UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

SORVEGLIANZA LONGITUDINALE DELLE LESIONI CISTICHE DEL PANCREAS

Relatore:
Chiar.mo Prof. Marco Marzioni

Tesi di laurea di:
Giacomo Marcozzi

Correlatore:
Chiar.mo Dott. Luca Maroni

Anno Accademico 2019-2020

A nonna Laurina

Quando la tua anima è pronta,
lo sono anche le cose.

W. SHAKESPEARE*, Enrico V*

SOMMARIO

Capitolo 1

Lesioni cistiche del pancreas

1. Introduzione
2. Epidemiologia
3. Classificazione
    a. *Neoplasia cistica sierosa*
    b. *Neoplasia cistica mucinosa*
    c. *Tumore solido pseudopapillare*
    d. *Tumore cistico neuroendocrino*
    e. *Neoplasia mucinosa papillare intraduttale*
4. Presentazione clinica
5. Diagnosi
    a. *Diagnosi radiologica ed endoscopica*
    b. *Diagnosi biochimica: analisi del fluido cistico*
6. Fattori predittivi di malignità
    a. *Noduli di parete*
    b. *Dilatazione del dotto pancreatico principale*
    c. *Altri fattori predittivi*
7. Sorveglianza delle lesioni cistiche pancreatiche
8. Indicazioni alla chirurgia
9. Resezione chirurgica
    a. *Correzione dell'insufficienza pancreatica*
    b. *Sezione estemporanea dei margini di resezione*

c. *Alternative per la resezione del pancreas*

10. Follow-up post-resezione e ricorrenza

Capitolo 2

Studio sperimentale: sorveglianza longitudinale delle lesioni cistiche del pancreas

1. Introduzione e obiettivo dello studio
2. Materiali e metodi
3. Risultati
4. Discussione
5. Conclusioni

Bibliografia

Capitolo 1

Lesioni cistiche del pancreas

1. Introduzione

Le cisti del pancreas costituiscono un ampio spettro di entità sia benigne che maligne. Nonostante negli anni ’80 fossero ritenute piuttosto rare, la maggiore conoscenza della patologia pancreatica e l’avanzamento tecnologico delle metodiche di imaging, hanno portato ad un incremento della diagnosi di lesioni cistiche pancreatiche, sempre più spesso riscontrate in paziente asintomatici [1-4].

Inizialmente, quando ancora non si conosceva la possibile natura tumorale delle cisti pancreatiche, come il cistoadenoma sieroso e mucinoso, e il tumore intraduttale papillare mucinoso (IPMN), il riscontro di formazione cistica del pancreas veniva spesso etichettato come “pseudocisti” o “pancreatite cronica” seppur in assenza di eventi clinici che ne sostenessero la diagnosi.

Oggi disponiamo di conoscenze e strumenti che ci aiutano a chiarire il quadro, tuttavia nella pratica quotidiana spesso si assiste ad una sovrapposizione di caratteristiche morfologiche che ci porta ad una diagnosi probabilistica.

Si stima che in generale circa l’1.2% della popolazione generale abbia una cisti pancreatica che richiede un follow-up [5-10]. Quindi, oltre al riconoscimento e alla descrizione morfologica di una lesione cistica del pancreas, si pone la questione del timing del follow-up e di quale metodica radiologica utilizzare per monitorare il paziente. Le linee guida raccomandano che l’approccio al paziente sia multidisciplinare, con un’integrazione fra informazioni cliniche e imaging[1].

2. Epidemiologia

Il maggiore uso di immagini trasversali di alta qualità e la tendenza degli individui sani a sottoporsi a controlli preventivi, inclusa la risonanza magnetica, hanno aumentato la rilevazione delle neoplasie cistiche del pancreas (PCN). La prevalenza di PCN varia in modo marcato con il tipo di imaging utilizzato e tra i vari studi, considerando che l'ecografia addominale ha rilevato PCN solo nello 0,21% degli individui testati[5], TC nel 2,6% [6] e la risonanza magnetica (con colangiopancreatografia (MRCP)) fino al 49,1% [7, 10]. Negli studi autoptici, la PCN viene rilevata fino al 50% dei pazienti [5, 11,12].

Le neoplasie cistiche rappresentano il 15% della patologia tumorale pancreatica. Le PCN di maggior rilevanza epidemiologica sono: il cistoadenoma sieroso, la neoplasia cistica mucinosa, la neoplasia papillare intraduttale mucinosa (IPMN). Più rare, anche se con una certa importanza da un punto di vista diagnostico, la neoplasia solida pseudopapillare e la neoplasia neuroendocrina cistica del pancreas. Insieme, questi tipi di cisti, rappresentano il 90% delle PCN, con IPMN come forma più comune [1-4, 2].

L'aumento dell'età è fortemente correlato alla presenza di PCN. Considerando i possibili fattori di rischio, sembra esistere un legame causale tra diabete mellito e IPMN. Nei soggetti con diabete mellito, aumenta il rischio di individuare una IPMN durante l'imaging, specialmente in caso di terapia con insulina[13]. Complessivamente, il 10–45% dei soggetti con IPMN ha il diabete mellito[14, 21]. Inoltre, anche i soggetti con pancreatite cronica hanno un aumentato rischio di IPMN[13, 20].

3. Classificazione

Le lesioni cistiche del pancreas si dividono in neoplastiche e non neoplastiche.

Le cisti non neoplastiche rappresentano la maggioranza; tra queste le più frequenti in assoluto sono le pseudocisti, raccolte fluide post-infiammatorie, non delimitate da una parete propria e per definizione benigne, facilmente identificabili[15]. In un paziente con anamnesi

patologica prossima positiva per un evento di pancreatite acuta la diagnosi di pseudocisti è quella più probabile.

Nell'ambito delle lesioni cistiche di natura neoplastica, si distinguono:

- Neoplasie epiteliali
    - Cistoadenoma sieroso (SCN)
    - Neoplasia cistica mucinosa (MCN)
    - Neoplasia intraduttale papillare mucinosa (IPMN)
    - Neoplasia solida pseudopapillare (SPN)
    - Adenocarcinoma pancreatico con degenerazione cistica
    - Neoplasia neuroendocrina cistica del pancreas (cNET)
    - Tumore a cellule acinari
- Neoplasie non epiteliali
    - Linfangioma
    - Emangioma

Le neoplasie cistiche del pancreas (PCN) sono ulteriormente classificate in mucinose (IPMN o MCN) o non mucinose (SCN, SPN e cNET) [49]. Le PCN mucinose sono rivestite da epitelio colonnare di origine endodermica, quelle non mucinose da semplice epitelio cuboidale.

È essenziale una distinzione tra i diversi tipi di PCN, poiché il potenziale maligno della PCN cambia tra i vari tipi. Le SCN sono per lo più lesioni cistiche benigne senza la necessità di sorveglianza, mentre IPMN, MCN, SPN e cNET sono considerate lesioni premaligne e richiedono sorveglianza o resezione chirurgica[3,4]. In particolare, il rischio di malignità della PCN è stato principalmente stabilito da coorti chirurgiche [15, 22, 25].

Table 1 Classification of cystic lesions of the pancreas

Epithelial neoplastic	Epithelial non-neoplastic
Intraductal papillary mucinous neoplasm all types Mucinous cystic neoplasm Serous cystic neoplasm	Lymphoepithelial cyst Mucinous non-neoplastic cyst Enterogeneous cyst Retention cyst/dysontogenetic cyst Peri-ampullary duodenal wall cyst
Serous cystadenocarcinoma Cystic neuroendocrine tumour G1–2 Acinar cell cystadenoma Cystic acinar cell carcinoma Solid pseudopapillary neoplasm Accessory-splenic epidermoid cyst Cystic hamartoma Cystic teratoma (dermoid cyst)	Endometrial cyst Congenital cyst (in malformation syndromes)
Cystic ductal adenocarcinoma Cystic pancreatoblastoma Cystic metastatic epithelial neoplasm	
Others	
Non-epithelial neoplastic	**Non-epithelial non-neoplastic**
Benign non-epithelial neoplasm (eg, lymphangioma) Malignant non-epithelial neoplasms (eg, sarcomas)	Pancreatitis-associated pseudocyst Parasitic cyst

Tabella 1. Classificazione delle lesioni cistiche del pancreas [48].

Characteristics	SCN	MCN	MD/MT-IPMN	SB-IPMN	SPN	cNET
Age of presentation	Variable, usually 5th to 7th decade	Variable, usually 5th to 7th decade	Variable, usually 5th to 7th decade	Variable, usually 5th to 7th decade	2nd to 3rd decade	Variable, usually 5th to 6th decade
Gender distribution	70% female	90–95% female	Equal	Equal	90% female	Equal
Clinical presentation	Incidental finding, abdominal pain, mass effect	Incidental finding, abdominal pain or malignancy-related	Incidental finding, jaundice, pancreatitis, exocrine insufficiency, malignancy-related	Incidental finding, jaundice, pancreatitis, malignancy-related	Incidental finding, abdominal pain, mass effect	Incidental finding (usually nonfunctioning), abdominal pain, mass effect
Typical imaging characteristics	Microcystic (honeycomb appearance)	Unilocular, macrocystic	Dilated pancreatic duct or dilated pancreatic duct with dilated side branches	Dilated side branches	Solid and cystic mass	Solid and cystic mass, hypervascular
Connection or involvement with main pancreatic duct	No	No	Yes	Yes	No	No
Solitary or multifocal	Solitary	Solitary	Solitary/multifocal	Solitary/multifocal	Solitary	Solitary
Malignant potential[a]	Negligible	10–39%	36–100%	11–30%	10–15%	10%

cNET, cystic neuroendocrine tumour; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; MCN, mucinous cystic neoplasm; MD, main duct; MT, mixed type; PCN, pancreatic cystic neoplasms; SB, side branch; SCN, serous cystic neoplasm; SPN, solid pseudopapillary neoplasm. [a] Percentage with advanced neoplasia in resected specimen[14–19,22–32,37–44].

Tabella 2. Principali caratteristiche demografiche e cliniche dei diversi tipi di PCN [14, 19, 22, 37, 44]

La classificazione OMS dei tumori dell'apparato digerente raccomanda un sistema a tre livelli per la classificazione della displasia nel campo delle lesioni cistiche pancreatiche: displasia di basso grado (LGD), displasia borderline e displasia di alto grado (HGD) [50]. Nella LGD, le cellule neoplastiche mostrano un pleomorfismo minimo e la mitosi è rara. Nella displasia moderata, il pleomorfismo nucleare e la stratificazione sono più pronunciati e alcuni nuclei possono iniziare a perdere la polarità. La HGD è caratterizzata da marcata atipia architettonica e citologica, nonché da una sostanziale attività mitotica.

4. Presentazione clinica

Una quota rilevante delle PCN viene scoperta casualmente durante l'imaging trasversale, poiché nella maggior parte dei pazienti con PCN sono assenti i tipici sintomi pancreatici (pancreatite, ittero e diabete mellito di nuova insorgenza) sebbene l'esordio di una pancreatite acuta può essere correlato alla produzione massiva di mucina in pazienti con IPMN con coinvolgimento del dotto principale. In questi pazienti, i tappi di mucina possono occludere il dotto pancreatico principale, portando a pancreatite acuta con disagio epigastrico, dolore addominale acuto irradiato alla schiena e alti livelli sierici di amilasi. È stato stimato che il 13-35% dei pazienti con IPMN si presenti con una pancreatite acuta (secondaria), sebbene questa incidenza si basi su serie chirurgiche e probabilmente sia sopravvalutata [17, 56]. I cambiamenti infiammatori progressivi nel pancreas possono anche causare danni strutturali permanenti che possono portare a compromissione della funzione endocrina ed esocrina dell'organo. L'atrofia secondaria all'ostruzione del dotto pancreatico principale e la fibrosi possono condurre ad un quadro di insufficienza pancreatica endocrina ed esocrina. La compressione estrinseca del dotto biliare comune da parte della PCN potrebbe causare ostruzione del deflusso biliare, con conseguente insorgenza di ittero. Inoltre, l'ittero può essere secondario ai tappi di mucina nel dotto biliare comune o all'invasione diretta da parte

del tumore. L'ittero e la pancreatite sono per lo più associati a neoplasie avanzate, ma possono verificarsi anche in pazienti con PCN senza che vi siano caratteri di malignità [56-58.]

a. Neoplasia cistica sierosa

Il tumore cistico sieroso (SCN) o cistoadenoma sieroso (SCA) rappresenta più del 30 % delle PCN. Si osserva più comunemente nel sesso femminile (75%), con un picco tra i 50 e gli 80 anni. Un recente studio multicentrico su oltre 2.500 SCA ha rilevato che il rischio di cistoadenocarcinoma è estremamente basso (0,1%). Sebbene rari, gli SCA benigni possono causare sintomi a causa delle loro dimensioni; tuttavia, la stragrande maggioranza di questi tumori è asintomatica. Essi, infatti, vengono scoperti principalmente durante indagini effettuate per sintomi e/o segni di patologie non correlate al pancreas. I pazienti sintomatici possono riferire un senso di fastidio o dolenzia; un significativo numero di SCA può presentarsi con una massa palpabile quando il tumore riesce a raggiungere grosse dimensioni (da 10 a 25 cm). Nel 15-30% dei casi questa neoplasia può essere associata alla sindrome di von Hippel-Lindau[33].

Macroscopicamente, il cistoadenoma sieroso si presenta come una massa singola, rotondeggiante, ben circoscritta e a margini netti. Nella sezione trasversale si caratterizza da numerose piccole cisti di diametro variabile da 1 a 5 mm, separate da sottili setti fibrosi che conferiscono alla lesione un tipico aspetto ad alveare (*honeycomb)*. Meno frequentemente, si presenta con cisti di dimensioni maggiori (>20 mm) disposte alla periferia. Le cisti sono piene di fluido acquoso trasparente e non producono mucina.

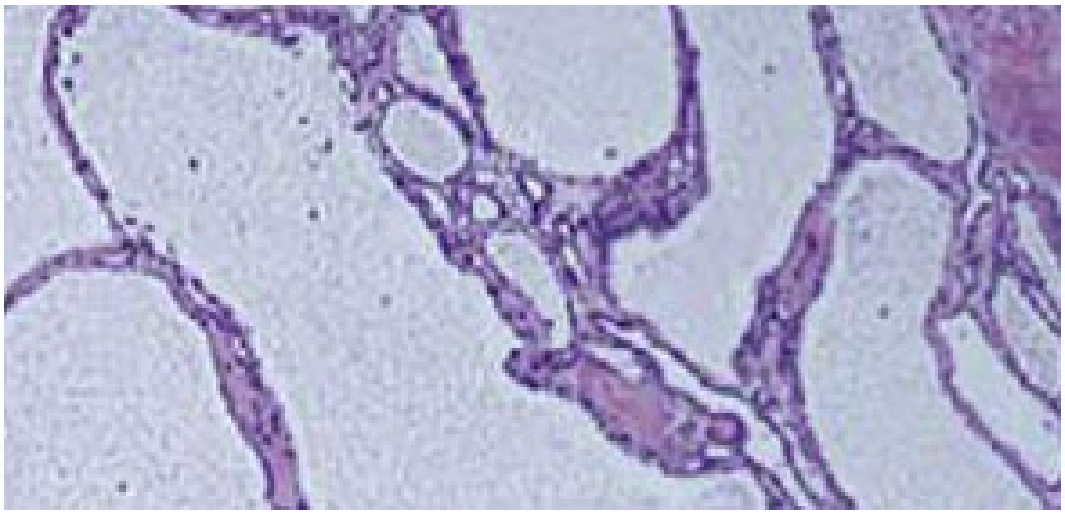


Figura 1. Aspetto microscopico di un cistoadenoma sieroso. La colorazione ematossilina-eosina mette in evidenza le microcisti rivestite da epitelio cuboidale (modello *a nido d'ape*).

Caratteristica di imaging (TC) patognomonica del cistoadenoma sieroso è una cicatrice centrale, presente in meno del 30% dei casi, che talvolta può andare incontro a calcificazione.

L'ecoendoscopia (EUS) può consentire una migliore risoluzione della struttura a nido d'ape rispetto alla TC e dirimere eventuali dubbi di diagnosi differenziale che si pongono con le pseudocisti o le MCN. L'analisi del liquido cistico rivela, in modo caratteristico, una bassa viscosità, bassi livelli di CEA e citologia negativa per atipie.

Considerato il basso rischio di trasformazione maligna, l'indicazione principale, specie per le lesioni piccole e asintomatiche, consiste in un approccio conservativo di sorveglianza mediante imaging.

La resezione chirurgica è il trattamento di scelta per le lesioni sintomatiche. Due differenti comportamenti di crescita sono stati documentati: una forma lenta (1 mm/anno) e una più rapida (5 mm/anno). La grandezza del tumore al momento della presentazione non è considerata un parametro determinante un più veloce livello di crescita. Altre casistiche di pazienti seguiti per un tempo medio di 42 mesi hanno mostrato che la grandezza del tumore si correla con il tasso di crescita. La nuova insorgenza di sintomi, di peggioramento dei

sintomi o rapido incremento di grandezza della massa dovrebbero aumentare l'indice di sospetto per cistoadenocarcinoma e la considerazione per il trattamento chirurgico [32].

b. Neoplasia cistica mucinosa (MCN)

Le neoplasie cistiche mucinose (MCN), anche denominate cistoadenomi mucinosi, sono rari tumori cistici del pancreas, nella maggior parte delle casistiche meno comuni rispetto a IPMN e SCN. Alcuni studi suggeriscono che la prevalenza di MCN sia circa la metà di quella degli IPMN[15].

La maggior parte di questi tumori mucinosi consiste di una cisti a parete robusta, rivestita da cellule colonnari producenti mucina. Colpiscono quasi esclusivamente il sesso femminile (rapporto femmina/maschio di 20:1), con età media alla presentazione di 40 anni. La localizzazione più comune è il corpo-coda pancreatico (95% dei casi).

Per molti anni, le MCN sono state confuse con gli IPMN. Le linee guida attuali richiedono la presenza istologica di uno stroma di tipo ovarico nell'ambito del tumore per stabilire la corretta diagnosi di MCN. Le cellule epiteliali neoplastiche delimitano una o più cisti contenenti un fluido viscoso, ricco di muco, tipicamente non comunicanti con il dotto pancreatico principale.

