



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Chirurgia oncologica del pancreas:  
Outcomes peri-operatori e Failure to  
rescue**

Relatore: Chiar.mo

**Prof. Marco Vivarelli**

Tesi di laurea di:

**Gaia Sergolini**

Correlatore:

**Dott. Andrea Benedetti Cacciaguerra**

A.A. 2025/2026

## Sommario

|  |    |
|--|----|
| <b>Capitolo 1 – Adenocarcinoma pancreatico</b> .....   | 1  |
| 1.1 Epidemiologia e fattori di rischio .....   | 1  |
| 1.2 Presentazione clinica .....  | 5  |
| 1.3 Diagnosi .....   | 8  |
| 1.3.1 Diagnosi di laboratorio .....  | 10 |
| 1.3.2 Diagnosi strumentale.....  | 11 |
| 1.4 Anatomia patologica.....   | 27 |
| 1.4.1 Varianti istologiche .....   | 30 |
| 1.4.2 Precursori di PDAC .....   | 31 |
| 1.4.3 Campionamento e stadiazione del pezzo operatorio.....  | 34 |
| 1.5 Trattamento .....  | 38 |
| 1.5.1 Chemioterapia e Radioterapia.....  | 39 |
| 1.5.2 Trattamento chirurgico .....   | 46 |
| 1.6 Follow up e prognosi .....   | 67 |
| <b>Capitolo 2 – Failure to rescue</b> .....  | 70 |
| 2.2 Definizione di FTR .....   | 70 |
| 2.3 Fattori che influenzano il FTR.....  | 70 |
| 2.3 Windows of opportunity .....   | 71 |
| 2.4 Safety strategies.....   | 72 |
| 2.5 Limiti del FTR.....  | 74 |
| <b>Capitolo 3 – Chirurgia oncologica del pancreas: outcomes peri-operatori e Failure to Rescue</b> ..... | 76 |
| 3.1 Introduzione allo studio .....   | 76 |
| 3.2 Materiali e metodi.....  | 77 |
| 3.2.1 Disegno dello studio.....  | 77 |
| 3.2.2 Endpoint dello studio .....  | 78 |
| 3.3 Raccolta dei dati .....  | 78 |
| 3.3.1 Dati preoperatori.....   | 78 |
| 3.3.2 Dati intraoperatori.....   | 79 |
| 3.3.3 Dati postoperatori .....   | 79 |
| 3.3.4 Dati istopatologici.....   | 79 |

|   |            |
|---|------------|
| 3.4 Definizioni.....                                      | 79         |
| 3.5 Follow-up .....                                       | 80         |
| 3.6 Analisi statistica.....                               | 80         |
| 3.7 Risultati .....                                       | 81         |
| 3.7.1 Caratteristiche pre- ed intraoperatorie.....        | 82         |
| 3.7.2 Caratteristiche istologiche.....                    | 84         |
| 3.7.3 Outcome post-operatori .....                        | 86         |
| 3.7.4 Evoluzione temporale degli outcome chirurgici ..... | 86         |
| 3.7.5 follow-up oncologico e sopravvivenza.....           | 87         |
| 3.7.6 Analisi prognostica .....                           | 88         |
| 3.8 Discussione.....                                      | 95         |
| 3.9 Limiti dello studio.....                              | 100        |
| 3.10 Conclusioni .....                                    | 100        |
| <b>Capitolo 4 – Indice delle abbreviazioni.....</b>       | <b>101</b> |
| <b>Capitolo 5 – Bibliografia.....</b>                     | <b>104</b> |

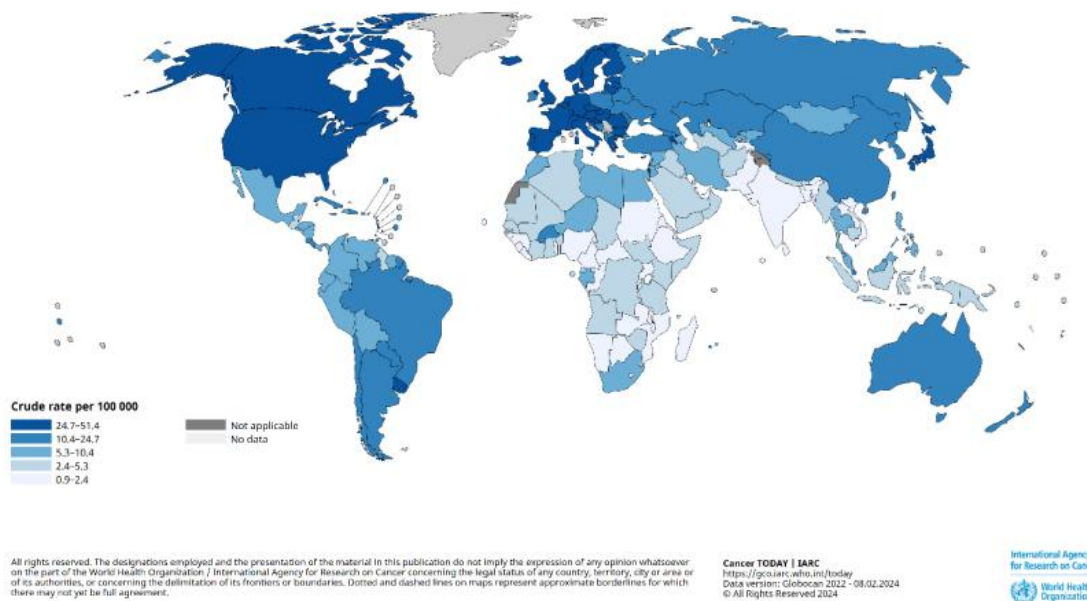
## **Capitolo 1 – Adenocarcinoma pancreatico**

Il pancreas è una ghiandola anficrina, costituita da una componente endocrina, coinvolta prevalentemente nella secrezione di insulina e glucagone, ed una esocrina, responsabile della sintesi e della secrezione del succo pancreatico. Circa il 95% delle neoplasie pancreatiche origina dalla componente esocrina, in particolare dall'epitelio dei dotti pancreatici, configurando il cosiddetto adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) [1].

### **1.1 Epidemiologia e fattori di rischio**

Il carcinoma pancreatico (PC), in particolare l'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC), costituisce una rilevante problematica sanitaria a livello mondiale, associata a tassi di mortalità particolarmente elevati. Sebbene il PDAC rappresenti circa il 3% di tutte le diagnosi oncologiche, esso è responsabile di circa il 7% dei decessi correlati al cancro, principalmente per la sua marcata aggressività biologica e per l'assenza di sintomi specifici nelle fasi iniziali di malattia [2].

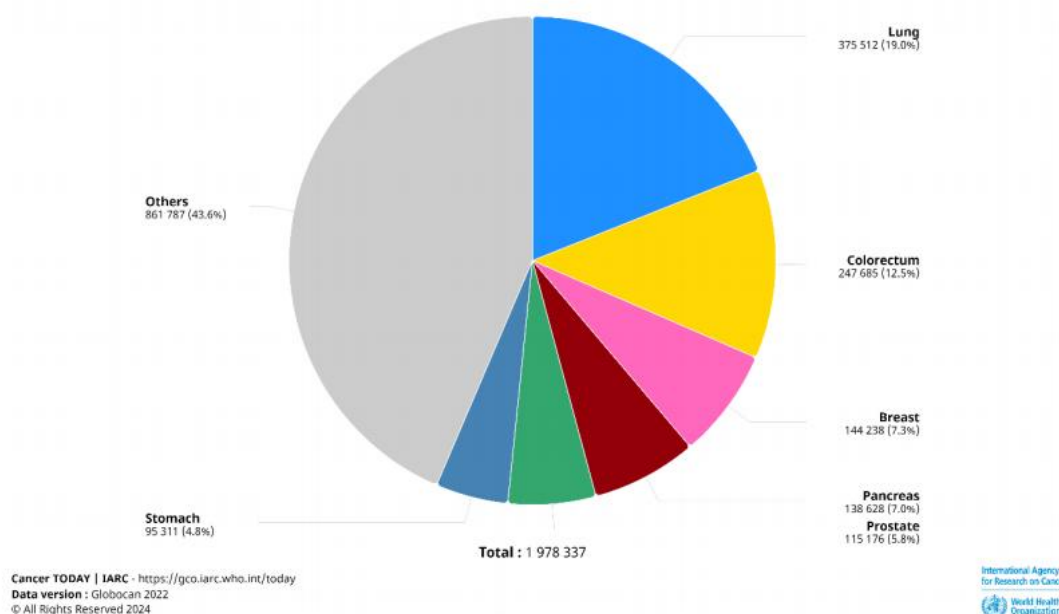
Inoltre, sebbene negli ultimi 10 anni la sopravvivenza a 5 anni sia aumentata fino a triplicarsi, raggiungendo il 9,3%, le proiezioni epidemiologiche indicano il PDAC come possibile seconda causa di morte correlata a tumore entro il 2030. Secondo i dati GLOBOCAN 2022 (Global Cancer Observatory, WHO) l'adenocarcinoma pancreatico presenta in Europa un'incidenza pari a 19,6 casi per 100.000 abitanti/anno, mentre in Italia il tasso di incidenza risulta più elevato, attestandosi intorno a 26,1 casi per 100.000 abitanti/anno [3].



**Figura 1.1:** tasso di incidenza per 100.000 abitanti/anno, in entrambi i sessi, età 30-855 anni nel 2022

I dati relativi alla mortalità individuano l'adenocarcinoma pancreatico come la quarta causa di morte per neoplasia in Europa, responsabile di circa 138 mila decessi nel 2022, preceduto solo da carcinoma polmonare, coloretale e mammario; il numero dei decessi è in costante salita, +18 mila rispetto al 2018, e le stime prospettano un incessante aumento della mortalità, specialmente nella popolazione over 80 (dati relativi alla popolazione di età compresa tra 30 e 85 anni) [3], [4].

In particolare, circa l'80% delle diagnosi di carcinoma pancreatico interessa i pazienti con età superiore a 60 anni, con un'età media all'esordio di 71 anni [5]. Nonostante l'incidenza risulti sostanzialmente sovrapponibile nei due sessi, la patologia continua ad essere più frequente nel sesso maschile, nel quale il picco di incidenza si osserva tra i 65 e i 69 anni. Nelle donne, invece, la diagnosi tende a verificarsi in età più avanzata, con un picco di incidenza a 75-79 anni [3], [5].



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

La maggioranza di casi di PDAC (>80%) è di natura sporadica e deriva da mutazioni somatiche che innescano un processo di cancerogenesi multistep. Tale processo prevede inizialmente la comparsa di una neoplasia pancreaticata intraepiteliale microscopica (PanIN) di dimensioni inferiori a 5 mm; successivamente, attraverso l'accumulo progressivo di ulteriori alterazioni genetiche, si assiste all'evoluzione verso l'adenoma e infine alla progressione in carcinoma [1], [6], [7].

La più elevata incidenza di PDAC si osserva nei Paesi con livello socioeconomico più alto. Questa variabilità geografica sembra correlata all'esposizione a diversi fattori di rischio, tra cui obesità, consumo di alcool e abitudini alimentari. Tuttavia, nei prossimi anni è previsto un incremento dell'incidenza anche nei Paesi in via di sviluppo, probabilmente in relazione alla crescente diffusione di stili di vita tipicamente "occidentali" anche in queste aree [3], [7].

Tra i fattori di rischio modificabili maggiormente studiati per il PDAC, il più rilevante è il fumo di tabacco, associato non solo a un aumento dell'incidenza ma anche della mortalità correlata alla malattia [8]. Una metanalisi del 2017, che ha suddiviso i soggetti in fumatori, ex fumatori e non fumatori, ha evidenziato nei fumatori un rischio relativo

(RR) pari a 1,66 (IC 95% 1,38 – 1,98) rispetto ai non fumatori ( $p < 0,05$ ) e di 1,18 (IC 95% 1,00 – 1,38) rispetto agli ex fumatori ( $p < 0,05$ ). Gli ex fumatori presentavano invece un RR di 1,40 (IC 95% 1,16 – 1,67) rispetto ai non fumatori ( $p < 0,05$ ).

Anche l'abuso di alcool rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo del PDAC. Nella stessa metanalisi, i soggetti sono stati distinti in forti bevitori, bevitori moderati e astemi. I forti bevitori mostravano un RR di 1,29 (IC 95% 1,02 – 1,38) rispetto agli astemi e di 1,36 (IC 95% 1,02 – 1,80) rispetto ai bevitori moderati. Al contrario, nei bevitori moderati il rischio non risultava significativamente aumentato rispetto agli astemi [RR 0,96 (IC 95% 0,75 – 1,22)] [9].

Come già osservato per numerose altre neoplasie, anche obesità e sedentarietà sono associate a un incremento del rischio di adenocarcinoma pancreatico. Uno studio del National Institutes of Health ha dimostrato che i soggetti con BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  presentano un RR di 1,72 (IC 95% 1,19 – 2,48) rispetto a coloro con BMI  $< 23 \text{ kg/m}^2$ . Al contrario, l'attività fisica moderata si è dimostrata un fattore protettivo, soprattutto nei soggetti con BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  [RR 0,45 (IC 95% 0,29 – 0,70)] [10].

Nei pazienti sovrappeso o obesi, un ulteriore elemento di rischio è rappresentato dalla frequente presenza di alterazioni del metabolismo glucidico, quali alterata glicemia a digiuno, insulino-resistenza e diabete mellito, condizioni che nel loro insieme configurano la cosiddetta sindrome metabolica. Tutte queste alterazioni risultano associate a un aumentato rischio di PDAC, con un'associazione particolarmente marcata per il diabete conclamato, soprattutto se di lunga durata [RR 2,08 (IC 95% 1,87-2,32)] [11], [12]. Inoltre, il diabete non costituisce soltanto un fattore predisponente, ma può rappresentare anche una manifestazione d'esordio dell'adenocarcinoma pancreatico, specialmente nei pazienti anziani [13].

Anche la pancreatite cronica o acuta recidivante è riconosciuta come un importante fattore di rischio: si stima infatti che circa il 4% dei pazienti affetti sviluppi un carcinoma pancreatico, con un rischio che raddoppia dopo i 65 anni. Nelle forme ereditarie, legate a mutazioni del gene PRSS1 codificante per il tripsinogeno, l'associazione è ancora più significativa, con un rischio aumentato di 50–60 volte e una comparsa più precoce della neoplasia [14].

Per quanto riguarda le forme genetiche, il PDAC presenta una certa aggregazione familiare: circa il 5–10% dei pazienti con diagnosi di adenocarcinoma pancreatico riferisce una storia familiare positiva per neoplasie. In questi soggetti sono spesso presenti mutazioni germinali che predispongono a una proliferazione cellulare disregolata [15]. Oltre alla pancreatite ereditaria, tra le principali sindromi genetiche associate figurano la sindrome HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer), correlata alle mutazioni di BRCA1 e BRCA2, la sindrome di Peutz-Jeghers e la sindrome di Lynch [16], [17], [18].

Analogamente ad altre neoplasie del tratto gastrointestinale, anche il gruppo sanguigno sembra influenzare il rischio di malattia: i soggetti con gruppo A, B o AB presentano infatti un rischio maggiore rispetto a quelli con gruppo 0 [19].

Infine, la fibrosi cistica è associata ad un marcato incremento del rischio di sviluppare adenocarcinoma pancreatico [RR 6,18 (95% CI 1,31-29,27)] [20].

## 1.2 Presentazione clinica

La diagnosi di PDAC viene formulata nell'80-85% dei casi in fase tardiva quando la malattia si presenta in forma localmente avanzata o metastatica, quindi non aggredibile chirurgicamente. Il ritardo diagnostico e lo stadio avanzato di malattia spiegano la scarsa prognosi associata a questa neoplasia (mortality/incidence ratio 94%). Le cause del ritardo diagnostico sono da imputare alla scarsa specificità dei sintomi e segni clinici nelle prime fasi di malattia, oltre che alla mancanza di programmi di screening efficaci nella popolazione [21]. Le prime manifestazioni più frequenti all'esordio sono dolore addominale (40-60%), test di funzionalità epatica alterati (50% circa), ittero (30% circa), diabete di nuova insorgenza (13-20%), dispepsia (circa 20%), nausea o vomito (16% circa) e perdita di peso (10% circa).

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

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

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

Nel 60-70% dei casi, il PDAC insorge a livello della testa o del collo pancreatici. In questi casi uno dei primi segni di esordio è l'ittero, che può essere accompagnato o preceduto da sintomi aspecifici quali dolore o fastidio addominale mal localizzabile, calo ponderale, alterazione dell'alvo o disgeusia, spesso sottovalutati ed attribuiti a patologie di carattere benigno [1]. Come mostrato dalla tabella 1.1, l'ittero è tipico dei tumori che insorgono a livello della testa, mentre è molto raro nei tumori del corpo-coda: tale differenza è motivata dall'anatomia del distretto, infatti, il tratto distale del coledoco decorre in stretta prossimità della testa pancreatico per cui è probabile che venga compresso ab estrinseco da una massa che qui si sviluppa. Come conseguenza dell'ostruzione biliare il paziente sviluppa iperbilirubinemia caratterizzata da un aumento più consistente della frazione coniugata: il reperto di laboratorio può accompagnarsi al riscontro di urine ipercromiche (c.d. color marsala) e feci ipo- o acoliche (c.d. feci cretacee). All'esame obiettivo è talvolta possibile apprezzare una colecisti distesa, palpabile a livello del punto cistico, in assenza di dolorabilità al quadrante addominale superiore destro (segno di Courvoisier-Terrier): questo segno permette la diagnosi differenziale tra ittero ostruttivo neoplastico e ittero ostruttivo litiasico. In particolare, la mancata dolorabilità permette di escludere la presenza di un'infezione e di conseguenza la colecistite acuta. Solo raramente, la presenza dell'ostruzione biliare si può complicare con la comparsa di colangite e prurito. Quando presente, l'ittero merita un tempestivo approfondimento diagnostico, poiché nelle fasi iniziali della sua comparsa, circa il 50% dei pazienti presenta una lesione pancreatico resecabile [22].

Un altro sintomo di frequente riscontro è il dolore: questo può accompagnarsi ad altre manifestazioni o presentarsi in forma isolata, con un andamento progressivamente ingravescente, nei 2 o 3 mesi che precedono la diagnosi. Viene descritto come un dolore profondo intermittente che non presenta variazioni con l'assunzione del pasto o con le evacuazioni. Compare principalmente con irradiazione dorsale "a barra"; è esacerbato dalla posizione supina e lenito dalla posizione seduta, non risulta responsivo alla somministrazione dei comuni analgesici. La presenza di questo sintomo deve aumentare il sospetto di neoplasia del corpo-coda; infatti, viene generato dall'invasione e dalla compressione del plesso celiaco e dall'ostruzione dei dotti pancreatici. Raramente si tratta di un dolore ad esordio improvviso che compare come conseguenza di un episodio di pancreatite scatenato dall'occlusione del dotto pancreatico principale [14], [22].

Il PDAC è uno dei tumori che si presenta più frequentemente con calo ponderale, infatti, fino all'85% di pazienti che ricevono diagnosi di neoplasia pancreatica segnalano, in media, una perdita di 5-7 kg di peso nelle 6-10 settimane precedenti [1]. Per il calo ponderale è stata descritta una genesi multifattoriale secondo la quale la perdita di peso sarebbe legata all'anoressia, secondaria al dolore addominale nonché alla stenosi duodenale e al ritardato svuotamento gastrico, oltre che al malassorbimento che compare come conseguenza dell'insufficienza pancreatica esocrina [22]. In questo contesto non va dimenticato il ruolo della cachessia, definita come la perdita di più del 5% del peso corporeo nei 6 mesi precedenti. La massa tumorale tende a produrre e a liberare citochine con attività lipolitica e proteolitica, oltre che con un'azione di interferenza con la sintesi proteica e con il metabolismo energetico, complessivamente ne risulta un'importante perdita di massa magra [23]. Il riferito calo ponderale al momento della diagnosi è un fattore prognostico negativo associato ad un peggioramento della traiettoria oncologica, motivato da un aumentato rischio di avere una patologia sistemica [24]. L'insufficienza pancreatica esocrina, oltre che rendersi responsabile del malassorbimento, causa anche turbe dell'alvo come manifestazioni diarroiche, o più raramente steatorrea (meno del 5%) [1], [22].

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

Seppur meno frequente, il diabete di nuova insorgenza merita sempre un approfondimento diagnostico, specialmente nei soggetti di età più avanzata, in quanto potrebbe essere uno dei sintomi di esordio del PDAC [13].

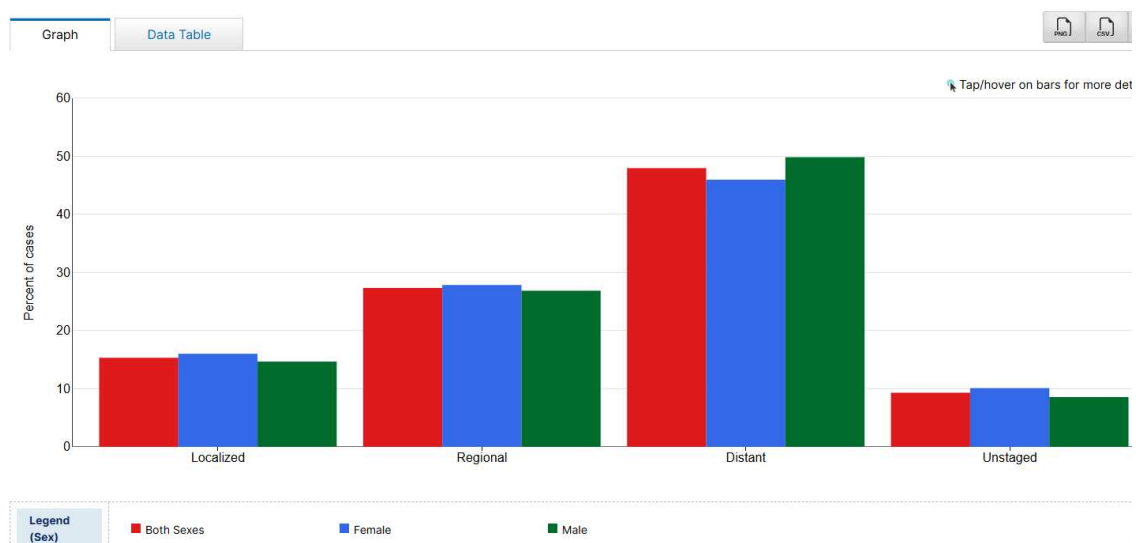
Nei casi di PDAC del corpo-coda sono relativamente più frequenti manifestazioni tromboemboliche dovute allo stato di ipercoagulabilità che si accompagna alla neoplasia: il tromboembolismo venoso superficiale (sindrome di Trousseau) è presente nel 2-4% dei pazienti e deve sempre aumentare il sospetto, anche se non si tratta un segno specifico in quanto può essere riscontrato in caso di adenocarcinomi di altra origine [25].

