C Fistula
Drain amylase	<3× normal serum amylase	>3× normal serum amylase	>3× normal serum amylase	>3× normal serum amylase
Clinical conditions	Well	Well	Often well	Ill appearing/bad
Specific treatment	No	No	Yes/no	Yes
US/CT (if obtained)	Negative	Negative	Negative/positive	Positive
Persistent drainage (>3 wk)	No	No	Usually yes	Yes
Signs of infection	No	No	Yes	Yes
Readmission	No	No	Yes/no	Yes/no
Sepsis	No	No	No	Yes
Reoperation	No	No	No	Yes
Death related to fistula	No	No	No	Yes

Signs of infection include elevated body temperature >38°C, leukocytosis, and localized erythema, induration, or purulent drainage. Readmission is any hospital admission within 30 days following hospital discharge from the initial operation. Sepsis is the presence of localized infection and positive culture with evidence of bacteremia (ie, chills, rigors, elevated WBC) requiring IV antibiotic treatment, or hemodynamic compromise as demonstrated by high cardiac output and low SVR within 24 hours of body temperature >38°C.

Adapted with permission from Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138:8–13.<sup>14</sup>

Oltre alla Classificazione dell'ISGPF specificamente legata alla classificazione della gravità della FP, la Letteratura scientifica propone ulteriori utili classificazioni delle complicanze post-chirurgiche generali<sup>23-24</sup>.

La più comune ed utilizzata è quella di Clavien<sup>24</sup>, che identifica 5 differenti gradi di complicanze chirurgiche post-operatorie, in funzione della gravità e delle terapie necessari al suo trattamento.



**TABLE 1.** Classification of Surgical Complications

<b>Grade</b>	<b>Definition</b>
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix “d”	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix “d” (for “disability”) is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

\*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.  
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

## **Finalità dello Studio**

Gli obiettivi che lo studio si propone sono duplici:

- 1) identificazione dei fattori predittivi di morbi-mortalità post-operatoria, ai fini di individuare i pazienti a maggior rischio chirurgico;
- 2) identificazione dei fattori predittivi di sopravvivenza oncologica, ai fini di individuare i pazienti con maggiori chances di giovamento dal trattamento chirurgico.

La finalità principale della presente Ricerca è stata quella di fornire al chirurgo degli strumenti di analisi del rischio operatorio ed oncologico, con il duplice obiettivo: 1) identificare i pazienti a maggior rischio di recidiva oncologica precoce/immediata, coloro ai quali cioè verrebbe offerto un trattamento dalla elevata morbi-mortalità senza un utile riscontro clinico-oncologico (pazienti “shiftabili” quindi verso trattamenti alternativi), e 2) individuare quei pazienti ad elevato rischio post-operatorio per il quale si perderebbe l’eventuale beneficio oncologico dell’intervento chirurgico, ed ai quali fornire trattamenti alternativi o riabilitivi al fine di ridurre il predetto rischio.

E’ stato quindi valutato il ruolo della Malnutrizione/Denutrizione del paziente e del Surgical Apgar Score come “predittori” pre-operatori ed

intra-operatori di complicanze chirurgiche, e del Glasgow prognostic score e dell'Assessment Preoperatorio come “predittori” di sopravvivenza a medio/lungo termine.

Malnutrizione/denutrizione sono state analizzate retrospettivamente utilizzando le più comuni scale di valutazione del grado di nutrizione del paziente chirurgico/oncologico. Nello specifico, sono stati utilizzati i seguenti parametri: albumina sierica preoperatoria, Body Mass Index (BMI), percentuale di perdita di peso, il Nutritional Risk Index (NRI) ed il MUST (Malnutrition Universal Screening Tool).

Il NRI utilizza una formula che combina albumina sierica e calo ponderale<sup>25</sup>.

Il MUST considera 3 classi di rischio in funzione di: BMI, calo ponderale, e presenza di una componente infiammatoria acuta (proteica C reattiva)<sup>26</sup>.

Il MUST è uno strumento messo a punto dal Malnutrition Advisory Group of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition ([www.bapen.org.uk](http://www.bapen.org.uk)) nel 2003, ed è ad oggi internazionalmente validato; viene considerato un strumento assai facile e veloce da utilizzare e più maneggevole rispetto alle classiche precedenti scale nutrizionali (NRI, NRS, URS) (Fig. 1)<sup>26</sup>.

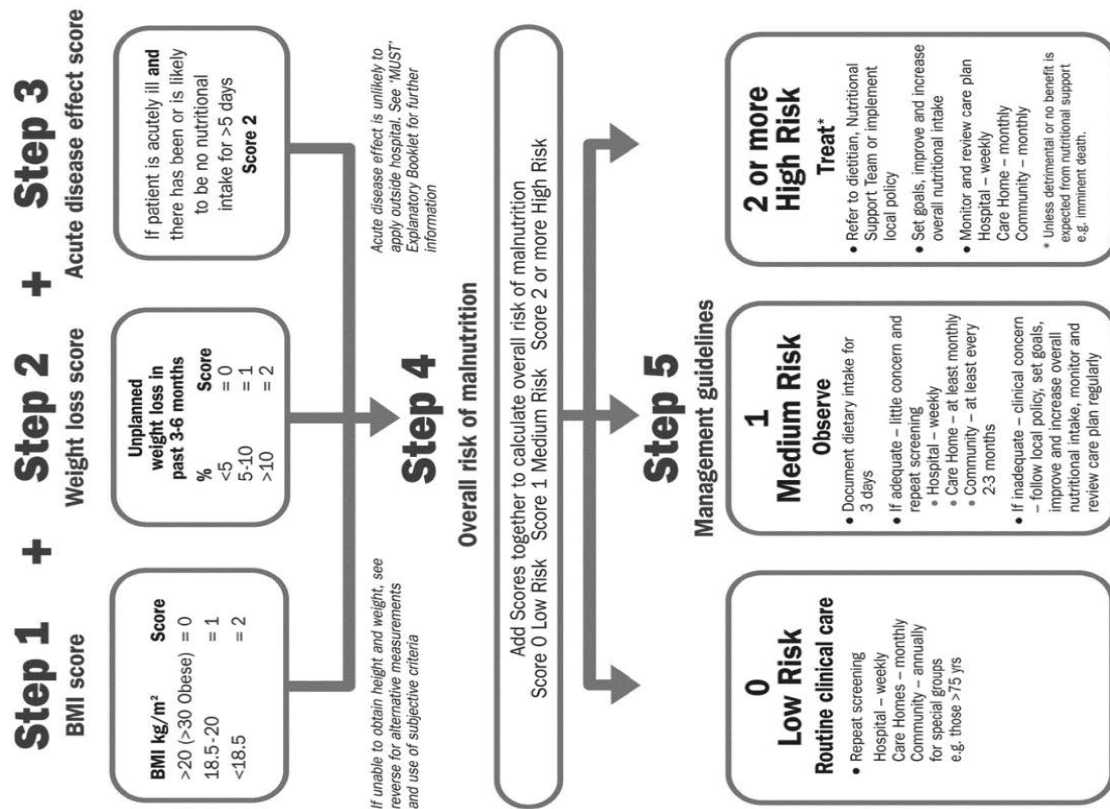


Figura 1.

Il Surgical Apgar Score (SAS)<sup>27</sup> è un indice sviluppato inizialmente in chirurgia generale, successivamente traslato alla maggior parte delle discipline chirurgiche specialistiche, che fornisce una valutazione del rischio post-operatorio in relazione alla comparsa di complicanze chirurgiche, combinando tre parametri intra-operatori: pressione arteriosa media, perdite ematiche e frequenza cardiaca media.

Introdotta da Gawande e Collaboratori del 2007<sup>27</sup>, il SAS è risultato essere un valido indice, capace di predire la comparsa di complicanze minori, maggiori e di decesso post-operatorio. Il SAS è stato recentemente validato

da uno studio condotto da Regenbogen <sup>28</sup> su 4119 pazienti sottoposti a chirurgia generale e vascolare, dimostrandosi essere un utile, valido e rapido strumento utile al chirurgo per identificare pazienti destinati ad un “poor outcome”, ed ai quali potenzialmente ed eventualmente concedere maggior assistenza post-operatoria (UTIPO) (Fig.2).

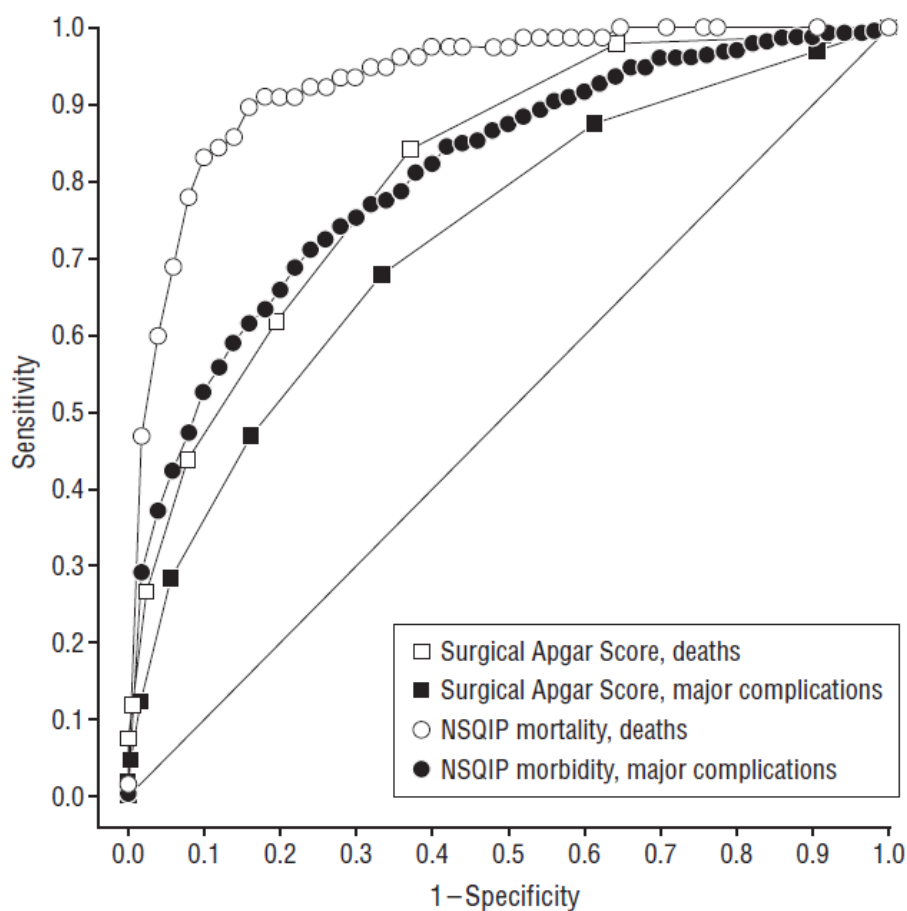


Figura 2.

In relazione alla valutazione ed individuazione dei fattori prognostici, lo studio si è concentrato sul Glasgow prognostic Score (GPS) e sull'utilità di

una valutazione pre-operatoria del rischio di recidiva precoce post-operatoria <sup>29</sup>.

Recenti acquisizioni hanno dimostrato come tra i fattori condizionanti la storia biologica della malattia, un ruolo prevalente non lo svolga solo la neoplasia di *per se*, ma anche le condizioni dell'ospite <sup>30,31</sup>.

La presenza di una risposta infiammatoria sistemica (SIR) preoperatoria si è dimostrata strettamente associata alla scarsa prognosi oncologica in differenti neoplasie gastrointestinali <sup>30,31</sup>.

Il GPS, combinando i livelli ematici preoperatori di albumina sierica e della proteina C reattiva, permette di avere un quadro relativamente attendibile dell'eventuale presenza di una sindrome infiammatoria nel paziente candidato a resezione pancreatica <sup>32</sup>.

La Letteratura ha dimostrato come il GPS sia un parametro legato alle condizioni del paziente e non alle caratteristiche del tumore altrettanto efficace nel predire la recidiva e la sopravvivenza oncologica <sup>32</sup>.

E' stato messo a punto, inoltre, un modello probabilistico basato su parametri valutabili pre-operatoriamente (dimensioni del tumore, dosaggio del Ca19.9, e presenza di linfonodi patologici allo staging) capaci di predire l'incidenza di una recidiva precoce di malattia, permettendo di calcolare statisticamente la probabilità di fallimento del trattamento chirurgico resettivo nel breve termine (< 6 mesi).

In ultimo, lo Studio si è concentrato anche sulla rivalutazione di alcuni ben analizzati fattori prognostici, come il ruolo dell'N staging e della stadiazione linfonodale.

Sempre più Autori internazionali son concordi nel sostenere che la semplice classificazione N+/N- delle neoplasie gastrointestinali possa non essere più sufficiente alla stratificazione prognostica completa del paziente; questo per due principali ragioni <sup>33-35</sup>:

1) si sostiene infatti, che una corretta stadiazione linfonodale debba comprendere anche la quantità dei linfonodi interessati da metastasi ed il loro rapporto con i linfonodi totali asportati con il pezzo chirurgico per la crescente evidenza scientifica che il numero totale dei linfonodi resecati e valutati dal patologo abbia un impatto importante nella sopravvivenza <sup>33-35</sup>.

2) alcuni Autori hanno dimostrato che all'analisi multivariata lo staging linfonodale così come attualmente contemplato (AJCC) non sia un fattore predittivo statisticamente indipendente <sup>36</sup>.

La ricerca ha quindi valutato il ruolo del logaritmo del ratio linfonodale (LODDS) come metodo alternativo di stadiazione della malattia linfonodale pancreaticata.

Il LODDS, combina i vantaggi del ratio linfonodale, cioè il rapporto tra linfonodi positivi e totali asportati, con la possibilità di ottenere una stratificazione anche per quei pazienti con ratio 0 o 1, permettendo quindi

di ottenere una ulteriore sottoclassificazione prognostica dei pazienti resecati <sup>37,38</sup>.

Il LODDS non è mai stato studiato in Letteratura applicato all'ACP, ed il presente studio è il primo a presentarne dati.



## **Materiali e Metodi**

Nel periodo compreso tra il marzo 2003 ed il marzo 2013 sono stati raccolti in maniera retrospettiva 169 casi di pazienti affetti da neoplasia adenocarcinomatosa pancreatica, afferenti ai Reparti di Chirurgia Generale 1 ed 2 dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma.

Tutti i 169 pazienti sono stati sottoposti ad intervento resettivo al termine degli accertamenti radiologici preoperatori (ecografia addome, angio-TC total body, Colangio-RMN, eco-endoscopia duodenopancreatica), volti ad escludere l'inoperabilità della patologia (malattia M+, o localmente avanzata con infiltrazione vascolare maggiore).

L'intervento chirurgico (vedi trattamento chirurgico) è consistito in una resezione "en-bloc" del tumore con associata linfadenectomia loco-regionale.