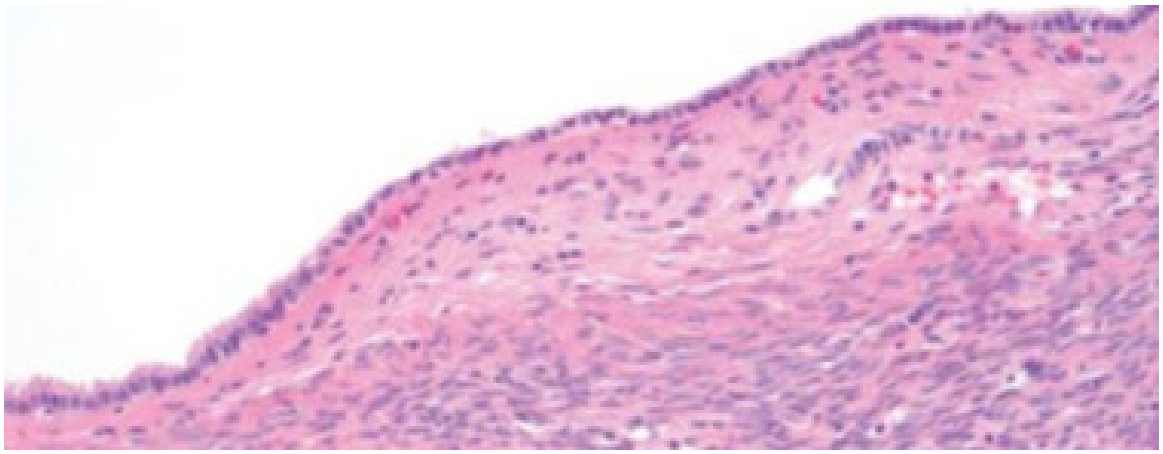


Figura 2. La colorazione con ematossilina eosina permette di distinguere l'epitelio colonnare e lo stroma simil ovarico che contraddistingue la neoplasia cistica mucinosa.

Le MCN mostrano uno spettro clinico e istologico che varia dal chiaramente benigno al francamente maligno. La classificazione patologica distingue tra benigno, forma intermedia, carcinoma in situ e carcinoma invasivo (cistoadenocarcinoma) in base al crescente grado di displasia; tuttavia il rischio di degenerazione maligna sembra essere basso. Una recente revisione di 90 MCN resecati ha rilevato che solo il 10% di essi conteneva displasia di alto grado o cancro invasivo. In questo studio e in un'ampia revisione di 344 MCN, non sono stati segnalati casi di displasia di alto grado o cancro del pancreas in MCN di dimensioni inferiori a 3 cm, con un normale livello sierico di Ca19.9. La presenza di calcificazioni periferiche, di una parete ispessita e di vegetazioni intramurali ipervascolarizzate sono tutte caratteristiche suggestive di malignità. La mutazione dell'oncogene k-ras localizzato sul cromosoma 12 è una delle alterazioni genetiche più precoci nella MCN e viene riscontrata sino al 20% degli adenomi e nell'89% dei carcinomi in situ. Radiologicamente, si presenta come una lesione singola, uniloculare, con sepimentazioni interne e diametro variabile da pochi mm a 20-30 cm. La diagnosi può essere posta accidentalmente a seguito dell'esecuzione di esami di imaging dell'addome per altri motivi, sebbene i pazienti con MCN possano lamentare dolenzia addominale o altri disturbi aspecifici; poiché le MCN non comunicano con il sistema duttale, è più raro, rispetto agli IPMN, che diano pancreatiti, ittero o diabete mellito di nuova insorgenza[15].

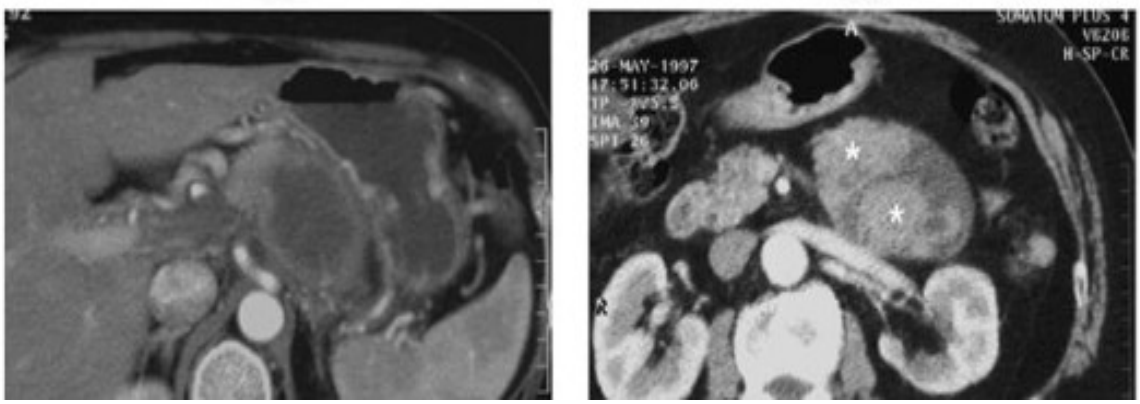


Figura 3. TC con mdc di paziente con neoplasia mucinosa cistica. Sono visibili (a) la parete spessa e le componenti solide contrassegnate dagli asterischi.

A causa del potenziale maligno delle MCN, la resezione chirurgica è da prendere in considerazione per tutti i pazienti. La pancreasectomia distale è l'approccio di scelta, dal momento che la massima parte dei tumori è localizzata nel corpo-coda della ghiandola[1].

c. Neoplasia solida pseudopapillare (SPN)

La neoplasia solida-pseudopapillare (SPN) è una lesione rara, rappresenta meno del 10% delle neoplasie cistiche pancreatiche; colpisce abitualmente il sesso femminile (rapporto femmine/maschi 10:1) con un picco di incidenza tra i 20 ed i 30 anni; tuttavia può interessare un'ampia fascia d'età, essendo stati riportati casi anche nella popolazione pediatrica e negli adulti di età superiore ai 50 anni. La SPN non ha una localizzazione preferenziale nel parenchima pancreatico e, generalmente, presenta una bassa aggressività biologica.

Una revisione sistematica di 484 studi ha mostrato che le presentazioni cliniche più comuni erano dolore addominale (63%) o sensazione di massa addominale. Una considerevole percentuale di pazienti era asintomatica (38%) e la neoplasia è stata diagnosticata incidentalmente, durante un esame clinico di routine o nella valutazione dopo un trauma. Come per le altre lesioni cistiche del pancreas, la TC o la RM e un'eventuale EUS-FNA forniscono sufficienti informazioni per la gestione clinica.

In linea di massima, i tumori più piccoli sono relativamente solidi, le varianti più grandi mostrano una significativa degenerazione cistica. Microscopicamente, è descritta una combinazione di componenti solide, pseudopapille con rami vascolari e componenti cistiche, che conferiscono a SPN una caratteristica architettura[42].

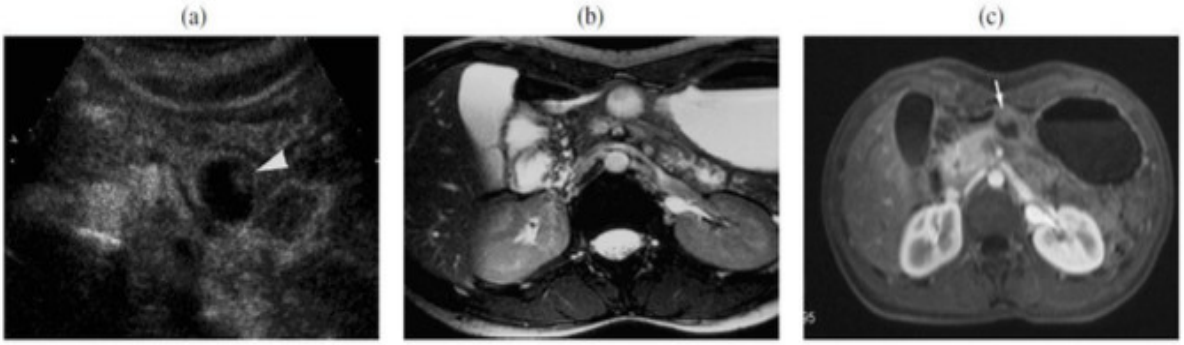


Figura 4. (a) Aspetto ecografico della neoplasia solida pseudopapillare, la freccia indica una componente solida. Alla RM (b) la lesione è iperintensa nelle sequenze T2 pesate e le componenti solide mostrano enhancement dopo iniezione di mezzo di contrasto (c).

Benché la maggior parte dei tumori pseudopapillari dimostri un comportamento benigno, essi sono considerati lesioni dal potenziale maligno incerto. Un'ampia metanalisi di casistiche ha trovato una frequenza del 20% di carcinomi pseudopapillari. *Lee et al*[42] hanno riportato come il carcinoma solido pseudopapillare possa essere differenziato dalla SPN benigna mediante l'imaging radiologico: i criteri di malignità includono la dilatazione del dotto pancreatico principale, l'invasione vascolare e perineurale, l'invasione dei tessuti adiacenti o metastasi. Se sono presenti queste caratteristiche un approccio aggressivo è mandatorio ed un follow up intensivo è altamente raccomandato. A differenza dell'adenocarcinoma pancreatico, gli outcome sono eccellenti con una sopravvivenza a 5 anni specifica per malattia di oltre il 98% [45].

Le caratteristiche istologiche e patologiche della neoplasia pancreatica endocrina sono simili a quelle della SPN ed è spesso difficile per un patologo distinguere tra una e l'altra entità basandosi solo su istologia e citologia; tuttavia alcuni aspetti come la presenza di pseudopapille, i globuli ialini e gli istiociti schiumosi fanno propendere per SPN, mentre i tumori neuroendocrini sono caratterizzati da un pattern "sale e pepe" della cromatina. L'analisi immunoistochimica è dirimente nella diagnosi differenziale. Anche il cistoade-

noma sieroso, il carcinoma a cellule acinari ed il pancreatoblastoma entrano in diagnosi differenziale con la SPN.

Il trattamento di scelta per la SPN è chirurgico e consiste nella resezione pancreatica con asportazione radicale della neoplasia. In un piccolo numero di pazienti è possibile riscontrare, al momento della diagnosi, un quadro di invasione locale o la presenza di metastasi a distanza [46].

d. Neoplasia endocrina cistica del pancreas

Le neoplasie endocrine del pancreas (cNET) rappresentano l'8% di tutte le PCN asportate chirurgicamente. Si tratta di tumori prevalentemente solidi e molto vascolarizzati. Sebbene un certo grado di degenerazione cistica non sia infrequente in questi tumori (in particolare in quelli di grandi dimensioni), variazioni cistiche marcate sono rare. Le cisti contengono liquido limpido, siero-ematico in assenza di detriti necrotici e sono rivestite da cellule endocrine neoplastiche, apparentemente simili a quelle costituenti le aree più solide della neoplasia. La maggior parte di questi tumori sono diagnosticati come reperto incidentale all'imaging e sono non funzionanti. Nel 25% dei pazienti il tumore neuroendocrino cistico del pancreas è associato ad una sindrome MEN.

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

All'imaging appaiano come lesioni cistiche uniloculari provviste di una spessa parete, difficilmente differenziabili dalle altre masse cistiche pancreatiche, specialmente quando le dimensioni sono al di sotto dei 2 cm. Possono indirizzare verso la corretta diagnosi: la presenza di metastasi epatiche ben vascolarizzate riscontrate attraverso octreoscan o segni/sintomi nei rari casi di neoplasia funzionante. L'agoaspirato (generalmente effettuato sotto guida EUS) può fornire la diagnosi preoperatoria definitiva sulla base della citologia

e dell'immunoistochimica; le neoplasie neuroendocrine mostrano positività per la cromogranina e mancano generalmente della β-catenina a livello nucleare. Questo può essere utile nella diagnosi differenziale, in particolar modo con il tumore solido pseudo papillare che presenta il pattern opposto. Un'accurata differenziazione preoperatoria tra queste due entità assume una notevole importanza clinica in quanto fino al 40% dei pazienti con neoplasie neuroendocrine risponde alla chemioterapia mentre tale risposta viene osservata di rado nei pazienti con tumore solido pseudopapillare. Perciò, in casi avanzati (grandi dimensioni), nei quali sarebbero richiesti interventi demolitivi, la chemioterapia neoadiuvante assume un ruolo cruciale nel down-staging della massa tumorale permettendo così una chirurgia d'impatto minore. La resezione completa è comunque il trattamento di scelta vista la variabile aggressività e la sopravvivenza a lungo termine è superiore all'85% [47].

e. Neoplasia intraduttale papillare mucinosa (IPMN)

La neoplasia intraduttale papillare mucinosa (IPMN) è stata descritta per la prima volta nel 1982, sebbene la prima evidenza di IPMN nella letteratura scientifica risalga al 1936, secondo la review redatta da *Werner et al* [77]. L'OMS la descrisse come un'entità patologica a sé stante e separata dalle neoplasie cistiche mucinose nel 1996.

La letteratura corrente riporta che le IPMN siano circa il 25% delle neoplasie cistiche del pancreas, tuttavia la reale prevalenza resta non definita in quanto, con il miglioramento delle tecniche diagnostiche, vengono rilevate lesioni dimensionalmente sempre più piccole ed i casi, di conseguenza, sono in continuo aumento. Dal punto di vista epidemiologico, le IPMN sembrano essere più frequenti nel sesso maschile e tipicamente si riscontrano nel soggetto anziano (sesta-settima decade). La maggior parte di esse è localizzata nella testa, anche se possono insorgere in qualunque regione del pancreas; talvolta possono coinvolgere persino l'intero sistema duttale.

Contrariamente a quanto avviene per le neoplasie cistiche mucinose e sierose, le IPMN sono multifocali nel 20-30% dei casi e possono coinvolgere l'intera ghiandola, tanto che nel 15% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico si rende necessaria una pancreasectomia totale in seguito alla quale viene comunque consigliato uno stretto follow-up visto il rischio di recidiva seppur in presenza di margini di resezione indenni [78].

IPMN origina da cellule mucosecernenti che rivestono i dotti pancreatici. L'eccessiva produzione di muco porta ad ectasie cistiche del dotto principale, dei collaterali o di entrambi; talvolta è possibile documentare endoscopicamente il muco mentre fuoriesce dalla papilla di Vater che presenta un orifizio pancreatico dilatato.

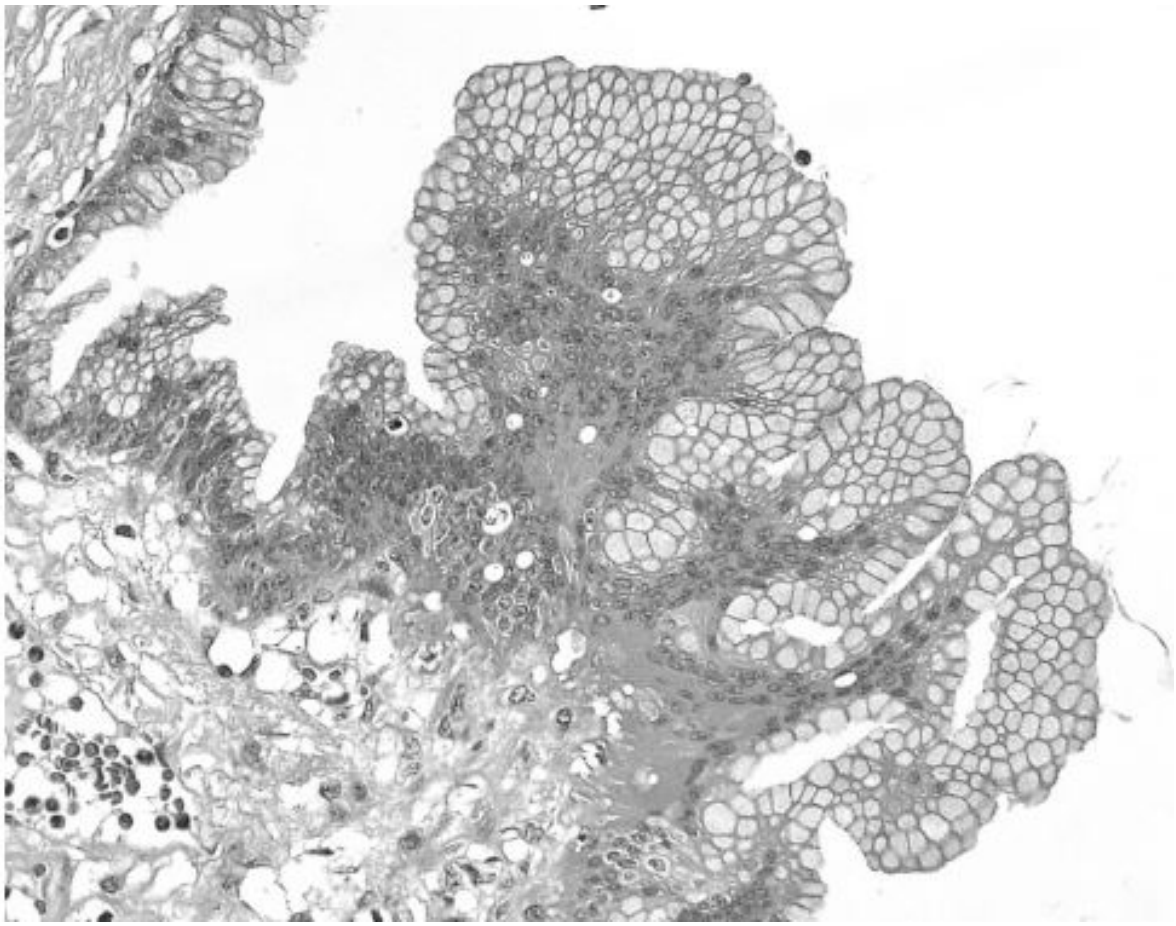


Figura 5. Sezione del dotto pancreatico principale in IPMN-MD. Sono evidenti le papille e l'abbondante proliferazione epiteliale all'interno del dotto**.**

In letteratura è descritto un aumento significativo dell'incidenza di tumori maligni extra-pancreatici nei pazienti con IPMN. Dagli studi sinora condotti è consigliabile sottoporre i pazienti a una colonscopia e ad uno screening per tumore della mammella e della prostata.

L'IPMN può essere classificata in tre sottotipi sulla base degli studi imaging e sull'istologia:

- Main Duct (MD-IPMN), con coinvolgimento del dotto pancreatico principale;
- Branch Duct (BD-IPMN), con coinvolgimento esclusivo dei dotti secondari;
- Mixed Type (MT-IPMN), in cui sono coinvolti sia il dotto principale che i dotti secondari[34].