Una percentuale notevolmente ridotta di pazienti presenta sintomi “minori” all’esordio come: febbre, distensione addominale, sensazione di massa addominale o edema periferico.

### 1.3 Diagnosi

Nelle fasi iniziali della malattia, quando il trattamento chirurgico potrebbe ancora essere praticabile, il carcinoma pancreatico si presenta nella maggior parte dei casi in modo paucisintomatico o del tutto asintomatico. Di conseguenza, soltanto il 15–20% dei pazienti risulta candidabile alla chirurgia al momento della diagnosi. La scarsa specificità dei sintomi e il conseguente ritardo diagnostico incidono negativamente sulla prognosi: mediamente, infatti, la diagnosi viene posta circa due mesi dopo la comparsa delle prime manifestazioni cliniche.

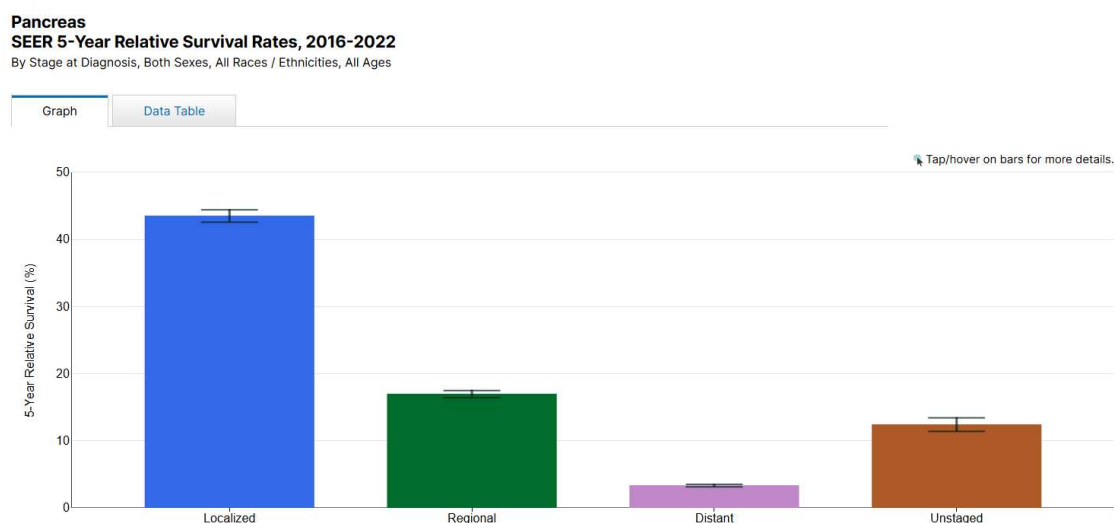
**Pancreas**  
**Stage Distribution of SEER Incidence Cases, 2014-2023**  
By Sex, All Races / Ethnicities, All Ages



**Figura 1.3:** distribuzione dell'incidenza per i casi registrati nel database SEER nel periodo 2014-2023 in base allo stadio di malattia al momento della diagnosi, in entrambi i sessi, per tutte le etnie e per tutte le età.

Inoltre, l'assenza di strumenti realmente efficaci per una diagnosi precoce comporta che la neoplasia venga frequentemente identificata in stadio avanzato (III o IV), con inevitabili ripercussioni sulla sopravvivenza.

I dati SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) del National Cancer Institute (NCI), relativi al periodo 2014–2023, mostrano che soltanto il 15% dei pazienti riceve la diagnosi in fase localizzata (stadio I). Nel 28% dei casi la malattia è già localmente avanzata (stadi II–III), mentre il 51% dei soggetti presenta metastasi a distanza al momento della diagnosi (stadio IV). Gli stessi dati evidenziano una drastica riduzione della sopravvivenza a cinque anni con il progredire dello stadio tumorale: i pazienti diagnosticati in stadio I presentano una sopravvivenza del 43,6%, che si riduce al 17% nelle forme localmente avanzate e raggiunge appena il 3,4% nei pazienti con malattia metastatica [26].



**Figura 1.4:** distribuzione della sopravvivenza a 5 anni per i casi registrati nel database SEER nel periodo dal 2016 al 2022 in base allo stadio di malattia, in entrambi i sessi, per tutte le etnie e per tutte le età.

Dal punto di vista diagnostico, la definizione accurata del PDAC richiede l'integrazione tra esami laboratoristici e metodiche di imaging, particolarmente importante nelle forme iniziali di malattia.

### 1.3.1 Diagnosi di laboratorio

Il marcatore sierologico più utilizzato nei pazienti sintomatici è il CA 19.9 (carbohydrate antigen 19-9), corrispondente alla forma sialilata dell'antigene Lewis-a (sLe-a). Tale antigene viene prodotto dalle cellule neoplastiche in seguito ad alterazioni epigenetiche che coinvolgono il pathway biosintetico dell'antigene di gruppo sanguigno Lewis-a. La sua espressione dipende dalla presenza dell'enzima fucosil-transferasi, assente nel 5–10% della popolazione, nei quali il marker non risulta quindi esprimibile. Il CA 19.9 viene fisiologicamente secreto in piccole quantità dalle cellule dell'epitelio gastrointestinale (comprese le cellule duttali pancreatiche e biliari, nonché l'epitelio gastrico, colico e salivare) ma le sue concentrazioni aumentano significativamente in corso di patologia neoplastica.

Nonostante rappresenti il marker più impiegato nella diagnosi di PDAC, il CA 19.9 presenta una limitata specificità, poiché numerose condizioni benigne e maligne possono determinarne l'aumento. Tra le patologie neoplastiche associate a elevati livelli sierici figurano il colangiocarcinoma, l'epatocarcinoma e il carcinoma colo-rettale; tra le condizioni benigne, invece, sono comprese pancreatite, cisti pancreatiche, coledocolitiasi, cirrosi epatica e soprattutto ittero. Quest'ultimo, frequente manifestazione d'esordio dei tumori della testa del pancreas, compromette significativamente l'affidabilità diagnostica del CA 19.9, rendendolo scarsamente utile in tale contesto [27].

Le sensibilità e specificità riportate in letteratura variano rispettivamente tra il 68–92% e il 72–92%. Nei soggetti asintomatici, utilizzando un cut-off di 37 UI/ml, il marker mostra una sensibilità del 77% e una specificità dell'87%, ma con un valore predittivo positivo estremamente basso (0,9%), motivo per cui non è indicato come test di screening nella popolazione generale. Nei pazienti sintomatici, l'accuratezza diagnostica migliora moderatamente, raggiungendo una sensibilità dell'80%, una specificità dell'85% e un valore predittivo positivo del 72%. L'incremento del valore soglia a 100 UI/ml o 1000 UI/ml permette di aumentare la specificità del test, sebbene a discapito della sensibilità [28].

L'efficacia diagnostica del CA 19.9 risente inoltre delle dimensioni tumorali: nelle neoplasie inferiori a 3 cm (T1–T2), tipiche degli stadi iniziali, la sensibilità si riduce fino al 55%. Oltre all'impiego diagnostico, il CA 19.9 riveste un ruolo clinico anche come

indicatore prognostico e predittivo, risultando utile nella valutazione della presenza di metastasi radiologicamente occulte evidenziabili mediante laparoscopia esplorativa, della possibilità di ottenere una resezione chirurgica radicale (R0) e della prognosi a lungo termine. Tuttavia, come in altri contesti clinici, il CA 19.9 non dovrebbe mai essere utilizzato isolatamente [29].

Accanto al CA 19.9 sono stati studiati ulteriori biomarcatori per il PDAC, tra cui CEA, CA125, CA242 e le mutazioni del gene KRAS. I valori soglia comunemente utilizzati sono pari a 5 ng/ml per il CEA, 35 UI/ml per il CA125 e 20 UI/ml per il CA242. Tra questi marcatori, il CA 19.9 presenta la maggiore sensibilità diagnostica (82,9%), mentre il CA242 mostra la specificità più elevata (90%). Tuttavia, il miglior rendimento diagnostico si ottiene mediante l'utilizzo combinato dei quattro marker, che consente di raggiungere sensibilità e specificità rispettivamente del 90,4% e del 93,8% [29].

Negli ultimi anni l'interesse della ricerca si è progressivamente orientato verso l'identificazione di biomarcatori molecolari innovativi, tra cui il DNA libero circolante (cfDNA), analizzato mediante test quali CancerSEEK, e lo studio dei pattern di metilazione del DNA attraverso metodiche come il Methylation-based Multi-Cancer Detection Blood Test (MCDBT). L'obiettivo di tali approcci è migliorare ulteriormente l'accuratezza diagnostica e consentire l'identificazione della malattia nelle sue fasi più precoci [30], [31]. Nonostante le promettenti prospettive future, resta comunque fondamentale sottolineare che i biomarcatori sierologici, da soli, non sono sufficienti per una diagnosi definitiva e devono sempre essere integrati con adeguate indagini strumentali.

### 1.3.2 Diagnosi strumentale

La diagnostica strumentale riveste un ruolo fondamentale sia nella diagnosi sia, soprattutto nella valutazione della resecabilità del PDAC. Tra le diverse metodiche di imaging si distinguono tecniche di primo livello, come l'ecografia transaddominale, e tecniche di secondo livello, tra cui TC con mezzo di contrasto, RM e colangio-RM, PET, ecoendoscopia ed ERCP. Sebbene la TC con mezzo di contrasto rappresenti uno dei principali esami richiesti durante il percorso diagnostico, non è ancora stato definito un vero standard diagnostico per il PDAC, poiché ciascuna metodica presenta specifici vantaggi e limiti [32].

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

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

Nell'attuale contesto, in cui l'intelligenza artificiale assume un ruolo sempre più centrale, non potevano mancare applicazioni anche in ambito medico; esempi significativi sono rappresentati dalla radiomica e dall'imaging quantitativo. Al momento, tuttavia, la limitata disponibilità di banche dati sufficientemente estese e l'assenza di adeguati strumenti di validazione esterna impediscono ancora un utilizzo clinico diffuso di queste tecnologie. In un futuro relativamente prossimo, l'obiettivo è quello di definire gli outcome clinici e sviluppare modelli predittivi basati su "fenotipi d'immagine" e "firme radiomiche", rendendo la diagnostica strumentale sempre più simile a un'analisi istologica [33].

In oncologia, la radiomica associata all'intelligenza artificiale consente di elaborare immagini ottenute mediante TC, RM o PET con lo scopo di delineare il tumore in modo sempre più accurato oppure di studiarne il microambiente. Per quanto riguarda il PDAC, la radiomica potrebbe facilitare la diagnosi differenziale, superando in parte i limiti delle metodiche diagnostiche attualmente più utilizzate nella pratica clinica; ad esempio, potrebbe consentire di identificare alla PET specifici pattern di captazione del tracciante. Infine, ma non meno importante, le ricerche più recenti si stanno concentrando sull'impiego della radiomica per stimare la sopravvivenza dei pazienti e valutare la risposta ai trattamenti [34].

#### 1.3.2.1 Ultrasonorografia (US)

Nei pazienti che si presentano all'osservazione clinica con sintomi addominale, come dolore epigastrico o ittero ostruttivo, l'ecografia transaddominale rappresenta generalmente il primo esame strumentale eseguito. Si tratta di una metodica di primo livello che consente di identificare, in modo non invasivo, sicuro ed economico, importanti elementi utili alla diagnosi. Tuttavia, non sempre è possibile ottenere una finestra acustica adeguata allo studio ecografico del pancreas, sia a causa della posizione retroperitoneale profonda della ghiandola, sia per fattori legati al paziente, come l'habitus corporeo o un marcato meteorismo intestinale.

Nonostante tali limitazioni, nei pazienti con PDAC localizzato alla testa del pancreas, l'ecografia può evidenziare la presenza della neoplasia, che appare tipicamente come una massa ipoecogena, ipovascolarizzata e dai margini irregolari, spesso associata a dilatazione del dotto pancreatico principale e delle vie biliari intraepatiche. In questi casi,

la sensibilità diagnostica per lesioni di diametro superiore ai 3 cm risulta molto elevata, raggiungendo circa il 95%; tale sensibilità diminuisce però significativamente nel caso di lesioni di dimensioni inferiori.

Per quanto riguarda il PDAC localizzato a livello del corpo e della coda pancreatica, la diagnosi ecografica può risultare più complessa. In particolare, esistono due principali criticità: la presenza di bolle aeree gastriche o coliche che possono ostacolare la corretta visualizzazione della ghiandola alterando la finestra acustica e l'assenza di segni secondari della crescita tumorale, come la dilatazione delle vie biliari. Sebbene tali reperti non costituiscano una prova diretta della presenza della neoplasia, possono comunque orientare verso ulteriori approfondimenti diagnostici, come avviene più frequentemente nelle lesioni cefaliche.

Nel complesso, la sensibilità dell'ecografia varia dal 50 al 90%, anche in relazione all'esperienza dell'operatore. Per ridurre l'influenza di questa variabile, nei centri ad alto volume vengono adottati protocolli standardizzati che guidano l'esecuzione dell'esame [35], [36].

Al fine di incrementare la sensibilità diagnostica, consentendo l'identificazione di noduli compresi tra 2 e 3 cm e migliorando la valutazione delle lesioni localizzate nel corpo e nella coda del pancreas, l'ecografia può essere integrata con il doppio mezzo di contrasto (Double Contrast Enhancement Ultrasound, DCEUS). Nonostante i progressi ottenuti, né il color-doppler né il mezzo di contrasto consentono una valutazione accurata dei rapporti vascolari della neoplasia, in particolare dell'eventuale coinvolgimento dell'arteria e della vena mesenterica superiore. Inoltre, le informazioni relative all'interessamento linfonodale risultano spesso insufficienti per una stadiazione completa. Al contrario, eventuali metastasi epatiche e fenomeni ostruttivi con dilatazione delle vie biliari intraepatiche sono ben identificabili, soprattutto dopo somministrazione di mezzo di contrasto endovenoso, con elevata sensibilità e specificità [37].

Nonostante i limiti della metodica, studi multicentrici hanno evidenziato come l'ecografia rivesta un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce, consentendo di identificare la malattia nel 41% dei pazienti asintomatici e nel 90% dei soggetti sintomatici [38].

### 1.3.2.2 Tomografia computerizzata (TC)

La TC rappresenta la metodica di imaging più impiegata sia per la diagnosi del PDAC sia per la stadiazione della malattia. Per ottenere immagini di qualità ottimale sono necessari specifici accorgimenti tecnici, tra cui l'acquisizione su strati sottili secondo il protocollo pancreatico "a doppia fase", dopo somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato alla dose di 1,5 ml/kg di peso corporeo [38]. Tale protocollo prevede una "fase pancreatica" (PP), con acquisizione delle immagini a 35-45 secondi dall'iniezione del mezzo di contrasto, e una successiva "fase venosa portale" (PVP), eseguita con un ritardo di scansione di 65-70 secondi.

Durante la fase pancreatica, le lesioni di dimensioni superiori a 2 cm appaiono generalmente come noduli ipodensi dai margini sfumati all'interno di un parenchima pancreatico isolato. Le lesioni inferiori ai 2 cm, invece, tendono a presentarsi come isodense; in questi casi, la diagnosi si basa soprattutto sulla presenza di segni indiretti della crescita tumorale, quali alterazioni del decorso vascolare o del dotto pancreatico principale, oltre alla dilatazione del Wirsung o delle vie biliari. Un reperto frequentemente associato al PDAC cefalopancreatico, sebbene non specifico, è il cosiddetto "segno del doppio dotto", caratterizzato dalla contemporanea dilatazione del coledoco e del dotto pancreatico principale, riscontrabile nel 62-77% dei casi. Per migliorare la valutazione dell'anatomia pancreatica e peripancreatica, è consigliato associare al mezzo di contrasto endovenoso un mezzo di contrasto negativo orale; a tal fine, viene richiesto al paziente di assumere circa 500-700 ml di acqua prima dell'esame [38], [39].

La TC svolge inoltre un ruolo essenziale nella stadiazione loco-regionale della malattia. Per la valutazione della resecabilità del PDAC sono stati riportati un valore predittivo positivo dell'89%, una sensibilità del 100% e una specificità del 72% [35], [40]. L'elemento determinante nel definire la resecabilità è rappresentato dal rapporto tra il tumore e le strutture vascolari adiacenti. Le lesioni localizzate nel versante anteriore della testa pancreatica possono infiltrare le strutture gastroduodenali e l'arteria epatica comune (CHA), mentre quelle del versante posteriore coinvolgono più frequentemente la vena porta (PV), la vena mesenterica superiore (SMV) e l'arteria mesenterica superiore (SMA). I tumori del processo uncinato tendono a interessare le arterie pancreaticoduodenali inferiori, SMA e SMV, con possibile estensione al mesentere. Le neoplasie del

corpo pancreatico infiltrano più spesso il tripode celiaco e la vena porta, mentre quelle della coda possono determinare encasement dei vasi splenici e coinvolgere organi contigui come stomaco, surrene e milza [32], [40].

Quando non è più riconoscibile un piano di clivaggio tra la neoplasia e la parete vascolare, è fondamentale valutare l'estensione del contatto. Con il termine encasement si indica il coinvolgimento di oltre 180° della circonferenza del vaso da parte del tumore; questo rappresenta un importante segno radiologico di invasione vascolare, con sensibilità dell'84% e specificità del 93%. Al contrario, l'abutment, definito come un contatto inferiore ai 180°, non è considerato un indicatore sensibile di invasione. Altri reperti suggestivi di coinvolgimento vascolare includono il "teardrop sign", ossia la deformazione "a goccia" del vaso dovuta al contatto con la neoplasia, l'irregolarità del profilo vascolare o la presenza di trombosi. In generale, quando i piani di clivaggio risultano conservati, la probabilità di resezione varia dal 97 al 100%; questa percentuale scende al 60% nei casi di infiltrazione compresa tra 90° e 180°, fino a ridursi al 20% quando il coinvolgimento supera i 180°. Se l'infiltrazione oltrepassa i 270°, il tumore viene generalmente considerato non resecabile [41].

Secondo le linee guida NCCN, l'adenocarcinoma pancreatico viene classificato lungo un continuum che va dalla malattia resecabile fino alla forma metastatica, passando per le categorie borderline resectable e malattia localmente avanzata. Si definisce resecabile un PDAC privo di rapporti con le strutture vascolari arteriose e venose, oppure caratterizzato da semplice abutment della PV o della SMV senza alterazioni del loro profilo. La presenza di abutment arterioso (CHA o SMA), encasement venoso oppure abutment associato a deformazione del vaso venoso identifica invece una lesione borderline resectable. Nei casi di coinvolgimento vascolare più esteso, la neoplasia viene classificata come localmente avanzata e pertanto non candidabile al trattamento chirurgico [39].

Per quanto riguarda la malattia metastatica, la TC rappresenta uno strumento diagnostico molto efficace nell'identificazione delle metastasi, soprattutto epatiche, che appaiono frequentemente come aree ipodense dai contorni sfumati. La carcinosi peritoneale, invece, risulta più difficilmente rilevabile mediante TC; tuttavia, alcuni reperti indiretti, come la presenza di ascite, ispessimenti nodulari della parete intestinale o infiltrazione dell'omento, devono farne sospettare la presenza [32].

### 1.3.2.3 Risonanza magnetica (RM)

La risonanza magnetica presenta una superiore risoluzione di contrasto per i tessuti molli rispetto alla TC; tuttavia, per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica nel PDAC, le due metodiche risultano sostanzialmente sovrapponibili, con sensibilità e specificità pari entrambe all'89%. In alcune circostanze specifiche, però, la RM consente di evidenziare lesioni che possono sfuggire alla TC, come piccoli noduli, in particolare quando risultano isodensi. Inoltre, le immagini RM permettono una valutazione più accurata dell'infiltrazione del tessuto adiposo peri-pancreatico.

Per rispondere al quesito diagnostico, il radiologo può utilizzare differenti sequenze RM; tra quelle incluse nei protocolli dedicati allo studio del pancreas vi sono le sequenze T2-pesate single shot fast spin-echo (SSFSE), le sequenze T1-pesate gradient-echo (GRE) in fase e in opposizione di fase, le sequenze T2-pesate fat-suppressed fast spin-echo (FSE) e le sequenze pesate in diffusione (DWI). A queste si aggiunge la possibilità di acquisire immagini dopo somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico a base di gadolinio.

Il PDAC appare generalmente ipointenso rispetto al parenchima pancreatico sano nelle sequenze T1 fat-suppressed pre-contrasto, mentre nelle immagini post-contrasto può presentarsi sia ipo- sia isointenso. Per incrementare l'accuratezza diagnostica, raggiungendo valori di specificità del 92-96% e sensibilità del 97-99%, risulta fondamentale l'impiego delle sequenze DWI. Infatti, la proliferazione tumorale e la fibrosi riducono lo spazio extracellulare, ostacolando il libero movimento delle molecole d'acqua (movimento browniano); ciò determina una riduzione della diffusione e una modificazione del segnale, che appare aumentato in corrispondenza della lesione neoplastica.

