



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Textbook outcome nei pazienti anziani
sottoposti a pancreaticoduodenectomia:
analisi stratificata per età e fattori
predittivi**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Marco Vivarelli

Tesi di laurea di:

Federica Valeriani

Correlatore:

Prof. Federico Mocchegiani

A.A. 2023/2024

*A mio Nonno,
con la speranza che
sempre meno persone
debbano morire senza avere
una possibilità di salvarsi*

Sommario

1	CAPITOLO 1 – ADENOCARCINOMA PANCREATICO.....	1
1.1	Epidemiologia e fattori di rischio	1
1.2	Presentazione clinica.....	4
1.3	Diagnosi.....	7
1.3.1	Diagnosi di laboratorio	8
1.3.2	Diagnosi strumentale	10
1.4	Anatomia patologica	25
1.4.1	Varianti istologiche	27
1.4.2	Precursori di PDAC	28
1.4.3	Campionamento e stadiazione del pezzo operatorio.....	31
1.5	Trattamento	35
1.5.1	Chemioterapia e Radioterapia.....	36
1.5.2	Trattamento chirurgico.....	42
1.6	Follow-up e Prognosi.....	60
2	CAPITOLO 2 – DEFINIZIONE DI PAZIENTE ANZIANO	63
2.1	Definizione di anziano	63
2.2	Fragilità nell’anziano	65
2.2.1	Diagnosi di fragilità	67
2.3	Cenni di oncologia geriatrica.....	69
3	CAPITOLO 3 - TEXTBOOK OUTCOME COME MISURA DI QUALITÀ NELLA CHIRURGIA PANCREATICA	73
3.1	Definizione di textbook outcome.....	74
3.1.1	Fistola pancreatica post-operatoria	76
3.1.2	Leak biliare	79
3.1.3	Emorragia post-pancreasectomia.....	81

3.1.4	Complicanze severe	84
4	CAPITOLO 3 – TEXTBOOK OUTCOME NEI PAZIENTI ANZIANI SOTTOPOSTI A PANCREATICODUODENECTOMIA: ANALISI STRATIFICATA PER ETÀ E FATTORI PREDITTIVI	86
4.1	Introduzione allo studio clinico	86
4.2	Obiettivi dello studio	87
4.3	Materiali e metodi	87
4.3.1	Disegno dello studio	88
4.3.2	Dati preoperatori	89
4.3.3	Analisi statistica	90
4.4	Risultati	90
4.4.1	Caratteristiche pre- ed intraoperatorie	90
4.4.2	Caratteristiche istopatologiche	95
4.4.3	Outcome post-operatori	97
4.4.4	Fattori di rischio per il mancato raggiungimento del textbook outcome 100	
4.5	Discussione	102
4.6	Conclusioni	107
5	INDICE DELLE ABBREVIAZIONI	108
6	BIBLIOGRAFIA	111

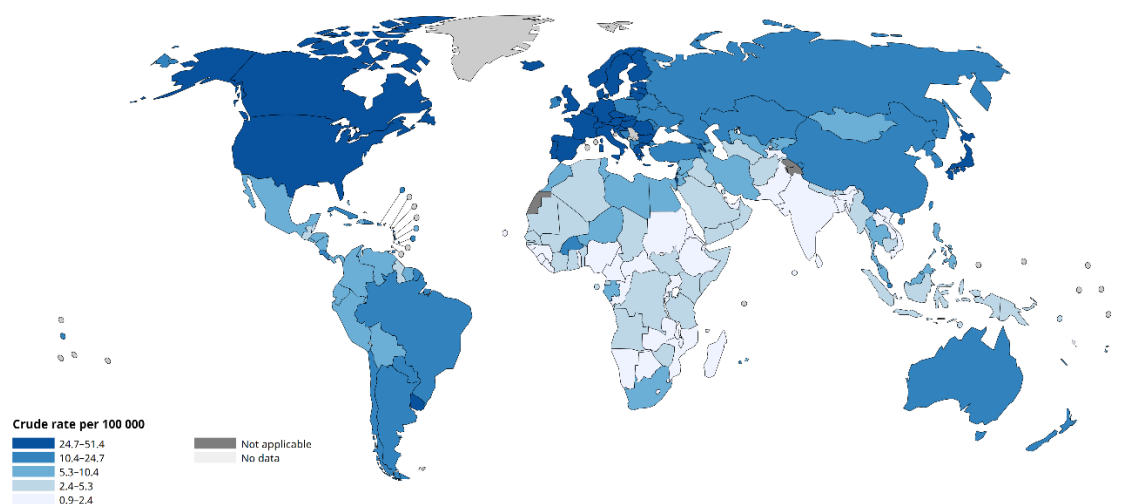
1 CAPITOLO 1 – ADENOCARCINOMA PANCREATICO

Il pancreas è una ghiandola anficrina, con una componente endocrina (responsabile, principalmente, della secrezione di insulina e glucagone) ed una esocrina (deputata alla sintesi e secrezione del succo pancreatico). Il 95% dei tumori pancreatici hanno origine dalla componente esocrina e più nello specifico dall'epitelio dei dotti pancreatici (adenocarcinoma pancreatico, PDAC) [1].

1.1 Epidemiologia e fattori di rischio

L'adenocarcinoma pancreatico rappresenta tutt'oggi una complessa sfida medica: sebbene PDAC presenti, rispetto altre neoplasie, un'incidenza relativamente bassa, il suo ridotto tasso di sopravvivenza lo classifica tra le 4 neoplasie più letali, sia nel sesso maschile che in quello femminile. Inoltre, nonostante negli ultimi 10 anni la sopravvivenza a 5 anni sia triplicata fino ad arrivare al 9.3%, le stime proiettano PDAC come la seconda causa di mortalità tumore-relata entro il 2030. I dati GLOBOCAN 2022 (Global Cancer Observatory, WHO) mostrano per l'adenocarcinoma pancreatico un'incidenza in Europa pari a 19.6 casi su 100'000 abitanti/anno, mentre in Italia l'incidenza si attesa intorno a 26.1 casi su 100'000 abitanti/anno [2].

Crude rate per 100 000, Incidence, Both sexes, age [30-85+], in 2022
Pancreas



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

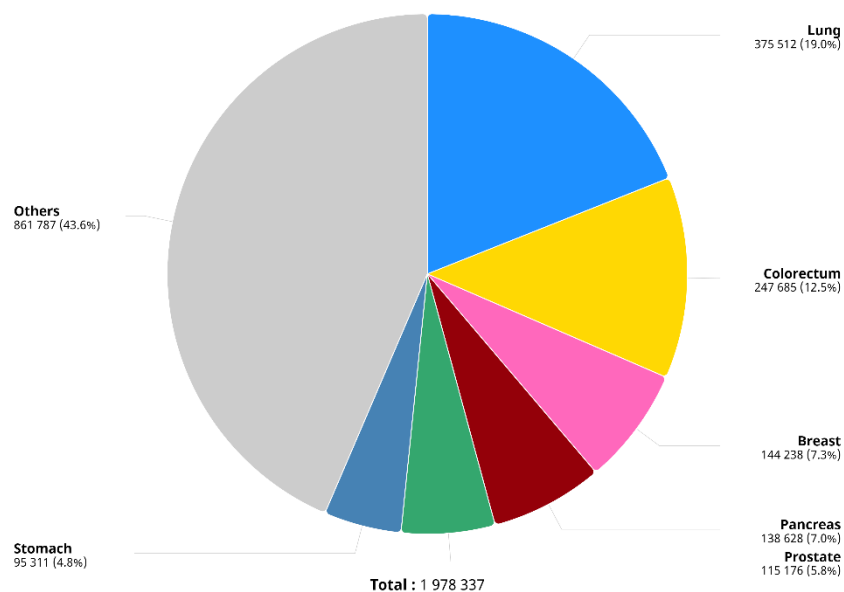
Cancer TODAY | IARC
<https://gco.iarc.who.int/today>
Data version: GLOBOCAN 2022 - 08.02.2024
© All Rights Reserved 2024

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

Figura 1.1: tasso di incidenza per 100'000 abitanti/anno, in entrambi i sessi, età 30-85 anni, nel 2022

I dati relativi alla mortalità individuano l'adenocarcinoma pancreatico come la quarta causa di morte per neoplasia in Europa, responsabile di circa 138 mila decessi nel 2022, preceduto solo da carcinoma polmonare, coloretale e mammario; il numero dei decessi è in costante salita, +18 mila rispetto al 2018, e le stime prospettano un incessante aumento della mortalità, specialmente nella popolazione over 80 (dati relativi alla popolazione di età compresa tra 30 e 85 anni) [2], [3]. In particolare, circa l'80% delle diagnosi vengono formulate in pazienti di età superiore a 60 anni, con un'età media all'esordio di 71 anni [4]. Sebbene l'incidenza sia molto simile nei due sessi, la malattia continua ad avere una maggiore frequenza nel sesso maschile dove il picco di incidenza si registra a 65-69 anni; nelle donne l'età alla diagnosi è solitamente più avanzata con un picco di incidenza a 75-79 anni [2], [4].

Absolute numbers, Mortality, Both sexes, age [30-85+], in 2022
Europe



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022
© All Rights Reserved 2024



Figura 1.2: Numero di casi in valore assoluto e annessa mortalità delle principali neoplasie diagnosticate in Europa in entrambi i sessi, età 30-85 anni, nel 2022.

La maggioranza dei casi di PDAC (>80%) sono sporadici e originano da una mutazione somatica che dà avvio ad un processo di cancerogenesi multi-step: prima compare una microscopica (<5mm) neoplasia pancreaticata intraepiteliale (PanIN), quindi, con l'accumulo di successive mutazioni, si ha l'evoluzione in adenoma e infine la progressione in carcinoma [1], [5], [6].

La massima incidenza per PDAC si registra nei paesi a più alto livello socioeconomico: la variabilità geografica sembrerebbe andare di pari passo con l'esposizione a fattori di rischio quali obesità, consumo di alcol e abitudini alimentari; c'è da sottolineare, però, che nei prossimi anni è previsto un aumento di incidenza anche nei paesi in via di sviluppo, verosimilmente per l'acquisizione, anche in queste zone, di stili di vita più "occidentali" [2], [6]. Tra i fattori di rischio modificabili il più studiato è sicuramente il fumo di tabacco: questo è associato ad un aumento dell'incidenza, ma anche della mortalità [7], del PDAC. In particolare, una metanalisi del 2017, suddividendo i pazienti in tre gruppi, fumatori, ex-fumatori e non fumatori ha definito che i fumatori avevano un RR di 1,66 (IC 95% 1,38-1,98) rispetto ai non fumatori ($p < 0,05$) e un RR di 1,18 (IC 95% da 1,00 a 1,38) rispetto agli ex fumatori ($p < 0,05$). Invece gli ex fumatori avevano un RR di 1,40 (IC 95% da 1,16 a 1,67) rispetto ai non fumatori ($p < 0,05$). Altro fattore di rischio indagato dalla metanalisi era l'abuso di alcool, anch'esso con un dimostrato ruolo critico per l'insorgenza di PDAC. Come per i fumatori, i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi, forti bevitori, modici bevitori e astemi. I risultati ottenuti sono: un RR di 1,29 (95% CI da 1,2 a 1,38) nei forti bevitori quando paragonati agli astemi e un RR di 1,36 (95% CI da 1,02 a 1,80) quando paragonati ai modici bevitori. Inoltre, i modici bevitori presentavano un RR di 0,96 (95% CI da 0,75 a 1,22) quando paragonati agli astemi [8].

Come ampiamente dimostrato anche per altre neoplasie, l'obesità e l'inattività fisica aumentano il rischio di sviluppare adenocarcinoma pancreatico: uno studio del National Institutes of Health ha dimostrato che i pazienti con BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ hanno un RR di 1.72 (95% CI 1.19 – 2.48) se confrontati con coloro che hanno un BMI $< 23 \text{ kg/m}^2$. L'attività fisica moderata è risultata essere un fattore protettivo, specialmente quando associata ad un BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$, [RR 0.45, (95% CI 0.29 – 0.70)] [9]. Un ulteriore elemento di rischio nei pazienti sovrappeso o obesi è rappresentato dalla frequente associazione, a configurare un quadro noto come sindrome metabolica, con un'alterazione del metabolismo glucidico codificata come alterata glicemia a digiuno, insulino-resistenza fino al diabete conclamato: ciascuna di queste tre condizioni è associata ad un aumentato rischio di sviluppare PDAC, con una associazione più forte per il diabete conclamato, specialmente se di lunga data [RR 2.08 (95% CI 1.87 – 2.32)] [10], [11]. Inoltre, oltre ad

essere un ormai noto fattore di rischio, il diabete può anche essere uno dei sintomi di esordio dell'adenocarcinoma pancreatico, specialmente nei soggetti anziani [12].

Anche la pancreatite cronica o acuta recidivante rappresentano un fattore di rischio, infatti, è stato stimato che circa il 4% di questi pazienti sviluppa il tumore e con un raddoppio del rischio dopo i 65 anni; per le forme ereditarie (dovute alla mutazione PRSS1, gene codificante per una forma di tripsinogeno) questa associazione è ancora più forte con un rischio aumentato di 50-60 volte e una più precoce epoca di comparsa della neoplasia [13]. A proposito di forme genetiche, l'adenocarcinoma pancreatico mostra aggregazione in alcune famiglie, infatti circa il 5-10% dei pazienti che ricevono la diagnosi hanno una storia familiare di neoplasia. Si tratta di soggetti in cui è presente una mutazione germinale che aumenta il rischio di sviluppare una crescita cellulare disregolata [14]. Oltre alla già citata pancreatite ereditaria, sindromi genetiche predisponenti sono il carcinoma mammario e ovarico ereditario (HBOC, Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome, associato alle mutazioni di BRCA1 o BRCA2), sindrome di Peutz-Jeghers e la sindrome di Lynch [15], [16], [17]. Come per altre neoplasie del tratto gastrointestinale, i soggetti di gruppo sanguigno A, B o AB hanno un rischio aumentato rispetto coloro che sono di gruppo 0 [18].

Infine, la fibrosi cistica è associata ad un notevole aumento del rischio di sviluppare adenocarcinoma pancreatico [RR 6.18 (95% CI 1.31 – 29.27)] [19].

1.2 Presentazione clinica

La diagnosi di PDAC viene formulata nell'80-85% dei casi in fase tardiva quando la malattia si presenta in forma localmente avanzata o metastatica, quindi non aggredibile chirurgicamente. Il ritardo diagnostico e lo stadio avanzato di malattia spiegano la scarsa prognosi associata a questa neoplasia (mortality/incidence ratio 94%). Le cause del ritardo diagnostico sono da imputare alla scarsa specificità dei sintomi e segni clinici nelle prime fasi di malattia, oltre che alla mancanza di programmi di screening efficaci nella popolazione [20]. Le manifestazioni più frequenti all'esordio sono dolore addominale (40-60%), test di funzionalità epatica alterati (50% circa), ittero (30% circa), diabete di nuova insorgenza (13-20%), dispepsia (circa 20%), nausea o vomito (16% circa) e perdita di peso (10% circa).

Importante è la differente frequenza dei sintomi in base alla sede di sviluppo del tumore:

Tabella 1.1: Principali manifestazioni cliniche in pazienti affetti da PDAC con localizzazioni a carico della testa e del corpo-coda pancreatico.

	Testa (%)	Corpo-Coda (%)
Dolore	70-75	85-90
Calo ponderale	90-95	95-100
Ittero	80-85	5-7
Nausea	40-45	40-45
Anoressia	60-65	30-35
Vomito	35-40	35-40
Turbe dell'alvo	60-65	25-30

Nel 60-70% dei casi, il PDAC insorge a livello della testa o del collo pancreatici. In questi casi uno dei primi segni di esordio è l'ittero, che può essere accompagnato o preceduto da sintomi aspecifici quali dolore o fastidio addominale mal localizzabile, calo ponderale, alterazione dell'alvo o disgeusia, spesso sottovalutati ed attribuiti a patologie di carattere benigno [1]. Come mostrato dalla tabella 1.1, l'ittero è tipico dei tumori che insorgono a livello della testa, mentre è molto raro nei tumori del corpo-coda: tale differenza è motivata dall'anatomia del distretto, infatti, il tratto distale del coledoco decorre in stretta prossimità della testa pancreatico per cui è probabile che venga compresso ab estrinseco da una massa che qui sviluppa. Come conseguenza dell'ostruzione biliare il paziente sviluppa iperbilirubinemia caratterizzata da un aumento più consistente della frazione coniugata: il reperto di laboratorio può accompagnarsi al riscontro di urine ipercromiche (c.d. color marsala) e feci ipo- o acoliche (c.d. feci cretacee). All'esame obiettivo è talvolta possibile apprezzare una colecisti distesa, palpabile a livello del punto cistico, in assenza di dolorabilità al quadrante addominale superiore destro (segno di Courvoisier-Terrier): questo segno permette la diagnosi differenziale tra ittero ostruttivo neoplastico e ittero ostruttivo litiasico. In particolare, la mancata dolorabilità permette di escludere la presenza di un'infezione e di conseguenza la colecistite acuta. Solo raramente, la presenza dell'ostruzione biliare si può complicare con la comparsa di colangite e prurito. Quando presente, l'ittero merita un tempestivo approfondimento diagnostico, poiché nelle fasi iniziali della sua comparsa, circa il 50% dei pazienti presenta una lesione pancreatico resecabile [21]. Un altro sintomo di frequente riscontro è il dolore: questo può

accompagnarsi ad altre manifestazioni o presentarsi in forma isolata, con un andamento progressivamente ingravescente, nei 2 o 3 mesi che precedono la diagnosi. Viene descritto come un dolore profondo intermittente che non presenta variazioni con l'assunzione del pasto o con le evacuazioni. Compare principalmente durante le ore notturne e viene mal localizzato: più spesso è riferito alla regione epi-mesogastrica, con irradiazione dorsale "a barra"; è esacerbato dalla posizione supina e lenito dalla posizione seduta, non risulta responsivo alla somministrazione dei comuni analgesici. La presenza di questo sintomo deve aumentare il sospetto di neoplasia del corpo-coda, infatti, viene generato dall'invasione e dalla compressione del plesso celiaco e dall'ostruzione dei dotti pancreatici. Raramente si tratta di un dolore ad esordio improvviso che compare come conseguenza di un episodio di pancreatite scatenato dall'occlusione del dotto pancreatico principale [13], [21]. Il PDAC è uno dei tumori che si presenta più frequentemente con calo ponderale, infatti, fino all'85% dei pazienti che ricevono diagnosi di neoplasia pancreaticca segnalano, in media, una perdita di 5-7 Kg di peso nelle 6-10 settimane precedenti [1]. Per il calo ponderale è stata descritta una genesi multifattoriale secondo la quale la perdita di peso sarebbe legata all'anoressia, secondaria al dolore addominale nonché alla stenosi duodenale e al ritardato svuotamento gastrico, oltre che al malassorbimento che compare come conseguenza dell'insufficienza pancreaticca esocrina [21]. In questo contesto non va dimenticato il ruolo della cachessia, definita come la perdita di più del 5% del peso corporeo nei 6 mesi precedenti. La massa tumorale tende a produrre e a liberare citochine con attività lipolitica e proteolitica, oltre che con un'azione di interferenza con la sintesi proteica e con il metabolismo energetico, complessivamente ne risulta un'importante perdita di massa magra [22]. Il riferito calo ponderale al momento della diagnosi è un fattore prognostico negativo associato ad un peggioramento della traiettoria oncologica, motivato, da un aumentato rischio di avere una patologia sistemica [23]. L'insufficienza pancreaticca esocrina, oltre che rendersi responsabile del malassorbimento, causa anche turbe dell'alvo come manifestazioni diarroiche, o più raramente steatorrea (meno del 5%) [1], [21].

Data la lunga latenza che precede la comparsa dei sintomi è possibile che al momento della diagnosi la malattia sia già metastatica e una delle sedi più frequentemente interessata è il fegato. In questi pazienti non è infrequente riscontrare nausea e vomito all'esordio proprio in associazione alla presenza dei secondarismi epatici.

Seppur meno frequente, il diabete di nuova insorgenza merita sempre un approfondimento diagnostico, specialmente nei soggetti di età più avanzata, in quanto potrebbe essere uno dei sintomi di esordio del PDAC [12]. Nei casi di PDAC del corpo-coda sono relativamente più frequenti manifestazioni tromboemboliche dovute allo stato di ipercoagulabilità che si accompagna alla neoplasia: il tromboembolismo venoso superficiale (sindrome di Trousseau) è presente nel 2-4% dei pazienti e deve sempre aumentare il sospetto, anche se non si tratta un segno specifico in quanto può essere riscontrato in caso di adenocarcinomi di altra origine [24]. Una percentuale notevolmente ridotta di pazienti presenta sintomi “minori” all’esordio come: febbre, distensione addominale, sensazione di massa addominale o edema periferico.

1.3 Diagnosi

Nelle fasi iniziali, quando la finestra terapeutica chirurgica è ancora aperta, la malattia è pressoché asintomatica, infatti solo il 15-20% dei soggetti sono candidabili a chirurgia al momento della diagnosi. La scarsità dei sintomi e il conseguente ritardo diagnostico influenzano negativamente la prognosi: rispetto la comparsa delle prime manifestazioni la diagnosi arriva dopo una mediana di 2 mesi.

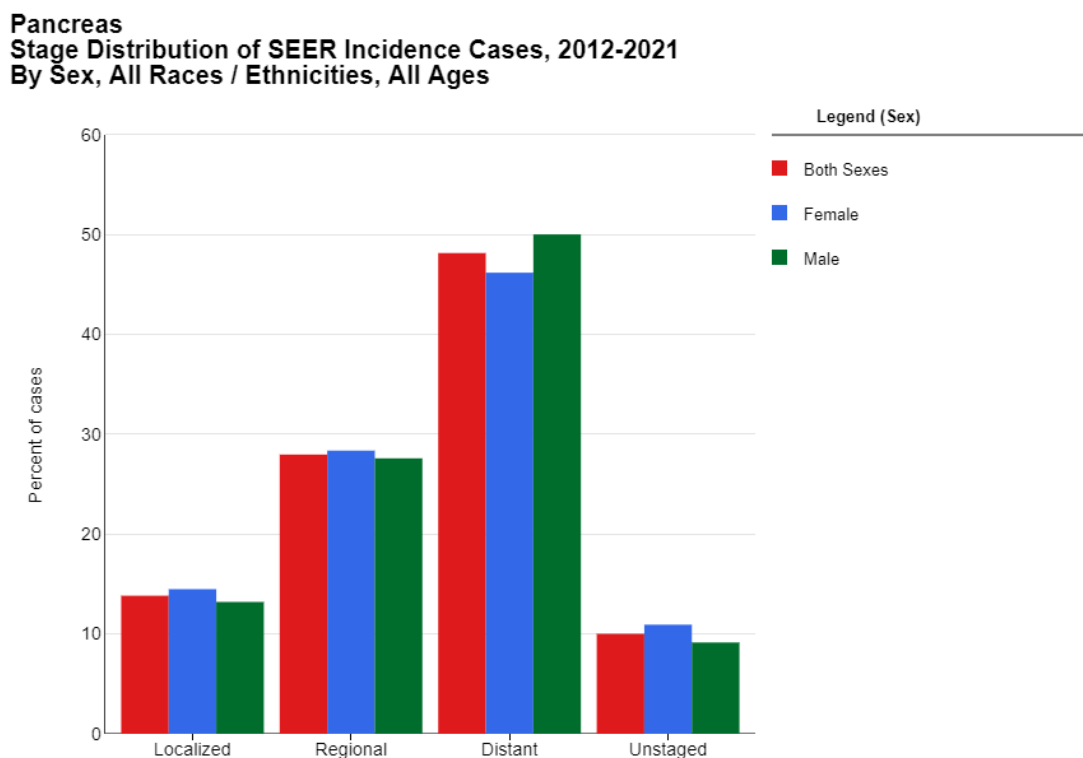


Figura 1.3: distribuzione dell’incidenza per i casi registrati nel database SEER nel periodo 2012-2021 in base allo stadio di malattia al momento della diagnosi, in entrambi i sessi, per tutte le etnie e per tutte le età.

Purtroppo per la mancanza di mezzi utili ad una diagnosi precoce, nella maggior parte dei pazienti la neoplasia viene scoperta quando è allo stadio III o IV, ovviamente questo ha un impatto negativo sulla prognosi. Come mostrato dai dati SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) del National Cancer Institute (NCI), nel periodo 2012-2021, solo nel 13.8% la diagnosi è stata posta quando il tumore era ancora in una fase iniziale (stadio I), il 28% dei pazienti presentava una malattia in fase avanzata (stadio II e III), mentre la maggioranza, il 48.2% dei pazienti aveva già metastasi a distanza (stadio IV). Sempre grazie al database NCI, è possibile osservare come la sopravvivenza a 5 anni subisca una netta contrazione all'aumentare dello stadio della malattia: coloro che presentano la malattia allo stadio I, hanno la maggiore sopravvivenza (32% a 5 anni), per le forme localmente avanzate (stadio III) la sopravvivenza si riduce al 12%, per arrivare solo al 3% per coloro che hanno una malattia metastatica [25].

Ai fini diagnostici viene sfruttata una combinazione di esami di laboratorio e di indagini strumentali, i quali, quando integrati, permettono di ottenere una diagnosi certa ed accurata soprattutto nelle forme "early".

1.3.1 Diagnosi di laboratorio

Il Ca19-9 (carbohydrate antigen 19-9) è il marker sierologico maggiormente utilizzato nella diagnosi di PDAC nei pazienti sintomatici. Il Ca19-9, forma sialilata dell'antigene Lewis-a (sLe-a), viene prodotto dalle cellule tumorali a seguito di alterazioni epigenetiche del pathway biosintetico dell'antigene di gruppo sanguigno Lewis-a (Le-a): l'espressione del Ca19-9 è subordinata alla presenza dell'enzima fucosil transferasi, carente nel 5-10% della popolazione che quindi non esprimerà questo marker. Il Ca19-9 viene normalmente prodotto, e riversato nel circolo ematico, in minime quantità dalle cellule dell'epitelio del tratto gastrointestinale (cellule duttali pancreatiche e biliari, epiteli gastrico, colico, e salivare), con un aumento della sua concentrazione in corso di patologia neoplastica, ma non solo. Difatti, sebbene sia il marcatore più usato per la diagnosi di PDAC, molte condizioni benigne e maligne possono essere responsabili di un suo aumento: tra le condizioni maligne spiccano neoplasie addominali come il colangiocarcinoma, il carcinoma epatocellulare e il carcinoma coloretale, mentre affezioni pancreatiche come le cisti o la pancreatite, ma anche la coledocolitiasi, la cirrosi e soprattutto l'ittero meritano un posto tra le condizioni benigne responsabili del movimento del marker. L'ittero, frequente segno di esordio degli adenocarcinomi della testa pancreatiche,

modifica l'attendibilità del Ca19-9 e lo rende pressoché inutilizzabile ai fini diagnostici [26]. Al netto di queste considerazioni, la sensibilità e la specificità riportate in letteratura oscillano tra il 68% e il 92% e tra il 72% e il 92% rispettivamente. Nei soggetti asintomatici, un cut off di 37UI/ml, ha una sensibilità del 77% e ad una specificità dell'87%, con un valore predittivo positivo (VPP), molto basso, pari allo 0.9%: per tale motivo questo marker non può essere usato come mezzo di screening nella popolazione generale. In coloro che presentano sintomi, l'accuratezza del Ca19-9 cresce lievemente raggiungendo sensibilità dell'80%, specificità dell'85% e VPP del 72%. Lo spostamento del valore soglia a 100UI/ml o addirittura a 1000UI/ml potrebbe far guadagnare specificità al marker, ma questo sarebbe a spese di una perdita di sensibilità [27]. Infine, la capacità diagnostica del test risente anche delle dimensioni della neoplasia, con una significativa riduzione della sensibilità (55%) in caso di noduli con diametro < 3cm (T1-T2), ovvero in caso di malattia in stadio iniziale. Esula dall'utilizzo a scopo diagnostico, ma ha una importante rilevanza clinica, l'impiego del Ca19-9 come predittore della presenza di localizzazioni di malattia radiograficamente occulte alla laparoscopia esplorativa, della radicalità chirurgica (intervento R0) nonché della prognosi a lungo termine. In questo, come in altri ambiti il Ca19-9, però, non dovrebbe mai essere usato singolarmente [28]. Accanto al Ca19-9, molti altri marker sono stati studiati e utilizzati per la diagnosi di PDAC, tra questi i più studiati sono il CEA, il Ca125, il Ca242 e la mutazione del gene KRAS. Il cut-off per il CEA è di 5 ng/mL, per il Ca125 è di 35 U/mL, mentre per il Ca242 è di 20 U/mL. Tra tutti questi, il marker con la maggiore sensibilità è il Ca19-9 (82.9%), mentre il Ca242 è quello con la maggiore specificità (90%). Al di là delle caratteristiche del singolo, il gold standard è rappresentato dall'uso combinato di tutti e quattro i marcatori così da raggiungere le più alte sensibilità e specificità, del 90.4% e 93.8% rispettivamente [28].

Più di recente l'attenzione si è spostata verso l'identificazione di marcatori molecolari, tra i quali spiccano il DNA libero circolante (cfDNA), ricercato con il CancerSEEK, e lo studio della metilazione dello stesso (MCDBT, Methylation-based Multi-Cancer detection blood test): l'obiettivo è quello di aumentare l'accuratezza dei test e raggiungere la diagnosi anche in fase molto precoce [29], [30]. Al di là delle prospettive future resta un punto fermo: i marker laboratoristici da soli non sono sufficienti per una diagnosi accurata, e sono sempre necessarie anche indagini strumentali.

1.3.2 Diagnosi strumentale

La diagnostica strumentale ha un ruolo primario nella diagnosi e soprattutto nella valutazione della resecabilità del PDAC. Tra le numerose tecniche di imaging si distinguono tecniche di primo livello, come l'ultrasonografia transaddominale, che di secondo livello quali la TC con mdc, la RM e la colangio-RM, la PET, l'ecoendoscopia e l'ERCP. Sebbene la TC con mdc rappresenti uno dei primi esami richiesti in fase diagnostica, non è stato ancora definito uno standard diagnostico per PDAC, difatti ogni tecnica presenta vantaggi e svantaggi [31]

Tabella 1.2: vantaggi e svantaggi delle tecniche di imaging usate per la diagnosi di PDAC

Tecnica diagnostica	Vantaggi	Svantaggi
TC con mdc	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Maggiore disponibilità ✓ Ampiamente validata ✓ Costi minori 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ Nefrotossicità del mdc ✗ Esposizione a radiazioni
RM	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Qualità superiore ✓ Ideale per lo studio della malattia localizzata ✓ Non necessita di mdc iodato ✓ Nessuna radiazione 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ Aumento dei costi ✗ Minore disponibilità ✗ Controindicata in caso di impianti metallici (protesi, pacemaker, ecc.)
EUS ± FNA (ecoendoscopia ± biopsia con ago sottile)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sicura e meno invasiva ✓ Alta sensibilità ✓ Possibilità di individuare lesioni di piccole dimensioni ✓ Campionamento biptico 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ Minore disponibilità ✗ Operatore dipendente ✗ Impossibilità di identificare metastasi a distanza
PET-TC	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Identificazione metastasi a distanza ✓ Migliore definizione di reperti TC dubbi ✓ Monitoraggio recidive e risposta alla terapia 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ Aumento dei costi ✗ Minore disponibilità ✗ Esposizione a radiazioni e a contrasto

Nell'epoca in cui l'intelligenza artificiale è alla ribalta, non potevano mancare sue applicazioni anche in campo biomedico e la radiomica insieme all'imaging quantitativo ne sono ottimi esempi. Attualmente a causa della mancanza di banche dati

sufficientemente ampie e di strumenti di validazione esterni, questi strumenti non sono ancora pronti per l'uso clinico su larga scala. In un futuro non troppo lontano si potranno, o perlomeno è quello che si sta cercando di implementare, definire gli outcome e costruire modelli clinici sulla base di “*fenotipi d'immagine*” e “*firme radiomiche*”, trasformando la diagnostica strumentale in qualcosa che si avvicina sempre di più ad un preparato istologico [32]. In campo oncologico, la radiomica, combinata con l'intelligenza artificiale, permette di analizzare immagini provenienti da TC, RM o PET: lo scopo è quello di delimitare in maniera sempre più precisa, il tumore o ancora studiarne il microambiente. Venendo al PDAC, l'uso della radiomica potrebbe semplificare la diagnosi differenziale spingendosi dove si fermano le metodiche diagnostiche attualmente diffuse in ambito clinico, ad esempio, potrebbe permettere di riconoscere alla PET pattern di captazione del tracciante. Ultimo ma non per importanza, le nuove ricerche sono orientate verso l'uso della radiomica per stimare la sopravvivenza o per stabilire la risposta al trattamento [33].

1.3.2.1 Ultrasonografia (US)

Nei pazienti che giungono all'attenzione del medico riferendo disturbi addominali quali dolore epigastrico o ittero ostruttivo, il primo approccio strumentale è rappresentato dall'ecografia transaddominale: questo esame di primo livello permette di rilevare, in maniera non invasiva, sicura e con un basso costo, la presenza di importanti elementi diagnostici. Purtroppo, però, non sempre è possibile reperire una finestra acustica adeguata allo studio ultrasonografico del pancreas, sia per motivi anatomici legati alla posizione profonda nel retro-peritoneo della ghiandola, che per ragioni legate al paziente quali l'habitus o lo spiccato meteorismo intestinale. Al di là di questi limiti, nei pazienti con PDAC a localizzazione cefalica, l'ecografia potrebbe intercettare la presenza della neoplasia, riconoscibile come una massa ipoecogena, ipovascolarizzata a margini irregolari, con associate dilatazione del dotto pancreatico principale e delle vie biliari intraepatiche. In questi pazienti, la sensibilità riportata per la diagnosi di masse con diametro > 3cm è molto elevata, pari al 95%, ma tale valore si riduce esponenzialmente per lesioni di dimensioni minori. Per il PDAC del corpo e della coda, invece, la diagnosi ultrasonografica potrebbe risultare meno agevole, in particolare due sono le insidie a cui prestare maggiore attenzione: in primis eventuali bolle aeree gastriche o coliche possono oscurare la finestra acustica ottimale complicando notevolmente l'esplorazione del

parenchima ghiandolare; in secondo luogo, va annoverata l'assenza di reperti secondari alla crescita neoplastica, quali la dilatazione dei dotti biliari: questo riscontro, seppure non sia diretta testimonianza della crescita tumorale può essere di supporto nel guidare gli approfondimenti diagnostici, come avviene per le lesioni cefaliche.

Nel complesso la sensibilità della metodica oscilla tra il 50% e il 90%, anche in dipendenza dell'esperienza dell'operatore: per limitare l'effetto di questa variabile, nei centri ad alto volume sono disponibili protocolli standardizzati che guidano la corretta esecuzione dell'esame [34], [35]. Per aumentare la sensibilità della metodica, permettendo l'identificazione di noduli con diametro compreso tra 2 cm e 3 cm oltre che migliorare la visualizzazione delle lesioni del corpo e della coda, l'esame può essere implementato con l'uso del doppio mezzo di contrasto (Double Contrast Enhancement Ultrasound, DCEUS). Sebbene dei progressi siano stati fatti, né l'utilizzo del color-doppler né la somministrazione del mezzo di contrasto permettono uno studio dettagliato dei rapporti vascolari della neoplasia, soprattutto per quanto riguarda un eventuale contatto con l'arteria e la vena mesenterica superiore; inoltre, le informazioni raccolte relativamente ai linfonodi sono spesso insufficienti per una stadiazione completa. Sono invece ben apprezzabili, con elevata sensibilità e specificità, soprattutto con il contrasto e.v., eventuali metastasi epatiche e ostruzioni con dilatazione delle vie biliari intraepatiche [36].

Nonostante alcuni limiti, studi multicentrici hanno dimostrato che l'US è fondamentale per arrivare ad una diagnosi in fase precoce nel 41% dei pazienti asintomatici e nel 90% di coloro che presentano sintomi [37].

1.3.2.2 Tomografia computerizzata (TC)

La TC è la metodica di imaging maggiormente utilizzata per formulare la diagnosi di PDAC, ma anche per la stadiazione della patologia. Per dei risultati ottimali sono necessari accorgimenti tecnici quali l'acquisizione di immagini su strato sottile secondo il protocollo pancreatico "a doppia fase", a seguito della somministrazione di mdc iodato alla dose di 1,5ml pro kg di peso corporeo [38]. Nel protocollo si distinguono una "fase pancreatica" (PP) con acquisizione delle immagini dopo 35-45s dalla somministrazione del mdc iodato e.v., e una "fase venosa portale" (PVP), ottenuta con un ritardo di scansione di 65-70s. Secondo questa sequenza, durante la fase pancreatica le lesioni >2cm si presentano come noduli ipodensi a margini sfumati nel contesto di un parenchima

pancreatico isodenso. Nel caso di lesioni < 2cm, tipicamente isodense, per la diagnosi sono dirimenti segni secondari alla crescita neoplastica quali la deviazione del decorso dei vasi o del dotto pancreatico principale, e la dilatazione del Wirsung o dei dotti biliari. Seppur non specifico per PDAC, il “segno del doppio dotto”, dove sia il coledoco che il dotto pancreatico principale appaiono dilatati, è presente nel 62-77% delle neoplasie cefalopancreatiche. Per migliorare lo studio dell’anatomia pancreatica e peripancreatica è indicato l’utilizzo di un mezzo di contrasto negativo in associazione al mdc endovenoso: in questi casi si indica al paziente di bere 500-700ml di acqua prima dell’esecuzione dell’esame [37], [39].

La TC è fondamentale per la stadiazione loco-regionale: sono riportati un valore predittivo positivo dell’89% con una sensibilità del 100% e una specificità del 72% per la resecabilità del PDAC [34], [39]. Il fattore più importante nel decretare la resecabilità è il rapporto tra la neoplasia e le strutture vascolari limitrofe. Le lesioni del versante anteriore della testa pancreatica possono infiltrare le strutture gastroduodenali e la arteria epatica comune (CHA). Le lesioni del versante posteriore della testa coinvolgono soprattutto la vena porta (PV), la vena mesenterica superiore (SMV) e l’arteria mesenterica superiore (SMA). I tumori del processo uncinato aggrediscono le arterie pancreatico-duodenali inferiori, SMA, SMV con estensione al mesentere. Le neoplasie del corpo tendono ad infiltrare il tripode celiaco e la PV, mentre quelle della coda determinano *encasement* dei vasi splenici, aggredendo gli organi contigui, cioè stomaco, surrene e milza [31], [39]. Quando non è più identificabile un piano di clivaggio tra la neoplasia e la parete del vaso è importante dare una misura dell’estensione di questo rapporto: con *encasement* si intende il coinvolgimento per più di 180° della parete del vaso da parte del tumore, questo è un segno radiologico di invasione vascolare avente una sensibilità dell’84% e una specificità del 93%. Al contrario, l’*abutment*, inteso come il coinvolgimento di un vaso per meno di 180°, non viene considerato un segno sensibile di invasione. Ulteriori reperti suggestivi di un’invasione vascolare sono il “teardrop sign”, che consiste nella deformazione “a goccia” di un vaso a causa del suo contatto con la neoplasia, l’irregolarità vascolare o la trombosi. Generalmente, qualora i piani di clivaggio siano conservati, la probabilità di resecare la lesione è compresa tra il 97% ed il 100%; questa percentuale si riduce al 60% nei casi in cui l’infiltrazione della parete del

vaso sia compresa tra i 90° ed i 180°, mentre scende al 20% qualora l'infiltrazione superi i 180°. Quando l'infiltrazione supera i 270°, il tumore non è abitualmente resecabile [40]. Secondo le linee guida NCCN, l'adenocarcinoma pancreatico viene inquadrato secondo un continuum che va dalla neoplasia resecabile fino alla malattia metastatica, separate dalle lesioni borderline resectable e dalla malattia localmente avanzate. Si definisce resecabile un PDAC che non ha rapporti né con le strutture vascolari arteriose né con quelle venose o al più provoca l'abutment senza deformazione del profilo della PV o SMV. In caso di abutment di una struttura arteriosa (CHA o SMA) o di encasement di un vaso venoso o ancora in caso di abutment ma con deformazione del profilo di una vena si parla di lesione borderline resectable. In caso di rapporti di maggiore estensione la neoplasia viene definita come localmente avanzata e quindi non candidabile ad approccio chirurgico [38]. Venendo alla malattia metastatica, la TC è un ottimo mezzo diagnostico per l'identificazione di metastasi, principalmente epatiche, riconoscibili, più frequentemente, come aree ipodense a contorni sfumati. La carcinosi peritoneale è difficilmente identificabile dalle scansioni TC anche se alcuni segni indiretti (falde ascitiche, inspessimenti nodulari della parete intestinale o infiltrazione dell'omento) dovrebbero aumentarne il sospetto [31].