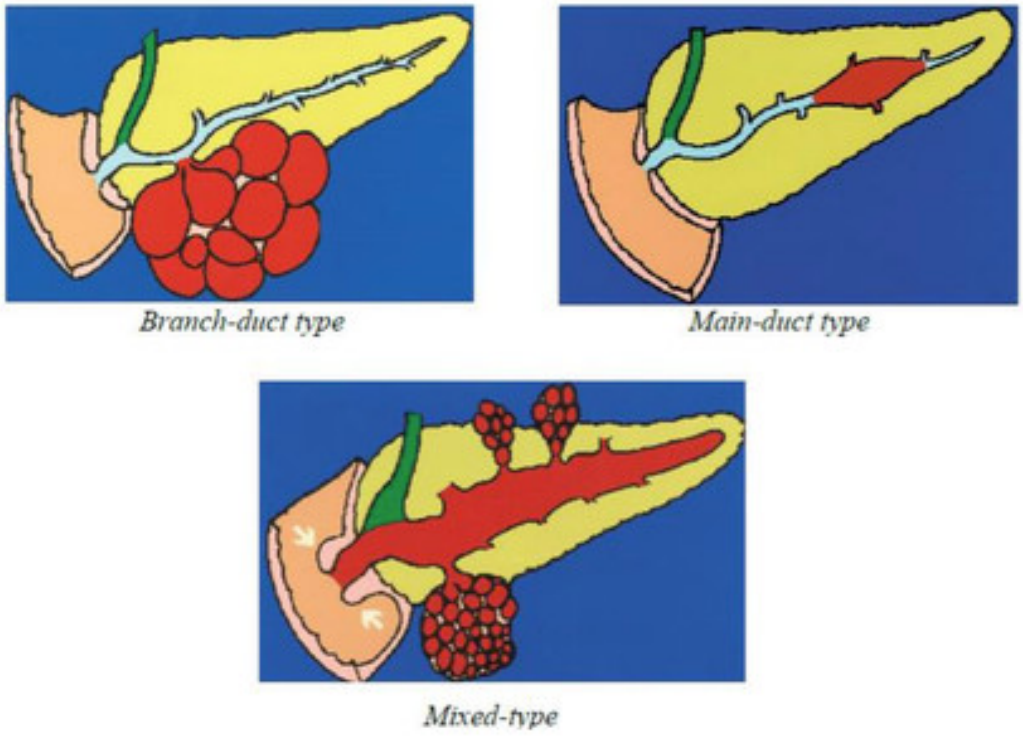


Figura 6. Schema rappresentativo della classificazione macroscopica delle IPMN.

La classificazione è fondamentale per i clinici ai fini della pianificazione gestionale. L'importanza di definire la tipologia di IPMN risiede nel fatto che ognuna di esse si associa ad un diverso rischio di malignità. L'IPMN-MD ha infatti un comportamento biologico più aggressivo ed una maggiore tendenza all'evoluzione maligna. La prevalenza di una

neoplasia maligna è del 64% nei pazienti con IPMN nel dotto principale e del 18% nei pazienti con IPMN nei dotti secondari [3, 14 - 17, 19, 25 - 32].

Gli IPMN sono considerati lesioni pancreatiche precancerose e istologicamente si possono osservare aree che variano dall'iperplasia al carcinoma, nel contesto di un singolo tumore. In relazione alle caratteristiche istologiche, gli IPMN sono generalmente classificati in (adenoma) benigno e carcinoma invasivo, basato sull'estensione oltre la membrana basale. Poiché il carcinoma del pancreas, indipendentemente dallo stadio in cui viene diagnosticato è una malattia a prognosi infausta, la possibilità di identificarlo nella fase pre-invasiva è estremamente importante ed attualmente, anche l'unico modo per poterlo curare.

Le IPMN possono anche essere classificate in base alla morfologia cellulare come sottotipo gastrico, intestinale, pancreatico-biliare o oncocitico [52]. Questa classificazione si basa sulla espressione genica della proteina mucina (MUC), sull'architettura dei tessuti e sulla citologia. Ogni sottotipo, inoltre, presenta un rischio particolare di malignità [53].

Clinicamente si presenta con un dolore addominale e dorsale non meglio specificato, anoressia o calo ponderale e iperamilasemia; spesso la diagnosi rimane misconosciuta per anni, essendo confusa con la pancreatite cronica. I pazienti possono andare incontro anche ad insufficienza pancreatica, con diabete, steatorrea o entrambi, nel caso in cui vengano perse sia la funzione endocrina che quella esocrina. Si può verificare ittero se l'ampolla viene ostruita dalla mucina oppure se vi è compressione della via biliare principale da parte della neoplasia localizzata a livello della testa del pancreas; quest'ultima manifestazione risulta più comune negli IPMN avanzati, pertanto può essere considerata un segno suggestivo di malignità. Sintomi di pancreatite acuta si verificano in caso di ipersecrezione di mucina con temporanea occlusione del dotto principale per la quantità elevata e la viscosità della mucina stessa che precipita e forma aggregati, mentre sintomi di pancreatite cronica si verificano per occlusione permanente del Wirsung alla testa del pancreas, sia da parte di proliferazioni papillari che da parte della mucina viscosa.

Clinical symptoms	%
Epigastric discomfort	50-70
Weight loss	20-40
Jaundice	15-20
Back pain	10
Nausea and vomiting	11-21
Acute pancreatitis	15
Diabetes, anorexia, hyperamylasemia,	< 5

Tabella 3. Sintomi clinici associati a IPMN e relativa prevalenza.

Anche per questo tipo di lesioni cistiche, l'imaging gioca un ruolo fondamentale e possono essere riscontrate occasionalmente senza aver dato prima segno di sé oppure sintomi blandi come quelli appena descritti. In alcuni pazienti possono elevarsi i markers CEA e Ca 19.9 in misura circa doppia rispetto ai valori normali; se è coinvolta la via biliare principale e si ha ittero, risulta aumentata la bilirubina diretta; l'aumento di amilasi e/o lipasi si può verificare in caso di ostruzione permanente o transitoria del Wirsung con un quadro rispettivamente di pancreatite cronica ed acuta. Nessun complesso di sintomi permette l'identificazione preoperatoria delle varianti maligne di IPMN. Ad ogni modo, i pazienti con neoplasie maligne sono tendenzialmente più anziani e più facilmente si presentano con ittero e diabete di nuova insorgenza.

La valutazione dei pazienti con IPMN include la TC o la RM dell'addome, la MRCP e l'ERCP. La TC spesso dimostra dilazione del dotto pancreatico, con o senza un'associata massa cistica. La dilatazione del dotto è spesso così evidente che può mimare una MCN alla TC. La RM evidenzia noduli della parete e potenziamento parietale più frequentemente negli IPMN maligni che nei benigni o in quelli indefiniti. La valutazione con ERCP tipicamente mostra un'ampolla di Vater dilatata con fuoriuscita di muco, un aspetto che è patognomonico per l'IPMN. Altri aspetti includono la dilatazione del dotto principale, difetti

di riempimento dovuti a muco viscoso o vegetazioni adese alla parete, e la comunicazione tra aree cistiche e MPD.

Il trattamento appropriato dell'IPMN richiede la resezione pancreatica, che risolve con successo i sintomi e previene la progressione del tumore verso un carcinoma invasivo. La sfinterotomia endoscopica può temporaneamente migliorare i sintomi, ma non risolve il potenziale maligno di questi tumori. La duodenocefalopancreasectomia è il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti, vista la predominanza degli IPMN nella testa del pancreas, mentre la pancreatectomia distale è indicata per le lesioni localizzate nel corpo o nella coda della ghiandola.

L'analisi estemporanea intraoperatoria è necessaria per escludere la presenza di malignità nel margine di resezione: un basso grado di displasia nel margine, tuttavia, non dovrebbe portare alla totale pancreasectomia. La displasia residua duttale non è stata in grado di predire lo sviluppo della malattia invasiva o la riduzione della sopravvivenza. Confermando il concetto dell'IPMN come un difetto in campo genetico, la displasia nel margine è associata a recidiva nella ghiandola restante. Quando l'IPMN coinvolge l'intero sistema duttale, la pancreasectomia totale è la sola opzione chirurgica curativa.

La prognosi dopo la resezione dell'IPMN è eccellente, con una sopravvivenza a 5 anni specifica per questa patologia per almeno il 75% dei casi, prevista dalla presenza o assenza di invasione nella resezione primaria. I fattori associati a un esito sfavorevole nei pazienti con istologia invasiva, includono le metastasi linfonodali, l'invasione linfovascolare, l'invasione perineurale e la positività dei margini. La recidiva della malattia nel pancreas residuo è spesso osservata dopo la resezione di IPMN non invasivi. Uno studio ha mostrato che il 21% dei pazienti ha una recidiva a un tempo mediano di follow-up di 46 mesi. Dopo la resezione per gli IPMN benigni, la prevalenza sia di nuovi IPMN sia del cancro invasivo aumenta con il tempo. Durante un follow-up medio di 73 mesi, il 20% di 153 pazienti con margine negativo aveva recidiva delle lesioni[214]. Questi aspetti sottolineano l'importanza

di una stretta e limitata sorveglianza di uno studio di imaging nel postoperatorio per tutti quelli con tumori anche senza invasività. I pazienti con malattia recidivante localizzata al pancreas possono beneficiare di una pancreatectomia di completamento[214].

5. Diagnosi

a. Diagnosi radiologica ed endoscopica

Poiché la gestione delle PCN varia a seconda del tipo, la distinzione tra le diverse lesioni è cruciale. L'attuale elaborazione della PCN di nuova diagnosi consiste in una TC del pancreas o una RMN con mdc e con MRCP da integrare, se indicato, con una ecoendoscopia (EUS) [1 – 4, 48]. L'indicazione all'EUS è raccomandata come aggiunta ad altre modalità di imaging se la PCN presenta caratteristiche cliniche o radiologiche di interesse quali noduli, dilatazione del dotto pancreatico o ispessimento di parete, o per ottenere un campione di fluido cistico per citologia e analisi biochimiche, nel caso in cui una diagnosi più precisa potrebbe cambiare la gestione del paziente (*Figura 7*). Analogamente a TC e RM, EUS è imperfetto nell'identificare il tipo esatto di PCN.

L'accuratezza riportata per l'identificazione del tipo specifico di PCN è compresa tra il 40% e il 95% per MRI / MRCP e tra il 40% e l'81% per TC[23-27]. La PCN viene sempre più rilevata, con una prevalenza riportata del 2,1-2,6% per TC [28, 29] e del 13,5–45% per MRI / MRCP [2, 30, 31] con una differenza tra TC e risonanza magnetica molto probabilmente dovuta alla maggiore risoluzione di contrasto della risonanza magnetica rispetto alla TC e quindi una maggiore sensibilità ma non specificità. Tuttavia, l'accuratezza rimane relativamente bassa, utilizzando la modalità di imaging singola o combinata, per identificare il tipo specifico di PCN[6] per differenziare la piccola PCN da cisti non neoplastiche o non epiteliali o per il collegamento con il sistema duttale.

2015 AGA[48] guideline

- At least two of the following concerning features:
  - Cyst diameter >30 mm
  - Nodule
  - PD dilatation

2017 IAP[3] guideline

- Growth rate ≥5 mm over 2 years
- Increased levels of serum CA19-9
- PD dilatation between 5 and 9 mm
- Cyst diameter ≥30 mm
- Acute pancreatitis (caused by IPMN)
- Enhancing mural nodule (<5 mm)
- Abrupt change in calibre of PD with distal pancreatic atrophy
- Lymphadenopathy
- Thickened/enhancing cyst walls

2018 European[4] guideline

- EUS–(FNA) should only be performed when the results are expected to change clinical management.
- EUS–(FNA) is recommended if the PCN has either clinical or radiological features of concern identified during the initial investigation or surveillance

AGA, American Gastroenterological Association; CA19-9, cancer antigen 19-9; European, European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas; EUS, endoscopic ultrasound; FNA, fine needle aspiration; IAP, International Association of Pancreatology; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; PCN, pancreatic cystic neoplasm; PD, pancreatic duct.

Figura 7. Indicazioni per la valutazione di PCN secondo le diverse linee guida[213].

La risonanza magnetica con MRCP è la metodica strumentale di prima scelta per il follow-up delle PCN poiché diversi studi hanno dimostrato come un'esposizione ripetuta alle radiazioni ionizzanti a seguito della TC aumenti il rischio di malignità[59, 60]. Inoltre, la risonanza magnetica con MRCP è più sensibile della TC per identificare una connessione con il dotto pancreatico principale e la presenza di un nodulo murale (componente solida all'interno di una cisti) o di settazioni interne[26, 61]. Inoltre, la risonanza magnetica / MRCP è molto sensibile per identificare se un paziente ha una neoplasia cistica singola o multipla; quest'ultimo caso ci suggerisce una diagnosi di IPMN multifocale dei dotti secondari.

Secondo le metodiche di imaging, l'IPMN può essere classificato in relazione alla comunicazione con il sistema duttale come IPMN del condotto principale (MD), dei dotti secondari (BD) e IPMN di tipo misto (MT).

L'MD-IPMN può essere identificato dalla brusca dilatazione del dotto pancreatico principale. In alcuni casi, durante l'esame endoscopico, viene osservata un'ampolla sporgente che espelle mucina spessa (indicata come ampolla "a occhio di pesce"), segno patognomonico per MD-IPMN.

BD-IPMN può essere riconosciuto dalla dilatazione dei rami laterali del dotto pancreatico principale o da una lesione cistica "*a grappolo d'uva*" che si associa al dotto pancreatico principale. MT-IPMN soddisfa entrambi i criteri per MD-IPMN e BD-IPMN.

L'IPMN si verifica più comunemente nella testa del pancreas (70%), nel 20% interessa il parenchima del corpo-coda e nel 5-10% dei casi è multifocale [62]. Contrariamente all'IPMN, la MCN insorge tipicamente nel corpo e nella coda del pancreas e si tratta, per lo più, di lesioni macrocistiche uniloculari o settate [38, 63, 64]

Le varietà morfologiche di SCN includono la microcistica, macrocistica (o oligocistica), mista (microcistica e macrocistica) e SCN solida[65, 66]. Le SCN microcistiche sono composte da piccoli spazi cistici multipli con un aspetto a nido d'ape. Una calcificazione centrale o cicatrice può essere presente in SCN. Le SCN macrocistiche sono formate da meno cisti più grandi. SCN può essere uniloculare; tuttavia, questa variante è rara[67]. L'aspetto di SCN macrocistico può essere difficile da distinguere da MCN o BD-IPMN e SCN solido potrebbe essere difficile da distinguere da SPN. L'SPN più comunemente appare come una massa cistica mista e una massa solida nel pancreas, ma possono anche apparire come una massa cistica o una massa cistica calcificata[68]. Il cNET più comunemente appare come una massa mista cistica e solida nel pancreas, ma può anche apparire completamente cistica.

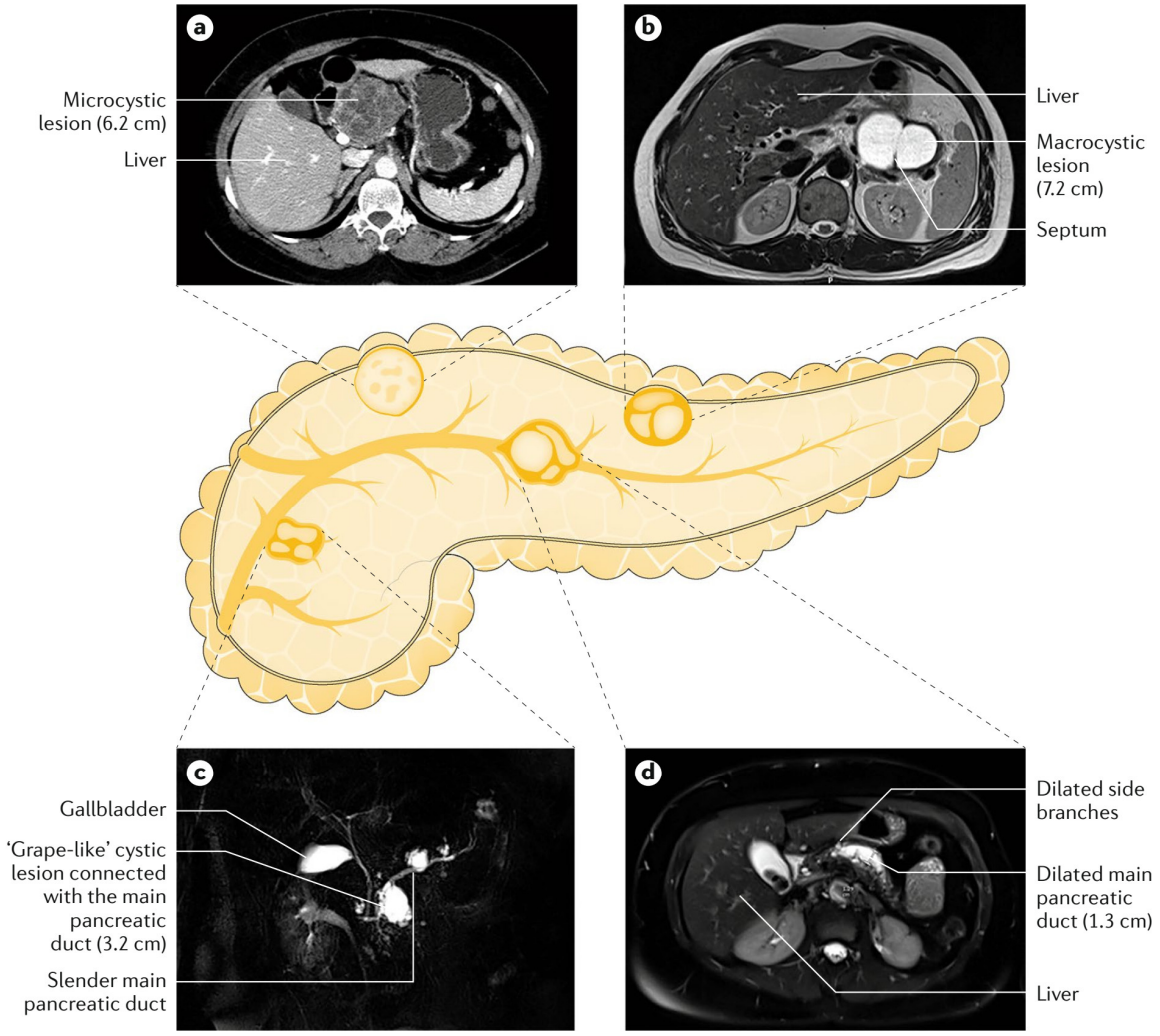


Figura 8. **Esempi di diversi tipi di PCN. a |** Immagine TC che mostra una lesione microcistica con un diametro di 6,2 cm nel corpo del pancreas. L'immagine suggerisce una tipica neoplasia cistica sierosa. **b |** Immagine MRI che mostra una lesione macrocistica con una parete ispessita e un setto, con un diametro di 7,2 cm nel corpo e nella coda del pancreas. L'immagine è indicativa di una neoplasia cistica mucinosa. **c |** Un'immagine colangiopancreatografica a risonanza magnetica di una neoplasia mucinosa papillare dei dotti secondari multifocale (BD-IPMN). La più grande lesione cistica nella testa del pancreas ha un diametro di 3,2 cm. Nessuna parete ispessita o nodulo, dotto pancreatico principale di calibro regolare. **d |** Immagine della risonanza magnetica di un dotto pancreatico principale dilatato di 1,3 cm, con piccoli rami laterali dilatati e nessun nodulo intraduttale. L'immagine suggerisce un IPMN di tipo misto[213].