Le caratteristiche demografiche, i dati intra-operatori e post-operatori, le caratteristiche istopatologiche del tumore, il follow-up oncologico dei pazienti sono stati inseriti all'interno di un database comune ed analizzati.

Per i fattori prognostici di morbi-mortalità e sopravvivenza sono state utilizzate le seguenti classificazioni e sotto-classificazioni:

*Malnutrizione:*

Albumina pre-operatoria: severa ipo-albuminemia ( $\leq 2.5$  g/dL), ipo-albuminemia moderata (2.6–3.5 g/dL) e normale albuminemia ( $\geq 3.6$  g/dL).

BMI: sottopeso se  $< 18.5$  kg/m<sup>2</sup>, normale se 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>, sovrappeso se 25–29.9 kg/m<sup>2</sup> ed obesità se  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Il Nutritional Risk Index (NRI) <sup>25</sup> è stato calcolato con la seguente formula [1.519 x albumina sierica (g/L) + 0.417 x (peso attuale/peso abituale) x 100]. Un punteggio  $> 100$  indica assenza di rischio nutrizionale, 97.5–100 un rischio moderato, 83.5–97.5 un rischio elevato ed un rischio severo se  $< 83.5$ .

MUST <sup>26</sup>: 0 = basso rischio, 1 = medio rischio and  $\geq 2$  = alto rischio. Il MUST viene così calcolato: a) BMI (kg/m<sup>2</sup>: 0 punti  $\geq 20.0$ , 1 punti = 18.5–20.0, 2 punti  $\leq 18.5$ ); calo ponderale: 0 punti = 5%, 1 punto = 5–10%, 2 punti  $\geq 10\%$ ); presenza di condizione infiammatoria: PCR  $\geq 6$  mg/dl = 2 punti.

*Il Surgical Apgar Score (SAS)* <sup>27-28</sup>

	<b>0 punti</b>	<b>1 punti</b>	<b>2 punti</b>	<b>3 punti</b>	<b>4 punti</b>
<b>EBL (ml)</b>	>1,000	601–1,000	101–600	≤100	–
<b>MAP minima</b>	<40	40–54	55–69	≥70	–
<b>HR minima</b>	>85	76–85	66–75	56–65	≤55

Table 1. EBL=estimated blood loss, MAP=pressione arteriosa media, HR=frequenza cardiaca.

*Il Glasgow Prognostic Score (GPS)* <sup>32</sup>

GPS = 0, GPS = 1, GPS = 2.

Presenza di PCR >10 mg/l e ipoalbuminemia (<35 g/l) punteggio = 2.

Presenza di PCR >10 mg/l oppure ipoalbuminemia (<35 g/l) punteggio = 1.

Assenza di PCR >10 mg/l e ipoalbuminemia (<35 g/l) punteggio = 0.

*Valutazione rischio recidiva precoce (“assessment preoperatorio”):*

In funzione della stadiazione pre-operatoria, utilizzando i 3 predetti parametri (dimensione del tumore, presenza di linfonodi patologici, aumento del Ca19.9) sono stati considerati due gruppi di pazienti:

Gruppo A: pazienti con tumore <3cm, assenza di linfonodi patologici, Ca19.9<229 U/mL.

Gruppo B: pazienti con tumore >3cm, presenza di linfonodi patologici, Ca19.9>229 U/mL.

Per compensare e controllare eventuali aumenti del Ca19.9 falsamente positivo in presenza di colestasi (bilirubina totale >2mg/dl), si è utilizzata la seguente formula:  $cCa19.9 = Ca19.9 / bilirubina\ totale\ (mg/dl)^{39}$ .

#### *LNR e LODDS dei linfonodi positivi*

Per il LNR sono stati considerati 4 gruppi: LNR=0, LNR=0-0.199, LNR=0.2-0.399, e LNR >0.4 <sup>15</sup>.

Il LODDS è stato calcolato con la seguente formula:  $\log [(pnod + 0.5) / (tnod - pnod + 0.5)]$  dove pnod=linfonodi positivi e tnod=linfonodi totali.

Sono stati considerati 5 gruppi: LODDS1 (LODDS  $\leq -1.5$ ), LODDS2 ( $-1.5 < LODDS \leq -1.0$ ), LODDS3 ( $-1.0 < LODDS \leq -0.5$ ), LODDS4 ( $-0.5 < LODDS \leq 0$ ), LODDS5 (LODDS >0) <sup>37</sup>.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il Software MedCalc per Windows, versione 10.2.0.0 (MedCalc Software, Maria Kerke, Belgium). Le differenze nelle distribuzioni sono state calcolate utilizzando il test chi-quadro od il test di Fisher a seconda del numero dei casi nei vari sottogruppi. Le sopravvivenze sono state calcolate con il metodo di

Kaplan-Meier, e le differenze valutate attraverso le medie del “log-rank test”<sup>40,41</sup>.

La sopravvivenza collettiva è definita come l’intervallo di tempo tra chirurgia e decesso senza tener conto della causa di morte.

Il  $p < 0.1$  è stato utilizzato come valore cut-off per la significatività statistica nella selezione di variabili dell’analisi multivariata, al fine di non tralasciare importanti potenziali fattori predittivi.

La significatività statistica è convenzionalmente definita con un  $p < 0.05$  in tutti i casi considerati.

In considerazione della retrospettività delle analisi eseguite, al fine di aumentare la rilevanza dei risultati ottenuti, si è calcolata, ove possibile, l’accuratezza delle significatività ottenute in termini di adeguatezza del campione esaminato; è quindi stata utilizzata una “post-hoc analysis” sui seguenti test statistici:  $\chi$ -quadro, Fisher-Exact Test, T di Student, Multiple Logistic Regression. La Post-Hoc analisi è stata eseguita con G-Power per Windows, Versione 3.0.

## **Risultati**

### ***Caratteristiche demografiche e localizzazione del tumore***

Dei 169 casi di pazienti affetti da ACP, il 52% erano uomini ed il 48% erano donne; l'età media calcolata è di 66 anni (range 33-86 anni).

Nel'87% dei casi il tumore aveva una localizzazione cefalo pancreatica, mentre nel 13% dei casi una localizzazione corporeo-caudale.

Nell'85% dei casi è stato eseguito una DCP, nel 49% dei casi si è trattato di PPDCP. Nel 13% è stata eseguito un di intervento di SPD ed in 4 casi si è reso necessario un intervento di pancreatectomia totale (2% dei casi).

### ***Dati peri-operatori***

Il tempo operatorio medio è stato di 329 minuti (range 180-610 minuti).

Il decorso post-operatorio è stato complicato nel 37,2% dei casi (63 pazienti), ed si è reso necessario un re-intervento in 10 casi. La complicanza maggiore più frequente è stata la fistola pancreatica (20.7% dei casi), trattata conservativamente in 25 casi su 35 totali.

Il tasso di mortalità globale peri e post-operatoria, considerata come la mortalità nei primi 30 giorni dopo l'intervento chirurgico, è stato dell'8.2% (14 casi); la mortalità è stata dovuta ad insufficienza cardiocircolatoria e

multiorgano nel 85% dei casi (12 pazienti con complicanze generali dovute a FP) e nel 15% dei casi (2 pazienti) ad emorragia post-operatoria.

Il tempo di degenza medio post-operatorio è stato di 13,8 giorni (range 7-63 giorni).

### ***Caratteristiche Anatomopatologiche e Stadiazione***

Le Tabelle I-IV riportano i dati numerici e percentuali relativi alla stadiazione ed alle caratteristiche anatomopatologiche.

	<b>totali</b>	<b>pN0</b>	<b>pN1</b>
<b>pTis</b>	11	11	0
<b>pT1</b>	23	20	3
<b>pT2</b>	42	15	20
<b>pT3</b>	79	8	71
<b>pT4</b>	14	1	13

Tabella I. Stadiazione neoplastica secondo TNM

<b>I A</b>	<b>I B</b>	<b>II A</b>	<b>II B</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
9 %	8 %	17 %	53 %	8 %	5 %

Tabella II. Stadiazione neoplastica secondo AJCC 2010

<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>
9 %	43 %	42 %	6 %

Tabella III. Grading Istologico

<b>R0</b>	<b>R1</b>	<b>R2</b>
69 %	28 %	3 %

Tabella IV. Margini chirurgici pancreatici

In merito allo stato linfonodale ed all' accuratezza della linfadenectomia, il numero medio di linfonodi asportati al momento della resezione chirurgica è stato di 19,8 (range 4-52); in 22 casi (13%) la linfadenectomia ha comportato l'asportazione di un numero inferiore a 12 linfonodi.

### ***Ruolo ed incidenza della Malnutrizione***

La valutazione dello stato nutrizionale è stata possibile su 143 casi.

Sono risultati a medio/elevato rischio di malnutrizione l'88% dei pazienti secondo la scala NRI e l'83% secondo la scala MUST (Tab V) <sup>42</sup>.

	Low risk 18 patients	MUST medium risk 49 patients	High risk 76 patients	<i>P</i> -value <sup>a,b</sup>
Age, mean (SD)	63 (4)	65 (5)	69 (3)	0.16
Weight loss (%; SD)	1.9 (0.6)	6.7 (0.9)	12.4 (0.8)	0.01
BMI (kg/m <sup>2</sup> ; SD)	25 (2)	23 (2.5)	19 (1.8)	0.04
Albumin (mg/dl; SD)	3.9 (0.2)	3.3 (0.3)	3.1 (0.3)	0.09
Neutrophils (10 <sup>9</sup> /L; SD)	7.6 (2)	8.2 (3)	11.4 (3.5)	0.07
C-reactive protein (mg/dl; SD)	5.5 (3)	7.2 (4)	18.8 (5)	0.03

MUST, malnutrition universal screening tool.

All data are presents as means with standard deviation (SD).

Post hoc analysis.

<sup>a</sup>Chi-square test; post hoc analysis documented a power (1-β prob) >0.85 (alpha error 0.05, effect size w = 0.2).

<sup>b</sup>Test; post hoc analysis documented a power (1-β prob) >0.85 (alpha error 0.05, effect size d = 0.2).

Tabella V.



La Tabella VI <sup>42</sup> riporta la correlazione di diversi parametri rispetto alla morbilità generale, mortalità post-operatoria, surgical site infection (SSI) e durata del ricovero.

<b>Factor</b>	<b>No. Patients (%)</b>	<b>Overall Morbidity <i>p value</i> (univariate analysis)</b>	<b>Mortality <i>p value</i> (univariate analysis)</b>	<b>SSI <i>p value</i> (univariate analysis)</b>	<b>Hospital Stay <i>p value</i> (univariate analysis)</b>
<i>Patient-related and Surgical-related risk factors</i>					
Age		0.09	0.12	0.07	0.08
< 65	54 (38)				
≥ 65	89 (62)				
Sex		0.28	0.35	0.31	0.56
Female	65 (46)				
Male	78 (54)				
ASA Status		0.029	0.001	0.02	0.04
1-2	87 (60)				
3	56 (40)				
White Cell Count (10 <sup>9</sup> /l)		0.01	0.01	0.014	0.02
<10.5	99 (69)				
≥10.5	44 (31)				
Haemoglobin (g/l)		0.71	0.52	0.92	0.72
<12.5	108 (75)				
≥12.5	35 (25)				
Neutrophils Count (10 <sup>9</sup> /l)		0.06	0.09	0.15	0.09
<7.5	92 (64)				
≥7.5	51 (36)				
Lymphocytes Count (10 <sup>9</sup> /l)		0.09	0.06	0.12	0.22
<1	27 (18)				
1-3	93 (65)				
≥3	23 (17)				
Neutrophil/lymphocyte ratio		0.13	0.21	0.34	0.47
<5	85 (59)				
≥5	58 (41)				
Diabetes mellitus		0.036	0.068	0.028	0.01
No	112 (79)				

Yes	41 (21)				
Preoperative biliary Drainage	90 (79)	0.01	0.06	0.06	0.09
No	25 (21)				
Yes					
Operative Time		0.09	0.16	0.16	0.34
< 330 min	75 (52)				
≥ 330 min	68 (48)				
Blood Transfusion		0.024	0.072	0.01	0.03
No	42 (30)				
Yes	101 (70)				
Bio-Glue Application		0.57	0.41	0.87	0.25
No	120 (83)				
Yes	23 (17)				
Type of PD		0.71	0.46	0.47	0.58
Whipple Procedure	72 (62)				
Pylorus-preserving Procedure	43 (28)				
<b>Malnutrition Assessment</b>					
Hypo-albuminemia		0.001	0.001	0.001	0.001
No	91 (64)				
Yes	52 (36)				
Body Mass Index (BMI)	74 (52)	0.12	0.08	0.061	0.09
< 25 kg/m <sup>2</sup>	69 (48)				
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>					
Percentage of weight loss	39 (28)	0.06	0.11	0.026	0.035
< 5%	56 (39)				
5%-10%	48 (33)				
> 10%					
MUST		0.001	0.001	0.001	0.001
Low risk	18 (12)				
Medium risk	49 (34)				
High risk	76 (54)				
NRI		0.01	0.05	0.01	0.02
Mild risk	23 (17)				
Moderate risk	61 (42)				
Severe risk	59 (41)				

Tabella VI.

Fatta eccezione per il BMI, tutti i parametri condizionanti lo stato nutrizionale del paziente (albuminemia, percentuale di peso perso nei 6 mesi prima dell'intervento, NRI e MUST), sono risultati statisticamente significativi per tutte e 4 le variabili analizzate.

Le Tabelle VII-X forniscono un confronto tra le 2 scale di valutazione NRI e MUST, dimostrando la maggior efficacia del MUST rispetto al NRI nel predire il decorso post-operatorio anche come parametro indipendente all'analisi multivariata <sup>42</sup>.

	<i>NRI</i>			<i>p</i>	<i>MUST</i>			<i>p</i>
	Mild	Moderate	Severe	<i>value</i>	Low	Medium	High	<i>value</i>
<b>Hospital Stay</b> (days)	9	19	27	<b>0.02</b>	9	21	35	<b>0.001</b>
<b>SSI n° (%)</b>	10 (17.8)	21 (37.5)	25 (44.6)	<b>0.01</b>	6 (10)	20 (35.7)	30 (53.3)	<b>0.001</b>
<b>Overall Morbidity</b> n° (%)	8 (11.5)	26 (37.6)	35 (50.9)	<b>0.01</b>	5 (7.2)	28 (40.5)	36 (52.3)	<b>0.001</b>
<b>Mortality (n°)</b>	1	3	4	<b>0.05</b>	0	3	5	<b>0.001</b>

Tabella VII.

<b>Tool Comparison</b>	<b>Categories</b>	<b>Endpoint</b>	<b>Agreement</b>	
			<b><math>\kappa^1</math></b>	<b>SE</b>
<b>MUST vs NRI</b>	3	Overall Morbidity	<b>0.83</b>	0.063
<b>MUST vs NRI</b>	3	Mortality	<b>0.48</b>	0.109
<b>MUST vs NRI</b>	3	SSI	<b>0.77</b>	0.075
<b>MUST vs NRI</b>	3	Hospital Stay	<b>0.89</b>	0.101

Tabella VIII.