1.3.2.3 Risonanza magnetica (RM)

La risonanza magnetica ha una maggiore risoluzione di contrasto per i tessuti molli ma, in quanto ad accuratezza diagnostica per PDAC è paragonabile alla TC con una sensibilità e una specificità entrambe dell'89%. In alcuni casi specifici, però, la RM permette di identificare lesioni che passerebbero inosservate alla TC, come nel caso di piccoli noduli, specialmente quando isodensi; inoltre, alle immagini RM è possibile definire con maggiore precisione l'infiltrazione del tessuto adiposo peri-pancreatico. Per rispondere al quesito diagnostico il radiologo può avvalersi di molte diverse sequenze RM tra le quali quelle comprese nel protocollo per il pancreas sono: sequenze T2 pesate single-shot fast spin-echo (SSFGE), sequenze T1 pesate in fase ed in opposizione di fase gradient-echo (GRE), sequenze T2 pesate fat-suppressed fast spin-echo (FSE), e sequenze pesate in diffusione (DWI). A queste si aggiunge anche la possibilità di acquisire immagini dopo la somministrazione di contrasto paramagnetico (gadolinio) endovena. Il PDAC appare ipointenso rispetto il parenchima sano nelle sequenze T1 fat-suppressed pre-contrasto,

mentre in quelle post contrasto può essere sia ipo- che iso-inteso; per aumentare l'accuratezza diagnostica e raggiungere specificità e sensibilità del 92-96% e del 97-99%, è necessario l'utilizzo delle sequenze DWI: la crescita tumorale e la fibrosi, occupando lo spazio extracellulare, creano un ostacolo al libero movimento delle molecole di acqua (movimenti Browniani) che si risolve in una diminuzione della diffusione e una modifica del segnale, aumentato in corrispondenza del nodulo neoplastico. Alla RM tradizionale oggi viene affiancato uno studio colangiopancreatografico (MRCP), che potenzia la valutazione delle vie biliari e del dotto pancreatico: è patognomonico il segno del "doppio dotto", ovvero la contemporanea presenza di una dilatazione sia del coledoco che del dotto pancreatico principale per via di uno stop in prossimità dell'ampolla di Vater [31], [34], [37]. Al pari delle immagini TC, anche dalle sequenze RM possono essere studiati i rapporti tra neoplasia e strutture vascolari al fine di definirne la resecabilità [38].

La RM ha mostrato una maggiore sensibilità nella diagnosi di metastasi, infatti, una metanalisi ha riportato che nel 10-23% dei casi la RM ha permesso di identificare localizzazioni epatiche di malattia che non erano state identificate alla TC. Grazie a questa osservazione si potrebbe ridurre il numero di laparotomie non necessarie in pazienti con una malattia apparentemente potenzialmente resecabile. Le metastasi epatiche si riconoscono per l'ipointensità nelle sequenze T1 pesate e la lieve iperintensità nelle sequenze T2 pesate, mentre le metastasi linfonodali sono iperintense nelle sequenze T2 pesate [41].

Uno dei principali limiti della metodica è rappresentato dagli artefatti da movimento, secondari soprattutto all'abbassamento del diaframma durante gli atti respiratori, per cui durante l'acquisizione delle immagini è fondamentale la collaborazione del paziente [40]. Ad oggi la RM, nonostante la notevole capacità diagnostica, soprattutto laddove la TC mostra dei limiti, rimane ancora una tecnica diagnostica secondaria per PDAC in quanto viene comunque privilegiato l'uso della TC. Le barriere all'uso della RM, al di là di qualche limite insito nella metodica, come gli artefatti da movimento, sono il suo alto costo e la sua minore disponibilità rispetto la TC. L'uso preferenziale della RM sulla TC dipende quindi dall'esperienza del centro o dalla presenza di controindicazioni alla somministrazione del mdc iodato. La RM può essere richiesta quando in presenza di un forte sospetto clinico di PDAC, le immagini TC non dirimono il dubbio diagnostico [5], [31], [34], [37].



Figura 1.4: *Immagine A:* PDAC localizzato nella testa del pancreas, appare ipointenso in fase T1 e in sezione trasversale. *Immagine B:* PDAC della testa del pancreas in fase T2, appare lievemente iperintenso. *Immagine C:* PDAC della testa in fase T1 con soppressione del tessuto adiposo, questa fase migliora il contrasto tra parenchima sano, iperintenso (freccia corta), e tumore, ipointenso (freccia lunga).

1.3.2.4 Ecoendoscopia (EUS)

L'ecoendoscopia è una tecnica endoscopica, sicura ed efficace, particolarmente utile nella diagnosi di PDAC dove trova spazio in associazione alle tecniche precedentemente illustrate. Essa combina la possibilità di ottenere immagini ecografiche ad alta risoluzione del pancreas con la possibilità di effettuare campionamenti tramite FNA (Fine Needle Aspiration) o FNB (Fine needle Biopsy). Per eseguire l'esame è necessario uno strumento dedicato, l'ecoendoscopio, ovvero un endoscopio che monta all'estremità una sonda ecografica ad alta frequenza. La sonda preposta alle esplorazioni diagnostiche è una sonda radiale che produce immagini perpendicolari all'asse longitudinale dello strumento esplorando un angolo di 360°; gli endoscopi lineari sono usati, invece, come strumenti operativi per guidare l'ago durante la FNA o la FNB. La procedura è molto simile ad una gastroscopia, il paziente viene sedato quindi l'endoscopio viene fatto avanzare fino allo stomaco e al duodeno per visualizzare il pancreas attraverso la parete posteriore dei visceri e la retrocavità degli epiploon [31]. La prima parte dell'esame è esplorativa: viene condotta con lo strumento radiale e permette di visualizzare, attraverso la parete gastrica la porzione del corpo-coda pancreatici fino all'ilo splenico, e attraverso la parete duodenale la testa e il processo uncinato; dal bulbo duodenale si esplorano anche il coledoco e la colecisti. Durante l'esplorazione transgastrica viene studiata l'infiltrazione delle strutture vascolari (PV, SMA, SMV, AO, CA). Se durante l'esame viene riconosciuta una lesione sospetta, dopo il passaggio alla sonda ecografica lineare, si procede al suo campionamento biptico o citologico tramite FNB o FNA. Alcuni autori preferiscono utilizzare da subito l'ecoendoscopio lineare (operativo) invece di quello radiale, perché

consente un'ottima stadiazione della lesione e permette nello stesso tempo di eseguire un agoaspirato e, previo consenso del paziente, in caso di inoperabilità e dolore, anche l'alcolizzazione del plesso celiaco [42]. Come avviene per ogni studio ecografico, anche con l'ecoendoscopia vi è la possibilità di eseguire lo studio color-doppler: questo risulta molto utile nella valutazione della vascolarizzazione della lesione; inoltre, permette di escludere l'interposizione di vasi lungo la traiettoria dell'ago prima di eseguire la FNA o la FNB.



Figura 1.5: EUS-FNA, ben visualizzabile l'ago che penetra nella lesione, la quale appare ipoecogena

L'accuratezza diagnostica della metodica può essere aumentata fino all'82% grazie alla somministrazione del mezzo di contrasto (microbolle di esofluoruro di zolfo somministrate e.v): questo permette di visualizzare meglio piccole lesioni dubbie e consente la distinzione tra lesioni ipovascolarizzate (PDAC) e quelle ipervascolarizzate (NET o SCN)[34].

Le linee guida NCCN raccomandano l'esecuzione di una EUS ogni qualvolta vi sia un elevato sospetto di PDAC con immagini TC non diagnostiche o quando il pz non può sottoporsi ad altri accertamenti (ad esempio in caso di malattia renale avanzata): infatti, l'EUS è la tecnica diagnostica ideale quando la neoplasia misura < 2 cm. Inoltre, a differenza delle altre tecniche diagnostiche, l'EUS offre la possibilità ottenere materiale biotico per la conferma citologica o istologica di PDAC [38]. L'EUS, come le altre tecniche ecografiche, è una procedura operatore dipendente: sebbene questo aspetto possa

rappresentare un limite, confrontando i dati di sensibilità e specificità nel periodo 1995-2000 e 2001-2010 si può annoverare un progressivo aumento della sensibilità, dall'83% al 87.8%, con la specificità che si è mantenuta stabile (96.6% vs 95.6%); pertanto, grazie a queste evidenze, si può affermare che in mani esperte l'EUS è un prezioso strumento che coadiuva la diagnosi di PDAC [43].

Passando all'utilizzo dell'EUS ai fini della stadiazione, una metanalisi Jun-Hui L. *et al* ha riportato una sensibilità e una specificità del 72% e del 90% nei tumori in stadio T1-T2 rispettivamente, del 90% e del 72% per i tumori in stadio T3-T4 e dell'87% e 92% per l'invasione vascolare [44]. Un'altra metanalisi, dove l'EUS è stata messa a confronto con la TC, riporta una minore sensibilità della TC rispetto l'EUS sia per la stadiazione linfonodale (24% vs 58%), che per invasione vascolare (58% vs 68%); le due metodiche sono però paragonabili in quanto a specificità per la stadiazione linfonodale (88% vs 85%) e per l'invasione vascolare (95% vs 93%) [45]. Le linee guida ESMO raccomandano l'uso dell'EUS per la stadiazione delle neoplasie isodense alla TC o quando c'è necessità di studiare meglio il rapporto con i vasi, in particolare la vena porta [5]. In tutti gli altri casi l'EUS da sola non dovrebbe essere usata per la stadiazione: infatti, se confrontata con la TC e RM, l'EUS non permette di ottenere una visione panoramica [40].

L'EUS-FNA è l'esame endoscopico di scelta per il campionamento bioptico, da preferire al cyto-brush in corso di ERCP, specialmente in pazienti che non presentano ittero ostruttivo, per i suoi più alti tassi di successo e per la minore incidenza di complicanze post-procedurali. La sensibilità e la specificità dell'EUS FNA nella diagnosi di masse solide pancreatiche sono, rispettivamente, dell'86.8% e del 95.8% [43]. Uno dei limiti della metodica è la riduzione dell'accuratezza (con aumento dei falsi negativi) nei pazienti che presentano ittero ostruttivo e stenosi delle vie biliari visibile all'ERCP e trattata con stent (metallico o di materiale plastico). Inoltre, il PDAC presenta spesso aree di fibrosi con scarsa cellularità: in alcuni pazienti meno del 10% della neoplasia presenta nidi cellulari, la restante porzione è formata da stroma fibroso; in casi particolari come questo è possibile che vengano eseguiti dei campionamenti non diagnostici, con un aumento della quota di falsi negativi. Per ridurre il numero di campionamenti inadeguati è fondamentale la presenza del citopatologo in sala endoscopica: l'immediata valutazione dell'adeguatezza del campione aumenta la sensibilità della diagnosi fino al 96.2% (vs 78.2% quando il patologo non è presente; $p = 0.002$), con un'accuratezza complessiva del

96.8% (vs 86.2%; $p = 0.013$); inoltre, in questo caso sono necessari meno passaggi per ottenere del materiale diagnostico con conseguente riduzione del rischio di seeding neoplastico e di lesioni alle strutture circostanti [46].

Nonostante alcuni limiti, l'EUS si è dimostrata una metodica diagnostica accurata e sensibile, in alcuni casi selezionati perfino superiore a TC e RM, ormai ampiamente utilizzata e affermata nella pratica clinica grazie ai suoi indubbi vantaggi, tra i quali spiccano la possibilità di campionamento biotico e la ripetibilità, anche a breve distanza, di esami in serie senza particolari rischi per il paziente [31], [37], [42].

1.3.2.5 Tomografia a emissione di positroni (PET)

La PET è una tecnica diagnostica che permette di studiare l'attività metabolica del tessuto, espressa come captazione del tracciante 18-Fluoro-2-Desossiglucosio (FDG). Questo studio metabolico viene spesso combinato con le immagini anatomiche ottenute tramite TC, con lo scopo di aumentarne la sensibilità e la risoluzione spaziale (PET-TC) della metodica [31]. Il FDG è un analogo del glucosio che viene captato con grande avidità dalle cellule neoplastiche che presentano, rispetto quelle sane, una più spiccata attività della via della glicolisi anaerobia; tuttavia, in base all'aggressività della neoplasia e al grado di reazione desmoplastica, può anche verificarsi una bassa o nulla captazione [34]. Attualmente, l'acquisizione delle immagini PET per lo studio delle lesioni pancreatiche inizia ad almeno 1 ora e 30 minuti dalla somministrazione del radiofarmaco, in quanto è stato evidenziato che PDAC può presentare un accumulo di FDG più lento rispetto ad altre neoplasie, per le quali il timing per la scansione inizia invece dopo 45-60 minuti. A causa del frequente riscontro di un'alterata tolleranza al glucosio nei pazienti affetti da PDAC, è stato anche dimostrato che i valori di glicemia ottimali per eseguire uno studio PET/TC sono compresi tra 60 mg/dl e 130 mg/dl: valori al di fuori di questo intervallo potrebbero essere causa di risultati falsi negativi [47].

I dati più recenti mostrano, per la PET-TC, una sensibilità e una specificità del 90% e del 76%, rispettivamente, con un valore predittivo positivo del 89% e una accuratezza complessiva dell'86% [48]. Quando usata a scopo diagnostico, la PET-TC da sola non si è dimostrata superiore rispetto altre tecniche: tale metodica non apporta alcun miglioramento nell'individuazione della malattia in fase precoce; infatti, il suo potere di risoluzione è troppo basso per poter riconoscere le micrometastasi linfonodali, i noduli di

carcinosi peritoneale e le più piccole metastasi epatiche [31], [37], [40]. Per tale motivo la PET-TC, secondo le linee guida ESMO non rientra tra gli esami di routine per la diagnostica primaria in caso di sospetto PDAC [5]. Va comunque sottolineata la sua utilità in casi selezionati, infatti, una metanalisi ha riportato ottimi risultati quando la PET-TC è associata all'EUS: l'ottima accuratezza registrata quando le due metodiche sono usate in sequenza deriva dal connubio tra l'alta sensibilità della PET-TC e l'alta specificità dell'EUS [49]. La PET-TC esprime il suo massimo potenziale quando usata, in combinazione con lo studio TC postcontrastografico, ai fini della stadiazione del parametro M del TNM: in una metanalisi sono state riportate una sensibilità del 95% e una specificità del 81%, valori decisamente maggiori rispetto quelli indicati per la TC con mdc o la PET-TC quando usate separatamente [50].

Alle immagini PET-TC, l'adenocarcinoma pancreatico si presenta come un'area ipercaptante nel contesto del parenchima ghiandolare pancreatico; in alcuni casi, però, quando il nodulo contiene una importante quota di stroma desmoplastico, metabolicamente inattivo è possibile che la captazione di FDG sia scarsa o assente. In letteratura, il valore medio di SUV (Standardized Uptake Volume) riportato per PDAC è pari a 3.50 ± 1.66 , superiore rispetto quello registrato per le lesioni benigne (1.91 ± 0.65) e per il parenchima sano [34], [48]. La bassa specificità della PET con FDG rappresenta uno dei principali limiti della metodica, nonché uno dei principali limiti al suo utilizzo ai fini della diagnosi differenziale. In caso di riscontro accidentale di una massa pancreatica con dubbie caratteristiche di malignità, quando nel ventaglio delle ipotesi diagnostiche sono compresi il PDAC, ma anche altre neoplasie quali i NET, le metastasi, il linfoma di Hodgkin o lo pseudotumor infiammatorio, quasi mai la PET con FDG mostra un comportamento specifico patognomonic; quali uniche eccezioni, per alcuni NET è riportata una ridotta captazione di tracciante, mentre le metastasi hanno un comportamento variabile influenzato dal primitivo da cui hanno avuto origine [37]. Un'ulteriore criticità è la scarsa capacità di discriminazione tra PDAC e processi infiammatori in atto, siano essi associati ad episodi di pancreatite acuta sia che correlino con una pancreatite cronica: al pari del tessuto tumorale, il tessuto infiammatorio presenta un incrementato metabolismo per cui la captazione di FDG può essere maggiore con aumento del numero di falsi positivi. L'insidia maggiore, in questo caso, è rappresentata dalla relazione bidirezionale che lega PDAC e pancreatite cronica: in un caso la

pancreatite cronica può essere un fattore di rischio per lo sviluppo del tumore ma al tempo stesso la presenza del quadro infiammatorio, alterando l'anatomia e modificando l'attività metabolica del tessuto, può ritardare la diagnosi di lesione maligna. [51]

Per completezza, anche se esula dall'uso a scopo diagnostico, uno dei principali campi di applicazione della PET è la valutazione della risposta tumorale a seguito della somministrazione della chemioterapia o della radioterapia, sia neoadiuvanti che adiuvanti [31]. In letteratura sono riportati studi che indicano come una risposta parziale, quantificata da una riduzione del SUV dopo la chemioterapia, sia indipendentemente associata una sopravvivenza più duratura (Overall Survival, OS), soprattutto nei pazienti che partivano da valori di SUV pretrattamento più elevati [52].

In conclusione, allo stato attuale, la PET/TC non è utilizzata nella routine diagnostica per PDAC, ma è considerata una tecnica aggiuntiva e di ausilio in alcuni casi strettamente selezionati[5], [34], [48]

Attualmente sono disponibili anche macchinari che integrano l'imaging RM con lo studio PET: queste metodiche mantengono l'alto potere di risoluzione per i tessuti molli della RM e lo integrano allo studio della attività metabolica con performance superiori rispetto la PET-TC sia per la stadiazione che per la definizione della resecabilità. La PET-RM si è dimostrata promettente nella identificazione della malattia metastatica, nella valutazione della risposta al trattamento e nel riconoscimento di recidive di malattia: tutto questo è reso possibile dalla sovrapposizione delle immagini anatomiche e dalla misurazione di parametri quali il SUV e il coefficiente di diffusione (nelle sequenze DWI) [34], [53].

1.3.2.6 Colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP)

La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) è un esame invasivo che nel corso degli anni si è guadagnato un ruolo di rilievo nel percorso diagnostico-terapeutico del PDAC. Grazie alla versatilità della procedura, che combina la possibilità di ottenere campioni citologici (*cyto-brush*), ma anche di intervenire per la palliazione dell'ittero tramite il posizionamento di stent nella via biliare, l'ERCP è diventata di grande utilità, soprattutto nei casi di PDAC in fase avanzata [54], [55]. Lo scopo è quello di ottenere una opacizzazione diretta per via retrograda trans-papillare, della via biliare principale e del dotto pancreatico principale, per evidenziare la presenza di stenosi duttali fortemente

suggestive della presenza di un processo eteroformativo pancreatico. Diverse patologie possono essere responsabili della stenosi del tratto distale della via biliare principale, tra cui:

- Neoplasie del pancreas;
- Neoplasie primitive dei dotti biliari;
- Pancreatite cronica;
- Compressione della via biliare principale da parte di pseudocisti pancreatiche;
- Cavernoma portale
- Linfadenomegalie peribiliari, in genere secondarie ad altri processi neoplastici.

Un aspetto patognomonico della stenosi secondaria a neoplasia pancreatico è la brusca interruzione alla progressione del mezzo di contrasto nel tratto distale del coledoco, immediatamente a monte della papilla di Vater. Collateralmente si riscontrano una via biliare variabilmente dilatata a monte della stenosi e talvolta una colecisti molto distesa. Inoltre, come avviene per la colangio-RM, anche durante l'ERCP è possibile osservare il segno del "doppio dotto", secondario ad una concomitante stenosi, con dilatazione a monte, del dotto pancreatico principale. Le neoplasie del corpo o della coda possono essere invece sospettate qualora alla pancreatografia siano presenti stenosi isolate del tratto caudale del dotto pancreatico, in assenza di segni di pancreatite cronica [5], [56].

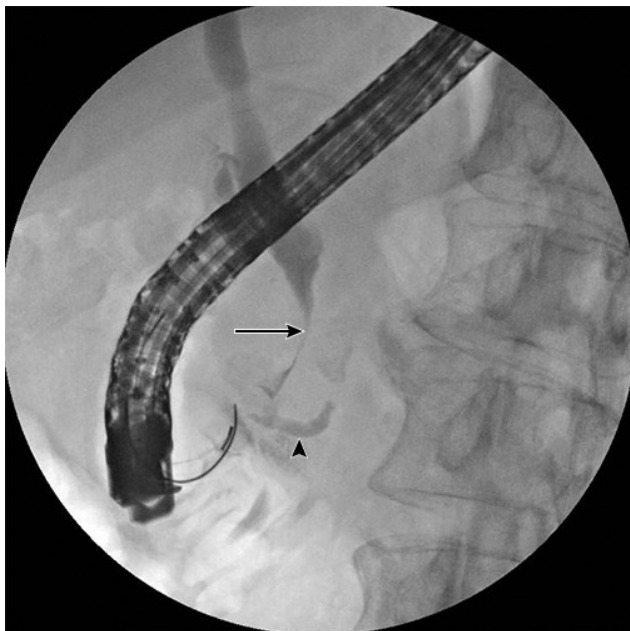


Figura 1.6: segno del "doppio dotto". ERCP in un paziente con adenocarcinoma della testa del pancreas. La via biliare principale è dilatata a monte della stenosi (freccia); in aggiunta, è possibile osservare anche una dilatazione del dotto pancreatico principale (testa della freccia)

La procedura inizia come una gastroscopia: dopo aver sedato il paziente, l'endoscopio viene fatto avanzare fino a raggiungere il duodeno dove viene incannulata, con l'ausilio

di un filo guida, la papilla di Vater: questo passaggio può risultare difficoltoso in pazienti affetti da PDAC per le modifiche dell'anatomia, per l'infiltrazione dell'ampolla o friabilità della stessa, oppure per la presenza di ostruzione duodenale. Successivamente viene eseguita la sfinterotomia, ovvero la sezione dello sfintere di Oddi: la tecnica da preferire prevede l'incisione del segmento intraduodenale dell'ampolla in modo da non ledere l'ostio ampullare e minimizzare il rischio di pancreatite post-ERCP. Quando necessario, per oltrepassare la stenosi e ottenere la palliazione dell'ittero, durante il terzo tempo può essere posizionata una protesi auto-espandibile in metallo oppure una protesi di materiale plastico [55], [56].

Secondo le più recenti linee guida, l'ERCP non viene più considerata tra le tecniche diagnostiche primarie per il PDAC: le complicanze che gravano sulla procedura (pancreatite post-ERCP, sanguinamenti ed infezioni), e il loro importante impatto clinico, ne limitano l'utilizzo come strumento puramente diagnostico. Negli anni, il costante miglioramento della qualità delle immagini acquisite con TC o RM, ha progressivamente permesso di soppiantare l'ERCP, garantendo comunque un ottimale studio anatomico della lesione eteroplastica [5], [55]. Rispetto l'imaging con macchine pesanti, però l'ERCP offre il vantaggio di raccogliere materiale cellulare di provenienza tumorale utile alla diagnosi anatomo patologica. Da un confronto tra ERCP ed EUS-FNA è emerso che, a fronte di una specificità assolutamente paragonabile, l'EUS-FNA presenta una sensibilità mediana dell'81%, nettamente superiore a quella riportata per l'ERCP, pari solo al 52%. Inoltre, le complicanze post-procedurali a seguito di EUS-FNA sono notevolmente minori rispetto quelle registrate dopo ERCP: per queste ragioni, le linee guida non raccomandano l'uso routinario dell'ERCP per la raccolta del materiale citologico. Rimane però ancora valida, l'indicazione al prelievo citologico mediante ERCP nei pazienti che devono comunque sottoporsi a tale procedura per la palliazione dell'ittero, soprattutto quando si è in previsione di un intervento chirurgico [5], [55], [56]. Le tecniche validate per la raccolta del materiale per lo studio anatomopatologico sono diverse: campioni citologici possono essere ottenuti dall'aspirazione della bile o del succo pancreatico, dalla raccolta del materiale depositato su protesi biliari o pancreatiche, aspirazione con ago sottile o con la citologia su spazzolino (*brushing*); campioni istologici sono invece prelevati con biopsie endobiliari. Queste metodiche differiscono tra loro per sensibilità e specificità: se da un lato la biopsia endobiliare è la metodica più sensibile,

dall'altro è anche quella tecnicamente più difficile; inoltre, dato che in caso di PDAC il tumore sviluppa principalmente all'esterno della via biliare, è probabile che questa tecnica abbia una maggiore sensibilità per la diagnosi di colangiocarcinoma piuttosto che di neoplasie pancreatiche. La citologia su brushing è invece la metodica più diffusa per la tipizzazione delle stenosi biliari o pancreatiche: si tratta di una tecnica relativamente semplice e ripetibile, con un alto valore predittivo positivo, ma con una sensibilità del 30-60% (probabilmente maggiore per i colangiocarcinomi). Considerata la bassa accuratezza diagnostica delle metodiche di campionamento istologico/citologico in corso di ERCP, le linee guida raccomandano in genere la combinazione di più metodiche per aumentare la sensibilità. Ricapitolando, nei pazienti asintomatici le indicazioni all'ERCP sono piuttosto limitate, infatti, per il campionamento istologico o citologico andrebbe preferita, in prima linea, l'EUS-FNA; viceversa, nei pazienti con sintomi da ostruzione biliare, l'ERCP potrebbe essere preferita all'ecoendoscopia, in quanto offre la possibilità di ottenere la palliazione dell'ittero [54], [55], [56]

Dal momento che la presentazione clinica di molti pazienti con neoplasia del pancreas è l'ittero ostruttivo, in casi eccezionali di pazienti particolarmente compromessi, l'ERCP può essere indicata prima di una stadiazione radiologica completa del paziente, per il drenaggio della via biliare principale mediante l'inserimento di un'endoprotesi ottenendo quindi una riduzione dell'iperbilirubinemia, un miglioramento anche della sintomatologia associata all'ittero, come nausea, vomito, perdita di appetito e prurito [40], [57].

1.4 Anatomia patologica

Le neoplasie pancreatiche possono prendere origine da entrambe le componenti ghiandolari, esocrina ed endocrina: queste vengono classificate in base alle caratteristiche morfologiche, fenotipiche e molecolari. Il 95% dei tumori pancreatici sviluppano dalla componente esocrina e nel 98% sono adenocarcinomi; nel pancreas esocrino si riconoscono due linee cellulari, la componente maggioritaria (80%) è formata da cellule acinari mentre la restante porzione (5-10%) è costituita da cellule duttali. Sebbene siano la minoranza, il 90% dei carcinomi sono ad origine duttale (PDAC), mentre solo l'1% deriva dalle cellule acinari. Questa discrepanza sembra fondare le sue radici nella differente distribuzione delle cellule staminali che sarebbero principalmente localizzate nel comparto "duttale" [1], [56].

L'adenocarcinoma duttale del pancreas o PDAC è dunque, con il 90% dei casi, il più frequente tumore maligno pancreatico. In circa due terzi dei casi il PDAC si localizza a livello della testa, il restante terzo sviluppa a livello di corpo e coda. Generalmente, si tratta di noduli solitari, con dimensioni variabili, e solo raramente viene posta diagnosi di malattia multifocale. Macroscopicamente questo tumore si riconosce per la sua consistenza duro-ligneo, sclerotica a margini irregolari che tende a sostituirsi alla normale architettura acinare della ghiandola. La superficie di taglio appare solitamente biancastra, con un aspetto compatto, anche se nelle lesioni di maggiore diametro potrebbero essere presenti aree cistiche secondarie a fenomeni regressivi di natura necrotico-emorragica [56], [58]. Nella sua crescita, PDAC tende a dare infiltrazione delle strutture circostanti: noduli di pertinenza cefalica possono inizialmente invadere le pareti del coledoco e del dotto pancreatico provocandone una stenosi, fino all'ampolla di Vater e al duodeno nelle fasi più avanzate; mentre quelli del corpo coda possono estendersi verso l'omento, lo stomaco, il colon, il retroperitoneo, la milza e il surrene [56].

Al vetrino, la maggior parte dei PDAC sono ben o moderatamente differenziati: in questi preparati è possibile riconoscere ancora delle strutture duttali e acinari, ma con sovvertimento della normale architettura, e tendenza all'infiltrazione del parenchima con associata reazione stromale desmoplastica che conferisce al tumore la tipica consistenza duro-ligneo. La spiccata reazione desmoplastica rende il tumore molto simile ad una cicatrice, con una netta riduzione del letto vascolare, reperto che collima con i reperti imaging dove PDAC appare ipovascolarizzato rispetto il tessuto sano che lo circonda.

Con colorazioni istochimiche è possibile evidenziare la produzione di mucine prodotte dal tumore [56], [58], [59]. Il grading WHO prevede 3 gradi:

- G1, presenza di strutture tubulari differenziate (> 95% del tumore formato da ghiandole)
- G2, presenza di strutture tubulari moderatamente differenziate (50-95% di strutture ghiandolari)
- G3, presenza di strutture scarsamente differenziate (< 50% di strutture ghiandolari)

Sebbene il grading tumorale sia codificato secondo criteri chiaramente definiti, è bene ricordare che non è infrequente il riscontro di una certa eterogeneità intra-tumorale che configura un vero e proprio spettro di differenziazione con aree G1, accanto ad aree G2 e G3 [59].

Lo studio dei marcatori espressi dalle cellule neoplastiche, effettuato con l'immunohistochimica, mostra un pattern che ricalca il fenotipo della cellula duttale: è frequente, infatti, il riscontro di una positività per CEA, Ca19-9, DUPAN-2, per le citocheratine 7, 8, 18, 19, e solo raramente per la citocheratina 20. Altre proteine espresse sono la forma placentare della proteina S100 (S100P) e IMP3, entrambe positive in più del 90% dei PDAC. Risultano, invece, negative la proteina VHL (non espressa nel 90% dei casi), la MUC2, la vimentina, la sinpatofisina, la cromogranina e la tripsina [60].

Passando alla discussione sul genotipo delle cellule tumorali, una delle principali alterazioni geniche driver, presente in più del 95% dei tumori sporadici, è la mutazione con guadagno di funzione dell'oncogene KRAS, diagnosticata già nei precursori come la PanIN. Il vantaggio proliferativo così acquisito viene quindi consolidato dalla comparsa di altre mutazioni, tra le quali spiccano la loss of function degli oncosoppressori p16, p53 e SMAD4. Accanto alle mutazioni che danno il via al processo di cancerogenesi, si collocano, nel 10-20% dei casi, quelle che promuovono l'evoluzione neoplastica, cioè quelle a carico dei geni implicati nel riparo dei danni al DNA (BRCA1 e BRCA2, PALB2, ATM): queste vanno ad intaccare il meccanismo dell'HDR (*Homologous Direct Recombination*, ricombinazione omologa diretta) e favoriscono l'ulteriore accumulo di errori genici. Infine, nel 50% dei casi è riscontrata anche l'over-espressione di HER2 [59]. Al patologo viene richiesto, soprattutto, di porre diagnosi differenziale tra PDAC e pancreatite cronica o carcinomi della papilla. Sebbene la distinzione tra le condizioni non

sia sempre agevole, una corretta diagnosi è fondamentale perché i carcinomi della papilla hanno una prognosi sicuramente migliore [58].

1.4.1 Varianti istologiche

A rimarcare l'eterogeneità di questa malattia, accanto alla variante classica di PDAC fin qui descritta, esistono numerose varianti istologiche che presentano una componente, seppur minima, di adenocarcinoma duttale classico. Tra queste meritano una menzione:

- Carcinoma mucinoso non cistico: si caratterizza per la presenza di una componente papillare non cistica con una abbondante produzione di muco;
- Carcinoma adenosquamoso: la componente squamosa rappresenta almeno il 30% della massa tumorale, mentre la componente adenomatosa ne compone una piccola parte. Si tratta di una variante molto aggressiva con una prognosi nettamente peggiore rispetto quella del PDAC classico;
- Carcinoma indifferenziato: si tratta di un istotipo a prognosi severa, con spiccata tendenza all'infiltrazione ed elevata velocità di crescita. Si caratterizza per la presenza di cellule neoplastiche giganti e multinucleate, senza una chiara differenziazione;
- Carcinoma indifferenziato a cellule giganti di tipo osteoclastico: si caratterizza per una popolazione eterogenea, composta da cellule epiteliali neoplastiche mononucleate frammista a cellule reattive giganti di tipo simil-osteoclastico;
- Carcinoma a cellule chiare: si tratta di una neoplasia formata da una popolazione di cellule pleomorfe con citoplasma chiaro, ricco di glicogeno, talvolta associato ad una componente intraduttale;
- Carcinoma micropapillare: questo istotipo rappresenta un'insidia diagnostica. Si compone di cellule muco-secerenti disposte in papille, molto simile ad alcuni tumori gastrici o mammari;
- Carcinoma misto duttale-endocrino: la componente endocrina rappresenta più del 30% della neoplasia frammista alla componente ghiandolare neoplastica;
- Carcinoma midollare: si caratterizza per un pattern di crescita espansiva, spiccata infiammazione peri-tumorale e scarsa differenziazione cellulare. È una delle varianti istologiche associate ad una ricorrenza familiare, strettamente dipendente dalle mutazioni di BRAF e dall'instabilità microsatellitare (hMLH1, hMLH2). Il

buon profilo di chemiosensibilità e la scarsa aggressività sono due determinanti della sua buona prognosi;

- *Carcinoma epatoide*: si tratta di una forma estremamente rara. Deve il suo nome alla stretta somiglianza, morfologica e istochimica, con l'epatocarcinoma [61].

1.4.2 Precursori di PDAC

PDAC insorge solitamente a partire da lesioni pre-invasive, che includono lesioni cistiche e non cistiche. In accordo con la classificazione WHO del 2019, i precursori istologicamente riconoscibili di PDAC comprendono la neoplasia intraepiteliale pancreaticata (PanIN), l'IPMN (neoplasia mucinosa papillare intraduttale), la neoplasia oncocitica papillare intraduttale (IOPN), la neoplasia tubulopapillare intraduttale (ITPN) e la neoplasia mucinosa cistica (MCN). Ciascuna di queste lesioni pre-neoplastiche presenta le sue caratteristiche anatomopatologiche e si trova spesso associata a un grado variabile di displasia. Il grading delle lesioni pre-neoplastiche, secondo le più recenti raccomandazioni, dovrebbe essere espresso in maniera dicotomica, basso o alto grado, evitando così la definizione di moderatamente differenziato come era in precedenza; inoltre il termine "carcinoma in situ" non andrebbe usato per la sua ambiguità, piuttosto sarebbero da preferire le diciture "displasia di alto grado" o "neoplasia intraepiteliale" [61]. Le evidenze dimostrano che le lesioni di basso grado hanno un basso potenziale di evoluzione in senso invasivo, mentre le lesioni di alto grado tendono a risolvere con una degenerazione maligna.

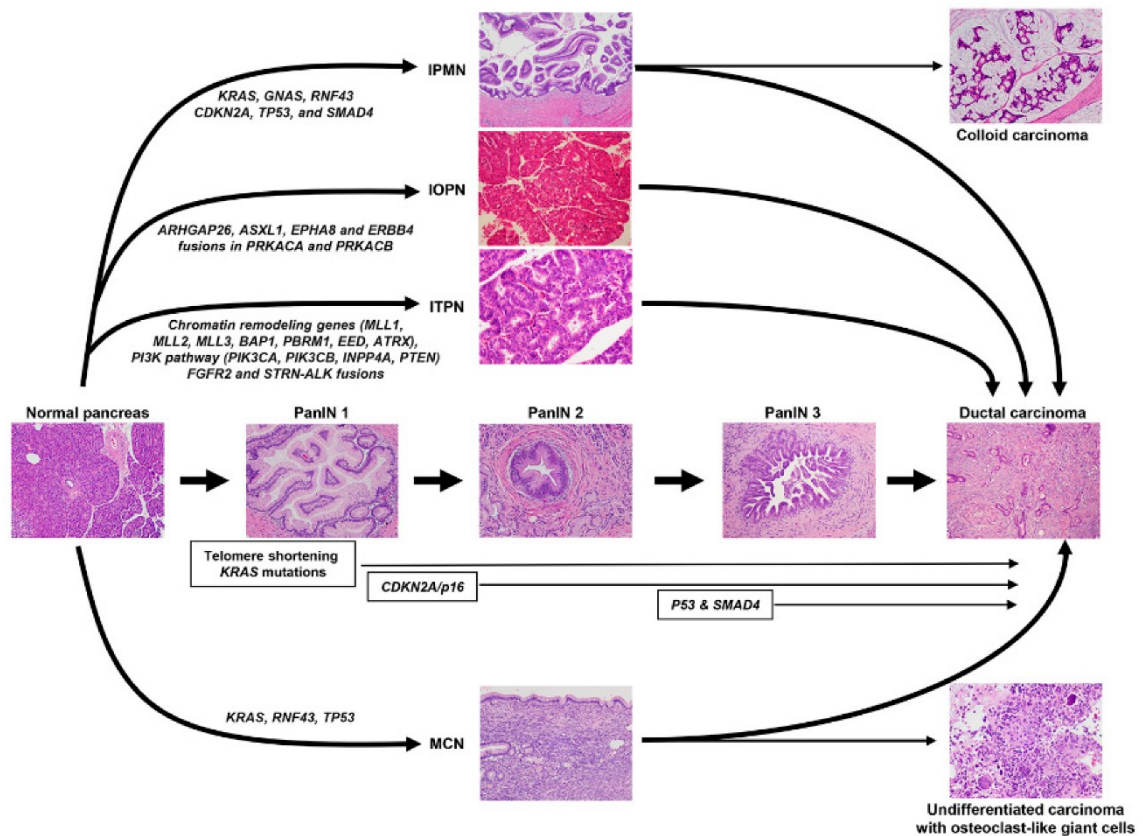


Figura 1.7: precursori di PDAC e alterazioni molecolari coinvolte nella cancerogenesi. Abbreviazioni PanIN, neoplasia intraepiteliale pancreatica; IPMN, neoplasia mucinosa papillare intraduttale; IOPN, neoplasia oncocitica papillare intraduttale; ITPN, neoplasia tubulopapillare intraduttale; MCN, neoplasia mucinosa cistica

1. PanIN: sono lesioni mucinose (<0,5cm) papillari o piatte, non invasive, che originano dai piccoli dotti pancreatici; sono formate da cellule cubo-colonnari contenenti mucina [62]. Si distinguono, in base alle atipie cellulari ed architetturali, in basso ed alto grado. Da un punto di vista molecolare le PanIN portano la firma del PDAC, ovvero la mutazione di KRAS, presente in più del 90% dei casi, al pari delle forme carcinomatose: la mutazione di KRAS è un evento genetico molto precoce, probabilmente il primo, è il driver che dà il la alla cancerogenesi, infatti, è diagnosticata già nelle PanIN di basso grado. Le mutazioni che sanciscono il passaggio verso la PanIN di alto grado sono l'inattivazione biallelica di CDKN2A/P16, la perdita di SMAD4 e le mutazioni di P53 [63]. Nel 30-50% dei casi le PanIN di alto grado sono associate alla concomitante presenza di focolai di adenocarcinoma duttale [58];
2. IPMN: sono neoplasie epiteliali cistiche mucina secernenti con una struttura papillare delle dimensioni maggiori di 1 cm. In base al loro rapporto con il dotto

pancreatico principale, si distinguono in IPMN centrali (*main duct-type*) del dotto di Wirsung, IPMN periferiche (*branch duct-type*) dei dotti di secondo ordine, e IPMN miste (*mixed duct-type*). Al pari delle PanIN il grado, espresso come basso o alto, viene assegnato in base alle atipie citologiche e architetturali. Inoltre, sulla base delle caratteristiche istologiche e immunoistochimiche, si suddividono in tipo gastrico (il più frequente con > 70% delle diagnosi), intestinale, pancreatobiliare e oncocitico; il tipo gastrico è più frequentemente associato ad atipie di basso grado mentre quello pancreatobiliare ha un maggiore rischio di degenerazione maligna in quanto spesso è di alto grado [59]. Nel 62% delle IPMN centrali sottoposte a resezione, all'istologico sono stati riscontrati focolai di carcinoma, mentre questo fenomeno è stato osservato solo nel 24% dei campioni chirurgici di IPMN periferiche. Altri fattori di rischio per la degenerazione in senso maligno delle IPMN sono racchiusi nelle “High risk stigmata (presenza di ittero ostruttivo, presenza di una componente solida all'interno della cisti e ectasia del Wirsing > 10mm); in loro assenza va indagata la presenza delle “Worrisome feature” [64]. Al contrario le lesioni dei dotti periferici hanno un basso rischio di progressione e non è indicata la loro rimozione;

3. MCN: sono delle lesioni cistiche a contenuto mucinoso che non hanno alcun rapporto con i dotti pancreatici, né con il principale, né con i secondari: il lume cistico è tappezzato da epitelio colonnare supportato da stroma ovarico, una caratteristica che le rende uniche tra i precursori di PDAC. Si tratta di lesioni quasi esclusivamente diagnosticate nelle donne (>98% casi), con un picco di incidenza a 50 anni. Le MCN si presentano come cisti singole, multiloculari: nelle forme benigne la superficie interna è liscia, mentre la presenza di escrescenze papillari e di aree solide contraddistingue, di solito, i cistoadenocarcinomi. Si suddividono, secondo il nuovo sistema di grading WHO, in lesioni con displasia di basso e di alto grado. La componente epiteliale è portatrice di mutazioni attivanti di KRAS nel 50-66% dei casi, mentre nelle forme di alto grado, seppur raramente può essere presente la mutazione di p53 [59], [61];
4. IITPN: si tratta di una rara forma di neoplasia intraepiteliale che si caratterizza per la presenza di noduli circoscritti posti in serie con tubuli, il tutto delimitato da stroma. L'epitelio che riveste i tubuli è cuboidale-colonnare basso e non produce

mucina. Secondo la classificazione WHO 2019, le ITPN, insieme alle IOPN sono considerate una categoria a parte, distinta dagli altri sottotipi di IPMN per via della dimostrata differente origine genetica [61]. Nel 95% dei casi insorgono nel dotto principale e presentano una dimensione di 3cm: la diagnosi differenziale con le IPMN può essere complessa, ma il pattern di crescita solido, lo scarso sviluppo delle strutture papillari e la mancata produzione di mucina sono elementi altamente indicativi di ITPN [59]. Circa il 50% delle ITPN sono associate ad un carcinoma invasivo;

5. *IOPN*: si tratta, anche in questo caso, di una forma molto rara di neoplasia intraepiteliale; si caratterizza per la presenza di papille tappezzate da epitelio cuboidale-colonnare basso multistratificato, in alcuni casi si riconoscono strutture cribriformi e le cellule possono produrre mucina. Differisce dalle IPMN per l'assenza della mutazione di KRAS [59].