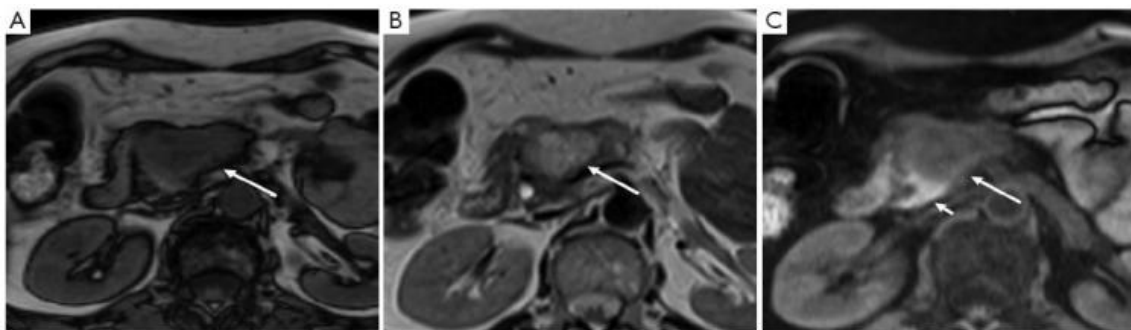
Alla RM convenzionale viene oggi frequentemente associato lo studio colangiopancreatografico mediante MRCP, che migliora la valutazione delle vie biliari e del dotto pancreatico. Un reperto considerato patognomonico è il cosiddetto "segno del doppio dotto", caratterizzato dalla concomitante dilatazione del coledoco e del dotto pancreatico principale, dovuta a un'ostruzione localizzata in prossimità dell'ampolla DI Vater [32], [35], [38]. Analogamente alla TC, anche la RM consente di studiare i rapporti

tra tumore e strutture vascolari, elemento essenziale per definire la resecabilità della neoplasia [39].

La RM ha inoltre dimostrato una sensibilità superiore nell'identificazione delle metastasi. Una metanalisi ha evidenziato che, nel 10-23% dei casi, la metodica è stata in grado di rilevare metastasi epatiche non visualizzate alla TC. Questo aspetto potrebbe contribuire a ridurre il numero di laparotomie inutili in pazienti con malattia apparentemente resecabile. Le metastasi epatiche si caratterizzano per ipointensità nelle sequenze T1-pesate e lieve iperintensità nelle sequenze T2-pesate, mentre le localizzazioni linfonodali metastatiche risultano iperintense nelle sequenze T2 [42].

Uno dei principali limiti della RM è rappresentato dagli artefatti da movimento, dovuti soprattutto agli spostamenti del diaframma durante gli atti respiratori; per questo motivo, la collaborazione del paziente durante l'acquisizione delle immagini è fondamentale [41].

Nonostante le elevate capacità diagnostiche, soprattutto nei casi in cui la TC risulti poco dirimente, la RM continua a essere considerata una metodica di secondo livello nel PDAC, poiché nella pratica clinica viene ancora privilegiata la TC. Le principali limitazioni alla diffusione della RM, oltre agli artefatti da movimento, sono rappresentate dal costo elevato e dalla minore disponibilità rispetto alla TC. La scelta di preferire la RM dipende pertanto dall'esperienza del centro oppure dalla presenza di controindicazioni all'impiego del mezzo di contrasto iodato. In presenza di un forte sospetto clinico di PDAC e di immagini TC non conclusive, la RM rappresenta comunque un importante approfondimento diagnostico [6], [32], [35], [38].



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

#### 1.3.2.4 Ecoendoscopia (EUS)

L'ecoendoscopia rappresenta una tecnica endoscopica sicura ed efficace, particolarmente rilevante nella diagnosi del PDAC, dove viene utilizzata in associazione alle altre metodiche di imaging. Questa procedura consente di combinare immagini ecografiche ad alta risoluzione del pancreas con la possibilità di effettuare campionamenti tramite FNA (Fine Needle Aspiration) o FNB (Fine Needle Biopsy). L'esame richiede uno strumento dedicato, l'ecoendoscopio, ossia un endoscopio dotato all'estremità di una sonda ecografica ad alta frequenza.

La sonda utilizzata per l'esplorazione diagnostica è di tipo radiale e genera immagini perpendicolari all'asse longitudinale dello strumento, con un campo di visualizzazione di 360°. Gli ecoendoscopi lineari, invece, vengono impiegati come strumenti operativi per guidare l'ago durante le procedure di FNA o FNB. La metodica è simile a una gastroscopia: il paziente viene sedato e l'endoscopio viene avanzato fino a stomaco e duodeno, consentendo la visualizzazione del pancreas attraverso la parete posteriore dei visceri e la retrocavità degli epiploon [32].

La fase iniziale dell'esame è esplorativa e viene generalmente effettuata con lo strumento radiale. Attraverso la parete gastrica è possibile studiare il corpo e la coda del pancreas fino all'ilo splenico, mentre mediante la parete duodenale si visualizzano la testa pancreatico e il processo uncinato; dal bulbo duodenale possono inoltre essere esaminati il coledoco e la colecisti. Durante l'esplorazione transgastrica vengono valutati anche i rapporti della neoplasia con le strutture vascolari, tra cui vena porta (PV), arteria mesenterica superiore (SMA), vena mesenterica superiore (SMV), aorta (AO) e tripode celiaco (CA). Qualora venga identificata una lesione sospetta, si procede al passaggio all'ecoendoscopio lineare per effettuare il campionamento citologico o bioptico mediante FNA o FNB.

Alcuni autori preferiscono utilizzare direttamente l'ecoendoscopio lineare, poiché permette sia un'accurata stadiazione della lesione sia l'esecuzione contestuale dell'agoaspirato; inoltre, previo consenso del paziente, consente procedure terapeutiche come l'alcolizzazione del plesso celiaco nei casi di dolore associato a malattia non operabile [43]. Come per tutte le metodiche ecografiche, anche nell'EUS è possibile effettuare uno studio color-doppler, utile per valutare la vascolarizzazione della lesione e

per escludere la presenza di strutture vascolari lungo il tragitto dell'ago prima di procedere al campionamento.

L'accuratezza diagnostica della metodica può aumentare fino all'82% mediante l'impiego di mezzo di contrasto ecografico costituito da microbolle di esafluoruro di zolfo somministrate per via endovenosa. Questa tecnica consente una migliore identificazione di piccole lesioni dubbie e permette di distinguere le lesioni ipovascolarizzate, tipiche del PDAC, da quelle ipervascolarizzate, come i NET o le SCN [35].

Le linee guida NCCN raccomandano l'esecuzione dell'EUS nei casi di forte sospetto clinico di PDAC con TC non diagnostica oppure nei pazienti che non possono sottoporsi ad altri esami, ad esempio in presenza di insufficienza renale avanzata. L'EUS rappresenta infatti la metodica ideale per lo studio di neoplasie di dimensioni inferiori a 2 cm. Inoltre, rispetto ad altre tecniche diagnostiche, offre il vantaggio di poter ottenere materiale bioptico per la conferma citologica o istologica della neoplasia [39].

Come le altre metodiche ecografiche, anche l'EUS è fortemente operatore-dipendente. Nonostante ciò, confrontando i dati relativi ai periodi 1995-2000 e 2001-2010, è stato osservato un incremento della sensibilità diagnostica dall'83% all'87,8%, mentre la specificità è rimasta sostanzialmente stabile (96,6% vs 95,6%). Tali evidenze confermano come, se eseguita da operatori esperti, l'EUS rappresenti uno strumento estremamente utile nella diagnosi del PDAC [44].

Per quanto riguarda la stadiazione, una metanalisi di Jun-Hui L. et al. ha riportato per l'EUS una sensibilità e specificità rispettivamente del 72% e 90% nei tumori T1-T2, del 90% e 72% nei tumori T3-T4 e dell'87% e 92% nella valutazione dell'invasione vascolare [45]. Un'ulteriore metanalisi che ha confrontato EUS e TC ha evidenziato una maggiore sensibilità dell'EUS sia nella stadiazione linfonodale (58% vs 24%) sia nella valutazione dell'invasione vascolare (68% vs 58%), mentre le due metodiche risultano comparabili in termini di specificità per entrambe le valutazioni [46].

Secondo le linee guida ESMO, l'EUS è raccomandata soprattutto nella stadiazione di lesioni isodense alla TC o quando sia necessario definire con maggiore precisione il rapporto tra neoplasia e vasi, in particolare con la vena porta [6]. Negli altri casi, l'EUS

non dovrebbe essere utilizzata come unica metodica di stadiazione, poiché, a differenza di TC e RM, non consente una visione panoramica dell'intero distretto anatomico [41].

L'EUS-FNA rappresenta l'esame endoscopico di riferimento per il campionamento biotico ed è preferibile rispetto al cyto-brush eseguito durante ERCP, soprattutto nei pazienti senza ittero ostruttivo, grazie ai maggiori tassi di successo e alla minore incidenza di complicanze post-procedurali. Nella diagnosi delle masse solide pancreatiche, EUS-FNA presenta una sensibilità dell'86,8% e una specificità del 95,8% [44].

Uno dei principali limiti della metodica è la riduzione dell'accuratezza diagnostica, con aumento dei falsi negativi, nei pazienti con ittero ostruttivo e stenosi delle vie biliari già trattate mediante posizionamento di stent in corso di ERCP. Inoltre, il PDAC è spesso caratterizzato da un abbondante stroma fibroso con ridotta cellularità: in alcuni casi meno del 10% della massa tumorale contiene cellule neoplastiche, mentre la restante parte è costituita da tessuto fibroso. In queste situazioni è possibile ottenere campioni non diagnostici, aumentando così il rischio di falsi negativi.

Per limitare il numero di campionamenti inadeguati è fondamentale la presenza del citopatologo in sala endoscopica. La valutazione immediata dell'adeguatezza del campione incrementa infatti la sensibilità diagnostica fino al 96,2% rispetto al 78,2% osservato in assenza del patologo ( $p = 0,002$ ), con un'accuratezza globale del 96,8% contro l'86,2% ( $p = 0,013$ ). Inoltre, in presenza del citopatologo sono necessari meno passaggi dell'ago per ottenere materiale diagnostico, riducendo così il rischio di seeding neoplastico e di danno alle strutture circostanti [47].

Nonostante alcuni limiti, l'EUS si è dimostrata una metodica altamente accurata e sensibile, in alcuni contesti selezionati persino superiore a TC e RM. Oggi è ampiamente consolidata nella pratica clinica grazie ai suoi numerosi vantaggi, tra cui la possibilità di eseguire campionamenti biotici e di ripetere l'esame anche a breve distanza senza rischi significativi per il paziente [32], [38], [43].

#### 1.3.2.5 Tomografia a emissione di positroni (PET)

La PET è una metodica diagnostica che consente di valutare l'attività metabolica dei tessuti attraverso la captazione del tracciante 18-Fluoro-2-Desossiglucosio (FDG). Nella pratica clinica, questo studio metabolico viene frequentemente associato alle immagini

anatomiche ottenute mediante TC, dando origine alla PET-TC, con l'obiettivo di migliorare la sensibilità diagnostica e la risoluzione spaziale della metodica [32]. Il FDG è un analogo del glucosio che viene captato avidamente dalle cellule neoplastiche, le quali presentano un metabolismo glicolitico anaerobio più attivo rispetto ai tessuti sani; tuttavia, il grado di captazione può variare in relazione all'aggressività della neoplasia e alla presenza di una marcata reazione desmoplastica, che può determinare una ridotta o addirittura assente fissazione del tracciante [35].

Attualmente, nello studio delle lesioni pancreatiche, le immagini PET vengono acquisite almeno 90 minuti dopo la somministrazione del radiofarmaco. Questo intervallo temporale è stato definito poiché il PDAC può mostrare un accumulo di FDG più lento rispetto ad altre neoplasie, per le quali la scansione viene generalmente eseguita dopo 45-60 minuti. Inoltre, considerando che i pazienti affetti da PDAC presentano frequentemente alterazioni del metabolismo glucidico, è stato dimostrato che i valori glicemici ideali per eseguire un esame PET/TC dovrebbero essere compresi tra 60 mg/dl e 130 mg/dl; livelli al di fuori di questo range possono infatti favorire la comparsa di risultati falsamente negativi [48].

I dati più recenti relativi alla PET-TC riportano una sensibilità del 90% e una specificità del 76%, con un valore predittivo positivo dell'89% e un'accuratezza diagnostica complessiva dell'86% [49]. Tuttavia, quando utilizzata esclusivamente a fini diagnostici, la PET-TC non ha dimostrato una superiorità rispetto ad altre metodiche di imaging. In particolare, non offre significativi nell'identificazione precoce di malattia, poiché il suo potere di risoluzione non consente di evidenziare micrometastasi linfonodali, piccoli impianti di carcinosi peritoneale o metastasi epatiche di ridotte dimensioni [32], [38], [41]. Per questo motivo, secondo le linee guida ESMO, la PET-TC non rientra tra gli esami di routine nella diagnostica primaria del sospetto PDAC [6].

Nonostante ciò, la metodica può risultare utile in contesti selezionati. Una metanalisi ha infatti mostrato risultati particolarmente favorevoli quando la PET-TC viene utilizzata in combinazione con l'EUS: l'elevata accuratezza ottenuta deriva dall'associazione tra l'alta sensibilità della PET-TC e l'elevata specificità dell'EUS [50]. Inoltre, la PET-TC esprime il suo maggiore potenziale nella stadiazione del parametro M del sistema TNM, soprattutto se integrata con lo studio TC post-contrastografico. Una metanalisi ha

riportato, in questo contesto, una sensibilità del 95% e una specificità dell'81%, superiori rispetto ai valori ottenuti con TC con mezzo di contrasto o PET-TC considerate singolarmente [51].

Nelle immagini PET-TC, l'adenocarcinoma pancreatico appare generalmente come un'area ipercaptante all'interno del parenchima pancreatico. Tuttavia, nei casi caratterizzati da abbondante stroma desmoplastico metabolicamente inattivo, la captazione del FDG può risultare minima o assente. In letteratura, il valore medio di SUV (Standardized Uptake Value) riportato per il PDAC è pari a  $3,50 \pm 1,66$ , superiore rispetto ai valori osservati nelle lesioni benigne ( $1,91 \pm 0,65$ ) e nel parenchima pancreatico sano [35], [49].

Uno dei principali limiti della PET con FDG è rappresentato dalla sua bassa specificità, che ne riduce l'efficacia nella diagnosi differenziale. In presenza di una massa pancreatica di dubbia natura, la PET raramente mostra pattern di captazione patognomonici che consentano di distinguere con certezza il PDAC da altre condizioni, quali NET, metastasi, linfoma di Hodgkin o pseudotumore infiammatorio. Tra le poche eccezioni, alcuni NET possono mostrare una ridotta captazione del tracciante, mentre il comportamento metabolico delle metastasi dipende generalmente dal tumore primitivo di origine [38].

Un'ulteriore criticità della metodica è rappresentata dalla difficoltà nel distinguere il PDAC dai processi infiammatori pancreatici, sia acuti sia cronici. Analogamente al tessuto neoplastico, anche quello infiammatorio presenta infatti un metabolismo aumentato, con conseguente incremento della captazione del FDG e maggiore rischio di falsi positivi. Questo assume particolare rilevanza considerando la relazione bidirezionale tra PDAC e pancreatite cronica: quest'ultima costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo del tumore, ma allo stesso tempo il quadro infiammatorio può alterare l'anatomia e il metabolismo del pancreas, ritardando l'identificazione della lesione neoplastica [52].

Sebbene esuli dall'ambito strettamente diagnostico, uno dei principali campi di applicazione della PET riguarda la valutazione della risposta tumorale ai trattamenti chemioterapici o radioterapici, sia in setting neoadiuvante sia adiuvante [32]. Diversi studi hanno evidenziato come una risposta metabolica parziale, espressa da una riduzione del SUV dopo un trattamento, sia associata indipendentemente a una maggiore

sopravvivenza globale (Overall Survival, OS), soprattutto nei pazienti che presentano valori elevati di SUV prima della terapia [53].

In conclusione, allo stato attuale la PET/TC non viene utilizzata routinariamente nella diagnostica del PDAC, ma rappresenta una metodica complementare utile in casi accuratamente selezionati [6], [35], [49].

Attualmente sono disponibili anche sistemi integrati PET-RM, che associato l'elevata risoluzione di contrasto della RM per i tessuti molli allo studio metabolico della PET. Queste metodiche hanno mostrato performance superiori rispetto alla PET-TC sia nella stadiazione sia nella valutazione della resecabilità. La PET-RM si è dimostrata promettente soprattutto nell'identificazione della malattia metastatica, nella valutazione della risposta terapeutica e nel riconoscimento delle recidive, grazie alla sovrapposizione delle immagini anatomiche con parametri funzionali quali il SUV e il coefficiente di diffusione ottenuto dalle sequenze DWI [35], [54].

#### 1.3.2.6 Colangiopancreatografia Retrograda Endoscopica (ERCP)

La colangiografia retrograda endoscopica (ERCP) è una procedura invasiva che, nel corso degli anni, ha acquisito un ruolo importante nel percorso diagnostico-terapeutico del PDAC. Grazie alla sua versatilità, che consente sia di ottenere campioni citologici mediante cyto-brush sia di intervenire a scopo terapeutico attraverso il posizionamento di stent biliari per la palliazione dell'ittero ostruttivo, l'ERCP si è rivelata particolarmente utile soprattutto nei pazienti con malattia avanzata [55], [56]. Lo scopo della metodica è ottenere un'opacizzazione retrograda transpapillare della via biliare principale e del dotto pancreatico principale, così da evidenziare eventuali stenosi duttali suggestive di un processo neoplastico pancreatico.

Diverse condizioni patologiche possono essere responsabili di una stenosi del tratto distale della via biliare principale, tra cui:

- Neoplasie pancreatiche
- Tumori primitivi delle vie biliari
- Pancreatite cronica
- Compressione della via biliare da pseudocisti pancreatiche
- Cavernoma portale

- Linfadenomegalie peribiliari, generalmente secondarie ad altri processi neoplastici

Un reperto considerato altamente suggestivo di stenosi da neoplasia pancreaticca è la brusca interruzione del passaggio del mezzo di contrasto nel tratto distale del coledoco, immediatamente al di sopra della papilla di Vater. A tale reperto si associano frequentemente una dilatazione variabile delle vie biliari a monte della stenosi e, talvolta, una marcata distensione della colecisti. Analogamente alla colangio-RM, anche durante ERCP può essere osservato il cosiddetto “segno del doppio dotto”, dovuto alla concomitante stenosi del coledoco e del dotto pancreatico principale con dilatazione a monte. Le neoplasie localizzate nel corpo o nella coda del pancreas possono invece essere sospettate in presenza di stenosi isolate del tratto caudale del dotto pancreatico principale, in assenza di segni di pancreatite cronica [6], [57].



**Figura 1.6:** segno del “doppio dotto”

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

La procedura ha inizio in modo simile a una gastroscopia: dopo sedazione del paziente, l’endoscopio viene avanzato fino al duodeno, dove la papilla di Vater viene incannulata mediante un filo guida. Questo passaggio può risultare particolarmente complesso nei pazienti con PDAC, a causa delle alterazioni anatomiche, dell’infiltrazione ampollare, della friabilità dei tessuti o della presenza di ostruzione duodenale. Successivamente si procede con la sfinterotomia, ossia la sedazione dello sfintere di Oddi. La tecnica preferita

consiste nell'incisione del segmento intraduodenale dell'ampolla, così da preservare l'ostio ampollare e ridurre il rischio di pancreatite post-ERCP. Quando necessario, durante la fase successiva della procedura può essere posizionata una protesi autoespandibile metallica oppure una protesi plastica per superare la stenosi e ottenere il drenaggio biliare con conseguente palliazione dell'ittero [56], [57].

Secondo le più recenti linee guida, l'ERCP non viene più considerata una metodica diagnostica primaria per il PDAC. Le complicanze associate alla procedura, tra cui pancreatite post-ERCP, sanguinamenti e infezioni, e il loro rilevante impatto clinico, ne limitano infatti l'impiego a fini esclusivamente diagnostici. Parallelamente, il continuo miglioramento delle immagini ottenute con TC e RM ha progressivamente ridotto il ruolo diagnostico dell'ERCP, garantendo comunque un'eccellente definizione anatomica delle lesioni pancreatiche [6], [56].

Rispetto alle tecniche di imaging radiologico, l'ERCP mantiene tuttavia il vantaggio di consentire il prelievo di materiale cellulare utile per la diagnosi anatomico-patologica. Un confronto tra ERCP ed EUS-FNA ha evidenziato come, a fronte di una specificità sostanzialmente sovrapponibile, l'EUS-FNA presenti una sensibilità mediana dell'81%, nettamente superiore rispetto al 52% riportato per l'ERCP. Inoltre, le complicanze successive all'EUS-FNA risultano significativamente meno frequenti rispetto a quelle associate all'ERCP. Per tali motivi, le linee guida non raccomandano l'uso routinario dell'ERCP per il campionamento citologico. Rimane comunque valida l'indicazione al prelievo citologico durante ERCP nei pazienti che devono sottoporsi alla procedura per il trattamento dell'ittero ostruttivo, soprattutto in previsione di un intervento chirurgico [6], [56], [57].

Le tecniche disponibili per il campionamento anatomico-patologico durante ERCP sono numerose. I campioni citologici possono essere ottenuti mediante aspirazione della bile o del succo pancreatico, raccolta del materiale depositato sugli stent biliari o pancreatici, agoaspirato con ago sottile oppure brushing citologico. I campioni istologici vengono invece prelevati mediante biopsie endobiliari. Queste metodiche presentano sensibilità e specificità differenti: la biopsia endobiliare, pur essendo la tecnica più sensibile, è anche la più complessa dal punto di vista tecnico. Inoltre, considerando che il PDAC si sviluppa

prevalentemente all'esterno della via biliare, questa metodica risulta generalmente più sensibile per il colangiocarcinoma rispetto alle neoplasie pancreatiche.

La citologia mediante brushing rappresenta invece la tecnica più utilizzata per la caratterizzazione delle stenosi biliari o pancreatiche. Si tratta di una metodica relativamente semplice e facilmente ripetibile, dotata di elevato valore predittivo positivo, ma caratterizzato da una sensibilità compresa tra il 30% e il 60%, probabilmente più elevata nei colangiocarcinomi. Considerata la limitata accuratezza diagnostica delle singole tecniche di campionamento eseguite durante ERCP, le linee guida suggeriscono generalmente di combinare più metodiche per incrementare la sensibilità diagnostica.