<b>Covariate</b>	<b>Post-Operative Morbidity</b>		
	<b><i>p</i></b>	<b>HR</b>	<b>95% CI of HR</b>
<b>ASA Status &gt;2</b>	<b>0.176</b>	1.412	0.8455 to 23.761
<b>White Cell Count (10<sup>9</sup>/l) ≥10.5</b>	<b>0.223</b>	1.835	0.4579 to 19.652
<b>Hypo-albuminemia</b>	<b>0.004</b>	3.782	1.1191 to 12.231
<b>Preoperative biliary Drainage</b>	<b>0.418</b>	1.231	0.3091 to 11.451
<b>Blood Transfusions</b>	<b>0.062</b>	1.936	1.3351 to 17.212
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>0.199</b>	1.281	0.7337 to 9.1786
<b>MUST</b>	<b>0.001</b>	2.658	1.3589 to 8.5698
<b>NRI</b>	<b>0.071</b>	1.995	0.9723 to 13.548

Tabella VIII.

Covariate	Post-Operative Mortality		
	<i>p</i>	HR	95% CI of HR
<b>ASA Status &gt;2</b>	<b>0.100</b>	1.684	0.8632 to 18.325
<b>White Cell Count (10<sup>9</sup>/l) ≥10.5</b>	<b>0.959</b>	1.125	0.2879 to 9.4677
<b>Hypo-albuminemia</b>	<b>0.037</b>	2.325	1.2892 to 19.556
<b>Preoperative biliary Drainage</b>	<b>0.852</b>	1.988	0.4659 to 35.326
<b>Blood Transfusions</b>	<b>0.083</b>	1.568	0.8891 to 15.325
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>0.356</b>	1.895	0.6214 to 13.125
<b>MUST</b>	<b>0.005</b>	2.154	1.4698 to 12.365
<b>NRI</b>	<b>0.086</b>	2.089	0.9145 to 22.365

Tabella VIII.

Lo studio ha dunque documentato l'elevata incidenza della problematica malnutrizione nel paziente oncologico affetto da adenocarcinoma del pancreas, e di come questa condizioni influenzi pesantemente il decorso post-operatorio ed i risultati a breve termine.

### ***Il Surgical Apgar Score (SAS)***

E' stato possibile calcolare il SAS solo su 143 cartelle anestesologiche. Dai dati analizzati risulta che la media del SAS è stata 5.3; le perdite ematiche intraoperatorie, la frequenza cardiaca media, e la pressione

arteriosa media documentata sono state rispettivamente: 320 mL (range =120–890 mL), 86 battiti/min (range = 31–172 bpm), e 135–83 mm Hg <sup>43</sup>.

Sono stati considerati 4 diversi gruppi in funzione del punteggio ottenuto: Gruppo 1=punteggio SAS 0-2, Gruppo 2=punteggio SAS 3-5, Gruppo 3=punteggio SAS 6-8, Gruppo 4=punteggio SAS 9-10.

Il gruppo 1 comprende 31 pazienti (21%), il gruppo 2 42 pazienti (30%), il gruppo 3 56 pazienti (39%) ed il gruppo 4 14 pazienti (10%).

La Tabella XI dimostra, con analisi univariata, come il SAS influenti in maniera statisticamente significativa la morbilità e la mortalità post-operatoria <sup>43</sup>.

Factor	No. Patients (%)	Morbidity (%)	Mortality (n°, %)
		<i>p</i> (univariate analysis)	<i>p</i> (univariate analysis)
SAS Score		<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
0-2	31 (21)	57	4, 12
3-5	42 (30)	37	4, 9
6-8	56 (39)	29	3, 5
9-10	14 (10)	19	0, 0

Tabella XI.

Il SAS si è dimostrato essere anche un fattore predittivo di fistola pancreatica (PF) dopo DCP, tuttavia solo all'analisi univariata. In pazienti con SAS ≤ 5, 19 pazienti (13.2%) hanno sviluppato PF entro i 30 giorni,

mentre l'incidenza di PF è scesa la 2.8% nei pazienti con SAS  $\geq 5$  ( $p = 0.001$ )<sup>43</sup>.

Le Figure 1-4 rappresentano la correlazione tra SAS e morbidità generale, morbidità secondo la classificazione di Clavien, morbidità secondo la classificazione SSI, e la mortalità<sup>43</sup>.

L'analisi multivariata ha dimostrato come il SAS, insieme all'ipoalbuminemia ed alle trasfusioni intraoperatorie, sia un fattore indipendente capace di influenzare tanto la morbidità cumulativa, mentre risulta essere tra i precedenti l'unico capace di influenzare indipendentemente la mortalità (Tabella XII)<sup>43</sup>.

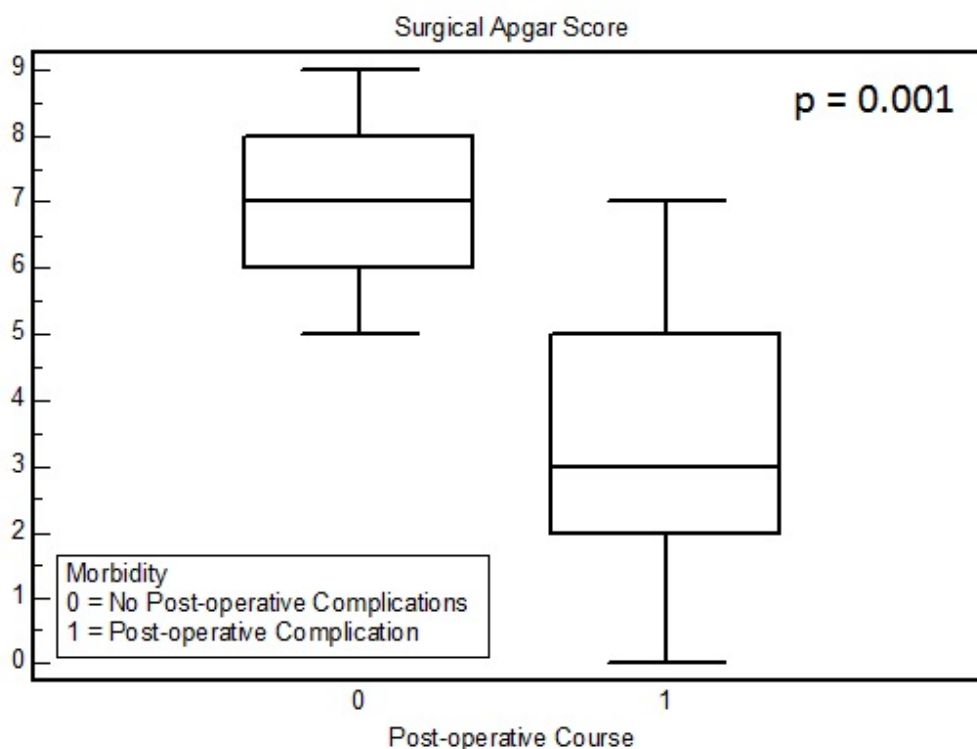


Figura 1.

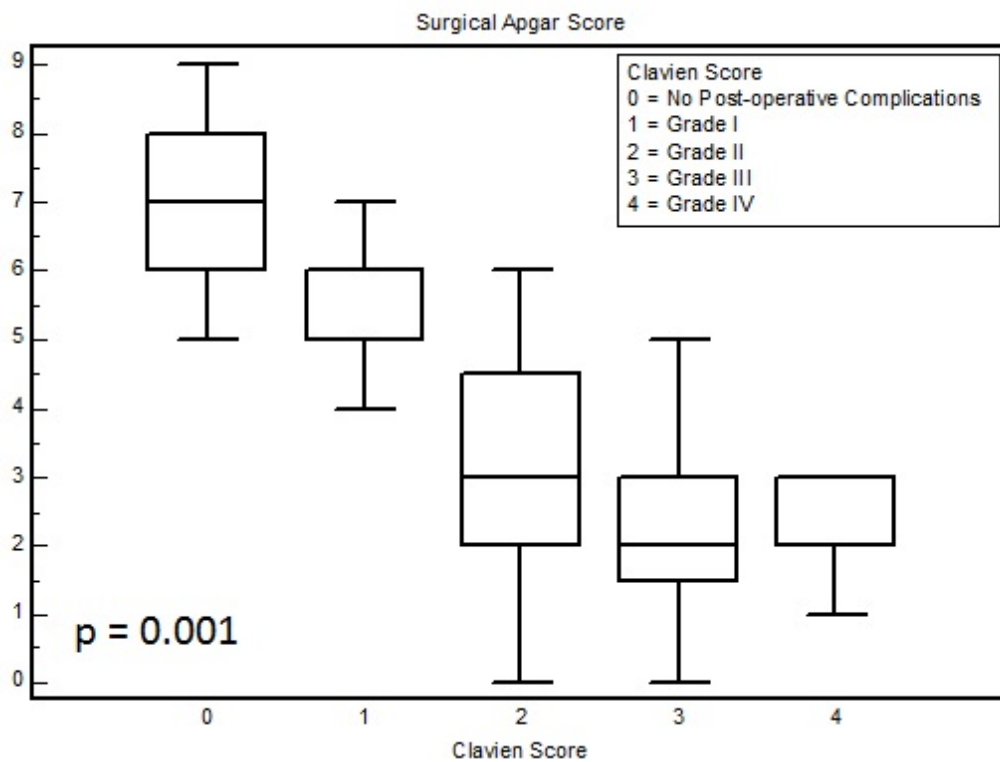


Figura 2.

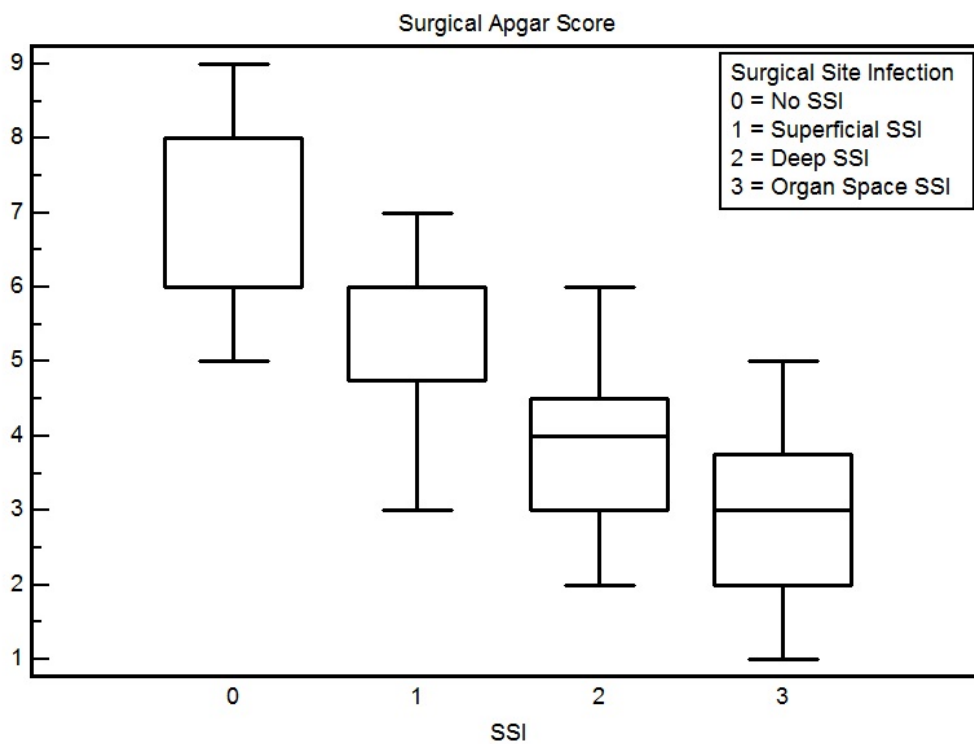


Figura 3.



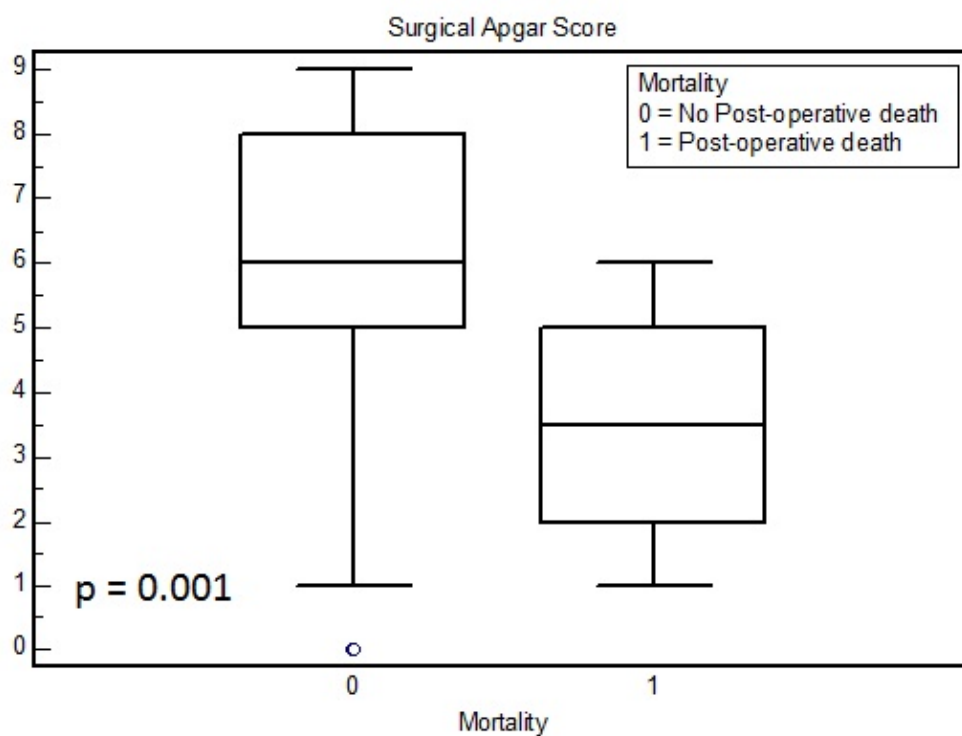


Figura 4.

<i>Covariate</i>	<i>P</i>	<i>Morbidity</i>	
		<i>Exp(b)</i>	<i>95% CI of Exp(b)</i>
<b>ASA Status &gt;2</b>	<b>0,06781</b>	1,7440	0,9875 to 11,5473
<b>White Cell Count (10<sup>9</sup>/l) ≥10.5</b>	<b>0,11344</b>	1,9994	0,1038 to 9,4420
<b>Hypo-albuminemia</b>	<b>0,00342</b>	1,7745	1,1869 to 7,6532
<b>Low SAS Score</b>	<b>0,00147</b>	2,3969	1,2857 to 5,6427
<b>Preoperative biliary Drainage</b>	<b>0,28799</b>	2,3866	0,6802 to 5,8113
<b>Blood Transfusions</b>	<b>0,05111</b>	1,7566	0,9937 to 8,3476
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>0,31457</b>	1,8663	0,5621 to 9,1254

Tabella XII.