1.4.3 Campionamento e stadiazione del pezzo operatorio

L'esame istologico sul pezzo operatorio ha, quale obiettivo principale, la stadiazione patologica del tumore (pTNM) secondo l'ottava edizione del Cancer Staging Manual dell'AJCC (American Joint Committee of Cancer), a cui si aggiunge la definizione dell'istotipo secondo le linee guida WHO 2019 [61], [65]. Ancora oggi non sono state redatte delle linee guida internazionali riguardanti il campionamento e la stadiazione del pezzo operatorio; pertanto, tali procedure vengono eseguite in maniera non sovrapponibile tra i vari centri rendendo particolarmente complesso il confronto dei risultati e la pianificazione di interventi per il miglioramento della qualità [66]. Nonostante non si sia ancora raggiunto un consenso, è stato dimostrato che la mancanza di un report diagnostico standardizzato conduce ad una sottostima del parametro N e del coinvolgimento dei margini di resezione, entrambi riconosciuti in letteratura come fattori prognostici indipendenti per il carcinoma del pancreas [67]. Per tentare di colmare questa pericolosa lacuna, nel 2021 il College of American Pathologists (CAP) ha proposto un protocollo per il campionamento dei pezzi provenienti da resezioni pancreatiche eseguite per neoplasie epiteliali esocrine: il modello presentato riporta in modo estensivo e completo, tutte le informazioni rilevanti per una corretta stadiazione del PDAC e vorrebbe guidare il patologo nello stilare il suo referto [68]. L'uso di un report diagnostico standardizzato viene fortemente raccomandato dalle più recenti linee guida per PDAC,

infatti l'AIOM nel 2021, l'ESMO nel 2023, e l'NCCN nel 2024 rimarcano più volte questo aspetto nella versione più recente delle rispettive raccomandazioni [5], [38], [69]. Nello studio anatomico-patologico, uno dei primi passaggi prevede la valutazione macroscopica del pezzo operatorio con descrizione e misurazione di tutte le strutture presenti: la rilevazione dei diametri della massa tumorale deve essere la più accurata possibile in quanto andrà a determinare il parametro T del TNM. Il secondo elemento che viene valutato è lo stato linfonodale, sintetizzato dal parametro N del TNM: la ricerca delle eventuali metastasi linfonodali è determinante per la prognosi. Studi hanno dimostrato che maggiore è il numero di linfonodi prelevati ed analizzati maggiore è il numero di metastasi identificate. Linfadenectomie meno estese possono essere fonte di falsi negativi e, di conseguenza, di una più alta frequenza di recidive che impattano negativamente sulla prognosi. A riprova di questa affermazione, Wang W. *et al* hanno studiato l'accuratezza della stadiazione del parametro N nei pazienti sottoposti a linfadenectomia inadeguata attingendo i dati dal database SEER: è emerso che su un campione di 9945 pazienti, il 55% era stato sottoposto ad una linfadenectomia inadeguata. Inoltre, l'accuratezza del numero di linfonodi positivi aumentava con l'aumento dell'estensione della linfadenectomia e con la diminuzione delle dimensioni del tumore. Per escludere la possibilità di uno stadio N2 (4 o più linfonodi positivi), dovrebbero essere prelevati almeno 13 linfonodi se è stato identificato 1 solo linfonodo positivo, mentre se ne dovrebbero analizzare 14 qualora i linfonodi positivi fossero 2 [70]. Al netto di queste evidenze, per definire terapeutico l'intervento e per la corretta stadiazione, secondo le linee guida AIOM il numero minimo di linfonodi che devono essere prelevati ed analizzati è pari a 12, mentre nelle linee guida ESMO viene raccomandato il prelievo di almeno 16 linfonodi [5], [69]. I linfonodi locoregionali necessitano quindi di un'accurata analisi alla ricerca di micro e macro-metastasi; oltre al numero di linfonodi interessati da malattia, altro parametro importante è LNR (Lymph Node Ratio), ovvero il rapporto tra linfonodi positivi per metastasi e linfonodi totali campionati: un LNR > 0.2 è fortemente correlato con una sopravvivenza peggiore [HR 1.84; (95%CI 1.74 – 1.94); p < 0.00001] nei pazienti con diagnosi di metastasi linfonodali [71].

Tra gli altri parametri istopatologici con il maggiore impatto prognostico, merita un approfondimento la trattazione dei margini di resezione. Per lo studio dei margini è

fondamentale la collaborazione tra chirurgo e patologo; infatti, le indicazioni del primo serviranno al secondo per il corretto orientamento del pezzo operatorio. Date la particolare posizione anatomica occupata dal pancreas, e vista la tendenza all'infiltrazione del PDAC, le trince di resezione e il margine circonferenziale vanno valutati attentamente. I margini da valutare comprendono i “veri” margini di transezione e il margine di resezione circonferenziale. Le trince di resezione, in caso di pancreaticoduodenectomia, comprendono la trancia pancreatica (margine del collo pancreatico), la trancia biliare, il margine duodenale prossimale/gastrico e il margine duodenale distale: la trancia pancreatica e quella della via biliare sono valutate in estemporanea, durante l'intervento chirurgico, in modo da guidare un eventuale allargamento della resezione in caso di positività con interessamento neoplasi. Il margine di resezione circonferenziale è delimitato, invece, dalla superficie pancreatica posteriore, dal margine mediale (lungo la vena mesenterica superiore la vena porta) e dalla superficie anteriore. Il margine più importante è il posteriore, ovvero il piccolo manicotto di tessuto adiposo peri-pancreatico adiacente ai 3-4 cm prossimali dell'arteria mesenterica superiore: questo è un “punto caldo” della stadiazione patologica in quanto lo spazio retroperitoneale rappresenta la sede elettiva di diffusione del carcinoma duttale. Altrettanto importante è la valutazione di un'eventuale infiltrazione del connettivo peri-pancreatico attraverso i margini pancreatici superiore, inferiore e anteriore. [38], [56], [72].

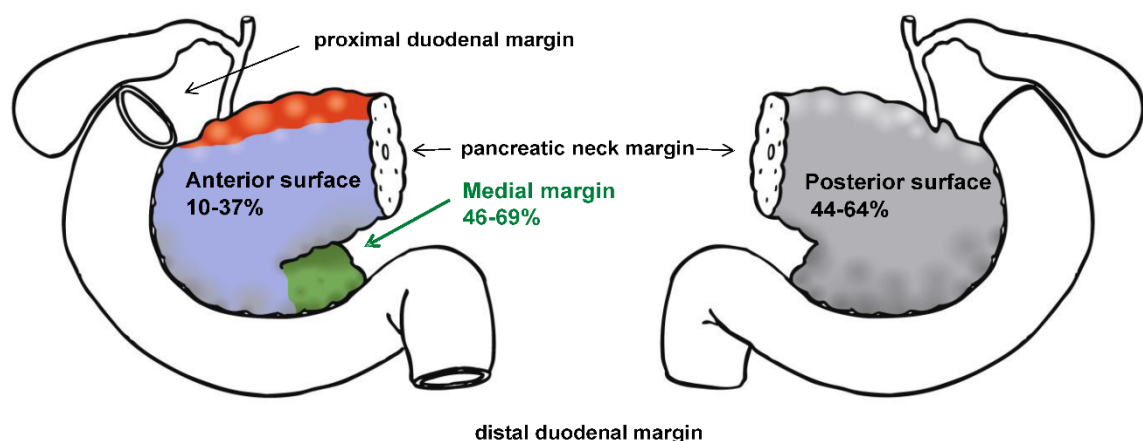


Figura 1.8: campione operatorio di pancreaticoduodenectomia [72].

Si parla di R0, quando il margine è indenne da neoplasia, sia macroscopicamente che microscopicamente; R1 se il margine è interessato dal tumore solo a livello microscopico; R2 quando è evidente macroscopicamente la presenza di tumore a livello del margine di

resezione. A seguito di numerosi studi la definizione di R1 è stata rimodulata ed ora questa definizione è applicata ogni qualvolta il tumore giunga a meno di 1mm dal margine di resezione, in quanto, in questo caso, la prognosi è equiparabile a quella riportata nel caso in cui il tumore raggiunga il margine [65], [69], [72]. Altre strutture coinvolte dalla diffusione carcinomatosa di PDAC sono la lamina retroportale, la doccia dei vasi mesenterici e l'angolo duodeno-pancreatico. Ultimo ma non meno importante, nel referto andrebbero inserite anche l'eventuale infiltrazione perineurale, perivascolare e perilinfatica da parte di PDAC: queste informazioni hanno valenza ai fini prognostici e terapeutici [65], [68].

TNM 8^a edizione [65], [69]

Tumore primitivo

Tx il tumore primitivo non può essere definito

T0 il tumore primitivo non è evidenziabile

Tis carcinoma in situ incluso PanIN di alto grado

T1 tumore limitato al pancreas di cm 2 o meno nel diametro maggiore

T1a < 0,5 cm

T1b tra 0,5 cm e 1 cm

T1c tra > 1cm e ≤ 2 cm

T2 tumore limitato al pancreas di dimensioni comprese tra 2 e 4 cm nel diametro massimo

T3 tumore di oltre 4 cm e/o che si estende oltre il pancreas senza il coinvolgimento dell'asse celiaco o dell'AMS

T4 tumore che interessa l'asse celiaco e/o l'AMS e/o CHA

Linfonodi locoregionali

Nx lo stato dei linfonodi non può essere definito

N0 nessuna metastasi linfonodale

N1 presenza di metastasi da 1 a 3 linfonodi

N2 presenza di metastasi in > 4 linfonodi

Metastasi a distanza

Mx la presenza di metastasi a distanza non può essere definita

M0 assenza di metastasi a distanza

M1 presenza di metastasi a distanza

STADIAZIONE

0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1-3 N1 M0
III	T1-3, N2 M0 oppure T4 ogni N M0
IV	Ogni T, ogni N, M1

Accanto alla tradizionale classificazione e stadiazione secondo il sistema TNM, si è affiancato il concetto della classificazione molecolare, con ripercussioni cliniche, ora accettata come una realtà imminente. C'è la forte convinzione che questa ulteriore aggiunta possa completare le classificazioni in vigore da più tempo come quella anatomopatologica, l'istotipo e il grading: a riprova di questa affermazione, nell'ottava edizione, l'AJCC ha introdotto l'uso di biomarcatori per stabilire la prognosi [65].

1.5 Trattamento

La resezione chirurgica è l'unico trattamento associato ad una discreta sopravvivenza a lungo termine, soprattutto quando seguito da un regime chemioterapico adiuvante [73]. La valutazione della reseccabilità è, quindi, un importante step per la scelta della terapia più indicata: sulla base dell'imaging pre-operatorio, secondo i criteri anatomici NCCN, la neoplasia può essere classificata come "reseccabile", "borderline resectable" (BR) e "non reseccabile". Per ognuna di queste categorie sono disponibili degli algoritmi terapeutici ben codificati che guidano, dopo la discussione multidisciplinare del caso, l'avvio del migliore percorso terapeutico per il paziente [5], [38], [69]. In particolare, coloro che presentano una malattia reseccabile sono sottoposti ad intervento chirurgico in prima istanza (o *up front*), o a seguito di terapia neoadiuvante; anche se la resezione en bloc permette con buona probabilità di ottenere margini negativi (R0), studi hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza quando il risultato chirurgico viene consolidato da un ciclo di chemioterapia adiuvante. Se per la malattia reseccabile il trattamento è ben codificato, per la malattia borderline resectable non è ancora stato definito uno *standard of care*. In genere, l'iter terapeutico inizia con un trattamento

neoadiuvante che sarà seguito, in caso di downstaging della lesione, da intervento chirurgico resettivo: questo percorso permette di minimizzare il rischio di resezioni R1 o R2 con conseguente aumento della sopravvivenza. Infine, per la malattia localmente avanzata, con documentato *encasement* vascolare o infiltrazione peri-pancreatica, la terapia viene decisa sulla base del performance status (PS) del paziente: quando il PS è buono, si inizia sempre con trattamento neoadiuvante, anche se i tassi di risposta sono peggiori rispetto quelli della malattia BR, per proseguire, quando possibile, con intervento chirurgico. L'alternativa, nei pazienti con uno stato funzionale limitato, è la terapia palliativa e di supporto. La malattia metastatica, ovviamente, esula dalla valutazione della resecabilità; questa viene trattata, quando lo stato funzionale è buono o discreto, con diverse linee di chemioterapia o con terapia target scelta sulla base dello stato mutazionale della neoplasia a cui si aggiungono i trattamenti sperimentali. In caso di condizioni generali compromesse, si decide di soprassedere ad ogni accanimento terapeutico e ci si concentra sulla gestione dei sintomi, in particolare sulla palliazione del dolore [74].

1.5.1 Chemioterapia e Radioterapia

Per il trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico la chemio-radioterapia può essere attuata con intento:

- Adiuvante: fa seguito all'intervento chirurgico nel caso in cui, nonostante il tumore e i linfonodi siano stati rimossi, vi sia il rischio che possano essere rimaste alcune cellule tumorali; lo scopo è di ridurre il rischio di recidiva e migliorare la sopravvivenza a lungo termine del paziente;
- Neoadiuvante: precede l'intervento chirurgico quando la neoplasia è confinata al pancreas; ha lo scopo di provare a ridurre il diametro tumorale e aumentare quindi le probabilità di successo della chirurgia;
- Palliativo: utile nei casi in cui le cellule tumorali si siano diffuse oltre il pancreas fino ad invadere altri organi; ha lo scopo di ridurre le dimensioni del tumore e controllare la malattia, prolungando la sopravvivenza del paziente e migliorandone al contempo la qualità di vita.

1.5.1.1 Radio-Chemioterapia neoadiuvante

Con chemioterapia neoadiuvante si intende una terapia somministrata prima di eseguire una resezione chirurgica per malattia resecabile o *borderline resectable*. Per PDAC, a differenza di quanto avviene per altre neoplasie gastro-intestinali, le indicazioni alla somministrazione della chemioterapia neoadiuvante sono state a lungo oggetto di un acceso dibattito [75]. Attualmente è ampiamente accettata, e viene raccomandata dalle principali Società Scientifiche (ESMO, ASCO e AIOM), la somministrazione della chemioterapia neoadiuvante per le lesioni *borderline resectable* [5], [69], [74], a cui si aggiungono anche le lesioni resecabili ma con caratteri di alto rischio [38]. In questi pazienti, in caso di risposta anche parziale, l'iter terapeutico può proseguire con una resezione chirurgica verosimilmente radicale (R0), con una netta riduzione del numero di resezione R1 o R2. Recenti pubblicazioni evidenziano come, a seguito di un trattamento neoadiuvante *short course* (2 mesi), ci sia un aumento della OS a 12 mesi fino al 77% (vs il 40% riportato per la chirurgia up front) per le lesioni *borderline resectable*; estendendo la durata della chemioterapia a 4 mesi, viene riportata una OS a 18 mesi del 67%. Inoltre, in questi pazienti il tasso di resezioni R0/R1 post-trattamento neoadiuvante può raggiungere anche l'85% rispetto il 75% della sola chirurgia [76]. Grazie ai risultati della fase III del trial PREOPANC le indicazioni alla chemio-radioterapia neoadiuvanti sono state estese anche ai pazienti con malattia resecabile: la somministrazione di gemcitabina e radioterapia preoperatorie ha permesso di raggiungere una mediana di sopravvivenza intention to treat di 16.0 mesi, vs i 14.3 mesi della chirurgia up front [HR 0.78 (95%CI 0.50-1.05); p = 0.096), con associati maggiori tassi di resezione R0 pari al 71% vs il 40% del gruppo di controllo (p < 0.001). Inoltre, nei pazienti che hanno ricevuto trattamento neoadiuvante si sono registrati una migliore disease free survival (DFS) e minori tassi di invasione dei linfonodi locoregionali, di invasione perineurale e linfovaskolare. Per concludere la sopravvivenza nei pazienti del gruppo sperimentale è stata di 35.2 mesi vs 19.8 mesi del gruppo controllo (p = 0.029) [77]. Nei pazienti con malattia resecabile ma ad alto rischio, le linee guida ASCO raccomandano l'uso dei valori di CA 19-9 al momento della diagnosi per inquadrare i pazienti candidabili alla somministrazione di chemioterapia neoadiuvante per aumentare i tassi di resezioni R0 [74].

La chemio-radioterapia neoadiuvante si è affermata come un cardine del trattamento di PDAC. Questa offre la possibilità di ampliare la platea di coloro che ricevono un trattamento chemioradioterapico, seppur a dosi non piene; infatti, i pazienti che sviluppano complicanze post-operatorie difficilmente sono candidati a terapia adiuvante. Perdi più, la risposta alla terapia sistemica può essere un ottimo surrogato dell'aggressività della neoplasia, è possibile, infatti, che alcuni pazienti presentino progressione di malattia nonostante la chemioterapia; in tali casi la chirurgia sarebbe controindicata per un eccesso di rischio a fronte di un intervento non risolutivo. Ultimo, ma non meno importante, una risposta, anche parziale, con *downstaging* della malattia aumenta il tasso di resezione R0 che correla positivamente con la prognosi [74], [75].

Lo standard terapeutico è rappresentato da FOLFIRINOX (5-fluoro-uracile, irinotecano, oxaliplatino e leucovorina), indicato nei pazienti con un ECOG-PS di 0 o 1, oppure dalla combinazione di Gemcitabina+Nab-Paclitaxel (Nano-albumina combinata con paclitaxel), indicata in tutti coloro che hanno un ECOG-PS ≥ 2 , età > 75 anni o controindicazioni alla somministrazione di FOLFIRINOX [5], [38], [69].

1.5.1.2 Radio-Chemioterapia adiuvante

I numeri dell'adenocarcinoma pancreatico sono allarmanti: PDAC è la quarta causa di morte per neoplasia in Europa [2]. Data l'alta percentuale di micrometastasi occulte, un trattamento adiuvante è fondamentale per limitare la comparsa di recidive, quindi per migliorare la prognosi. Quest'ultima, infatti, nonostante anni di ricerche e di trial clinici, rimane comunque scarsa con una sopravvivenza a 5 anni del 10% circa per tutti gli stadi, mentre è solo del 3% per la malattia metastatica. L'ambito della terapia adiuvante è in continua evoluzione e le soluzioni di oggi difficilmente saranno lo stato dell'arte di domani: attualmente i migliori risultati sono stati raggiunti nei pazienti con malattia resecabile nei quali il risultato chirurgico è stato consolidato con 6 mesi di terapia adiuvante. In questa specifica popolazione l'OS a 5 anni ha raggiunto il 30-50% [76].

I risultati dei trials clinici hanno guidato la transizione dalla chemioterapia monofarmaco ai regimi terapeutici di combinazione. Lo standard terapeutico è attualmente rappresentato da due alternative: il mFOLFIRINOX, (FOLFIRINOX modificato) indicato nei pazienti con ECOG-PS 0-1, oppure la combinazione di Gemcitabina + Capecitabina, indicata quando i pazienti non possono ricevere mFOLFIRINOX. Questi

due regimi terapeutici sono entrambi superiori al precedente standard terapeutico (gemcitabina in monoterapia): lo studio PRODIGE [78] per mFOLFIRINOX e lo studio ESPAC-4 [79] per gemcitabina + capecitabina hanno evidenziato un aumento dell'OS e della DFS nel braccio sperimentale dello studio rispetto quello dei controlli, in particolare per mFOLFIRINOX l'OS è migliorata da 35 mesi a 54 mesi [HR 0.66 (95%CI 0.49-0.89)], per cui è diventato il farmaco da preferire quando le condizioni del paziente lo permettono [38], [74].

Nell'era della medicina personalizzata, la farmacogenetica è prepotentemente entrata nella pratica clinica: grazie al suo utilizzo, non solo possono essere prescritte delle terapie target, ma possono anche essere studiati polimorfismi genetici allo scopo di predire una potenziale tossicità dei farmaci somministrati. Riguardo quest'ultimo punto, nel PDAC è critico lo studio dello stato mutazionale del gene della di-idropirimidina deidrogenasi (DPD), enzima chiave per il metabolismo delle fluoropirimidine, e del gene UGT1A1 coinvolto nel catabolismo dell'irinotecano; il deficit di uno o entrambi gli enzimi potrebbe essere responsabile di gravi tossicità gastrointestinali ed ematologiche, anche potenzialmente fatali, e rappresenta una delle principali indicazioni all'uso di farmaci di seconda linea [80]. Tra questi è stata recentemente introdotta la combinazione di Gemcitabina + Nab-Paclitaxel: il trial di fase III APACT ha mostrato un aumento di 4 mesi dell'OS nei pazienti trattati con la combinazione rispetto la Gemcitabina da sola [38], [74], [81].

Per la radioterapia adiuvante mancano ancora dati a supporto di un possibile beneficio clinico [74]. Le linee guida AIOM raccomandano la sua somministrazione in associazione alla chemioterapia (gemcitabina o fluoropirimidina) nei PDAC di stadio Ia-III sottoposti a resezioni R0-R1 con un buono stato funzionale (KPS > 50%), sia dopo chirurgia R1, con una dose di almeno 50 Gy [69].

1.5.1.3 Chemioterapia palliativa e terapia di supporto

PDAC è un “killer silenzioso”, paucisintomatico e latente per lungo tempo: nel 30-35% dei pazienti, al momento della diagnosi viene individuata una malattia localmente avanzata, mentre nel 50-55% dei casi sono già presenti metastasi a distanza [4]. In stadi così avanzati la terapia mira ad un controllo locale della malattia e al mantenimento di una qualità di vita accettabile [74]. Per la malattia localmente avanzata non è ancora stato

definito uno standard terapeutico: attualmente viene raccomandato l'uso in prima linea di FOLFIRINOX o mFOLFIRINOX nei pazienti con ECOG 0-1, alternativamente la prima scelta terapeutica è la combinazione di Gemcitabina + Nab-Paclitaxel. Nei pazienti con uno stato funzionale compromesso andrebbero preferiti regimi terapeutici monofarmaco [5], [38], [69]. Inoltre, lo studio LAP-07 ha dimostrato che non vi è alcun beneficio aggiuntivo quando la chemioterapia viene combinata con la radioterapia [82]: a tal proposito, però, una recente pubblicazione ha suggerito che l'uso di terapia ablativa radiante ad alte dosi con guida stereotattica, migliora il controllo locale della malattia e la sopravvivenza rispetto quanto osservato con l'uso delle dosi convenzionali [83].

Nel management della malattia metastatica il cardine terapeutico è rappresentato dalla chemioterapia sistemica (FOLFIRINOX o Gemcitabina + Nab-Paclitaxel o con farmaci di seconda linea), affiancata dalla palliazione dei sintomi secondari alla crescita locale del tumore, oppure associati alla presenza di metastasi a distanza. Ostruzione biliare, ostruzione dell'outlet gastrico o arresto del transito duodenale, malattia tromboembolica, sanguinamenti dal tumore primitivo, dolore, depressione e astenia, e insufficienza pancreatica esocrina con annessa malnutrizione sono i principali sintomi associati alla crescita locale del tumore; le metastasi a distanza, primariamente a carico di fegato e peritoneo si presentano, invece, con ascite o con cachessia [84]. Negli anni la palliazione chirurgica è stata progressivamente abbandonata a favore delle tecniche endoscopiche o interventistiche, gravate da minori complicanze; nei pazienti con una maggiore aspettativa di vita la chirurgia rimane, però, una valida opzione [38], [69].

1.5.1.4 Medicina di precisione nella malattia localmente avanzata o metastatica

L'avanzamento delle conoscenze in materia di biologia del cancro sta iniziando ad avere un impatto clinico: sebbene l'utilizzo di terapie target sia ormai consolidato per alcune neoplasie, la terapia a bersaglio per PDAC è ancora in una fase embrionale, infatti solo recentemente si è iniziato a raccogliere i dati dei primi trials clinici. Dalla caratterizzazione genetica di questa neoplasia è emerso un profilo mutazionale tipico, una firma: le mutazioni più frequenti sono quella con guadagno di funzione di K-RAS (90%), e la perdita di funzione di CDKN2A (90%) e di TP53 (75-90%) [85]; quest'ultima mutazione è più frequente negli anziani dove determina un fenotipo di malattia più aggressivo [86]. A queste mutazioni si aggiungono anche le alterazioni del signaling di

EGFR e dei pathway dell'angiogenesi: a tal proposito l'FDA (Food and Drug Administration) e l'EMA (European Medicines Agency) hanno approvato la somministrazione di Erlotinib (inibitore di EGFR) in associazione alla gemcitabina per i pazienti con malattia avanzata [87]. Le principali mutazioni di interesse clinico per PDAC, con relativa terapia target, sono:

- Mutazione germinale BRCA1 o BRCA2: circa il 5-7% dei caucasici è portatore di mutazioni germinali patogeniche a carico di BRCA1 o BRCA2. Nei pazienti con malattia metastatica che hanno risposto alla prima linea di trattamento con platino-derivati o che presentano stabilità di malattia dopo 4-6 mesi, è indicata la somministrazione di una terapia di mantenimento a base di PARP inibitori (Olaparib): nel braccio sperimentale la sopravvivenza libera da progressione (PFS) registrata è stata di 7.4 mesi vs 3.8 mesi del braccio di controllo [88]. Dato che tale farmaco è efficace solo in coloro che presentano la mutazione, prima dell'inizio della terapia, i potenziali candidati devono essere sottoposti ad un test genetico per lo studio dello stato mutazionale BRCA1/BRCA2 [5].
- Mutazione KRAS: sebbene la mutazione di KRAS sia presente nel 90% dei PDAC, solo nel 2% dei casi, è riportata la mutazione KRAS G12C suscettibile di terapia target. Per i pazienti con malattia avanzata che non hanno risposto alle linee chemioterapiche codificate dalle linee guida, può essere proposta in via sperimentale la somministrazione dell'inibitore di KRAS Adagrasib che ha mostrato risultati incoraggianti nei trial di fase II [89].
- Gene di fusione NTRK: si trova solo nello 0,3% dei casi di PDAC, tipicamente quelli con KRAS wild type, dove dà avvio al processo di cancerogenesi. Nei pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica portatori del gene di fusione possono essere somministrati in monoterapia gli inibitori di NTRK (i cosiddetti farmaci agnostici) larotrectinib o entrectinib [90], [91].
- Mutazione di BRAF: in rari casi l'adenocarcinoma pancreatico presenta la mutazione BRAFV600E che dà un vantaggio proliferativo alle cellule neoplastiche tramite la via delle MAP-chinasi. In questi pazienti possono essere somministrati Dabrafenib insieme a Trametinib [92].

La sindrome di Lynch 2, dovuta a deficit dei meccanismi del mismatch repair (dMMR) e secondaria instabilità microsatellitare (MSI), è associata ad un aumentato rischio di

sviluppare neoplasie del tratto gastro-intestinale e tumori ginecologici. Lo 0.8% dei pazienti con PDAC presenta MSI: lo studio di fase II KENYOTE-158 ha dimostrato che, nei pazienti con malattia avanzata che hanno ricevuto chemioterapia di prima linea, la somministrazione di immunoterapia a base di Pembrolizumab (anticorpo monoclonale umanizzato vs PD-1) permette un controllo della malattia duraturo, con una mediana di 47.5 mesi [93].

In tutti i pazienti con neoplasia pancreaticata è raccomandato un test genetico germinale. In caso malattia localmente avanzata o metastatica è indicato lo studio del profilo mutazionale somatico prima dell'inizio della terapia, allo scopo di identificare mutazioni rare (BRAF, BRCA1/2, KRAS^{G12C}, e PALB2), fusioni geniche (ALK, NRG1, NTRK, ROS1, FGFR2 e RET), amplificazioni (HER2), MSI e/o deficit del mismatch repair. Sebbene sia da preferire il test genetico sul tessuto tumorale, anche la valutazione del DNA libero circolante può essere usato qualora non fosse disponibile materiale biotico [74].

1.5.2 Trattamento chirurgico

La resezione chirurgica seguita da 6 mesi di terapia adiuvante rappresenta il gold standard terapeutico per PDAC, nonché l'unico trattamento associato ad una buona sopravvivenza a lungo termine. Questa possibilità può essere offerta solamente al 20% dei pazienti; infatti, al momento della diagnosi nell'80% circa dei casi la malattia viene intercettata quando ha già raggiunto uno stadio avanzato e non è più trattabile chirurgicamente (stadi III e IV) [5], [69], [74].

Sebbene l'opzione chirurgica abbia in primis un chiaro intento curativo, in alcuni casi selezionati possono essere eseguiti interventi con il solo scopo palliativo: si tratta di una indicazione di nicchia, riservata solamente a coloro che, nonostante la malattia avanzata, hanno ancora una discreta aspettativa di vita. In tutti gli altri casi, visti lo stato generale compromesso e le complicanze post-operatorie, le procedure endoscopiche o interventistiche sono da preferire in quanto permettono il controllo del sintomo, ma con un rapporto rischio-beneficio più vantaggioso [38], [84].

La scelta della tecnica di resezione è condizionata alla localizzazione della neoplasia: nel caso di una neoplasia cefalo-pancreatica l'intervento da eseguire sarà una pancreaticoduodenectomia (PD), associata o meno a preservazione pilorica (PP-PD),

mentre nel caso di una localizzazione corporeo-caudale l'intervento di scelta sarà una splenopancreasectomia distale (SPD). Di seguito saranno dati cenni di tecnica chirurgica per la sola PD.

1.5.2.1 Criteri di reseccabilità

Come discusso nei paragrafi precedenti, il primo passo nel management terapeutico di PDAC è la valutazione della reseccabilità della malattia. La reseccabilità di PDAC può essere definita e categorizzata secondo i criteri anatomici riportati nelle linee guida NCCN 2024, implementati dai criteri biologici definiti dal consensus statement della International Association of Pancreatology (IAP). I criteri scelti sono oggettivi, standardizzati e applicabili sistematicamente nel processo di diagnosi e stadiazione della neoplasia [38], [94]. Al momento della diagnosi è fondamentale riuscire a distinguere accuratamente i pazienti che potranno beneficiare dell'intervento chirurgico, quelli che presentano una malattia localmente troppo avanzata o metastatica e quindi non reseccabile e quelli che presentano un rischio aumentato di subire una resezione con margine positivo (R1 o R2). Lo scopo di questa attenta valutazione è quello di evitare sovra o sotto-stadiazioni, riducendo così al minimo il rischio di sottoporre i pazienti a interventi inefficaci e anzi rischiosi e, al contrario, di precludere a pazienti potenzialmente operabili l'unica opzione terapeutica curativa disponibile. Allo stato attuale l'*imaging* di riferimento per la stadiazione preoperatoria rimane la TC a strato sottile con mezzo di contrasto o alternativamente la RM anch'essa con mdc. L'EUS ± FNA ha un ruolo complementare per un'ulteriore conferma stadiativa (es. infiltrazione asse venoso/arterioso). Secondo la letteratura e le linee guida, PDAC può essere categorizzato in reseccabile, *borderline resectable* e non reseccabile: ampio consenso è stato raggiunto per la definizione di malattia reseccabile e non reseccabile, per le quali la scelta terapeutica a favore o meno della chirurgia è chiara; rimane ancora poco chiaro l'inquadramento della patologia *borderline resectable*. Grazie agli avanzamenti radiologici la valutazione della potenziale reseccabilità in sede preoperatoria è sempre più accurata; tuttavia, la decisione finale sulla reseccabilità della lesione è inevitabilmente in mano al chirurgo che, durante l'operazione, stabilisce se l'intervento potrà essere completato con margini negativi o meno. In entrambi i casi, gli unici criteri seguiti sono anatomici. La IAP ha cercato di arginare questo limite implementando i criteri anatomici con dei parametri incentrati sulla biologia del tumore e sullo stato funzionale del paziente (espresso come ECOG-PS). Al

netto di queste considerazioni, si classifica *borderline resectable* una lesione che entra in contatto con l'arteria epatica comune, o con l'arteria mesenterica inferiore per $< 180^\circ$, oppure in stretto rapporto ($> 180^\circ$) con vena mesenterica inferiore o vena porta. Secondo i criteri biologici, è parimenti considerata BR, una malattia con alto sospetto, alla biopsia o alla PET, di metastasi locoregionali o a distanza e associati livelli sierici di CA 19-9 >500 UI/ml. Nell'ambito di un percorso multidisciplinare, per i pazienti *borderline resectable* è fondamentale considerare un primo approccio terapeutico neoadiuvante piuttosto che la chirurgia in prima istanza. In questa popolazione di pazienti, dal punto di vista oncologico, si può procrastinare un gesto chirurgico maggiore, quale una PD, all'esecuzione di una terapia sistemica di prima istanza in accordo con le linee guida di riferimento. La valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante, infine, deve necessariamente essere eseguita mediante ri-stadiazione radiologica con la medesima metodica eseguita alla diagnosi, e discussa in sede multidisciplinare. Il confronto non deve essere subordinato solo a criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ma anche a valutazioni di ordine clinico e biologico (variazioni del *performance status*, livelli di CA 19-9, indice nutrizionale), confrontabili con quelle all'esordio. In casi dubbi, dopo il trattamento neoadiuvante (ma anche alla diagnosi), si può ricorrere all'utilizzo della laparoscopia diagnostica-esplorativa, coadiuvata dall'uso dell'ecografia epatica intraoperatoria. È inoltre possibile che alcuni pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile all'esordio, dopo trattamento multimodale (CT +/- RT) possano avere un *down staging* a malattia quanto meno *borderline resectable* e beneficiare anch'essi di un intervento chirurgico con intento curativo con modalità operative sovrapponibili a quanto descritto in precedenza [38], [56], [94].

Figura 1.9: criteri di resecatibilità secondo le linee guida NCCN 2024



CRITERIA DEFINING RESECTABILITY STATUS AT DIAGNOSIS^a

• Decisions about resectability status should be made in consensus at multidisciplinary meetings/discussions.

Resectability Status	Arterial	Venous
Resectable	<ul style="list-style-type: none"> No arterial tumor contact (celiac axis [CA], superior mesenteric artery [SMA], or common hepatic artery [CHA]). 	<ul style="list-style-type: none"> No tumor contact with the superior mesenteric vein (SMV) or portal vein (PV) or $\leq 180^\circ$ contact without vein contour irregularity.
Borderline Resectable ^b	<p>Pancreatic head/uncinate process:</p> <ul style="list-style-type: none"> Solid tumor contact with CHA without extension to CA or hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction. Solid tumor contact with the SMA of $\leq 180^\circ$. Solid tumor contact with variant arterial anatomy (eg, accessory right hepatic artery, replaced right hepatic artery, replaced CHA, and the origin of replaced or accessory artery) and the presence and degree of tumor contact should be noted if present, as it may affect surgical planning. <p>Pancreatic body/tail:</p> <ul style="list-style-type: none"> Solid tumor contact with the CA of $\leq 180^\circ$. 	<ul style="list-style-type: none"> Solid tumor contact with the SMV or PV of $>180^\circ$, contact of $\leq 180^\circ$ with contour irregularity of the vein or thrombosis of the vein but with suitable vessel proximal and distal to the site of involvement allowing for safe and complete resection and vein reconstruction. Solid tumor contact with the inferior vena cava (IVC).
Locally Advanced ^{b,c}	<p>Head/uncinate process:</p> <ul style="list-style-type: none"> Solid tumor contact $>180^\circ$ with the SMA or CA. <p>Pancreatic body/tail:</p> <ul style="list-style-type: none"> Solid tumor contact of $>180^\circ$ with the SMA or CA. Solid tumor contact with the CA and aortic involvement. 	<ul style="list-style-type: none"> Unreconstructible SMV/PV due to tumor involvement or occlusion (can be due to tumor or bland thrombus).

^a Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology* 2014;270:248-260.

^b Solid tumor contact may be replaced with increased hazy density/stranding of the fat surrounding the peripancreatic vessels (typically seen following neoadjuvant therapy); this finding should be reported on the staging and follow-up scans.

^c Distant metastasis (including non-regional lymph node metastasis), regardless of anatomic resectability, implies disease that should not be treated with upfront resection.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

PANC-C

1.5.2.2 Note di tecnica chirurgica – pancreaticoduodenectomia

La pancreaticoduodenectomia (PD) asporta in monoblocco la testa del pancreas, il quadro duodenale, con o senza la regione antro pilorica, e la via biliare principale (VBP) distale. Si tratta di una delle poche operazioni per le quali si registrano ancora tassi di complicanze maggiori del 25% e una mortalità a 90 a giorni che oscilla tra il 2% e il 4%, anche quando eseguita da mani esperte in centri ad alto volume [95], [96]. A fronte di un così elevato rischio operatorio, si rendono necessarie un'accurata selezione delle indicazioni (per ridurre il rischio di exeresi "inutili" o "abusive") e dei pazienti; per tale motivo sono fondamentali la valutazione multidisciplinare preoperatoria e la collaborazione tra gli specialisti per la gestione delle complicanze post-operatorie [97].

Dal primo intervento, eseguito da Whipple nel 1935, si è registrato un progressivo miglioramento della tecnica (con descrizione di molte varianti) fino all'introduzione e all'affermazione, nel corso degli ultimi 20 anni, dell'approccio mininvasivo (laparoscopico o robotico, MIPS). Le evidenze a favore della MIPS hanno appurato che, nei centri ad alto volume, i risultati ottenibili con questa tecnica sono paragonabili a quelli

dell'approccio open, sia come radicalità oncologica che come sicurezza della tecnica. Ad oggi, però, dato il numero esiguo di centri ad alto volume con un così alto livello di esperienza, il 95% delle PD viene ancora eseguita con approccio laparotomico [98].

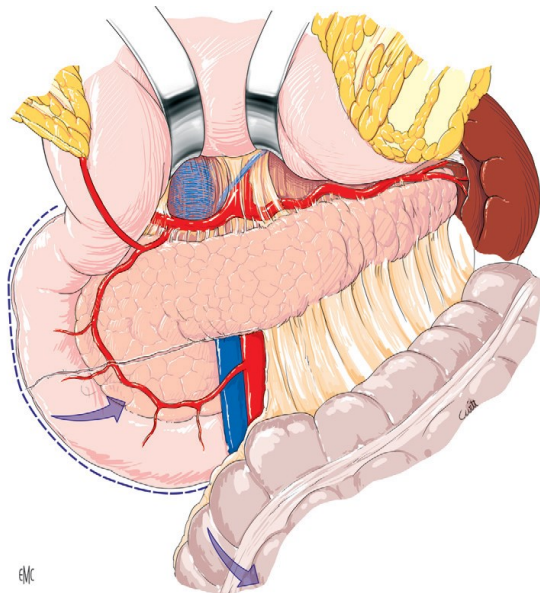


Figura 1.10: Esposizione della testa e del corpo del pancreas per scollamento coloeiploico, che permette di reclinare lo stomaco verso l'alto [100].

Nonostante ciò, anche quando la laparoscopia non è l'approccio designato, questa trova comunque spazio di applicazione: infatti, sebbene l'alta risoluzione delle immagini preoperatorie permetta di identificare con buona accuratezza localizzazioni metastatiche di malattia, il primo gesto chirurgico è spesso rappresentato da una laparoscopia di stadiazione (con annessa esplorazione ecografica del fegato), volta a ricercare secondarismi occulti, sfuggiti all'*imaging*. Attualmente, in mancanza di chiare indicazioni alla laparoscopia diagnostica, se ne registra un utilizzo piuttosto eterogeneo; da una revisione della letteratura è emersa un'indicazione all'uso di questa metodica nei pazienti con malattia resecabile e CA 19-9 sierico > 150 UI/ml o tumori > 3 cm. In questi casi, quindi, la laparoscopia rappresenta l'ultimo step del percorso diagnostico e il primo atto del gesto terapeutico [99]. Confermata la resecabilità della neoplasia si procede all'apertura della cavità addominale mediante un taglio condotto per via bisottocostale allargata a destra, oppure con un'incisione mediana xifo-ombelicale, più o meno estesa a seconda delle caratteristiche del tumore o di quelle del paziente, nonché delle esigenze chirurgiche in sede operatoria. Dopo un ulteriore controllo visivo e palpatorio della cavità addominale, si procede, quando necessario, alla viscerolisi delle aderenze presenti e ci si prepara alla resezione. La fase demolitiva inizia con l'apertura del legamento gastrocolico che dà immediato accesso alla retrocavità degli epiploon ed espone la faccia

anteriore del pancreas; si valuta, quindi, la consistenza del parenchima pancreatico categorizzabile in *soft* o *hard*.

Si procede allo scollamento duodeno-pancreatico (o manovra di Kocher), ovvero si esegue la mobilizzazione posteriore del blocco duodenopancreatico, andando dall'esterno verso l'interno: questa manovra permette di verificare l'assenza di aderenze al piano vascolare retroperitoneale. Lo scollamento è condotto fino ad arrivare, a livello mediale, al piano dell'aorta e dei suoi vasi anteriori (arteria mesenterica superiore, AMS, e tronco celiaco, TC); in alto ci si spinge fin dietro il peduncolo epatico, mentre in basso fino alla regione duodeno-digiunale.

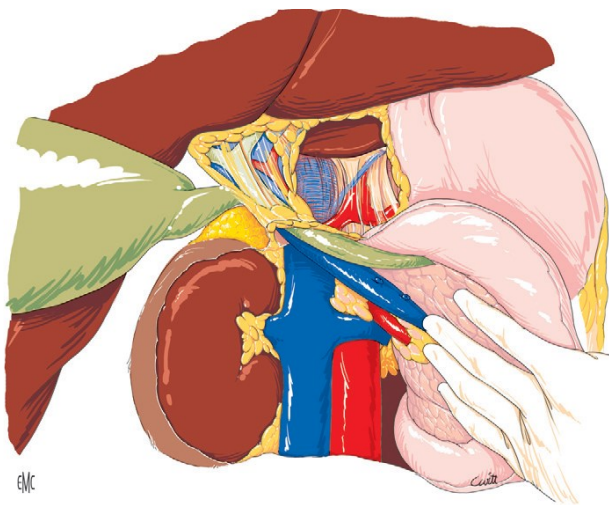


Figura 1.11: Scollamento duodeno-pancreatico; questo è spinto fino al bordo sinistro della vena cava inferiore, il che espone la faccia posteriore del blocco duodenopancreatico, così come la vena renale sinistra, l'origine dell'arteria mesenterica superiore e quella del tronco celiaco [100].