In sintesi, nei pazienti asintomatici le indicazioni all'ERCP risultano piuttosto limitate; per il campionamento citologico o istologico dovrebbe essere preferita in prima linea l'EUS-FNA. Al contrario, nei pazienti con sintomi correlati all'ostruzione biliare, l'ERCP può rappresentare la metodica di scelta rispetto all'ecoendoscopia, grazie alla possibilità di ottenere simultaneamente il drenaggio biliare e la palliazione dell'ittero [55], [56], [57].

Poiché molti pazienti con neoplasia pancreaticca esordiscono clinicamente con ittero ostruttivo, in casi selezionati di pazienti particolarmente compromessi l'ERCP può essere eseguita prima di una completa stadiazione radiologica, al fine di drenare la via biliare principale mediante posizionamento di un'endoprotesi. Tale approccio consente una riduzione dell'iperbilirubinemia e un miglioramento della sintomatologia associata all'ittero, come nausea, vomito, inappetenza e prurito [41], [58].

#### 1.4 Anatomia patologica

Le neoplasie pancreatiche possono originare sia dalla componente esocrina sia da quella endocrina della ghiandola e vengono classificate sulla base delle loro caratteristiche morfologiche, fenotipiche e molecolari. Circa il 95% dei tumori pancreatici deriva dalla componente esocrina e, nel 98% dei casi, si tratta di adenocarcinomi. All'interno del pancreas esocrino si distinguono due principali linee cellulari: la componente prevalente, pari a circa l'80%, è costituita dalle cellule acinari, mentre il restante 5-10% è formato dalle cellule duttali. Nonostante rappresentino una quota minoritaria, le cellule duttali sono all'origine del 90% dei carcinomi pancreatici (PDAC), mentre soltanto l'1% delle neoplasie deriva dalle cellule acinari. Questa apparente discrepanza sembrerebbe

correlata alla diversa distribuzione delle cellule staminali, localizzate prevalentemente nel compartimento duttale [1], [57].

L'adenocarcinoma duttale del pancreas rappresenta quindi la neoplasia maligna pancreaticca più frequente, costituendo circa il 90% dei casi. In circa due terzi dei pazienti il tumore interessa la testa del pancreas, mentre il restante terzo si localizza nel corpo e nella coda della ghiandola. Nella maggior parte dei casi il PDAC si presenta come una lesione solitaria di dimensioni variabili, mentre la forma multifocale è piuttosto rara.

Dal punto di vista microscopico, il tumore appare caratterizzato da una consistenza duro-ligneo e sclerotica, con margini irregolari e tendenza a sostituire progressivamente la normale architettura acinare del pancreas. Alla sezione, la superficie di taglio di presenza generalmente biancastra e compatta; tuttavia, nelle lesioni di maggiori dimensioni possono essere presenti aree cistiche secondarie a fenomeni regressivi necrotico-emorragici [57], [58].

Nel corso della sua crescita, il PDAC tende frequentemente a infiltrare le strutture anatomiche circostanti. Le neoplasie localizzate alla testa del pancreas possono inizialmente coinvolgere il coledoco e il dotto pancreatico principale, determinandone la stenosi, per poi estendersi, nelle fasi più avanzate, all'ampolla di Vater e al duodeno. I tumori del corpo e della coda pancreaticca, invece, tendono a propagarsi verso l'omento, lo stomaco, il colon, il retroperitoneo, la milza e il surrene [57].

Dal punto di visto istologico, la maggior parte dei PDAC si presenta come ben o moderatamente differenziata. Nei preparati microscopici è ancora possibile identificare strutture duttali e acinari, sebbene profondamente alterate e caratterizzate da un marcato sovvertimento della normale architettura ghiandolare. Il tumore mostra inoltre una spiccata tendenza a infiltrare il parenchima circostante, associata a un'importante reazione stromale desmoplastica, responsabile della tipica consistenza duro-ligneo della neoplasia.

L'intensa componente desmoplastica conferisce al tumore un aspetto simile a quello di una cicatrice e determina una significativa riduzione del letto vascolare. questo reperto istologico è coerente con quanto osservato nelle metodiche di imaging, nelle quali il PDAC appare generalmente ipovascolarizzato rispetto al parenchima pancreatico sano

circostante. Attraverso specifiche colorazioni istochimiche è inoltre possibile evidenziare la produzione di mucine da parte delle cellule tumorali [57], [59], [60].

Il sistema di grading WHO distingue tre differenti gradi istologici:

- G1: tumore ben differenziato, caratterizzato dalla presenza di strutture tubulari differenziati, con oltre il 95% della neoplasia costituito da ghiandole;
- G2: tumore moderatamente differenziato, con una componente ghiandolare compresa tra il 50 e il 95%;
- G3: tumore scarsamente differenziato, nel quale le strutture ghiandolari rappresentano meno del 50% della lesione.

Nonostante il grading tumorale sia definito secondo criteri ben codificati, è importante sottolineare come all'interno dello stesso tumore sia frequente osservare una marcata eterogeneità intratumorale. Questo fenomeno determina la presenza contemporanea di aree con diverso grado di differenziazione, configurando uno spettro che può includere componenti G1, G2 e G3 nello stesso preparato istologico [60].

L'analisi immunoistochimica dei marcatori espressi dalle cellule neoplastiche evidenzia un pattern compatibile con il fenotipo delle cellule duttali. È infatti frequente riscontrare positività per CEA, CA 19.9, DUPAN-2 e per le citochine 7, 8, 18 e 19, mentre la positività per la citocheratina 20 è più rara. Altri marcatori frequentemente espressi sono la forma placentare della proteina S100 (S100P) e IMP3, entrambe positive in oltre il 90% dei casi di PDAC. Risultano invece generalmente negative la proteina VHL, assente nel 90% dei casi, oltre a MUC2, vimentina, sinaptofisina, cromogranina e tripsina [61].

Per quanto riguarda il profilo genetico delle cellule tumorali, una delle principali alterazioni driver del PDAC sporadico è rappresentata dalla mutazione attivante dell'oncogene KRAS, presente in oltre il 95% dei casi e identificabile già nelle lesioni precursori, come le PanIN. Il vantaggio proliferativo indotto da questa mutazione viene successivamente consolidato dall'acquisizione di ulteriori alterazioni genetiche, tra cui la perdita di funzione degli oncosoppressori p16, p53 e SMAD4. Accanto alle mutazioni coinvolte nell'avvio della cancerogenesi, nel 10-20% dei casi si osservano alterazioni dei geni deputati alla riparazione del DNA, quali BRCA1, BRCA2, PALB2 e ATM. Queste mutazioni compromettono il meccanismo di Homologous Direct Recombination (HDR),

favorendo l'accumulo progressivo di ulteriori anomalie genetiche e contribuendo all'evoluzione della neoplasia. Inoltre, circa il 50% dei PDAC presenta over-espressione di HER2 [60].

Uno dei principali compiti del patologo è formulare la diagnosi differenziale tra PDAC, pancreatite cronica e carcinomi della papilla di Vater. Sebbene questa distinzione possa risultare complessa in alcuni casi, una corretta identificazione diagnostica è fondamentale, poiché i carcinomi della papilla generalmente presentano una prognosi più favorevole rispetto al PDAC [59].

#### 1.4.1 Varianti istologiche

A conferma della marcata eterogeneità del PDAC, oltre alla variante classica finora descritta, esistono numerose varianti istologiche accumulate della presenza, almeno parziale, di una componente di adenocarcinoma duttale convenzionale. Tra le principali si ricordano:

- Carcinoma mucinoso non cistico: caratterizzato da una componente papillare non cistica associata a una marcata produzione di muco;
- Carcinoma adenosquamoso: in questa variante la componente squamosa costituisce almeno il 30% della massa neoplastica, mentre quella adenomatosa è meno rappresentata. Si tratta di una forma particolarmente aggressiva, associata a una prognosi significativamente peggiore rispetto al PDAC classico;
- Carcinoma indifferenziato: istotipo ad andamento particolarmente aggressivo, con elevata velocità di crescita e spiccata capacità infiltrativa. È caratterizzato dalla presenza di cellule neoplastiche giganti e multinucleate prive di una chiara differenziazione;
- Carcinoma indifferenziato a cellule giganti tipo osteoclastico: presenta una popolazione cellulare eterogenea composta da cellule epiteliali neoplastiche mononucleate associate a cellule giganti reattive simil-osteoclastiche;
- Carcinoma a cellule chiare: neoplasia costituita da cellule pleomorfe con citoplasma chiaro e ricco di glicogeno, talvolta associata a una componente intraduttale;
- Carcinoma micropapillare: rappresenta una variante insidiosa dal punto di vista diagnostico. È formato da cellule mucosecerneti organizzate in strutture

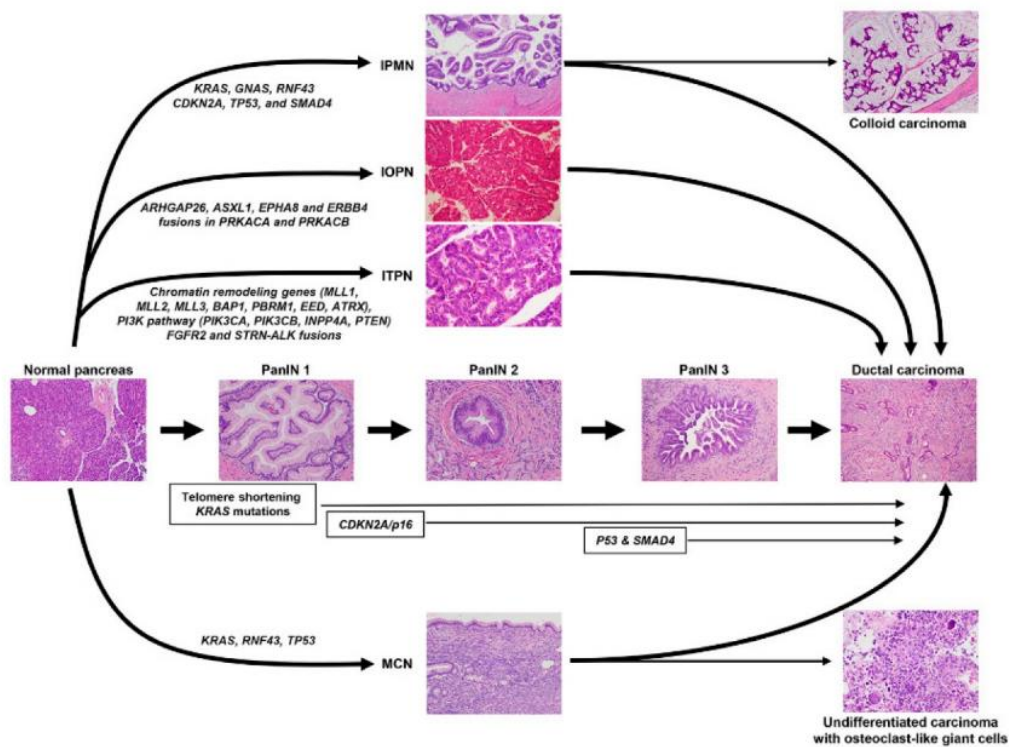
papillari, con caratteristiche che possono ricordare alcuni carcinomi gastrici o mammari;

- Carcinoma misto duttale-endocrino: caratterizzato dalla presenza di una componente endocrina che rappresenta oltre il 30% della neoplasia, associata alla componente ghiandolare duttale;
- Carcinoma midollare: si distingue per un pattern di crescita espansivo, un'intensa reazione infiammatoria peri-tumorale e una scarsa differenziazione cellulare. Questa variante è frequentemente associata a familiarità, mutazioni di BRAF e instabilità microsatellite correlata ai geni hMLH1 e hMLH2. La minore aggressività biologica e la buona chemiosensibilità contribuiscono a una prognosi relativamente favorevole;
- Carcinoma epatoide: variante estremamente rara, così definita per la notevole somiglianza morfologica e istochimica con l'epatocarcinoma [62].

#### 1.4.2 Precursori di PDAC

Il PDAC origina generalmente da lesioni pre-invasive, distinguibili in forme cistiche e non cistiche. Secondo la classificazione WHO del 2019, i principali precursori istologicamente riconoscibili dell'adenocarcinoma duttale pancreatico comprendono la neoplasia intraepiteliale pancreatica (PanIN), la neoplasia mucinosa papillare intraduttale (IPMN), la neoplasia oncocitica papillare intraduttale (IOPN), la neoplasia tubulo-papillare intraduttale (ITPN) e la neoplasia mucinosa cistica (MCN). Ognuna di queste lesioni presenta peculiari caratteristiche anatomo-patologiche ed è frequentemente associata a differenti gradi di displasia.

Le più recenti linee guida raccomandano di esprimere il grading delle lesioni preneoplastiche in modo dicotomico, distinguendo esclusivamente lesioni di basso o ad alto grado, evitando quindi la precedente definizione di “moderatamente differenziato”. Inoltre, il termine “carcinoma in situ” viene oggi considerato poco appropriato per la sua ambiguità e sostituito preferibilmente dalle espressioni “displasia di alto grado” o “neoplasia intraepiteliale” [62]. Le evidenze disponibili dimostrano che le lesioni a basso grado possiedono un limitato potenziale evolutivo verso forme invasive, mentre quelle ad alto grado presentano una marcata tendenza alla trasformazione maligna.



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

- PanIN; sono lesioni mucinose non invasive, papillari o piatte, di dimensioni inferiori a 0.5cm, che originano dai piccoli dotti pancreatici. Sono costituite da cellule cubico-colonnari produttrici di mucina [63]. In base alle alterazioni architetturali e citologiche vengono classificate in basso e alto grado. Dal punto di vista molecolare, le PanIN condividono con il PDAC, la tipica mutazione di KRAS, presente in oltre il 90% dei casi. Tale alterazione rappresenta uno degli eventi genetici più precoci della cancerogenesi pancreatica ed è già identificabile nelle PanIN di basso grado. L'evoluzione verso forme di alto grado è invece associata a inattivazione biallelica di CDKN2A/p16, perdita di SMAD4 e mutazioni di p53 [64]. Nel 30-50% dei casi, le PanIN ad alto grado si associano alla presenza concomitante di focolai di adenocarcinoma duttale [59].
- IPMN: si tratta di neoplasie epiteliali cistiche mucino-secerenti con architettura papillare e dimensioni superiori a 1cm. In base al coinvolgimento del sistema

duttale pancreatico si distinguono IPMN del dotto principale (main duct-type), IPMN dei dotti secondari (branch duct-type) e forme miste (mixed duct-type). Analogamente alle PanIN, anche per le IPMN il grading viene espresso come basso o alto grado in relazione alle atipie citologiche e strutturali. Dal punto di vista istologico e immunoistochimico, si riconoscono quattro sottotipi: gastrico, intestinale, pancreatobiliare e oncocitico. Il tipo gastrico è il più frequente, rappresentando oltre il 70% dei casi, ed è generalmente associato a displasia di basso grado; il sottotipo pancreatobiliare, invece presenta un rischio maggiore di trasformazione maligna poiché più frequentemente associato a lesioni ad alto grado [60]. Nelle IPMN del dotto principale sottoposte a resezione chirurgica, focolai di carcinoma sono stati riscontrati nel 62% dei casi, mentre nelle forme periferiche solo nel 24%. Ulteriori fattori associati a rischio di degenerazione maligna sono rappresentati dalle cosiddette “High risk stigmata”, tra cui ittero ostruttivo, presenza di componente solida intracistica ed ectasia del dotto di Wirsung superiore a 10mm; in assenza di tali reperti è opportuno valutare la presenza delle “Worrisome features” [65]. Le IPMN dei dotti periferici presentano invece un ridotto rischio evolutivo e generalmente non richiedono asportazione chirurgica.

- MCN: sono lesioni cistiche mucinose prive di comunicazione con il sistema duttale pancreatico, sia principale sia secondario. Il lume della cisti è rivestito da epitelio colonnare sostenuto da stroma ovarico, elemento distintivo che le rende peculiari tra i precursori del PDAC. Le MCN vengono diagnosticate quasi esclusivamente nel sesso femminile, rappresentando oltre il 98% dei casi, con un picco di incidenza intorno ai 50 anni. Macroscopicamente si presentano come cisti singole multiloculari: nelle forme benigne la superficie interna appare liscia, mentre la presenza di vegetazioni papillari e componenti solide è più tipica dei cistoadenocarcinomi. Anche per le MCN, il sistema WHO distingue lesioni con displasia di basso grado e alto grado. La componente epiteliale presenta mutazioni attivanti KRAS nel 50-66% dei casi, mentre le forme ad alto grado possono mostrare, seppur raramente, mutazioni di p53 [60], [62].
- ITPN: rara forma di neoplasia intraepiteliale caratterizzata dalla presenza di noduli circoscritti costituiti da tubuli disposti in serie e delimitati da stroma.

l'epitelio di rivestimento è cuboidale-colonnare basso e non produce mucina. La classificazione WHO 2019 considera le ITPN, insieme alle IOPN, una categoria distinta dalle IPMN per la differente origine genetica dimostrata [62]. Nel 95% dei casi interessano il dotto pancreatico principale e presentano dimensioni media di circa 3cm. La diagnosi differenziale con le IPMN può risultare complessa, ma il pattern di crescita prevalentemente solido, il limitato sviluppo papillare e l'assenza di produzione mucinosa sono elementi fortemente suggestivi di ITPN [60]. Circa la metà delle ITPN si associa a carcinoma invasivo.

- IOPN: anche questa rappresenta una rara forma di neoplasia intraepiteliale. È caratterizzata dalla presenza di papille rivestite da epitelio cuboidale-colonnare basso multistratificato; in alcuni casi sono presenti strutture cribriformi e le cellule possono produrre mucina. A differenza delle IPMN, le IOPN non presentano mutazioni di KRAS [60].

#### 1.4.3 Campionamento e stadiazione del pezzo operatorio

L'esame istologico del pezzo operatorio ha come principale finalità la definizione della stadiazione patologica del tumore (pTNM) secondo l'ottava edizione del Cancer Staging Manual dell'AJCC (American Joint Committee on Cancer), oltre all'identificazione dell'istotipo secondo i criteri WHO 2019 [62], [66]. Attualmente, tuttavia, non esistono linee guida internazionali universalmente condivise riguardo al campionamento e alla stadiazione dei reperti chirurgici pancreatici; di conseguenza, tali procedure vengono eseguite con modalità differenti nei vari centri, rendendo difficoltoso il confronto dei risultati e la pianificazione di strategie per il miglioramento della qualità diagnostica [67]. È stato inoltre dimostrato che l'assenza di un referto standardizzato può determinare una sottostima del parametro N e del coinvolgimento dei margini di resezione, entrambi considerati importanti fattori prognostici indipendenti nel carcinoma pancreatico [68].

Per cercare di colmare questa criticità, nel 2021 il College of American Pathologist (CAP) ha proposto un protocollo dedicato al campionamento dei pezzi operatori derivanti da resezioni pancreatiche per neoplasie epiteliali esocrine. Tale modello raccoglie in maniera dettagliata tutte le informazioni considerate rilevanti per una corretta stadiazione del PDAC e rappresenta una guida pratica per la stesura del referto anatomo-patologico [69]. L'utilizzo di report diagnostici standardizzati è oggi fortemente raccomandato dalle

principali linee guida internazionali: AIOM nel 2021, ESMO nel 2023 e NCCN nel 2024 sottolineano ripetutamente l'importanza di questo approccio nelle rispettive raccomandazioni [6], [39], [70].

Uno dei primi step dello studio anatomico-patologico consiste nella valutazione macroscopica del pezzo operatorio, con descrizione accurata e misurazione di tutte le strutture presenti. La determinazione delle dimensioni della massa tumorale deve essere il più precisa possibile, poiché da essa dipende la definizione del parametro T della classificazione TNM. Un altro aspetto fondamentale riguarda lo studio dello stato linfonodale, sintetizzato dal parametro N del TNM: l'identificazione di metastasi linfonodali rappresenta infatti un elemento prognostico cruciale.

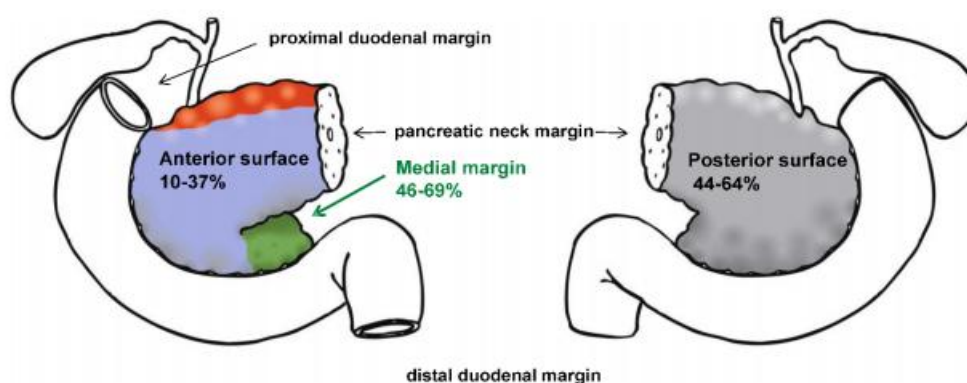
Numerosi studi hanno dimostrato che all'aumentare del numero di linfonodi prelevati e analizzati aumenta anche la probabilità di identificare metastasi. Linfadenectomie limitate possono quindi comportare falsi negativi e, di conseguenza, un incremento delle recidive con impatto sfavorevole sulla prognosi. A supporto di questa osservazione, Wang W. Et al., analizzando i dati del database SEER, hanno evidenziato che, su 9945 pazienti, il 55% era stato sottoposto a una linfadenectomia considerata inadeguata. Inoltre, l'accuratezza della stadiazione del parametro N aumentava sia con l'estensione della linfadenectomia sia con la riduzione delle dimensioni del tumore. Per escludere con ragionevole certezza uno stadio N2 (> 4 linfonodi metastatici), è necessario analizzare almeno 13 linfonodi in presenza di un solo linfonodo positivo e almeno 14 quando i linfonodi metastatici sono due [71].