<i>Covariate</i>	<i>Mortality</i>		
	<i>P</i>	<i>Exp(b)</i>	<i>95% CI of Exp(b)</i>
<b>ASA Status &gt;2</b>	<b>0,09642</b>	1,7889	0,5376 to 5,9834
<b>White Cell Count (10<sup>9</sup>/l) ≥10.5</b>	<b>0,17922</b>	1,6624	0,4623 to 6,3876
<b>Hypo-albuminemia</b>	<b>0,07932</b>	1,3872	0,8869 to 7,9612
<b>Low SAS Score</b>	<b>0,00257</b>	1,5713	1,4997 to 5,2654

Tabella XIII.

### *Follow-up oncologico e sopravvivenze*

Il follow-up minimo è stato di 6 mesi ed il mediano è stato di 28 mesi.

Il 15% dei pazienti ha eseguito terapie oncologiche post-operatorie, che sono costituite nel 85% dei casi da un schema chemio/radioterapico e nel 15% dei casi dalla sola chemioterapia.

La sopravvivenza attuariale a 3 e 5 anni dell'intera popolazione è stata rispettivamente del 37 % e del 19 %.

All'analisi univariata (Fig. 12-19) risultano correlati alla prognosi in maniera statisticamente significativa il grading della neoplasia, lo stadio TNM, il pT ed il pN del tumore e lo stato R della resezione.

In particolare le sopravvivenze attuariali a 5 anni tra pazienti G1-G2-G3-G4 sono rispettivamente del 51%, 35%, 30% e dello 0% ( $p=0,05$ ); tra pazienti pTis/1-pT2-pT3-pT4 sono rispettivamente del 98%, 29%, 22% e 0% ( $p=0,05$ ); tra pazienti Stadio 1a-1b-2a-2b-3-4 sono rispettivamente del 98%, 80%, 36%, 10%, 0% e 0% ( $p=0,009$ ); tra pazienti pN0 e pN1 le mediane di sopravvivenza sono rispettivamente di 40 e 18 mesi ( $p=0,03$ ) con sopravvivenze attuariali a 5 anni del 46% e del 19%, mentre tra pazienti R0-R1-R2 le mediane di sopravvivenza sono rispettivamente di 38, 13 ed 8 mesi con sopravvivenze attuariali a 5 anni del 48% per i pazienti R0 e dello 0% per pazienti R1/2 ( $p=0,001$ ).

### *Ruolo del Glasgow Prognostic Score (GPS)*

Lo studio del GPS in relazione alla sopravvivenza oncologica è stato eseguito su 101 pazienti.

Si sono considerati 3 gruppi di pazienti: un Gruppo 1 (GPS =0) di 37 pazienti (37%), un Gruppo 2 (GPS =1) di 20 pazienti (20%) ed un Gruppo 3 (GPS =2) di 25 pazienti (25%).

I 3 gruppi sono risultati essere omogenei in termini di età, sesso, localizzazione del tumore e trattamenti adiuvanti eseguiti (Tabella XIV)<sup>44</sup>.

	mGPS 0	mGPS 1	mGPS 1	<i>p</i>
Therapy				
Overall treated	9	8	9	0.19 <sup>a</sup>
Not treated	23	27	25	
Age (year)				
Mean	65.4	68.7	69.8	0.26 <sup>b</sup>
Sex				
Male	16	17	18	0.25 <sup>a</sup>
Female	15	18	17	
Tumor location				
Head	28	31	29	0.11 <sup>a</sup>
Neck/tail	4	4	5	

Data analysis of 101 patients with adenocarcinoma of pancreas

<sup>a</sup> Chi-square test; post-hoc analysis documented a power ( $1-\beta$  prob) = 0.9 ( $\alpha$  err 0.05, effect size  $w$  0.2)

<sup>b</sup> *t* test; post-hoc analysis documented a power ( $1-\beta$  prob) = 0.9 ( $\alpha$  err 0.05, effect size  $d$  0.2)

Tabella XIV

La Tabella XV riporta le sopravvivenze mediane correlate a diversi parametri. Come si evince il GPS risulta un parametro statisticamente significativo ( $p=0.001$ ) con il Gruppo 1 che presenta una mediana di sopravvivenza di 35 mesi, il Gruppo 2 di 12 mesi ed il Gruppo 3 di 7 mesi

44.

<b>Factor</b>	<b>No. Patients (%)</b>	<b>Median Survival</b>	<b><i>p</i> (univariate analysis)</b>
Age			0.54
< 65	39 (38)	20	
≥ 65	62 (62)	18	
Sex			0.28
Female	48 (47)	17.5	
Male	53 (53)	19	
Tumor differentiation			0.08
G1-G2	54 (53)	36	
G3-G4	47 (47)	10	
Lymph node involvement			0.05
No	38 (37)	40	
Yes	63 (63)	18	
Resection margin involvement			0.0002
No	71 (70)	38	
Yes	30 (30)	9	
Adjuvant therapy			0.03
No	75 (74)	21	
Yes	26 (26)	36	
Tumor Dimension			0.09
<3 cm	29 (28)	38	
>3 cm	72 (72)	20	
pT Stage			0.07
1	13 (13)	32	
2	16 (15)	36	
3	65 (64)	21	
4	7 (8)	9	
AJCC Stage			0.009
Ia	12 (13)	40	
Ib	9 (9)	33	
IIa	17 (16)	30	
IIb	55 (55)	12	

III	9 (9)	10	
IV	1 (1)	6	
LNR			0.001
<0,2	71 (70)	40	
>0.2	30 (30)	13	
mGPS			0.0001
0	37 (36)	35	
1	20 (20)	12	
2	25 (25)	7	

Table XV.

La Figura 5 dimostra che i pazienti del Gruppo 1 hanno una prognosi a 5 anni del 52%, i pazienti del Gruppo 2 del 21% ed i Pazienti del Gruppo 3 dello 0% a 5 anni <sup>44</sup>.

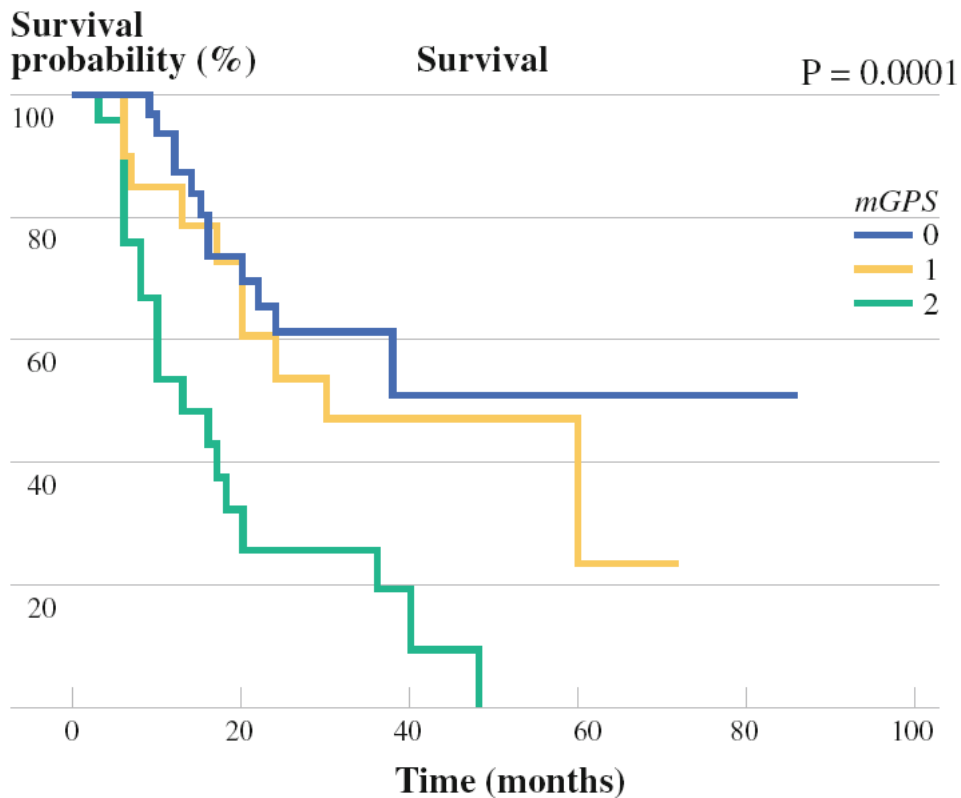


Figura 5.

La Figura 6 dimostra inoltre come il GPS sia capace di determinare una stratificazione delle sopravvivenze indipendentemente dallo Stadio TNM, dallo stato linfonodale e dallo stato dei margini chirurgici <sup>44</sup>.

Infatti, l'analisi multivariata, condotta sui parametri risultati statisticamente significativi all'analisi univariata, ha dimostrato che lo staging linfonodale pN non è un fattore indipendente sulla sopravvivenza, mentre i margini di resezioni positivi, un elevato LNR, ed appunto il GPS risultano influenzare indipendentemente la sopravvivenza a lungo termine del paziente resecato per adenocarcinoma pancreatico.

Covariate	<i>p</i>	HR	95 % CI of HR
Grading	0.1266	1.7440	0.8575–3.5473
LNR	0.0414	1.9994	1.1038–4.442
mGPS	0.005428	1.7745	1.1869–2.6532
Node status	0.05664	2.3866	0.9802–5.8113
Tumor size	0.4965	1.3969	0.5357–3.6427
Margin status	0.006461	2.7566	1.3337–5.6976

*HR* hazard ratio; *CI* confidence interval

Tabella XV.

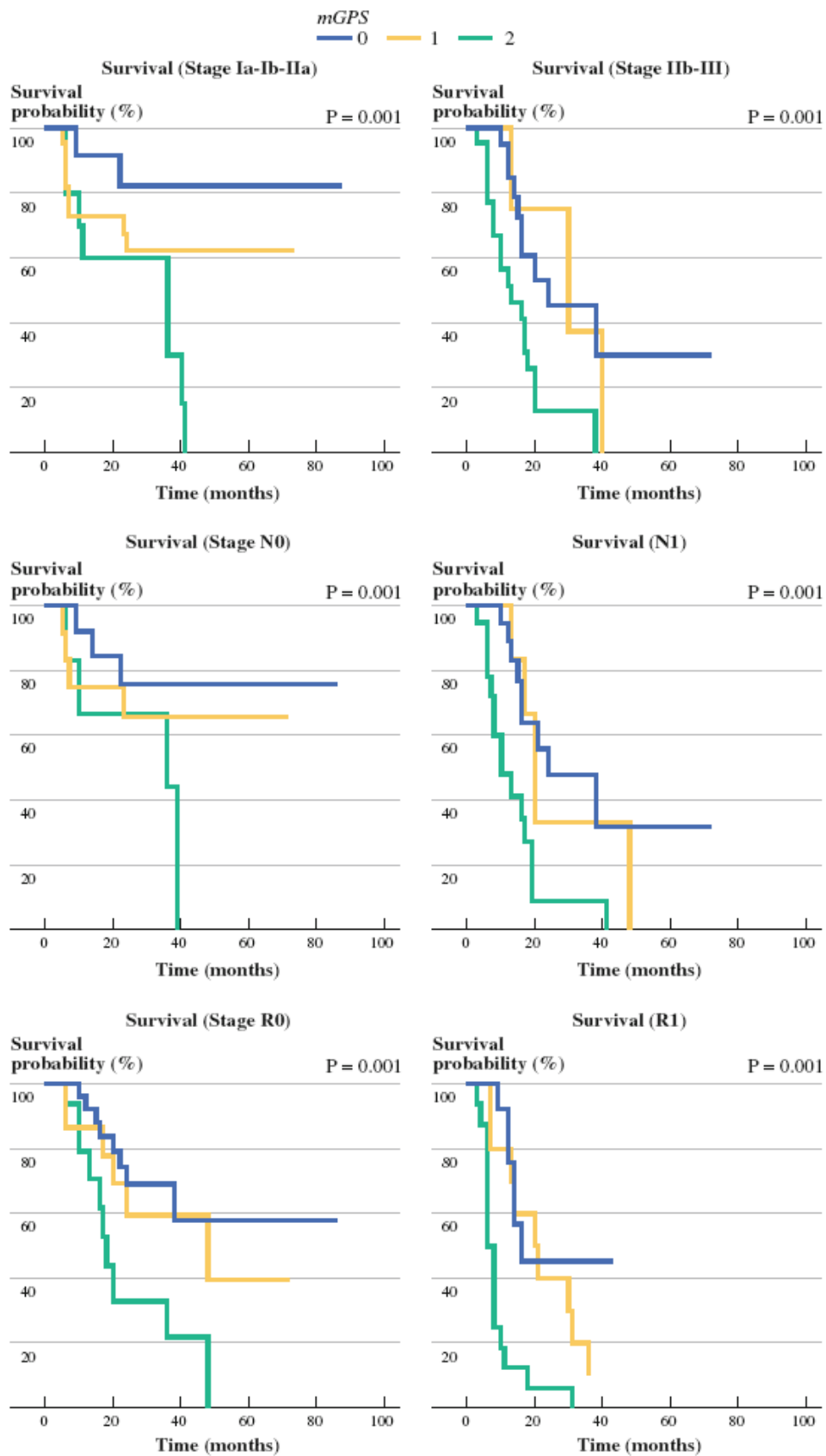


Figura 6.



*Il Ruolo dell'Assessment preoperatorio sul Rischio di Recidiva Precoce.*

La valutazione è stata eseguita su 167 pazienti <sup>45</sup>.

E' stata condotta un'analisi univariata al fine di identificare quei parametri pre-operatori statisticamente significativi nel condizionare la recidiva precoce (Tabella XVI) <sup>45</sup>.

	<b>Early Recurrence (≤ 6 months)</b>	<b>Not Early Recurrence (&gt; 6 months)</b>	<b><i>p</i> Anova</b>
<b>Pre-op. Ca 19.9 (U/mL)</b>	862,17	316,29	<0.001
<b>Pre-op. Size (cm)</b>	4,24	3,79	0.04
<b>Pre-op. Lymph Nodes (n°)</b>			0.05
Not	31	42	
Yes	46	31	
<b>Age (years)</b>	67.5	66.2	0.42
<b>Sex (n°)</b>			0.32
Male	42	34	
Female	23	34	
<b>Tumor Location (n°)</b>			0.51
Head	40	44	
Body	17	23	
Tail	24	30	
<b>Suspicion of vascular infiltration</b>			0.44
Not	46	41	
Yes	37	47	

<b>Pre-op. Adjusted CEA</b> (ng/mL)	3.41	2.96	0.08
<b>Pre-op. Total Bilirubin</b> (mg/dL)	3.93	3.41	0.62

Tabella XVI.