Per verificare l'assenza di estensione tumorale ai vasi mesenterici, si disseziona la vena mesenterica superiore (VMS) davanti all'uncino pancreatico e dietro all'istmo: le vene pancreaticoduodenali e la vena gastroepiploica destra, tributarie destre della VMS, sono sezionate tra lacci per esporre l'AMS e la lamina retroportale. Successivamente ci si sposta verso la pars flaccida del piccolo omento che viene aperta, si reperta l'origine dell'arteria gastroduodenale dall'arteria epatica comune, per procedere poi alla sua

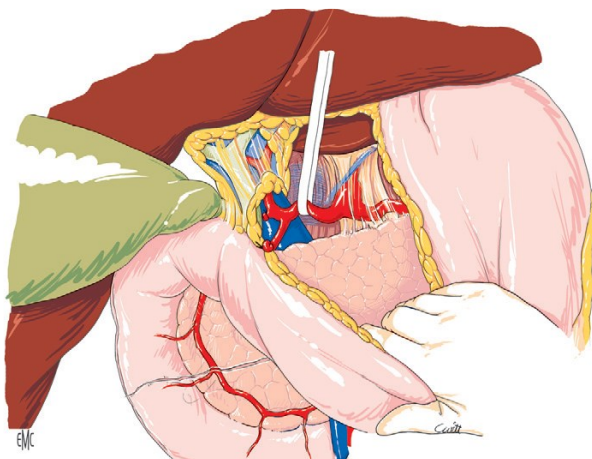


Figura 1.12: dissezione dell'arteria epatica al piede del peduncolo epatico. L'esposizione è stata migliorata con la legatura-sezione dell'arteria gastrica destra (pilorica). Il tronco portale è visibile tra il bordo superiore dell'istmo e la falce dell'arteria epatica comune [100].

legatura e sezione tra lacci. Durante questa fase, in caso di intervento variante piloro-preserving, va fatta attenzione a non ledere i vasi pilorici.

Dopo lo scostamento verso il basso dell'istmo pancreatico viene valutata l'assenza di infiltrazione del tronco portale e del confluente spleno-portale, quindi, si completa la dissezione della VMS in sede retro-istmica. La vena porta viene isolata e preparata sia a livello dell'ilo epatico che, mediante apertura del peritoneo a livello del margine inferiore del pancreas, a livello retro-pancreatico effettuando, per via smussa, un passaggio retro-istmico lungo il piano portale anteriore. A questo punto dell'intervento il blocco duodeno-pancreatico è completamente mobilizzato e la resecabilità è valutata in modo ottimale: in assenza di controindicazioni può iniziare la dissezione propriamente detta. Si inizia dalla colecistectomia retrograda dopo legatura e sezione del dotto cistico e dell'arteria cistica, per passare poi alla sezione del coledoco che viene temporaneamente chiuso mediante posizionamento di un bulldog atraumatico. Nel nostro centro, si è soliti inviare ad esame istologico estemporaneo l'anello di coledoco prossimale.

In caso di intervento piloro-preserving, il duodeno viene dissecato in modo circonfenziale all'apice del bulbo, quindi si procede a sua sezione, circa 2-3cm distalmente al piloro, tramite suturatrice meccanica.

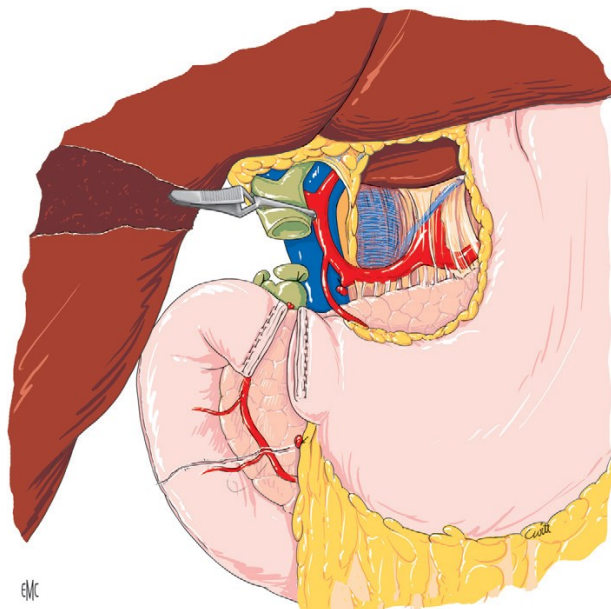


Figura 1.13: pancreaticoduodenectomia con conservazione del piloro (il duodeno è sezionato con cucitrice 2cm a destra del piloro); i vasi pilorici (gastrici destri) sono risparmiati [100].

Spostandosi in sede sottomesocolica, si completa la sezione del legamento di Treitz fino a scrociare la prima ansa digiunale: questa viene sezionata con suturatrice meccanica circa 15 cm distalmente a Treitz stesso, previa preparazione della relativa arcata mesenterica con apposizione di lacci. Successivamente ci si concentra sul pancreas: si passano dei

punti di appoggio e di emostasi a livello del corpo per proseguire con la sezione dell'istmo pancreatico con lama fredda o forbice; al pari di quanto avviene per l'anello di resezione coledocica, nel nostro centro anche la trancia di resezione pancreatico viene inviata ad esame istologico estemporaneo. Dopo aver terminato la liberazione della lamina retroportale, la pancreaticoduodenectomia viene completata con l'estrazione del pezzo operatorio. Si affonda la trancia di sezione intestinale sulla prima ansa digiunale, quindi, la stessa è portata cranialmente tramite passaggio transmesocolico destro.

La successiva fase ricostruttiva prevede il ripristino della continuità delle strutture seguendo il classico schema di montaggio secondo Child, che ancora oggi rappresenta il modello più efficace per limitare il reflusso da un'anastomosi verso un'altra. Prima di tutte, più a monte, si confeziona l'anastomosi pancreatico-digiunale T-L "duct to mucosa", seguita ad una distanza di 30-40 cm, dall'anastomosi epatico-digiunale T-L; chiude la sequenza, sempre 30-40 cm distalmente, l'anastomosi piloro-digiunale T-L (o anastomosi gastro-digiunale T-L come rappresentato nella figura 10). Tutte le anastomosi devono essere isoperistaltiche. Dopo controllo della bilio-stasi e dell'emostasi, ci si avvia alla conclusione dell'intervento, quindi, si posizionano i tubi di drenaggio perianastomotici e si chiude la cavità addominale, rispettando i piani anatomici dalla fascia alla cute [100].

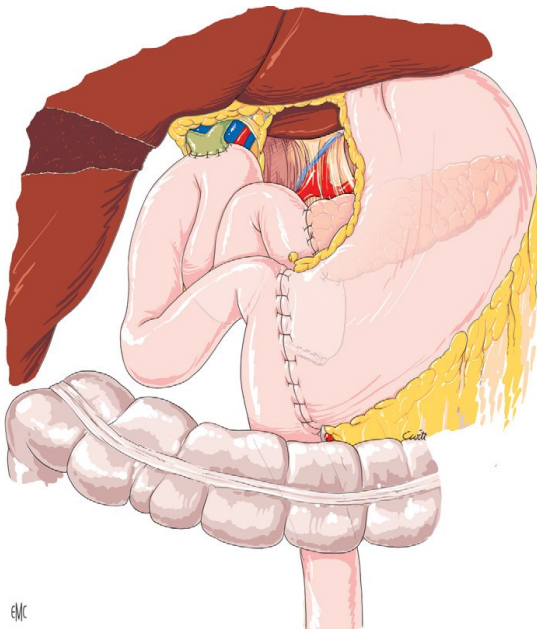


Figura 1.14: Ricostruzione dopo PD classica, senza conservazione del piloro e relativo montaggio secondo Child con confezionamento delle anastomosi pancreatico-digiunale, epatico-digiunale e gastro-digiunale transmesocolica [100].

1.5.2.2.1 Estensione della linfadenectomia

Il ruolo della linfadenectomia nella chirurgia oncologica pancreatica è passato da curativo a prognostico e stadiativo, esattamente come accaduto per la chirurgia oncologica gastrica e colo-rettale. Per garantire una corretta stadiazione locoregionale, secondo le linee guida AIOM è necessario il prelievo di almeno 12 linfonodi, mentre secondo le raccomandazioni ESMO questo numero sale ad almeno 16 linfonodi [5], [69]. Se da un lato la linfadenectomia estesa migliora la prognosi a lungo termine [70], dall'altro lato il prelievo di numerosi linfonodi allunga i tempi operatori, aumenta il rischio di sanguinamenti e fa crescere il tasso di complicanze post-operatorie senza un aumentato beneficio di sopravvivenza [101].

La *Japan Pancreas Society* riprendendo la classificazione linfonodale gastrica, ha raggruppato i linfonodi pancreatici in dodici stazioni principali:

- 5: sovrapilorici
- 6: sottopilorici;
- 7: arteria gastrica sinistra;
- 8 a-p: epatici comuni (arteria epatica comune, gruppo antero-superiore e posteriore);
- 9: tronco celiaco;
- 10: ilo splenico;
- 11 p-d: arteria splenica (prossimali e distali);
- 12 a-b-p-h: ilo epatico (arteria epatica propria, vena porta, via biliare, placca ilare);
- 13 a-b: pancreaticoduodenali superiori-inferiori posteriori;
- 14 p-d: mesenterici superiori (prossimali e distali);
- 17 a-b: pancreaticoduodenali superiori-inferiori posteriori;
- 18: sottopancreatici.

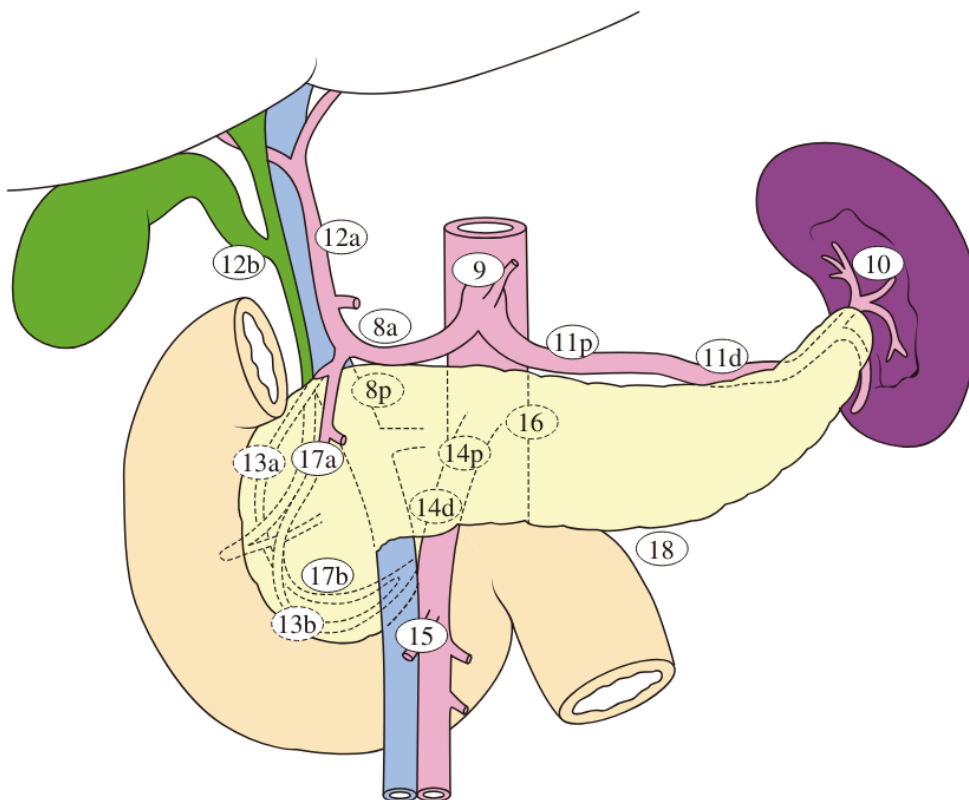


Figura 1.15: stazioni linfonodali pancreatiche [102]

Per l'intervento di pancreaticoduodenectomia, queste dodici stazioni possono essere classificate, in base all'estensione delle linfadenectomia, in 3 gruppi:

- Gruppo 1: linfonodi delle stazioni 8a-p, 13a-p, e 17a-b;
- Gruppo 2: linfonodi delle stazioni 5, 6, 12a-b-p, e 14p-d;
- Gruppo 3: linfonodi delle stazioni 1 (Epatici propri), 2 (para-aortici), 3 (pericoledocici), 4 (celiaci), 7 (pilorici), 9 (mesenterico superiore prossimale), 10 (pancreatici corporei inferiori), 11p-d (pancreaticoduodenale postero-superiore), 15 (colici medi), 16a2 (iato aortico diaframma), 16b1 (aortici addominali), e 18 (margine inferiore pancreatico).

In merito all'intervento di pancreaticoduodenectomia, si definisce linfadenectomia regionale standard l'asportazione delle stazioni linfonodali dei gruppi 1 e 2 (definiti dalla *Japan Pancreas Society*), corrispondenti ai linfonodi situati più in prossimità della testa pancreaticata. In luce delle attuali evidenze, dato l'aumento di complicanze peri-operatorie in caso di asportazioni più estese, la dissezione fino alle stazioni linfonodali del gruppo 2 (D2), definite come N1 nella stadiazione TNM [65], è considerato l'attuale standard terapeutico. La linfadenectomia estesa, con resezione dei linfonodi presenti lungo il lato

sinistro dell'AMS e in prossimità del tripode celiaco, lungo l'arteria splenica o in prossimità l'arteria gastrica non è raccomandata [101], [102], [103]

1.5.2.2.2 Interventi associati

La resezione completa della neoplasia è l'unica vera possibilità di cura per i pazienti affetti da PDAC: in alcuni casi, però, quando la crescita tumorale interessa i vasi o gli organi peri-pancreatici, la pancreaticoduodenectomia standard non è sufficiente per ottenere una resezione radicale R0. In casi selezionati, quindi, si rendono necessari degli interventi estesi, più demolitivi e complessi, associati a un maggiore rischio perioperatorio, ma che, quando eseguiti con sicurezza in centri di alto volume, offrono migliori outcome. Nella chirurgia pancreatica moderna resezioni radicali possono essere agevolmente eseguite e realizzate mediante diverse tecniche innovative: l'*artery first approach*, la dissezione linfonodale di terzo livello condotta lungo i principali vettori vascolari arteriosi peri-pancreatici, nota anche come *TRIANGLE operation*, nonché resezioni estese ad ulteriori organi e vasi.

L'*artery first approach* è una innovativa tecnica di dissezione messa a punto per gli interventi di PD: si basa su l'identificazione precoce dell'arteria mesenterica superiore alla sua origine dall'aorta, e successiva dissezione delle strutture guidata dal suo decorso [104]. L'uso di questo approccio permette di determinare se il tumore è solo adeso all'arteria, quindi è resecabile, o se ne ha infiltrato la parete (controindicazione a proseguire con l'intervento) prima di superare il punto di non ritorno (transezione del collo pancreatico o divisione della via biliare). Per essere efficace nell'aumentare i tassi di R0 e la radicalità chirurgica, il livello di dissezione delle arterie dovrebbe mirare alla dissezione del vaso fino allo strato avventiziale, come nella dissezione linfovaskolare di terzo livello. Questa condotta si basa sul presupposto che con questa tecnica il margine libero da malattia sia massimizzato e le cellule tumorali, in grado di diffondersi lungo i nervi perivascolari (caratterizzando quella che viene definita come infiltrazione perineurale) vengano rimosse. L'*artery first approach* consente un maggiore controllo delle emorragie intraoperatorie, garantisce una minore incidenza di complicanze post-operatorie, ed è associato ad un aumento del tasso di resezioni R0; pertanto, si è dimostrato superiore dell'approccio standard, con un impatto positivo sulla

sopravvivenza a lungo termine [OS a 3 anni: OR 2.15 (95% CI 1.34 – 3.43); p = 0.001] [105].

Nei pazienti con malattia avanzata all'esordio, non resecabile per la presenza di contatto tra tumore e vasi arteriosi, la terapia neoadiuvante, grazie al downstaging della lesione, permette di ampliare la platea di coloro che possono essere candidati a terapia chirurgica. In questa popolazione di pazienti, è oggi indicata una variante dell'estensione della resezione durante PD nota come TRIANGLE operation: per ottenere una buona pulizia dei tessuti molli, l'estensione della linfadenectomia deve spingersi fino al terzo livello, asportando, quindi, i linfonodi celiaci e mesenterici incastonati in un triangolo delimitato da arteria mesenterica superiore, tronco celiaco e asse venoso porto-mesenterico [106]. A fronte di tempi operatori prolungati, maggiore sanguinamento intraoperatorio e una prolungata degenza in terapia intensiva, il TRIANGLE operation non aumenta il rischio di complicanze post-operatorie o la mortalità a 30 giorni e a 90 giorni se confrontata alla resezione standard [107].

Nei PDAC cefalopancreatici non è infrequente il riscontro di un contatto tra la neoplasia e la vena porta o la vena mesenterica superiore: in questi casi, per aumentare i tassi di resezione R0, è necessaria la resezione vascolare seguita da ricostruzione. Sebbene in passato questi interventi erano accompagnati da un alto tasso di complicanze, una recente metanalisi ha dimostrato la sicurezza di questa procedura: la PD con resezione vascolare si associa agli stessi tassi di complicanze generali, fistola pancreatica post-operatoria e ritardato svuotamento gastrico, riportati a seguito di PD senza resezione vascolare; inoltre, anche per la mortalità a 90 a giorni non si sono registrate differenze statisticamente significative. L'unica differenza riguarda l'emorragia post-pancreasectomia che è più frequente a seguito di resezione vascolare (6.5% vs 5.6%; p = 0.01) [108]. Ne deriva che la necessità di ricorrere ad una resezione vascolare non dovrebbe più essere considerata una controindicazione assoluta all'intervento qualora questo sia tecnicamente possibile [38]. Ovviamente il ricorso ad una resezione vascolare testimonia la presenza di malattia più avanzata con lesioni più grandi, meno differenziate, maggiore numero di linfonodi positivi e un numero maggiore di resezioni R1; all'analisi multivariata la resezione vascolare è risultata un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza a lungo termine; infatti, la mediana di sopravvivenza a 3 anni è di 21 mesi (vs 29 mesi per la PD senza resezione vascolare) [109]. Quando necessaria, la resezione

venosa va realizzata per ultima, in monoblocco con la testa pancreatico per limitare la disseminazione tumorale e limitare il sanguinamento dal pezzo. La tecnica scelta per la ricostruzione dell'asse vascolare deve essere modulata in base all'estensione della resezione e alla sezione vascolare interessata: in caso di resezioni limitate, meno di 2 cm, la sutura diretta può essere usata; mentre nel caso di maggiore coinvolgimento vascolare è necessario l'uso di un graft vascolare di interposizione, autologo da vena safena o protesico [110].

L'infiltrazione dei visceri peripancreatici è un reperto più tipico dei tumori del corpo e della coda; infatti, la loro scarsa sintomatologia porta a diagnosi tardiva, quando il tumore è in fase avanzata. Sebbene meno frequentemente, anche nei PDAC cefalici può essere necessario ricorrere ad una resezione multiviscerale. A tal proposito l'International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definisce la pancreaticoduodenectomia come "estesa" quando la resezione interessa [111]:

- la metà inferiore dello stomaco prossimale all'antro;
- colon e/o mesocolon con le relative strutture vascolari del mesocolon trasverso (vasi ileo-colico e colico medi o destri);
- piccolo intestino, oltre la prima ansa digiunale;
- asse porto-mesenterico;
- arteria epatica, tronco celiaco e/o arteria mesenterica superiore;
- vena cava inferiore;
- surrene destro;
- rene destro e/o i suoi vasi;
- fegato;
- diaframma.

Le attuali evidenze suggeriscono che la resezione multi-viscerale è un intervento che può essere eseguito con buoni risultati, soprattutto perché permette di aumentare il numero di pazienti che ricevono una resezione R0. Rispetto la PD standard è correlata però con mortalità e morbilità maggiori per cui dovrebbe essere riservata solo a pazienti selezionati ed eseguita in centri di riferimento [112].

1.5.2.3 Complicanze post-operatorie

La pancreaticoduodenectomia è un intervento gravato da elevati tassi complicanze post-operatorie che, nonostante i progressi e miglioramenti della tecnica si mantengono ancora elevati (30-60%) [113]. Contestualmente però, a partire dagli anni '70 si è assistito ad un progressivo decremento della mortalità, che è passata dal 10% a meno del 4% nei centri di alto volume [95], [96], [114]. Le complicanze della PD possono essere sommariamente suddivise in quelle procedura specifiche, tra cui spicca una delle più temibili, ovvero la fistola pancreatica post-operatoria (POPF), affiancata dalla fistola biliare post-operatoria (POBF), dall'emorragia post pancreasectomia (PPH) e dal ritardato svuotamento gastrico (DGE); parallelamente i pazienti possono sviluppare anche complicanze sistemiche infettive o cardio-circolatorie, legate agli stati settici generali [115].

Per una trattazione estensiva sulle complicanze procedura specifiche come la POPF, il leak biliare e la POBF, e la PPH si vedano i paragrafi dedicati nel “Capitolo 3 – Textbook outcome come misura di qualità nella chirurgia pancreatica”.

Di seguito sono discussi il ritardato svuotamento gastrico e alcune delle complicanze sistemiche di maggiore impatto clinico.

1.5.2.3.1 Sindrome da ritardato svuotamento gastrico

Il ritardato svuotamento gastrico (delayed gastric emptying, DGE) è una delle complicanze più frequenti dopo interventi di resezione pancreatica, riscontrata nel 14.9% (95% CI 12.6%-17.4%) dei casi [97]. Per DGE si intende l'incapacità di riprendere una dieta standard al termine della prima settimana post-operatoria, associata alla necessità della persistenza del sondino naso-gastrico in sede. Da un punto di vista clinico la sindrome si manifesta con comparsa di nausea e vomito precoce o facile sazietà, gonfiore e perdita di peso. L'ISGPS individua, sulla base del decorso clinico e della gestione post-operatoria del paziente, tre differenti gradi di DGE [116]:

- Grado A: si tratta della forma più lieve di DGE e comporta una minima variazione nel normale decorso post-operatorio senza prolungare la degenza. Si definisce come necessità di mantenere in posizione il sondino nasogastrico (SNG) oltre la quarta giornata post-operatoria (GPO) e fino alla settima GPO o la necessità di riposizionare il SNG per nausea o vomito dopo la terza. La reintroduzione di una dieta solida è possibile tra la settima e la quattordicesima GPO.

- Grado B: corrisponde alla forma moderata di DGE. Si definisce come la necessità di mantenere in sede il SNG oltre l'ottava e fino alla quattordicesima GPO; il riposizionamento del SNG dopo la settima GPO è indicato in presenza di vomito dovuto ad intolleranza ai cibi solidi. Fino alla completa reintroduzione dei cibi solidi, che avviene tra la 14esima e la 21esima GPO, c'è indicazione a supporto nutrizionale enterale o parenterale mentre per il controllo dei sintomi vengono somministrati procinetici.
- Grado C: è la forma più grave di DGE e determina un prolungamento considerevole della degenza. Si caratterizza per il mantenimento in sede del SNG prolungato oltre 3 settimane, o per la necessità di riposizionarlo dopo la 14esima GPO. Il paziente non è in grado di passare ad una dieta solida prima di tre settimane per cui è necessario supporto nutrizionale.

Tabella 1.3 Definizione di DGE in seguito di chirurgia pancreaticata

Grado DGE	Necessità SNG	Intolleranza ai cibi solidi	Vomito/ distensione gastrica	Uso di procinetici
A	4-7 giorni o riposizionamento > 3 ^a GPO	Fino alla 7 ^a GPO	±	±
B	8-14 giorni o riposizionamento > 7 ^a GPO	Fino alla 14 ^a GPO	+	+
C	>14 giorni o riposizionamento > 14 ^a GPO	Fino alla 21 ^a GPO	+	+

DGE, Delayed gastric emptying; GPO, Giornata post-operatoria; SNG, Sondino nasogastrico

1.5.2.3.2 Altre complicanze

Numerosi sono stati negli anni i tentativi di classificazione di tali complicanze, intese come “ogni possibile deviazione rispetto al normale decorso post-operatorio”. La più recente ed utilizzata fra tutte è quella proposta nel 2004 e successivamente rivista nel 2006 dal gruppo di *Clavien*. Tale sistema si basa principalmente sulle terapie utilizzate per far fronte alle specifiche complicanze e pone l'accento in particolare sulle

problematiche che possono comportare pericolo di vita o esiti permanenti. I gradi I e II della classificazione comprendono le complicanze che determinano solo lievi alterazioni del normale decorso post-operatorio e che possono essere corrette con terapia medica, trasfusioni di sangue, fisioterapia e supporto nutrizionale. Il grado III richiede invece un intervento chirurgico correttivo. Il grado IV consta di complicanze che mettono a repentaglio la vita del paziente e necessitano della terapia intensiva. Infine, il grado V si raggiunge al verificarsi della morte del paziente.

Grado	Definizione
Grado I	Qualunque deviazione dal normale decorso postoperatorio senza che vi sia necessità di trattamento farmacologico o di interventi chirurgici, endoscopici e radiologici. Sono ammessi regimi terapeutici con antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, soluzioni elettrolitiche e fisioterapia. Sono qui comprese anche le infezioni di ferita trattate a letto del paziente.
Grado II	Necessità di un trattamento con principi attivi differenti rispetto a quelli compresi nel grado I. Le emotrasfusioni e la nutrizione parenterale totale sono comprese in questo gruppo.
Grado III	Necessità di intervento chirurgico, endoscopico e radiologico
IIIa	Intervento non in anestesia generale.
IIIb	Intervento in anestesia generale.
Grado IV	Complicanza che mette in pericolo la vita del paziente (incluse le complicanze a carico del sistema nervoso centrale*); necessità di ricovero in terapia intensiva.
IVa	Insufficienza di un singolo organo (compresa la dialisi).
IVb	Insufficienza multiorgano.
Grado V	Morte del paziente.

* emorragia cerebrale, ictus, emorragia subaracnoidea, esclusi gli attacchi ischemici transitori

Tabella 1.4 classificazione delle complicanze postoperatorie [117]

Non da ultimo è da tenere sempre in considerazione l'eventuale comparsa d'insufficienza esocrina e/o endocrina pancreatica in seguito ad intervento.

L'insufficienza pancreatica esocrina deriva dalla carenza nella produzione/secrezione degli enzimi pancreatici necessari alla digestione degli alimenti. In seguito a chirurgia pancreatica si possono osservare quadri d'insufficienza esocrina variabili in ragione del tipo e dell'estensione della resezione parenchimale, della resezione intestinale associata e della risposta individuale. In generale, nei primi mesi dopo intervento di PD, l'assorbimento è spesso compromesso e si può verificare un'insufficienza esocrina transitoria associata a una perdita di peso. Ciò può essere dovuto alla deviazione del normale transito intestinale, responsabile di alterazioni della motilità dell'intestino stesso e del sito di attivazione degli enzimi pancreatici (il duodeno e la prima ansa digiunale, che vengono asportati, rivestono un importante ruolo nella regolazione della motilità intestinale e nella digestione dei grassi). Nella PD secondo Whipple, la resezione dell'antro gastrico può condizionare alterazioni della secrezione intestinale e dello svuotamento del bolo alimentare nell'intestino. Di norma, la maggior parte dei pazienti (a meno di neoplasie aggressive) ad un anno recupera il peso iniziale. Quadri d'insufficienza pancreatica esocrina si possono anche sviluppare, con frequenza molto minore, a seguito di resezioni della coda del pancreas (pancreasectomie sinistre). In seguito alla ripresa funzionale dopo interventi di resezione pancreatica, è possibile che, negli anni, si sviluppi comunque un quadro d'insufficienza esocrina, specialmente nei pazienti operati di PD. La causa di questo fenomeno è un processo infiammatorio cronico (spesso di natura ostruttiva a carico dell'anastomosi pancreatica) che provoca atrofia del pancreas e sostituzione del normale tessuto con tessuto fibrotico. Affinché si sviluppi un quadro conclamato di insufficienza esocrina, è necessaria una perdita funzionale di almeno il 90% del parenchima pancreatico. I sintomi cardine riguardano il metabolismo dei lipidi e delle proteine (essendo il metabolismo dei carboidrati garantito da enzimi extra-pancreatici), e sono essenzialmente malassorbimento e diarrea. La diarrea conseguente alla diminuzione di lipasi è detta "grassa" o steatorrea, le feci appaiono untuose e maleodoranti, sono spesso associati dolori addominali crampiformi e flatulenza. La diarrea dovuta a diminuzione di enzimi proteolitici, che compare nei quadri più gravi, è definita "proteica" o azotorrea. Quasi sempre è presente calo ponderale e carenza di vitamine liposolubili (Vitamine A, D, E, K). La diagnosi di insufficienza pancreatica esocrina si pone, oltre che con la clinica, tramite vari esami radiologici e di laboratorio, tra cui il dosaggio dell'elastasi fecale-1, della chimotripsina

fecale e l'analisi quantitativa dei grassi fecali. Il trattamento si basa su una dieta bilanciata povera di grassi, sulla supplementazione di micronutrienti e vitamine e sulla terapia enzimatica sostitutiva. Gli enzimi pancreatici (disponibili sotto forma di capsule contenenti microsfele o mini-microsfele) sono costituiti da preparazioni di pancreatina, miscela di diversi enzimi necessari per la digestione di proteine (proteasi), lipidi (lipasi) e carboidrati (amilasi). Nella denominazione della formulazione farmaceutica è espresso il contenuto enzimatico in lipasi (e.g. 10.000 = 10.000 unità di lipasi per capsula). Sono attualmente disponibili formulazioni contenenti sino a 40.000 unità per capsula. Le capsule vanno assunte durante i pasti principali, sono resistenti all'acidità gastrica e vengono attivate a pH basico, normalmente presente nell'intestino tenue. In caso di scarsa secrezione pancreatica di bicarbonati e mancato tamponamento dell'acidità gastrica, gli enzimi pancreatici potrebbero non essere attivati: in tal caso è utile associare terapia con bloccanti della secrezione acida (e.g. inibitori di pompa protonica). Il dosaggio è variabile di soggetto in soggetto e va messo in relazione con la dieta in atto ed eventuali prove di funzionalità pancreatica [118].

L'asportazione di parte del pancreas può causare, nel postoperatorio, insufficienza endocrina, caratterizzata da disturbi che riguardano il metabolismo degli zuccheri, sino allo sviluppo di diabete mellito pancreatoprivo (anche detto diabete 3c). Lo sviluppo dell'insufficienza endocrina dipende dalla mancanza di una quota più o meno significativa delle insule di Langerhans, che producono insulina. Dopo resezioni pancreatiche parziali, come la PD, un periodo di scompenso glicemico nel primo postoperatorio è possibile, soprattutto se è necessario l'utilizzo prolungato di nutrizione artificiale. Nella maggior parte dei casi, si tratta di fenomeni transitori che richiedono soltanto un monitoraggio delle glicemie dopo la dimissione o una blanda terapia antidiabetica. Il diabete mellito può comparire anche dopo diversi anni dall'intervento, in seguito a fenomeni infiammatori cronici di natura ostruttiva che colpiscono il pancreas residuo causando sostituzione fibrosa del normale tessuto: una delle più ampie casistiche riporta un'incidenza del 20.15% con un picco di comparsa medio a 20.8 mesi dall'intervento. La terapia, di norma, prevede l'assunzione di insulina sottocute. Inoltre, la presa in carico da parte di un centro per la cura del diabete e il controllo delle glicemie nel tempo sono fattori essenziali per prevenire le complicanze legate a un diabete mal compensato. La relazione tra resezioni pancreatiche e insorgenza di diabete

postchirurgico non è ancora del tutto chiarita: sembra che soltanto le pancreasectomie sinistre siano associate a un maggior rischio di sviluppare diabete mellito entro cinque anni dall'intervento. Dopo duodenocefalopancreasectomia, non è ancora chiaro se il tipo di anastomosi pancreatica (con il digiuno o con lo stomaco) sia in qualche maniera correlata alla funzionalità dell'organo residuo a lungo termine [119].

1.6 Follow-up e Prognosi

Ad oggi la prognosi dell'adenocarcinoma pancreatico rimane scarsa: questa neoplasia continua a far registrare numerosi decessi, nel 2024 se ne stimano oltre 51'000, circa l'8.5% del totale dei decessi tumore-associati. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni, per tutti gli stadi, è del 12,8%: questo è un dato complessivo, infatti dalle sotto-analisi emerge una sopravvivenza a 5 anni del 44% per i tumori al I stadio, mentre in caso di malattia metastatica all'esordio le chance di sopravvivenza sono molto scarse, solo del 3% a 5 anni. Nonostante questi numeri inquadrino una situazione ancora drammatica, grazie al miglioramento delle terapie, si sta progressivamente aprendo una forbice tra il numero di nuovi casi registrati annualmente, in crescita, e la mortalità che invece si mantiene costante a dimostrazione della maggiore efficacia terapeutica [25].

Sebbene gli Autori siano concordi nell'affermare che il trattamento chirurgico associato a terapia neoadiuvante rappresenti l'unica possibilità di cura per PDAC, l'80% dei pazienti operati sviluppa recidiva di malattia, principalmente entro 2 anni dall'intervento chirurgico con una RFS (recurrence free survival) mediana pari a 11.7 mesi. Le sedi più frequenti di recidiva sono epatiche (26.5%), linfonodali (20.8%), peritoneali (13.5%) e polmonari (11.4%); tra queste le metastasi peritoneali ed epatiche sono quelle correlate alla minore mediana di sopravvivenza (14.1 mesi e 15.0 mesi, rispettivamente), mentre quelle polmonari sono associate ad una aspettativa di vita di 30.4 mesi. Una resezione R1 [OR 2.21 (95%CI 1.12 – 4.35)], l'invasione perineurale [OR 5.19 (95% CI 2.79 – 9.64)] e la citologia positiva nel liquido di lavaggio peritoneale [OR 5.29 (95% CI 3.03 – 9.25)] sono i maggiori fattori di rischio per la recidiva peritoneale. [120]. Le linee guida che dovrebbero regolare il follow-up dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica non seguono ancora uno schema standardizzato, ma, sulla scia dei più recenti studi che hanno dimostrato l'efficacia della sorveglianza post-operatoria standard nell'aumentare la sopravvivenza, si è avviata una intensa ricerca che mira ad implementare le attuali

conoscenze [121]. L’NCCN consiglia di impiegare nel controllo post-operatorio dei pazienti sottoposti a resezione la misurazione del CA19-9 e la TC con mdc ad intervalli di 3/6 mesi per i primi due anni, e annualmente successivamente. Gli obiettivi del follow up comprendono la prevenzione e la gestione di eventuali complicanze successive alla dimissione, l’identificazione di eventuali recidive e il monitoraggio della risposta al trattamento [38]. In mancanza di chiare indicazioni da parte delle maggiori società scientifiche, la sorveglianza post-operatoria risulta disomogenea sia per le metodiche impiegate sia per l’intervallo che intercorre tra i controlli successivi: da un’analisi del rapporto costo-efficacia è emerso che il migliore schema di sorveglianza, che associa alla maggiore sopravvivenza (di 33 mesi) il minore costo, è la misurazione del CA19-9 ogni 6 mesi [122]. Da una revisione della letteratura è emerso che il dosaggio del CA 19-9 nel postoperatorio ha una sensibilità del 73% (95% CI 66 – 80%) e una specificità dell’83% (95% CI 73-91%) per l’identificazione di recidiva con la capacità di intercettare una potenziale recidiva ancora prima che sia visibile all’imaging [123]. L’adesione a programmi di sorveglianza aumenta la probabilità di porre diagnosi di recidiva quando ancora asintomatica (43% vs 19%; $p = 0.043$), inoltre, quando la diagnosi di recidiva è più precoce i pazienti hanno maggiori probabilità di ricevere una terapia [OR 3.49 (95% CI 1.73 – 7.07); $p < 0.001$]; tutto ciò determina un impatto positivo sulla prognosi che può essere quantificato in un aumento medio dell’OS pari a 9.5 mesi (95% CI 4.1 – 14.8 mesi; $p < 0.001$) rispetto coloro che presentano una ricorrenza sintomatica [124].

Per concludere, le più recenti evidenze confermano il ruolo della sorveglianza post-operatoria e, anzi, ne raccomandano una standardizzazione in vista di suo un utilizzo sistematico; purtroppo permangono ancora dei punti oscuri, come l’assenza di un gold standard diagnostico che permetta una diagnosi accurata, ma soprattutto precoce, della recidiva, quando ancora asintomatica. Nello specifico, quest’ultimo punto è di grande interesse in quanto rappresenta uno dei principali determinati degli outcome di sopravvivenza a seguito di una recrudescenza della malattia.

Le più ampie casistiche pubblicate mostrano un trend in miglioramento con un aumento della OS mediana che è passata da 3.1 mesi a 3.8 mesi; più di tutto è raddoppiata la platea di pazienti candidati a trattamento chirurgico, sia up front che dopo terapia neoadiuvante, e c’è stato anche un aumento del ricorso alla terapia adiuvante: al netto di tutto ciò la sopravvivenza a 3 anni, in coloro che sono stati sottoposti ad intervento resettivo, è

passata dal 16.9% al 25.4%. Infine, anche per coloro che presentano malattia avanzata si sono registrati dati incoraggianti: la proporzione di pazienti che non sono meritevoli di altre terapie se non quelle di supporto è in riduzione (dall'84% al 61%) e di pari passo c'è un aumento del 7% della sopravvivenza ad un anno che raggiunge così il 21% [125].

Si è iniziato a delineare un percorso: la selezione sempre più accurata dei pazienti candidati a resezione e il miglioramento delle terapie oncologiche stanno rendendo possibile il miglioramento degli outcome per una malattia che fino a poco fa lasciava poca speranza a chi ne riceveva la diagnosi. La strada è ancora lunga e serviranno molti anni di ricerca ma l'alto impatto epidemiologico della neoplasia rappresenta sicuramente un potente motore per incentivare gli studi futuri.

2 CAPITOLO 2 – DEFINIZIONE DI PAZIENTE ANZIANO

La longevità è uno dei più ragguardevoli traguardi raggiunti nell'epoca moderna. L'aumento dell'aspettativa di vita alla nascita è il risultato del progresso continuo della società nonché del miglioramento delle condizioni economiche, ma soprattutto è il frutto della promozione della salute: tra gli interventi sanitari di maggiore impatto si collocano, sicuramente, la gestione delle infezioni infantili potenzialmente fatali, la riduzione della mortalità materna e, più recentemente, la riduzione della mortalità nell'anziano [126].

Attualmente si prevede che la maggior parte delle persone possa vivere ben oltre i 60 anni di età: entro il 2030, 1 persona su 6 avrà più di 60 anni per un totale di 1,4 miliardi di ultrasessantenni; tale cifra è destinata a crescere fino a 2,1 miliardi entro il 2050. Nello stesso periodo si stima che la popolazione ultraottantenne triplicherà fino a raggiungere i 426 milioni (dati dell'organizzazione mondiale sanità, OMS) [127], [128].

Nei 28 stati membri della Comunità Europea, all'inizio del 2018, si contavano 101.1 milioni di soggetti con età maggiore o uguale a 65 anni (19.7% della popolazione generale); si stima che nel 2050 la percentuale di soggetti anziani possa raggiungere circa un terzo della popolazione generale (28.5%) (dati EuroSTAT) [129].

Alla data del 1° gennaio 2024, secondo i dati ISTAT, in Italia si contano 14,3 milioni di soggetti anziani, pari al 24.3% della popolazione residente; l'8% della popolazione, invece, ha più di 80 anni [130].

2.1 Definizione di anziano

Secondo una convenzione di ampia diffusione tra le società medico-scientifiche, un soggetto viene definito anziano quando raggiunge un'età anagrafica maggiore o uguale a 65 anni. Le vere origini di questa definizione non sono ben note, ma probabilmente risalgono al diciannovesimo secolo, quando nella Germania di Otto Von Bismark viene introdotto il sistema pensionistico: la riforma stabilì che coloro che avessero raggiunto l'età di 65 anni avrebbero avuto diritto ad una misura contributiva sovvenzionata dallo stato, quella che oggi è nota come pensione di vecchiaia. Da allora, e fino ai primi anni 2000, le società medico-scientifiche hanno accettato con un tacito assenso questa definizione di anziano. Più recentemente le Società di Geriatria si sono mosse affinché ci

fosse un aggiornamento della definizione, divenuta ormai obsoleta, soprattutto alla luce dell'allungamento dell'aspettativa di vita media [131].

Notoriamente l'Italia è considerato uno degli stati con la maggiore longevità: dati ISTAT alla mano, l'aspettativa di vita media alla nascita, nel 2023, è pari a 81.1 anni per gli uomini e di 85.2 anni per le donne [130].

In occasione del 63° Congresso Nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG) è stato annunciato che l'età dell'anzianità è stata posticipata a 75 anni. La proposta è stata motivata, in parte, dall'allungamento dell'aspettativa di vita alla nascita, ma soprattutto dalla constatazione che, anche se la popolazione è anagraficamente più anziana, lo stato di salute generale è migliore di quello registrato in passato: un sessantacinquenne di oggi gode di una forma fisica e cognitiva assimilabile a quella di un cinquantenne di 30 anni fa, mentre per un settantacinquenne le performance sono simili a quelle di un soggetto di 55 anni che è vissuto negli anni '80. Si sono delineate quindi, due categorie di anzianità: si definisce “*terza età*” un'anzianità caratterizzata da buone condizioni di salute, inserimento sociale e disponibilità di risorse; all'estremo opposto, la “*quarta età*” corrisponde ad una condizione di dipendenza da altri associata ad un progressivo decadimento fisico. Usando un criterio più oggettivo, quale l'età anagrafica, si possono delineare 4 fasi dell'anzianità: il “giovane anziano” è colui che ha un'età compresa tra 65 e 74 anni, l'*anziano*, propriamente detto, si identifica con un'età anagrafica di 75-84 anni, con “grande vecchio” ci si riferisce ai soggetti con un'età di 85-99 anni e infine il “centenario” è colui che ha superato i 100 anni di età. Nonostante queste premesse, la soglia-SIGG di 75 anni per la definizione di anziano assume valore locale, in quelle nazioni dove l'aspettativa di vita è ancora bassa questa modifica non avrebbe significato; pertanto, l'OMS considera ancora la soglia di 65 anni come limite inferiore di età per parlare di anziano [132].