Alla luce di queste evidenze, le linee guida AIOM indicano come minimo necessario il prelievo e l'analisi di 12 linfonodi per considerare adeguata la stadiazione e terapeutamente corretto l'intervento; le linee guida ESMO raccomandano invece l'esame di almeno 16 linfonodi [6], [70]. I linfonodi locoregionali devono pertanto essere valutati con attenzione alla ricerca sia di micro- sia di macro-metastasi. Oltre al numero assoluto di linfonodi metastatici, assume rilevanza prognostica anche il Lymph Node Ratio (LNR), definito come il rapporto tra linfonodi positivi e numero totale di linfonodi esaminati: un LNR superiore a 0,2 correla significativamente con una prognosi peggiore nei pz con metastasi linfonodali [HR 1,84; (95% CI 1,74-1,94);  $p < 0.00001$ ] [72].

Tra i parametri istopatologici di maggiore impatto prognostico riveste particolare importanza la valutazione dei margini di resezione. Per un corretto studio dei margini è essenziale la collaborazione tra chirurgo e patologo, poiché le indicazioni fornite dal chirurgo permettono un corretto orientamento del pezzo operatorio. Considerata la complessa anatomia pancreaticata e la marcata tendenza infiltrativa del PDAC, sia le tranche di resezione sia il margine circonfrenziale devono essere esaminati con estrema accuratezza.

I margini comprendono i cosiddetti “veri” margini di transizione e il margine di resezione circonfrenziale. Nella pancreaticoduodenectomia, le tranche di resezione includono il margine pancreatico del collo, il margine biliare, il margine duodenale prossimale o gastrico e il margine duodenale distale. In particolare, il margine pancreatico e quello biliare vengono esaminati intraoperatoriamente mediante valutazione estemporanea, così da orientare un eventuale ampliamento della resezione in caso di positività neoplastica.

Il margine di resezione circonfrenziale è invece delimitato dalla superficie posteriore del pancreas, dal margine mediale in rapporto con vena mesenterica superiore e vena porta e della superficie anteriore. Tra questi, il margine posteriore riveste un ruolo cruciale: corrisponde al manicotto di tessuto adiposo peri-pancreatico situato in prossimità dei primi 3-4 cm dell’arteria mesenterica superiore e rappresenta un vero “punto caldo” della stadiazione patologica, poiché lo spazio retroperitoneale costituisce una sede preferenziale di diffusione del carcinoma duttale pancreatico. È inoltre fondamentale valutare l’eventuale infiltrazione del connettivo peri-pancreatico attraverso i margini superiore, inferiore e anteriore del pancreas [39], [57], [73].



**Figura 1.8:** campione operatorio di pancreaticoduodenectomia [73].

La classificazione dei margini di resezione distingue:

- R0, in assenza di interessamento neoplastico macroscopico e microscopico
- R1, in presenza di interessamento tumorale evidenziabile solo microscopicamente
- R2, quando il tumore è macroscopicamente evidente sul margine di resezione

A seguito di numerosi studi, la definizione di R1 è stata ridefinita includendo anche i casi in cui il tumore si trovi a meno di 1 mm dal margine di resezione, poiché tali pazienti presentano una prognosi sovrapponibile a quella osservata quando il tumore raggiunge direttamente il margine [66], [70], [73]. Altre strutture frequentemente coinvolte dalla diffusione del PDAC comprendono la lamina retroportale, la doccia dei vasi mesenterici e l'angolo duodeno-pancreatico.

Infine, nel referto anatomico-patologico dovrebbero essere riportati anche eventuali segni di infiltrazione perineurale, perivascolare e perilinfatica da parte del tumore, poiché tali reperti possiedono un importante valore sia prognostico sia terapeutico [66], [69].

TNM 8° edizione [66], [70]

Tumore primitivo:

- Tx, il tumore primitivo non può essere definito
- T0, il tumore primitivo non è evidenziabile
- Tis, carcinoma in situ incluso PanIN di alto grado
- T1, tumore limitato al pancreas di cm 2 o meno nel diametro maggiore
  - o T1a < 0,5 cm
  - o T1b tra 0,5 e 1 cm
  - o T1c tra 1 e 2 cm
- T2, tumore limitato al pancreas di dimensioni comprese tra 2 e 4 cm nel diametro massimo
- T3, tumore di oltre 4 cm e/o che si estende oltre il pancreas senza il coinvolgimento dell'asse celiaco o dell'AMS
- T4, tumore che interessa l'asse celiaco e/o l'AMS e/o CHA

Linfonodi locoregionali:

- Nx, lo stato dei linfonodi non può essere definito

- N0, nessuna metastasi linfonodale
- N1, presenza di metastasi da 1 a 3 linfonodi
- N2, presenza di metastasi in > 4 linfonodi

Metastasi a distanza:

- Mx, la presenza di metastasi a distanza non può essere definita
- M0, assenza di metastasi a distanza
- M1, presenza di metastasi a distanza

### Stadiazione

0 → Tis N0 M0

IA → T1 N0 M0

IB → T2 N0 M0

IIA → T3 N0 M0

IIB → T1-3 N1 M0

III → T1-3, N2 M0 oppure T4 ogni N M0

IV → ogni T ogni N M1

Accanto alla comune classificazione e stadiazione basata sul sistema TNM, si è progressivamente affermato anche il concetto di classificazione molecolare, oggi considerato una prospettiva clinica sempre più concreta. Vi è infatti la convinzione che questo ulteriore livello di caratterizzazione possa integrare e completare i sistemi classificativi tradizionali, quali la valutazione anatomopatologica, la definizione dell'istotipo e il grading tumorale. A sostegno di tale orientamento, l'ottava edizione dell'AJCC ha introdotto l'impiego dei biomarcatori come strumenti utili per la definizione prognostica [66].

## 1.5 Trattamento

La resezione chirurgica rappresenta l'unica opzione terapeutica associata a una significativa sopravvivenza a lungo termine, soprattutto se integrata da un trattamento chemioterapico adiuvante [74]. Per questo motivo, la valutazione della resecabilità

costituisce un passaggio fondamentale nella scelta dell'approccio terapeutico più appropriato. Sulla base dell'imaging preoperatorio e secondo i criteri anatomici NCCN, il tumore viene suddiviso in tre criteri: "resecabile", "borderline resectable" (BR) e "non resecabile". Per ciascuna di esse esistono percorsi terapeutici ben definiti che, dopo discussione multidisciplinare del caso, orientano verso la strategia più adeguata per il paziente [6], [39], [70].

Per quanto riguarda la malattia localmente avanzata, caratterizzata da encasement vascolare o infiltrazione dei tessuti peri-pancreatici, la scelta terapeutica dipende principalmente dal performance status (PS) del paziente. Nei soggetti con buone condizioni generali si opta inizialmente per una terapia neoadiuvante, pur con tassi di risposta inferiori rispetto alla malattia BR, nella prospettiva di un eventuale successivo approccio chirurgico. Nei pazienti con compromissione funzionale significativa, invece, si ricorre prevalentemente a trattamenti palliativi e di supporto.

La malattia metastatica, naturalmente, non rientra nei criteri di resecabilità. Nei pazienti con condizioni generali buone o discrete, il trattamento si basa su differenti linee di chemioterapia oppure su terapie target selezionate in base al profilo mutazionale del tumore, eventualmente associate a protocolli sperimentali. Quando invece lo stato clinico del tuo paziente è severamente compromesso, si evita l'accanimento terapeutico privilegiando il controllo dei sintomi e, in particolare, la gestione palliativa del dolore [75].

#### 1.5.1 Chemioterapia e Radioterapia

Nel trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico, la chemio-radioterapia può essere impiegata con differenti finalità terapeutiche:

- Adjuvante: viene eseguita dopo l'intervento chirurgico quando, nonostante l'asportazione del tumore e dei linfonodi, persiste il sospetto della presenza di cellule neoplastiche residue. L'obiettivo è diminuire il rischio di recidiva e aumentare la sopravvivenza a lungo termine del paziente;
- Neoadiuvante: viene somministrata prima dell'intervento chirurgico nei casi in cui la neoplasia sia ancora localizzata al pancreas. Lo scopo è ridurre le dimensioni della massa tumorale, incrementando così le possibilità di una resezione chirurgica efficace;

- Palliativa: trova indicazione nelle situazioni in cui la malattia si sia estesa oltre il pancreas coinvolgendo altri organi. In questo contesto, il trattamento mira a contenere la crescita tumorale e controllare la progressione della patologia, con l'intento di prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita del paziente.

#### 1.5.1.1. Radio-chemioterapia neoadiuvante

Per chemioterapia neoadiuvante si intende un trattamento somministrato prima della resezione chirurgica nei pazienti con malattia resecabile o borderline resectable. Nel PDAC, diversamente da quanto accade per altre neoplasie gastrointestinali, l'impiego della terapia neoadiuvante è stato a lungo motivo di discussione [76]. Oggi, tuttavia, la sua utilità è ampiamente riconosciuta e le principali società scientifiche, tra cui ESMO, ASCO e AIOM, ne raccomandano l'utilizzo nei tumori borderline resectable [6], [70], [75], oltre che nei casi resecabili ma caratterizzati da fattori prognostici sfavorevoli [39]. In tali pazienti, anche una risposta parziale al trattamento può consentire di procedere successivamente a una resezione chirurgica potenzialmente radicale (R0), riducendo significativamente il numero di resezioni R1 e R2.

Dati recenti mostrano che, dopo un trattamento neoadiuvante short course della durata di circa due mesi, la overall survival (OS) a 12 mesi nelle lesioni borderline resectable può arrivare al 77%, rispetto al 40% osservato nei pazienti sottoposti a chirurgia upfront. Prolungando la chemioterapia fino a quattro mesi, è stata inoltre riportata una OS a 18 mesi pari al 67%. In questi pazienti, il tasso di resezioni R0/R1 dopo trattamento neoadiuvante può raggiungere l'85%, rispetto al 75% ottenuto con la sola chirurgia [77].

I risultati dello studio di fase III PREPANC hanno esteso le indicazioni alla chemio-radioterapia neoadiuvante anche ai pazienti con malattia resecabile. In particolare, la somministrazione preoperatoria di gemcitabina associata a radioterapia ha consentito di ottenere una sopravvivenza mediana intention to treat di 16 mesi, contro i 14,3 mesi registrati con la chirurgia upfront [HR 0,78 (IC 95% 0,50-1,05); p = 0,096]. Parallelamente, si sono osservati tassi di resezione R0 significativamente superiori nel gruppo trattato con terapia neoadiuvante (71% vs 40%; p < 0,001). Inoltre, questi pazienti hanno mostrato una migliore disease free survival (DFS), insieme a una minore incidenza di metastasi linfonodali locoregionali, invasione perineurale e infiltrazione perivascolare. La sopravvivenza globale nel gruppo sperimentale ha raggiunto i 35,2 mesi rispetto ai

19,8 mesi del gruppo controllo ( $p = 0,029$ ) [78]. Nei pazienti con malattia resecabile ma ad alto rischio, le linee guida ASCO suggeriscono inoltre di utilizzare i livelli di CA 19.9 al momento della diagnosi per identificare i soggetti che potrebbero beneficiare di un trattamento neoadiuvante finalizzato ad aumentare il tasso di resezioni R0 [75].

La chemio-radioterapia neoadiuvante rappresenta ormai uno degli elementi centrali nella gestione del PDAC. Essa permette di ampliare il numero di pazienti che riescono a ricevere un trattamento sistemico, seppure talvolta a dosi ridotte; infatti, chi sviluppa complicanze postoperatorie spesso non è più candidabile a una terapia adiuvante. Inoltre, la risposta alla terapia sistemica può fornire indicazioni indirette sull'aggressività biologica della neoplasia: alcuni pazienti, nonostante il trattamento, mostrano progressione di malattia e scarsamente efficace. Infine, il downstaging ottenuto con il trattamento neoadiuvante aumenta la probabilità di ottenere una resezione R0, parametro strettamente correlato a una prognosi più sfavorevole [75], [76].

Attualmente, il regime terapeutico di riferimento è rappresentato dal FOLFIRINOX (5-fluorouracile, irinotecano, oxaliplatino e leucovorina), indicato nei pazienti con ECOG-PS pari a 0 o 1. Nei soggetti con ECOG-PS > 2, età superiore ai 75 anni oppure controindicazioni al FOLFIRINOX, viene preferita l'associazione Gemcitabina + Nab-Paclitaxel (paclitaxel legato ad albumina) [6], [39], [70].

#### 1.5.1.2 Radio-Chemioterapia adiuvante

I dati relativi all'adenocarcinoma pancreatico sono particolarmente preoccupanti: il PDAC rappresenta infatti la quarta causa di morte per tumore in Europa [3]. A causa dell'elevata frequenza di micrometastasi occulte, il trattamento adiuvante riveste un ruolo essenziale nel ridurre il rischio di recidiva e nel migliorare la prognosi. Nonostante i numerosi progressi ottenuti grazie alla ricerca ai trial clinici, la sopravvivenza globale rimane tuttora limitata: la sopravvivenza a 5 anni è pari a circa il 10% considerando tutti gli stadi di malattia, mentre nella malattia metastatica scende fino al 3%. L'ambito della terapia adiuvante è però in continua evoluzione e gli attuali standard terapeutici potrebbero essere rapidamente superati da nuove strategie. Ad oggi, i risultati migliori sono stati osservati nei pazienti con malattia resecabile trattati con resezione chirurgica seguita da sei mesi di terapia adiuvante: in questa popolazione la overall survival (OS) a 5 anni ha raggiunto valori compresi tra il 30 e il 50% [77].

I principali studi clinici hanno favorito il passaggio dalla monochemioterapia ai regimi combinati. Attualmente le strategie terapeutiche di riferimento sono rappresentate da due opzioni: il mFOLFIRINOX (versione modificata del FOLFIRINOX), indicato nei pazienti con ECOG-PS 0-1, e la combinazione Gemcitabina + Capecitabina, utilizzata nei soggetti non candidabili a mFOLFIRINOX. Entrambi i regimi si sono dimostrati superiori al precedente standard basato sulla sola gemcitabina. In particolare, lo studio PRODIGE [79], per mFOLFIRINOX e il trial ESPA-C 4 [80] per Gemcitabina + Capecitabina hanno evidenziato un incremento sia della OS sia della disease free survival (DFS) rispetto ai gruppi di controllo. Nel caso del mFOLFIRINOX, la sopravvivenza globale è aumentata da 35 a 54 mesi [HR 0,66 (IC 95% 0,49-0,89)], motivo per cui questo schema terapeutico è oggi considerato il trattamento preferenziale quando le condizioni cliniche del paziente lo consentono [39], [75].

Con l'avvento della medicina personalizzata, la farmacogenetica ha assunto un ruolo sempre più rilevante nella pratica clinica. Oltre a permettere l'utilizzo di terapie target, essa consente di identificare polimorfismi genetici associati a un aumentato rischio di tossicità farmacologica. Nel PDAC, risultano particolarmente importanti lo studio del gene della diidropirimidina deidrogenasi (DPD), enzima fondamentale nel metabolismo delle fluoropirimidine, e del gene UGT1A1, coinvolto invece nel catabolismo dell'irinotecano. Un deficit di uno o di entrambi questi enzimi può determinare tossicità gastrointestinali ed ematologiche severe, talvolta anche fatali, rappresentando una delle principali indicazioni all'impiego di trattamenti alternativi di seconda linea [81]. Tra questi, è stata recentemente introdotta l'associazione Gemcitabina + Nab-Paclitaxel: il trial di fase III APACT ha mostrato un incremento della OS di circa quattro mesi rispetto alla sola gemcitabina [39], [74], [82].

Per quanto riguarda la radioterapia adiuvante, le evidenze disponibili non sono ancora sufficienti a dimostrare con certezza un beneficio clinico significativo [75]. Tuttavia, le linee guida AIOM ne raccomandano l'utilizzo in associazione alla chemioterapia (gemcitabina o fluoropirimidine) nei pazienti con PDAC in stadio Ia-III sottoposti a resezione R0 o R1 e con buone condizioni generali (KPS > 50%). In particolare, dopo chirurgia R1 viene consigliata una dose radioterapica di almeno 50 Gy [70].

### 1.5.1.3 Chemioterapia palliativa e terapia di supporto

Il PDAC viene spesso definito un “killer silenzioso” per il suo decorso a lungo paucisintomatico e subdolo: al momento della diagnosi, circa il 30-35% dei pazienti presenta già una malattia localmente avanzata, mentre nel 50-55% dei casi sono evidenti metastasi a distanza [5]. In queste fasi avanzate, l’obiettivo terapeutico non è più la guarigione, ma il controllo della malattia e il mantenimento della migliore qualità di vita possibile [75].

Per la malattia localmente avanzata non esiste ancora un vero standard terapeutico condiviso. Attualmente, nei pazienti con ECOG 0-1, viene raccomandato come trattamento di prima linea il FOLFIRINOX o il mFOLFIRINOX; in alternativa può essere utilizzata la combinazione Gemcitabina + Nab-Paclitaxel. Nei soggetti con condizioni generali più compromesse risultano invece preferibili schemi terapeutici monofarmaco [6], [39], [70]. Inoltre, lo studio LAP-70 ha evidenziato l’assenza di un beneficio significativo derivante dall’associazione tra chemioterapia e radioterapia convenzionale [83]. Tuttavia, dati più recenti suggeriscono che l’impiego di radioterapia ablativa ad alte dosi guidata stereotassicamente possa garantire un migliore controllo locale della malattia e una sopravvivenza superiore rispetto ai trattamenti radioterapici tradizionali [84].

Nel trattamento della malattia metastatica, il pilastro terapeutico resta la chemioterapia sistemica, basata su FOLFIRINOX, Gemcitabina + Nab-Paclitaxel oppure farmaci di seconda linea, alla quale si associa la gestione palliativa dei sintomi causati dalla progressione locale del tumore o dalla diffusione metastatica. Tra le principali manifestazioni correlate alla crescita locale della neoplasia vi sono l’ostruzione biliare, l’ostruzione dell’outlet gastrico o del transito duodenale, gli eventi tromboembolici, il sanguinamento del tumore primitivo, il dolore, la depressione, l’astenia e l’insufficienza pancreatica esocrina con conseguente malnutrizione. Le metastasi, localizzate soprattutto a livello epatico e peritoneale, si associano invece frequentemente ad ascite e cachessia [85].

Nel corso degli anni, la chirurgia palliativa è stata progressivamente sostituita da approcci endoscopici e interventistici, generalmente associati a una minore incidenza di complicanze. Nonostante ciò, nei pazienti con una maggiore aspettativa di vita, la chirurgia può ancora rappresentare una valida opzione terapeutica [39], [70].

#### 1.5.1.4 Medicina di precisione nella malattia localmente avanzata o metastatica

L'avanzamento delle conoscenze in materia di biologia del cancro sta iniziando ad avere un impatto clinico. Sebbene l'utilizzo della terapia target sia ormai consolidato in numerose neoplasie, nel PDAC la terapia a bersaglio molecolare è ancora in una fase relativamente iniziale; tuttavia, i risultati dei più recenti trial clinici stanno progressivamente ampliando le possibilità terapeutiche disponibili. La caratterizzazione genetica dell'adenocarcinoma pancreatico ha infatti permesso di identificare un profilo mutazionale tipico, costituito principalmente dalla mutazione con guadagno di funzione di KRAS (presente in circa il 90% dei casi) e della perdita di funzione di CDKN2A (90%) e TP53 (75-90%) [86]. In particolare, le alterazioni di TP53 risultano più frequenti nei pazienti anziani e si associano generalmente a fenotipi biologicamente più aggressivi [87]. A queste alterazioni si aggiungono modificazioni dei pathway di segnalazione di EGFR e dell'angiogenesi: sulla base di tali evidenze, la Food and Drug Administration (FDA) e la European Medicines Agency (EMA) hanno approvato l'impiego di Erlotinib, un inibitore di EGFR, in associazione alla gemcitabina nei pazienti con malattia avanzata [88].

Tra le principali alterazioni molecolari di interesse clinico del PDAC vi sono le mutazioni germinali di BRCA1 e BRCA2, riscontrabili nel 5-7% circa dei pazienti caucasici. Nei soggetti con malattia metastatica che abbiano ottenuto risposta o stabilizzazione dopo 4-6 mesi di trattamento con derivati del platino, è indicata una terapia di mantenimento con PARP-inibitori, in particolare Olaparib. Nel trial registrativo, il trattamento ha determinato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) pari a 7,4 mesi rispetto ai 3,8 mesi osservati nel gruppo di controllo [89]. Poiché l'efficacia di tale strategia dipende dalla presenza della mutazione, le linee guida raccomandano l'esecuzione di un test genetico per lo studio dello stato mutazionale di BRCA1/2 prima dell'inizio della terapia [6].

Nonostante la mutazione di KRAS rappresenti l'alterazione genetica più frequente del PDAC, soltanto una minima quota di pazienti (circa il 2%) presenta la variante KRAS G12C, suscettibile di trattamento target. Nei pazienti con malattia avanzata refrattaria alle linee chemioterapiche standard può essere considerato, in ambito sperimentale, l'utilizzo

di Adagrasib, un inibitore selettivo di KRAS G12C, che nei trial di fase II ha mostrato risultati promettenti [90].

Un'altra alterazione rara ma clinicamente rilevante è rappresentata dalle fusioni geniche di NTRK, osservate in circa lo 0,3% dei casi di PDAC, generalmente in tumori KRAS wild type. In questi pazienti, le fusioni di NTRK agiscono come driver oncogenici e rendono possibile l'impiego di farmaci "agnostici", indipendenti cioè dall'organo di origine del tumore. Nei casi di malattia localmente avanzata o metastatica possono quindi essere somministrati gli inibitori di NTRK Larotrectinib o Entrectinib [91], [92].

In rari casi il PDAC presenta anche la mutazione BRAFV600E, che determina l'attivazione costitutiva della via delle MAP-chinasi, favorendo la proliferazione cellulare. In presenza di tale alterazione, possono essere utilizzati Dabrafenib in associazione a Trametinib, secondo strategie terapeutiche già validate in altri tumori caratterizzati dalla stessa mutazione [93].