Le dimensioni preoperatorie, la presenza di linfonodi patologici allo staging preoperatorio e il Ca19.9 sono risultati essere fattori predittivi di recidiva precoce.

La Figura 7 dimostra come all'aumentare del Ca19.9 e delle dimensioni pre-operatorie del tumore si riduca in mesi l'intervallo libera da malattia <sup>45</sup>.

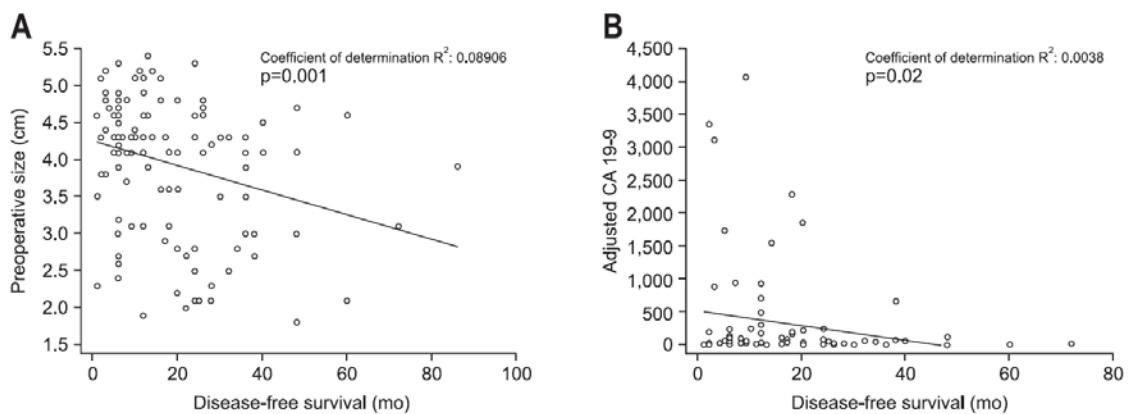


Fig. 1. Regression lines and coefficients for (A) preoperative tumor size and (B) corrected carbohydrate antigen 19-9 (cCA 19-9).

Figura 7. Linee e coefficienti di regressione per il Ca19.9 e le dimensioni del tumore

E' stata studiata l' accuratezza diagnostica nel predire il rischio di recidiva precoce di questi parametri singolarmente ed associati: i dati dimostrano

che il valore predittivo negativo (NPV), cioè la percentuale di probabilità che non ci sia recidiva precoce quando tutti e tre i parametri sono assenti, è risultata essere del 90%, mentre la sensibilità e la specificità del 60% e del 70% rispettivamente (Tabella XVII) <sup>45</sup>.

	<i>Early Recurrence</i>			<b>Together</b>
	<b>Ca 19.9 &gt; 228 U/mL</b>	<b>Size &gt; 3 cm</b>	<b>Lymph Nodes</b>	
<b>Sensitivity</b>	62.0	51.3	69.1	<b>60.9</b>
<b>Specificity</b>	66.9	80.7	50.2	<b>70.3</b>
<b>AUC, 95% CI</b>	0.683	0.621	0.581	<b>0.632</b>
	0.572 to 0.788	0.532 to 0.686	0.488 to 0.669	<b>0.541 to 0.663</b>
<b>PPV</b>	50.4	51.3	51.4	<b>50.6</b>
<b>NPV</b>	<b>91.5</b>	<b>88.2</b>	<b>89.3</b>	<b>90.4</b>

Tabella XVII.

Si è quindi studiata differenza di sopravvivenza (globale e libera da malattia) per i predetti parametri e raggruppando tali parametri in due gruppi di rischio: Gruppo A e Gruppo B (vedi Materiali e Metodi). Come

risulta dalla Tabella XVIII e dalla Figura 8, la stratificazione del rischio di recidiva precoce, utilizzando i tre parametri preoperatori è risultata capace di predire significativamente tanto la il DFS quanto l'OS <sup>45</sup>.

	<b>Disease Free Survival</b> <b>(months)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Overall Survival</b> <b>(months)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Pre-op. Adj Ca 19.9</b>		0.02		0.03
< 228 U/mL	19.4		20.6	
≥ 228 U/mL	15.0		17.2	
<b>Pre-op. Size</b>		0.04		0.06
< 3 cm	24.2		24.3	
≥ 3 cm	16.1		17.9	
<b>Pre-op. Lymph Nodes</b>		0.01		0.001
Not	24.8		25.5	
Yes	17.3		16.1	
<b>Pre-op. Assessment</b>		<b>&lt;0.001</b>		<b>0.001</b>
Group A	<b>20.6</b>		<b>20.5</b>	
Group B	<b>11.4</b>		<b>14.8</b>	

Tabella XVIII.

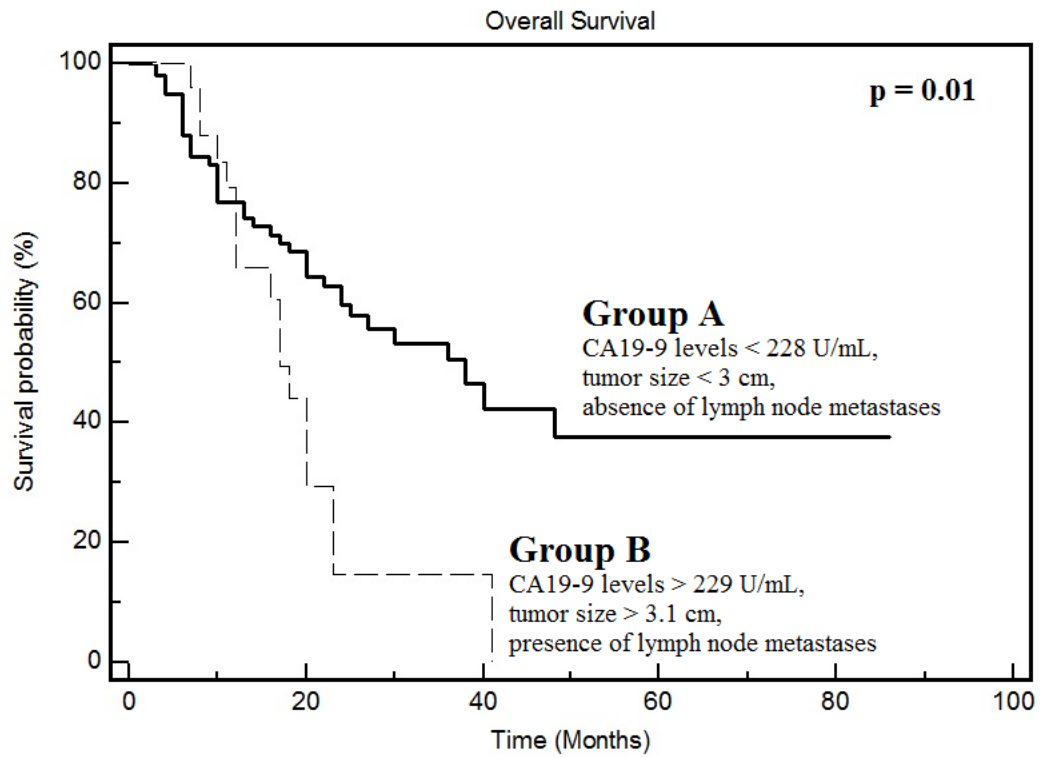
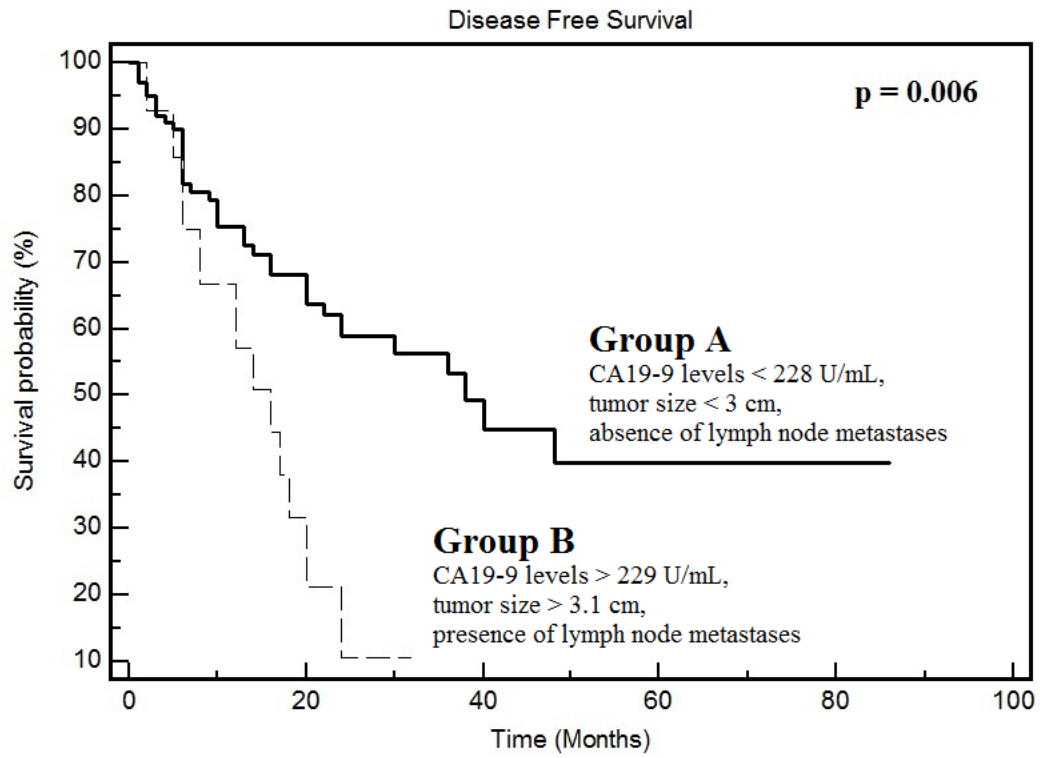


Figura 8.

E' stata quindi valutata in analisi multivariata, la capacità dell'assessment preoperatorio, di predire il disease-free survival come fattore indipendente. La classificazione in 2 Gruppi di rischio è risultata essere una condizione statisticamente significativa nel condizionare indipendentemente la prognosi insieme allo stato dei margini di resezione chirurgica ed allo stato linfonodale (Tabella IX) <sup>45</sup>.

<b>Covariate</b>	<b>Standard Error</b>	<b>P</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI of HR</b>
<b>Pre-op. Assessment,</b> Group A vs Group B	1,2014	0,0314	3,9811	1,1745 to 15,3245
<b>Grading, G1-2 vs G3-4</b>	0,5852	0,6624	1,3248	0,4241 to 4,1897
<b>LNR, &lt; 0.3 vs ≥ 0.3</b>	0,7145	0,0512	1,8413	1,4587 to 20,1782
<b>pN, pN0 vs pN1</b>	1,4578	0,0498	1,1547	1,1025 to 9,8524
<b>pT, pT 1-2 vs pT 3-4</b>	1,2458	0,8745	0,7452	0,1571 to 12,1458
<b>R, R0 vs R1</b>	0,3587	0,0314	3,2547	1,2025 to 10,9987
<b>Stage, ≤ IIa vs &gt;IIa</b>	1,6541	0,0498	5,2458	1,2458 to 14,2569

Tabella XIX.

### *Il Ruolo del logaritmo dei linfonodi positivi (LODDS)*

Il valore del logaritmo dei linfonodi positive è risultato essere compreso tra -2.18 e 1.98, con una media di  $-0.81 \pm 0.73$ .

Secondo la classificazione precedentemente illustrata (vedi Materiali e Metodi) sono stati considerati 5 diversi gruppi così rappresentati: Gruppo 1 27 pazienti (19%), Gruppo 2 35 pazienti (25%), Gruppo 3 38 pazienti (27%), Gruppo 4 28 pazienti (19%) e Gruppo 5 15 pazienti (10%).

La Tabella XX dimostra come, all'analisi univariata, la classificazione in LODDS stratifica efficacemente la sopravvivenza media espressa in mesi.

<b>Factor</b>	<b>No. Patients (%)</b>	<b>Median Survival (months)</b>	<b><i>p</i> * (univariate analysis)</b>
pN Stage			0.02
pN0	54 (37)	40	
pN1	90 (63)	18	
LNR Stage			0.001
0	54 (37)	40	
0 - 0.199	41 (28.5)	31	
0.2 - 0.299	23 (16.5)	22	
>0.3	25 (18)	10	
LODDS Stage			0.0001
1	27 (19)	42	
2	35 (25)	35	
3	38 (27)	26	
4	28 (19)	15	
5	15 (10)	5	

Tabella XX.

\* Post-Hoc Analysis:

Chi-Square Test: statistical power  $(1-\beta \text{ prob}) > 0.85$  ( $\alpha \text{ err} = 0.05$ , effect size  $w = 0.3$ ).

T-Test: statistical power  $(1-\beta \text{ prob}) > 0.85$  ( $\alpha \text{ err} = 0.05$ , effect size  $d = 0.3$ );

La Tabella compara inoltre i tre sistemi di classificazione linfonodale (pN staging, LNR e LODDS) e dimostra che già all'analisi univariata il LODDS risulta essere più accurato degli altri due sistemi di staging ( $p=0.0001$  vs.  $=0.001$  vs  $=0.02$ ).

Per capire il perché di come il LODDS sia più efficace rispetto al LNR è stato eseguito un Scatter Diagram comparante LNR e LODDS. Da questo grafico (Figura 9), risulta chiaro che la linea di intercetta sia retta solo nella parte centrale (correlazione lineare, valori di LNR compresi tra 0.2 e 0.8) mentre si presenti curva ai suoi estremi, dimostrando che per valori di 0 o 1 del LNR il LODDS stratifica eterogeneamente molti pazienti.