Il fenomeno crono-biologico dell'invecchiamento si manifesta nei singoli individui con una grande diversità, legata ad un ampio spettro di capacità e funzioni: questa eterogeneità dipende dall'interazione tra le caratteristiche genetiche e biologiche, dalle disabilità funzionali, dallo stato cognitivo e dallo stato di salute determinato dalle malattie in atto (acute o croniche), oltre che dalle condizioni socioeconomiche e relazionali che caratterizzano il vissuto della persona anziana.

Nell'ambito di un quadro così articolato e multiforme emerge la chiara necessità di registrare, attraverso l'impiego di strumenti clinici, validati nei diversi setting di cura, le molteplici variabili (o dimensioni) che caratterizzano la persona anziana. Per venire incontro a questa pressante richiesta è nata la valutazione multidimensionale (VMD): si tratta di uno strumento essenziale per definire lo stato clinico, le abilità funzionali, le capacità residue, le risorse psicosociali ed i bisogni personali di un soggetto, indipendentemente dalla sua età. I due obiettivi a cui si punta sono lo sviluppo e, successivamente, l'attuazione di un piano di cura e assistenza appropriato e personalizzato [133].

La VMD è definita come “un processo diagnostico multidimensionale e interdisciplinare utile ad identificare le necessità assistenziali e il piano di cura, per migliorare gli esiti di salute della persona anziana fragile. Pertanto, gli obiettivi principali della VMD sono: migliorare l'accuratezza diagnostica e gli esiti di salute (inclusi lo stato funzionale e la qualità di vita); ottimizzare il trattamento medico e l'ambiente di vita; minimizzare l'uso di servizi non necessari; e organizzare un percorso a lungo termine personalizzato, che si cali perfettamente nella quotidianità della persona anziana [134]. Alla luce di queste necessità, nel corso degli ultimi decenni, l'approccio clinico ed assistenziale all'anziano ha mostrato una progressiva evoluzione: l'attenzione si è spostata dal sintomo, alla malattia, alla sindrome, sino all'individuo nella sua articolata globalità [133].

2.2 Fragilità nell'anziano

La fragilità viene definita come una sindrome biologica, complessa e multidimensionale, caratterizzata da una contrazione della riserva funzionale con conseguente riduzione della resistenza agli stress e della capacità adattativa [135].

Il concetto di fragilità è stato sviluppato per spiegare l'enorme eterogeneità nei soggetti adulti-anziani; infatti, nonostante spesso età cronologica e biologica coincidano, in alcuni casi, individui con la stessa età biologica, possono presentare un'ampia variabilità nello spettro dello stato funzionale [136]. Il termine “pre-fragilità” viene usato, a volte, per descrivere pazienti che potrebbero essere a rischio di fragilità. Non è ancora stata conosciuta una definizione esatta ma si tratta di soggetti che spesso non soddisfano appieno tutti i criteri per la diagnosi di fragilità. Anche se è comune pensare alla pre-fragilità come un

fenomeno età-correlato va posta attenzione alla sua corretta identificazione, in quanto può essere presente anche in pazienti più giovani [137].

Raccogliendo dati da studi condotti su larga scala in diverse aree del pianeta, Collard R. *et al* hanno dimostrato che la prevalenza della fragilità è del 10.7% (95%CI 10.5-10.9%; 21 studi; 61500 partecipanti). La prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età ed è maggiore nel sesso femminile [138].

La revisione sistematica della letteratura, con relativa metanalisi, dello studio "European ADVANTAGE Joint Action" hanno evidenziato che la prevalenza complessiva della fragilità nella popolazione generale della Comunità Europea è del 18% (95%CI 15-21%). Dalle sotto-analisi è emerso che questo fenomeno ha una prevalenza del 12% (95%CI 10-15%) tra i soggetti che vivono nel proprio domicilio, che aumenta fino al 45% (95%CI 27-63%) nei pazienti istituzionalizzati [139].

Inoltre, sulla base degli attuali dati demografici, ci si aspetta che il numero dei soggetti anziani fragili continui a crescere fino al punto da definire la fragilità come una priorità emergente in salute pubblica[140].

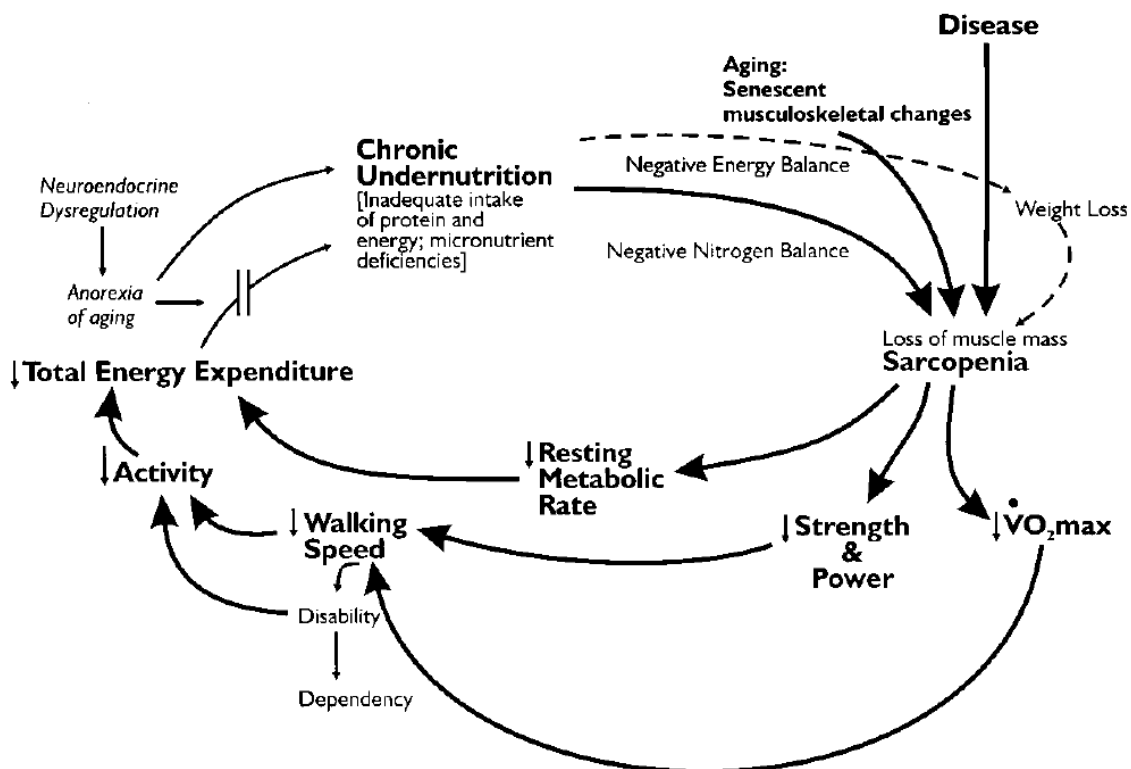


Figura 2.1: Spirale della fragilità ipotizzata, come ampiamente dimostrato, da una stretta relazione tra segni clinici e sintomi cardine della fragilità [135].

Volendone dare una rappresentazione diretta e schematica, la fragilità può essere vista come un circolo vizioso, deleterio, che si autoalimenta, una spirale che trascina il soggetto verso il progressivo declino delle sue riserve funzionali.

Gli elementi cardine rappresentati in figura (riduzione del dispendio energetico, sarcopenia, riduzione della forza, riduzione velocità del cammino e riduzione del metabolismo basale) sono anche gli elementi clinici, segni e sintomi, che vengono ricercati con l'anamnesi, con l'esame obiettivo e con specifici test durante la valutazione multidimensionale geriatrica (CGA, Comprehensive Geriatric Assessment) [135], [141]

2.2.1 Diagnosi di fragilità

Per definire il fenotipo fragile, gli elementi diagnostici che devono essere identificati all'anamnesi, quindi corroborati dall'esame obiettivo, sono: il declino età-correlato della massa corporea magra (sarcopenia [142]), la riduzione della forza, della resistenza e dell'equilibrio (con aumento del rischio di cadute), e la difficoltà nella deambulazione e nelle attività della vita quotidiana. Tutti questi elementi devono essere contemporaneamente presenti affinché si possa parlare di fragilità [135].

Nonostante ci sia un consenso riguardo la definizione teorica, manca ancora una definizione operativa univoca: a conferma di questa osservazione, nel corso degli anni sono stati validati più di 70 strumenti, questionari o test specifici utili all'inquadramento diagnostico della fragilità; alcuni di essi si basano su una singola voce, altri più estensivi arrivano a contare fino a 90 punti. Al di là della completezza, un loro importante elemento di differenziazione è lo scopo per cui sono applicati: alcuni sono ideati per essere usati come un iniziale strumento di screening per la stratificazione del rischio dei pazienti, altri sono stati messi a punto come veri e propri strumenti diagnostici, con lo specifico intento di guidare le strategie di trattamento e possibilmente modificare il percorso terapeutico-assistenziale [137], [141].

Tra tutti gli score disponibili, due di essi hanno le più solide ed ampie basi scientifiche, sia in termini di ricerca e pubblicazioni, sia come applicazione in ambito clinico [141]: questi sono il Frailty Phenotype proposto da Fried *et al* [135] e il Frailty Index (FI) basato sull'accumulo dei deficit proposto da Rockwood *et al* [143].

Il *Frailty Phenotype* si è dimostrato essere un utile strumento per predire outcome sfavorevoli quali l'aumentato rischio di cadute, di ospedalizzazione, di disabilità e di

mortalità. Con questo score la fragilità viene inquadrata come una sindrome clinica nella quale sono presenti almeno 3 tra i seguenti criteri: calo ponderale (4,5 Kg nell'anno precedente), senso di debolezza o assenza di energia riferite dal paziente, debolezza (valutata come forza nella presa con il grip strength test), ridotta velocità del cammino e ridotta attività fisica [135].

Il *Frailty Index* è stato sviluppato, invece, dal Canadian Study of Health and Aging (CSHA). Nello score sono indagati la presenza e la gravità delle comorbidità, l'abilità di svolgere le attività della vita quotidiana (ADL, Activities of Daily Living) e segni fisici e neurologici rilevati tramite l'esame obiettivo, per un totale di 70 punti. Ogni variabile è dicotomizzata, tricotomizzata o mappata nell'intervallo 0-1: il FI viene calcolato attribuendo a ciascun deficit presente un punto, e dividendo la sommatoria dei deficit accumulati per il numero totale di items indagati: si ottiene così una proporzione che permette di definire il soggetto come fragile ($FI \geq 0.25$) o non fragile ($FI < 0.25$) [144], [145]. Il *Modified Frailty Index* (mFI) è la versione semplificata del Frailty Index: è stato costruito da Velanovich V. *et al* confrontando i deficit indagati dal Frailty index del CSHA, con i fattori di rischio preoperatori del National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) dell'American College of Surgeons (ACS): dal raffronto sono emersi 11 items condivisi. Il mFI è stato definito come la proporzione del totale dei deficit identificati nel preoperatorio diviso il totale dei punti valutati nello score. Gli 11 items compresi nel mFI sono: riscontro anamnestico di diabete mellito; stato funzionale non indipendente (necessità di assistenza per l'adempimento delle ADL); riscontro anamnestico di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o polmonite; storia di scompenso cardiaco congestizio; storia di infarto miocardico nei 6 mesi precedenti l'intervento, storia di intervento coronarico percutaneo, intervento cardiocirurgico o storia di angina; ipertensione arteriosa in terapia; vasculopatia periferica o dolore a riposo; compromissione del sensorio o delirium; attacco ischemico transitorio (TIA) o accidente cerebrovascolare; pregresso ictus con persistente deficit motorio, sensoriale o cognitivo [146]. Questo score pare assimilabile, sotto alcuni punti di vista, più ad un punteggio di comorbidità quale il Charlson Comorbidity Index (CCI), ma lavora con una precisione maggiore. D'altro canto, offre semplicità di applicazione e di utilizzo e può essere agevolmente applicato anche in caso di database retrospettivi permettendo di implementare con una certa scioltezza il concetto di fragilità. Con il loro studio

Velanovich V. *et al* hanno dimostrato che l'inquadramento del paziente fragile tramite l'applicazione del mFI permette di predire il tasso complicanze post-operatorie e mortalità a 30 giorni [146]. La capacità predittiva del mFI è stata confermata anche per i pazienti sottoposti ad intervento di pancreaticoduodenectomia: nello studio sono stati arruolati 9968 pazienti con un'età di 65 ± 12 anni; di questi il 6.4% ($n = 637$) presentavano un mFI > 0.27 . All'analisi univariata, punteggi mFI maggiori si associavano ad una maggiore incidenza di complicanze post-operatorie [OR 1.68 (95% CI 1.43-1.97); $p < 0.001$] e ad una maggiore mortalità a 30 giorni dall'intervento [OR 2.45 (95% CI 1.74–3.45); $p < 0.001$]. Dopo l'analisi multivariata, che ha preso in considerazione l'età, il sesso, il punteggio ASA, i livelli di albumina sierica, e il BMI, elevati mFI sono rimasti predittori indipendenti di complicanze post-operatorie [OR 1.544 (95% CI 1.289–1.850); $p < 0.0001$] e di mortalità a 30 giorni [OR 1.536 (95% CI 1.049–2.248); $p = 0.027$] [147]. L'American College of Surgeons e l'American Geriatrics Society raccomandano che la valutazione della fragilità sia introdotta nelle valutazioni preoperatorie in modo da predire il rischio di prognosi sfavorevole dopo la chirurgia [148].

A conclusione di questa breve trattazione appare chiaro che, nell'inquadramento generale del paziente che dovrà sottoporsi a complesse procedure di chirurgia addominale, la valutazione della fragilità è un elemento imprescindibile dello studio peri-operatorio. Se l'età anagrafica è un importante determinante del rischio peri-operatorio, l'età biologica è critica nel definire i possibili esiti post-operatori. La fragilità si è dimostrata essere un efficace predittore degli esiti sia a breve che a lungo termine. Maggiore è il grado di fragilità riscontrato peggiore sarà la prognosi: i dati disponibili confermano una più alta incidenza di mortalità e failure to rescue (definita come il numero di pazienti deceduti per le complicanze post-operatorie fratto il totale di pazienti che hanno sviluppato complicanze), oltre che una maggiore incidenza di complicanze [142], [149].

2.3 Cenni di oncologia geriatrica

La cancerogenesi è un processo tempo-dipendente, infatti, l'età è un noto fattore di rischio non modificabile per lo sviluppo della patologia tumorale. Con l'invecchiamento gli stessi organi e tessuti diventano più vulnerabili all'azione degli agenti cancerogeni; l'infiammazione cronica e l'immuno-senescenza potrebbero favorire ulteriormente i processi di cancerogenesi [150].

Nella popolazione anziana, il tasso di incidenza standardizzato per età (Age Standardized Ratio, ASR) della patologia neoplastica è 1267 casi su 100'000 abitanti; in Europa l'ASR è pari a 1807.1 casi su 100'000 abitanti.

Tra i tumori con la maggiore incidenza nella popolazione anziana, uno dei più frequenti è il tumore del pancreas: questa neoplasia non figura nemmeno tra le prime quindici per incidenza nella popolazione under 55, ma rappresenta il nono tumore per incidenza nella popolazione di età maggiore a 65 anni (ASR 40.6 per 100'000 abitanti) dove è al settimo posto per mortalità (ASR 38.4 per 100'000 abitanti). I dati della popolazione over 65 residente in Europa restituiscono una situazione ancora più drammatica: il tumore del pancreas è il settimo per incidenza (ASR 64.4 per 100'000 abitanti) e il quinto per mortalità (ASR 62.2 per 100'000). Alla luce di questi dati, considerando che la popolazione sta invecchiando sempre più, è verosimile che nei prossimi anni il paziente anziano sarà il prototipo di paziente con tumore del pancreas [2].

Il trattamento della patologia neoplastica che affligge l'anziano rappresenta una importante sfida in primis per via dell'alto numero di pazienti bisognosi di terapia, in secondo luogo per tutti i cambiamenti età-correlati, le comorbidità e la mancanza di linee guida e di studi clinici dedicati a questa popolazione.

Dopo una diagnosi di tumore, si dà spesso il via ad un lungo percorso terapeutico durante il quale dovranno essere affrontate molte decisioni: ognuna di esse sarà ponderata sulla base dello stadio di malattia; questo criterio, sebbene abbia un importante peso specifico, non è il solo, anzi, un altro fattore chiave è rappresentato dalla attenta selezione dei pazienti. A questo scopo, in oncologia medica sono largamente diffuse le scale per la valutazione del performance status dei pazienti (eg Karnofsky performance score, KPS; Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG): sebbene queste scale siano ottime per il paziente adulto, nell'anziano perdono di sensibilità in quanto non prendono in considerazione informazioni rilevanti come le comorbidità [86]. Per mirare le decisioni terapeutiche, e seguire un trattamento personalizzato, uno dei cardini della presa in carico del paziente oncologico geriatrico dovrebbe essere la collaborazione tra gli specialisti oncologi e i geriatri che trova la sua massima espressione nella valutazione multidimensionale (VMD): stabilire la funzione residua dei singoli organi e il suo impatto sull'individuo è fondamentale per proporre una terapia personalizzata, con la migliore

combinazione di chirurgia, terapia medica e radioterapia, limitando le complicanze nel postoperatorio o gli effetti collaterali e le tossicità della chemioterapia [151], [152].

Nel paziente anziano non è infrequente avere manifestazioni di malattia atipiche e la patologia neoplastica non fa eccezione: il dolore osseo potrebbe essere facilmente scambiato per una riacutizzazione di osteoartrite; sintomi neurologici da compressione tumorale a livello del sistema nervoso centrale potrebbero essere confusi con demenza; le modifiche dell'alvo potrebbero essere attribuite ad un rallentato transito intestinale. Con un quadro clinico così complesso ed articolato è facile che ci sia un ritardo diagnostico [152].

La chirurgia rappresenta l'unica opzione terapeutica potenzialmente curativa, ma al momento della diagnosi solo il 15-20% dei pazienti presenta una malattia resecabile. La maggior parte dei pazienti giunge all'attenzione del medico con una malattia localmente avanzata, non resecabile in prima istanza. Pertanto, in coloro che sono considerati fit, si procede con la chemioterapia neoadiuvante: l'introduzione della terapia a base di FOLFIRINOX (5-Fluorouracile, oxaliplatino e irinotecano) e la combinazione di gemcitabina+nab-paclitaxel hanno dimostrato una più lunga sopravvivenza (Overall Survival, OS) rispetto al precedente standard terapeutico (gemcitabina in monoterapia). Nonostante nel corso dei trial clinici che hanno portato alla loro approvazione non fossero menzionate limitazioni alla somministrazione sulla base dell'età, questi due regimi sono principalmente proposti a pazienti relativamente giovani, di circa 60 anni [151], [152]. Attualmente la popolazione anziana è ampiamente sottorappresentata nei trial clinici a causa degli stringenti criteri di inclusione e di esclusione: ci si sta muovendo in questa direzione, cercando di esplorare i potenziali benefici della chemioterapia anche nella popolazione over 70 [153]. Questi ulteriori trials clinici sono necessari in quanto le informazioni sulla farmacocinetica e farmacodinamica nell'anziano non sempre possono essere estrapolate dai dati prodotti dallo studio nella popolazione giovane-adulta. Con l'invecchiamento sono stati documentati una riduzione dell'assorbimento dei principi attivi, una riduzione del metabolismo, un aumento del volume di distribuzione dei farmaci liposolubili e una riduzione di quello dei farmaci idrosolubili, e una riduzione dell'escrezione per l'alterata funzione renale o epatica con conseguenti accumulo di metaboliti e comparsa di effetti tossici [86].

Come già accennato, nell'anziano coesistono e si sovrappongono più patologie: le comorbidità non solo possono portare a manifestazioni cliniche inaspettate o ridurre il performance status del paziente, ma spesso richiedono l'assunzione di più farmaci. La poli-farmacoterapia, definita come l'assunzione giornaliera regolare di 5 o più farmaci, spesso embriata con l'uso di farmaci da banco al bisogno, rende ancora più complessa la somministrazione della chemioterapia: al momento della diagnosi di cancro si rende necessaria una revisione critica della terapia domiciliare del paziente. Questo trova giustificazione sia nel limitare le interazioni farmacologiche ma anche perché i cambiamenti nell'aspettativa di vita potrebbero non giustificare più la somministrazione dei farmaci usati come prevenzione primaria o più spesso secondaria [86], [152], [154]. Affinché si possa andare verso un progressivo miglioramento della prognosi anche negli anziani, è cruciale un'attenta selezione dei pazienti e, per coloro che sono candidati a terapia chirurgica, un'ottimizzazione delle cure peri-operatorie. Il trattamento dei tumori del pancreas richiede un approccio ben equilibrato: da un lato, ai pazienti non deve essere negato l'accesso allo standard terapeutico solo sulla base dell'età anagrafica; d'altro canto, bisogna sempre valutare i potenziali benefici e i possibili rischi di ogni singola proposta terapeutica in modo che i primi possano sempre prevalere sui secondi [155].

3 CAPITOLO 3 - TEXTBOOK OUTCOME COME MISURA DI QUALITÀ NELLA CHIRURGIA PANCREATICA

In ambito sanitario si sta verificando una graduale transizione degli obiettivi, con uno spostamento dal numero di prestazioni erogate al valore effettivo delle cure prestate. Con "valore" si fa riferimento ai risultati clinici raggiunti considerando i costi sostenuti. Questo approccio mira a garantire che l'investimento in servizi sanitari si traduca in benefici tangibili per i pazienti, ottimizzando l'uso delle risorse disponibili. Si tratta, purtroppo, di un progresso lento ed incerto e ciò dipende solo in parte dalla scarsa diffusione della misurazione degli outcome: tra questi l'unico largamente usato è il dato relativo alla sopravvivenza. Perdi più, l'uso della mortalità come misura di qualità restituisce risultati non completamente attendibili: infatti, per molte condizioni mediche, la morte è fortunatamente un esito poco frequente e la sua quantificazione non è sufficiente per distinguere i centri di eccellenza da quelli minori.

L'esperienza maturata in altri campi suggerisce che una misurazione sistematica degli esiti è una *sine qua non* per il miglioramento della qualità. Se si volesse sbloccare il potenziale dell'assistenza sanitaria basata sulla qualità, la misurazione degli esiti dovrebbe subire un'impennata così da diventare il motore di questo nuovo modello di assistenza sanitaria. Questo significa che si dovrebbero registrare una serie di parametri di minima, ritenuti indispensabili, per ogni condizione medica di interesse – usando metodi ben codificati per la raccolta dati – da standardizzare su scala nazionale e mondiale [156].

A tal proposito, la revisione clinica (*audit* clinico) e il continuo miglioramento della qualità delle cure stanno assumendo sempre maggiore rilevanza anche in ambito chirurgico. Tra tutti gli indicatori disponibili, solo quelli di rilevanza clinica e al tempo stesso di facile comprensione ed utilizzo possono aspirare a raggiungere un'ampia diffusione [157]. Gli indicatori di qualità tradizionalmente usati in chirurgia derivano spesso dai dati degli outcome mediamente raggiunti in ampie coorti di pazienti, scarsamente selezionati ed eterogenei sotto molteplici punti di vista [158]. Per cercare di superare questi inconvenienti è stato introdotto, mutuandolo dall'ambito economico, il concetto di *benchmarking* (dall'inglese punto di riferimento): secondo questo concetto il

punto di riferimento, il risultato da raggiungere, viene stabilito in base ai migliori risultati ottenuti in quel ramo. Tornando alla medicina, in particolare alla chirurgia, l'idea sarebbe, pertanto, quella di identificare degli outcome procedura-specifici da usare come riferimento per andare, poi, ad introdurre le innovazioni e le modifiche necessarie al raggiungimento dell'obiettivo stesso; si tratta di un approccio diametralmente opposto a quello usato finora, dove si definiscono a priori degli standard minimi per ogni intervento e si punta a soddisfare questi requisiti [159], [160].

Sulla scia di una richiesta sempre più pressante, in Europa e negli Stati Uniti sono nati molti registri chirurgici prospettici utili a raggiungere questo ambizioso obiettivo. Nel panorama italiano, dal 2019 è attivo il registro Italian Group of Minimally Invasive Pancreatic Surgery (IGoMIPS), nato con il patrocinio dell'Associazione Italiana Studio Pancreas (AISP), dell'Associazione Italiana Chirurgia Epato-Bilio-Pancreatica (AICEP) e della Società Italiana di Chirurgia Endoscopica (SICE). I dati raccolti afferiranno anche all'interno del registro European Minimally Invasive Pancreatic Surgery (E-MIPS)[161]. Altro importante punto di riferimento per la chirurgia pancreaticca, dal 2017, è il Dutch Pancreatic Cancer Audit (DPCA) del Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG), un registro nazionale che tutti i centri di chirurgia pancreaticca olandesi sono a tenuti a redigere al fine di monitorare gli outcome chirurgici [162]. Dopo i primi 6 anni di audit, i risultati ottenuti sono molto incoraggianti: nei pazienti sottoposti a pancreaticoduodenectomia (PD), il Failure To Rescue (FTR) è passato dal 13% al 7.4% [odds ratio (OR) 0.64, 95% confidence interval (CI) 0.50-0.80, $p < 0.001$]; la mortalità intraospedaliera è diminuita dal 4.1% al 2.4% [OR 0.68, (95% CI 0.54-0.86); $p = 0.001$] nonostante vengano operati sempre più pazienti con un'età superiore a 75 anni (18% - 22%, $p < 0.001$) [163].

3.1 Definizione di textbook outcome

Come dimostrato dal DPCA, la revisione clinica e il monitoraggio degli outcome hanno degli effetti estremamente positivi sul decorso post-operatorio dei pazienti, sia per la riduzione delle complicanze, sia in termini di prognosi quoad vitam.

Il monitoraggio e il raffronto tra indici di qualità relativi ad una specifica procedura, come le resezioni pancreaticche, richiede un consenso ampio, spesso difficilmente raggiungibile [164]. Sebbene le differenti misure di outcome siano generalmente correlate tra loro, una

singola misura composita, basata su una serie di parametri valutabili a breve termine, potrebbe restituire una migliore, e potenzialmente più veritiera, valutazione della qualità piuttosto che l'uso di singoli indicatori come la mortalità, la morbilità o il tasso di ricoveri [165], [166].

Il Textbook Outcome (TO) è una misura composita che racchiude in sé il migliore outcome chirurgico auspicabile relativamente all'intero periodo peri-operatorio; il TO è raggiunto quando tutti i criteri che lo compongono, stabiliti a priori, sono soddisfatti secondo un principio "tutto o nulla". I parametri che vanno a comporre il TO sono ovviamente procedura specifici: attualmente sono stati definiti e validati i TO per differenti campi di applicazione (chirurgia degli aneurismi dell'aorta addominale, chirurgia esofago-gastrica, e coloretale) inclusa la chirurgia epatobiliopancreatica (Hepatopancreatic and biliary surgery, HPB surgery) [167], [168].

Il TO per la chirurgia pancreaticca è stato validato nel 2020 grazie al lavoro di van Roessel *et al.* Un totale di 24 esperti, provenienti da 21 differenti istituzioni distribuite in 10 nazioni e 4 continenti, rispondendo ad un sondaggio, ha identificato, con un tasso di accordo per ogni item > 80%, l'assenza di 6 complicanze (tra le 17 proposte) quale requisito indispensabile per il raggiungimento del migliore outcome chirurgico auspicabile. Si è definito, quindi, il TO come l'assenza di fistola pancreatica post-operatoria (POPF), fistola biliare post-operatoria (POBF), emorragia post-pancreasectomia (PPH) [tutte di grado B o C secondo la definizione International Study Group Pancreatic Surgery (ISGPS) o International Study Group Liver Surgery (ISGLS)] [169], [170], [171], di complicanze severe (Clavien-Dindo \geq III) [117], di re-ricovero entro 30 giorni dalla dimissione e di mortalità intra-ospedaliera o a 30 giorni.

Nel medesimo studio di cui sopra, grazie ai dati provenienti dal registro nazionale del DPCA, all'analisi uni e multivariata, sono stati identificati i fattori predittivi per il raggiungimento del TO. Su un totale di 3341 pazienti, 2633 (78.8%) sono stati sottoposti a PD e di questi 1536 (58.3%) hanno raggiunto il TO; il parametro che è stato soddisfatto meno frequentemente è stato "assenza di complicanze \geq III secondo Clavien-Dindo" (30.4%). Tra le caratteristiche al basale, i pazienti sottoposti a PD che hanno raggiunto il TO, presentavano ASA score più bassi ($p = 0.006$) e un dotto pancreatico dilatato, > 3mm ($p < 0.001$) rispetto a coloro che non hanno raggiunto il TO. All'analisi multivariata solo un punteggio ASA > 3 si è dimostrato essere un fattore di rischio per il mancato

raggiungimento del TO [OR 0.62 (95% CI 0.46 – 0.83); $p < 0.001$], mentre un dotto pancreatico dilatato ($> 3\text{mm}$) e l'istotipo adenocarcinoma sono stati associati con un maggiore raggiungimento del TO [OR 2.22 (95% CI 2.05 – 3.57) e OR 1.36 (95% CI 1.20 – 1.63), rispettivamente] [167].

Dopo 6 anni, nel 2023, sempre grazie ai dati raccolti dal DPGA i tassi relativi al raggiungimento del TO (57-55%; $p = 0.283$) e l'incidenza delle complicanze maggiori (31%-33%, $P = 0.207$) si sono mantenuti stabili nel corso dei tre intervalli biennali analizzati (2014-2015; 2016-2017; 2018-2019) [163].

Segue una trattazione più dettagliata di 4 dei 6 punti che compongono il TO per la chirurgia pancreaticata.

3.1.1 Fistola pancreatica post-operatoria

La prima definizione universalmente accettata di Fistola pancreatica post-operatoria (Post-Operative Pancreatic Fistula, POPF) è stata coniata nel 2005 da l'International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF). Fino ad allora il confronto dei risultati prodotti dagli studi clinici era pressoché impossibile viste le molteplici definizioni diffuse nella pratica clinica [172]. Secondo la definizione dell'ISGPF, aggiornata nel 2016, si definisce POPF una anomala comunicazione tra l'epitelio duttale pancreatico e qualunque altra superficie epiteliale, correlata ad una concentrazione di amilasi nel liquido drenaggio, indipendentemente dal suo volume, 3 volte oltre il limite superiore del range di normalità; la presenza della fistola si associa con decorso clinico rilevante o ad una condizione clinica ascrivibile direttamente alla presenza della fistola stessa. La POPF sviluppa come conseguenza di un fallimento nel processo di guarigione dell'anastomosi pancreatico-digiunale o come perdita di succo pancreatico dal parenchima del moncone residuo, anche se non in rapporto con l'anastomosi [169], [172].

Si tratta della complicanza procedura specifica successiva a PD di più frequente riscontro, nonostante i notevoli miglioramenti della tecnica e l'aumento dell'expertise nei centri ad alto volume. I dati de *l'Evidence Map of Pancreatic Surgery*, provenienti da 76 studi controllati randomizzati, mostrano che l'incidenza della POPF, intendendo solo quelle di grado B o C, ovvero clinicamente rilevanti, si attesta al 15% (99% CI 0.12-0.18) [173].

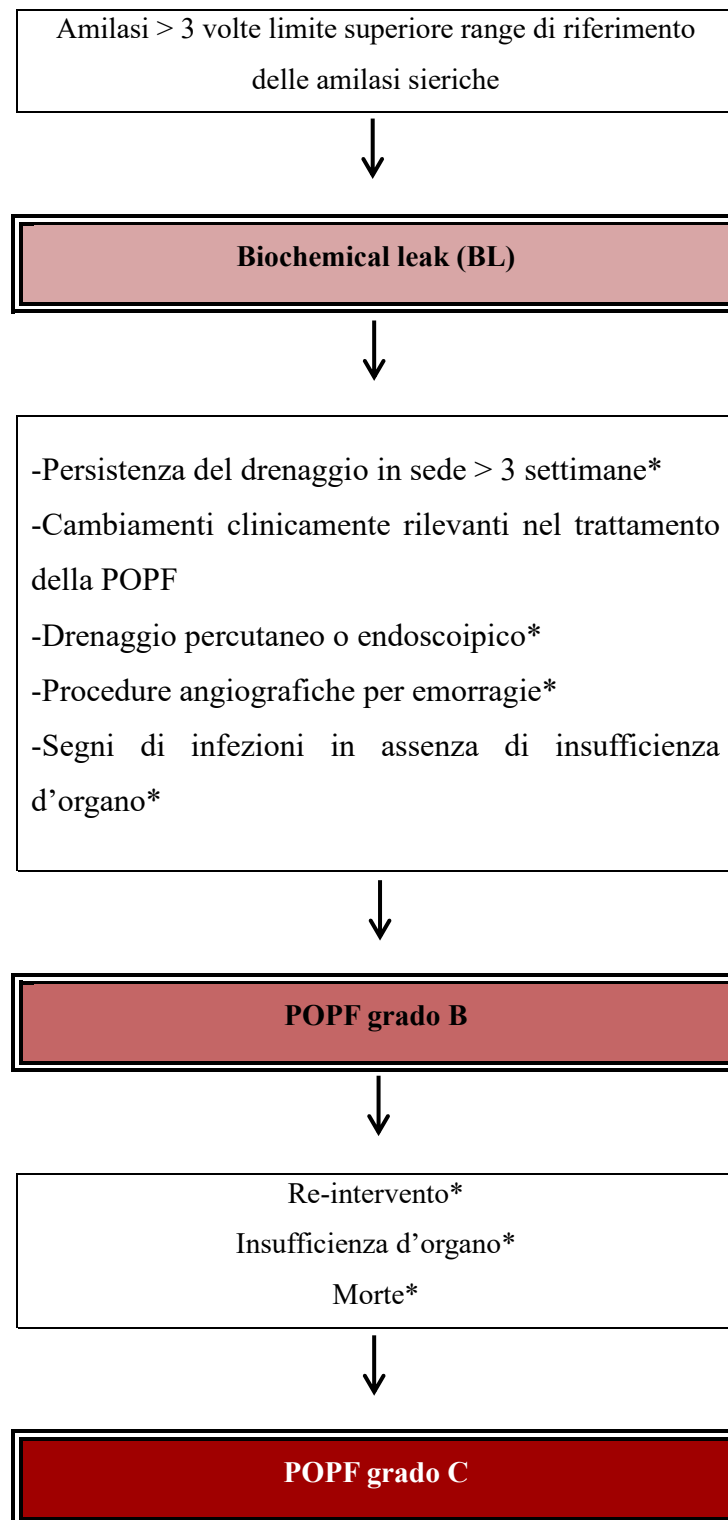
Secondo la precedente classificazione proposta dall'ISGPF, la POPF veniva stratificata su 3 livelli: grado A, grado B e grado C, con una gravità crescente dal grado A al C [172]. Alla luce dell'attuale definizione, quella che dal 2005 era stata definita come POPF di

grado A, ora è più correttamente inquadrata come biochemical leak in quanto si presenta solamente come un aumento della concentrazione delle amilasi nel liquido di drenaggio ma senza alcuna implicazione clinica e nessuna deviazione del normale decorso postoperatorio. Sono rimaste, invece, sostanzialmente invariate, anche se con criteri più stringenti, le definizioni di POPF di grado B e grado C [169].

Si definisce POPF di grado B una “vera” fistola, diagnosticata come aumento della concentrazione delle amilasi nel liquido di drenaggio, associata ad una condizione di rilevanza clinica. Questa complicanza implica una deviazione dal decorso postoperatorio modale con necessità di diversi interventi terapeutici, che possono spaziare da una prolungata permanenza in sede dei drenaggi precedentemente posizionati (>3 settimane/21 giorni dall'intervento), fino al posizionamento di un nuovo drenaggio (endoscopico o percutaneo) per decomprimere una raccolta fluida/sovralfuida intraddominale. Parimenti si considera POPF di grado B lo sviluppo di una emorragia o di uno pseudo-aneurisma, che necessitano di emotrasfusioni e/o angiografia, quali conseguenze dell'azione erosiva dei succhi pancreatici sulle pareti vasali. L'associazione con segni di infezione lieve (leucocitosi e/o febbre) non è infrequente: per il loro controllo è spesso sufficiente la somministrazione di antibiotici. Inoltre, per tenere a riposo l'attività secretiva del moncone pancreatico, si passa ad una nutrizione parenterale totale associata, in alcuni casi, ad antisecretivi quali gli analoghi della somatostatina [169].

La POPF di grado C si definisce come una fistola pancreatica che conduce a insufficienza d'organo, sia essa a carico di un singolo organo o multiorgano, oppure determinante instabilità clinica per la quale è necessario il re-intervento (la cui mortalità può essere superiore al 35% [174]). Si tratta di una condizione che richiede spesso il ricovero in unità di terapia intensiva e che prolunga la degenza per via di tutte le complicanze relate allo sviluppo della fistola. Per completezza, si sottolinea che l'insufficienza d'organo viene definita come necessità di re-intubazione, emodialisi e/o uso di agenti inotropi per > 24h per la correzione, rispettivamente, dell'insufficienza respiratoria, renale e cardiaca [169].

Figura 3.1: flowchart per la definizione di Biochemical Leak (BL) e di Fistola Pancreatica Post-operatoria (POPF); tradotto da Bassi et al, 2017 [169]



*Trattamento/evento correlato alla POPF

3.1.2 Leak biliare

La perdita di bile trans-anastomotica (bile leak o post-operative bile fistula, POBF) è una complicanza potenzialmente severa con un importante impatto sul decorso post-operatorio a seguito di resezioni chirurgiche per varie patologie epatobiliari e pancreatiche. Parimenti a quanto si è verificato per la POPF, con l'aumentare delle pubblicazioni sull'argomento si è resa necessaria un'uniformazione della terminologia, motivo per cui nel 2011 l'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) ha riunito un panel di esperti per raggiungere questo obiettivo.

Per leak biliare si intende la presenza di un fluido con un aumentata concentrazione di bilirubina, nel liquido del drenaggio addominale o nel liquido intraddominale, che compare in terza giornata post-operatoria o nei giorni successivi, oppure la necessità di drenare sotto guida radiografica una raccolta biliare, o la re-laparotomia per peritonite biliare. L'aumento della bilirubina nel drenaggio è definito come una quantità di bilirubina 3 volte superiore la sua concentrazione sierica, misurata nello stesso momento. La definizione riportata si applica sia alle resezioni epatiche che agli interventi di chirurgia pancreatiche; infatti, la perdita di bile può originare sia dalla trancia di resezione epatica, sia da una lesione iatrogena ai dotti biliari, ma anche dall'anastomosi bilio-digestiva [171].

Il leak biliare è, per incidenza, la seconda complicanza anastomosi-associata a seguito di PD (preceduta dalla POPF e seguita dalla deiscenza dell'anastomosi gastro-digiunale): la sua frequenza differisce leggermente tra i diversi centri ma è costantemente più bassa rispetto la POPF. Secondo le più ampie casistiche l'incidenza del leak biliare oscilla tra l'1% e il 3% [175], [176].

Un'interessante osservazione ha permesso di evidenziare come vi sia una stretta associazione tra POPF e POBF. L'instaurarsi della deiscenza di un'anastomosi influenza lo sviluppo dell'altra: gli enzimi proteolitici, contenuti ad alte concentrazioni nel succo pancreatico, possono ledere la continuità della anastomosi bilio-digestiva; a sua volta il leak biliare conduce allo sviluppo di peritonite biliare e ulteriore infiammazione che impatta negativamente sulla cicatrizzazione dell'anastomosi pancreatico-digiunale. Pertanto, la coesistenza delle due fistole, pancreatiche e biliare, comporta un'impennata nell'incidenza delle complicanze maggiori e della mortalità a queste associate [177].

Il leak biliare viene classificato su 3 livelli, dal grado A al grado C con una gravità progressivamente crescente, sulla base dei risvolti clinici e della intensità delle cure richieste per il trattamento della fistola stessa.

Il leak biliare grado A è una complicanza con un impatto nullo o minimo sul decorso postoperatorio del paziente, senza necessità di modifiche nella terapia già programmata. È una condizione autolimitante, infatti, risolve nell'arco di alcuni giorni, durante i quali si assiste ad una diminuzione del volume e della bilirubinemia del liquido nel drenaggio. Le condizioni cliniche del paziente si mantengono stabili e la bile fuoriuscita viene drenata efficacemente dal drenaggio addominale che viene lasciato in sede, comunque, meno di una settimana. All'imaging addominale possono essere presenti delle raccolte biliari peri-epatiche non sintomatiche.

Se il drenaggio addominale viene lasciato in sede per più di una settimana, per definizione, si passa da leak biliare di grado A al grado B. Al di là di questo caso specifico, il leak biliare di grado B è definito come una perdita biliare trans-anastomotica che impone un cambiamento nella terapia ma pur sempre gestibile senza ricorrere ad una re-laparotomia. Il quadro clinico è moderatamente compromesso con segni suggestivi di un'infezione quali febbre o fastidio/dolore addominale. Sebbene i drenaggi posizionati durante l'intervento vengano spesso lasciati in sede, non sempre riescono a drenare completamente la raccolta peri-epatica o peri-anastomotica: a tal proposito, gli esami radiologici aggiuntivi sono utili per mostrare la sede esatta della raccolta e possono essere usati come guida per il posizionamento di ulteriori drenaggi (colangio-drenaggio transepatico percutaneo, PTC) che vuotano completamente la raccolta; contestualmente si somministra una terapia antibiotica. Un'ulteriore procedura che può rendersi necessaria è il posizionamento, per via endoscopica tramite colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) di una protesi biliare al fine di proteggere l'anastomosi o per coprire una soluzione di continuo nella parete del dotto biliare.