La sindrome di Lynch di tipo II, associata al deficit del sistema di mismatch repair (dMMR) e conseguente instabilità microsatellite (MSI), comporta un aumentato rischio di neoplasie gastrointestinali e ginecologiche. Sebbene soltanto circa lo 0,8% dei PDAC presenti MSI, questa sottopopolazione può beneficiare dell'immunoterapia. Lo studio di fasi II KEYNOTE-158 ha dimostrato che, nei pazienti con malattia avanzata precedentemente trattati con chemioterapia, la somministrazione di Pembrolizumab, anticorpo monoclonale anti-PD1, consente un controllo di malattia prolungato, con una mediana di risposta pari a 47,5 mesi [94].

Alla luce delle implicazioni terapeutiche e prognostiche delle alterazioni molecolari, le linee guida raccomandano l'esecuzione di un test genetico germinale in tutti i pazienti con neoplasia pancreaticca. Nei casi di malattia localmente avanzata o metastatica è inoltre indicata la caratterizzazione molecolare somatica del tumore prima dell'inizio del trattamento, con l'obiettivo di identificare mutazioni rare (BRAF, BRCA1/2, KRAS G12C, PALB2), fusioni geniche (ALK, NRG1, NTRK, ROS1, FGFR2, RET), amplificazioni di HER2, instabilità microsatellite e deficit del mismatch repair. Sebbene l'analisi del tessuto tumorale rappresenti la metodica preferenziale, anche lo studio del DNA tumorale libero circolante può essere utilizzato qualora il materiale bioptico non sia disponibile [75].

### 1.5.2 Trattamento chirurgico

La resezione chirurgica seguita da sei mesi di terapia adiuvante rappresenta il gold standard terapeutico per il PDAC ed è, ad oggi, l'unico approccio associato a una significativa sopravvivenza a lungo termine. Tuttavia, questa opportunità terapeutica può essere offerta soltanto a una minoranza dei pazienti: infatti, circa l'80% dei casi viene diagnosticato in fase avanzata, quando la malattia ha già raggiunto uno stadio localmente avanzato o metastatico (stadi III-IV) e non risulta più suscettibile di trattamento chirurgico radicale [6], [70], [75].

Sebbene la chirurgia abbia prevalentemente un intento curativo, in casi selezionati possono essere eseguiti anche interventi con finalità esclusivamente palliative. Si tratta tuttavia di indicazioni limitate, riservate a pazienti con malattia avanzata ma ancora caratterizzati da una discreta aspettativa di vita e da condizioni generali relativamente conservate. Nella maggior parte dei casi, invece, le procedure chirurgiche vengono evitate a causa dell'elevata invasività dell'intervento, delle possibili complicanze post-operatorie e del frequente deterioramento dello stato generale del paziente. In tali situazioni, le tecniche endoscopiche o interventistiche risultano generalmente preferibili, poiché consentono un efficace controllo sintomatologico con un rapporto rischio-beneficio più favorevole [39], [85].

La scelta della procedura chirurgica dipende principalmente dalla sede anatomica della neoplasia. In presenza di una localizzazione cefalo-pancreatica, il trattamento standard consiste nella pancreaticoduodenectomia (PD), eventualmente associata a preservazione del piloro (PP-PD). Nel caso di tumori localizzati al corpo o alla coda del pancreas, l'intervento di riferimento è invece la splenopancreasectomia distale (SPD). Nei paragrafi successivi verranno forniti cenni tecnici relativi principalmente alla pancreaticoduodenectomia.

#### 1.5.2.1 Criteri di reseccabilità

Come discusso nei paragrafi precedenti, il primo passaggio nel management terapeutico del PDAC consiste nella valutazione della reseccabilità della malattia. La definizione della reseccabilità si basa principalmente sui criteri anatomici riportati nelle linee guida NCCN 2026, successivamente implementati dai criteri biologici proposti dall'International Association of Pancreatology (IAP). Tali criteri sono stati sviluppati con l'obiettivo di

rendere il processo diagnostico e stadiativo il più possibile oggettivo, standardizzato e riproducibile [39], [95].

Al momento della diagnosi è fondamentale distinguere accuratamente i pazienti candidabili a resezione chirurgica da quelli affetti da malattia localmente avanzata o metastatica non suscettibile di chirurgia radicale. Ugualmente importante è l'identificazione dei pazienti ad elevato rischio di resezione non radicale, con margini microscopicamente o macroscopicamente positivi (R1 o R2). Una corretta stadiazione preoperatoria consente infatti di ridurre il rischio sia di sovrastadiazione sia di sottostadiazione, evitando da un lato interventi chirurgici gravati da elevata morbilità ma privi di reale beneficio oncologico, e dall'altra di escludere impropriamente pazienti che potrebbero beneficiare dell'unica strategia terapeutica potenzialmente curativa disponibile.

Attualmente, la metodica di riferimento per la stadiazione preoperatoria è rappresentata dalla TC multidetettore a strato sottile con mezzo di contrasto; in alternativa può essere utilizzata la risonanza magnetica con mezzo di contrasto. L'ecoendoscopia con o senza agoaspirato (EUS ± FNA) riveste invece un ruolo complementare, soprattutto nei casi in cui sia necessario chiarire il rapporto della lesione con le strutture vascolari arteriose o venose [39], [57], [95].

Secondo la letteratura e le principali linee guida internazionali, il PDAC può essere suddiviso in tre categorie: malattia resecabile, borderline resectable e non resecabile. Mentre esiste un ampio consenso nella definizione delle forme chiaramente resecabili e di quelle francamente non resecabili, l'inquadramento della malattia borderline resectable rimane tuttora più complesso e oggetto di discussione. Nonostante i progressi delle tecniche di imaging abbiano migliorato notevolmente l'accuratezza della valutazione preoperatoria, la decisione definitiva circa la possibilità di ottenere una resezione radicale resta inevitabilmente affidata al chirurgo durante l'intervento, sulla base del reperto intraoperatorio e della concreta possibilità di ottenere margini liberi da neoplasia.

I criteri anatomici definiscono come borderline resectable le lesioni che presentano contatto con l'arteria epatica comune o con l'arteria mesenterica superiore inferiore a 180°, oppure un coinvolgimento venoso significativo (> 180°) della vena mesenterica superiore o della vena porta. A questi parametri anatomici, la IAP ha aggiunto criteri

biologici e clinici, con l'obiettivo di integrare la valutazione morfologica con informazioni relative all'aggressività biologica della neoplasia e alle condizioni generali del paziente. Secondo tali criteri, può essere considerata borderline resectable anche una malattia caratterizzata da forte sospetto di metastasi loco-regionali o a distanza documentato mediante biopsia o PET, associato a valori sierici di CA 19.9 superiori a 500 UI/ml. Un ulteriore elemento valutativo è rappresentato dal performance status del paziente, generalmente espresso mediante scala ECOG-PS [39], [95].

Nel contesto di una gestione multidisciplinare, i pazienti con malattia borderline resectable vengono generalmente indirizzati verso un trattamento neoadiuvante piuttosto che verso una chirurgia immediata. Tale approccio consente di ridurre il rischio di resezioni incomplete e di selezionare i pazienti che maggiormente possono beneficiare di un successivo intervento chirurgico radicale. In questa popolazione, infatti, l'esecuzione di una terapia sistemica preoperatoria permette di valutare indirettamente anche l'aggressività biologica del tumore e la sua sensibilità ai trattamenti oncologici.

La valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante richiede una ristadiatione radiologica mediante la stessa metodica utilizzata al momento della diagnosi iniziale. La rivalutazione deve essere discussa collegialmente in ambito multidisciplinare e non deve basarsi esclusivamente sui criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), ma anche su parametri clinici e biologici, quali l'andamento del performance status, la variazione dei livelli sierici di CA 19.9 e lo stato nutrizionale del paziente. Nei casi dubbi, sia alla diagnosi sia dopo trattamento neoadiuvante, può essere utile ricorrere alla laparoscopia diagnostico-esplorativa associata all'ecografia intraoperatoria epatica, con lo scopo di identificare eventuali localizzazioni metastatiche non evidenziate dalle metodiche radiologiche [39], [57], [95].

Infine, alcuni pazienti inizialmente classificati come affetti da malattia localmente avanzata non resecabile possono beneficiare di un trattamento multimodale con chemioterapia associata o meno a radioterapia, ottenendo un down staging della neoplasia fino a uno stadio borderline resectable o addirittura resecabile. In tali circostanze, è possibile considerare un successivo intervento chirurgico con intento curativo, secondo modalità operative analoghe a quelle adottate nei pazienti candidabili a resezione primaria [39], [57], [95].

**CRITERIA DEFINING RESECTABILITY STATUS AT DIAGNOSIS<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Decisions about resectability status should be made in consensus at multidisciplinary meetings/discussions.

| Resectability Status                     | Arterial  | Venous   |
|--|---|--|
| <b>Resectable</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>No arterial tumor contact (celiac axis [CA], superior mesenteric artery [SMA], or common hepatic artery [CHA]).</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>No tumor contact with the superior mesenteric vein (SMV) or portal vein (PV) or <math>\leq 180^\circ</math> contact without vein contour irregularity.</li> </ul>   |
| <b>Borderline Resectable<sup>b</sup></b> | <p><b>Pancreatic head/uncinate process:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solid tumor contact with CHA without extension to CA or hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction.</li> <li>Solid tumor contact with the SMA of <math>\leq 180^\circ</math>.</li> <li>Solid tumor contact with variant arterial anatomy (eg, accessory right hepatic artery, replaced right hepatic artery, replaced CHA, and the origin of replaced or accessory artery) and the presence and degree of tumor contact should be noted if present, as it may affect surgical planning.</li> </ul> <p><b>Pancreatic body/tail:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solid tumor contact with the CA of <math>\leq 180^\circ</math>.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Solid tumor contact with the SMV or PV of <math>&gt;180^\circ</math>, contact of <math>\leq 180^\circ</math> with contour irregularity of the vein or thrombosis of the vein but with suitable vessel proximal and distal to the site of involvement allowing for safe and complete resection and vein reconstruction.</li> <li>Solid tumor contact with the inferior vena cava (IVC).</li> </ul> |
| <b>Locally Advanced<sup>b,c,d</sup></b>  | <p><b>Head/uncinate process:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solid tumor contact <math>&gt;180^\circ</math> with the SMA or CA.</li> </ul> <p><b>Pancreatic body/tail:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solid tumor contact of <math>&gt;180^\circ</math> with the SMA or CA.</li> <li>Solid tumor contact with the CA and aortic involvement.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Not currently amenable to resection and primary reconstruction due to complete occlusion of SMV/PV</li> </ul>   |

**Figura 1.9:** criteri di reseccabilità secondo le linee guida NCCN 2026

### 1.5.2.2 Pancreaticoduodenectomia

La pancreaticoduodenectomia (PD) rappresenta l'intervento chirurgico di riferimento per le neoplasie localizzate alla testa del pancreas. La procedura prevede l'asportazione in monoblocco della testa pancreaticca, del duodeno, della via biliare principale distale e, a seconda della tecnica adottata, anche della regione antro-pilorica. Nonostante i notevoli progressi compiuti in ambito anestesiologicalo, chirurgico e nella gestione perioperatoria, la PD rimane tuttora uno degli interventi di chirurgia addominale maggiore più complessi, gravato da tassi di complicanze superiori al 25% e da una mortalità a 90 giorni compresa tra il 2 e il 4%, anche nei centri ad alto volume e in mani esperte [96], [97].

Alla luce dell'elevato rischio operatorio, risulta fondamentale un'accurata selezione sia delle indicazioni chirurgiche sia dei pazienti candidabili all'intervento, con l'obiettivo di ridurre il rischio di resezioni inutili o inappropriate. In questo contesto assumono un ruolo centrale la valutazione multidisciplinare preoperatoria e la stretta collaborazione tra chirurghi, oncologi, radiologi, gastroenterologi, anestesisti e patologi, sia nella pianificazione terapeutica sia nella gestione delle eventuali complicanze post-operatorie [98].

Dalla prima descrizione dell'intervento da parte di Whipple nel 1935, la tecnica chirurgica è stata progressivamente perfezionata, con l'introduzione di numerose varianti tecniche e, negli ultimi vent'anni, con lo sviluppo dell'approccio mini-invasivo laparoscopico o

robotico (Minimally Invasive Pancreatic Surgery, MIPS). Le evidenze disponibili hanno dimostrato che, nei centri ad alto volume, la MIPS consente risultati oncologici e perioperatori sovrapponibili a quelli dell'approccio open tradizionale, sia in termini di radicalità oncologica sia di sicurezza della procedura. Tuttavia, a causa della complessità tecnica dell'intervento e della limitata disponibilità di centri altamente specializzati, la maggior parte della pancreaticoduodenectomia viene ancora eseguita mediante approccio laparotomico [99].

Anche quando non rappresenta l'approccio definitivo scelto per l'intervento, la laparoscopia mantiene comunque un ruolo importante nella stadiazione intraoperatoria. Infatti, nonostante l'elevata accuratezza delle metodiche radiologiche moderne, il primo tempo chirurgico consiste frequentemente nella laparoscopia esplorativa associata a ecografia intraoperatoria epatica, finalizzata alla ricerca di localizzazioni metastatiche occulte non identificate dall'imaging preoperatorio.

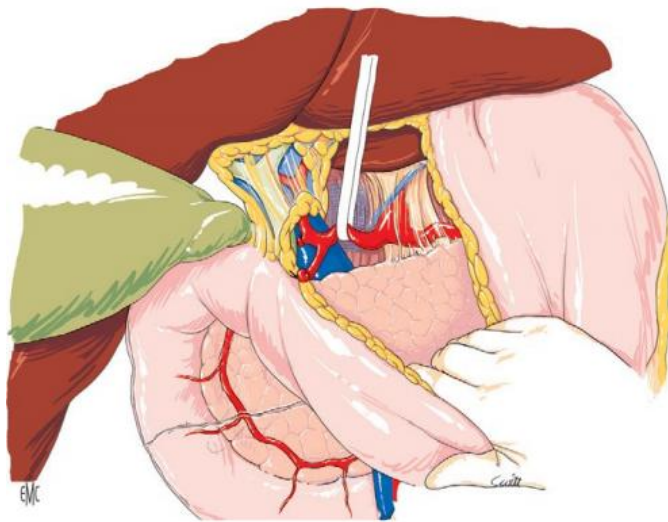
Le indicazioni alla laparoscopia diagnostica non sono ancora completamente standardizzate; tuttavia, dalla letteratura emerge un potenziale beneficio nei pazienti con malattia apparentemente resecabile associata a valori sierici di CA 19.9 superiori a 150 UI/ml oppure a tumori di dimensioni maggiori di 3cm. In questi casi, la laparoscopia rappresenta l'ultimo step della stadiazione diagnostica e il primo atto dell'iter terapeutico [100].

Una volta confermata la resecabilità della neoplasia, si procede all'apertura della cavità addominale mediante incisione bisottocostale estesa a destra oppure tramite laparotomia mediana xifo-ombelicale, modulata in base alle caratteristiche anatomiche del paziente e alle esigenze operatorie. Dopo un'ulteriore esplorazione visiva e palpatoria della cavità addominale e l'eventuale viscerolisi delle aderenze, ha inizio la fase demolitiva dell'intervento.

L'accesso alla loggia pancreatica avviene mediante apertura del legamento gastro-colico con esposizione della faccia anteriore del pancreas e della retrocavità degli epiploon. In questa fase viene valutata la consistenza del parenchima pancreatico, classificabile in "soft" oppure "hard", parametro importante ai fini del rischio di fistola pancreatica post-operatoria.



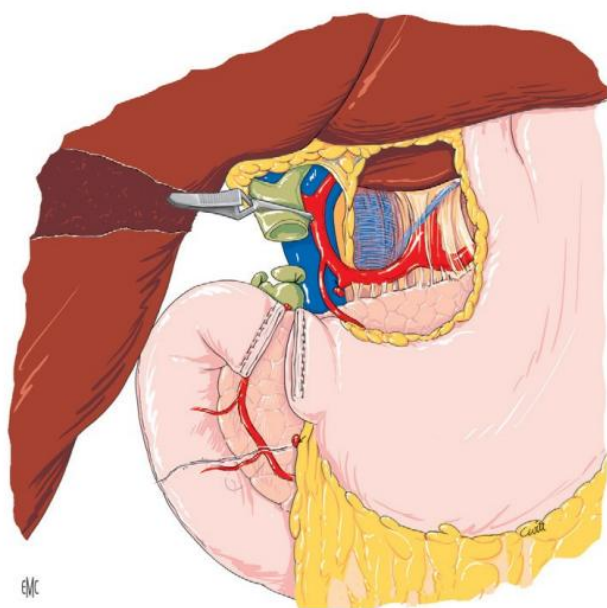
Per valutare il coinvolgimento dei vasi mesenterici viene quindi dissezionata la vena mesenterica superiore anteriormente all'unico pancreatico e posteriormente all'istmo. Le vene pancreaticoduodenali e la vena gastroepiplica destra vengono isolate, legate e sezionate per consentire l'esposizione dell'arteria mesenterica superiore e della lamina retroportale. Successivamente si procede all'identificazione dell'arteria gastroduodenale, che viene legata e sezionata; nelle procedure con preservazione del piloro è necessario prestare particolare attenzione alla conservazione dei vasi pilorici.



**Figura 1.12:** dissezione dell'arteria epatica al piede del peduncolo epatici. L'esposizione è stata migliorata con la legatura-sezione dell'arteria gastrica destra (pilorica). Il tronco portale è visibile tra il bordo superiore dell'istmo e la falce dell'arteria epatica comune [101].

Dopo la mobilizzazione dell'istmo pancreatico viene valutata l'assenza di infiltrazione della vena porta e del confluente spleno-portale. La vena porta viene quindi isolata sia a livello dell'ilo epatico sia posteriormente al pancreas, attraverso la creazione di un tunnel retro-istmico lungo il piano portale anteriore. A questo punto il blocco duodeno-pancreatico risulta completamente mobilizzato e la resecabilità può essere definitivamente confermata.

La resezione vera e propria inizia con la colecistectomia retrograda e la sezione del coledoco, generalmente inviata a esame istologico estemporaneo. Nelle procedure pylorus-preserving il duodeno viene sezionato circa 2-3 cm distalmente al piloro mediante suturatrice meccanica.

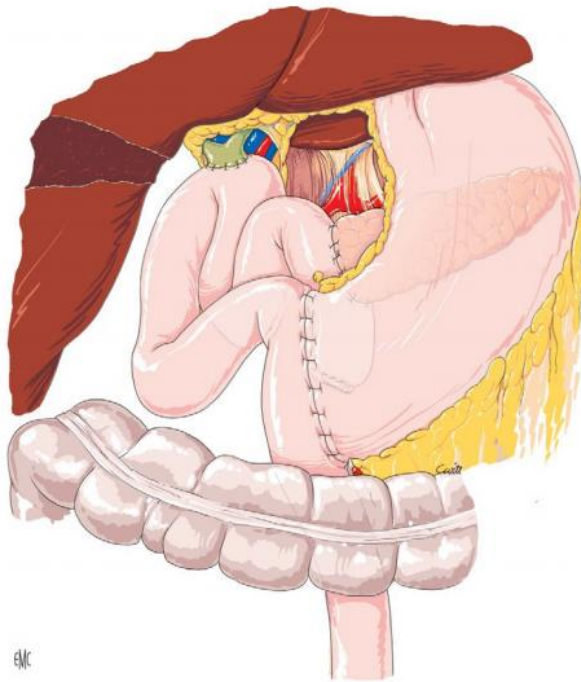


**Figura 1.13:** pancreaticoduodenectomia con conservazione del piloro (il duodeno è sezionato con cucitrice 2 cm a destra del piloro); i vasi pilorici (gastrici destri) sono risparmiati [101].

In sede sottomesocolica viene successivamente sezionata la prima ansa digiunale, circa 12 cm distalmente al legamento di Treiz, previa preparazione dell'arcata vascolare mesenterica. Si procede quindi alla sezione dell'istmo pancreatico mediante lama fredda o forbici chirurgiche; anche la trancia pancreatica viene abitualmente sottoposta a esame istologico intraoperatorio estemporaneo. Completata la dissezione della lamina retroportale, il pezzo operatorio viene definitivamente rimosso.

Segue quindi la fase ricostruttiva, finalizzata al ripristino della continuità digestiva secondo il classico schema di Child, ancora oggi considerato il più efficace nel limitare il reflusso tra le diverse anastomosi. La prima anastomosi confezionata è quella pancreatico-digiunale termino-laterale "duct to mucosa", seguita, a una distanza di circa 30-40 cm, dall'anastomosi epatico-digiunale termino-laterale e, più distalmente, dall'anastomosi piloro-digiunale oppure gastro-digiunale. Tutte le anastomosi devono essere confezionate in senso isoperistaltico.

Al termine della procedura vengono accuratamente controllare l'emostasi e la tenuta delle anastomosi biliare e pancreatiche. Infine, vengono posizionati drenaggi peri-anastomotici e si procede alla chiusura della parete addominale per piani anatomici, dalla fascia muscolare fino alla cute [101].



**Figura 1.14:** ricostruzione dopo PD classica, senza conservazione del piloro e relativo montaggio secondo Child con confezionamento delle anastomosi pancreatico-digiunale, epatico-digiunale e gastro-digiunale transmesocolica [101].

### 1.5.2.3 Pancreasectomia distale

La pancreasectomia distale consiste nella rimozione del corpo e della coda del pancreas a sinistra dell'arteria e della vena mesenterica superiore. solitamente si esegue un approccio retrogrado (da sinistra a destra) al pancreas, in open o mininvasiva.

Per la pancreasectomia distale open si procede con incisione sottocostale nel quadrante superiore sinistro. Si accede alla borsa omentale sezionando il legamento gastrocolico e si mobilizza l'omento dalla flessura splenica verso la flessura epatica per garantire un'adeguata esposizione del pancreas dalla milza e dal duodeno. Si procede poi con la separazione della grande curvatura dello stomaco e della milza attraverso la sezione del legamento gastrosplenico, al cui interno si trovano i vasi gastrici brevi.

Si retrae lo stomaco in direzione craniale e, una volta esposta la borsa omentale, stomaco e pancreas si separano facilmente. Si incide il margine inferiore del pancreas da destra a sinistra, partendo dal punto di resezione prevista e si procede lateralmente fino alla coda del pancreas e al polo inferiore della milza (se è prevista splenectomia).