L’ERCP può essere utilizzata in casi selezionati per fornire informazioni sulla posizione e sull'estensione di MD-IPMN; inoltre, può essere utile nel differenziare la pancreatite cronica dall'MD-IPMN. Questa metodica tuttavia ha un rischio più elevato di eventi avversi e una sensibilità e specificità inferiori per l'identificazione del tipo di PCN rispetto alla radiologia convenzionale e EUS e non dovrebbe essere usata per questa indicazione.

La crescente domanda per migliorare la visualizzazione di una connessione tra una cisti pancreatica e il dotto pancreatico principale ha portato all'introduzione di MRCP potenziata con secretina [71]. La secretina è un polipeptide di 27 aminoacidi che stimola il rilascio del succo pancreatico dalle cellule acinari nel sistema duttale, portando ad un aumento delle dimensioni e della visibilità del dotto [72]. La secretina è ora disponibile come agente sintetico e, se somministrata per via endovenosa, può migliorare la visualizzazione del dotto pancreatico aumentandone il diametro. Diversi studi hanno suggerito una migliore visualizzazione del dotto pancreatico con MRCP potenziata con secretina rispetto a MRCP convenzionale[71, 73, 74].

L'EUS potenziata dal contrasto (CH-EUS) sembra la modalità diagnostica più accurata per la discriminazione tra noduli murali e coaguli di mucina, producendo un tasso molto basso di falsi negativi rispetto ad altre modalità di imaging[75 - 79]. La distinzione tra noduli murali e coaguli o detriti di mucina è clinicamente rilevante. Una metanalisi comprendente 70 studi con 2.297 IPMN resecati ha riportato un valore predittivo positivo di un nodulo di parete rilevato con EUS con contrasto aumentato del 62% per la presenza di neoplasia avanzata al riscontro anatomopatologico finale [80]. Per distinguere i noduli murali dai coaguli di mucina, è utile determinare la presenza di vascolarizzazione nei noduli. L'EUS con mezzo di contrasto può caratterizzare la vascolarizzazione rilevando microbolle all’interno dei vasi, prodotte da agenti di contrasto somministrati per via endovenosa (Figura 9). Tuttavia, EUS è una procedura operatore dipendente che si basa su esperienza e capacità specialistiche [81, 82]. La presenza di iperenhancement di un nodulo murale, di una massa solida o di

settazioni su CH-EUS solleva preoccupazione per la trasformazione maligna e deve essere presa in considerazione l'agoaspirato della lesione (FNA).

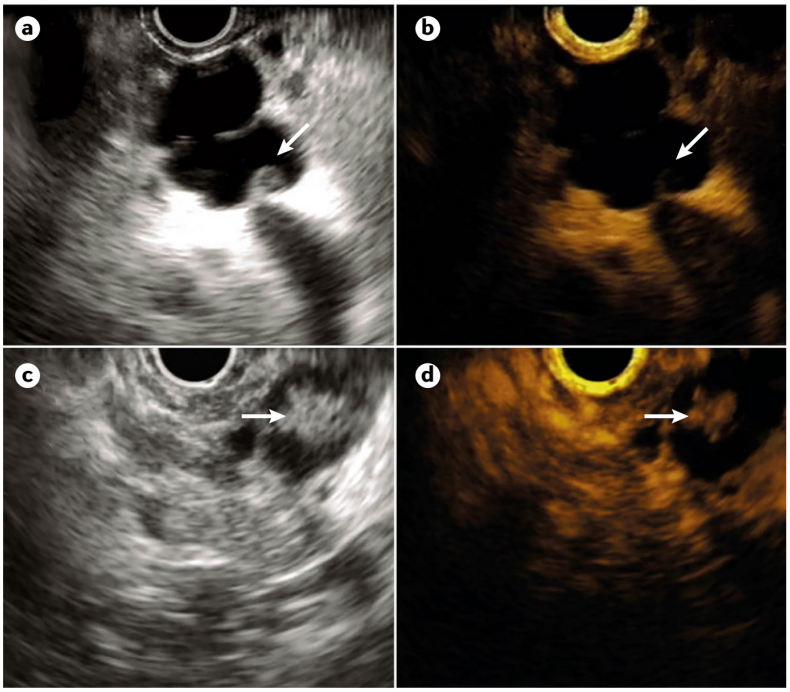


Figura 9. EUS potenziate dal contrasto per la discriminazione tra noduli murali e coaguli di mucina. (a) e (b) sono rappresentative dei coaguli di muco. **a |** L'ecografia endoscopica (EUS) ha rivelato una lesione murale iperecogena nella cisti (freccia). **b |** Contrasto migliorato. EUS non ha mostrato vascolarizzazione nella lesione murale (freccia).
(**c)** e (**d)** sono rappresentative di noduli murali. **c |** EUS ha rivelato una lesione murale iperecogena nella cisti (freccia). **d |** EUS potenziato dal contrasto ha mostrato vascolarizzazione nella lesione murale (freccia)[213].

L'endomicroscopia confocale laser (CLE) è una modalità promettente per mostrare la differenziazione tra i tipi di PCN. CLE consente la visualizzazione in tempo reale della PCN con dettagli microscopici mediante una sonda endoscopica introdotta attraverso un ago da 19 gauge utilizzato per FNA [83, 84]. I risultati altamente specifici per SCN sono una "rete vascolare superficiale" o "pattern a felce" [85, 86]. Per IPMN, i reperti caratteristici comprendo-

no papille digitiformi, mentre per i reperti caratteristici della MCN includono strati singoli o multipli di epitelio senza una configurazione papillare (bande epiteliali) [87 - 89]. Sebbene l'interpretazione di CLE sia impegnativa, gli studi clinici hanno riportato risultati promettenti rispetto alla sua accuratezza diagnostica per la differenziazione tra i diversi tipi di PCN (71–94%) [83 - 85, 87, 89]. Tuttavia, le percentuali riportate (3,2-9,0%) di eventi avversi (ad esempio, pancreatite o emorragia intracistica) continuano a destare preoccupazione [83 - 85, 87].

Non ci sono biomarcatori di DNA, RNA o proteine disponibili nel sangue per uso clinico per differenziare il tipo di cisti pancreatica o identificare displasia o cancro di alto grado. L'antigene tumorale sierico CA 19.9 può essere preso in considerazione nell'IPMN in caso di sospetto di trasformazione maligna.

b. Diagnosi biochimica: analisi del fluido cistico

Durante uno studio di una PCN, l'EUS-FNA può consentire l'esame citopatologico, l'identificazione della mucina extracellulare, le analisi biochimiche e dei biomarcatori molecolari [90].

EUS-FNA è una procedura sicura con un basso rischio di complicanze del 2-3% [4, 91]. Le potenziali complicanze sono dolore addominale, infezione, sanguinamento intra-cistico o pancreatite. La profilassi antibiotica è comunemente usata per l'EUS-FNA delle neoplasie cistiche pancreatiche; tuttavia, questo approccio si basa su una pratica clinica di lunga data e non sull'evidenza[91]. La semina lungo il tratto dell'ago è estremamente rara con campionamento guidato da EUS; pertanto, il rischio di metastasi peritoneali non è aumentato[92].

A livello macroscopico, il *segno della stringa* è l'indicatore più informativo per distinguere tra PCN mucinoso e non-mucinoso, in quanto il PCN mucinoso di solito contiene fluido cistico altamente viscoso [93 - 96]. Il segno della stringa consiste nel posizionare una goccia di aspirato di cisti tra il pollice e l'indice e allungarlo; una lunghezza della stringa > 3,5 mm

indica presumibilmente un PCN mucinoso [94], con sensibilità e specificità rispettivamente del 58% e del 95% [94, 95]. I limiti del segno di stringa comprendono la valutazione soggettiva dei risultati del test.

Il fluido cistico ottenuto durante l'EUS-FNA è spesso acellulare e, quindi, non particolarmente utile per l'esame citopatologico. Una metanalisi sull'analisi citopatologica del fluido cistico per la differenziazione tra PCN mucinoso e non mucinoso ha riportato una sensibilità del 54% e una specificità del 93% [35]. Negli ultimi anni, è stato introdotto un nuovo approccio EUS-guidato per l'acquisizione di materiale bioptico: esso consiste in micro-pinze, con un diametro esterno <1 mm, che possono essere fatte passare attraverso un ago standard di calibro di 19 G, durante EUS, per ottenere campioni della parete della cisti e/o noduli murali per la valutazione istologica; questo approccio potrebbe migliorare l'accuratezza diagnostica. Tuttavia, l'esperienza con questa tecnica di campionamento è limitata a casi clinici e piccoli studi pilota, e quindi questa tecnica rimane investigativa [100 - 103].

Tra le analisi biochimiche eseguite sul fluido cistico pancreatico, la quantificazione dei livelli dell'antigene carcinoembrionario (CEA) sembra essere il parametro più utile per la differenziazione tra PCN mucinoso e non mucinoso [35, 90]. CEA è una glicoproteina presente nell'epitelio endodermico embrionale. Il razionale nel quantificare i livelli di CEA per differenziare le cisti mucinose da quelle non mucinose sta nel fatto che le PCN mucinose sono rivestite da cellule epiteliali colonnari di derivazione endodermica in grado di secernere CEA, mentre le cisti non mucinose sono rivestite da semplice epitelio cuboidale (non derivato da endoderma) e dovrebbero contenere bassi o assenti livelli di CEA[104]. Il valore di cut-off di CEA accettato a livello internazionale, come indicato nelle attuali linee guida *IAP* 2017 [3], in quelle della *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* [290] e nelle linee guida europee 2018 [4], è 192 ng / ml. Questo valore soglia si basa su uno studio prospettico con solo 112 pazienti[105]. Una revisione sistematica pubblicata nel 2018 con metanalisi dei

dati dei singoli pazienti, tuttavia, ha mostrato un valore di cut-off ottimale di 20 ng / ml con sensibilità e specificità rispettivamente del 91% e del 93% [106].

Un altro biomarcatore utile nella differenziazione dei sottotipi di PCN è l'amilasi. Un elevato livello di amilasi nel fluido cistico suggerisce fortemente una connessione tra la cisti e il sistema duttale pancreatico (cioè, IPMN e pseudocisti); tuttavia, i livelli di amilasi possono anche essere elevati nella MCN [107, 108].

I livelli di glucosio nel fluido della cisti pancreatica sono stati anche descritti come un potenziale biomarcatore per la PCN mucinosa, con un'accuratezza diagnostica simile ai test per CEA, amilasi e citologia standard ma con una migliore efficienza [109 - 111]. Il test del glucosio potrebbe avere diversi evidenti vantaggi in quanto è semplice, rapido, economico e richiede una minima quantità di fluido cistico. Le evidenze di conferma a supporto dell'utilizzo di questo biomarcatore sono però carenti; quindi, questo marker dovrebbe essere ulteriormente studiato in grandi studi prospettici, multicentrici.

Il test del DNA del fluido cistico sembra un promettente complemento per la differenziazione tra PCN mucinoso e non-mucinoso, tra i sottotipi di PCN mucinoso (IPMN contro MCN) e tra PCN pre-maligna e neoplasia avanzata [112]. I geni mutati, infatti, vengono rilasciati nel liquido della cisti pancreatica dopo la morte cellulare e potrebbero essere usati come biomarcatori. Mutazioni rilevate in KRAS e/o GNAS sono altamente sensibili e specifiche per IPMN, ma non per MCN [113]. Uno studio prospettico su 102 pazienti con patologia chirurgica ha riportato una sensibilità dell'89% e una specificità del 100% per la rilevazione di mutazioni di KRAS e/o GNAS in IPMN e MCN [113]. KRAS e/o GNAS sono state rilevate mutazioni nel 100% dei pazienti con IPMN e nel 30% dei pazienti con MCN. Sebbene mutazioni in KRAS sono comuni nella MCN, la prevalenza di queste mutazioni è aumentata con la gravità della displasia [113, 114]. Tra i 102 pazienti nello studio menzionato in precedenza, mutazioni di KRAS sono state rilevate nel 13% dei pazienti con MCN-LGD (displasia di basso grado) e nel 100% di quelli con MCN-HGD (displasia di alto grado) [113].

Mutazioni in GNAS non vengono rilevate in MCN e, se presenti, potrebbero essere utili per discriminare tra IPMN e MCN.

Mutazioni o delezioni in VHL sono associate a SCN [112, 114 - 116]. Mutazioni o delezioni in SMAD4, CDKN2A, TP53, PIK3CA e/o PTEN sono associati a neoplasia avanzata [117 - 123]. Uno studio prospettico su 102 pazienti con patologia chirurgica ha riscontrato la combinazione di mutazioni a carico di KRAS o GNAS e alterazioni in TP53, PIK3CA o PTEN aveva una sensibilità dell'89% e una specificità del 100% per la neoplasia pancreatica avanzata [113]. Ulteriori studi, tuttavia, sono ancora necessari per esplorare l'integrazione dei test molecolari sul DNA negli attuali protocolli di gestione delle PCN.

Pancreatic Cyst Type	*KRAS*	*GNAS*	*RNF43*	*VHL*	*CTNNB1*	*TP53*	*PIK3CA*	*PTEN*	*CDKN2A*	*SMAD4*
Intraductal papillary mucinous neoplasm	+	+	+	–	–	+[a]	+[a]	+[a]	+[a]	+[a]
Mucinous cystic neoplasm	+	–	–	–	–	+[a]	+[a]	+[a]	+[a]	+[a]
Serous cystadenoma	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–
Solid-pseudopapillary neoplasm	–	–	–	–	+	+[b]	+[b]	–	–	–
Non-neoplastic cysts	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Tabella 4. Mutazioni genetiche chiave e/o delezioni nelle PCN

6. Fattori predittivi di malignità

L'obiettivo principale per il management dei pazienti con PCN, in particolare per IPMN, è prevenire la trasformazione maligna e/o alleviare i sintomi evitando interventi chirurgici non necessari. L'obiettivo ideale dell'intervento chirurgico per la prevenzione del carcinoma del pancreas è quello di asportare le lesioni neoplastiche una volta diagnosticata una HGD, anche se non è noto quanto tempo richiederà la progressione verso il cancro invasivo. Identificare potenziali predittori affidabili sia per la HGD che per il carcinoma invasivo deve essere al centro della ricerca in ambito di PCN.

Attualmente, sono state identificate diverse caratteristiche cliniche e radiologiche altamente predittive per la neoplasia pancreatica avanzata. Secondo le linee guida europee 2018 [4] e *IAP* 2017 [3], l'ittero, la presenza di un nodulo di parente ≥5 mm, la presenza di una componente solida, la citologia positiva per HGD o cancro invasivo, la dilatazione del dotto pancreatico principale ≥10 mm sono tutti fattori altamente predittivi di neoplasia avanzata in IPMN e pertanto rappresentano un'indicazione assoluta per la resezione chirurgica (*tabella 6*).

a. Noduli di parete

Una metanalisi pubblicata nel 2018 che includeva 70 studi con 2.297 IPMN resecati con un nodulo murale ha riferito che la presenza di un nodulo murale aveva un valore predittivo positivo del 62% per la presenza di neoplasia avanzata al riscontro patologico finale [80]. Questa metanalisi ha dimostrato che la dimensione del nodulo murale ha un effetto sostanziale nella previsione della neoplasia avanzata. Tuttavia, non è stato possibile identificare alcun cut-off affidabile della dimensione del nodulo murale a causa della scarsità di rapporti in serie sulla dimensione dei noduli murali e sull'eterogeneità delle soglie proposte incluse in queste serie. Per ottenere un cut-off affidabile per le dimensioni del nodulo murale, sono necessari ulteriori studi con metodi di valutazione preoperatoria standardizzati e accurati. I risultati della metanalisi supportano la versione aggiornata delle linee guida *IAP* [3] e delle linee guida europee [4] secondo cui la dimensione dei noduli murali ha un effetto sostanziale nella previsione della neoplasia avanzata; tuttavia, si dovrebbe considerare che il cut-off di 5 mm, usato in queste linee guida, è scelto arbitrariamente e non è stato ancora validato in ampi studi prospettici.

b. Dilatazione del dotto pancreatico principale

Un'analisi retrospettiva di 901 pazienti sottoposti a resezione pancreatica per IPMN ha riscontrato che la dilatazione del dotto pancreatico principale è il miglior predittore di neoplasia avanzata in IPMN, anche da 5 a 9,9 mm. In questa analisi, è stato determinato che un cut-off di 5–7 mm per il diametro del dotto pancreatico principale era il miglior predittore nel discriminare tra LGD e HGD o cancro invasivo. Questo valore di cut-off, tuttavia, dovrebbe comunque essere confermato in ampi studi prospettici. Questi dati sono supportati da *IAP* [3], dalle linee guida europee [4] e da altri studi [125, 126].

c. Altri fattori predittivi

Secondo *IAP* 2017 [3] e le linee guida europee 2018 [4], una pancreatite acuta causata da IPMN, un nodulo murale <5 mm, il dotto pancreatico dilatato tra 5 mm e 9,9 mm o un livello aumentato di Ca19.9 sono caratteristiche suggestive di neoplasia avanzata in IPMN (*tabella 6*), e quindi rappresentano un'indicazione per un intervento chirurgico in pazienti idonei. Inoltre, secondo le linee guida IAP 2017 [3], la parete della cisti ispessita, linfoadenopatia, brusca variazione del diametro del dotto pancreatico con atrofia pancreatica distale, un tasso di crescita della cisti ≥5 mm in 2 anni e diametro della cisti ≥30 mm sono associati a neoplasia avanzata in IPMN. Secondo le linee guida europee 2018 [4], un tasso di crescita delle cisti ≥5 mm in un anno, il diabete mellito di nuova insorgenza e un diametro cisti ≥40 mm sono associati a neoplasia avanzata in IPMN.

7. Sorveglianza delle lesioni cistiche pancreatiche

Attualmente, tre linee guida forniscono raccomandazioni sulla sorveglianza della PCN e sulla resezione chirurgica sulla base dei sintomi e del rischio di malignità: l'American Gastroenterological Association (AGA) del 2015 [48]; la International Association of Pancreatology (IAP) [3] e il gruppo di studio europeo sui tumori cistici del pancreas (europeo) [4].