Si parla di leak biliare di grado C quando per il controllo della perdita di bile trans-anastomotica è necessaria una re-laparotomia per chiudere il tramite fistoloso con punti di sutura, lavare la cavità peritoneale e ricostruire l'anastomosi bilio-enterica; in fase di chiusura dell'intervento si posizionano nuovamente i drenaggi addominali. I pazienti che incorrono in questa complicanza si presentano con un quadro clinico gravemente compromesso, con dolore addominale severo fino ad una vera e propria peritonite biliare.

Il quadro può ulteriormente precipitare quando si sovrappone l'insufficienza di uno o più organi. Dalla descrizione appare chiaro che si tratta di una condizione che mette a rischio la vita del paziente e che richiede il ricovero in unità di terapia intensiva; la degenza post-operatoria avrà una durata prolungata e il paziente sarà a rischio di ulteriori complicanze come l'infezione della ferita [171].

Nonostante i notevoli progressi nel campo della chirurgia epatica e pancreatica, il leak biliare rimane una fonte di preoccupazioni per via del suo impatto sul decorso postoperatorio e sulla prognosi. Come precedentemente accennato, il leak biliare, oltre che essere una condizione che mette a rischio la vita del paziente, porta con sé ulteriori complicanze come la fistola pancreatica, le infezioni di ferita o la sepsi [176]. Inoltre, per quanto riguarda la mortalità, a fronte di una bassa incidenza (1%-3%), si confermano dei dati preoccupanti: la mortalità a 90 giorni è del 17%, notevolmente maggiore rispetto a quella osservata a seguito fistola pancreatica, che è del 5% ($p = 0.001$). La compresenza di POPF e leak biliare comporta un notevole aumento della mortalità che schizza al 32% ($p = 0.0001$) [178].

3.1.3 Emorragia post-pancreasectomia

L'emorragia post-pancreasectomia (PPH) è una delle complicanze meno frequenti, ma più gravi, che fanno seguito agli interventi di chirurgia pancreatica. Fino all'introduzione della definizione, coniata dall'International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS), i dati sull'incidenza erano frammentari e di difficile confronto [170]. Dai dati disponibili in letteratura, l'incidenza della PPH varia tra i centri ed è compresa tra il 3% e il 9% con un tasso di mortalità associata pari al 40%, persino nei centri a più alto volume [179].

La PPH viene inquadrata e definita in base a 3 parametri: tempo di insorgenza (precoce e tardiva), localizzazione (intra- ed extraluminale) e gravità (forma lieve e severa). La PPH precoce è definita come la comparsa di sanguinamenti entro 24 ore dall'intervento chirurgico, nella maggior parte dei casi secondari ad un fallimento tecnico dell'emostasi intraoperatoria o dovuti a coagulopatia. Nei casi severi l'emorragia può essere gestita con una tempestiva re-laparotomia esplorativa volta ad individuare la fonte del sanguinamento. La PPH tardiva compare oltre 24 ore dopo l'intervento come conseguenza della comparsa di altre complicanze, con un ritardo di giorni o settimane, anche dopo la dimissione. [113], [170]. La sua patogenesi è piuttosto articolata, infatti tra le possibili cause si annoverano il trauma chirurgico (scheletrizzazione vascolare durante

la linfadenectomia), l'erosione vascolare (più frequentemente dell'arteria epatica o del moncone dell'arteria gastroduodenale) secondaria allo sviluppo di una fistola pancreatica oppure dovuta alla formazione di un ascesso intraddominale, e lo sviluppo di uno pseudoaneurisma o di ulcerazioni intraluminali; infine, un'altra possibile causa va ricercata nell'azione erosiva dei drenaggi che potrebbero decubitare sui vasi arteriosi. La gestione di tali sanguinamenti può essere molto complessa, infatti le anastomosi o le briglie aderenziali possono ostacolare la visione diretta; un ulteriore elemento di complessità, al di là della difficoltà tecnica della re-laparotomia, è rappresentato dalla presenza di complicanze intercorrenti. Per tali motivazioni la prima linea terapeutica prevede che, nei pazienti emodinamicamente stabili, si opti per procedure interventistiche (angiografia o endoscopia in base alla localizzazione, se intraluminale o extraluminale), riservando la terapia chirurgica solo ai pazienti con instabilità emodinamica, o in caso di complicanze settiche [113], [179].

In base alla localizzazione si distinguono l'emorragia intraluminale e quella extraluminale: l'emorragia intraluminale è definita dalla presenza di sangue, proveniente da l'anastomosi gastro-digiunale, anastomosi pancreatico-digiunale, ulcera da stress o pseudoaneurisma, nel lume intestinale; quando il sangue si riversa nel cavo peritoneale si parla di emorragia extraluminale: questa può originare da vasi venosi o arteriosi, dall'area di resezione, dalle linee di sutura delle anastomosi o da pseudoaneurismi.

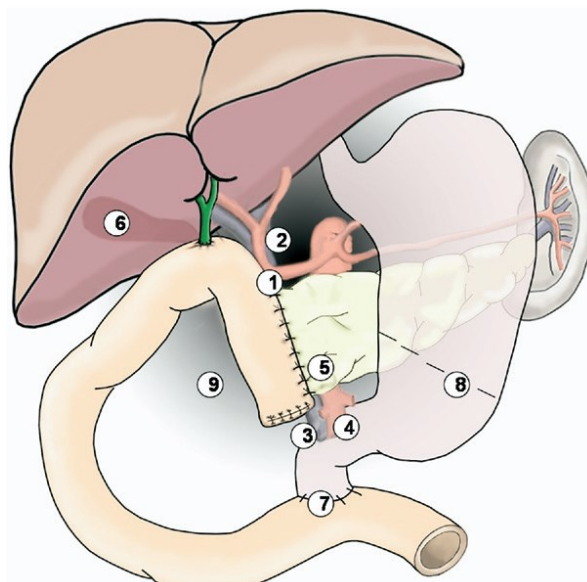


Figura 3.2: alcune delle potenziali zone fonti di sanguinamento a seguito di pancreatoduodenectomia. 1. Moncone dell'arteria gastro-duodenale; 2. Tributarie della vena porta e rami dell'arteria epatica; 3. Tributarie della vena mesenterica superiore; 4. Rami dell'arteria mesenterica superiore; 5. Trancia di resezione pancreatica; 6. Letto della colecisti; 7. Anastomosi duodeno-digiunale dopo PD pylorus-preserving; 8. Anastomosi gastro-digiunale a seguito di PD classica; 9. Retroperitoneo [170].

Tra tutte le classificazioni, quella che ha il maggiore impatto sulle decisioni terapeutiche divide la PPH in forme lievi e severe basandosi sulla sua gravità. La PPH lieve corrisponde ad un sanguinamento di modesta entità, diagnosticato per la presenza di sangue nei drenaggi addominali, nel sondino nasogastrico o per l'evidenza di raccolte all'ecografia addominale; agli esami ematochimici è frequente il riscontro di una riduzione dell'emoglobina sierica non superiore a 3g/dL. Si tratta di una condizione che, nonostante non abbia particolari implicazioni cliniche, può richiedere la somministrazione di liquidi per il riempimento volemico o l'infusione di massimo 3 unità di emazie. L'angiografia o la re-laparotomia non sono richieste per il controllo del sanguinamento. Quando il sanguinamento è cospicuo (perdita di più di 3g/dL di emoglobina), o ci sono segni clinici preoccupanti quali tachicardia, ipotensione, oliguria o shock ipovolemico, con necessità di infondere più di 3 unità di emazie si parla di PPH severa. In questi casi gli approcci terapeutici di scelta passano per l'angiografia con successiva embolizzazione del vaso sanguinante o la re-laparotomia che viene comunque lasciata come ultima spiaggia.

Per riassumere i differenti parametri che caratterizzano l'emorragia post-pancreasectomia e stabilire una classificazione basata sulla clinica, è stata proposta una suddivisione in 3 classi di gravità, dalla A alla C con prognosi progressivamente peggiore. La PPH di grado A corrisponde ad una emorragia precoce, intra- o extraluminale, di lieve entità, quindi senza manifestazioni cliniche, che non comporta modifiche terapeutiche. L'emorragia è inquadrata come grado B quando è precoce ma severa o quando tardiva ma di lieve entità (questo evento potrebbe essere un sanguinamento sentinella che prelude ad un'emorragia massiva e per tale ragione viene classificato come grado B [180]). Il paziente presenta spesso sintomi ma non è in pericolo di vita; la diagnosi viene formulata sulla base dell'emocromo e corredata dai reperti ecografici (raccolta intraddominale), TC e angiografici. Per la sua gestione è sufficiente la somministrazione di liquidi e/o unità di emazie; in caso di sanguinamento intraluminale (testimoniato da melena, ematemesi o sangue nel sondino nasogastrico) si ricorre all'endoscopia, alternativamente si procede alla embolizzazione del vaso sanguinante, o alla re-laparotomia in caso di emorragie precoci. Nel grado C sono compresi tutti i sanguinamenti tardivi che mettono a rischio la vita del paziente. La fonte del sanguinamento viene individuata con l'angiografia o con la TC, quindi, si procede all'embolizzazione oppure alla re-laparotomia; data la gravità

del quadro clinico si rende spesso necessario il ricovero in unità di terapia intensiva per il monitoraggio dei parametri vitali [170].

3.1.4 Complicanze severe

Lo sviluppo di complicanze severe (Clavien-Dindo \geq grado III) è il principale determinante del mancato raggiungimento del Textbook Outcome in chirurgia pancreatica [167]. Per decenni le complicanze sono state considerate degli eventi che preannunciavano una prognosi infausta, accompagnata a tassi di mortalità che negli anni '70 arrivavano a sfiorare il 10% [114]. Più recentemente, nei centri ad alto volume dove operano chirurghi con elevata esperienza, la mortalità a seguito di PD è scesa al di sotto del 4% [95], [96], tanto che le indicazioni alla chirurgia pancreatica sono state notevolmente ampliate. Nonostante i progressi si mantiene alto il tasso di complicanze post-operatorie (30-60%) [113].

Dal punto di vista della semantica, un outcome postoperatorio negativo viene inquadrato con tre differenti termini: complicanza, sequela e fallimento terapeutico (*failure to cure*). La complicanza è una qualunque deviazione dal normale decorso postoperatorio; la sequela è una diretta conseguenza della procedura chirurgica; infine, il fallimento terapeutico corrisponde all'impossibilità di offrire un trattamento risolutivo nonostante un intervento chirurgico ben eseguito [181].

Per inquadrare la gravità delle complicanze postoperatorie la classificazione di più ampio utilizzo è quella secondo Clavien-Dindo: questa si caratterizza per la sua semplicità, riproducibilità e completezza; per tali motivi è prepotentemente entrata nella pratica clinica come strumento per il confronto e per la valutazione della qualità della procedura chirurgica. La classificazione proposta vede come cardine l'intervento terapeutico necessario per la gestione della complicanza [117].

Nel computo del TO sono prese in considerazione tutte le complicanze maggiori ovvero tutte quelle con un grado secondo Clavien-Dindo superiore o uguale a III [167].

A conclusione di questa trattazione sui singoli parametri che compongono il TO per la chirurgia pancreatica, per chiudere il cerchio aperto con il cappello introduttivo, si può dire che, sebbene il concetto di TO sia relativamente nuovo, è già entrato di diritto nella pratica clinica. Questo parametro multidimensionale offre, a fronte di accessibilità ed immediatezza di utilizzo, un buon inquadramento generale del decorso post-operatorio, mettendo al centro dell'attenzione il paziente. Inoltre, l'utilizzo del TO nei pazienti neoplastici permette di misurare outcome a breve e a lungo termine fornendo una misura della qualità della procedura che, auspicabilmente, potrà essere migliorata in un prossimo futuro.

Dal confronto dei risultati ottenuti nei vari centri, permane ancora una discreta eterogeneità sia per quanto riguarda i tassi di incidenza delle singole complicanze sia per quanto concerne la loro gestione terapeutica, spesso guidata dalle condizioni del paziente nonché dall'esperienza dei medici. Quest'ultimo punto, quello riguardante la gestione delle complicanze, potrebbe essere una delle criticità del TO che non fa alcuna distinzione tra un decorso postoperatorio scevro da complicanze o una deviazione dal percorso terapeutico programmato che richiede una modifica della terapia farmacologica (Clavien-Dindo grado II); per di più, nel TO non c'è alcuna distinzione tra una complicanza Clavien-Dindo III e il decesso del paziente entro 30 giorni: in entrambi i casi il TO non è raggiunto ma ad un costo nettamente diverso per il paziente [113], [167], [182].

Al di là dei suoi limiti il TO si è confermato essere uno strumento molto promettente. Ora le nuove sfide sono rappresentate dal continuo miglioramento dei tassi di raggiungimento del TO, anche nelle resezioni pancreatiche più complesse quali la pancreaticoduodenectomia, e la ricerca di fattori (caratteristiche del paziente o della sua malattia) che possano, già nel preoperatorio, dare una stima delle probabilità di raggiungere il TO. L'obiettivo è ambizioso ma si cala perfettamente nell'ottica della medicina moderna che vuole predisporre percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali sempre più "sartoriali", tarati sulla misura del singolo paziente.

4 CAPITOLO 3 – TEXTBOOK OUTCOME NEI PAZIENTI ANZIANI SOTTOPOSTI A PANCREATICODUODENECTOMIA: ANALISI STRATIFICATA PER ETÀ E FATTORI PREDITTIVI

4.1 Introduzione allo studio clinico

L'intervento di pancreaticoduodenectomia (PD) è rimasto negli anni uno dei cardini del trattamento di tumori maligni e benigni cefalopancreatici e periampollari, nonostante rappresenti una complessa e rischiosa procedura chirurgica con significative morbidità e mortalità perioperatorie [95], [183]. La complessità dell'intervento in sé, oltre alla necessità di interventi polispecialistici per la gestione delle complicanze intercorrenti, ha portato ad una sempre maggiore centralizzazione dei pazienti con un notevole miglioramento dei risultati: nei centri ad alto volume, infatti, si registrano la più bassa mortalità perioperatoria (inferiore al 4%) e il migliore outcome oncologico a lungo termine [95], [96]. Nonostante i continui progressi e miglioramenti nella tecnica chirurgica, l'avanzare delle cure perioperatorie e la più attenta selezione dei pazienti, la gestione globale dei pazienti sottoposti a PD rimane una grossa sfida per i chirurghi pancreatici [184]

Ad oggi, visti il progressivo invecchiamento della popolazione e l'incessante aumento di neoplasie periampollari, c'è un interesse crescente nel comprendere i reali outcome di questa procedura, specialmente nella popolazione più anziana; infatti, il vero impatto dell'età sull'outcome perioperatorio nei pazienti sottoposti a PD non è stato ancora analizzato approfonditamente. Alcuni studi suggeriscono che l'età avanzata sia un fattore di rischio per una più elevata incidenza di complicanze post-operatorie e per una più alta mortalità [185], [186], [187], dall'altro lato, invece, ulteriori analisi non sono state in grado di etichettare l'età come un fattore aggravante il decorso post-operatorio [188], [189].

Verosimilmente, il significativo rischio di morbidità e mortalità a seguito di PD sembra essere più impattante nei soggetti anziani per via della loro ridotta riserva omeostatica (c.d. "omeostenosi"[190]) [191]: infatti, la ridotta capacità di resistere e di adattarsi ai cambiamenti imposti dall'intervento chirurgico potrebbe condizionare la capacità di recupero dallo stress peri-operatorio con conseguente aumento del "failure to rescue" [149]. Al di là dell'età anagrafica, è stato ipotizzato che la fragilità possa essere un

migliore predittore di morbidità e mortalità post-operatorie [147], pertanto comprendere le sfaccettature del textobook outcome (TO) nei pazienti anziani sottoposti a PD potrebbe essere utile sia per le future scelte terapeutiche che per l'ottimizzazione delle strategie di gestione peri-operatoria.

Il TO è una misura composita che racchiude in sé il migliore outcome chirurgico auspicabile riassunto in un singolo indicatore, è stato validato per differenti campi di applicazione inclusa la chirurgia epatobiliopancreatica (Hepatopancreatic and biliary surgery, HPB surgery). Il TO post PD potrebbe diventare uno standard di riferimento per determinare la qualità della terapia chirurgica e del recupero del paziente. Nonostante questa premessa, la valutazione del TO nel paziente anziano sottoposto a PD è tuttora poco studiata e sarebbe meritevole di ulteriori approfondimenti.

4.2 Obiettivi dello studio

Lo scopo dello studio presentato è quello di valutare il tasso di raggiungimento del textobook outcome (TO) nei pazienti anziani sottoposti a PD, sia nell'intera popolazione di studio che stratificato per gruppi di età: 70-75 anni, 75-80 anni ed età maggiore di 80 anni. Un ulteriore obiettivo è l'analisi dei fattori associati al raggiungimento del TO nei pazienti anziani (con età ≥ 70 anni).

4.3 Materiali e metodi

Per investigare la suddetta ipotesi è stata eseguita un'analisi retrospettiva di un database prospettico contenente le informazioni relative a tutte le resezioni pancreatiche eseguite presso la Clinica di Chirurgia Epatobiliare, Pancreatica e dei Trapianti dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche di Ancona. Tutti i pazienti di età superiore o uguale a 70 anni sottoposti a pancreaticoduodenectomia tra il 1° gennaio 2017 e il 31 dicembre 2023 sono stati arruolati nello studio.

L'analisi anonimizzata dei dati dei pazienti sottoposti a chirurgia pancreatica è stata approvata dal comitato etico presente all'interno dell'istituzione. Tutte le indagini sono state condotte in conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki [192].

4.3.1 Disegno dello studio

Tutti i pazienti anziani, con età ≥ 70 anni, sottoposti a pancreaticoduodenectomia per neoformazioni periampollari sono stati inclusi nello studio e successivamente suddivisi in due gruppi, coloro che hanno raggiunto il textbook outcome (gruppo TO) e coloro che non l'hanno raggiunto (gruppo Non-TO).

I pazienti così suddivisi sono stati comparati analizzando le caratteristiche al basale e quelle peri-operatorie. Per stabilire quali fossero, tra quelli indagati, i fattori di rischio per il mancato raggiungimento del TO sono state eseguite l'analisi uni- e multivariata.

Le caratteristiche al basale prese in considerazione hanno incluso, ovviamente l'età, il sesso, il body mass index (BMI) e lo score della Società Americana di Anestesiologica (ASA score); per poter eseguire l'analisi stratificata per età, questo dato è stato riportato sia come variabile continua ma anche come variabile categorica andando a definire 3 gruppi di età (70-74 anni, 75-79 anni e ≥ 80 anni).

Nella popolazione anziana, oltre all'età, assume particolare importanza, soprattutto per la sua elevata prevalenza in questa categoria, una condizione nota come fragilità: nel nostro studio per la valutazione della fragilità si è deciso di utilizzare il modified Frailty Index (mFI) calcolandone il valore a partire dalle informazioni raccolte all'anamnesi e dalla documentazione portata in visione [146]. Sebbene il mFI non sia stato creato per essere una variabile dicotomica, dopo un'attenta analisi delle informazioni riportate in letteratura, è stato arbitrariamente deciso di porre un cut-off di 0,27 per distinguere i pazienti "fragili" dai "pre-fragili" [147].

Tra le caratteristiche di interesse spiccano anche le informazioni intraoperatorie (tipo di accesso chirurgico, necessità di conversione, tempo operatorio e perdite ematiche intraoperatorie stimate) e quelle relative alle caratteristiche della ghiandola pancreatica valutate in sede di intervento, quali la texture pancreatica (riportata come soffice o dura) e il diametro del dotto pancreatico principale di Wirsung. Sono stati riportati anche i dati relativi alle complicanze post-operatorie; tra tutte, ai fini del nostro studio, le complicanze strettamente associate alla resezione pancreatica assumono particolare interesse: la fistola pancreatica post-operatoria (POPF), la fistola biliare post-operatoria (POBF) e l'emorragia post-pancreasectomia (PPH) sono state definite secondo quanto affermato da l'International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) o da l'International Study Group on Liver Surgery (ISGLS) [169], [170], [171].

Come affermato da van Roessel *et al* [167], il textbook outcome per la pancreaticoduodenectomia è stato definito come l'assenza di POPF, PPH e bile leakage (tutte di grado B o C secondo le definizioni ISGPS e ISGLS), di qualunque altra complicanza maggiore (definita da un grado secondo Clavien-Dindo \geq III [117]), di mortalità intraospedaliera o a 30 giorni e di re-ricovero entro 30 giorni dalla dimissione. Per poter definire il TO come raggiunto tutti questi criteri devono essere contemporaneamente soddisfatti.

4.3.2 Dati preoperatori

Per valutare la presenza di sintomi all'esordio della malattia le informazioni raccolte con l'anamnesi sono state passate al vaglio, in particolare ci si è soffermati sulla presenza di ittero, dolore addominale, pancreatite e perdita di peso non intenzionale; inoltre, anche la presenza di una pregressa diagnosi di diabete è stata presa in considerazione.

Tra i risultati degli esami ematici sono stati considerati di interesse l'emocromo con la conta leucocitaria, la conta piastrinica e la concentrazione di emoglobina, a cui sono stati affiancati la bilirubina totale, l'albumina sierica, AST e ALT, creatinina e CA19.9. Coloro che sono giunti all'attenzione medica per ittero o con elevata bilirubina sierica sono stati valutati per stabilire se fosse necessario il posizionamento di un drenaggio biliare, sia con tecnica endoscopica che percutanea: le rispettive frequenze con annesse percentuali sono state riportate. Grazie all'imaging preoperatorio è stato possibile definire, in linea con i criteri NCCN 2024 (National Comprehensive Cancer Network), se la neoplasia fosse resecabile (R), Borderline Resectable (BR) oppure localmente avanzata (LA) [38].

La somministrazione di chemioterapia neoadiuvante è stata registrata.

Il pezzo chirurgico asportato è stato analizzato e stadato seguendo la classificazione AJCC (American Joint Committee on Cancer) /TNM 2017 *8th edition* della UICC (Union for International Cancer Control). Dai referti degli esami istologici su pezzo operatorio sono state attinte le informazioni di interesse; in particolare ci si è concentrati sull'istotipo (classificandolo come adenocarcinoma pancreatico, colangiocarcinoma o "*altro*"), sul diametro della lesione e quindi sul T e sull'N patologici (pT e pN), il numero di linfonodi prelevati e sulla N ratio (numero di linfonodi patologici su numero di linfonodi rimossi), lo stadio e il grado tumorali, i margini di resezione (se R0, R1 o se infiltrati), e infine sulla presenza di infiltrazione perineurale e linfo-vascolare.

4.3.3 Analisi statistica

Tutte le variabili sono state raccolte in un database elettronico rendendo anonimi i dati anagrafici dei pazienti. L'analisi statistica è stata eseguita mediante l'uso del programma "Statistical Package for Social Sciences" (versione 28.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). La distribuzione delle variabili continue è stata indagata mediante il test di D'Agostino-Pearson. Data la distribuzione non normale delle variabili continue, le stesse sono state descritte come mediana e *range* interquartile (IQR) e confrontate mediante il test di Mann-Whitney per campioni indipendenti. Le variabili categoriche/nominali sono state espresse come numeri assoluti e valori percentuali, usando per il confronto tra i due gruppi il test del χ^2 di Pearson. Il livello di significatività statistica è stato fissato scegliendo un *p value* < 0.05.

La analisi della regressione logistica univariata è stata eseguita per investigare quali fossero i fattori di rischio associati al mancato raggiungimento del TO. Successivamente, è stata eseguita l'analisi della regressione logistica multivariata di Cox (*Cox proportional regression model; stepwise method*) includendo tutti quei fattori che hanno dimostrato avere una rilevanza statisticamente significativa all'analisi univariata ($p < 0.05$). I risultati della regressione logistica sono stati riportati come odds ratio (OR) e intervallo di confidenza al 95%.

4.4 Risultati

Su un totale di 283 pazienti sottoposti a resezione pancreatica presso la Clinica di Chirurgia epatobiliare, pancreatica e dei trapianti dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche di Ancona, 73 sono stati arruolati nello studio in quanto rispettavano i criteri di inclusione. Successivamente questi sono stati suddivisi in due gruppi: 36 di essi hanno raggiunto il Textbook outcome (gruppo TO) mentre 37 non hanno soddisfatto i criteri per decretare il raggiungimento del textbook outcome (gruppo non-TO).

4.4.1 Caratteristiche pre- ed intraoperatorie

Le caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione in studio sono espresse nella *tabella 4.1*. L'età è stata riportata sia come variabile continua che categorica attraverso la definizione dei gruppi di età: l'età mediana per l'intero campione è stata pari a 75 anni

(IQR 73.0-77.5), praticamente sovrapponibile a quella registrata per il gruppo del TO [75 anni (IQR 72.0 – 77.5)], mentre per il gruppo Non-TO l'età mediana riportata è stata pari a 76 anni (IQR 73.0 – 77.8). In aggiunta, per poter condurre un'analisi stratificata per età l'intera popolazione in studio è stata suddivisa in 3 gruppi in base all'età: 25 pazienti (34.2%) appartenevano al gruppo 70-74 anni; 35 pazienti (47.9%) avevano un'età di 75-79 anni; ed infine solo 13 pazienti (17.8%) sono stati assegnati al gruppo ≥ 80 anni.

Nel preoperatorio, con la valutazione anestesiológica è stato definito il punteggio American Society of Anesthesiology (ASA) per ciascun paziente: a 16 pazienti (21.9%) è stato assegnato un punteggio ASA I, 39 (53.4%) avevano un ASA pari al grado II, mentre i pazienti con ASA di grado III sono risultati 18 (24.7%). Un punteggio ASA \geq II è stato registrato con maggiore frequenza nei pazienti del gruppo Non-TO ($p = 0.063$): infatti, nel gruppo Non-TO, 22 pazienti (59.5% vs 17 pazienti, corrispondenti al 47.2% del gruppo TO) presentavano un ASA di grado II mentre 11 pazienti (29.7% vs 19.4%) presentavano un elevato rischio anestesiológico, pari ad un ASA di grado III.

Dal calcolo del punteggio mFI è emerso un valore mediano, per l'intero campione, pari a 0.09 (IQR 0.00 – 0.18); 47 pazienti (64.4%) sono risultati "fragili" ($mFI \geq 0.27$), mentre 26 pzienti (35.6%) hanno presentato un $mFI < 0.27$ quindi sono stati considerati come "pre-fragili". A differenza di quanto ci si sarebbe potuto aspettare, nel gruppo TO la percentuale di pazienti fragili è risultata maggiore, pari al 44%, rispetto quella registrata nel gruppo Non-TO, dove questa è stata del 27%, con una differenza statisticamente significativa ($p = 0.044$).

La quasi totalità dei pazienti, l'84.9%, è giunta all'attenzione medica con presenza di sintomi all'esordio, in particolare quelli di più frequente riscontro sono stati: ittero [41 pazienti, (56.2%)] seguito da dolore addominale [12, (16.4%)] e perdita di peso non intenzionale [7, (9,6%)]. Tra tutti i sintomi, l'unico per il quale si è osservata una differente frequenza nei due gruppi è stato il dolore ($p = 0.052$): nel gruppo non-TO, 9 pazienti (25.0%) hanno lamentato la presenza di questo sintomo mentre nel gruppo TO questo è stato riportato solamente da 3 soggetti (8.1%).

In tutti i casi di ittero o elevata concentrazione sierica di bilirubina, si è proceduto con il drenaggio biliare [43 pazienti (58.9%)]: 40 procedure (54,8% del totale) sono state eseguite con approccio endoscopico mediante ERCP, mentre i restanti 3 casi sono stati trattati con tecnica percutanea (PTBD).

Tra i risultati degli esami di laboratorio disponibili sono stati selezionati e riportati quelli dell'emocromo (conta leucocitaria e piastrinica oltre all'emoglobina), quelli della chimica, tra i quali sono compresi la bilirubina sierica totale, l'albumina sierica, AST e ALT, creatinina sierica e, infine, il valore di CA19.9 senza che venissero evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

In accordo con i criteri NCCN 2024, 68 (93.2%) pazienti presentavano una malattia resecabile, 4 (5.5%) malattia borderline resectable e solo 1 paziente ha presentato malattia localmente avanzata. Anche per questa variabile non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Tabella 4.1: caratteristiche basali per l'intera popolazione campionaria, e per i gruppi TO e Non-TO.

Caratteristiche basali	Globale (n = 73)	Gruppo Non-TO (n = 37)	Gruppo TO (n = 36)	p value
Sesso, maschi (%)	38 (52.1)	16 (44.4)	22 (59.5)	0.199
Età, anni (IQR)	75.0 (73.0 – 77.5)	76.0 (73.0 – 77.8)	75.0 (72.0 – 77.5)	0.210
Età (%)				0.586
70-74	25 (34.2)	11 (30.6)	14 (37.8)	
75-79	35 (47.9)	17 (47.2)	18 (48.6)	
≥80	13 (17.8)	8 (22.2)	5 (13.5)	
BMI (IQR)	24.3 (23.0 – 26.15)	24.2 (23.1 – 26.9)	24.4 (22.6 – 26.1)	0.766
ASA (%)				0.063
I	16 (21.9)	4 (10.8)	12 (33.3)	
II	39 (53.4)	22 (59.5)	17 (47.2)	
III	18 (24.7)	11 (29.7)	7 (19.4)	
mFI (IQR)	0.09 (0.00 – 0.18)	0.09 (0.00 – 0.18)	0.09 (0.09 – 0.18)	0.044
mFI (%)				0.120
Pre- fragili	47 (64.4)	27 (73.0)	20 (55.6)	
Fragili	26 (35.6)	10 (27.0)	16 (44.4)	
Sintomi (%)	62 (84.9)	30 (83.3)	32 (86.5)	0.707
Ittero	41 (56.2)	19 (52.8)	22 (59.5)	0.565
Dolore	12 (16.4)	9 (25.0)	3 (8.1)	0.052
Pancreatite	1 (1.4)	1 (2.8)	0 (0.0)	0.307
Perdita di peso	7 (9.6)	5 (13.9)	2 (5.4)	0.218
Diabete	18 (24.7)	6 (16.2)	12 (33.3)	0.090
Drenaggio biliare (%)	43 (58.9)	22 (61.2)	21 (56.8)	0.705
Endoscopico	40 (54.8)	20 (55.6)	20 (54.1)	0.897
Percutaneo	3 (4.1)	2 (5.6)	1 (2.7)	0.539
WBC, x10⁹/L (IRQ)	7.0 (6.0 – 8.0)	7.0 (6.0 – 8.0)	7.0 (6.0 – 8.5)	0.983
Emoglobina, g/dL (IQR)	12.0 (10.0 – 13.5)	12.0 (10.3 – 14.0)	12.0 (10.0 – 13.0)	0.586
Piastrine, x10⁹/L (IQR)	214.0 (182.5–262.5)	211.5 (173.0–281.5)	215.0 (185.5–244.5)	0.969
Bilirubina totale, mg/dL (IQR)	1.0 (1.0 -8.0)	1.0 (1.0 – 7.5)	2.0 (1.0 – 9.0)	0.137
Albumina, g/L (IQR)	3.0 (3.0 – 4.0)	3.4 (3.0 – 4.0)	3.0 (3.0 – 4.0)	0.725
AST, UI/L (IQR)	41.0 (17.5 – 74.5)	34.5 (17.0 – 71.5)	41.0 (19.5 – 81.5)	0.522
ALT UI/L (IQR)	55.0 (25.5 – 109.5)	52.0 (22.0 – 104.3)	73.0 (28.0 – 114.5)	0.440
Creatinina, mg/dL (IQR)	1.0 (1.0 – 1.0)	1.0 (1.0 – 1.0)	1.0 (1.0 – 1.0)	0.261
CA 19.9, UI/L (IQR)	64.0 (6.5 – 284.5)	36.0 (7.3 – 110.8)	104.0 (3.5 – 383.0)	0.309
Resecabilità (%)				0.593
R	68 (93.2)	33 (91.7)	35 (94.6)	
BR	4 (5.5)	2 (5.6)	2 (5.4)	
LA	1 (1.4)	1 (2.8)	0 (0.0)	
Chemioterapia neoadiuvante	3 (4.1)	1 (2.8)	2 (5.4)	0.572

Abbreviazioni: ALT, alanina aminotransferasi; ASA, American Society of Anesthesiology; AST, aspartato aminotransferasi; BMI, indice di massa corporea; BR borderline resectable; IQR, range interquartile (25°-75°); LA, localmente avanzato; mFI, modified frailty index; R, resectable; TO, textbook outcome; WBC, leucociti.

Le caratteristiche peri-operatorie sono riportate nella *tabella 4.2*. 55 interventi sono stati eseguiti con tecnica open e 18 con tecnica mini-invasiva (MIPS) ibrida con fase demolitiva laparoscopica e fase ricostruttiva a cielo aperto; tra questi, 5 casi hanno richiesto una conversione prima di quanto pianificato per la comparsa di complicanze intra-operatorie.

Durante l'intervento è stata effettuata una stima del diametro del dotto pancreatico e tali valori sono stati riportati per entrambi i gruppi, TO e NON-TO, con una differenza significativa ($p = 0.005$). Questa differenza si è confermata anche quando il diametro del dotto pancreatico è stato categorizzato in due gruppi ($p = 0,050$): < 3 mm vs ≥ 3 mm. Dotti più ampi sono stati riscontrati con maggiore frequenza (29 pazienti, 80,6%) nel gruppo TO (vs 22 pazienti, 59,5% nel gruppo non-TO), mentre per il gruppo Non-TO sono stati misurati dotti di calibro minore [15 (40,5%) vs 7, (19,4%)]. Ci si è soffermati anche sulla valutazione della consistenza della ghiandola pancreatica: complessivamente, in 45 pazienti (61,6%) è stata riconosciuta una ghiandola pancreatica con texture soffice, con una maggiore frequenza nel gruppo Non-TO [28 (75,7%) vs 17 (47,2)], nei restati 28 pazienti (38,4%) il parenchima pancreatico è stato definito duro, con una ripartizione tra i due gruppi diametralmente opposta a quanto si è osservato per il diametro del dotto: 9 pazienti (24,3%) nel gruppo non-TO vs 19 (52,8%) nel gruppo TO. Tutte queste differenze sono risultate significative, con un p value pari a 0,012.

La degenza mediana è stata pari a 13 giorni (IQR 9-20) per l'intero campione, mentre nei due gruppi si è registrata una differenza significativa ($p < 0.001$) con un'ospedalizzazione di maggiore durata nei pazienti appartenenti al gruppo Non-TO [19 giorni, (IQR 12-28)], nettamente superiore rispetto la mediana di 10 giorni (IQR 9-14) riportata nel gruppo di pazienti che ha raggiunto il TO.

Un risultato di interesse è rappresentato dal dato relativo all'accesso alla chemioterapia adiuvante, somministrata ad un totale di 45 pazienti (61,6%): tra questi 17 (45,9%) appartenevano al gruppo non-TO e 28 (77,8%) appartenevano al gruppo TO ($p = 0,005$). Questo dato conferma che in coloro che hanno un decorso post-operatorio scervo da complicanze ci sono maggiori possibilità di consolidare il risultato chirurgico con terapia sistemica, con un conseguente miglioramento della sopravvivenza.

Tabella 4.2: caratteristiche peri-operatorie nell'intera popolazione campionaria, nel gruppo TO e nel gruppo Non-TO

Caratteristiche peri-operatorie	Globale (n = 73)	Gruppo Non-TO (n = 37)	Gruppo TO (n = 36)	p value
Accesso (%)				0.432
Open	55 (75.3)	25 (69.4)	30 (81.1)	
Laparoscopico	17 (23.3)	10 (27.8)	7 (18.9)	
Robotico	1 (1.4)	1 (2.8)	0 (0.0)	
Tempo operatorio, min (IQR)	400 (328 – 478)	407 (321 – 479)	400 (340 – 476)	0.860
Perdite ematiche intraoperatorie, ml (IQR)	300 (200 – 500)	300 (200 – 500)	300 (200 – 500)	0.649
Diametro dotto pancreatico, mm (IQR)	3.0 (2.0 – 4.5)	3.0 (2.0 -3.5)	4.0 (3.0 – 6.828)	0.005
Diametro dotto pancreatico (%)				0.050
< 3 mm	22 (30.1)	15(40.5)	7 (19.4)	
≥ 3mm	51 (69.8)	22(59.5)	29 (80.6)	
Pancreatic texture (%)				0.012
Soffice	45 (61.6)	28 (75.7)	17 (47.2)	
Dura	28 (38.4)	9 (24.3)	19 (52.8)	
Degenza post-operatori, giorni (IQR)	13 (9 – 20)	19 (12 – 28)	10 (9 – 14)	<0.001
Chemioterapia adiuvante (%)	45 (61.6)	17 (45.9)	28 (77.8)	0.005
Overall survival (IQR)	13.0 (7.0 – 27.5)	20.0 (8.0 – 34.5)	13 (7.0 – 26.0)	0.529

Abbreviazioni: IQR, range interquartile (25°-75°); TO, textobook outcome.

4.4.2 Caratteristiche istopatologiche

Tra tutte le informazioni raccolte dai referti degli esami istologici, l'unica che ha raggiunto il livello di significatività è quella relativa all'istotipo ($p = 0.048$). In totale 35 pazienti hanno ricevuto diagnosi di adenocarcinoma duttale del pancreas (47.9%), 8 (11.1%) diagnosi di colangiocarcinoma distale, mentre nei restanti 30 (41.1%) sono state riconosciute neoplasie di differente origine ("altro"). L'adenocarcinoma duttale si è presentato con maggiore frequenza nel gruppo TO [23, (62.2%) vs 12 (33.3%)]; nel gruppo Non-TO, invece, sono stati diagnosticati maggiormente il colangiocarcinoma [5, (13.9%) vs 3, (33.3%)] e soprattutto "altri" istotipi [19, (52.8%) vs 11, (29.7%)].

All'analisi istopatologica del pezzo operatorio, 16 (21.9%) pazienti sono risultati in stadio III e IV secondo la nuova classificazione AJCC/TNM 8th edition. Il numero di linfonodi asportati per paziente è risultato pari a 25 (IQR:19–31); 40 (54.8%) pazienti presentavano

un coinvolgimento linfonodale. L'invasione perineurale è stata riscontrata in 41 (56.2%) pazienti, mentre un'invasione microscopica linfovaskolare in 29 (39.7%). Venticinque (34.2%) pazienti presentavano una neoplasia poco differenziata (G3). Per un confronto tra i due gruppi si faccia riferimento alla *tabella 4.3*

Tabella 4.3: caratteristiche istologiche nell'intero campione, nel gruppo Non-TO e nel gruppo TO

Caratteristiche istologiche	Globale (n = 73)	Gruppo Non-TO (n = 37)	Gruppo TO (n = 36)	p value
Istotipo (%)				0.048
Adenocarcinoma	35 (47.9)	12 (33.3)	23 (62.2)	
Colangiocarcinoma	8 (11.1)	5 (13.9)	3 (8.1)	
Altro	30 (41.1)	19 (52.8)	11 (29.7)	
Diametro tumorale (IQR)	2.0 (2.0 – 3.0)	2.0 (2.0 – 3.0)	2.0 (2.0 – 3.0)	0.177
T (%)				0.162
is	5 (6.8)	2 (5.6)	3 (8.1)	
1	19 (26.0)	13 (36.1)	6 (13.2)	
2	33 (45.2)	13 (36.1)	20 (54.1)	
3	14 (19.2)	6 (16.7)	8 (21.6)	
4	2 (2.7)	2 (5.6)	0 (0.0)	
N (%)				0.439
0	33 (45.2)	19 (52.8)	14 (37.8)	
1	26 (35.6)	11 (30.6)	15 (40.5)	
2	14 (19.2)	6 (16.7)	8 (21.6)	
Numero di linfonodi asportati (IQR)	25.0 (19.0–31.0)	23.5 (18.3–31.0)	28.0 (20.0–31.5)	0.342
N Ratio (IQR)	0.03 (0.00–0.13)	0.00 (0.00–0.10)	0.06 (0.00–0.15)	0.228
Staging (%)				0.675
0	4 (5.5)	2 (5.6)	2 (5.4)	
IA	18 (24.7)	11 (30.6)	7 (18.9)	
IB	6 (8.2)	4 (11.1)	2 (5.4)	
IIA	5 (6.8)	2 (5.6)	3 (8.1)	
IIB	24 (32.9)	10 (27.8)	14 (37.8)	
III	15 (20.5)	6 (16.7)	9 (24.3)	
IV	1 (1.4)	1 (2.8)	0 (0.0)	
Grading (%)				0.638
1	15 (20.5)	6 (16.7)	9 (24.3)	
2	33 (45.2)	18 (50.0)	15 (40.5)	
3	25 (34.2)	12 (33.3)	13 (35.1)	
Margini di resezione (%)				0.190
R0	41 (56.2)	23 (63.9)	18 (48.6)	
R1	32 (43.8)	13 (36.1)	19 (51.4)	
Invasione perineurale (%)	41 (56.2)	19 (52.8)	22 (59.5)	0.565
Invasione linfovaskolare (%)	29 (39.7)	13 (36.1)	16 (43.2)	0.534

Abbreviazioni: IQR, range interquartile (25°-75°); TO, textbook outcome.