Si mobilizzano le inserzioni retroperitoneali sulla flessura splenica del colon e si retrae il colon medialmente e inferiormente. Si seziona il legamento splenorenale e si incidono le inserzioni peritoneali laterali della milza. Si incide il peritoneo lungo il margine superiore

del pancreas dove solitamente decorre l'arteria splenica che deve essere asportata in blocco col pancreas se prevista una splenectomia.

Per sezionare il pancreas si utilizza una suturatrice endoscopica GIA o, in caso di ghiandola troppo spessa, elettrocauterizzazione e rinforzo con punti metallici [102].

#### 1.5.2.4 Pancreasectomia totale

Per la pancreatectomia totale si può utilizzare un'incisione mediana o un'incisione sottocostale bilaterale limitata, a seconda della conformazione corporea del paziente.

Il grande omento viene aperto per esporre il pancreas posteriormente allo stomaco. Il margine inferiore del pancreas viene identificato a sinistra della vena mesenterica superiore e dissecato dal retroperitoneo, avendo cura di preservare la vena mesenterica inferiore, se possibile. Il margine superiore del pancreas viene dissecato a sinistra del tronco celiaco, identificando l'origine delle arterie splenica e gastrica sinistra. Il duodeno e la testa del pancreas vengono mobilizzati dal retroperitoneo anteriormente alla vena cava e alle vene renali. Successivamente, si identifica la vena mesenterica superiore e si crea un tunnel tra essa e la superficie posteriore del pancreas.

In direzione cefalica rispetto al pancreas, si disseziona l'arteria gastroduodenale, esponendo la vena porta e consentendo la gestione del legamento epatoduodenale. La milza viene completamente mobilizzata dal retroperitoneo insieme alla porzione distale del pancreas, dirigendola verso la confluenza delle vene splenica, mesenterica superiore e porta.

Se non vi sono controindicazioni alla resezione, l'arteria gastroduodenale viene legata e sezionata. Il dotto biliare viene sezionato e si esegue una colecistectomia. Lo stomaco viene sezionato a livello pre- o postpilorico e il digiuno prossimale viene sezionato distalmente al legamento di Treitz. L'arteria splenica viene legata e sezionata. L'arteria gastrica sinistra deve essere preservata in quanto rimane l'unica fonte di irrorazione sanguigna dello stomaco. La coda del pancreas viene quindi sollevata anteriormente e la vena splenica viene legata e sezionata senza restringere la vena porta. Il collo del pancreas viene dissecato dalla vena porta. Il campione viene spostato a destra in modo che il processo uncinato possa essere dissecato dall'arteria mesenterica superiore sotto visione diretta.

In seguito alla resezione del parenchima pancreatico e del duodeno, è necessaria una ricostruzione per ripristinare la continuità gastrointestinale e biliare.

Il digiuno prossimale viene fatto passare attraverso un difetto nel mesocolon e viene creata un'anastomosi tra il dotto biliare e il digiuno. A circa 20-40 cm distalmente, il digiuno viene anastomizzato allo stomaco anteriormente al colon (antecolico). Si possono anche prendere in considerazione una gastrodigiunostomia retrocolica o una ricostruzione secondo Roux-en-Y; non ci sono dati a supporto di una tecnica in particolare. Una gastrostomia decompressiva con tubo può essere considerata nei pazienti con grave gastroparesi diabetica, che spesso si aggrava nel periodo postoperatorio. I tubi di alimentazione non sono di routine necessari [103], [104], [105].

#### 1.5.2.3 Complicanze post-operatorie

La pancreaticoduodenectomia è un intervento chirurgico associato a un'elevata incidenza di complicanze post-operatorie che, nonostante i continui progressi tecnici e perioperatori, rimane ancora compresa tra il 30% e il 60% [106]. Parallelamente, tuttavia, a partire dagli anni Settanta si è osservata una significativa riduzione della mortalità perioperatoria, passata da circa il 10% a valori inferiori al 4% nei centri ad alto volume, grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche, anestesologiche e della gestione intensiva post-operatoria [96], [97], [107].

Le complicanze della pancreaticoduodenectomia possono essere suddivise in complicanze procedura specifiche e complicanze sistemiche. Tra le prime, una delle più temibili è rappresentata dalla fistola pancreatica post-operatoria (postoperative pancreatic fistula, POPF), cui si associano altre complicanze rilevanti quali la fistola biliare post-operatoria (postoperative biliary fistula, POBF), l'emorragia post-pancreatectomia (post-pancreatectomy hemorrhage, PPH), e il ritardato svuotamento gastrico (delayed gastric emptying, DGE). Accanto a queste, i pazienti possono sviluppare complicanze sistemiche infettive, respiratorie o cardio-circolatorie, spesso correlate all'insorgenza di stati settici generalizzati o alla complessità dell'intervento chirurgico [108].

##### 1.5.2.3.1 Fistola pancreatica post-operatoria

La fistola pancreatica post-operatoria (POPF) rappresenta la complicanza più temuta dopo pancreaticoduodenectomia. Secondo la definizione aggiornata dell'IGPS del 2016, la POPF viene definita come un'anomala comunicazione tra l'epitelio dei dotti

pancreatici e un'altra superficie epiteliale, associata alla fuoriuscita di liquido con concentrazione di amilasi superiori di almeno 3 volte rispetto al limite massimo di normalità del siero. Affinché la fistola venga considerata clinicamente significativa, tale reperto deve associarsi a un impatto clinico rilevante o a un'alterazione del normale decorso post-operatorio direttamente attribuibile alla fistola stessa. La comparsa della POPF è generalmente conseguenza di un difetto di guarigione dell'anastomosi pancreatico-digiunale oppure della perdita di succo pancreatico dal moncone pancreatico residuo, anche in assenza di una diretta comunicazione con l'anastomosi [109], [110].

Nonostante il continuo perfezionamento delle tecniche chirurgiche e l'aumento dell'esperienza nei centri ad alto volume, la POPF continua a rappresentare la più comune complicanza procedura-specifica dopo pancreaticoduodenectomia. Secondo i dati dell'Evidence Map of Pancreatic Surgery, basati su 76 studi randomizzati controllati, l'incidenza delle forme clinicamente rilevanti, ovvero quelle di grado B e C, si attesta intorno al 15% (IC 99% 0,12-0,18) [111].

La classificazione originaria proposta dall'ISGPF distingueva la POPF in tre differenti livelli di gravità: grado A, B e C, con severità progressivamente crescente [110]. Tuttavia, con l'aggiornamento del 2016, quella precedentemente definita come fistola di grado A è stata riclassificata come "biochemical leak", poiché caratterizzata esclusivamente da un incremento delle amilasi nel liquido di drenaggio senza conseguenze cliniche né deviazioni dal normale decorso post-operatorio. Rimangono invece sostanzialmente invariate, sebbene definite secondo criteri più rigorosi, le categorie di grado B e C [109].

La POPF di grado B rappresenta una fistola pancreatica clinicamente rilevante. Alla presenza di elevati livelli di amilasi nel drenaggio si associano manifestazioni cliniche che determinano una modifica del decorso post-operatorio standard e richiedono specifici interventi terapeutici. dal punto di vista gestionale, può rendersi necessario mantenere i drenaggi chirurgici in sede per oltre tre settimane dall'intervento oppure procedere al posizionamento di nuovi drenaggi, per via percutanea o endoscopica, al fine di trattare raccolte fluide intra-addominali. Rientrano inoltre nel grado B le complicanze vascolari secondarie all'azione erosiva degli enzimi pancreatici quali emorragie o pseudoaneurismi, che possono richiedere emotrasfusioni e/o procedure angiografiche interventistiche. Non è raro osservare segni di infezione sistemica lieve, come leucocitosi

o febricola, generalmente controllabili mediante terapia antibiotica. Nei casi più complessi, per ridurre la stimolazione secretiva, può essere indicata la sospensione dell'alimentazione enterale con ricorso alla nutrizione parenterale totale, talvolta associata alla somministrazione di farmaci antisecretivi, come analoghi della somatostatina [109].

La POPF di grado C rappresenta invece la forma più severa della complicanza. In questi casi la fistola determina una condizione di instabilità clinica grave, spesso associata a insufficienza d'organo singola o multiorgano, tale da richiedere frequentemente il reintervento chirurgico. La mortalità associata a questa evenienza può superare il 35% [112]. I pazienti affetti da POPF di grado C necessitano spesso di ricovero in terapia intensiva e presentano una degenza ospedaliera prolungata a causa delle numerose complicanze correlate. Secondo la definizione ISGPS, l'insufficienza d'organo viene identificata dalla necessità di supporti avanzati protratti oltre 24h, quali reintubazione per insufficienza respiratoria, emodialisi per insufficienza renale oppure l'utilizzo di farmaci inotropi per instabilità cardiocircolatoria [109].

#### 1.5.2.3.2 Fistola biliare post-operatoria

La perdita biliare trans-anastomotica, definita anche bile leak o fistola biliare post-operatoria (POBF), rappresenta una complicanza potenzialmente grave dopo interventi di chirurgia epatica, biliare e pancreatica, con un impatto significativo sul decorso post-operatorio del paziente. Analogamente a quanto avvenuto per la fistola pancreatica post-operatoria, anche per il leak biliare la crescente diffusione di studi clinici ha reso necessaria una standardizzazione terminologica. Per questo motivo, nel 2011 l'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) ha riunito un gruppo internazionale di esperti con l'obiettivo di definire criteri diagnostici condivisi [113].

Secondo la definizione ISGLS, si parla di leak biliare in presenza di un liquido di drenaggio addominale o intraddominale con concentrazione di bilirubina almeno tre volte superiore rispetto ai valori sierici rilevati nello stesso momento, a partire dalla terza giornata post-operatoria o nei giorni successivi. La diagnosi può essere posta anche quando si rende necessario il drenaggio radiologico di una raccolta biliare oppure una relaparotomia per il trattamento di peritonite biliare. Questa definizione è valida sia per la chirurgia epatica sia per quella pancreatica, poiché la perdita di bile può derivare dalla

superficie di resezione del fegato, da una lesione iatrogena delle vie biliari oppure della deiscenza di un'anastomosi bilio-digestiva [113].

Dopo la pancreaticoduodenectomia, il leak biliare rappresenta la seconda complicanza anastomotica per frequenza, preceduta solamente dalla fistola pancreatica post-operatoria e seguita dalla deiscenza dell'anastomosi gastro-digiunale. Sebbene l'incidenza vari leggermente tra i diversi centri, i dati disponibili riportano una frequenza relativamente contenuta, generalmente compresa tra l'1 e il 3% dei casi [114], [115].

Numerose osservazioni cliniche hanno inoltre evidenziato una stretta correlazione tra fistola pancreatica e fistola biliare. La comparsa di una delle due complicanze può infatti favorire lo sviluppo dell'altra: gli enzimi proteolitici contenuti nel succo pancreatico possono compromettere la tenuta dell'anastomosi bilio-digestiva, mentre la fuoriuscita di bile determina infiammazione locale e peritonite biliare, ostacolando i processi di guarigione dell'anastomosi pancreatico-digiunale. La concomitante presenza di POPF e POBF si associa pertanto a un marcato incremento delle complicanze maggiori e della mortalità post-operatoria [116].

Anche il leak biliare viene classificato in tre differenti gradi di severità sulla base dell'impatto clinico e dell'intensità del trattamento necessario.

Il leak biliare di grado A rappresenta la forma più lieve ed è caratterizzato da un impatto clinico minimo o nullo sul decorso post-operatorio. In questi casi non sono necessarie modifiche sostanziali della terapia programmata e la condizione tende a risolversi spontaneamente nell'arco di pochi giorni. Si osserva progressivamente una riduzione sia del volume del drenaggio sia della concentrazione di bilirubina nel liquido raccolto. Il paziente mantiene condizioni cliniche stabili e la bile viene efficacemente evacuata attraverso i drenaggi chirurgici già posizionati, che generalmente vengono rimossi entro una settimana. Talvolta gli esami radiologici possono documentare piccole raccolte biliari peri-epatiche asintomatiche.

Quando invece i drenaggi devono essere mantenuti in sede per oltre sette giorni, oppure si rende necessario modificare il trattamento iniziale, il leak viene classificato come grado B. Questa forma comporta un quadro clinico moderatamente compromesso, spesso associato a febbre, dolore o fastidio addominale e segni di infezione. Sebbene i drenaggi

chirurgici già presenti possano garantire un parziale controllo della raccolta, non sempre risultano sufficienti a drenare completamente il materiale biliare accumulato. In tali circostanze, gli esami radiologici diventano fondamentali per identificare la sede della raccolta e guidare il posizionamento di ulteriori drenaggi, come il drenaggio transepatico percutaneo (PTC). Contestualmente viene instaurata una terapia antibiotica. In alcuni casi può inoltre essere necessario eseguire una colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) con posizionamento di una protesi biliare, al fine di proteggere l'anastomosi o escludere eventuali soluzioni di continuo della parete biliare.

Il leak biliare di grado C rappresenta la forma più grave della complicanza e richiede un trattamento chirurgico mediante relaparotomia. L'intervento ha lo scopo di identificare e chiudere il tramite fistoloso, eseguire il lavaggio della cavità addominale e ricostruire l'anastomosi bilio-enterica; al termine della procedura vengono nuovamente posizionati drenaggi addominali. I pazienti che si sviluppano questa complicanza presentano generalmente un quadro clinico severamente compromesso, caratterizzato da dolore addominale intenso, peritonite biliare e, nei casi più gravi, insufficienza multiorgano. Si tratta di una condizione potenzialmente letale che richiede frequentemente il ricovero in terapia intensiva, una degenza ospedaliera prolungata e che espone il paziente a ulteriori complicanze, come infezioni della ferita chirurgica e sepsi [113].

Nonostante i significativi progressi compiuti nella chirurgia epatica e pancreatica, il leak biliare continua a rappresentare una complicanza di particolare rilievo per il suo impatto prognostico. Oltre a favorire lo sviluppo di fistola pancreatica, infezioni di ferita e sepsi [115], esso si associa anche a un aumento significativo della mortalità post-operatoria. A fronte di una bassa incidenza complessiva, la mortalità a 90 giorni nei pazienti con leak biliare raggiunge infatti il 17%, valore nettamente superiore rispetto a quello osservato nei pazienti con sola fistola pancreatica, pari al 5% ( $p < 0,001$ ). La contemporanea presenza di POPF e leak biliare determina un ulteriore incremento della mortalità, che può arrivare al 32% ( $p = 0,0001$ ) [117].

#### 1.5.2.3.3 Ritardato svuotamento gastrico

Il ritardato svuotamento gastrico (DGE) rappresenta una delle complicanze più comuni dopo chirurgia resettiva pancreatica, con un'incidenza riportata pari al 14.9% dei casi (IC 95% 12,6%-17,4%) [98]. Questa condizione è definita come l'impossibilità per il paziente

di tornare ad alimentarsi normalmente entro la prima settimana dall'intervento, associata alla necessità di mantenere il sondino naso-gastrico in sede. Dal punto di vista clinico, il DGE si manifesta con nausea, vomito precoce, senso di sazietà anticipata, distensione addominale e calo ponderale. Secondo la classificazione proposta dall'ISGPS, il DGE viene suddiviso in tre differenti gradi sulla base dell'andamento clinico e delle necessità assistenziali post-operatorie [118]:

- Grado A: rappresenta la forma meno severa e comporta soltanto una lieve alterazione del normale decorso post-operatorio, senza incidere significativamente sulla durata della degenza ospedaliera. È caratterizzato dalla necessità di mantenere il sondino naso-gastrico oltre il quarto giorno post-operatorio fino al settimo giorno, oppure dal suo reinserimento dopo la terza giornata a causa di nausea o vomito. In questi pazienti, la ripresa dell'alimentazione solida avviene generalmente tra il settimo e il quattordicesimo giorno post-operatorio.
- Grado B: identifica una forma intermedia di ritardato svuotamento gastrico. In questo caso il sondino naso-gastrico deve rimanere in sede oltre l'ottavo giorno e fino al quattordicesimo giorno post-operatorio; il suo riposizionamento dopo la settima giornata si rende necessario in presenza di vomito correlato all'intolleranza ai cibi solidi. Durante questa fase, fino alla completa ripresa della dieta solida (solitamente compresa tra la seconda e la terza settimana post-operatoria) il paziente necessita frequentemente di supporto nutrizionale enterale o parenterale, associato alla somministrazione di farmaci procinetici per il controllo della sintomatologia.
- Grado C: costituisce la forma più severa di DGE ed è associata a un marcato prolungamento dell'ospedalizzazione. Si caratterizza per la permanenza del sondino naso-gastrico oltre le tre settimane oppure per la necessità di reinserirlo dopo il quattordicesimo giorno post-operatorio. In questi pazienti la tolleranza a un'alimentazione solida non viene raggiunta prima della terza settimana, rendendo indispensabile un adeguato supporto nutrizionale artificiale.

#### 1.5.2.3.4 Emorragia post-pancreasectomia

L'emorragia post-pancreasectomia (PPH) rappresenta una delle complicanze più rare ma, allo stesso tempo, tra le più pericolose della chirurgia pancreaticca. Prima dell'introduzione di una classificazione condivisa da parte dell'International Study Group of pancreatic Surgery (ISGPS), i dati disponibili in letteratura risultavano eterogenei e difficilmente confrontabili. Attualmente, l'incidenza della PPH riportata nei diversi centri varia dal 3 al 9%, mentre la mortalità associata può raggiungere il 40%, anche nei centri ad alto volume specialistico [119].

La PPH viene definita considerando tre elementi fondamentali: il momento di comparsa, la sede del sanguinamento e la sua gravità clinica. In base al tempo di insorgenza si distingue una forma precoce, che compare entro le prime 24h dall'intervento, e una forma tardiva, che si manifesta oltre questo intervallo temporale. Le emorragie precoci sono generalmente correlate a un'incompleta emostasi intraoperatoria oppure a disturbi della coagulazione. Nei casi più severi può rendersi necessaria una revisione chirurgica urgente mediante relaparotomia per identificare e controllare la fonte del sanguinamento.

Le emorragie tardive, invece, si sviluppano a distanza di giorni o settimane dall'intervento, talvolta anche dopo la dimissione del paziente, e sono frequentemente secondarie ad altre complicanze post-operatorie. La loro patogenesi è complessa e multifattoriale: tra le cause più frequenti vi sono il danno vascolare conseguente alla dissezione linfonodale estesa, l'erosione delle pareti arteriose da parte dei succhi pancreatici in corso di fistola pancreaticca, la presenza di raccolte ascessuali intra-addominali, oppure la formazione di pseudoaneurismi. In altri casi, il sanguinamento può essere favorito dall'azione erosiva esercitata dai drenaggi chirurgici sui vasi arteriosi circostanti. La gestione di queste forme tardive risulta particolarmente difficile, sia per la presenza di aderenze e anastomosi che ostacolano l'esposizione chirurgica, sia per il frequente concomitare di quadri settici o di altre complicanze severe. Per tale motivo, nei pazienti emodinamicamente stabili, il trattamento di prima scelta è generalmente rappresentato da procedure mininvasive, come l'angiografia con embolizzazione oppure l'endoscopia digestiva, riservando il reintervento chirurgico ai casi di instabilità emodinamica o di fallimento delle tecniche conservative [106], [119].

Dal punto di vista anatomico, la PPH può essere classificata in emorragia intraluminale o extraluminale. La forma intraluminale deriva da sanguinamenti che si riversano all'interno del tratto gastrointestinale, originando frequentemente dalle anastomosi gastro-digiunale o pancreatico-digiunale, da ulcere da stress o da pseudoaneurismi. L'emorragia extraluminale, invece, si verifica quando il sangue si accumula nel cavo peritoneale e può provenire dall'area di resezione, dalle linee di sutura anastomotiche, da vasi arteriosi o venosi lesionati oppure da pseudoaneurismi.

Dal punto di vista clinico, la distinzione più rilevante è quella tra forme lievi e forme severe. Le emorragie lievi si manifestano generalmente con modeste perdite ematiche evidenziabili nei drenaggi addominali o nel sondino naso-gastrico, oppure con piccole raccolte documentabili agli esami ecografici. Dal punto di vista laboratoristico, si osserva una riduzione dell'emoglobina inferiore a 3g/dl. in questi casi il quadro clinico rimane stabile e il trattamento consiste prevalentemente nel supporto volemico e, se necessario, nella trasfusione di un numero limitato di unità di sangue, senza necessità di procedure invasive.

Le forme severe, al contrario, si associano a una significativa perdita ematica, con riduzione dell'emoglobina superiore a 3g/dl e comparsa di segni clinici di instabilità, quali tachicardia, ipotensione, oliguria fino allo shock ipovolemico. In questi casi si rende spesso necessaria la trasfusione di numerose unità di emazie e il trattamento richiede procedure più aggressive, come l'embolizzazione angiografica del vaso sanguinante o, nei casi più critici, la relaparotomia.

Per integrare i diversi aspetti clinici e temporali della complicanza, l'ISGPS ha proposto una classificazione in tre gradi di severità. La PPH di grado A corrisponde a un'emorragia precoce, lieve, sia intra- che extraluminale, priva di rilevanza clinica e che non comporta modifiche significative della gestione post-operatoria. La PPH di grado B comprende invece le emorragie precoci severe oppure quelle tardive ma di modesta entità. In questa categoria il paziente può presentare sintomi clinici, pur senza essere in immediato pericolo di vita. La diagnosi si basa sull'esecuzione di esami ematochimici e metodiche di imaging, come ecografia, TC o angiografia. La relaparotomia viene considerata soprattutto nelle emorragie precoci non controllabili diversamente.

Infine, la PPH di grado C comprende tutte le emorragie tardive che mettono concretamente a rischio la vita del paziente. In questi casi il sanguinamento viene localizzato mediante TC o angiografia e trattato tramite embolizzazione o revisione chirurgica urgente. Data la gravità del quadro clinico, questi pazienti necessitano frequentemente di ricovero in terapia intensiva per il monitoraggio e il supporto delle funzioni vitali [120].