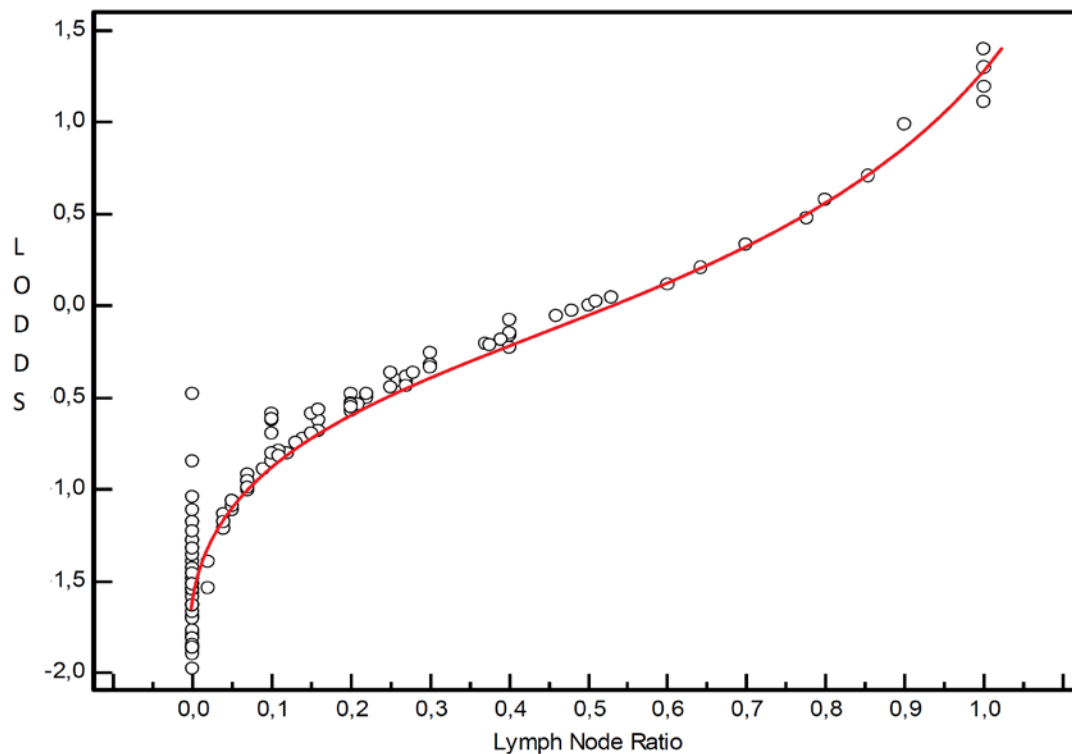


Figura 9



E' stata quindi eseguita un'analisi multivariata "multistep", rispetto ai tre parametri di staging, inserendo nel calcolo statistico un parametro alla volta misurandone l'efficacia in funzione dell'inserimento degli altri due e verificandone l'indipendenza.

La Tabella XXI dimostra come lo Staging pN sia significativo solo allo Step 1 ( $p=0.048$ ), quando infatti viene inserito nello Step 2 il LNR ( $p=0.035$ ) il pN diviene  $p=0.115$ , ed infine nello Step 3 con l'inserimento del LODDS che risulta altamente significativo, il pN perde ancora significatività divenendo  $p=0.135$ , il LNR perde significatività rimanendo  $<0.05$ .

Si è infine voluto studiare se il LODDS sia un efficace parametro prognostico in presenza o in assenza di un congruo numero di linfonodi asportati (12 linfonodi).

Come dimostra la Tabella XXII, sia in presenza di un numero di linfonodi asportati superiore che inferiore a 12 il LODDS ed il LNR sono fattori indipendenti condizionanti la prognosi.

Factor	<i>Multivariate Analysis</i>			<i>Multivariate Analysis</i>			<i>Multivariate Analysis</i>		
	<i>Step 1</i>			<i>Step 2</i>			<i>Step 3</i>		
	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b><i>p</i></b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b><i>p</i></b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Tumor size</b>	1,114	0,489 - 5,458	<b>0,471</b>	0,731	0,326 - 1,638	<b>0,449</b>	0,743	0,327 - 1,690	<b>0,481</b>
<b>LVI</b>	1,574	0,314 - 7,617	<b>0,763</b>	1,071	0,443 - 2,588	<b>0,879</b>	1,144	0,457 - 2,864	<b>0,774</b>
<b>Grading, G1 vs G2 vs G3 vs G4</b>	1,539	0,834 - 2,839	<b>0,169</b>	1,525	0,760 - 3,059	<b>0,237</b>	1,502	0,747 - 3,022	<b>0,255</b>
<b>Adjuvant therapy</b>	1,259	0,716 - 4,471	<b>0,567</b>	1,458	0,712 - 5,144	<b>0,416</b>	1,227	0,617 - 3,789	<b>0,527</b>
<b>pT Stage, pT1 vs pT2 vs pT3 vs pT4</b>	1,417	0,589 - 3,407	<b>0,438</b>	1,172	0,472 - 2,908	<b>0,732</b>	1,170	0,472 - 2,901	<b>0,735</b>
<b>N° positive lymph nodes, 1 vs &gt;1</b>	1,345	0,457 - 6,224	<b>0,618</b>	1,226	0,359 - 7,119	<b>0,659</b>	1,357	0,587 - 5,363	<b>0,865</b>
<b>AJCC Stage, I vs IIa vs IIb vs III vs IV</b>	1,328	1,189 - 6,537	<b>0,033</b>	1,825	0,890 - 4,059	<b>0,083</b>	1,787	0,851 - 4,792	<b>0,127</b>
<b>pN Stage, pN0 vs pN1</b>	2,222	1,124 - 4,392	<b>0,048</b>	1,705	0,736 - 3,950	<b>0,115</b>	2,351	0,836 - 6,604	<b>0,128</b>
<b>LNR, 0 vs 0-0.19 vs 0.2-0.29 vs &gt;0.3</b>	---	---	---	2,293	1,063 - 4,946	<b>0,035</b>	2,776	1,147 - 6,720	<b>0,041</b>
<b>LODDS Stage, LODDS1 vs LODDS2 vs LODDS3 vs LODDS4</b>	---	---	---	---	---	---	2,576	0,190 - 1,742	<b>0,032</b>

Tabella XXI.

<b>Covariate</b>	<b>Coeff. b</b>	<b>Standard Error</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI of HR</b>
<i>&lt;12 LN</i>					
<b>LODDS</b>	-0,4290	0,3080	0,0448	3,1418	1,162 to 8,494
<b>LNR</b>	2,3348	1,2833	0,0556	8,3276	0,955 to 26,13
<b>pN Staging</b>	1,1448	0,5100	0,1637	0,6511	0,357 to 1,187
<i>&gt;12 LN</i>					
<b>LODDS</b>	-0,2114	1,4511	0,0241	0,8094	1,127 to 13,78
<b>LNR</b>	1,8657	3,6808	0,0467	6,4603	1,004 to 61,29
<b>pN Staging</b>	0,3734	0,8909	0,1501	1,4526	0,685 to 8,254

Tabella XXII.

## Discussione

La chirurgia oncologica pancreatica è una chirurgia difficile. Essa prevede difficoltà per l'Equipe Chirurgica che esegue la procedura resettiva, ma soprattutto per il Paziente che si sottopone all'intervento, specie ad una DCP<sup>46-48</sup>. La Letteratura fornisce dati ampiamente esemplificativi di come la resezione pancreatica per adenocarcinoma, sia gravata da complicanze chirurgiche in una percentuale di casi compresi dal 30 sino al 60%. La fistola pancreatica conseguente la resezione è la complicanza più temibile, dimostrata in una percentuale di casi sino al 30%<sup>46-48</sup>. La fistola pancreatica è poi associata alla comparsa di molteplici ulteriori complicanze chirurgiche che possono avverarsi anche in assenza della stessa, quali: la fistola bilio-digestiva (nei casi di localizzazione cefalopancreatica del tumore con necessità di DCP) presente in un 5-15% dei casi, gli ascessi addominali 3-25% dei casi, l'emorragia 7-18%, le complicanze settiche sistemiche 5-40% (polmoniti, infezioni da cateteri venosi centrali, infezioni urinarie, ecc), le complicanze settiche della ferita chirurgica presenti nel 10-35%<sup>48-49</sup>.

Anche la mortalità post-operatoria non è un evento raro dopo pancreasectomia; un lavoro del 2007 condotto su 221 ospedali italiani ha dimostrato come la mortalità vari significativamente tra centri a basso

volume con tassi sino al 12%, a centri ad alto e molto alto volume con tassi del 2-5% <sup>51</sup>.

L'equipe medico-chirurgica si scontra successivamente con la storia biologica della malattia, che risulta essere spesso estremamente aggressiva.

L'adenocarcinoma del pancreas risulta essere infatti una neoplasia dalla prognosi particolarmente severa, con tassi di recidiva locale precoce (entro i 6 mesi) sino al 15-30%, e con una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 20%. I tassi mediani di sopravvivenza dopo trattamento resettivo sono infatti di circa 12-18 mesi a seconda delle casistiche e scendono ulteriormente quando si considerano le sopravvivenze mediane libere da malattia <sup>52-55</sup>.

La realtà drammatica di questi dati dimostra come questa chirurgia debba essere eseguita in centri ad alto volume con equipe medico-chirurgiche esperte al fine di ottenere il massimo outcome operatorio ed oncologico possibile, ottimizzando i costi e soprattutto la qualità di vita del paziente sottoposto ad una demolizione chirurgica particolarmente pesante.

La presente ricerca, a tal fine, si è proposta di identificare strumenti prognostici utili al chirurgo nella stratificazione del rischio operatorio ed oncologico, con la finalità di aiutare nella pianificazione della corretta strategia terapeutica.

Lo studio è quindi volto all'identificazione di quegli indici capaci di predire l'outcome operatorio ed oncologico al chirurgo prima dell'intervento resettivo, al fine di valutare pre-operatoriamente l'opportunità di una demolizione chirurgica anziché di un trattamento alternativo palliativo e chemioterapico neoadiuvante.

A questo scopo sono stati studiati diversi parametri preoperatori potenzialmente prognostici di morbi-mortalità peri e postoperatoria e di sopravvivenza oncologica.

La ricerca si è focalizzata sul ruolo della malnutrizione/denutrizione come "predittore" di morbidità e mortalità postoperatoria e su due modelli "predittori" di recidiva precoce ed a lungo termine dopo la resezione chirurgica: il Glasgow Prognostic Score, ed un algoritmo prognostico capace di utilizzare le dimensioni del tumore, la presenza eventuale di linfonodi patologi ed il dosaggio del Ca19.9 preoperatori.

Lo studio ha poi mirato ad individuare nuovi parametri prognostici intraoperatori e postoperatori di morbi-mortalità e di sopravvivenza oncologica come il Surgical Apgar Score ed il logaritmo dei linfonodi positivi.

## *Ruolo della Malnutrizione*

Già nel 1936 Studley <sup>56</sup>, dimostrò che nei pazienti sottoposti a chirurgia per ulcera gastro-duodenale cronica, coloro i quali giungevano all'intervento chirurgico con un calo ponderale del 20% o più, presentavano tassi di complicanze postoperatorie e mortalità 10 volte superiori rispetto a coloro che non avevano perduto peso pre-operatoriamente (33.5% vs. 3.5%).

Tali dati sono stati poi successivamente confermati da molteplici studi che negli anni hanno dimostrato come il calo ponderale e l'ipoalbuminemia preoperatoria, sono parametri capaci di condizionare fortemente l'outcome chirurgico <sup>57-59</sup>.

Negli anni il ruolo dell'albumina sierica come predittore di denutrizione / malnutrizione, e quindi fattore prognostico di complicanze post-chirurgiche è stato profondamente studiato <sup>60-62</sup>.

In un recente studio condotto su 54,215 pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca, si è evidenziato che pazienti con albuminemia inferiore a 21gr/L presentavano tassi di morbilità del 65% e mortalità del 29% <sup>61</sup>.

Recentemente Hennessey ha dimostrato come un albumina sierica preoperatoria inferiore ai 30mg/dl aumenti di 5.6 volte l'incidenza di infezioni del sito chirurgico (SSI) <sup>62</sup>.

Negli anni sono quindi stati messi a punti diverse scale di valutazione della malnutrizione capaci di combinare parametri sierologici (albuminemia) con parametri obiettivi quali il peso ed il BMI ed il calo ponderale (SGA, NRI). Se il BMI si è dimostrato essere poco sensibile nel predire complicanze da malnutrizione (un paziente con BMI normale potrebbe essere un paziente fortemente denutrito, essendo passato in alcuni mesi da un BMI elevato e da sovrappeso, ad un BMI appunto “normale”), il calo ponderale espresso in percentuale, e soprattutto alcune combinazioni di calo ponderale e albuminemia, si sono dimostrati essere specifici e sensibili indicatori di malnutrizione ed efficaci “predittori” di morbi-mortalità <sup>59</sup>.

Nel 2003 è stata validata dalla British Association for Parenteral and Enteral Nutrition <sup>26</sup> ([www.bapen.org.uk](http://www.bapen.org.uk)) una scala di valutazione della malnutrizione rapida e semplice, capace di combinare ai predetti parametri anche una valutazione dello stato infiammatorio sistemico del paziente attraverso il dosaggio preoperatorio della Proteina C Reattiva (PCR); questa scala è chiamata MUST (malnutrition universal screening tool) e combina il dosaggio della PCR, della albuminemia, ed il calo ponderale nei 6 mesi precedenti il ricovero. Il MUST è stato valutato e confrontato ad altre scale nutrizionali nei pazienti chirurgici affetti da malattia neoplastica, ed è risultato più sensibile e specifico, ma soprattutto più rapido e semplice



da calcolare rispetto ad altre scale attualmente in uso (NRI, NRS-2002, MNA-tool, MST, MEREC, the Hickson and Hill tool) <sup>63</sup>.

Il presente studio <sup>42</sup>, il primo ad esser stato condotto su una omogenea popolazione di pazienti affetti da neoplasia adenocarcinomatosa pancreatico, si è posto l'obiettivo di studiare la l'incidenza della malnutrizione ed il suo ruolo nel predire complicanze e mortalità.

Sono stati studiati in analisi uni e multivariata il ruolo dell'albuminemia preoperatoria del BMI, del calo ponderale, del NRI ed del MUST <sup>42</sup>.

Il dato forse più rilevante è che più dell'80% della popolazione è risultata essere a rischio di malnutrizione e secondo la scala MUST denutrita / malnutrita <sup>42</sup>.

L'effetto immediato di questo dato è che i pazienti con elevato MUST o NRI hanno presentato un aumentata durata del ricovero, determinata da un aumento delle complicanze infettive e del sito chirurgico (SSI), ed una aumentata mortalità <sup>42</sup>.

Il BMI, in accordo con molti dati in Letteratura, non è risultato statisticamente significativo nel predire morbi-mortalità, mentre l'albuminemia, il NRI ed il MUST si sono correlati significativamente all'insorgenza di complicanze post-operatorie, anche all'analisi multivariata, dimostrandosi dunque come fattori indipendenti all'insorgenza di complicanze chirurgiche, e alla mortalità post-operatoria.

La malnutrizione è dunque una condizione ed un fattore di rischio che il clinico-chirurgo deve affrontare e contrastare prima dell'intervento al fine di ridurre la morbidità e la mortalità post-operatoria. Utile a tal proposito sarebbe uno studio prospettico e randomizzato sull'efficacia preoperatoria di un trattamento correttivo della malnutrizione su due o più bracci (nutrizione preoperatoria parenterale o enterale o con integratori calorici), al fine di dimostrare come la correzione di tale condizione possa migliorare sensibilmente l'outcome post-operatorio del paziente sottoposto a chirurgia resettiva pancreatica per neoplasia <sup>64-65</sup>.

### *Il Surgical Apgar Score*

Vi è sempre stata la convinzione che ad un intervento “difficile”, costoso in termini di perdite ematiche, ed associato all'instabilità emodinamica intraoperatoria, fosse spesso associato un decorso post-operatorio altrettanto “difficile”. A questa deduzione empirica, Gawande <sup>27</sup> ha voluto dare una valenza scientifica, mettendo a punto una scala di rischio basata su 3 parametri intraoperatori quali, le perdite ematiche, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca medie.