4.4.3 Outcome post-operatori

Le singole percentuali per ciascuno dei sei differenti outcome che compongono il TO, con annessa frequenza cumulativa, sono riportate graficamente nella figura 1: complessivamente 36 pazienti (49.3%) hanno soddisfatto tutti i criteri per il raggiungimento del TO. L'assenza di complicanze maggiori (No Clavien-Dindo \geq III) è risultato il criterio meno frequentemente soddisfatto (64.4%), pertanto è stato il principale determinante del mancato raggiungimento del TO. Osservando le frequenze nei singoli gruppi di età si è riscontrato, di pari passo con l'aumento dell'età, un progressivo incremento dell'incidenza di complicanze maggiori, partendo dal 26,7% nel gruppo 70-74 anni, passando per il 32.3% nei pazienti di 75-79 anni, fino ad arrivare al 77.8% negli ultraottantenni. Accanto a questo, anche la necessità di re-ricovero ha avuto un ruolo critico per il TO, infatti il 21.9% dei pazienti arruolati nello studio sono stati nuovamente ammessi in struttura entro 30 giorni dalla dimissione. All'altro estremo, i criteri del TO più frequentemente soddisfatti sono stati "No mortalità a 30 giorni" (93.2%), subito seguito da "assenza di POBF" (89.9%); per la fistola biliare va sottolineato che nella popolazione over 80 la comparsa di POBF è stato il terzo evento in ordine di frequenza (33.3%), preceduto solo dalle complicanze maggiori e dalla POPF.

Per dare una più immediata visualizzazione delle differenze tra la popolazione generale (figura 4.1) e i gruppi di età, ma soprattutto per sottolineare le differenze tra questi ultimi, le frequenze assoluta e cumulativa sono state calcolate per ciascuna delle 6 voci del TO e in ogni gruppo di età. I risultati così prodotti sono rappresentati nelle figure 4.2, 4.3 e 4.4.

Tabella 4.4: tassi di incidenza delle singole componenti del TO nella popolazione globale e in ogni gruppo di età

Complicanze post-operatorie	Globale (n = 73)	Gruppo 70-74 anni (n = 25)	Gruppo 75-79 anni (n = 35)	Gruppo \geq 80 anni (n = 13)
POPF (%)	20.5	13.3	20.6	44.4
POBF (%)	11.0	6.7	8.8	33.3
PPH (%)	19.2	16.7	20.6	22.2
Complicanze maggiori (%)	35.6	26.7	32.3	77.8
Re-ricovero a 30 giorni (%)	21.9	23.4	21.9	22.2
Mortalità a 30 giorni (%)	7.0	6.7	8.8	0

Abbreviazioni: POBF, fistula biliare post-operatoria; POPF, fistula pancreatica post-operatoria; PPH, emorragia post-pancreasectomia.

Figura 4.2

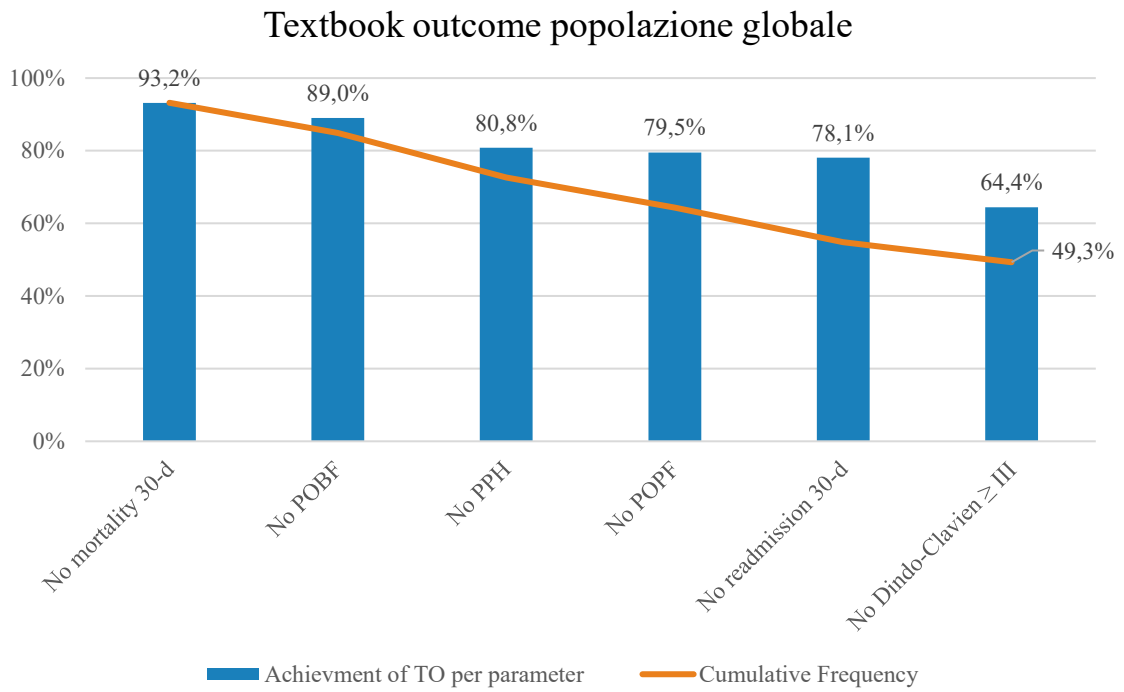


Figura 4.1

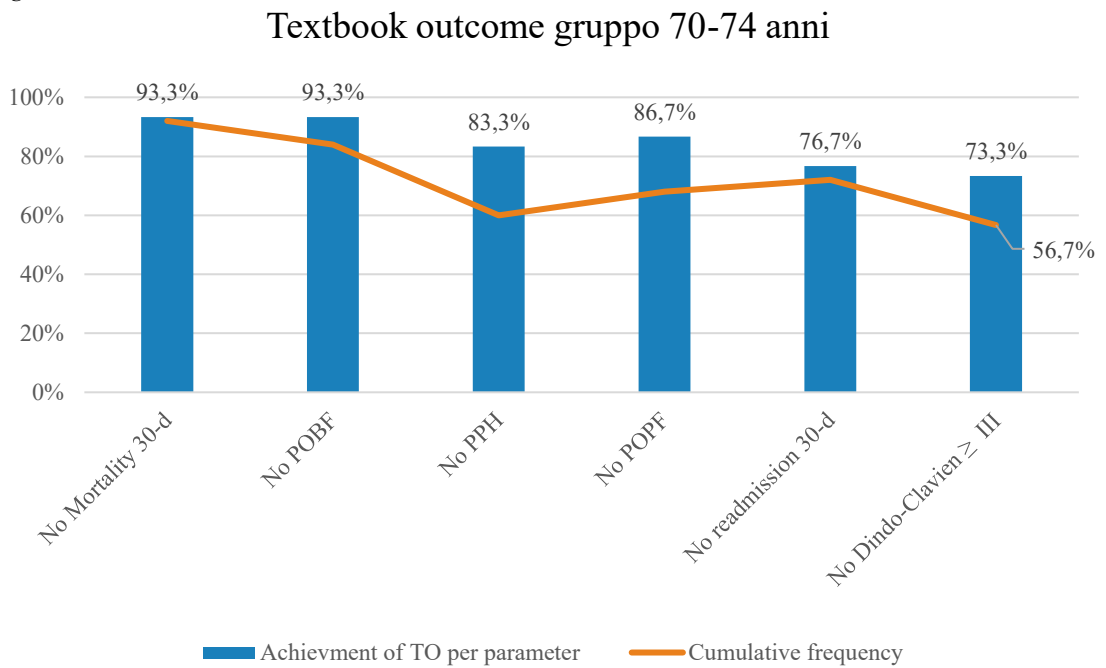


Figura 4.3

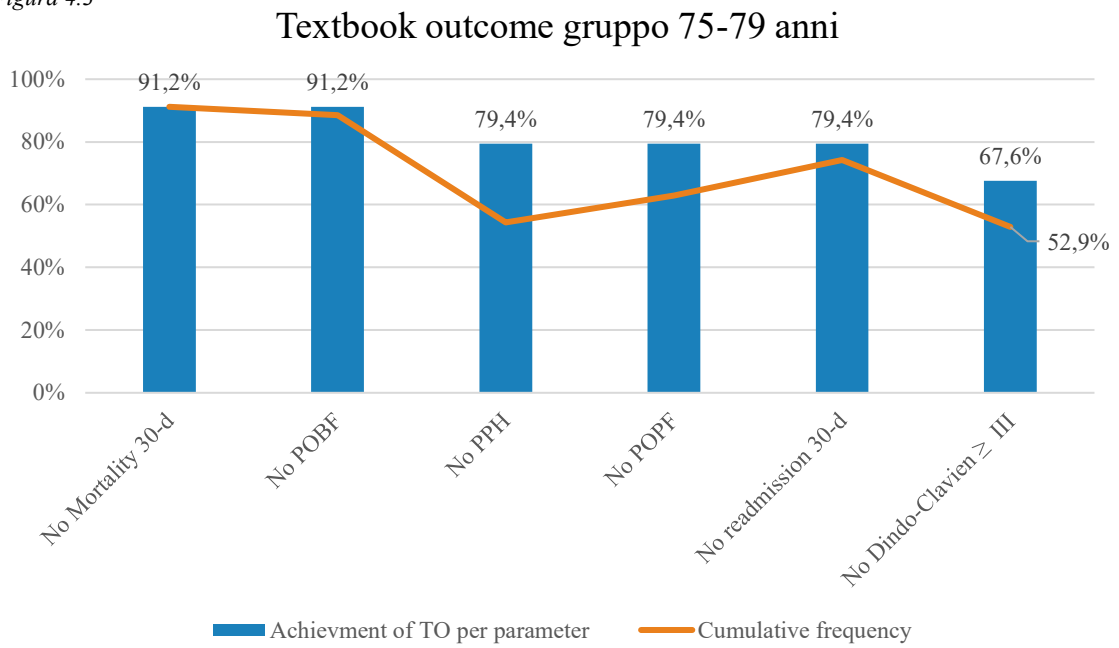
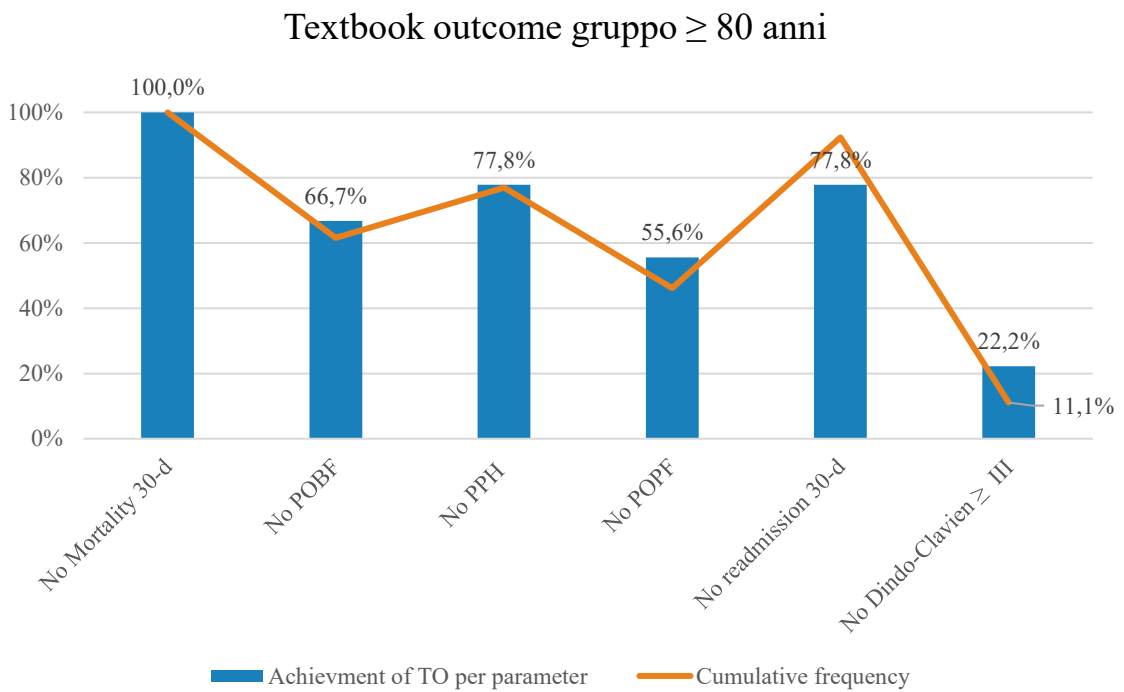


Figura 4.4



4.4.4 Fattori di rischio per il mancato raggiungimento del textbook outcome

I risultati dell'analisi univariata hanno indicato che i pazienti con età ≥ 80 anni, ASA score $\geq II$, diagnosi istologica diversa da adenocarcinoma e colangiocarcinoma, pancreas di consistenza soffice e diametro del dotto pancreatico $< 3\text{mm}$ presentavano un rischio maggiore di non raggiungere il TO. Inoltre, è emerso che il diabete pre-esistente sembra essere un fattore predittivo positivo per il raggiungimento del TO, anche se questo dato non ha raggiunto la soglia della significatività [OR 0,387 (95% CI 0,127 – 1,181); $p = 0,095$].

Dopo aver effettuato l'analisi multivariata, l'età ≥ 80 [OR 20,666 (95% CI 1,364 – 313,002); $p = 0,029$], entrambi l'ASA score II [OR 6,502 (95% CI 1,254 – 33,698); $p = 0,026$] e l'ASA score III [OR 6,161 (95% CI 1,131 – 33,553); $p = 0,035$], e un istotipo "altro" [OR 5,133 (95% CI 1,254 – 21,003); $p = 0,023$] sono stati confermati come fattori predittivi negativi per il raggiungimento del TO.

Tabella 4.5: Analisi Uni- e Multivariata per i fattori di rischio per il non raggiungimento del TO

Fattori	Analisi univariata		Analisi multivariata	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Sesso, Maschio	0.607 (0.241 – 1.532)	0.291		
Età	1.098 (0.962 – 1.253)	0.167		
Età				
70 – 74	Ref		Ref	
75 – 79	1.162 (0.433 – 3.120)	0.765	1.027 (0.302 – 3.493)	0.966
≥ 80	10.462 (1.158 – 94.482)	0.037	20.666 (1.364 – 313.002)	0.029
BMI	1.002 (0.854 – 1.176)	0.978		
mFI				
Pre-fragile	Ref			
Fragile	0.463 (0.174 – 1.232)	0.123		
Drenaggio Biliare	0.835 (0.328 – 2.125)	0.706		
ASA				
I	Ref		Ref	
II	3.325 (0.983 – 11.246)	0.053	6.502 (1.254 – 33.698)	0.026
III	6.067 (1.486 – 24.764)	0.012	6.161 (1.131 – 33.553)	0.035
Sintomi	0.833 (0.230 – 3.018)	0.781		
Diabete	0.387 (0.127 – 1.181)	0.095		
Chemioterapia neoadiuvante	0.452 (0.041 – 5.449)	0.548		
Accesso				
Open	Ref			
MIPS	1.753 (0.592 – 5.190)	0.311		
Istotipo				
PDAC	Ref		Ref	
CCA	3.194 (0.650 – 15.703)	0.153	6.287 (0.692 – 57.148)	0.103
Altro	3.833 (1.367 – 10.750)	0.011	5.133 (1.254 – 21.003)	0.023
Diametro lesione	0.844 (0.636 – 1.120)	0.240		
Tempo operatorio	1.000 (0.996 – 1.005)	0.876		
Perdite ematiche intra-operatorie	1.000 (0.998 – 1.003)	0.700		
Diametro dotto pancreatico				
≥ 3mm	Ref		Ref	
< 3 mm	1.038 (0.984 – 8.108)	0.049	2.065 (0.545 – 7.819)	0.286
Texture pancreaticata				
Hard	Ref		Ref	
Soft	1.246 (1.284 – 9.415)	0.014	2.065 (0.530 – 8.046)	0.269

Abbreviazioni: ASA, American Society of Anesthesiology; BMI, indice di massa corporea; IQR, range interquartile (25°-75°); mFI, modified frailty index; MIPS, chirurgia pancreaticata mini-invasiva; TO, textobook outcome.

4.5 Discussione

Ad oggi, questo è il primo studio che valuta i tassi di raggiungimento di TO dopo pancreaticoduodenectomia nei pazienti anziani. Più specificamente, questo studio sottolinea l'importanza della selezione preoperatoria dei pazienti e il suo impatto sui risultati chirurgici delineando i fattori di rischio associati al mancato raggiungimento di TO.

Nella medicina moderna si sta progressivamente abbandonando il concetto di “*one size fits all*” (una taglia si adatta a tutti) per spostarsi verso un approccio personalizzato, si potrebbe definire “sartoriale”, e calibrato sulla misura del singolo del paziente che viene inquadrato nella sua unicità con l’obiettivo di offrire la migliore opzione di trattamento con il minor "costo umano" possibile. Questa filosofia collima con la necessità di aumentare la qualità delle procedure per ridurre al minimo l'incidenza di complicanze, garantendo comunque risultati oncologici favorevoli. In questo scenario, il TO è stato una svolta. Il TO è una misura semplice che racchiude in sé il miglior risultato chirurgico auspicabile; questo concetto è stato codificato per varie procedure, spaziando dalla chirurgia coloretale a quella gastrointestinale [193], [194], e più recentemente, è approdato anche nel campo della chirurgia epatobiliare e pancreatico [167], [168]. Inoltre, dal momento immediatamente successivo alla sua diffusione, il TO è stato utilizzato per il *benchmarking* (dall’inglese, confronto) degli outcome degli interventi di resezione pancreatico: contrapponendo ai i risultati locali gli esiti dei database nazionali, il TO consente una misurazione continua delle prestazioni e fornisce continui feedback per il miglioramento della qualità delle procedure [195].

La pancreaticoduodenectomia (PD) rappresenta l’approccio terapeutico d’elezione in caso di malattia periampollare resecabile in quanto costituisce l'unica possibilità di guarigione, soprattutto per le neoplasie pancreatiche; nonostante queste indiscutibili considerazioni, la PD è tutt’ora considerata una procedura chirurgica ad alto rischio [95]. Dal 2020, quando van Roessel et al. hanno introdotto la definizione di TO per la PD, molti studi si sono concentrati sulla misurazione del raggiungimento del TO, riportando tassi di successo variabili (56-69%), ma nessuno di essi ha riportato dati relativi alla situazione degli anziani [163], [196]. Nei pazienti anziani la PD è fattibile, ma presenta un’elevata

incidenza di complicanze anche quando eseguita da mani esperte in centri ad alto volume [95], [187]. In questo studio è stata riscontrata una progressiva diminuzione del tasso di raggiungimento del TO tra i diversi gruppi di età, con evidenza di valori minimi tra gli ottantenni (11,1%). Questa osservazione è stata confermata anche nell'analisi multivariata, dove un'età superiore agli 80 anni è risultata essere un fattore di rischio indipendente per il mancato raggiungimento del TO [OR 20,666 (IC al 95% 1,364 - 313,002); p = 0,029].

Tuttavia, oltre all'età anagrafica, le ultime evidenze hanno sottolineato il ruolo chiave dell'età biologica, espressa dalla fragilità, come migliore predittore per gli esiti avversi, in particolare un punteggio di fragilità più elevato è stato associato a un aumento nei tassi di complicanze post-operatorie maggiori e tassi di mortalità incrementati [197]. Nella nostra ipotesi, questa correlazione si sarebbe dovuta riflettere anche in un minore raggiungimento del TO tra i fragili, tuttavia, i risultati hanno sorprendentemente rivelato che i soggetti appartenenti al gruppo TO presentavano un punteggio di fragilità più elevato. Questo è stato come un fulmine a ciel sereno e rimane tutt'ora una domanda aperta. Una possibile spiegazione potrebbe essere ricercata nella natura altamente selezionata del campione. Infatti, la validità dello score mFI come fattore predittivo è stata valutata in un campione di pazienti più giovani (con un'età media pari a 65 anni) e solo pochi studi ne hanno passato al vaglio l'utilizzo nella chirurgia pancreatica; nel nostro studio, invece, sono stati inclusi solo pazienti ≥ 70 anni sottoposti a PD [147]. Inoltre, il punteggio mFI considera la fragilità come il risultato dell'accumulo di molteplici deficit, al pari di un qualunque indice di comorbilità, oltre al fatto che il punteggio mFI mira a sintetizzare lo stato funzionale dei pazienti in una variabile continua, tralasciando inevitabilmente tutta una serie di sfaccettature tipiche dell'anziano. Tuttavia, nei soggetti anziani con neoplasia, anche sistemi di punteggio ampiamente utilizzati come l'Indice di Comorbilità di Charlson (CCI) o l'Indice di Comorbilità Geriatrica (GIC) hanno dimostrato di avere limiti intrinseci. Infatti, anche le ultime pubblicazioni sulla valutazione multidimensionale geriatrica (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) mettono in guardia contro la scarsa capacità predittiva degli indici di comorbilità, specialmente quando vengono utilizzati da soli anziché insieme ad altri componenti del CGA [198]. Quindi, per concludere, sebbene il punteggio mFI permetta

di implementare il concetto di fragilità anche in database retrospettivi, questo strumento potrebbe non essere il più appropriato per i pazienti anziani affetti da cancro, nei quali dovrebbero essere preferiti altri sistemi di punteggio [199].

Un altro risultato significativo prodotto dallo studio riguarda la correlazione tra il punteggio ASA e il tasso di TO. Infatti, molte delle comorbidity prese in considerazione per il calcolo dell'ASA score hanno un'alta prevalenza negli anziani dove possono avere un impatto deleterio sul decorso post-operatorio: in una recente metanalisi di Tan E. et al. è stato dimostrato, infatti, un aumento esponenziale delle complicanze post-operatorie nei pazienti classificati con un punteggio ASA \geq III [200]. In linea con i dati riportati in letteratura, dove si era già evidenziato il comprovato ruolo dell'ASA score come fattore predittivo per un minore raggiungimento del TO, anche nel nostro studio un punteggio ASA \geq II si è confermato come predittore per il mancato raggiungimento il TO [167].

Sebbene il punteggio ASA e il punteggio mFI possano sembrare simili, poiché entrambi prevedono il rischio post-operatorio basandosi sulle comorbidity preoperatorie, i pochi studi dove si è esplorata questa interrelazione hanno smentito l'esistenza di una perfetta sovrapponibilità tra i sistemi di punteggio. Nel campo della chirurgia urologica, Serretta V. et al. hanno riportato che, sebbene per le procedure a basso rischio il punteggio ASA e il punteggio mFI siano risultati interdipendenti, questa correlazione sarebbe venuta a mancare nel caso in cui i pazienti fossero stati sottoposti ad interventi ad alto rischio. Infatti, dall'analisi dei dati raccolti è emerso che tra tutti i pazienti con punteggio ASA \geq III, solo il 22% era stato inquadrato come fragile secondo il punteggio mFI [201]. Facendo un passo indietro alla chirurgia generale, le resezioni pancreatiche sono indubbiamente considerate procedure ad alto rischio, per cui anche in questi casi, il punteggio ASA e il punteggio mFI potrebbero non essere così strettamente correlati: questo giustificherebbe i risultati ottenuti nello studio corrente.

Al di là delle caratteristiche preoperatorie, questo studio ha valutato anche il ruolo di alcune variabili intra-operatorie tra cui le caratteristiche del moncone pancreatico. Il moncone pancreatico viene spesso considerato il "tallone d'Achille" del chirurgo pancreatico. Infatti, molti studi sottolineano la correlazione tra parenchima morbido (definito come *soft*), insieme a un dotto pancreatico di calibro ridotto, e lo sviluppo di

POPF [167], [202]. Sebbene i risultati dello studio corrente siano in linea con la letteratura, spicca il mancato riscontro di significatività all'analisi multivariata per le caratteristiche del moncone: queste, infatti, non sono risultate indipendentemente predittive di minore raggiungimento del TO. Le caratteristiche del moncone pancreatico si intersecano con l'età ≥ 80 , il punteggio ASA \geq II e la diagnosi istologica definita "altro" portando tutti insieme a un minore raggiungimento del TO. Tuttavia, ciascuna di queste variabili ha il proprio impatto sugli outcome chirurgici e, in particolare, negli anziani lo stato funzionale è risultata essere la variabile che maggiormente influenza l'andamento del decorso post-operatorio. Infatti, la PD è uno dei maggiori interventi di chirurgia generale, e si presenta con tutte le potenzialità per causare una lunga lista di conseguenze, innescando un effetto domino, specialmente negli anziani con bassa riserva funzionale. In effetti, in questa coorte, tra tutti gli eventi avversi che impediscono il raggiungimento del TO, la maggior parte sono complicanze non chirurgiche classificate come Clavien-Dindo \geq III.

Per di più, i pazienti con neoplasie periampollari come adenomi della papilla o adenomi duodenali, lesioni cistiche o neoplasie neuroendocrine ad origine dalle isole pancreatiche sono a maggior rischio di sviluppare POPF. Il presente studio conferma che una diagnosi istologica diversa dall'adenocarcinoma pancreatico o dal colangiocarcinoma, definita qui come "altro", predice un minor raggiungimento di TO [167], [202]. Pertanto, ogni referto istologico giunge sempre con luci e ombre. Da un lato, quando le masse periampollari vengono diagnosticate come neoplasie benigne o malattie non cancerose, mostrano una prognosi brillante e una buona sopravvivenza a lungo termine dopo il trattamento chirurgico. Dall'altro lato, questi istotipi sono associati ad una incidenza di POPF 3 volte maggiore, condizionante un decorso post-operatorio peggiore e un aumento della mortalità [202], [203]. Al contrario, nel caso di PDAC la terribile prognosi a lungo termine viene affiancata da un rischio ridotto di sviluppare POPF, quindi migliori outcome nell'immediato post-operatorio. Infatti, man mano che il PDAC cresce all'interno del dotto pancreatico principale ne condiziona una progressiva stenosi fino all'ostruzione con conseguente dilatazione a monte. Un dotto di calibro maggiore presenta minori difficoltà tecniche quando viene anastomizzato all'ansa digiunale, inoltre

è meno pronò all'ostruzione: questi due osservazioni spiegano il ridotto rischio di sviluppo della fistola e il conseguente aumento dei tassi di raggiungimento del TO.

Collateralmente all'analisi multivariata, questo studio ha confermato il già comprovato legame tra complicanze post-operatorie e accesso alla chemioterapia adiuvante. Merkow R. *et al* hanno dimostrato, infatti, un aumento di due volte della probabilità di essere esclusi dalla somministrazione di chemioterapia adiuvante in coloro che sono andati incontro a complicanze post-operatorie dopo resezione pancreatica [204]. È bene notare che nello studio corrente, invece di considerare singolarmente il ruolo di ogni complicanza definita "grave", l'intero decorso post-operatorio è stato riassunto all'interno del TO, un parametro multidimensionale molto versatile, capace di fornire una visione olistica della situazione post-operatoria. Andando dritti al punto, il raggiungimento del TO aumenta la probabilità di ricevere trattamento chemioterapico adiuvante migliorando la sopravvivenza a lungo termine. Pertanto, quanto illustrato fornisce un'ulteriore ragione affinché durante i meeting multidisciplinari preoperatori ogni fattore condizionante i tassi di TO venga esaminato con la massima attenzione.

I nostri risultati hanno evidenziato, quindi, il ruolo di alcuni importanti fattori di rischio condizionanti il mancato raggiungimento del TO in seguito a PD negli anziani. Questi dati potrebbero essere convertiti in preziose informazioni, critiche per il supporto alle decisioni cliniche del gruppo multidisciplinare. Infatti, le procedure chirurgiche maggiori, come le resezioni pancreatiche, impongono un assoluto rispetto del delicato equilibrio vigente tra fragilità del paziente e benefici che la chirurgia può potenzialmente offrire, soprattutto quando questi possono arrivare con un alto costo umano [205]. Di fatto, nel campo della chirurgia epatobiliare e pancreatica è di uso comune il detto "*Il fegato ti perdona, ma il pancreas no*", proprio a rimarcare la notevole capacità rigenerativa del fegato in netto contrasto con le caratteristiche del pancreas, molto meno indulgente e più incline a complicanze quando danneggiato. In questo scenario, un'attenta selezione preoperatoria dei pazienti anziani idonei per la PD è di fondamentale importanza. Se da un lato è vero che l'età da sola non dovrebbe essere un criterio di esclusione per la candidabilità ad intervento chirurgico, la PD potrebbe non essere la migliore scelta terapeutica per gli ultraottantenni con malattie periampollari. Allo stesso modo,

particolare attenzione dovrebbe essere prestata quando i pazienti hanno un punteggio $ASA \geq II$ o una diagnosi istologica diversa da PDAC o colangiocarcinoma.

I principali limiti del nostro studio risiedono nella sua natura retrospettiva e nella ridotta dimensione campionaria. Riguardo le dimensioni del campione, va ricordato che, in primo luogo, non tutti i pazienti che ricevono una diagnosi di neoplasia periampollare hanno una malattia resecabile, e tra le altre cose, questo studio non è stato condotto con una prospettiva intention to treat. Infatti, soltanto i pazienti sottoposti a PD sono stati presi in considerazione per l'analisi, mentre ne sono rimasti esclusi tutti coloro che, dopo valutazione specialistica presso il nostro centro, sono stati ritenuti non candidabili a trattamento chirurgico. In secondo luogo, nonostante la PD sia fattibile negli anziani, viste le gravi complicanze a cui può condurre, i potenziali candidati a resezione chirurgica vengono meticolosamente selezionati. Queste osservazioni, insieme alla natura monocentrica dello studio, aiutano a spiegare la scarsa numerosità della popolazione di studio. Un disegno di studio multicentrico potrebbe rappresentare una possibile soluzione per superare questo limite.

4.6 Conclusioni

In conclusione, il nostro studio ha identificato diversi fattori chiave, predittivi di mancato raggiungimento del Textbook Outcome in seguito a resezioni pancreatiche. L'età, il punteggio ASA, il diametro del dotto pancreatico principale e la consistenza del parenchima pancreatico, nonché l'istotipo tumorale si sono rivelati predittori significativi. Questi risultati sottolineano l'importanza di una valutazione preoperatoria completa e di una pianificazione chirurgica individualizzata al fine di migliorare i risultati nella chirurgia pancreatica anche nella popolazione anziana. Le future ricerche dovrebbero continuare a concentrarsi sulla individuazione di ulteriori predittori, oltre che sulla loro convalida prospettica, al fine di ottimizzare il successo chirurgico.

5 INDICE DELLE ABBREVIAZIONI

ACS	American College of Surgeons
ADL	Activities of Daily Living
AICEP	Associazione Italiana Chirurgia Epato-Bilio-Pancreatica
AISP	Associazione Italiana Studio Pancreas
AJCC	American Joint Committee of Cancer
ALT	Alanina aminotrasferasi
ASR	Age Standardized Rate
AST	Aspartato aminotransferasi
BPCO	Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Ca19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CAP	College of American Pathologists
CCI	Charlson Comorbidity Index
CGA	Comprehensive geriatric assessment
CHA	Common Hepatic Artery, arteria epatica comune
CSHA	Canadian Study of Health and Aging
DCEUS	Double Contrast Enhancement Ultrasound, ecografia con doppio contrasto
DFS	Disease Free Survival
DGE	Delayed Gastric Emptying, ritardato svuotamento gastrico
dMMR	Deficit del Mismatch Repair
DPCA	Dutch Pancreatic Cancer Audit
DPCG	Dutch Pancreatic Cancer Group
DWI	Diffusion Weighted Imaging, sequenze pesate in diffusione
ECOG	Eastern Cooperative Cancer Group
EMA	European Medicines Agency
E-MIPS	European Minimally Invasive Pancreatic Surgery
ERCP	colangiopancreatografia retrograda endoscopica
FDG	18-Fluoro-2-Desossiglucosio
FI	Frailty index
FNA	Fine Needle Aspiration
FNB	Fine Needle Biopsy
FSE	fat-suppressed fast spin-echo

GPO Giornata post-operatoria

GRE Gradient Echo

HBOC Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome

HPB Hepatopancreatic and Biliary

IAP *International Association of Pancreatology*, associazione internazionale di pancreatologia

IGoMIPS Italian Group of Minimally Invasive Pancreatic Surgery

IOPN neoplasia oncocitica papillare intraduttale

IPMN neoplasia mucinosa papillare intraduttale

IQR Range Interquartile

ISGPS International Study Group Pancreatic Surgery

ITPN neoplasia tubulopapillare intraduttale

KPS Karnofsky Performance Status

MCN neoplasia mucinosa cistica

mFI Modified Frailty Index

MIPS Minimally Invasive Pancreatic Surgery, chirurgia pancreatica mini-invasiva

MRCP Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography

MSI Microsatellite Instability, instabilità microsatellitare

NCCN National Comprehensive Cancer Network

NCI National Cancer Institute

NET Tumore Neuroendocrino

NSQIP Nation Surgery Quality Improvement Program

OMS Organizzazione Mondiale della Sanità

OS Overall Survival

PanIN neoplasia intraepiteliale pancreatica

PD Pancreaticoduodenectomy

PDAC pancreatic ductal adenocarcinoma

PFS Progression Free Survival, progressione libera da malattia

POBF Post-Operative Biliary Fistula, fistola biliare post-operatoria

POPF Post-Operative Pancreatic Fistula, fistola pancreatica post-operatoria

PPH Post-Pancreatectomy haemorrhage, emorragia post-pancreasectomia

PP-PD Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy, Pancreaticoduodenectomy con
conservazione del piloro

PS Performance status

PV Portal Vein, vena porta

RM Risonanza magnetica

SCN Neoplasia Squamocellulare

SEER Surveillance Epidemiology and End Results

SICE Società Italia Chirurgia Endoscopica

SIGG Società italiana di Geriatria e Gerontologia

SMA Superior Mesenteric Artery, Arteria mesenterica superiore

SMV Superior Mesenteric Vein, Vena mesenterica superiore

SNG Sondino Naso-Gastrico

SPD Splenopancreasectomia distale

SSFGE Single-shot fast spin-echo

SUV Standardized Uptake Volume

TC Tomografia computerizzata

TIA Attacco Ischemico Transitorio

TO Textbook Outcome

VBP Via Biliare Principale

VMD Valutazione Multidimensionale

6 BIBLIOGRAFIA

- [1] J. D. Mizrahi, R. Surana, J. W. Valle, and R. T. Shroff, 'Pancreatic cancer', *The Lancet*, vol. 395, no. 10242, pp. 2008–2020, Jun. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
- [2] F. , Bray *et al.*, 'Global cancer statistics 2022 GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries', *CA Cancer J Clin*, 2024, doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- [3] J. Yu, X. Yang, W. He, and W. Ye, 'Burden of pancreatic cancer along with attributable risk factors in Europe between 1990 and 2019, and projections until 2039', *Int J Cancer*, vol. 149, no. 5, pp. 993–1001, Sep. 2021, doi: 10.1002/ijc.33617.
- [4] A. Pourshams *et al.*, 'The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017', *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 4, no. 12, pp. 934–947, Dec. 2019, doi: 10.1016/S2468-1253(19)30347-4.
- [5] T. Conroy *et al.*, 'Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of Oncology*, vol. 34, no. 11, pp. 987–1002, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.009.
- [6] M. Pericleous and S. A. Khan, 'Epidemiology of HPB malignancy in the elderly', *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 47, no. 3, pp. 503–513, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.ejso.2020.03.222.
- [7] Q.-W. Ben, J. Liu, Y.-W. Sun, L.-F. Wang, D.-W. Zou, and Y.-Z. Yuan, 'Cigarette Smoking and Mortality in Patients With Pancreatic Cancer', *Pancreas*, vol. 48, no. 8, pp. 985–995, Sep. 2019, doi: 10.1097/MPA.0000000000001383.
- [8] M. Korc, C. Y. Jeon, M. Edderkaoui, S. J. Pandol, and M. S. Petrov, 'Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer', *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 31, no. 5, pp. 529–536, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.001.
- [9] D. S. Michaud, E. Giovannucci, W. C. Willett, G. A. Colditz, M. J. Stampfer, and C. S. Fuchs, 'Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer.', *JAMA*, vol. 286, no. 8, pp. 921–9, doi: 10.1001/jama.286.8.921.

- [10] P. Batabyal, S. Vander Hoorn, C. Christophi, and M. Nikfarjam, ‘Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies.’, *Ann Surg Oncol*, vol. 21, no. 7, pp. 2453–62, Jul. 2014, doi: 10.1245/s10434-014-3625-6.
- [11] R. Z. Stolzenberg-Solomon *et al.*, ‘Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers.’, *JAMA*, vol. 294, no. 22, pp. 2872–8, Dec. 2005, doi: 10.1001/jama.294.22.2872.
- [12] A. Roy, J. Sahoo, S. Kamalanathan, D. Naik, P. Mohan, and R. Kalayarsan, ‘Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic.’, *World J Gastroenterol*, vol. 27, no. 30, pp. 4939–4962, Aug. 2021, doi: 10.3748/wjg.v27.i30.4939.
- [13] A. B. Lowenfels *et al.*, ‘Pancreatitis and the Risk of Pancreatic Cancer’, *New England Journal of Medicine*, vol. 328, no. 20, pp. 1433–1437, May 1993, doi: 10.1056/NEJM199305203282001.
- [14] R. H. Hruban, G. M. Petersen, P. K. Ha, and S. E. Kern, ‘Genetics of pancreatic cancer. From genes to families.’, *Surg Oncol Clin N Am*, vol. 7, no. 1, pp. 1–23, Jan. 1998.
- [15] J. Iqbal *et al.*, ‘The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers’, *Br J Cancer*, vol. 107, no. 12, pp. 2005–2009, Dec. 2012, doi: 10.1038/bjc.2012.483.
- [16] F. Kastrinos, ‘Risk of Pancreatic Cancer in Families With Lynch Syndrome’, *JAMA*, vol. 302, no. 16, p. 1790, Oct. 2009, doi: 10.1001/jama.2009.1529.
- [17] F. M. Giardiello *et al.*, ‘Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome’, *Gastroenterology*, vol. 119, no. 6, pp. 1447–1453, Dec. 2000, doi: 10.1053/gast.2000.20228.
- [18] B. M. Wolpin *et al.*, ‘ABO blood group and the risk of pancreatic cancer.’, *J Natl Cancer Inst*, vol. 101, no. 6, pp. 424–31, Mar. 2009, doi: 10.1093/jnci/djp020.
- [19] A. Yamada, Y. Komaki, F. Komaki, D. Micic, S. Zullo, and A. Sakuraba, ‘Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis.’, *Lancet Oncol*, vol. 19, no. 6, pp. 758–767, Jun. 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30188-8.