Sebbene l'utilità della sorveglianza delle cisti pancreatiche non sia dimostrata, IPMN o MCN impiegano diversi anni per diventare tumori invasivi, fornendo così opportunità di diagnosi precoce e cura (chirurgica). La sorveglianza delle cisti pancreatiche dovrebbe pertanto essere offerta ai pazienti con cisti asintomatiche che si presume siano IPMN o MCN senza caratteristiche di preoccupazione. Le migliori modalità di sorveglianza non sono state stabilite e pertanto le linee guida variano leggermente nelle loro raccomandazioni [127, 128] (*tabella 5*).

Le diverse linee guida, tuttavia, concordano sul fatto che il rischio di malignità dovrebbe essere valutato rispetto all'aspettativa di vita e alla comorbilità del paziente. In assenza di caratteristiche relative, che giustificherebbero un aumento della sorveglianza o di ulteriori valutazioni, la dimensione della cisti guida l'intervallo di sorveglianza per IPMN secondo l'orientamento *IAP* [3]. In caso di IPMN multifocale, l'intervallo di sorveglianza dovrebbe essere basato sulla dimensione dell'IPMN più grande. Diversamente dalle linee guida *IAP*, le linee guida *AGA* [48] e quelle del gruppo europeo[4] raccomandano intervalli di sorveglianza indipendentemente dalle dimensioni dell'IPMN.

Secondo le linee guida europee, si raccomanda il follow-up di MCN <40 mm senza la presenza di un nodulo murale in pazienti asintomatici, seguendo l'intervallo di sorveglianza per BD-IPMN. In contrasto con le linee guida europee, *AGA*[48] e *IAP* [3] consigliano la resezione per tutti i pazienti con MCN.

La risonanza magnetica con MRCP è l'imaging di scelta per la sorveglianza della cisti pancreatica, data la mancanza di radiazioni e una migliore delineazione del dotto pancreatico. EUS dovrebbe essere considerata come lo strumento di sorveglianza primario nei pazienti che non possono eseguire la RM con MRCP. Sia l'IPMN che l'MCN possono crescere in termini dimensionali dopo un periodo iniziale di stabilità e pertanto la sorveglianza dovrebbe continuare fintanto che il paziente è idoneo all'intervento chirurgico e disposto a sottoporsi a resezione, se indicato [129 ,130]. Le linee guida *AGA*[48], tuttavia, consigliano di in-

terrompere la sorveglianza dopo un periodo di stabilità per il diminuito rischio neoplastico[131].

La migliore modalità e l'intervallo di sorveglianza dovrebbero essere valutati in un ampio studio prospettico, possibilmente nell'ambito dello studio *PACYFIC* in corso, uno studio di coorte prospettico internazionale con 5.000 pazienti con l'obiettivo di ottimizzare la sorveglianza della neoplasia cistica pancreatica [132]. Gli outcome primari di questo studio sono il numero di pazienti che raggiungono un'indicazione per la resezione della cisti chirurgica e il numero di pazienti con diagnosi di cisti maligna (HGD o cancro invasivo). I protocolli di sorveglianza dovrebbero probabilmente essere personalizzati sulla base della dimensione iniziale della cisti e del tasso di crescita, poiché questi fattori sono associati alla progressione [133].

Poiché la progressione maligna della SCN è molto rara, non è necessaria alcuna sorveglianza nei pazienti asintomatici. La SCN può aumentare di dimensioni, tuttavia il tasso di crescita è lento e la comparsa di nuovi sintomi è rara[134]. La chirurgia è raccomandata solo in pazienti con SCN sintomatica correlata alla compressione di organi adiacenti (ad esempio stomaco o duodeno).

Secondo le linee guida europee e linee guida redatte dalla Società europea dei tumori neuroendocrini [135], si raccomanda la sorveglianza per i pazienti con tumori neuroendocrini pancreatici asintomatici <20 mm, incluso cNET. Le indicazioni per la resezione chirurgica sono un aumento delle dimensioni >5 mm all'anno o una dimensione delle cNET ≥20 mm. Una metanalisi ha concluso che il cNET tende ad essere biologicamente meno aggressivo dei tumori neuroendocrini solidi [44]. Numerosi studi hanno esplorato la sicurezza e la fattibilità della gestione non operativa per pazienti asintomatici con cNET <20 mm e un approccio conservativo sembra essere sicuro [136]. La migliore modalità e intervallo di sorveglianza, tuttavia, dovrebbero comunque essere valutati in un ampio studio prospettico, possibilmente nell'ambito dello studio *PANDORA* in corso [137]. Lo studio *PANDORA* è una

coorte di osservazione prospettica che comprende 100 pazienti con tumori neuroendocrini del pancreas <20 mm che volto a monitorare gli effetti a lungo termine della gestione non operativa. La progressione del tumore e la sopravvivenza sono gli outcome primari di questo studio [137].

	Cisti tipo Intervallo di sorveglianza dimensioni cisti	modalità di sorveglianza
2015 AGA [48]	IPMN <30 mm Annuale per 1 anno, quindi ogni 2 anni [un']	Risonanza magnetica con MRCP
2017 IAP [3]	IPMN <10 mm Entro 6 mesi, quindi ogni 2 anni	CT o MRI con MRCP
	10–20 mm Ogni 6 mesi per 1 anno, quindi ogni anno per 2 anni, quindi ogni 2 anni	CT o MRI con MRCP
	20–30 mm 3–6 mesi quindi annuale	EUS, alternando la risonanza magnetica con EUS
2018 europeo [4]	IPMN <40 mm Ogni 6 mesi per 1 anno quindi annuale	CA19-9, EUS e / o MRI
	MCN <40 mm Ogni 6 mesi per 1 anno quindi annuale	CA 19-9, EUS e / o MRI

Tabella 5. Intervallo di sorveglianza di cisti pancreatiche non resecate, come stratificato da diverse linee guida[213].

8. Indicazioni alla chirurgia

Secondo le linee guida *AGA* 2015 [48], *IAP* 2017 [3] e le linee guida europee 2018 [4], la resezione è indicata nei pazienti con diagnosi di SPN. Secondo le linee guida europee 2018 4 e le linee guida della Società europea dei tumori neuroendocrini [135], la resezione è indicata nei pazienti con cNET di dimensioni >20 mm o se il tumore mostra segni di comportamento maligno.

Nei pazienti con MCN o IPMN, le linee guida variano nelle raccomandazioni (*tabella 6*). Le linee guida *AGA* 2015 [48] e *IAP* 2017 [3] consigliano la resezione per tutti MCN indipendentemente dalle dimensioni, mentre le linee guida europee 2018 raccomandano solo resezioni per MCN di dimensioni ≥40 mm con sintomi (ad esempio, pancreatite o ittero) o con presenza di un nodulo di parete. Prima del 2016, i dati sui fattori di rischio preoperatorio per neoplasie avanzate che insorgono nel contesto della MCN erano limitati. Tuttavia, recenti studi retrospettivi e una revisione sistematica mostrano che una MCN di piccole di-

mensioni senza sintomi o caratteristiche di preoccupazione può essere osservata in modo sicuro con l'imaging trasversale, in quanto questi tumori hanno un basso rischio di trasformazione maligna [63, 64, 150]. Attualmente si tende a seguire le linee guida europee riguardo la gestione conservativa della MCN <40 mm. Va detto, comunque, che questo limite non è stato ancora validato in ampi studi prospettici.

Per IPMN, le linee guida *IAP* 2017 e le linee guida europee 2018 raccomandano la resezione nei casi che vedono il coinvolgimento del dotto pancreatico principale (MD-IPMN o MT-IPMN). Rispetto alle precedenti, le linee guida *AGA* 2015 [48] sono più stringenti: non raccomandano, infatti, la resezione per la sola dilatazione del condotto principale, ma richiedono anche la presenza di un nodulo di parete o citologia positiva per malignità.

Anche la gestione dei pazienti con BD-IPMN differisce tra le linee guida. Le raccomandazioni variano dalla sorveglianza alla resezione sulla base della presenza di caratteristiche e/o sintomi maligni. Le linee guida relative a IPMN sono riportate nella *tabella 6*.

Guideline	Cyst type	Absolute indications for surgery[a]	Relative indications for surgery[b]
2015 AGA[48]	MCN	• MCN	–
	IPMN	• PD ≥5 mm (on MRI and EUS) and solid component or cytology positive for malignancy	–
2017 IAP[3]	MCN	• MCN	–
	IPMN	• Cytology suspicious or positive for malignancy • Jaundice (tumour-related) • Enhancing mural nodule (≥5 mm) • PD dilatation ≥10 mm	• Growth rate ≥5 mm over 2 years • Increased levels of serum CA19-9 • PD dilatation between 5 and 9 mm • Cyst diameter ≥30 mm • Acute pancreatitis (caused by IPMN) • Enhancing mural nodule (<5 mm) • Abrupt change in diameter of PD with distal pancreatic atrophy • Lymphadenopathy • Thickened or enhancing cyst walls
2018 European[4]	MCN	• Cyst diameter ≥40 mm • Enhancing mural nodule • Symptoms (that is jaundice (tumour-related), acute pancreatitis (caused by MCN), new-onset diabetes mellitus)	–
	IPMN	• Positive cytology for malignancy or high-grade dysplasia • Solid mass • Jaundice (tumour-related) • Enhancing mural nodule (≥5 mm) • PD dilatation ≥10 mm	• Growth rate ≥5 mm per year • Increased levels of serum CA19-9 (>37 U/mL)[c] • PD dilatation between 5 and 9.9 mm • Cyst diameter ≥40 mm • New-onset diabetes mellitus • Acute pancreatitis (caused by IPMN) • Enhancing mural nodule (<5 mm)

Tabella 6. Indicazioni per la resezione chirurgica delle cisti pancreatiche secondo diverse linee guida[213].

9. Resezione chirurgica

Tutte le linee guida raccomandano che la resezione chirurgica per il trattamento delle PCN deve essere eseguita solo da chirurghi esperti in centri ad alto volume, dopo la consultazione di un team multidisciplinare con competenza pancreatica [3, 4, 48].

Sono disponibili diverse procedure chirurgiche per il trattamento della PCN. L'operazione standard per la PCN a carico della testa o del processo uncinato del pancreas è la duodenocefalopancreasectomia, mentre i pazienti con PCN nel corpo o nella coda subiscono principalmente una pancreasectomia distale (*Figura 10*). La duodenocefalopancreasectomia convenzionale comporta la rimozione della testa pancreatica, del duodeno, della parte del digiuno, del dotto biliare comune, della cistifellea e la realizzazione di una gastrectomia parziale e può essere eseguita utilizzando un approccio a cielo aperto o minimamente invasivo laparoscopico[138 - 140].

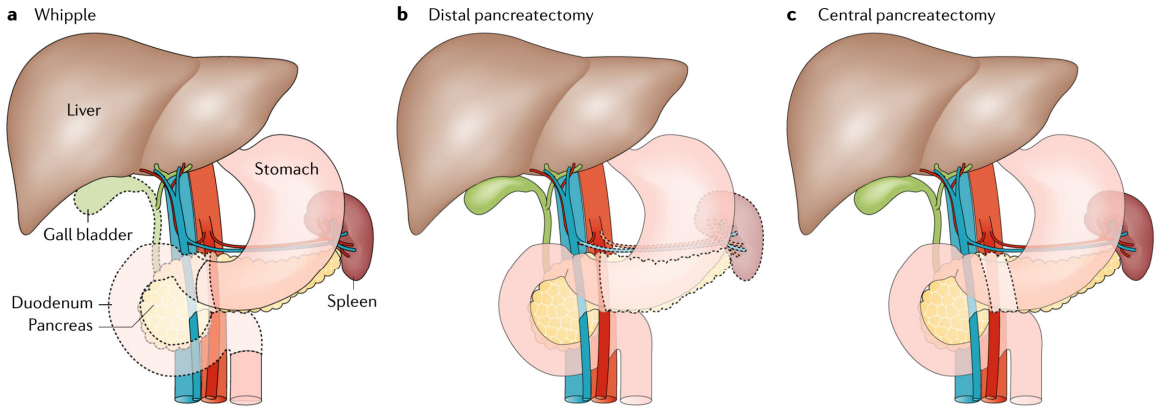


Figura 10. Opzioni chirurgiche per PCN. Gli schemi sono mostrati per duodenocefalopancreasectomia o procedura di Whipple (a), pancreasectomia distale (b) e pancreasectomia centrale (c). Le linee tratteggiate indicano le strutture resecate.

La pancreasectomia distale rimuove il corpo e la coda del pancreas, alla sinistra dell'arteria e della vena mesenterica superiore e può essere realizzata usando un approccio classico, *open,* o con tecniche minimamente invasive [141].

La resezione chirurgica della PCN è associata a morbilità perioperatoria del 20–40%; la mortalità è dell'1–3% per duodenocefalopancreasectomia e <1% per pancreasectomia distale [142 - 145] in centri con esperienza. Nei centri ad alto volume, la duodenocefalopancreasectomia è associata a un tasso di complicanze complessivo del 40%, di cui il 15% di fistola pancreatica, il 10% di diabete mellito di nuova insorgenza e il 40% di rischio di insufficienza esocrina. La pancreasectomia distale è associata a una percentuale di complicanze complessiva del 25%, che include la fistola pancreatica nel 15%, diabete mellito di nuova insorgenza nel 10% e insufficienza esocrina nel 20%[142-145].

Le resezioni meno estese possono essere eseguite come pancreasectomia centrale. La pancreasectomia centrale è una tecnica che risparmia il parenchima, rimuove il collo e il corpo prossimale del pancreas preservando la testa e la coda (*Figura 10*). Questa procedura può essere utilizzata per il trattamento di pazienti con PCN situate nel collo e nel corpo prossimale del pancreas, garantendo un'eccellente funzionalità pancreatica a lungo termine; tuttavia è associata a una sostanziale morbilità, principalmente a causa dell'elevato rischio di fistola pancreatica [146 - 149]. Una revisione sistematica con una metanalisi che include 51 studi con 1.305 pazienti sottoposti a pancreasectomia centrale hanno riportato morbilità complessiva del 51% e patologie pancreatiche nel 35% dei pazienti [149]. Pertanto, questa tecnica deve essere presa in considerazione solo in pazienti giovani e *fit* che sono in grado di sopravvivere a gravi complicanze postoperatorie e che trarrebbero beneficio dai risultati a lungo termine.

Diversi studi hanno studiato l'accuratezza delle diverse linee guida nella previsione della neoplasia avanzata in IPMN e hanno portato a conclusione che tutte le linee guida attuali conducono a un *over-treatment* della PCN sulla base dei riscontri anatomopatologici[20,150,152].

Nonostante l'accordo generale secondo cui l'IPMN rappresenta un "difetto di campo" dell'intera ghiandola, la resezione segmentale (cioè duodenocefalopancreasectomia o pan-

creasectomia distale) con dissezione dei linfonodi rimane la procedura più comunemente eseguita [3, 4, 48]. Questa strategia di riduzione del rischio potrebbe comportare la resezione della lesione radiograficamente più rilevante; tuttavia, non impedisce lo sviluppo di ulteriore IPMN o cancro invasivo nel pancreas residuo. La maggior parte delle attuali linee guida ritiene la pancreasectomia totale profilattica inutilmente aggressiva, in particolare considerando l'insufficienza endocrina postoperatoria [3, 4, 48]. Nonostante le linee guida attuali, un sondaggio di esperti internazionali ha rivelato che la metà degli intervistati ha consigliato l'intervento di pancreasectomia totale per IPMN con coinvolgimento del dotto principale dell'intera ghiandola [153]. Questo suggerimento degli esperti potrebbe essere spiegato dall'elevato rischio percepito di sviluppare malattie ricorrenti dopo pancreatectomia parziale per IPMN. Un'altra logica di questa strategia potrebbe essere il miglioramento del trattamento per i pazienti con insufficienza endocrina (ed esocrina).

a. Correzione dell'insufficienza pancreatica

Il diabete mellito di tipo 3c (o diabete mellito pancreatogenico) è un diabete secondario alla patologia o alla resezione del pancreas. L'anomalia primaria del diabete mellito di tipo 3c è la riduzione della secrezione di insulina, simile al diabete di tipo 1 [154, 155]. Tuttavia, il diabete di tipo 3c è anche caratterizzato da una secrezione alterata di glucagone, che porta a ipoglicemia a causa della perdita del meccanismo di regolazione del pancreas [154, 155]. Attualmente, mancano le linee guida per il trattamento del diabete di tipo 3c; pertanto, gli agenti farmacologici tipicamente utilizzati per il diabete di tipo 3c sono gli stessi utilizzati per il diabete di tipo 2. Il primo passo nel trattamento dell'iperglicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 3c è la monoterapia orale con metformina [154]. Le opzioni terapeutiche per i pazienti che falliscono la terapia iniziale con metformina sono l'aggiunta di un secondo agente orale o iniettabile (insulina) o il passaggio alla monoterapia con insulina.

Il diabete di tipo 3c che si verifica nei pazienti dopo pancreasectomia (parziale) di solito richiede insulina [156]. I primi dispositivi pancreatici artificiali che somministrano automaticamente insulina una volta rilevata l'iperglicemia e il glucagone una volta rilevata l'ipoglicemia, sono diventati disponibili [157, 158]. Questi dispositivi hanno dimostrato di ridurre la gravità e la durata dell'ipoglicemia mantenendo i livelli di emoglobina glicata [159 - 164]. I dati riguardanti questi dispositivi sono promettenti e sono in corso studi per migliorare questa tecnologia in modo che possa diventare una potenziale opzione di trattamento dopo pancreatectomia per MD-IPMN o MT-IPMN.

I pazienti con insufficienza pancreatica esocrina possono essere trattati con terapia di sostituzione degli enzimi pancreatici. Per un trattamento ottimale, il dosaggio della terapia di sostituzione degli enzimi pancreatici dovrebbe dipendere dal contenuto di grassi del pasto [166, 167]. Sono state raccomandate dosi di 40-50 unità di lipasi per pasto e 10-25 unità per spuntini [166 - 168].

b. Sezione congelata dei margini di resezione

Nonostante prove contrastanti sugli effetti clinici dello stato del margine di resezione pancreatica, le linee guida IAP del 2017 e linee guida europee raccomandano l'analisi della sezione congelata del margine di resezione per tutte le pancreasectomie parziali in pazienti con IPMN [3, 4], [169 - 179]. Se viene rilevata neoplasia avanzata nella sezione congelata del margine di resezione, è necessaria un'ulteriore resezione, fino a una pancreasectomia totale. Pertanto, i pazienti sottoposti a chirurgia per IPMN devono sempre essere informati della possibile necessità di una pancreasectomia totale. Va notato che la sezione congelata non è in grado di catturare lesioni discontinue ("*skip lesion*") del dotto pancreatico principale.

c. Alternative per la resezione del pancreas

Una review pubblicata nel 2017 descriveva l'enucleazione BD-IPMN [199]. Sebbene sia ancora nella fase sperimentale, questa tecnica potrebbe fornire un'alternativa all'osservazione permanente nei pazienti con BD-IPMN più grande. La lesione viene enucleata usando una combinazione di dissezione smussa, cauterizzazione bipolare, piccole clip e / o suture sottili. I vantaggi di questo approccio includono l'assenza di resezione del parenchima pancreatico senza il rischio di insufficienza endocrina ed esocrina. Gli aspetti negativi di questa tecnica, viceversa, includono l'assenza di linfoadenectomia, che porterebbe a un approccio oncologico inferiore in caso di HGD insospettata o cancro invasivo nell'BD-IPMN resecato.