Gawande e Regenbogen hanno dimostrato, effettivamente in una ampia popolazione di più di 4000 malati chirurgici sottoposti a chirurgia generale

e vascolare, come un elevato SAS (ridotte perdite ematiche, elevata PA arteriosa, frequenze cardiache normali) si associasse ad un ridotto rischio di complicanze minori e maggiore e di mortalità <sup>28</sup>.

Assifi ha poi tradotto questi dati in uno studio del SAS durante DCP, dimostrando che un basso SAS si correla significativamente all'insorgenza di complicanze maggiori e di fistola pancreatica, ma non a un aumentata mortalità post-operatoria <sup>65</sup>.

Il presente Studio <sup>43</sup>, condotto su pazienti sottoposti a chirurgia resettiva pancreatica, non solo dopo DCP, ha dimostrato come il SAS si associ ad una aumentata insorgenza di complicanze secondo la Scala di Clavien e di complicanze infettive classificate come SSI. Il SAS tuttavia non si correla alla fistola pancreatica (solo all'analisi univariata e non alla multivariata), ma risulta significativamente associato alla mortalità post-operatoria.

La Letteratura, in accordo con i nostri dati, sottolinea dunque l'importanza di un tale strumento, capace di stratificare significativamente il rischio post-operatorio a partire da dati intraoperatori, stressandone l'utilizzo al fine di identificare quei pazienti con maggiori probabilità di sviluppare complicanze ad ai quali fornire maggior attenzione e cura riconoscendo e trattando precocemente la complicanza stessa <sup>66</sup>.

Assifi, conclude il suo studio, ad esempio, suggerendo che pazienti con elevato SAS potrebbero beneficiare di una prolungata permanenza in unità di terapia intensiva o sub-intensiva <sup>65</sup>.

### *Il Glasgow Prognostic Score*

Sono molteplici i fattori che influenzano la prognosi del cancro del pancreas dopo la resezione chirurgica. Tra di essi, la dimensione del tumore, il grading differenziativo, i margini di resezione chirurgica, lo stadio della malattia e l'infiltrazione linfonodale loco-regionale, sono quelli maggiormente valutati dalla letteratura scientifica <sup>67</sup>.

Tutti questi parametri tuttavia prendono in considerazione solo le caratteristiche biologiche del tumore e non considerano l'ospite e le sue condizioni di base.

Recenti acquisizioni scientifiche, hanno dimostrato, relativamente a patologie del tratto gastrointestinale, come la presenza pre-operatoria di una risposta infiammatoria sistemica (SIR) del paziente, risulti associata ad un basso outcome di sopravvivenza <sup>68-70</sup>.

Le basi biologiche che spiegano la correlazione tra SIR, rischio patologico, outcome ridotto e bassa sopravvivenza, non sono perfettamente chiare; uno dei meccanismi più conosciuti sarebbe la riduzione delle capacità di

immunocompetenza da parte dell'ospite come conseguenza della produzione di interleuchine infiammatorie (IL 1-6) e TNF-alpha da parte del tumore. La SIR così costituita sarebbe capace di determinare una riduzione dell'immunità cellulo-mediata, di una linfocitopenia ed una compromessa risposta T-linfocitaria<sup>70-72</sup>.

La produzione di interleuchine infiammatorie (IL 1-6) e TNF-Alpha da parte del tumore stimolerebbe inoltre il fegato ed altri tessuti alla produzione di proteine infiammatorie come la proteina C reattiva PCR<sup>72-74</sup>.

Per valutare la presenza di una eventuale SIR, Autori anglosassoni hanno quindi studiato la presenza di elevati valori di PCR in associazione all'ipoalbuminemia sierica come "predittori" di sopravvivenza secondo uno Score chiamato Glasgow Prognostic Score<sup>32</sup>.

Introdotta da Forrest nel tumore polmonare non a piccole cellule inoperabile, il GPS è risultato essere un parametro abile nell'identificazione di individui a prognosi sfavorevole per la presenza di una risposta infiammatoria sistemica<sup>32</sup>.

Hwang ha dimostrato come il GPS sia un parametro efficace nella stratificazione della sopravvivenza in pazienti con tumore gastrico metastatico o recidivante dopo chirurgia ed in trattamento chemioterapico; in questo studio progression-free survival e overall survival sono risultate

essere significativamente condizionabili dall'aumento della PCR preoperatoria ed un elevato GPS <sup>75</sup>.

Alle luce di questi dati si è voluto testare, per la prima volta in Letteratura, questo Score nella stratificazione prognostica dell'adenocarcinoma pancreatico. I dati emersi hanno dimostrato che pazienti con elevato GPS (bassa albuminemia ed elevata PCR) hanno una prognosi 5 volte inferiore rispetto a pazienti con basso GPS (7 contro 35 mesi) <sup>44</sup>.

All'analisi multivariata il GPS si è rivelato essere un fattore indipendente sulla sopravvivenza complessiva, tanto efficace quanto il ruolo dei margini chirurgici positivi, e più rilevante rispetto al grading tumorale o allo staging linfonodale; ciò ha dimostrato il ruolo importante della SIR nella prognosi oncologica dell'adenocarcinoma pancreatico dopo resezione ed il ruolo altrettanto importante di un fattore legato all'ospite e non a caratteristiche biologiche del tumore <sup>44</sup>.

#### *Ruolo dell'assessment prognostico preoperatorio*

E' stato ampiamente descritto come la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a resezione pancreatica sia estremamente grave, con tassi di sopravvivenza a 5 anni intorno se non inferiori al 20% <sup>51,52</sup>. Anche la sopravvivenza libera da malattia è altrettanto scarsa, con tassi di recidiva a 6 mesi

particolarmente severi, spesso superiori al 40-50%. Si è dimostrato inoltre che i pazienti con recidiva locale precoce (entro i sei mesi) sono quelli dalla prognosi peggiore e quelli che sopravvivono all'anno dalla resezione in una percentuale dei casi inferiore al 10-20% <sup>53,54</sup>.

Alla luce di questi dati, il presente studio ha scelto la recidiva precoce di malattia entro i sei mesi, come un parametro affidabile di scarsa prognosi oncologica e “fallimento” del trattamento chirurgico, e si è posto il fine di identificare i suoi fattori predittivi pre-operatori <sup>45</sup>.

Sono risultati parametri statisticamente significativi preoperatori predittivi di recidiva precoce: la dimensione del tumore, il Ca19.9, e la presenza all'imaging di linfadenopatie peripancreatiche patologiche <sup>45</sup>.

Questi tre dati sono stati combinati in un modello probabilistico al fine di identificare l'esatto valore di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo/negativo, nel predire l'outcome di recidiva precoce.

Lo studio ha dimostrato che la presenza simultanea di un tumore con dimensione inferiori ai 3 cm, di un Ca19.9 inferiore a 228 U/ml, e della assenza di linfonodi patologici alla TC preoperatoria, indichi un 90% di probabilità che non si verifichi una recidiva precoce, identificando quei pazienti che sicuramente possono beneficiare positivamente di una resezione chirurgica <sup>45</sup>.

La combinazione simultanea di questi tre parametri si è inoltre dimostrata essere una condizione indipendente di sopravvivenza a lungo termine al pari dello stadio di malattia, dello stato dei margini di resezione e del lymph node ratio <sup>45</sup>.

Questo modello probabilistico è il primo presente in Letteratura capace di dimostrare come dei parametri preoperatori possano efficacemente essere utilizzati nella stratificazione del rischio oncologico a breve/lungo termine, ed essere la base di una affidabile valutazione di operabilità del paziente e pianificazione di una corretta strategia terapeutica <sup>45</sup>.

Il chirurgo, infatti, di fronte a pazienti con caratteristiche preoperatorie sfavorevoli, potrebbe proporre una CHRT preoperatoria rivalutando solo successivamente il paziente per la resezione, riducendo quindi il rischio di eseguire una resezione oncologicamente inutile, foriera di elevate potenziali complicanze capaci di peggiorare drasticamente la qualità di vita del paziente già “condannato” ad una prognosi quoad vitam severa.

Studi prospettici, randomizzati e multicentrici, potrebbero fornire dati e conferme a questi risultati, convalidando questo modello come utile ed affidabile nella stratificazione del rischio prognostico del paziente affetto da adenocarcinoma pancreatico.



## *Il ruolo del LODDS*

Come per altre neoplasie del tratto gastrointestinale, l'invasione linfonodale sembra essere uno dei fattori più sfavorevoli per la sopravvivenza; indica infatti la progressione della malattia sul piano loco-regionale influenzando profondamente la stadiazione TNM <sup>77</sup>.

Tuttavia negli ultimi anni, sempre più autori internazionali sono concordi nel sostenere che la semplice classificazione N+/N- delle neoplasie gastrointestinali, possa non essere più sufficiente alla stratificazione prognostica completa del paziente; si sostiene infatti, che una corretta stadiazione linfonodale debba comprendere anche la quantità dei linfonodi interessati da metastasi ed il loro rapporto con i linfonodi totali asportati con il pezzo chirurgico <sup>33,34,77</sup>.

In una casistica di 616 pazienti sottoposti a resezione pancreatica presso il Johns Hopkins, ad esempio lo stato linfonodale N, non risulta statisticamente significativo all'analisi multivariata <sup>50</sup>.

Murakami <sup>78</sup> osserva nella sua casistica che l'N non è correlato alla prognosi né all'analisi univariata che all'analisi multivariata.

A tal proposito esiste, in chirurgia oncologica, una crescente evidenza scientifica che il numero totale dei linfonodi resecati e valutati dal patologo abbia un impatto importante nella sopravvivenza <sup>79-81</sup>.

Yu <sup>34</sup>, nel valutare i fattori prognostici influenzanti la prognosi dell'adenocarcinoma gastrico (ACG) dopo resezione chirurgica, dimostra che il numero dei linfonodi metastatici aumenta con l'estensione della linfadenectomia, determinando prognosi diverse a seconda del numero dei linfonodi asportati.

Ma rilevanza prognostica ancor maggiore, rispetto al numero totale dei linfonodi asportati, lo possiede il rapporto tra questi ultimi e quelli metastatici. Si è introdotto quindi il concetto di Lymph Node Ratio, volto alla miglior caratterizzazione e stratificazione dello stadio linfonodale locale <sup>80,81</sup>.

Esso costituisce un valido metodo per due differenti ragioni; la prima perché combinando il numero dei linfonodi positivi su quello totale, fornisce informazioni riguardanti anche l'accuratezza della linfadenectomia; in secondo luogo perché il LNR è un facile e riproducibile metodo per meglio stratificare i pazienti considerando non solo la biologia della malattia (numero dei linfonodi infiltrati), ma anche l'accuratezza dei linfonodi dissecati <sup>80,81</sup>.

La Letteratura scientifica e la nostra personale esperienza hanno dimostrato l'efficacia del LNR rispetto allo staging linfonodale dell'AJCC come parametro indipendente nella prognosi dopo resezione <sup>82</sup>.

Rispetto infatti alla classificazione N0/N1 la classificazione N con LNR, permette di meglio stratificare i pazienti N1 distinguendo 2/3 classi di rischio con percentuali assai variabili di sopravvivenza oncologica <sup>81</sup>.

Se si prende in effetti in considerazione la nostra casistica, per esempio, si vede che la mediana di sopravvivenza per pazienti con malattia N1 è di 18 mesi con una deviazione standard di 14 mesi ed un range compreso addirittura tra 3 e 72 mesi <sup>82</sup>.

Il LNR permette invece una più accurata stratificazione dei pazienti identificando più classi di malati N+ con caratteristiche prognostiche più omogenee e più vicine <sup>80,81</sup>.

Osserviamo infatti, tornando alla nostra casistica, che i malati N1 con LNR compreso tra 0 ed 0,19 hanno prognosi peggiori rispetto ai malati N0 ma ad essi sicuramente più simili, rispetto ai pazienti con LNR >0,3 che hanno prognosi assai peggiore e molto più simili ai pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica che non sono stati sottoposti ad intervento chirurgico <sup>82</sup>.

Dalla nostra analisi statistica risulta infatti una sottostadiazione dei pazienti Stadio IIb con LNR > 0,2, in quanto questi ultimi hanno sopravvivenze non statisticamente diverse dai pazienti Stadio III <sup>82</sup>.

Stadiazione N del TNM e del LNR tuttavia convergono negli stessi limiti di stratificazione prognostica quando si considerano pazienti senza linfonodi

positivi che, in entrambe le classificazioni, sono classificati omologamente (pN0 e LNR=0).

Questi pazienti infatti, circa 25-35% delle varie casistiche in Letteratura, presentano, come ampiamente dimostrato, ranges di sopravvivenza a 5 anni assai diversi tra loro, questo perché pazienti senza linfonodi positivi ma con linfadenectomie non adeguate potrebbero essere dei potenziali N+ sottostadiati e tendenti allo stage migration verso stadi a peggior prognosi.

Nel 2007 Slidell <sup>15</sup> attraverso il SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), ha analizzato i dati di 4005 pazienti sottoposti a resezione pancreatica negli Stati Uniti nel trentennio 1973-2003, dimostrando che solo nel 45% dei casi era stata eseguita una accurata linfectomia con almeno 12 linfonodi asportati.

Slidell <sup>15</sup> dimostra infatti che nei pazienti N0 la sopravvivenza è maggiore in coloro che hanno beneficiato di una linfectomia con almeno 12 linfonodi asportati, segno che nei pazienti N0 con meno di 12 linfonodi si nascondono casi di malattia N+ non riconosciuta e dunque “sottostadiata”.

Al fine quindi di ridurre il fenomeno dello stage migration dovuto anche al LNR, Autori asiatici hanno introdotto il logaritmo dei linfonodi positivi (LODDS), che permette di ottenere sottogruppi di pazienti anche nel caso dell'assenza di linfonodi metastatici <sup>37,38,83</sup>.

Attualmente il LODDS è stato applicato solo al cancro gastrico e coloretale, ed il presente studio è il primo a studiare il suo ruolo in una uniforme popolazione di pazienti resecati per adenocarcinoma pancreatico.

Lo studio ha permesso di identificare pazienti con prognosi diversa sia per valori di LNR 0 che 1, permettendo di stratificare ulteriormente questi sottogruppi di pazienti; in entrambe queste classi di pazienti infatti si sono ottenuti gruppi con diverso LODDS diversamente stratificabili.

Alla multivariata multistep, si è quindi dimostrata la superiorità di questa metodologia classificativa rispetto allo staging N del TNM ed al LNR, risultando il LODDS un parametro statisticamente significativo indipendente sulla prognosi dei pazienti resecati da ADC pancreatico, tanto per i casi con linfettomia inferiore che superiori a 12 linfonodi.