- [20] P. Rawla, T. Sunkara, and V. Gaduputi, 'Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors.', *World J Oncol*, vol. 10, no. 1, pp. 10–27, Feb. 2019, doi: 10.14740/wjon1166.
- [21] M. Porta *et al.*, 'Exocrine pancreatic cancer: Symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage', *Clinical and Translational Oncology*, vol. 7, no. 5, pp. 189–197, Jun. 2005, doi: 10.1007/BF02712816.
- [22] K. Fearon *et al.*, 'Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus', *Lancet Oncol*, vol. 12, no. 5, pp. 489–495, May 2011, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
- [23] J. Bachmann, M. Heiligensetzer, H. Krakowski-Roosen, M. W. Büchler, H. Friess, and M. E. Martignoni, 'Cachexia Worsens Prognosis in Patients with Resectable Pancreatic Cancer', *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 12, no. 7, pp. 1193–1201, Jul. 2008, doi: 10.1007/s11605-008-0505-z.
- [24] A. A. Khorana and R. L. Fine, 'Pancreatic cancer and thromboembolic disease.', *Lancet Oncol*, vol. 5, no. 11, pp. 655–63, Nov. 2004, doi: 10.1016/S1470-2045(04)01606-7.
- [25] United States National Cancer Institute, 'Pancreatic cancer: statistics '. Accessed: May 11, 2024. [Online]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
- [26] R. Lamerz, 'Role of tumour markers, cytogenetics.', *Ann Oncol*, vol. 10 Suppl 4, pp. 145–9, 1999.
- [27] U. K. Ballehaninna and R. S. Chamberlain, 'The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal.', *J Gastrointest Oncol*, vol. 3, no. 2, pp. 105–19, Jun. 2012, doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021.
- [28] L. Ge *et al.*, 'Comparing the diagnostic accuracy of five common tumour biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: a protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy', *BMJ Open*, vol. 7, no. 12, p. e018175, Dec. 2017, doi: 10.1136/bmjopen-2017-018175.
- [29] Q. Gao *et al.*, 'Unintrusive multi-cancer detection by circulating cell-free DNA methylation sequencing (THUNDER): development and independent validation

- studies’, *Annals of Oncology*, vol. 34, no. 5, pp. 486–495, May 2023, doi: 10.1016/j.annonc.2023.02.010.
- [30] J. D. Cohen *et al.*, ‘Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test’, *Science (1979)*, vol. 359, no. 6378, pp. 926–930, Feb. 2018, doi: 10.1126/science.aar3247.
- [31] L. Zhang, S. Sanagapalli, and A. Stoita, ‘Challenges in diagnosis of pancreatic cancer.’, *World J Gastroenterol*, vol. 24, no. 19, pp. 2047–2060, May 2018, doi: 10.3748/wjg.v24.i19.2047.
- [32] L. Marti-Bonmati *et al.*, ‘Pancreatic cancer, radiomics and artificial intelligence.’, *Br J Radiol*, vol. 95, no. 1137, p. 20220072, Sep. 2022, doi: 10.1259/bjr.20220072.
- [33] C. de la Pinta, ‘Radiomics in pancreatic cancer for oncologist: Present and future’, *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, vol. 21, no. 4, pp. 356–361, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.hbpd.2021.12.006.
- [34] E. S. Lee and J. M. Lee, ‘Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review.’, *World J Gastroenterol*, vol. 20, no. 24, pp. 7864–77, Jun. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7864.
- [35] R. Ashida *et al.*, ‘The Role of Transabdominal Ultrasound in the Diagnosis of Early Stage Pancreatic Cancer: Review and Single-Center Experience.’, *Diagnostics (Basel)*, vol. 9, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.3390/diagnostics9010002.
- [36] W. Zhu, G. Mai, X. Zhou, and B. Song, ‘Double contrast-enhanced ultrasound improves the detection and localization of occult lesions in the pancreatic tail: a initial experience report.’, *Abdom Radiol (NY)*, vol. 44, no. 2, pp. 559–567, Feb. 2019, doi: 10.1007/s00261-018-1746-2.
- [37] K. Y. Elbanna, H.-J. Jang, and T. K. Kim, ‘Imaging diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a comprehensive review.’, *Insights Imaging*, vol. 11, no. 1, p. 58, Apr. 2020, doi: 10.1186/s13244-020-00861-y.
- [38] National Comprehensive Cancer Network, ‘NCCN clinical practice guidelines in oncology - Pancreatic Adenocarcinoma. V.2.2024’. Accessed: May 12, 2024. [Online]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

- [39] C. Valls *et al.*, ‘Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery.’, *AJR Am J Roentgenol*, vol. 178, no. 4, pp. 821–6, Apr. 2002, doi: 10.2214/ajr.178.4.1780821.
- [40] J. A. Pietryga and D. E. Morgan, ‘Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma.’, *J Gastrointest Oncol*, vol. 6, no. 4, pp. 343–57, Aug. 2015, doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.024.
- [41] S. B. Hong *et al.*, ‘Meta-analysis of MRI for the diagnosis of liver metastasis in patients with pancreatic adenocarcinoma’, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 51, no. 6, pp. 1737–1744, Jun. 2020, doi: 10.1002/jmri.26969.
- [42] T. L. Ang, A. B. E. Kwek, and L. M. Wang, ‘Diagnostic Endoscopic Ultrasound: Technique, Current Status and Future Directions.’, *Gut Liver*, vol. 12, no. 5, pp. 483–496, Sep. 2018, doi: 10.5009/gnl17348.
- [43] S. R. Puli, M. L. Bechtold, J. L. Buxbaum, and M. A. Eloubeidi, ‘How Good Is Endoscopic Ultrasound–Guided Fine-Needle Aspiration in Diagnosing the Correct Etiology for a Solid Pancreatic Mass?’’, *Pancreas*, vol. 42, no. 1, pp. 20–26, Jan. 2013, doi: 10.1097/MPA.0b013e3182546e79.
- [44] J. Li, R. He, Y. Li, G. Cao, Q. Ma, and W. Yang, ‘Endoscopic Ultrasonography for Tumor Node Staging and Vascular Invasion in Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis’, *Dig Surg*, vol. 31, no. 4–5, pp. 297–305, 2014, doi: 10.1159/000368089.
- [45] H. Nawaz *et al.*, ‘Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis.’, *JOP*, vol. 14, no. 5, pp. 484–97, Sep. 2013, doi: 10.6092/1590-8577/1512.
- [46] J. Iglesias-Garcia *et al.*, ‘Influence of On-Site Cytopathology Evaluation on the Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) of Solid Pancreatic Masses’, *American Journal of Gastroenterology*, vol. 106, no. 9, pp. 1705–1710, Sep. 2011, doi: 10.1038/ajg.2011.119.
- [47] T. Higashi *et al.*, ‘Relationship between retention index in dual-phase (18)F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer.’, *J Nucl Med*, vol. 43, no. 2, pp. 173–80, Feb. 2002.
- [48] A. P. Rijkers, R. Valkema, H. J. Duivenvoorden, and C. H. J. van Eijck, ‘Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected

- pancreatic cancer: A meta-analysis’, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, vol. 40, no. 7, pp. 794–804, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.ejso.2014.03.016.
- [49] S. Tang *et al.*, ‘Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: A meta-analysis’, *Eur J Radiol*, vol. 78, no. 1, pp. 142–150, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.ejrad.2009.09.026.
- [50] L. A. Daamen *et al.*, ‘The diagnostic performance of CT versus FDG PET-CT for the detection of recurrent pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis’, *Eur J Radiol*, vol. 106, pp. 128–136, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.ejrad.2018.07.010.
- [51] W. Schima, G. Böhm, C. S. Rösch, A. Klaus, R. Függer, and H. Kopf, ‘Mass-forming pancreatitis versus pancreatic ductal adenocarcinoma: CT and MR imaging for differentiation’, *Cancer Imaging*, vol. 20, no. 1, p. 52, Dec. 2020, doi: 10.1186/s40644-020-00324-z.
- [52] H. Kurahara *et al.*, ‘Significance of 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) Uptake in Response to Chemoradiotherapy for Pancreatic Cancer’, *Ann Surg Oncol*, vol. 26, no. 2, pp. 644–651, Feb. 2019, doi: 10.1245/s10434-018-07098-6.
- [53] Z. N. Duncan, D. Summerlin, J. T. West, A. T. Packard, D. E. Morgan, and S. J. Galgano, ‘PET/MRI for evaluation of patients with pancreatic cancer’, *Abdominal Radiology*, vol. 48, no. 12, pp. 3601–3609, May 2023, doi: 10.1007/s00261-023-03943-9.
- [54] Y. Cui and R. A. Kozarek, ‘Evolution of Pancreatic Endotherapy’, *Gastrointest Endosc Clin N Am*, vol. 33, no. 4, pp. 679–700, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.giec.2023.03.012.
- [55] M. N. Yousaf *et al.*, ‘Endoscopic retrograde cholangiopancreatography guided interventions in the management of pancreatic cancer.’, *World J Gastrointest Endosc*, vol. 12, no. 10, pp. 323–340, Oct. 2020, doi: 10.4253/wjge.v12.i10.323.
- [56] Pedrazzoli S *et al.*, ‘Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i tumori del pancreas. ’, 2018.
- [57] F. Nehme and J. H. Lee, ‘Preoperative biliary drainage for pancreatic cancer’, *Digestive Endoscopy*, vol. 34, no. 3, pp. 428–438, Mar. 2022, doi: 10.1111/den.14081.

- [58] C. Luchini, P. Capelli, and A. Scarpa, ‘Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants’, *Surg Pathol Clin*, vol. 9, no. 4, pp. 547–560, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.path.2016.05.003.
- [59] M. Taherian, H. Wang, and H. Wang, ‘Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Molecular Pathology and Predictive Biomarkers’, *Cells*, vol. 11, no. 19, p. 3068, Sep. 2022, doi: 10.3390/cells11193068.
- [60] H. Liu *et al.*, ‘Reevaluation and Identification of the Best Immunohistochemical Panel (pVHL, Maspin, S100P, IMP-3) for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas’, *Arch Pathol Lab Med*, vol. 136, no. 6, pp. 601–609, Jun. 2012, doi: 10.5858/arpa.2011-0326-OA.
- [61] I. D. Nagtegaal *et al.*, ‘The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system.’, *Histopathology*, vol. 76, no. 2, pp. 182–188, Jan. 2020, doi: 10.1111/his.13975.
- [62] R. H. Hruban *et al.*, ‘An Illustrated Consensus on the Classification of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms’, *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 28, no. 8, pp. 977–987, Aug. 2004, doi: 10.1097/01.pas.0000126675.59108.80.
- [63] W. Hosoda *et al.*, ‘Genetic analyses of isolated high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (HG-PanIN) reveal paucity of alterations in TP53 and SMAD4’, *J Pathol*, vol. 242, no. 1, pp. 16–23, May 2017, doi: 10.1002/path.4884.
- [64] M. Tanaka *et al.*, ‘International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas’, *Pancreatology*, vol. 12, no. 3, pp. 183–197, May 2012, doi: 10.1016/j.pan.2012.04.004.
- [65] M. B. Amin *et al.*, ‘The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging’, *CA Cancer J Clin*, vol. 67, no. 2, pp. 93–99, Mar. 2017, doi: 10.3322/caac.21388.
- [66] D. W. Ellis and J. Srigley, ‘Does standardised structured reporting contribute to quality in diagnostic pathology? The importance of evidence-based datasets’, *Virchows Archiv*, vol. 468, no. 1, pp. 51–59, Jan. 2016, doi: 10.1007/s00428-015-1834-4.

- [67] A. Westgaard *et al.*, ‘Are survival predictions reliable? Hospital volume versus standardisation of histopathologic reporting for accuracy of survival estimates after pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma’, *Eur J Cancer*, vol. 45, no. 16, pp. 2850–2859, Nov. 2009, doi: 10.1016/j.ejca.2009.03.019.
- [68] Lawrence J. Burgart, William V. Chopp, Dhanpat Jain, and College of American Pathologists (CAP), ‘Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas ’, 2021. Accessed: May 15, 2024. [Online]. Available:
https://documents.cap.org/protocols/Panc.Exo_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf
- [69] Michele Reni and Sergio Alfieri, ‘Linee guida AIOM: Carcinoma del Pancreas Esocrino’, *AIOM* . 2021. Accessed: May 15, 2024. [Online]. Available:
https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG_270_ca_pancreas_agg2021
- [70] W. Wang *et al.*, ‘Accuracy of Nodal Positivity in Inadequate Lymphadenectomy in Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Population Study Using the US SEER Database.’, *Front Oncol*, vol. 9, p. 1386, 2019, doi: 10.3389/fonc.2019.01386.
- [71] U. Karjol, A. Chandranath, P. Jonnada, S. Cherukuru, V. Annavarjula, and S. A. Morla, ‘Lymph Node Ratio as a Prognostic Marker in Pancreatic Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis.’, *Cureus*, vol. 12, no. 8, p. e9597, Aug. 2020, doi: 10.7759/cureus.9597.
- [72] A. M. Schlitter and I. Esposito, ‘Definition of Microscopic Tumor Clearance (R0) in Pancreatic Cancer Resections’, *Cancers (Basel)*, vol. 2, no. 4, pp. 2001–2010, Nov. 2010, doi: 10.3390/cancers2042001.
- [73] H. Oettle *et al.*, ‘Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer’, *JAMA*, vol. 310, no. 14, p. 1473, Oct. 2013, doi: 10.1001/jama.2013.279201.
- [74] Y. Jiang and D. P. S. Sohal, ‘Pancreatic Adenocarcinoma Management’, *JCO Oncol Pract*, vol. 19, no. 1, pp. 19–32, Jan. 2023, doi: 10.1200/OP.22.00328.
- [75] A. Oba, F. Ho, Q. R. Bao, M. H. Al-Musawi, R. D. Schulick, and M. Del Chiaro, ‘Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer’, *Front Oncol*, vol. 10, Feb. 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.00245.

- [76] C. Springfield *et al.*, ‘Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer’, *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 20, no. 5, pp. 318–337, May 2023, doi: 10.1038/s41571-023-00746-1.
- [77] E. Versteijne *et al.*, ‘Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial’, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 38, no. 16, pp. 1763–1773, Jun. 2020, doi: 10.1200/JCO.19.02274.
- [78] T. Conroy *et al.*, ‘FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer’, *New England Journal of Medicine*, vol. 379, no. 25, pp. 2395–2406, Dec. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1809775.
- [79] W. F. Regine *et al.*, ‘Fluorouracil-based Chemoradiation with Either Gemcitabine or Fluorouracil Chemotherapy after Resection of Pancreatic Adenocarcinoma: 5-Year Analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 Phase III Trial’, *Ann Surg Oncol*, vol. 18, no. 5, pp. 1319–1326, May 2011, doi: 10.1245/s10434-011-1630-6.
- [80] Stefania Gori *et al.*, ‘Raccomandazioni 2019 per analisi farmacogenomiche’, 2019. Accessed: May 16, 2024. [Online]. Available: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_Raccomandazioni-analisi-farmacogenetiche.pdf
- [81] M. A. Tempero *et al.*, ‘Adjuvant nab -Paclitaxel + Gemcitabine in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial’, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, no. 11, pp. 2007–2019, Apr. 2023, doi: 10.1200/JCO.22.01134.
- [82] P. Hammel *et al.*, ‘Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib’, *JAMA*, vol. 315, no. 17, p. 1844, May 2016, doi: 10.1001/jama.2016.4324.
- [83] M. Reyngold *et al.*, ‘Association of Ablative Radiation Therapy With Survival Among Patients With Inoperable Pancreatic Cancer’, *JAMA Oncol*, vol. 7, no. 5, p. 735, May 2021, doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0057.
- [84] R. Mazur and J. Trna, ‘Principles of Palliative and Supportive Care in Pancreatic Cancer: A Review’, *Biomedicines*, vol. 11, no. 10, p. 2690, Oct. 2023, doi: 10.3390/biomedicines11102690.

- [85] Y.-T. Fang, W.-W. Yang, Y.-R. Niu, and Y.-K. Sun, 'Recent advances in targeted therapy for pancreatic adenocarcinoma.', *World J Gastrointest Oncol*, vol. 15, no. 4, pp. 571–595, Apr. 2023, doi: 10.4251/wjgo.v15.i4.571.
- [86] O. Higuera, I. Ghanem, R. Nasimi, I. Prieto, L. Koren, and J. Feliu, 'Management of pancreatic cancer in the elderly', *World Journal of Gastroenterology*, vol. 22, no. 2. Baishideng Publishing Group Co, pp. 764–775, Jan. 14, 2016. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.764.
- [87] M. J. Moore *et al.*, 'Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 15, pp. 1960–1966, May 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.07.9525.
- [88] T. Golan *et al.*, 'Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer', *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 4, pp. 317–327, Jul. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1903387.
- [89] T. S. Bekaii-Saab *et al.*, 'Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRAS G12C Mutation', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, no. 25, pp. 4097–4106, Sep. 2023, doi: 10.1200/JCO.23.00434.
- [90] R. C. Doebele *et al.*, 'Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials', *Lancet Oncol*, vol. 21, no. 2, pp. 271–282, Feb. 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
- [91] D. S. Hong *et al.*, 'Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials', *Lancet Oncol*, vol. 21, no. 4, pp. 531–540, Apr. 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3.
- [92] V. Subbiah *et al.*, 'Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial.', *Nat Med*, vol. 29, no. 5, pp. 1103–1112, May 2023, doi: 10.1038/s41591-023-02321-8.
- [93] M. Maio *et al.*, 'Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study', *Annals of Oncology*, vol. 33, no. 9, pp. 929–938, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.519.

- [94] S. Isaji *et al.*, ‘International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017’, *Pancreatology*, vol. 18, no. 1, pp. 2–11, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.pan.2017.11.011.
- [95] J. L. Cameron, T. S. Riall, J. Coleman, and K. A. Belcher, ‘One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies’, *Ann Surg*, vol. 244, no. 1, pp. 10–15, Jul. 2006, doi: 10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea.
- [96] Y. Fong *et al.*, ‘Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers’, in *Annals of Surgery*, Oct. 2005, pp. 540–547. doi: 10.1097/01.sla.0000184190.20289.4b.
- [97] S. Kokkinakis, E. I. Kritsotakis, N. Maliotis, I. Karageorgiou, E. Chrysos, and K. Lasithiotakis, ‘Complications of modern pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis’, *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, vol. 21, no. 6, pp. 527–537, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.hbpd.2022.04.006.
- [98] M. L. Kendrick *et al.*, ‘Minimally invasive pancreatoduodenectomy’, *HPB*, vol. 19, no. 3, pp. 215–224, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.hpb.2017.01.023.
- [99] A. De Rosa, I. C. Cameron, and D. Gomez, ‘Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer’, *HPB*, vol. 18, no. 1, pp. 13–20, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.hpb.2015.10.004.
- [100] E. Buc and A. Sauvanet, ‘Duodenopancreatectomia cefalica’, *EMC - Tecniche Chirurgiche Addominale*, vol. 18, no. 1, pp. 1–24, Jan. 2012, doi: 10.1016/S1283-0798(12)60752-9.
- [101] L. A. Orci *et al.*, ‘A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma.’, *HPB (Oxford)*, vol. 17, no. 7, pp. 565–72, Jul. 2015, doi: 10.1111/hpb.12407.
- [102] Japan Pancreas Society, ‘Classification of Pancreatic Carcinoma - 4th ed.’, Kanehara Press; Tokyo, Japan. Accessed: May 19, 2024. [Online]. Available: http://www.suizou.org/pdf/Classification_of_Pancreatic_Carcinoma_4th_Engl_e_d.pdf
- [103] J. A. M. G. Tol *et al.*, ‘Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS)’, *Surgery*, vol. 156, no. 3, pp. 591–600, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.surg.2014.06.016.

- [104] J. Weitz, N. Rahbari, M. Koch, and M. W. Büchler, ‘The “Artery First” Approach for Resection of Pancreatic Head Cancer’, *J Am Coll Surg*, vol. 210, no. 2, pp. e1–e4, Feb. 2010, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.10.019.
- [105] X. Jiang *et al.*, ‘Superior mesenteric artery first approach can improve the clinical outcomes of pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis’, *International Journal of Surgery*, vol. 73, pp. 14–24, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.ijisu.2019.11.007.
- [106] T. Hackert *et al.*, ‘The TRIANGLE operation – radical surgery after neoadjuvant treatment for advanced pancreatic cancer: a single arm observational study’, *HPB*, vol. 19, no. 11, pp. 1001–1007, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.hpb.2017.07.007.
- [107] R. Klotz *et al.*, ‘The TRIANGLE operation for pancreatic head and body cancers: early postoperative outcomes’, *HPB*, vol. 24, no. 3, pp. 332–341, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.hpb.2021.06.432.
- [108] E. S. Zwart *et al.*, ‘Venous resection for pancreatic cancer, a safe and feasible option? A systematic review and meta-analysis’, *Pancreatology*, vol. 22, no. 6, pp. 803–809, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.pan.2022.05.001.
- [109] J. R. Delpero *et al.*, ‘Pancreatic Adenocarcinoma with Venous Involvement: Is Up-Front Synchronous Portal-Superior Mesenteric Vein Resection Still Justified? A Survey of the Association Française de Chirurgie’, *Ann Surg Oncol*, vol. 22, no. 6, pp. 1874–1883, Jun. 2015, doi: 10.1245/s10434-014-4304-3.
- [110] K. K. Christians and D. B. Evans, ‘Pancreaticoduodenectomy and Vascular Reconstruction’, *Surg Oncol Clin N Am*, vol. 30, no. 4, pp. 731–746, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.soc.2021.06.011.
- [111] W. Hartwig *et al.*, ‘Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: Definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS)’, *Surgery*, vol. 156, no. 1, pp. 1–14, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.surg.2014.02.009.
- [112] N. Petrucciani *et al.*, ‘Pancreatectomy combined with multivisceral resection for pancreatic malignancies: is it justified? Results of a systematic review’, *HPB*, vol. 20, no. 1, pp. 3–10, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.002.
- [113] G. Malleo and C. M. Vollmer, ‘Postpancreatectomy Complications and Management’, *Surgical Clinics of North America*, vol. 96, no. 6, pp. 1313–1336, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.suc.2016.07.013.

- [114] J. W. Braasch and B. N. Gray, ‘Considerations that lower pancreatoduodenectomy mortality’, *The American Journal of Surgery*, vol. 133, no. 4, pp. 480–484, Apr. 1977, doi: 10.1016/0002-9610(77)90135-0.
- [115] R. Simon, ‘Complications After Pancreaticoduodenectomy’, *Surgical Clinics of North America*, vol. 101, no. 5, pp. 865–874, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.suc.2021.06.011.
- [116] M. N. Wente *et al.*, ‘Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)’, *Surgery*, vol. 142, no. 5, pp. 761–768, Nov. 2007, doi: 10.1016/j.surg.2007.05.005.
- [117] D. Dindo, N. Demartines, and P.-A. Clavien, ‘Classification of Surgical Complications’, *Ann Surg*, vol. 240, no. 2, pp. 205–213, Aug. 2004, doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [118] J. V. Moore, S. Tom, C. R. Scoggins, P. Philips, M. E. Egger, and R. C. G. Martin, ‘Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatectomy for Malignancy: Systematic Review and Optimal Management Recommendations’, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 25, no. 9, pp. 2317–2327, Sep. 2021, doi: 10.1007/s11605-020-04883-1.
- [119] J. Kusakabe *et al.*, ‘Long-Term Endocrine and Exocrine Insufficiency After Pancreatectomy’, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 23, no. 8, pp. 1604–1613, Aug. 2019, doi: 10.1007/s11605-018-04084-x.
- [120] V. P. Groot *et al.*, ‘Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma’, *Ann Surg*, vol. 267, no. 5, pp. 936–945, May 2018, doi: 10.1097/SLA.0000000000002234.
- [121] L. A. Daamen *et al.*, ‘Detection, Treatment, and Survival of Pancreatic Cancer Recurrence in the Netherlands’, *Ann Surg*, vol. 275, no. 4, pp. 769–775, Apr. 2022, doi: 10.1097/SLA.0000000000004093.
- [122] C.-W. D. Tzeng *et al.*, ‘Frequency and Intensity of Postoperative Surveillance After Curative Treatment of Pancreatic Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis’, *Ann Surg Oncol*, vol. 20, no. 7, pp. 2197–2203, Jul. 2013, doi: 10.1245/s10434-013-2889-6.

- [123] L. A. Daamen, V. P. Groot, H. D. Heerkens, M. P. W. Intven, H. C. van Santvoort, and I. Q. Molenaar, ‘Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer’, *HPB*, vol. 20, no. 4, pp. 297–304, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.hpb.2017.11.009.
- [124] J. M. Halle-Smith *et al.*, ‘Clinical benefit of surveillance after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis’, *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 47, no. 9, pp. 2248–2255, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.ejso.2021.04.031.
- [125] A. E. J. Latenstein *et al.*, ‘Nationwide trends in incidence, treatment and survival of pancreatic ductal adenocarcinoma’, *Eur J Cancer*, vol. 125, pp. 83–93, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.002.
- [126] World Health Organization (WHO), ‘UN Decade of Healthy Ageing: Plan of Action’, 2020. Accessed: Apr. 10, 2024. [Online]. Available: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/decade-proposal-final-apr2020-en.pdf>
- [127] United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division, ‘World Population Ageing 2017’, New York, 2017. Accessed: Apr. 10, 2024. [Online]. Available: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa/pd/files/files/documents/2020/May/un_2017_worldpopulationageing_report.pdf
- [128] United Nations Department of Economic and Social Affairs, ‘World Population Ageing 2019’, New York, 2019. Accessed: Apr. 10, 2024. [Online]. Available: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf>
- [129] European Commission and EuroSTAT, ‘Ageing Europe: looking at the lives of older people in the EU’, 2019. doi: 10.2785/26745.
- [130] Istituto Nazionale di Statistica - ISTAT, ‘IstatData - Indicatori Demografici’. Accessed: Apr. 23, 2024. [Online]. Available: <https://esploradati.istat.it/databrowser/#/it/dw>
- [131] H. Orimo, H. Ito, T. Suzuki, A. Araki, T. Hosoi, and M. Sawabe, ‘Reviewing the definition of “elderly”’, *Geriatr Gerontol Int*, vol. 6, no. 3, pp. 149–158, Sep. 2006, doi: 10.1111/j.1447-0594.2006.00341.x.

- [132] Società Italiana di Geriatria e Gerontologia (SIGG), ‘Quando si diventa “anziani”?’’, 2018.
- [133] Società Italiana di Medicina Generale e Cure Primarie (SIMG), Società Italiana di Geriatria Ospedale e Territorio (SIGOT), and Istituto Superiore di Sanità (ISS), ‘Linea Guida: La valutazione multidimensionale della persona anziana’, *Sistema Nazionale Linee Guida, Roma, 2023*, Accessed: Apr. 23, 2024. [Online]. Available: https://www.iss.it/documents/20126/8331678/LG-C009-SIGOT-SIMG_VMD_persona_anziana.pdf/a7dc753f-01e1-f208-c7cc-d5011f347f95?t=1700574003103
- [134] Rubenstein L. Z., ‘Joseph T. Freeman award lecture comprehensive geriatric assessment from miracle to reality’, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, vol. 59, no. 5, pp. 473–477, 2004, doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/59.5.m473>.
- [135] L. P. Fried *et al.*, ‘Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype’, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, vol. 56, no. 3, pp. 146–156, 2001, doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>.
- [136] K Rockwood, R A Fox, P Stolee, D Robertson, and B L Beattie, ‘Frailty in elderly people an evolving concept’, *Canadian Medical Association Journal*, vol. 150, no. 4, pp. 489–495, 1994.
- [137] C. G. Ethun, M. A. Bilen, A. B. Jani, S. K. Maithel, K. Ogan, and V. A. Master, ‘Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology’, *CA Cancer J Clin*, vol. 67, no. 5, pp. 362–377, Sep. 2017, doi: [10.3322/caac.21406](https://doi.org/10.3322/caac.21406).
- [138] R. M. , Collard, H. , Boter, R. A. , Schoevers, and R. C. Oude Voshaar, ‘Prevalence of frailty in community-dwelling older persons a systematic review’, *J Am Geriatr Soc*, vol. 60, no. 8, pp. 1487–1492, 2012, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>.
- [139] R. O’Caoimh *et al.*, ‘Prevalence of frailty at population level in European ADVANTAGE Joint Action Member States: A systematic review and meta-analysis’, *Ann Ist Super Sanita*, vol. 54, no. 3, pp. 226–238, 2018, doi: [10.4415/ANN_18_03_10](https://doi.org/10.4415/ANN_18_03_10).

- [140] M. , Cesari *et al.*, ‘Frailty An Emerging Public Health Priority’, *J Am Med Dir Assoc*, vol. 17, no. 3, pp. 188–192, 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.12.016>.
- [141] F. C. , Martin and A. M. O’Halloran, ‘Tools for Assessing Frailty in Older People: General Concepts’, *Adv Exp Med Biol*, pp. 9–19, 2020, doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_2.
- [142] D. Wagner, ‘Role of frailty and sarcopenia in predicting outcomes among patients undergoing gastrointestinal surgery’, *World J Gastrointest Surg*, vol. 8, no. 1, p. 27, 2016, doi: 10.4240/wjgs.v8.i1.27.
- [143] Rockwood Kenneth and Mitnitski Arnold, ‘Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits’, *Kenneth Rockwood, Arnold Mitnitski*, vol. 62, no. 7, pp. 722–727, 2007, doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.722>.
- [144] K. , Rockwood *et al.*, ‘A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people’, *CMAJ: Canadian Medical Association journal* , vol. 173, no. 5, pp. 489–495, 2005, doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>.
- [145] K. , Rockwood, M. , Andrew, and A. Mitnitski, ‘A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people’, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, vol. 62, no. 7, pp. 738–743, 2007, doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.738>.
- [146] V. Velanovich, H. Antoine, A. Swartz, D. Peters, and I. Rubinfeld, ‘Accumulating deficits model of frailty and postoperative mortality and morbidity: Its application to a national database’, *Journal of Surgical Research*, vol. 183, no. 1, pp. 104–110, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.jss.2013.01.021.
- [147] H. Mogal *et al.*, ‘Modified Frailty Index Predicts Morbidity and Mortality After Pancreaticoduodenectomy’, *Ann Surg Oncol*, vol. 24, no. 6, pp. 1714–1721, Jun. 2017, doi: 10.1245/s10434-016-5715-0.
- [148] W. B. , Chow *et al.*, ‘Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society’, *J Am Coll Surg*, vol. 215, no. 4, pp. 453–466, 2012, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.06.017>.

- [149] N. P. Tamirisa *et al.*, ‘Relative contributions of complications and failure to rescue on mortality in older patients undergoing pancreatectomy’, *Ann Surg*, vol. 263, no. 2, pp. 385–391, 2016, doi: 10.1097/SLA.0000000000001093.
- [150] A. , Lasry and Y. Ben-Neriah, ‘Senescence-associated inflammatory responses aging and cancer perspectives’, *Trends Immunol*, vol. 36, no. 4, pp. 217–228, 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.02.009>.
- [151] C. Marosi and M. Köller, ‘Challenge of cancer in the elderly’, *ESMO Open*, vol. 1, no. 3. BMJ Publishing Group, Apr. 01, 2016. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000020.
- [152] European society for medical oncology - ESMO, ‘2016 ESMO Handbook on Cancer in the Senior Patient’, in *ESMO handbook on Cancer in the Senior Patient*, vol. 1, 2016.
- [153] G. Garcia and M. Odaimi, ‘Systemic Combination Chemotherapy in Elderly Pancreatic Cancer a Review’, *J Gastrointest Cancer*, vol. 48, no. 2, pp. 121–128, 2017, doi: <https://doi.org/10.1007/s12029-017-9930-0>.
- [154] J. Lees and A. Chan, ‘Polypharmacy in elderly patients with cancer clinical implications and management’, *Lancet Oncol*, vol. 12, no. 13, pp. 1249–1257, 2011, doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70040-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70040-7).
- [155] M. , Baltatzis, M. G. Rodriquenz, A. K. , Siriwardena, and N. De Liguori Carino, ‘Contemporary management of pancreas cancer in older people’, *Eur J Surg Oncol*, vol. 47, no. 3, pp. 560–568, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.08.007>.
- [156] M. E. , Porter, S. , Larsson, and T. H. Lee, ‘Standardizing Patient Outcomes Measurement.’, *N Engl J Med*, vol. 374, no. 6, pp. 504–506, 2016, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1511701>.
- [157] Porter M. E., ‘What is value in health care’, *N Engl J Med*, vol. 363, no. 26, pp. 2447–2481, 2010, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1011024>.
- [158] Koh CY, Inaba CS, Sujatha-Bhaskar S, and Nguyen NT, ‘Association of Centers for Medicare & Medicaid Services Overall Hospital Quality Star Rating With Outcomes in Advanced Laparoscopic Abdominal Surgery.’, *JAMA Surg*, vol. 152, no. 12, pp. 113–117, 2017, doi: 10.1001/jamasurg.2017.2212.

- [159] D. Gero *et al.*, ‘How to Establish Benchmarks for Surgical Outcomes?: A Checklist Based on an International Expert Delphi Consensus’, *Ann Surg*, vol. 275, no. 1, 2022, doi: 10.1097/SLA.0000000000003931.
- [160] S. Talluri, ‘A Benchmarking Method for Business-Process Reengineering and Improvement’, *International Journal of Flexible Manufacturing Systems*, vol. 12, pp. 291–304, May 2000, doi: 10.1023/A:1008174116461.
- [161] A. Zerbi *et al.*, ‘The Italian National Registry for minimally invasive pancreatic surgery: an initiative of the Italian Group of Minimally Invasive Pancreas Surgery (IGoMIPS)’, *Updates Surg*, vol. 72, no. 2, pp. 379–385, 2020, doi: 10.1007/s13304-020-00808-4.
- [162] L. B. van Rijssen *et al.*, ‘Nationwide prospective audit of pancreatic surgery: design, accuracy, and outcomes of the Dutch Pancreatic Cancer Audit’, *HPB*, vol. 19, no. 10, pp. 919–926, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.hpb.2017.06.010.
- [163] J. A. Suurmeijer *et al.*, ‘Outcome of Pancreatic Surgery During the First 6 Years of a Mandatory Audit Within the Dutch Pancreatic Cancer Group’, *Ann Surg*, vol. 278, no. 2, pp. 260–266, Aug. 2023, doi: 10.1097/SLA.0000000000005628.
- [164] A. Donabedian, ‘The quality of care. How can it be assessed?’, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, vol. 260, no. 12, pp. 1743–1748, Sep. 1988, doi: 10.1001/jama.260.12.1743.
- [165] U. Nimptsch, C. Krautz, G. F. Weber, T. Mansky, and R. Grützmann, ‘Nationwide In-hospital Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany is Higher than Anticipated’, *Ann Surg*, vol. 264, no. 6, pp. 1082–1090, Dec. 2016, doi: 10.1097/SLA.0000000000001693.
- [166] T. C. Tsai, K. E. Joynt, E. J. Orav, A. A. Gawande, and A. K. Jha, ‘Variation in Surgical-Readmission Rates and Quality of Hospital Care’, *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 12, pp. 1134–1142, Sep. 2013, doi: 10.1056/NEJMsa1303118.
- [167] S. Van Roessel *et al.*, ‘Textbook Outcome: Nationwide Analysis of a Novel Quality Measure in Pancreatic Surgery’, *Ann Surg*, vol. 271, no. 1, pp. 155–162, Jan. 2020, doi: 10.1097/SLA.0000000000003451.

- [168] B. Görgec *et al.*, ‘Assessment of Textbook Outcome in Laparoscopic and Open Liver Surgery’, *JAMA Surg*, vol. 156, no. 8, p. e212064, Aug. 2021, doi: 10.1001/jamasurg.2021.2064.
- [169] C. Bassi *et al.*, ‘The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After’, *Surgery*, vol. 161, no. 3. Mosby Inc., pp. 584–591, Mar. 01, 2017. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014.
- [170] M. N. Wente *et al.*, ‘Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)-An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition’, *Surgery*, vol. 142, no. 1, pp. 20–25, Jul. 2007, doi: 10.1016/j.surg.2007.02.001.
- [171] M. Koch *et al.*, ‘Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery’, *Surgery*, vol. 149, no. 5, pp. 680–688, May 2011, doi: 10.1016/j.surg.2010.12.002.
- [172] C. Bassi *et al.*, ‘Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition’, *Surgery*, vol. 138, no. 1, pp. 8–13, Jul. 2005, doi: 10.1016/j.surg.2005.05.001.
- [173] P. Probst *et al.*, ‘Evidence map of pancreatic surgery: protocol for a living systematic review and meta-analysis.’, *BMJ Open*, vol. 9, no. 9, p. e032353, Sep. 2019, doi: 10.1136/bmjopen-2019-032353.
- [174] T. Hackert *et al.*, ‘Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C’, *Surgery*, vol. 159, no. 3, pp. 872–877, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.surg.2015.09.014.
- [175] B. Malgras *et al.*, ‘Early biliary complications following pancreaticoduodenectomy: prevalence and risk factors’, *HPB*, vol. 18, no. 4, pp. 367–374, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.hpb.2015.10.012.
- [176] R. A. Burkhart *et al.*, ‘Defining Treatment and Outcomes of Hepaticojejunostomy Failure Following Pancreaticoduodenectomy’, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 17, no. 3, pp. 451–460, Mar. 2013, doi: 10.1007/s11605-012-2118-9.
- [177] K. Wang *et al.*, ‘Surgical methods influence on the risk of anastomotic fistula after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and network meta-analysis’, *Surg*

- Endosc*, vol. 37, no. 5, pp. 3380–3397, May 2023, doi: 10.1007/s00464-022-09832-4.
- [178] A. L. Jester *et al.*, ‘The Impact of Hepaticojejunostomy Leaks After Pancreatoduodenectomy: a Devastating Source of Morbidity and Mortality’, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 21, no. 6, pp. 1017–1024, Jun. 2017, doi: 10.1007/s11605-017-3406-1.
- [179] H. M. Nour, D. V Peristeri, A. Ahsan, S. Shafique, P. M. Khan, and M. S. Sajid, ‘Regional vessels wrapping following pancreaticoduodenectomy reduces the risk of post-operative extra-luminal bleeding. A systematic review.’, *Annals of medicine and surgery*, vol. 82, p. 104618, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.amsu.2022.104618.
- [180] J. T. Brodsky, ‘Arterial Hemorrhage After Pancreatoduodenectomy’, *Archives of Surgery*, vol. 126, no. 8, p. 1037, Aug. 1991, doi: 10.1001/archsurg.1991.01410320127019.
- [181] P. A. Clavien, J. R. Sanabria, and S. M. Strasberg, ‘Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy.’, *Surgery*, vol. 111, no. 5, pp. 518–26, May 1992.
- [182] D. I. Tsilimigras, T. M. Pawlik, and D. Moris, ‘Textbook outcomes in hepatobiliary and pancreatic surgery.’, *World J Gastroenterol*, vol. 27, no. 15, pp. 1524–1530, Apr. 2021, doi: 10.3748/wjg.v27.i15.1524.
- [183] Whipple AO, Parsons WB, and Mullins CR, ‘Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater’, *Ann Surg*, pp. 763–779, 1935, doi: <https://doi.org/10.1097%2F00000658-193510000-00023>.
- [184] C. J. Yeo and J. L. Cameron, ‘Improving results of pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer’, in *World Journal of Surgery*, Sep. 1999, pp. 907–912. doi: 10.1007/s002689900598.
- [185] S. Prashant, T. Jonathan, S. Mauricio, S. James, and D. Peter, ‘Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis and systematic review’, *HPB*, vol. 14, no. 10. Blackwell Publishing Ltd, pp. 649–657, 2012. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00506.x.

- [186] S. G. De La Fuente, K. M. Bennett, T. N. Pappas, and J. E. Scarborough, ‘Pre- and intraoperative variables affecting early outcomes in elderly patients undergoing pancreaticoduodenectomy’, *HPB*, vol. 13, no. 12, pp. 887–892, 2011, doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00390.x.
- [187] S. Y. Kim, L. Weinberg, C. Christophi, and M. Nikfarjam, ‘The outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients aged 80 or older: a systematic review and meta-analysis’, *HPB*, vol. 19, no. 6, pp. 475–482, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.hpb.2017.01.018.
- [188] J. H. Thomas, A. S. Hermreck, and K. City, ‘Pancreaticoduodenectomy for Malignant Pancreatic and Periampullary Neoplasms in Elderly Patients’, *Am J Surg*, vol. 162, no. 6, pp. 532–536, 1991.
- [189] D. H. Liang, B. A. Shirkey, W. R. Rosenberg, and S. Martinez, ‘Clinical outcomes of pancreaticoduodenectomy in octogenarians: A surgeon’s experience from 2007 to 2015’, *J Gastrointest Oncol*, vol. 7, no. 4, pp. 540–546, Aug. 2016, doi: 10.21037/jgo.2016.03.04.
- [190] G. E. Taffet, ‘Physiology of Aging’, in *Geriatric Medicine: A Person Centered Evidence Based Approach*, D. and L. S. and B. S. and C. M. and R. S. Wasserman Michael R. and Bakerjian, Ed., Cham: Springer International Publishing, 2020, pp. 1–11. doi: 10.1007/978-3-030-01782-8_103-1.
- [191] R. L. Kane, T. Shamliyan, K. Talley, and J. Pacala, ‘The association between geriatric syndromes and survival’, *J Am Geriatr Soc*, vol. 60, no. 5, pp. 896–904, May 2012, doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03942.x.
- [192] B. H. Gray, R. A. Cooke, and A. S. Tannenbaum, ‘Research involving human subjects’, *Science (1979)*, vol. 201, no. 4361, p. 1094, 1978, doi: 10.1126/science.356268.
- [193] N. E. Kolfschoten *et al.*, ‘Focusing on desired outcomes of care after colon cancer resections; hospital variations in “textbook outcome”’, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, vol. 39, no. 2, pp. 156–163, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.ejso.2012.10.007.
- [194] R. T. van der Kaaij *et al.*, ‘Using textbook outcome as a measure of quality of care in oesophagogastric cancer surgery’, *British Journal of Surgery*, vol. 105, no. 5, pp. 561–569, Mar. 2018, doi: 10.1002/bjs.10729.

- [195] E. Nicholas, S. van Roessel, K. de Buriel, T. Hore, M. G. Besselink, and S. Connor, ‘Using Textbook Outcomes to benchmark practice in pancreatic surgery’, *ANZ J Surg*, vol. 91, no. 3, pp. 361–366, Mar. 2021, doi: 10.1111/ans.16555.
- [196] Y. Wu *et al.*, ‘Textbook outcome as a composite outcome measure in laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a multicenter retrospective cohort study’, *International Journal of Surgery*, vol. 109, no. 3, pp. 374–382, Mar. 2023, doi: 10.1097/JS9.0000000000000303.
- [197] T. Augustin *et al.*, ‘Frailty predicts risk of life-threatening complications and mortality after pancreatic resections’, *Surgery*, vol. 160, no. 4, pp. 987–996, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.surg.2016.07.010.
- [198] K. Canaslan, E. Ates Bulut, S. E. Kocyigit, A. E. Aydin, and A. T. Isik, ‘Predictivity of the comorbidity indices for geriatric syndromes’, *BMC Geriatr*, vol. 22, no. 1, p. 440, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12877-022-03066-8.
- [199] W. Dale *et al.*, ‘Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update’, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, no. 26, pp. 4293–4312, Sep. 2023, doi: 10.1200/JCO.23.00933.
- [200] E. Tan, J. Song, S. Lam, M. D’Souza, M. Crawford, and C. Sandroussi, ‘Postoperative outcomes in elderly patients undergoing pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis’, *International Journal of Surgery*, vol. 72, pp. 59–68, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.ijssu.2019.09.030.
- [201] V. Serretta, G. Tulone, D. Baiamonte, F. Muffoletto, and C. S. Gesolfo, ‘Frailty index vs ASA score: which is better to stratify urologic surgery risk in oncological and non-oncological patients?’, *Eur Urol Open Sci*, vol. 20, p. S173, Oct. 2020, doi: 10.1016/S2666-1683(20)35631-7.
- [202] M. P. Callery, W. B. Pratt, T. S. Kent, E. L. Chaikof, and C. M. Vollmer, ‘A Prospectively Validated Clinical Risk Score Accurately Predicts Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy’, *J Am Coll Surg*, vol. 216, no. 1, pp. 1–14, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002.
- [203] V. Mavroeidis *et al.*, ‘Pancreatoduodenectomy for suspected malignancy: nonmalignant histology confers increased risk of serious morbidity’, *The Annals*

of The Royal College of Surgeons of England, vol. 105, no. 5, pp. 446–454, May 2023, doi: 10.1308/rcsann.2022.0055.

- [204] R. P. Merkow *et al.*, ‘Postoperative Complications Reduce Adjuvant Chemotherapy Use in Resectable Pancreatic Cancer’, *Ann Surg*, vol. 260, no. 2, pp. 372–377, Aug. 2014, doi: 10.1097/SLA.0000000000000378.
- [205] Y. Huang *et al.*, ‘Safety and Efficacy of Pancreaticoduodenectomy in Octogenarians’, *Front Surg*, vol. 8, Feb. 2021, doi: 10.3389/fsurg.2021.617286.