L'ablazione della cisti pancreatica guidata da EUS con etanolo e/o paclitaxel è un altro approccio sperimentale che è stato studiato in numerosi studi non randomizzati [200 - 204]. L'ablazione con cisti EUS guidata consente la conservazione degli organi, con funzionalità endocrina ed esocrina in gran parte intatta. Tuttavia, un tasso del 2-10% di complicanze, presumibilmente legato all'uso di etanolo, rimane un problema [205]. L'incapacità di ottenere un campione di biopsia per la conferma istopatologica del campione resecato è un altro aspetto negativo di questo nuovo approccio; la vera efficacia dell'ablazione guidata da EUS non è quindi chiara e gli effetti a lungo termine non sono stati ben studiati [204, 206 - 208]. Anche il decorso della risposta all'ablazione della cisti è un aspetto importante, poiché la risoluzione della cisti a breve termine potrebbe non garantire l'ablazione a lungo termine o impedire la successiva trasformazione maligna e quindi potrebbe essere ancora necessario un follow-up permanente [205]. Pertanto, l'ablazione della cisti guidata da EUS dovrebbe non essere eseguita al di fuori degli studi clinici approvati.

10. Follow up post-resezione e ricorrenza

Una revisione sistematica che includeva 13 studi con 773 pazienti non ha riscontrato alcun rischio di recidiva dopo resezione di MCN senza cancro invasivo [150]. Pertanto, i pazienti con MCN resecata chirurgicamente con LGD, displasia di grado borderline o HGD non richiedono sorveglianza. I pazienti con MCN resecati chirurgicamente con carcinoma invasivo hanno un rischio del 25% di recidiva del cancro [63]. Pertanto, il carcinoma associato alla MCN deve essere seguito nello stesso modo in cui seguiremmo i pazienti con PDAC dopo pancreasectomia parziale [1, 4].

Il follow-up dell'IPMN dopo pancreasectomia parziale deve continuare fino a quando il paziente è idoneo per un intervento chirurgico e disposto a sottoporsi a una resezione aggiuntiva, se indicato [177, 180]. Il carcinoma associato a IPMN deve essere seguito con le stesse modalità con le quali seguiremmo i pazienti con PDAC dopo pancreasectomia [187, 198]. Tuttavia, mancano prove sulla migliore strategia di follow-up dopo pancreasectomia per i pazienti con IPMN non invasiva. Le linee guida europee 2018 consigliano il follow up con l'imaging trasversale dei pazienti con pancreas residuo ogni 6 mesi per i primi 2 anni, seguito da una sorveglianza annuale, per IPMN con HGD o coinvolgimento del condotto principale dopo pancreasectomia. L'IPMN con LGD, la displasia di grado borderline o l'IPMN nel pancreas residuo devono essere seguite allo stesso modo dell'IPMN non resecato[4]. In contrasto con le linee guida europee 2018, le linee guida *IAP* 2017 raccomandano un follow-up almeno due volte l'anno nei pazienti con anamnesi familiare di PDAC, un margine di resezione chirurgica con HGD e un IPMN resecato del sottotipo non intestinale. In tutti gli altri pazienti con IPMN resecato, *IAP* 2017 raccomanda un follow-up ogni 6-12 mesi.

La ricorrenza dell'IPMN nel pancreas residuo a seguito della resezione può includere lo sviluppo di nuovi IPMN, tumori associati a IPMN o un adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) convenzionale [119, 180 - 183]. A causa della mancanza di una definizione coerente

per la progressione all'interno del residuo in letteratura, diverse durate di follow-up e limitazioni associate alla combinazione di IPMN, sia invasive che non invasive nelle analisi, è stata descritta un'ampia gamma di tassi di progressione residua (0-23%) dopo pancreasectomia. Inoltre, i dati sui fattori di rischio di progressione all'interno del pancreas residuo sono incoerenti. [28, 29, 119, 169 - 174, 176, 177, 181, 184 – 197].

Capitolo 2

Studio sperimentale: sorveglianza longitudinale delle lesioni cistiche del pancreas

1. Introduzione e obiettivo dello studio

Le neoplasie cistiche pancreatiche (PCN) sono lesioni molto comuni, caratterizzate da una prevalenza nella popolazione generale dal 2,4 al 13,5% [7] e identificate nella maggior parte dei casi in maniera incidentale. Da un punto di vista anatomopatologico sono molto eterogenee e possono essere benigne, con un potenziale maligno o associate ad una neoplasia maligna; il rischio di trasformazione delle lesioni cistiche con potenziale maligno dipende dal sottotipo di lesione: ad esempio, MD-IPMN ha un rischio di malignità del 38-58%, osservato in serie chirurgiche; SCN, diversamente, ha un rischio di trasformazione maligna trascurabile, tanto che spesso non è necessaria la sorveglianza a lungo [termine 15, 22, 25].

Al momento l'unico trattamento disponibile per le PCN è l'escissione chirurgica che però è gravata da un'elevata morbilità e mortalità perioperatoria [142-145]. In assenza di indicazione alla chirurgia, le neoplasie pancreatiche vengono sottoposta a follow up strumentale, cadenzato in maniera discordante a seconda delle linee guida internazionali (AGA, IAP, gruppo di studio europeo) [48, 3, 4] e che ha l'obiettivo di monitorare la progressione delle cisti ed eventualmente fare diagnosi precoce di trasformazione maligna.

Quindi, le tecniche strumentali di imaging che comprendono soprattutto l'ecoendoscopia e la RM/CPRM, hanno sempre più la pretesa di caratterizzare la lesione e valutarne la progressione: tuttavia, in questo ambito, la ricerca di fattori predittivi della progressione della lesione ha prodotto risultati eterogenei e non ancora sistematizzati.

In sintesi, è emerso che sono predittivi di progressione: l'ittero, la presenza di un nodulo murale (≥5 mm) o di una componente solida, l'analisi citologica positiva per atipie o la dilatazione del dotto pancreatico principale ≥10 mm. Queste caratteristiche sono altamente

predittive di trasformazione maligna. La dilatazione del dotto pancreatico principale (MPD) tra 5 e 9.9mm, il tasso di crescita della cisti ≥5 mm/anno, l'aumento dei valori sierici di CA 19.9 (>37 U/mL), sintomi positivi, noduli di parete (<5mm), e/o il diametro della cisti ≥40mm sono altresì associati ad un aumentato rischio di displasia di alto grado o cancro[128].

L'obiettivo del presente studio è stato quello di identificare all'imaging i fattori predittivi di progressione delle neoplasie cistiche pancreatiche.

2. Materiali e metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo longitudinale su tutti i pazienti con diagnosi di PCN, effettuata mediante ecoendoscopia EUS nel periodo compreso tra gennaio 2016 e giugno 2020, presso la Clinica di Gastroenterologia, epatologia ed endoscopia digestiva dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona.

La raccolta dati è avvenuta esaminando i referti di ecoendoscopia (EUS) e, dove presenti, di citologia, RM e TC. Sono stati inclusi tutti i pazienti con PCN a cui non è stata posta indicazione alla chirurgia e che hanno effettuato almeno un altro esame di imaging (EUS, RM o TC) durante il follow up; sono stati esclusi i pazienti con pseudocisti post-pancreatite, chiaramente distinte dalle PCN.

Le caratteristiche valutate al momento della diagnosi e durante il follow up sono state: sesso, età al 1° studio, numero di PCN, dimensioni della PCN maggiore, dilatazione del dotto pancreatico principale, dimensioni del dotto pancreatico principale, presenza di noduli di parete, comunicazione con il dotto pancreatico principale, EUS-FNA, analisi citologica, risultato della citologia, livelli di amilasi e CEA.

I criteri adottati per definire la progressione sono stati: dimensioni aumentate di almeno 1 cm o raddoppiate o >3 cm e/o comparsa di dilatazione MPD (>5 mm), C4-C5 all'FNA.

Il software statistico utilizzato è stato MedCalc (© 2020 MedCalc Software Ltd). Le variabili continue con distribuzione normale sono state riportate come media ± deviazione standard (DS) oppure come mediana e range interquantile (IQR) in caso di distribuzione non-normale. Le variabili dicotomiche sono state riportate come numero, percentuale (%). I confronti tra le variabili continue sono stati eseguiti mediante il t-test, il Paired t-test o il Mann-Whitney test, come appropriato; quelli tra le variabili dicotomiche sono stati eseguiti mediante il Chi square test, il McNemar test o lo Z- test, come appropriato. L'analisi multivariata è stata effettuata mediante Cox regression. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

3. Risultati e discussione

a. Caratteristiche generali

Nel periodo compreso tra gennaio 2016 e giugno 2020, i pazienti a cui è stata fatta diagnosi di PCN mediante un primo esame ecoendoscopico presso la nostra clinica sono stati 207, di cui 85 maschi e 122 femmine, con età media di 68,9 anni. All'81% di essi è stata posta diagnosi di IPMN tipo 2.

Considerando questa popolazione, in 24 pazienti (12%) è stata segnalata all'EUS la dilatazione del dotto pancreatico principale, in 12 (6%) la presenza di noduli di parete e in 19 (9%) la comunicazione con il dotto pancreatico principale. A 48 pazienti è stato eseguito l'EUS-FNA, in particolare a 41 è stata condotta anche l'analisi citologica. Dai referti anatomopatologici è emerso che 11 campioni erano compatibili con C2 (lesione benigna), 6 con C1 (materiale amorfo), 1 con C3 (lesione indeterminata), 3 con C5 (lesione francamente maligna); di 20 non era disponibile il referto (NR). L'analisi biochimica ha mostrato valori aumentati di CEA in 21 pazienti e di amilasi in 15 pazienti.

Di questi 207 pazienti, solo 76 (29 maschi e 47 femmine, con età media di 68,2 anni) sono stati sottoposti a una seconda indagine di follow up mediante ecoendoscopia (EUS) o ima-

ging radiologico (TC/RM): in particolare, 41 pazienti sono stati studiati con EUS, 29 con RM, 6 con TC. In 9 pazienti è stata segnalata la dilatazione del dotto pancreatico principale, in 3 la presenza di noduli murali, in 11 la comunicazione con il dotto pancreatico principale. Hanno eseguito l'EUS-FNA 19 pazienti per analisi biochimica e citologica; la citologia ha fornito i seguenti riscontri: 3 campioni compatibili con C1, 3 con C2, 1 con C3, 3 con C5, 9 campioni non disponibili.

Infine, 22 pazienti hanno eseguito una terza indagine di follow up, di cui 10 con EUS, 11 con RM, 1 con TC.

	Pazienti con diagnosi di PCN all'EUS (n= 207)	**Pazienti con diagnosi di PCN sottoposti a follow-up (n= 76)**
Sesso		
M	85 (41%)	29 (38%)
F	122 (59%)	47 (62%)
Età media	69	68,2
Tipo di PCN		
IPMN tipo 1	8 (4%)	3 (4%)
IPMN tipo 2	167 (81%)	61 (80%)
IPMN tipo misto	5 (2 %)	3 (4%)
SCN	24 (12%)	9 (12%)
MCN	3 (1%)	0 (0%)
Dilatazione MPD	24 (12%)	9 (12%)
Noduli di parete	12 (6%)	3 (4%)
Comunicazione MPD	19 (9%)	11 (15%)
FNA	48 (23%)	19 (25%)
Esame citologico	41 (20%)	18 (24%)
C1	6	3
C2	11	3
C3	1	1
C4	0	0
C5	3	3
NR	20	9
Esame biochimico	32 (15%)	10 (13%)
Amilasi ↑	15	4
CEA ↑	21	5

Tabella 1. Caratteristiche generali della popolazione di studio (n=207) e della sottopopolazione sottoposta a follow up (n=76).

b. Fattori predittivi di progressione

Nei 76 pazienti sottoposti a follow up, è stata fatta diagnosi di progressione in 9 di essi, utilizzando i criteri sopra elencati (v. materiali e metodi); di questi a 7 era stata posta diagnosi di BD-IPMN, a 1 di MD-IPMN, a 1 di SCN. Considerando il sesso, l'età e la dimensione massima della PCN al baseline, al primo follow up e al secondo follow up, e la dilatazione del Wirsung al baseline, al primo follow up e al secondo follow up, dall'analisi bivariata emerge un'associazione statisticamente significativa tra la progressione e: 1) le dimensioni massime della cisti al baseline, al primo follow up e al secondo follow up, 2) la dilatazione del Wirsung al primo e al secondo follow up.

	Progressione (n=9)	**Non in progressione (n=67)**	**p**
Sesso (M)	67,9 (9,8)	70,1 (10,4)	NS
Età	15 (17,9%)	6 (10,2%)	NS
Dimensione PCN max al baseline	27,2 (11,649	17,11 (9,8)	**0,03**
Dimensione PCN max al 1 follow-up	30,2 (13,9)	17,7 (10,3)	**0,002**
Dimensione PCN max al 2 follow-up	31,2 (11,4)	17,3 (13,1)	**0,045**
Dilatazione del Wirsung al baseline	1 (11,1%)	4 (5,9%)	NS
Dilatazione del Wirsung al 1 follow-up	4 (44,4%)	5 (7,5%)	**0,007**
Dilatazione del Wirsung al 2 follow-up	3 (60%)	1 (5,9%)	**0,001**

Tabella 2. Analisi bivariata dei fattori associati a progressione nella popolazione di pazienti sottoposti a follow up (n=76).

Nel dettaglio, per quanto concerne le dimensioni della PCN, in entrambe le sottopopolazioni di pazienti, quindi a prescindere dalla progressione, è emerso un aumento delle dimensioni delle cisti: tale aumento tuttavia non è rilevante considerando tutta la popolazione e la sottopopolazione in cui non c'è progressione.

Il cut-off delle dimensioni della PCN che correla maggiormente con la diagnosi di progressione corrisponde a 19 mm: al di sopra di questo valore la curva ROC ha la maggiore performance diagnostica ed è possibile evidenziare il 77% delle rilevazioni positive.

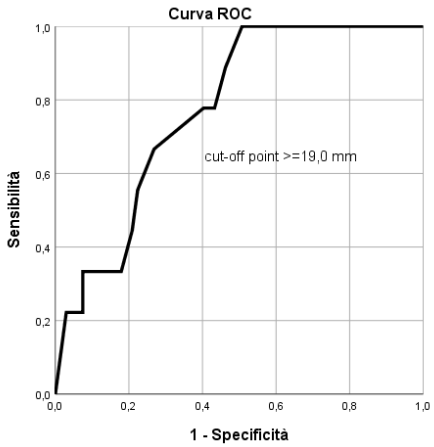


Grafico 1. Curva ROC della diagnosi di progressione della PCN in relazione alle dimensioni.

Come già detto, dall'analisi bivariata emerge inoltre un'associazione statisticamente significativa tra la progressione e la dilatazione del Wirsung al primo e al secondo follow up. E dalla curva di Kaplan-Mayer, il rischio di progressione nei pazienti con Wirsung dilatato è massimo a 10 mesi di follow up.

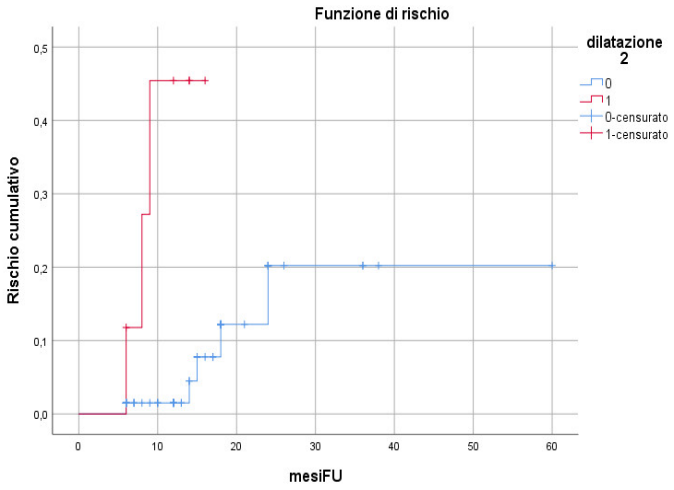


Grafico 2. Curva di Kaplan-Mayer del rischio di progressione nei pazienti con dilatazione del Wirsung.

Considerando la dilatazione del Wirsung e le dimensioni della PCN, ovvero le variabili che all'analisi bivariata correlano in maniera statisticamente significativa con la progressione, è stata eseguita un'analisi multivariata mediante Cox regression. Essa conferma un'associazione statisticamente significa tra la progressione e: 1) le dimensioni della cisti alla seconda rilevazione, 2) la dilatazione del Wirsung alla seconda rilevazione.

Variabili nell'equazione

		B	SE	Wald	gl	Sign.	Exp(B)	95,0% CI per Exp(B) Inferiore	Superiore
Fase 1	dimensioni PCNs	-,295	,162	3,329	1	,068	,744	,542	1,022
	dimensioni 2	,310	,144	4,649	1	,031	1,363	1,029	1,806
	dilatazione 2	3,291	1,088	9,149	1	,002	26,859	3,185	226,530
	dilat MPD 1	-4,026	2,258	3,178	1	,075	,018	,000	1,492

Tabella 3. Analisi multivariata dei fattori associati a progressione nella popolazione di pazienti sottoposti a follow up (n=76), effettuata mediante Cox regression.

4. Discussione

I risultati del presente studio indicano che sono fattori indipendenti predittivi di progressione di PCN le dimensioni della cisti alla seconda rilevazione e la dilatazione del Wirsung alla seconda rilevazione.

Per quanto concerne le dimensioni della cisti, in letteratura è nota la correlazione tra dimensioni e progressione e potenziale di malignità. Infatti, la presenza di una dimensione della cisti ≥30mm, senza altri fattori di rischio radiologici o clinici, ha un valore predittivo positivo per trasformazione maligna compreso tra il 27% e il 33% [209]. I pazienti con un IPMN di dimensioni ≥30 mm hanno un rischio del 5% di andare incontro a trasformazione maligna. Anche per BD-IPMN di dimensioni <30 mm, il rischio a 5 anni di sviluppare tumori maligni è del 45% nel caso in cui la velocità di crescita della lesione è > 2 mm / anno [176]. Uno studio, con sorveglianza tramite imaging per un tempo di 36 mesi, è emerso un ri-

schio 20 volte maggiore di progressione maligna per IPMN le cui dimensioni sono aumentate > 5 mm / anno o hanno mostrato una crescita totale di 10 mm[210].