Come è accaduto per il LNR anche l'avvento in Letteratura del LODDS, ha portato alla diffusione di dati spesso non confrontabili tra loro, per il fatto che ogni casistica presentava cut-off differenti e quindi non parametrabili e paragonabili. Ciò ha limitato, ad esempio, la diffusione del LNR e la sua integrazione nei sistemi studiati anatomo-patologici internazionalmente conosciuti all'interno delle varie neoplasie, pur essendo stato riconosciuto come parametro indipendente sulla prognosi oncologica superiore all'N staging<sup>37,38,82,83</sup>.

Questa disomogeneità impedisce una uniformità di giudizio volta alla omologazione del metodo; ciò che occorre in questa fase, è una standardizzazione dei cut-off sulle classi di LNR/LODDS, in modo da ottenere una omogenea ed accurata parametrizzazione della stadiazione N.

La seconda motivazione alla probabile mancanza di utilizzo clinico del LNR/LODDS nell'ACP, sta nella profonda aggressività biologica di questa neoplasia. Ruolo del LODDS è infatti quello di identificare classi di malati a prognosi sfavorevole, che potenzialmente potrebbero beneficiare di trattamenti adiuvanti diversi e più aggressivi. Tuttavia la biologia di questo tumore ha portato alla somministrazione di terapie adiuvanti (CHT o RT-CHT) a tutti i malati sottoposti a resezione, siano essi N0 che N1; ciò limita lo spettro terapeutico lasciando al LODDS un utilizzo clinico ridotto o potenziale.

## CONCLUSIONI

L'adenocarcinoma del pancreas è una neoplasia estremamente aggressiva, la cui prognosi a distanza è spesso severa, anche dopo la resezione chirurgica.

La resezione chirurgica, specie nei tumori cefalopancreatici, è una procedura difficile, gravata da tassi elevati di morbi-mortalità anche nei centri a medio-alto volume.

La scoperta e la standardizzazione di fattori predittivi di morbi-mortalità e di sopravvivenza, può aiutare il chirurgo nella scelta del miglior trattamento possibile per il paziente neoplastico, al fine di proporre una resezione (costosa in termini di outcome clinico, di qualità di vita e di costi) solo al paziente che realmente ne beneficerebbe.

L'assessment dello stato nutrizionale sembra essere un ausilio estremamente efficace nell'identificare pazienti malnutriti o ad elevato rischio di malnutrizione che con elevate probabilità svilupperebbero complicanze chirurgiche; una correzione di detto status sarebbe dunque assolutamente auspicabile nella fase di preparazione all'intervento chirurgico, soprattutto alla luce del fatto che la malnutrizione riguarda (almeno nella nostra casistica) l'80% della popolazione.

Il calcolo peri-operatorio del Surgical Apgar Score inoltre, facilita l'identificazione di pazienti al elevato rischio di sviluppare complicanze e potrebbe aiutare il chirurgo nel pianificare controlli più accurati/specifici, in questa più limitata sottoclasse di pazienti resecati, volti al riconoscimento precoce delle possibili complicanze.

E' stato riconosciuto e dimostrato, inoltre, oltre alle intrinseche caratteristiche biologiche del tumore, il ruolo importante dell'ospite nel condizionare la sopravvivenza oncologica; in quest'ottica, l'identificazione di una risposta infiammatoria sistemica attraverso il glasgow prognostic score (GPS), parametro indipendente sulla prognosi a breve/lungo termine dopo resezione, sembra essere un momento importante nel riconoscimento di pazienti ad elevato rischio di fallimento del trattamento chirurgico, con ridotte percentuali di sopravvivenza libera da malattia e complessiva.

Un trattamento preoperatorio volto al miglioramento od alla correzione dello stato flogistico del paziente, potrebbe migliorare l'outcome chirurgico di questi pazienti, o altrimenti la persistenza di tale condizione controindicare il trattamento resettivo e spingere il chirurgo a suggerire trattamenti alternativi, specie se in presenza di ulteriori fattori prognostici negativi.

L'assessment preoperatorio del rischio di recidiva precoce attraverso la valutazione di alcuni parametri preoperatori come la dimensione del



tumore, il dosaggio del Ca19.9, e la valutazione dei linfonodi locoregionali, è un ulteriore strumento capace di identificare pazienti ad alto rischio di recidiva locale precoce e dunque potenzialmente candidabili a trattamenti alterativi neoadiuvanti o francamente palliativi.

Il nostro studio, infine, riconosce la superiorità del LODDS rispetto alla valutazione N ed al LNR nella neoplasia pancreatica, sia come fattore predittivo di sopravvivenza sia come metodo classificativo dello stato linfonodale nel paziente sottoposto a resezione pancreatica.

L'utilizzo combinato di questi fattori predittivi può aiutare dunque il chirurgo ad eseguire una migliore selezione del paziente chirurgico sia nella fase preoperatoria che nella fase postoperatoria, identificando pazienti a rischio di sviluppare complicanze o recidive tumorali dopo resezione.

## BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Working Group. Cancer incidence and mortality trends of the Italian Network of Cancer Registries (AIRTUM), 1998-2005. <http://www.registri-tumori.it/cms/?q=Doc2009>. Rivista dell'Associazione Italiana di Epidemiologia 2009.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58:71–96.
3. Cress RD, Yin D, Clarke L, et al. Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: A population- based study (United States). Cancer Causes Control 2006;17:403–409.
4. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single institution experience. J Gastrointest Surg. 2006;10:1199-210.
5. Alexakis N, Halloran C, Raraty M, et al. Current standards of surgery for pancreatic cancer. Br J Surg 2004;91:1410–1427.
6. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. Am J Surg 1993;165:68–72.
7. Sosa J. A., Bowman H.M, Gordon T.A., et al. Importance of hospital volume in overall management of pancreatic cancer. Ann Surg 1998;3, 429-438,.
8. Whipple AO. The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. Ann Surg 1941;114:612–5.

9. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993;217:430–8.
10. Muscari F, Suc B, Kirzin S, Hay JM, Fourtanier G, Fingerhut A, et al. Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy; multivariate analysis in 300 patients. *Surgery* 2006;139:591–8.
11. Sobin LH, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours (DICC)*. 6th ed. New York: John Wiley & Sons; 2002.
12. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Chapter 10. S.R. Hamilton, L.A. Aaltonen, IARC Press Lyon.
13. *The AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition, 2010*. Springer-Verlag.
14. Clavien PA, Sarr GM, Fong Y. *Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery*. Springer-Verlag 2007.
15. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15(1):165-74
16. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg*. 1999 May;229(5):613-22;
17. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreatico-duodenectomy 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 Sep;236(3):355-66
18. Classification of pancreatic carcinoma. 2nd edition. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd.; 2003
  19. Miedema BW, Sarr MG, van Heerden JA, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D. Complications following pancreaticoduodenectomy. Current management. *Arch Surg* 1992; 127:945–50
  20. Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, Wan Y, Hanson T, Rettammel R, et al. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2126–35.
  21. Schmidt CM, Turrini O, Parikh P, et al. Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience. *Arch Surg* 2010;145:634–640
  22. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, et al. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995; 222(5):638-645.
  23. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al; International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8–13.
  24. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.

25. Mourão F, Amado D, Ravasco P, et al. Nutritional risk and status assessment in surgical patients: a challenge amidst plenty. *Nutr Hosp* 2004;19:83-88.
26. Elia M. Chairman and Editor Screening for Malnutrition: A Multidisciplinary Responsibility. Development and Use of the 'Malnutrition Universal Screening Tool' ('MUST') for Adults. Malnutrition Advisory Group (MAG), a Standing Committee of BAPEN. Redditch, Worcs: BAPEN 2003.
27. Gawande AA, Kwaan MR, Regenbogen SE. An Apgar score for surgery. *J Am Coll Surg* 2007;204:201-8.
28. Regenbogen SE, Ehrenfeld JM, Lipsitz SR, Greenberg CC, Hutter MM, Gawande AA. Utility of the surgical apgar score: validation in 4119 patients. *Arch Surg.* 2009;144(1):30-6
29. Jamieson NB, Denley SM, Logue J, et al. A prospective comparison of the prognostic value of tumor- and patient-related factors in patients undergoing potentially curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(8):2318-28.
30. Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009;30:1073-81.
31. Vakkila J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumour growth. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:641-8.
32. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1704-06

33. Kim CY, Yang DH. Adjustment of N stages of gastric cancer by the ratio between the metastatic and examined lymph nodes. *Ann Surg Oncol*. 2009 Jul;16(7):1868-74.
34. Yu JW, Wu JG, Zheng LH, Zhang B, Ni XC, Li XQ, Jiang BJ. Influencing factors and clinical significance of the metastatic lymph nodes ratio in gastric adenocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009 Apr 26;28:55.
35. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic Value of the Lymph Node Ratio in Stage III Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun 18.
36. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery*. 2007 May;141:610-8.
37. Sun Z, Xu Y, Li de M, Wang ZN, Zhu GL, Huang BJ, Li K, et al. Log odds of positive lymph nodes: a novel prognostic indicator superior to the number-based and the ratio-based N category for gastric cancer patients with R0 resection. *Cancer*. 2010 Jun 1;116(11):2571-80.
38. Wang J, Hassett JM, Dayton MT, et al. The prognostic superiority of log odds of positive lymph nodes in stage III colon cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1790-1796.
39. Humpris JL, Chang DK, Johns AL, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19-9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012;23:1713-22
40. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.

41. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50:163-170.
42. La Torre M, Ziparo V, Nigri G, Cavallini M, Balducci G, Ramacciato G. Malnutrition and pancreatic surgery: Prevalence and outcomes. *J Surg Oncol*. 2012 Jun;107(7):702-8.
43. La Torre M, Ramacciato G, Nigri G, Balducci G, Cavallini M, Rossi M, Ziparo V. Post-operative morbidity and mortality in pancreatic surgery. The role of surgical Apgar score. *Pancreatology*. 2013 Mar-Apr;13(2):175-9.
44. La Torre M, Nigri G, Cavallini M, Mercantini P, Ziparo V, Ramacciato G. The Glasgow Prognostic Score as a Predictor of Survival in Patients with Potentially Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012 19(9):2917-23
45. La Torre M, Nigri G, Lo Conte A, Mazzuca F, Tierno SM, Salaj A, Marchetti P, Ziparo V, Ramacciato G. Is a Preoperative Assessment of the Early Recurrence of Pancreatic Cancer Possible after Complete Surgical Resection? *Gut Liver*, Published online November 5, 2013, ahead of print.
46. Kim RD, Kundhal PS, McGilvray ID, et al. Predictors of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;202:112.
47. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006;244:10–5.
48. Oussoultzoglou E, Bachellier P, Bigourdan JM, Weber JC, Nakano H, Jaeck D. Pancreaticogastrostomy decreased relaparotomy caused by pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy compared with pancreaticojejunostomy. *Arch Surg*. 2004;139(3):327-35.

49. Brennan MF, Kattan MW, Klimstra D, Conlon K. Prognostic nomogram for patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg.* 2004;240:293–298.
50. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas—616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000;4:567-79.
51. Balzano G, Zerbi A, Capretti G, et al. Effect of hospital volume on outcome of pancreaticoduodenectomy in Italy. *Br J Surg.* 2008; 95: 357–362.
52. Jarufe NP, Coldham C, Mayer AD, et al. Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region. *Dig Surg* 2004;21: 202–209.
53. Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg* 1999;65:618–623; discussion 623–624.
54. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993;165:68–72.
55. Cress RD, Yin D, Clarke L, et al. Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: A population- based study (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17:403–409.
56. Studley HO. Percentage of weight loss, a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA* 1936;106:458–460
57. Windsor JA, Hill GL. Weight loss with physiologic impairment. A basic indicator of surgical risk. *Ann Surg* 1988;207:290–296



58. Hill GL, Blackett RL, Pickford I, et al. Malnutrition in surgical patients. An unrecognized problem. *The Lancet* 1977;1:689–692
59. Fearon KCH, Luff R. The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery. *Proceedings of the Nutrition Society* 2003;62:807–811
60. Gupta D, Vashi PG, Lammersfeld CA, et al. Role of nutritional status in predicting the length of stay in cancer: a systematic review of the epidemiological literature. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(2-4):96-106.
61. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999;134:36–42
62. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T, et al. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Ann Surg.* 2010;252(2):325-329
63. Elia M. Chairman and Editor. Guidelines for Detection and Management of Malnutrition in the Community. Malnutrition Advisory Group (MAG), Standing Committee of BAPEN. Maidenhead, Berks: BAPEN 2000.
64. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of peri-operative nutritional supplementation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JOP* 2006 Jan 11;7:5-13.
65. Rosa F, Bossola M, Pacelli F, Alfieri S, Doglietto GB. Malnutrition and postoperative complications in abdominal surgery. *Ann Surg.* 2011 Oct;254(4):666

66. Assifi MM, Lindenmeyer J, Leiby BE, Grunwald Z, Rosato EL, Kennedy EP, et al. Surgical Apgar Score Predicts Perioperative Morbidity in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy at a High-Volume Center. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(2):275-81
67. Reynolds PQ, Sanders NW, Schildcrout JS, Mercaldo ND, St Jacques PJ. Expansion of the Surgical Apgar Score across all surgical subspecialties as a means to predict postoperative mortality. *Anesthesiology* 2011;114:1305–12.
68. You DD, Lee HG, Heo JS, et al. Prognostic factors and adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2009 Sep;13(9):1699-706
69. Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009;30:1073–81.
70. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol.* 2010;6:149–63.
71. McMillan DC, Elahi MM, Sattar N, et al. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer* 2001;41: 64–9
72. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010;6:149–63.

73. Nozoe T, Korenaga D, Futatsugi M, et al. Immunohistochemical expression of C-reactive protein in squamous cell carcinoma of the esophagus - significance as a tumor marker. *Cancer Lett* 2003;192:89–95.
74. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000, 32:274–8.
75. Crumley AB, Stuart RC, McKernan M, et al. Is hypoalbuminemia an independent prognostic factor in patients with gastric cancer? *World J Surg* 2010;34:2393–8.
76. Hwang JE, Kim HN, Kim DE, Choi HJ, Jung SH, Shim HJ, Bae WK, Hwang EC, Cho SH, Chung IJ. Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients receiving first-line palliative chemotherapy for recurred or metastatic gastric cancer. *BMC Cancer*. 2011 Nov 21;11:489.
77. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery*. 2007 May;141:610-8.
78. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2008 Jun;195(6):757-62
79. Mariette C, Piessen G, Briez N, et al. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg* 2008; 247:365–71.
80. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; 23:8706–12.

81. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1077–85.
82. La Torre M, Cavallini M, Ramacciato G, Cosenza G, Del Monte SR, Nigri G, Ferri M, Mercantini P, Ziparo V. Role of the Lymph node ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma. Impact on patient stratification and prognosis. *J Surg Oncol*. 2011 Nov 1;104(6):629-33.
83. Xu J, Bian YH, Jin X, Cao H. Prognostic assessment of different metastatic lymph node staging methods for gastric cancer after D2 resection. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 28;19(12):1975-83.