Reference	Study design	Number of patients	Cyst size	Patients with either high-grade dysplasia or malignancy (%)
Woo *et al*[109] 2009	Retrospective	190	>30 mm	28.5%
Sadakari *et al*[110] 2010	Retrospective	73	>30 mm	3.6% 26.3% (if MPD>5 mm)
Ohtsuka *et al*[143] 2012	Retrospective	172	>30 mm	29.2%
Hirono *et al*[96] 2012	Retrospective	134	>30 mm	47.4%
Sahora *et al*[85] 2013	Retrospective	240	>30 mm	12%
Masica *et al*, 2017	Retrospective	584	>40 mm	88% sensitivity 40% specificity

IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; MPD, main pancreatic duct.

Tabella 4. Rischio di malignità a seconda delle dimensioni della PNC in letteratura.

Per quanto concerne la dilatazione del dotto di Wirsung, dalla letteratura è emerso che una dilatazione maggiore di 6 mm correla con il potenziale maligno della lesione. Per esempio *Abdeljawad* [211] e collaboratori hanno dimostrato che la dilatazione del Wirsung maggiore di 8 mm correla con un rischio relativo di malignità pari a 2,8 (95% CI, 1.6-4.9); anche *Sugiyama* [212] e collaboratori hanno messo in evidenza un rischio di trasformazione maligna in quelle lesioni associate a una dilatazione del dotto di Wirsung maggiore di 10 mm.

Table 2 Risk of high-grade dysplasia or malignancy according to dilatation of the main pancreatic duct in IPMN

Reference	Study design	Number of patients	MPD dilatation	Patients with either high-grade dysplasia or malignancy (%)
Ogawa *et al*[127] 2008	Retrospective	61	≥6 mm	91
Shin *et al*[128] 2010	Retrospective	204	≥6 mm	30
Abdeljawad *et al*[95] 2014	Retrospective	52	≥8 mm	56
Hackert *et al*[94] 2015	Retrospective	320	≥5 mm	59
Seo *et al*[93] 2016	Retrospective	158	≥5 mm	49

MPD, main pancreatic duct.

Tabella 5. Rischio di malignità a seconda della diltazione del Wirsung in letteratura.

I limiti del presente studio sono la sua natura retrospettiva, il fatto che i pazienti non sono stati stratificati secondo la diagnosi istologica, le dimensioni monocentriche, i protocolli di follow up non uniformi per tutti i pazienti, un tempo di follow up limitato.

5. Conclusioni

In conclusione, dal presente studio emerge che la dilatazione del dotto di Wirsung e le dimensioni della cisti sono fattori indipendenti predittivi di progressione della PNC, questo dato è concorde con la letteratura, da cui emerge che questi fattori sono peraltro predittivi di trasformazione maligna.

Bibliografia

1. Tanaka, M. et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology 12, 183–197 (2012).
2. Del Chiaro, M. et al. European Experts Consensus Statement on cystic tumours of the pancreas. Dig. Liver. Dis.45, 703–711 (2013).
3. Tanaka, M. et al. Revisions of International Consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of thepancreas. Pancreatology 17, 738–753 (2017).
4. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence- based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. Gut 67, 789–804 (2018).
5. Ikeda, M. et al. Morphologic changes in the pancreas detected by screening ultrasonography in a mass survey, with special reference to main duct dilatation, cyst formation, and calcification. Pancreas 9, 508–512 (1994).
6. Laffan, T. A. et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. AJR Am. J. Roentgenol. 191, 802–807 (2008).
7. de Jong, K. et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 8, 806–811 (2010).
8. Zhang, X. M., Mitchell, D. G., Dohke, M., Holland, G. A. & Parker, L. Pancreatic cysts: depiction on single- shot fastspin- echo MR images. Radiology 223, 547–553 (2002).
9. Lee, K. S., Sekhar, A., Rofsky, N. M. & Pedrosa, I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. Am. J. Gastroenterol. 105, 2079–2084 (2010).

10. Kromrey, M. L. et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic- related mortality of pancreatic cysts in a population- based study. Gut 67, 138–145 (2018).

11. Kimura, W., Nagai, H., Kuroda, A., Muto, T. & Esaki, Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. Int. J. Pancreatol. 18, 197–206 (1995).

12. Zaheer, A., Pokharel, S. S., Wolfgang, C., Fishman, E. K. & Horton, K. M. Incidentally detected cystic lesions of the pancreas on CT: review of literature and management suggestions. Abdom. Imaging 38, 331–341 (2013).

13. Capurso, G. et al. Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case- control study. Am. J. Gastroenterol. 108, 1003–1009 (2013).

14. Lee, S. Y. et al. Long- term follow up results of intraductal papillary mucinous tumors of pancreas. J. Gastroenterol. Hepatol. 20, 1379–1384 (2005).

15. Crippa, S. et al. Mucin- producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 8, 213–219 (2010).

16. Hwang, D. W. et al. Clinicopathologic analysis of surgically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in SNUH: a 15-year experience at a single academic institution. Langenbecks Arch. Surg. 397, 93–102 (2012).

17. Salvia, R. et al. Main- duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long- term survival following resection. Ann. Surg. 239, 678–685; discussion 685–677 (2004).

18. Ohno, E. et al. Natural history of pancreatic cystic lesions: a multicenter prospective observational study for evaluating the risk of pancreatic cancer. J. Gastroenterol. Hepatol. 33, 320–328 (2018).

19. Nagai, K. et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long- term follow- up after resection. World J. Surg. 32, 271–278; discussion 279–280 (2008).

20. Ridtitid, W. et al. Management of branch- duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a large singlecenter study to assess predictors of malignancy and long- term outcomes. Gastrointest. Endosc. 84, 436–445 (2016).

21. Moris, M. et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound- guided fine- needle aspiration cytology, carcinoembryonic antigen, and amylase in intraductal papillary mucinous neoplasm. Pancreas 45, 870–875 (2016).

22. Jang, J. Y. et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? Ann. Surg. Oncol. 15, 199–205 (2008).

23. Kanno, A. et al. Prediction of invasive carcinoma in branch type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. J. Gastroenterol. 45, 952–959 (2010).

24. Rodriguez, J. R. et al. Branch- duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. Gastroenterology 133, 72–79 (2007).

25. Schmidt, C. M. et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. Ann. Surg. 246,644–651; 651–644 (2007).

26. Waters, J. A. et al. CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent. J. Gastrointest. Surg. 12, 101– 109 (2008).

27. Suzuki, Y. et al. Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. Pancreas 28, 241–246 (2004).

28. Schnelldorfer, T. et al. Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Arch. Surg. 143, 639–646; discussion 646 (2008).

29. Kim, S. C. et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: clinical characteristics and treatment outcomes of 118 consecutive patients from a single center. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 15, 183–188 (2008).

30. Ohno, E. et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules. Ann. Surg. 249, 628–634 (2009).

31. Nara, S. et al. Preoperative evaluation of invasive and noninvasive intraductal papillary- mucinous neoplasms of the pancreas: clinical, radiological, and pathological analysis of 123 cases. Pancreas 38, 8–16 (2009).

32. Correa-Gallego C, Ferrone CR, Thayer SP, Wargo JA, Warshaw AL, Fernández-Del Castillo C.Incidental pancreatic cysts: do we really know what we are watching? Pancreatology. 2010;10(2-3):144-50.doi: 10.1159/000243733. Epub 2010 May 17.Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas andcystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association. Ann Surg 1999;230:152-61.

33. Tanno, S. et al. Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168 patients withbranch duct intraductal papillary mucinous neoplasm. Pancreatology 10, 173–178 (2010).

34. Thornton, G. D. et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreaticcystic neoplasms: a meta- analysis. Pancreatology 13, 48–57 (2013).

35. Felsenstein, M. et al. IPMNs with co- occurring invasive cancers: neighbours but not always relatives. Gut 67,1652–1662 (2018).

36. Jang, K. T. et al. Clinicopathologic characteristics of 29 invasive carcinomas arising in 178 pancreatic mucinous cystic neoplasms with ovarian- type stroma: implications for management and prognosis. Am. J. Surg. Pathol. 39, 179–187 (2015).

37. Zamboni, G. et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. Am. J. Surg. Pathol. 23, 410–422 (1999).

38. Sarr, M. G. et al. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? Ann. Surg. 231, 205–212 (2000).

39. Reddy, R. P. et al. Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2, 1026–1031 (2004).

40. Goh, B. K. et al. A review of mucinous cystic neoplasms of the pancreas defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients. World J. Surg. 30, 2236–2245 (2006).

41. Park, J. W. et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas: is surgical resection recommended for all surgically fit patients? Pancreatology 14, 131–136 (2014).

42. Lee, S. E., Jang, J. Y., Hwang, D. W., Park, K. W. & Kim, S. W. Clinical features and outcome of solid pseudopapillary neoplasm: differences between adults and children. Arch. Surg. 143, 1218–1221 (2008).

43. Koh, Y. X., Chok, A. Y., Zheng, H. L., Tan, C. S. & Goh, B. K. A systematic review and meta- analysis of the clinicopathologic characteristics of cystic versus solid pancreatic neuroendocrine neoplasms. Surgery 156, 83–96.e2 (2014).

44. Patra, K. C., Bardeesy, N. & Mizukami, Y. Diversity of precursor lesions for pancreatic cancer: the genetics and biology of intraductal papillary mucinous neoplasm. Clin. Transl. Gastroenterol. 8, e86 (2017).

45. Reddy S, Cameron JL, Scudiere J, et al. Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms ofthe pancreas (Franz or Hamoudi tumors): a large single-institutional series. J Am Coll Surg. 2009;208(5):950–957.

46. Tipton SG, Smyrk TC, Sarr MG et al. Malignant potential ofsolid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. Br J Surg2006;93:733-737.

47. Gaujoux S, Tang L, Klimstra D, Gonen M, Brennan MF, D'Angelica M, et al. The outcome of resectedcystic pancreatic endocrine neoplasms: a case-matched analysis. Surgery. 2012 Apr;151(4):518-25. PubMedPMID: 22088817.

48. Hruban R. H. et al. in WHO Classification Tumours Digestive System 4th edn (eds Bosman F. T., Carneiro F. & Hruban R. H.) 280–330 (International Agency for Research on Cancer, 2010).

49. Bosman F. T., Carneiro F. & Hruban R. H. (eds) WHO Classification Tumours Digestive System (International Agency for Research on Cancer, 2010).

50. Basturk, O. et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. Am. J. Surg. Pathol. 39, 1730–1741 (2015).

51. Furukawa, T. et al. Classification of types of intraductal papillary- mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. Virchows Arch. 447, 794–799 (2005).

52. Koh, Y. X. et al. Systematic review and meta- analysis of the spectrum and outcomes of different histologic subtypes of noninvasive and invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. Surgery 157, 496–509 (2015).

53. Schaberg, K. B., DiMaio, M. A. & Longacre, T. A. Intraductal papillary mucinous neoplasms often contain epithelium from multiple subtypes and/or are unclassifiable. Am. J. Surg. Pathol. 40, 44–50 (2016).

54. Adsay, V. et al. Pathologic evaluation and reporting of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and other tumoral intraepithelial neoplasms of pancreatobiliary tract 263, 162–177 (2016)

55. Tsutsumi, K. et al. A history of acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a potentiagl predictive factor for malignant papillary subtype. Pancreatology 10, 707–712 (2010).

56. Ringold, D. A. et al. Pancreatitis is frequent among patients with side- branch intraductal papillary mucinous neoplasia diagnosed by EUS. Gastrointest. Endosc. 70, 488–494 (2009).

57. Pelletier, A. L. et al. Acute pancreatitis in patients operated on for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: frequency, severity, and clinicopathologic correlations. Pancreas 39, 658–661 (2010).

58. Sodickson, A. et al. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. Radiology 251, 175–184 (2009).

59. Berland, L. L. et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR Incidental Findings Committee. J. Am. Coll. Radiol. 7, 754–773 (2010).

60. Pilleul, F. et al. Preoperative evaluation of intraductal papillary mucinous tumors performed by pancreatic magnetic resonance imaging and correlated with surgical and histopathologic findings. J. Magn. Reson. Imaging 21, 237–244 (2005).

61. Sugiyama, M. & Atomi, Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: imaging studies and treatment strategies. Ann. Surg. 228, 685–691 (1998).

62. Postlewait, L. M. et al. Association of preoperative risk factors with malignancy in pancreatic mucinous cystic neoplasms: a multicenter study. JAMA Surg. 152, 19–25 (2017).

63. Keane, M. G. et al. Risk of malignancy in resected pancreatic mucinous cystic neoplasms. Br. J. Surg. 105, 439–446 (2018).

64. Kimura, W. et al. Multicenter study of serous cystic neoplasm of the Japan pancreas society. Pancreas 41,380–387 (2012).

65. Dietrich, C. F. et al. Serous pancreatic neoplasia, data and review. World J. Gastroenterol. 23, 5567–5578 (2017).

66. Leite, I. et al. Unilocular macrocystic serous cystadenoma of the pancreas- atypical features: a case report. Clin. Imaging 38, 336–339 (2014).

67. Papavramidis, T. & Papavramidis, S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. J. Am. Coll. Surg. 200, 965–972 (2005).

68. Ligneau, B. et al. Cystic endocrine tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and histopathologic features in 13 cases. Am. J. Surg. Pathol. 25, 752–760 (2001).

69. Lewis, R. B., Lattin, G. E. Jr. & Paal, E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. Radiographics 30, 1445–1464 (2010).

70. Rastegar, N. et al. Incremental value of secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography in detecting ductal communication in a population with high prevalence of small pancreatic cysts. Eur. J. Radiol. 84, 575–580 (2015).

71. Chey, W. Y. & Chang, T. M. Secretin, 100 years later. J. Gastroenterol. 38, 1025–1035 (2003).

72. Carbognin, G. et al. Collateral branches IPMTs: secretin- enhanced MRCP. Abdom. Imaging 32, 374–380 (2007).

73. Akisik, M. F. et al. Dynamic secretin- enhanced MR cholangiopancreatography. Radiographics 26, 665–677 (2006).

74. Yamashita, Y. et al. Usefulness of contrast- enhanced endoscopic sonography for discriminating mural nodules from mucous clots in intraductal papillary mucinous neoplasms: a single- center prospective study. J. Ultrasound Med. 32, 61–68 (2013).

75. Fujita, M. et al. Effectiveness of contrast- enhanced endoscopic ultrasound for detecting mural nodules in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas and for making therapeutic decisions. Endosc. Ultrasound 5, 377–383 (2016).

76. Yamamoto, N. et al. Contrast- enhanced harmonic endoscopic ultrasonography with time- intensity curve analysis for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Endoscopy 48, 26–34 (2016).

77. Werner J, Fritz S, Buchler MW. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas–a surgicaldisease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9:253–259.

78. Campbell F, Azadeh B: Cystic neoplasms of the exocrine pancreas. Histopathology 2008;52:539-551.

79. Marchegiani, G. et al. Systematic review, metaanalysis, and a high- volume center experience supporting the new role of mural nodules proposed by the updated 2017 International Guidelines on IPMN of the pancreas. Surgery 163, 1272–1279 (2018).

80. Ahmad, N. A. et al. Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non- neoplastic pancreatic cystic lesions. Gastrointest. Endosc. 58, 59–64 (2003).

81. Fusaroli, P. et al. Interobserver agreement in contrast harmonic endoscopic ultrasound. J. Gastroenterol. Hepatol. 27, 1063–1069 (2012).

82. Krishna, S. G. et al. Validation of diagnostic characteristics of needle based confocal laser endomicroscopy in differentiation of pancreatic cystic lesions. Endosc. Int. Open 4, E1124–E1135 (2016).

83. Nakai, Y. et al. Diagnosis of pancreatic cysts: EUSguided, through- the-needle confocal laser- induced endomicroscopy and cystoscopy trial: DETECT study. Gastrointest. Endosc. 81, 1204–1214 (2015).

84. Napoleon, B. et al. A novel approach to the diagnosis of pancreatic serous cystadenoma: needle- based confocal laser endomicroscopy. Endoscopy 47, 26–32 (2015).

85. Modi, R. M., Swanson, B., Muscarella, P. 2nd, Conwell, D. L. & Krishna, S. G. Novel techniques for diagnosis of serous cystadenoma: fern pattern of vascularity confirmed by in vivo and ex vivo confocal laser endomicroscopy. Gastrointest. Endosc. 85, 258–259 (2017).

86. Konda, V. J. et al. A pilot study of in vivo identification of pancreatic cystic neoplasms with needle- based confocal laser endomicroscopy under endosonographic guidance. Endoscopy 45, 1006–1013 (2013).

87. Modi, R. M., Kamboj, A. K., Swanson, B., Conwell, D. L. & Krishna, S. G. Novel technique for diagnosis of mucinous cystic neoplasms: in vivo and ex vivo confocal laser endomicroscopy. VideoGIE 2, 55–56 (2017).

88. Napoleon, B. et al. In vivo characterization of pancreatic cystic lesions by needle-based confocal laser endomicroscopy (nCLE): proposition of a comprehensive nCLE classification confirmed by an external retrospective evaluation. Surg. Endosc. 30, 2603–2612 (2016).

89. Dumonceau, J. M. et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline — updated January 2017. Endoscopy 49, 695–714 (2017).

90. Polkowski, M. et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technical guideline – March 2017. Endoscopy 49, 989– 1006 (2017).

91. Yoon, W. J. et al. Peritoneal seeding in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas patients who underwent endoscopic ultrasound- guided fineneedle aspiration: the PIPE study. Endoscopy 46, 382–387 (2014).

92. Leung, K. K. et al. Pancreatic cystic neoplasm: the role of cyst morphology, cyst fluid analysis, and expectant management. Ann. Surg. Oncol. 16, 2818–2824 (2009).

93. Bick, B. L. et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. Endoscopy 47, 626–631 (2015).

94. Oh, S. H. et al. The combination of cyst fluid carcinoembryonic antigen, cytology and viscosity increases the diagnostic accuracy of mucinous pancreatic cysts. Gut Liver 11, 283–289 (2017).

95. Khamaysi, I. et al. Differentiation of pancreatic cyst types by analysis of rheological behavior of pancreatic cyst fluid. Sci. Rep. 7, 45589 (2017).

96. Pitman, M. B. et al. High- grade atypical epithelial cells in pancreatic mucinous cysts are a more accurate predictor of malignancy than “positive” cytology. Cancer Cytopathol. 118, 434–440 (2010).

97. Genevay, M. et al. Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts. Ann. Surg. 254, 977–983 (2011).

98. Hoda, R. S., Lu, R., Arpin, R. N. 3rd, Rosenbaum, M. W. & Pitman, M. B. Risk of malignancy in pancreatic cysts with cytology of high- grade epithelial atypia. Cancer Cytopathol. 126, 773–781 (2018).

99. Mittal, C. et al. Technical feasibility, diagnostic yield, and safety of microforceps biopsies during EUS evaluation of pancreatic cystic lesions (with video). Gastrointest. Endosc. 87, 1263–1269 (2018).

100. Attili, F. et al. Endoscopic ultrasound- guided histological diagnosis of a mucinous non- neoplastic pancreatic cyst using a specially designed through- the-needle microforceps. Endoscopy 48 Suppl 1, E188–E189 (2016).

101. Pham, K. D., Engjom, T., Gjelberg Kollesete, H. & Helgeland, L. Diagnosis of a mucinous pancreatic cyst and resection of an intracystic nodule using a novel through- the-needle micro forceps. Endoscopy 48 Suppl 1, E125–E126 (2016).

102. Basar, O. et al. Feasibility and safety of microforceps biopsy in the diagnosis of pancreatic cysts. Gastrointest. Endosc. 88, 79–86 (2018).

103. Carethers, J. B. C. in Textbook of Gastroenterology Vol. 1 (eds Yamada T. et al) (Lippincott, Williams and Wilkins, 1999).

104. Brugge, W. R. et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. Gastroenterology 126, 1330–1336 (2004).

105. van Huijgevoort, N. C. M. et al. Su1347 — the diagnostic accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiating mucinous and non- mucinous pancreatic cystic neoplasms — a systematic review and individual patient data meta- analysis. Gastroenterology 154 (Suppl. 1), S-528 (2018).

106. Al- Rashdan, A. et al. Fluid analysis prior to surgical resection of suspected mucinous pancreatic cysts. A single centre experience. J. Gastrointest. Oncol. 2, 208–214 (2011).

107. van der Waaij, L. A., van Dullemen, H. M. & Porte, R. J. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. Gastrointest. Endosc. 62, 383–389 (2005).

108. Park, W. G. et al. Metabolomics derived novel cyst fluid biomarkers for pancreatic cysts: glucose and kynurenine. Gastrointest. Endosc. 78, 295–302.e2 (2013).

109. Zikos, T. et al. Cyst fluid glucose is rapidly feasible and accurate in diagnosing mucinous pancreatic cysts. Am. J. Gastroenterol. 110, 909–914 (2015).

110. Carr, R. A. et al. Pancreatic cyst fluid glucose: rapid, inexpensive, and accurate diagnosis of mucinous pancreatic cysts. Surgery 163, 600–605 (2018).

111. Wu, J. et al. Whole- exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin- dependent pathways. Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A. 108, 21188–21193 (2011).

112. Singhi, A. D. et al. Preoperative next- generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. Gut 67, 2131–2141 (2018).

113. Nikiforova, M. N. et al. Integration of KRAS testing in the diagnosis of pancreatic cystic lesions: a clinical experience of 618 pancreatic cysts. Mod. Pathol. 26, 1478–1487 (2013).

114. Singhi, A. D. et al. Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. Clin. Cancer Res. 20, 4381–4389 (2014).

115. Wu, J. et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. Sci. Transl Med. 3, 92ra66 (2011).

116. Yu, J. et al. Digital next- generation sequencing identifies low- abundance mutations in pancreatic juice samples collected from the duodenum of patients with pancreatic cancer and intraductal papillary mucinous neoplasms. Gut 66, 1677–1687 (2017).

117. Jones, M. et al. Impact of next- generation sequencing on the clinical diagnosis of pancreatic cysts. Gastrointest. Endosc. 83, 140–148 (2016).

118. Pea, A. et al. Targeted DNA sequencing reveals patterns of local progression in the pancreatic remnant following resection of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. Ann. Surg. 266, 133–141 (2017).

119. Kanda, M. et al. Mutant TP53 in duodenal samples of pancreatic juice from patients with pancreatic cancer or high- grade dysplasia. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 11, 719–730.e5 (2013).

120. Schonleben, F. et al. PIK3CA mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm/carcinoma of the pancreas. Clin. Cancer Res. 12, 3851–3855 (2006).

121. Garcia- Carracedo, D. et al. Loss of PTEN expression is associated with poor prognosis in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Clin. Cancer Res. 19, 6830–6841 (2013).

122. Garcia- Carracedo, D. et al. PIK3CA mutations in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Pancreas 43, 245–249 (2014).

123. Del Chiaro, M. et al. Main duct dilatation is the best predictor of high- grade dysplasia or invasion in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Ann. Surg. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003174 (2019).

124. Hackert, T. et al. Main- duct intraductal papillary mucinous neoplasm: high cancer risk in duct diameter of 5 to 9 mm. Ann. Surg. 262, 875–880; discussion 880–881 (2015).

125. Del Chiaro, M. & Schulick, R. D. Main- duct intraductal papillary mucinous neoplasm. High cancer risk in duct diameter of 5 to 9 mm. Ann. Surg. 266, e86 (2017).

126. Canto, M. I. & Hruban, R. H. Managing pancreatic cysts: less is more? Gastroenterology 148, 688–691 (2015).

127. Fernandez- Del Castillo, C. & Tanaka, M. Management of pancreatic cysts: the evidence is not here yet. Gastroenterology 148, 685–687 (2015).

128. Crippa, S. et al. Active surveillance beyond 5 years is required for presumed branch- duct intraductal papillary mucinous neoplasms undergoing non- operative management. Am. J. Gastroenterol. 112, 1153–1161 (2017).

129. Lawrence, S. A. et al. Should patients with cystic lesions of the pancreas undergo long- term radiographic surveillance? Results of 3024 patients evaluated at a single institution. Ann. Surg. 266, 536–544 (2017).

130. Brook, O. R. et al. Delayed growth in incidental pancreatic cysts: are the current American College of Radiology recommendations for follow- up appropriate? Radiology 278, 752–761 (2016).

131. Netherlands Trial Register. TrialRegister.nl https:// www.trialregister.nl/trial/4365 (2019).

132. Han, Y. et al. Progression of pancreatic branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm associates with cyst size. Gastroenterology 154, 576–584 (2018).

133. Jais, B. et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas). Gut 65, 305–312 (2016).

134. Falconi, M. et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non- functional pancreatic neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 103, 153–171 (2016).

135. Partelli, S. et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non- functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. Br. J. Surg. 104, 34–41 (2017).

136. Netherlands Trial Register. TrialRegister.nl https:// www.trialregister.nl/trial/6510 (2019).

137. Palanivelu, C. et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreat duodenectomy for periampullary tumours. Br. J. Surg. 104, 1443–1450 (2017).

138. Poves, I. et al. Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for pancreatoduodenectomy: the PADULAP randomized controlled trial. Ann. Surg. 268, 731–739 (2018).

139. van Hilst, J. et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient- blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 4, 199–207 (2019).

140. de Rooij, T. et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy (LEOPARD): a multicenter patientblinded randomized controlled trial. Ann. Surg. 269, 2–9 (2019).

141. Allen, P. J. et al. A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients. Ann. Surg. 244, 572–582 (2006).

142. Clancy, T. E. Surgery for pancreatic cancer. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 29, 701–716 (2015).

143. McPhee, J. T. et al. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. Ann. Surg. 246, 246–253 (2007).

144. Amini, N., Spolverato, G., Kim, Y. & Pawlik, T. M. Trends in hospital volume and failure to rescue for pancreatic surgery. J. Gastrointest. Surg. 19, 1581–1592 (2015).

145. Goudard, Y. et al. Reappraisal of central pancreatectomy a 12-year single- center experience. JAMA Surg. 149, 356–363 (2014).

146. Iacono, C. et al. Systematic review of central pancreatectomy and meta- analysis of central versus distal pancreatectomy. Br. J. Surg. 100, 873–885 (2013).

147. Xu, S. B., Zhu, Y. P., Zhou, W., Xie, K. & Mou, Y. P. Patients get more long- term benefit from central pancreatectomy than distal resection: a meta- analysis. Eur. J. Surg. Oncol. 39, 567–574 (2013).

148. Xiao, W. et al. The role of central pancreatectomy in pancreatic surgery: a systematic review and metaanalysis. HPB 20, 896–904 (2018).

149. Nilsson, L. N. et al. Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): a systematic review of the literature. Pancreatology 16, 1028–1036 (2016).

150. Lekkerkerker, S. J. et al. Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome. Gastrointest. Endosc. 85, 1025–1031 (2017).

151. Singhi, A. D. et al. American Gastroenterological Association guidelines are inaccurate in detecting pancreatic cysts with advanced neoplasia: a clinicopathologic study of 225 patients with supporting molecular data. Gastrointest. Endosc. 83, 1107–1117.e2 (2016).

152. Scholten, L. et al. Surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm with main duct involvement: an international expert survey and case- vignette study. Surgery. 164, 17–23 (2018).

153. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 37 (Suppl. 1), S81–S90 (2014).

154. Hart, P. A. et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 1, 226–237 (2016).

155. Scholten, L. et al. New- onset diabetes after pancreatoduodenectomy: a systematic review and metaanalysis. Surgery. 164, 6–16 (2018).

156. El- Khatib, F. H. et al. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. Lancet 389, 369–380 (2017).

157. Blauw, H., van Bon, A. C., Koops, R. & DeVries, J. H., PCDIAB consortium. Performance and safety of an integrated bihormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. Diabetes Obes. Metab. 18, 671–677 (2016).

158. Castle, J. R. et al. Novel use of glucagon in a closedloop system for prevention of hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 33, 1282–1287 (2010).

159. El- Khatib, F. H., Jiang, J. & Damiano, E. R. Adaptive closed- loop control provides blood- glucose regulation using dual subcutaneous insulin and glucagon infusion in diabetic Swine. J. Diabetes Sci. Technol. 1, 181–192 (2007).

160. Haidar, A. et al. Glucose- responsive insulin and glucagon delivery (dual- hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. CMAJ 185, 297–305 (2013).

161. Castle, J. R., Engle, J. M., El Youssef, J., Massoud, R. G. & Ward, W. K. Factors influencing the effectiveness of glucagon for preventing hypoglycemia. J. Diabetes Sci. Technol. 4, 1305–1310 (2010).

162. Weinzimer, S. A. et al. Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed- loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 35, 1994–1999 (2012).

163. Russell, S. J. et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. N. Engl. J. Med. 371, 313–325 (2014).

164. Fazlalizadeh, R. et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation: a decade nationwide analysis. World J. Transpl. 6, 233–238 (2016).

165. Lohr, J. M., Oliver, M. R. & Frulloni, L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. United European Gastroenterol. J. 1, 79–83 (2013).

166. Gianotti, L. et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: a position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery. 164, 1035–1048 (2018).

167. Imrie, C. W., Connett, G., Hall, R. I. & Charnley, R. M. Review article: enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer. Aliment. Pharmacol. Ther. 32 Suppl 1, 1–25 (2010).

168. Tamura, K. et al. Treatment strategy for main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on the assessment of recurrence in the remnant pancreas after resection: a retrospective review. Ann. Surg. 259, 360–368 (2014).

169. Yamaguchi, J. et al. Positive surgical margins in surgically treated unifocal and multifocal IPMN. Int. J. Surg. 28, 51–55 (2016).

170. Fujii, T. et al. Prognostic impact of pancreatic margin status in the intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Surgery 148, 285–290 (2010).

171. Park, J. et al. Risk factors associated with the postoperative recurrence of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Pancreas 40, 46–51 (2011).

172. Nara, S. et al. Clinical significance of frozen section analysis during resection of intraductal papillary mucinous neoplasm: should a positive pancreatic margin for adenoma or borderline lesion be resected additionally? J. Am. Coll. Surg. 209, 614–621 (2009).

173. Landa, J., Allen, P., D'Angelica, M. & Schwartz, L. H. Recurrence patterns of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas on enhanced computed tomography. J. Comput. Assist. Tomogr. 33, 838–843 (2009).

174. Leng, K. M., Wang, Z. D., Zhao, J. B., Cui, Y. F. & Zhong, X. Y. Impact of pancreatic margin status and lymph node metastases on recurrence after resection for invasive and noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta- analysis. Dig. Surg. 29, 213–225 (2012).

175. Moriya, T. & Traverso, W. Fate of the pancreatic remnant after resection for an intraductal papillary mucinous neoplasm: a longitudinal level II cohort study. Arch. Surg. 147, 528–534 (2012).

176. Kang, M. J. et al. Long- term prospective cohort study of patients undergoing pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative surveillance. Ann. Surg. 260, 356– 363 (2014).

177. Yokoyama, Y. et al. Clinicopathologic features of re- resected cases of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs). Surgery 142, 136–142 (2007).

178. Cuillerier, E. et al. Outcome after surgical resection of intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas. Am. J. Gastroenterol. 95, 441–445 (2000).

179. He, J. et al. Is it necessary to follow patients after resection of a benign pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm? J. Am. Coll. Surg. 216, 657–667 (2013).

180. Rezaee, N. et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with high- grade dysplasia is a risk factor for the subsequent development of pancreatic ductal adenocarcinoma. HPB 18, 236–246 (2016).

181. Uehara, H. et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Gut 57, 1561–1565 (2008).

182. Yamaguchi, K. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. Pancreas 40, 571–580 (2011).

183. Al Efishat, M. et al. Progression patterns in the remnant pancreas after resection of non- invasive or microinvasive intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN). Ann. Surg. Oncol. 25, 1752–1759 (2018).

184. Blackham, A. U. et al. Patterns of recurrence and long-term outcomes in patients who underwent pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasms with high grade dysplasia: implications for surveillance and future management guidelines. HPB 19, 603–610 (2017).

185. Yan, L. et al. A large multicenter study of recurrence after surgical resection of branch- duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Minerva Gastroenterol. Dietol. 63, 50–54 (2017).

186. Winter, J. M. et al. Recurrence and survival after resection of small intraductal papillary mucinous neoplasm- associated carcinomas (</=20-mm invasive component): a multi- institutional analysis. Ann. Surg. 263, 793–801 (2016).

187. Marchegiani, G. et al. Patterns of recurrence after resection of IPMN: who, when, and how? Ann. Surg. 262, 1108–1114 (2015).

188. Yogi, T. et al. Risk factors for postoperative recurrence of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on a long- term follow- up study: proposals for follow- up strategies. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 22, 757–765 (2015).

189. Xourafas, D., Tavakkoli, A., Clancy, T. E. & Ashley, S. W. Noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms: recurrence rates and postoperative imaging follow- up. Surgery 157, 473–483 (2015).

190. Yuan, C. et al. Data analysis of 36 cases with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas for their clinicopathological features, diagnosis, and treatment. Chin. Med. J. 127, 4087–4091 (2014).

191. Frankel, T. L. et al. Dysplasia at the surgical margin is associated with recurrence after resection of noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms. HPB 15, 814–821 (2013).

192. Winner, M. et al. Predictors of recurrence in intraductal papillary mucinous neoplasm: experience with 183 pancreatic resections. J. Gastrointest. Surg. 17, 1618–1626 (2013).

193. Passot, G. et al. Recurrences after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a single- center study of recurrence predictive factors. Pancreas 41, 137–141 (2012).

194. Miller, J. R. et al. Outcome of the pancreatic remnant following segmental pancreatectomy for non- invasive intraductal papillary mucinous neoplasm. HPB 13, 759–766 (2011).

195. White, R. et al. Fate of the remnant pancreas after resection of noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm. J. Am. Coll. Surg. 204, 987–993; discussion 993–995 (2007).

196. Raut, C. P. et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: effect of invasion and pancreatic margin status on recurrence and survival. Ann. Surg. Oncol. 13, 582–594 (2006).

197. Ducreux, M. et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 26 Suppl 5, v56–v68 (2015).

198. Kaiser, J. et al. Enucleation: a treatment alternative for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. Surgery 161, 602–610 (2017).

199. Oh, H. C. et al. Endoscopic ultrasonography- guided ethanol lavage with paclitaxel injection treats patients with pancreatic cysts. Gastroenterology 140, 172–179 (2011).

200. Gan, S. I., Thompson, C. C., Lauwers, G. Y., Bounds, B. C. & Brugge, W. R. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. Gastrointest. Endosc. 61, 746–752 (2005).

201. DeWitt, J., McGreevy, K., Schmidt, C. M. & Brugge, W. R. EUS- guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts 70, 710–723 (2009).

202. Moyer, M. T. et al. The safety and efficacy of an alcohol- free pancreatic cyst ablation protocol. Gastroenterology 153, 1295–1303 (2017).

203. Choi, J. H. et al. Long- term outcomes after endoscopic ultrasound- guided ablation of pancreatic cysts. Endoscopy 49, 866–873 (2017).

204. Oh, H. C. & Seo, D. W. Endoscopic ultrasonographyguided pancreatic cyst ablation (with video). J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 22, 16–19 (2015).

205. Ho, K. Y. & Brugge, W. R., EUS 2008 Working Group. EUS 2008 Working Group document: evaluation of EUSguided pancreatic- cyst ablation. Gastrointest. Endosc. 69 (Suppl. 2), S22–S27 (2009).

206. Gomez, V. et al. EUS- guided ethanol lavage does not reliably ablate pancreatic cystic neoplasms (with video). Gastrointest. Endosc. 83, 914–920 (2016).

207. DeWitt, J., DiMaio, C. J. & Brugge, W. R. Long- term follow- up of pancreatic cysts that resolve radiologically after EUS- guided ethanol ablation. Gastrointest. Endosc. 72, 862–866 (2010).

208. Castellano- Megias, V. M., Andres, C. I., Lopez- Alonso, G. & Colina- Ruizdelgado, F. Pathological features and diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. World J. Gastrointest. Oncol. 6, 311–324 (2014).

209. Kwong WT, Lawson RD, Hunt G, et al. Rapid growth rates of suspected pancreatic cyst branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms predict malignancy. Dig Dis Sci 2015;60:2800–6.

210. Sahora K, Mino-Kenudson M, Brugge W, et al. Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms: does cyst size change the tip of the scale? A critical analysis of the revised international consensus guidelines in a large single-institutional series. Ann Surg 2013;258:466–75.

211. Abdeljawad et all, Prevalence of malignancy in patients with pure main ductintraductal papillary mucinous neoplasms 2014;79:623-9.

212. Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, et al. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. Br J Surg 2003;90:1244-9

213. Nadine C. M. van Huijgevoort et al, Diagnosis and managementof pancreatic cystic neoplasms:current evidence and guidelines

214. Sleisenger e Fordtran, Malattie gastrointestinali ed epatiche.