#### 1.5.2.3.5 Altre complicanze

Nel corso degli anni sono stati proposti numerosi sistemi di classificazione delle complicanze post-operatorie, definite come qualsiasi deviazione dal normale decorso clinico successivo a un intervento chirurgico. Tra questi, la classificazione maggiormente diffusa e oggi universalmente adottata è quella elaborata da Clavien e collaboratori nel 2004 e successivamente aggiornata nel 2006. Questo sistema classifica le complicanze in base al trattamento necessario per la loro gestione, attribuendo particolare importanza alle condizioni che comportano rischio per la vita del paziente o conseguenze permanenti.

Secondo la classificazione di Clavien-Dindo, le complicanze di grado I e II comprendono alterazioni lievi del decorso post-operatorio, correggibili mediante terapia farmacologica, trasfusioni, supporto nutrizionale o fisioterapia. Le complicanze di grado III richiedono invece un trattamento invasivo, chirurgico, endoscopico o radiologico interventistico. Il grado IV identifica le complicanze severe che mettono in pericolo la vita del paziente e rendono necessario il ricovero in terapia intensiva, mentre il grado V corrisponde al decesso del paziente.

Oltre alle complicanze chirurgiche immediate, dopo resezione pancreatica devono essere considerate anche le possibili alterazioni funzionali del pancreas residuo, in particolare l'insufficienza esocrina e quella endocrina.

L'insufficienza pancreatica esocrina è dovuta a una ridotta produzione o secrezione degli enzimi digestivi pancreatici necessari alla digestione degli alimenti. Dopo chirurgia pancreatica, la gravità di questa condizione varia in funzione dell'estensione della resezione pancreatica, dell'eventuale resezione intestinale associata e delle caratteristiche individuali del paziente. Nei primi mesi successivi a pancreaticoduodenectomia, l'assorbimento intestinale può risultare compromesso, determinando una forma transitoria di insufficienza esocrina accompagnata frequentemente da perdita di peso.

Questo fenomeno è legato soprattutto alle modificazioni anatomiche del transito intestinale: l'asportazione del duodeno e della prima ansa digiunale altera infatti la regolazione della motilità intestinale e i normali processi di digestione, in particolare quella dei grassi. Nella procedura di Whipple classica, inoltre, la resezione dell'antro gastrico può contribuire a modificare ulteriormente lo svuotamento gastrico e la secrezione digestiva.

Nella maggior parte dei pazienti, in assenza di malattia oncologica particolarmente aggressiva, il peso corporeo tende a recuperare entro circa un anno dall'intervento. Quadri di insufficienza esocrina possono comparire anche dopo pancreasectomia distale, sebbene con frequenza inferiore rispetto alla pancreaticoduodenectomia. In alcuni casi, inoltre, il deficit esocrino può svilupparsi progressivamente anche a distanza di anni dall'intervento, soprattutto nei pazienti sottoposti a PD. Tale evoluzione è generalmente correlata a processi infiammatori cronici spesso secondari a fenomeni ostruttivi a carico dell'anastomosi pancreatica, che determinano atrofia del pancreas e sostituzione fibrotica del normale parenchima.

Dal punto di vista clinico, l'insufficienza esocrina diventa manifesta quando il 90% della funzione pancreatica risulta compromessa. I sintomi principali interessano soprattutto il metabolismo dei grassi e delle proteine, poiché la digestione dei carboidrati può essere in parte compensata da enzimi extra-pancreatici. Le manifestazioni più frequenti sono diarrea, malassorbimento e perdita di peso. La riduzione della secrezione di lipasi determina la comparsa di steatorrea, caratterizzata da feci abbondanti, untuose e maleodoranti, spesso associate a crampi addominali e flatulenza. Nei quadri più severi può comparire anche azotorrea, conseguente al deficit degli enzimi proteolitici. Sono inoltre frequenti deficit delle vitamine liposolubili A, D, E e K.

La diagnosi si basa sulla sintomatologia clinica e su specifici esami di laboratorio e strumentali, tra cui il dosaggio dell'elastasi fecale-1, della chimotripsina fecale e la quantificazione dei grassi nelle feci. Il trattamento prevede un approccio multidisciplinare fondato su una dieta equilibrata povera di grassi, integrazione vitaminica e terapia enzimatica sostitutiva. Gli enzimi pancreatici vengono somministrati sotto forma di preparati a base di pancreatina contenenti lipasi, proteasi e amilasi. Le formulazioni disponibili differiscono per contenuto di lipasi e devono essere assunte durante i pasti

principali. Essendo gastroresistenti, le capsule rilasciano gli enzimi nel tenue a pH alcalino. Nei pazienti con insufficiente secrezione di bicarbonati pancreatici può essere utile associare farmaci antisecretivi, come gli inibitori di pompa protonica, per favorire l'attivazione enzimatica.

L'asportazione di una quota più o meno ampia di pancreas può inoltre determinare insufficienza endocrina, con alterazioni del metabolismo glucidico fino allo sviluppo di diabete mellito pancreaticoprivo, definito anche diabete di tipo 3c. questa condizione è legata alla perdita delle cellule endocrine delle isole di Langerhans deputate alla produzione di insulina.

Dopo resezioni pancreatiche parziali, come la pancreaticoduodenectomia, è relativamente frequente osservare nei primi giorni postoperatori episodi di scompenso glicemico soprattutto nei pazienti sottoposti a nutrizione artificiale prolungata. Nella maggior parte dei casi si tratta di alterazioni transitorie che richiedono soltanto monitoraggio glicemico o una modesta terapia antidiabetica temporanea.

Tuttavia, il diabete può manifestarsi anche a distanza di anni dall'intervento. In questi casi, il meccanismo alla base è rappresentato da fenomeni infiammatori cronici e ostruttivi che colpiscono il pancreas residuo, provocando progressiva fibrosi e perdita della componente endocrina funzionante. Le casistiche più ampie riportano un'incidenza di diabete post-operatorio intorno al 20%, con un tempo medio di comparsa di circa 21 mesi dopo l'intervento. Il trattamento richiede generalmente terapia insulinica sottocutanea e un attento follow-up diabetologico, indispensabile per prevenire le complicanze legate a uno scarso controllo metabolico.

La relazione tra chirurgia pancreaticata e sviluppo di diabete post-operatorio non è ancora completamente chiarita. Le evidenze disponibili suggeriscono che il rischio maggiore sia associato soprattutto alle pancreasectomie distali, mentre rimane ancora incerto il possibile ruolo del tipo di anastomosi pancreaticata confezionata durante pancreaticoduodenectomia nel determinare la funzionalità endocrina a lungo termine del pancreas residuo [121].

## 1.6 Follow up e prognosi

Ad oggi la prognosi dell'adenocarcinoma pancreatico continua a essere sfavorevole: questa neoplasia è ancora responsabile di un elevato numero di decessi. La sopravvivenza globale a 5 anni, considerando tutti gli stadi di malattia, si attesta al 13,7%; tuttavia, le analisi stratificate mostrano differenze rilevanti in base allo stadio alla diagnosi.

Nei pazienti con tumore al I stadio la sopravvivenza a 5 anni raggiunge il 44%, mentre nei casi che esordiscono con malattia metastatica essa si riduce drasticamente, fino al 3%. Nonostante il quadro rimanga critico, i progressi terapeutici stanno gradualmente determinando una divergenza tra l'aumento annuale dei nuovi casi e il tasso di mortalità, che tende invece a stabilizzarsi, suggerendo un miglioramento dell'efficacia dei trattamenti [26].

Approfondendo questo aspetto, infatti, si può notare come lo stadio alla diagnosi e l'overall survival siano significativamente correlati. Pazienti con malattia localizzata e sottoposta a resezione hanno visto incrementare la sopravvivenza fino al 16,9% (IC 95% 16,4-17,4), con una OS migliore se l'approccio chirurgico ha potuto giovare della chemioterapia (neo)adiuvante (21,9 mesi, IC 95% 20,8-23,1 vs 13,4 mesi, IC 95% 12,8-14,1;  $p < 0,001$ ). In tutti i pazienti dopo resezione, la sopravvivenza a 1 anno è aumentata significativamente dal 56,1% (IC 95% 51,8-60,8) fino al 68,1% (IC 95% 66,5-71,1), mentre quella a 5 anni dal 9,1% (IC 95% 6,8-12,2) fino al 16,5% (IC 95% 14,3-18,9), rispettivamente dagli anni 1997-2000 fino agli anni 2013-2016 [122].

La comunità scientifica concorda quindi nel considerare la resezione chirurgica associata a terapia neoadiuvante come l'unica opzione potenzialmente curativa per il PDAC. Tuttavia, circa l'80% dei pazienti sottoposti a intervento sviluppa una recidiva, prevalentemente entro i primi due anni, con una recurrence free survival (RFS) mediana di 11,7 mesi. Le sedi più comuni di ripresa di malattia risultano essere il fegato (26,5%), i linfonodi (20,8%), il peritoneo (13,5%) e il polmone (11,4%). Tra queste, le localizzazioni epatiche e peritoneali sono associate alla prognosi peggiore, con mediane di sopravvivenza rispettivamente di 15,0 e 14,1 mesi, mentre le metastasi polmonari correlano a una sopravvivenza più lunga, pari a 30,4 mesi. I principali fattori di rischio per la recidiva peritoneale comprendono una resezione R1 [OR 2,21 (IC 95% 1,12 –

4,35)], l'invasione perineurale (OR 5,19 (IC 95% 2,79 – 9,64)] e la positività della citologia del lavaggio peritoneale [OR 5,29 (IC 95% 3,03 – 9,25)] [123].

Le linee guida relative al follow-up dopo resezione pancreatica non sono ancora uniformemente standardizzate. Tuttavia, i risultati degli studi più recenti, che hanno evidenziato il beneficio della sorveglianza post-operatoria standardizzata in termini di sopravvivenza, hanno stimolato una crescente attività di ricerca finalizzata all'ottimizzazione dei protocolli di monitoraggio [124]. Le raccomandazioni NCCN suggeriscono l'impiego del dosaggio del CA 19.9 e della TC con mezzo di contrasto ogni 3-6 mesi nei primi due anni successivi all'intervento, per poi proseguire con controlli annuali. Gli obiettivi del follow-up includono la prevenzione e la gestione delle complicanze post-operatorie, l'identificazione precoce delle recidive e la valutazione della risposta terapeutica [39].

In assenza di indicazioni condivise dalle principali società scientifiche, la sorveglianza post-chirurgica risulta ancora eterogenea, sia per quanto riguarda le metodiche adottate sia per la frequenza dei controlli. Un'analisi costo-efficacia ha evidenziato come il monitoraggio del CA 19.9 ogni 6 mesi rappresenti il miglior compromesso tra incremento della sopravvivenza, stimata in 33 mesi, e riduzione dei costi [125]. Inoltre, una revisione della letteratura ha dimostrato che il dosaggio post-operatorio del CA 19.9 possiede una sensibilità del 73% (IC 95% 66-80%) e una specificità dell'83% (IC 95% 73-91%) nell'identificazione della recidiva, con la possibilità di intercettare la ripresa di malattia prima che questa diventi evidente agli esami di imaging [126].

La partecipazione a programmi di sorveglianza aumenta significativamente la probabilità di diagnosticare una recidiva in fase ancora asintomatica (43% vs 19%;  $p = 0,043$ ). Una diagnosi più precoce consente inoltre un accesso più frequente a trattamenti specifici [OR 3,49 (IC 95% 1,73-7,07)];  $p < 0,001$ ], con un conseguente beneficio prognostico quantificabile in un incremento medio della overall survival (OS) di 9,5 mesi (IC 95% 4,1-14,8 mesi;  $p < 0,001$ ) rispetto ai pazienti che manifestano una recidiva sintomatica [127].

In conclusione, le evidenze più recenti confermano l'importanza della sorveglianza post-operatoria e ne sostengono una progressiva standardizzazione in vista di un'applicazione sistematica nella pratica clinica. Persistono tuttavia alcune criticità, in particolare

l'assenza di un gold standard diagnostico capace di individuare la recidiva in maniera accurata e soprattutto precoce, quando il paziente è ancora asintomatico. Questo aspetto riveste particolare interesse poiché rappresenta uno dei principali determinanti degli outcome di sopravvivenza in caso di ripresa di malattia.

Le più ampie casistiche disponibili mostrano comunque un trend in miglioramento: la OS mediana è aumentata da 3,1 a 3,8 mesi; parallelamente è raddoppiato il numero di pazienti candidabili alla chirurgia, sia upfront sia dopo terapia neoadiuvante, ed è cresciuto anche il ricorso alla terapia adiuvante. In questo contesto, la sopravvivenza a 3 anni nei pazienti sottoposti a resezione è passata dal 16,9 al 25,4%. Risultati incoraggianti emergono anche nei pazienti con malattia avanzata: la quota di soggetti candidabili esclusivamente a cure di supporto si è ridotta dall'84 al 61%, accompagnandosi a un incremento del 7% della sopravvivenza a un anno, che raggiunge così il 21% [122].

Si sta dunque delineando un nuovo approccio terapeutico: una selezione sempre più accurata dei pazienti eleggibili alla resezione, associata al continuo miglioramento delle terapie oncologiche, sta contribuendo a modificare gli outcome di una patologia che, fino a pochi anni fa, offriva prospettive estremamente limitate. Sebbene il percorso sia ancora lungo e richieda ulteriori anni di ricerca, l'elevato impatto epidemiologico dell'adenocarcinoma pancreatico costituisce un forte stimolo allo sviluppo di studi futuri.

## Capitolo 2 – Failure to rescue

Il concetto di Failure to Rescue (FTR) nasce inizialmente per la chirurgia generale e per la valutazione della qualità ospedaliera. Venne introdotto nel 1992 da J. H. Silber e collaboratori come indicatore della capacità di “salvare” un paziente dopo una complicanza post-operatoria. Questo assume notevole importanza nella chirurgia pancreatica, dove abbiamo visto ridursi la mortalità perioperatoria ma allo stesso tempo aumentare la morbilità.

### 2.2 Definizione di FTR

Il Failure to Rescue viene classicamente definito come il rapporto tra la mortalità post-operatoria e il numero complessivo di complicanze maggiori insorte dopo l'intervento chirurgico. Tale definizione, tuttavia, nasconde una significativa eterogeneità metodologica presente in letteratura: alcuni autori considerano come endpoint la mortalità intraospedaliera, mentre altri adottano la mortalità a 30 o 90 giorni. Analogamente, la definizione di “complicanza maggiore” non è univoca: in diversi studi viene identificata mediante la classificazione di Clavien-Dindo con soglia  $\geq$  III, mentre altri fanno riferimento a complicanze “maggiori” definite secondo criteri clinici specifici [128].

Al fine di ridurre questa variabilità interpretativa e garantire una maggiore standardizzazione dei risultati, è stata proposta una definizione pancreas-specifica di FTR fondata su criteri espliciti sia per il numeratore sia per il denominatore: mortalità per qualsiasi causa entro 90 giorni dall'intervento rapportata al numero di complicanze severe classificate secondo Clavien-Dindo  $\geq$  III [128].

Questo indicatore permette di capire come la qualità dell'assistenza chirurgica è rappresentata in maniera più appropriata non tanto dalla semplice incidenza delle complicanze post-operatorie (secondo la letteratura in aumento dal 20 al 47%), quanto piuttosto dalla capacità del sistema sanitario di gestirle efficacemente una volta insorte [129].

### 2.3 Fattori che influenzano il FTR

Dalla letteratura emergono dei fattori indipendenti che si associano ad un aumentato FTR, inclusi: età aumentata, ASA  $>$  3, presenza di malattia disseminata, ascite e/o varici [129].

Per quanto riguarda l'età, un recente studio dell'ACS-NSQIP Pancreatectomy Demonstration Project ha analizzato l'influenza delle complicanze sul FTR nei pazienti anziani sottoposti a chirurgia pancreatica in centri ad alto volume. I risultati hanno evidenziato come l'incidenza delle complicanze post-operatorie fosse sostanzialmente sovrapponibile tra le diverse fasce d'età; tuttavia, i pazienti di età superiore agli 80 anni presentavano un rischio significativamente maggiore di FTR. Tale osservazione è di significativa importanza, considerando che l'indicazione alla resezione pancreatica nel paziente anziano rappresenta ancora oggi oggetto di dibattito in letteratura. Sicuramente l'età avanzata costituisce un fattore indipendentemente associato al rischio di FTR ma questo dato non dovrebbe tradursi in un'esclusione aprioristica dei pazienti anziani dalla possibilità di essere sottoposti a resezione pancreatica, piuttosto sottolinea la necessità di una gestione post-operatoria più attenta [129].

È interessante, inoltre, come alcuni studi abbiano evidenziato che l'età biologica, più che quella anagrafica, rappresenti un fattore predittivo maggiormente accurato. I principali indicatori dell'età biologica confluiscono nel modified frailty index (mFI), uno strumento concepito per valutare il grado di fragilità del paziente tramite parametri clinici e funzionali: il livello di autonomia funzionale preoperatoria, anamnesi positiva per diabete, BPCO, polmonite, scompenso cardiaco, pregresso IMA, ipertensione arteriosa, vasculopatia periferica, alterazioni dello stato del sensorio, TIA o ictus, nonché precedenti interventi chirurgici. In particolare, hanno dimostrato come età, sesso, indice di massa corporea, valori di albumina < 3 g/dl, ASA e mFI siano significativamente associati allo sviluppo di complicanze e alla mortalità a 30 giorni [130].

### 2.3 Windows of opportunity

Per risolvere le complicanze, è necessario anzitutto conoscere il momento migliore per agire. Classificando le cause alla base degli eventi fatali secondo il loro meccanismo fisiopatologico possono essere identificati tre cluster di complicanze:

- PP (post-pancreatectomy), che comprende le complicanze correlate specificatamente alla chirurgia pancreatica e ai processi infiammatori addominali associati o meno a infezione;
- VV (visceral vasculature), che comprende invece le complicanze di natura vascolare viscerale;

- CC (cardiocirculatory/cardiopulmonary), che raggruppa le complicanze cardiopolmonari sistemiche e decessi improvvisi da collasso cardiocircolatorio.

Quello che è emerso dal confronto tra questi tre cluster è che i pazienti appartenenti al cluster VV risultavano significativamente più giovani rispetto a quelli del cluster PP, che d'altra parte era caratterizzato da un esordio più tardivo dell'evento causale con una mediana al 9° giorno post-operatorio e una mortalità anch'essa più tardiva, osservata al 31° giorno post-operatorio. Al contrario, i pazienti appartenenti al cluster VV andavano incontro ad un deterioramento clinico più precoce, con una comparsa dell'evento causale intorno al 4,5° giorno post-operatorio ( $p = 0,008$ ) e una mortalità al 18° giorno post-operatorio ( $p = 0,009$ ). Un decorso ancora più rapido veniva osservato nel cluster CC, dove l'evento responsabile si osservava al 3° giorno post-operatorio ( $p < 0,001$ ), mentre il decesso sopraggiungeva all'8° giorno post-operatorio ( $p < 0,001$ ) [131].

Le cosiddette “windows of opportunity”, ovvero gli intervalli temporali adatti ad un intervento terapeutico efficace, differiscono significativamente tra i diversi cluster: nel PP il tempo mediano tra insorgenza della complicanza e decesso è pari a 23 giorni, nel VV 11 giorni ( $p = 0,017$ ) e nel CC 1 giorno ( $p < 0,001$ ) [131].

Risulta pertanto fondamentale identificare precocemente la natura della complicanza post-operatoria, poiché ciascun evento avverso è caratterizzato da una peculiare evoluzione e da differenti tempistiche di progressione clinica. La comprensione della dinamica evolutiva assume quindi un ruolo centrale nel FTR, consentendo di modulare intensità, tempestività ed appropriatezza delle strategie diagnostico-terapeutiche in funzione del rischio specifico di deterioramento clinico.

## 2.4 Safety strategies

Sono 5 i principali fattori associati ad una riduzione del FTR e ad un miglioramento degli outcome post-operatori [136]:

- La centralizzazione dei pazienti presso centri ad alto volume;
- L'evoluzione e il perfezionamento delle tecniche chirurgiche;
- L'ottimizzazione della gestione perioperatoria;
- La stratificazione del rischio individuale;
- La considerazione delle non-technical skills (NTS).

Il vantaggio della centralizzazione presso centri ad alto volume è da attribuire sicuramente alla presenza di team multidisciplinari altamente specializzati comprendenti anestesisti, chirurghi esperti, radiologi interventisti in grado di affrontare tempestivamente complicanze severe. Senza dimenticare anche l'applicazione routinaria di protocolli clinici standardizzati riguardanti il monitoraggio post-operatorio, i criteri di reintervento, la gestione antibiotica e l'indicazione al ricovero in terapia intensiva [128].

In ambito strettamente chirurgico invece, i progressi nella tecnica, in particolare l'introduzione e la crescente diffusione degli approcci mininvasivi e robotici, hanno profondamente modificato il panorama della chirurgia pancreaticca. Grazie alla migliore visualizzazione del campo operatorio, alla maggiore destrezza strumentale e alla dissezione più precisa è possibile ridurre le perdite ematiche intraoperatorie e l'incidenza delle complicanze post-operatorie, con un impatto favorevole anche sulla riduzione del FTR (13,4% vs 19,4% rispettivamente per la chirurgia mininvasiva e la chirurgia open) [128]. Parallelamente, specifiche strategie intraoperatorie sono associate a un miglioramento degli outcome: l'uso della pancreatico-digiunostomia e la standardizzazione delle tecniche di anastomosi duct-to-mucosa hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza di fistola pancreaticca post-operatoria e della mortalità [128].

L'ottimizzazione della gestione perioperatoria rappresenta un elemento cruciale nella riduzione del FTR dopo chirurgia pancreaticca. Il riconoscimento tempestivo del deterioramento clinico e l'intervento precoce costituiscono aspetti centrali del processo di rescue. L'uso di sistemi di allerta precoce, strumenti di monitoraggio e briefing clinici strutturati quotidiani può migliorare la situational awareness del team sanitario e favorire un più rapido accesso alle cure. Anche l'uso dei protocolli ERAS ha dimostrato una riduzione delle complicanze post-operatorie, un recupero più rapido e la prevenzione della progressione delle complicanze verso condizioni potenzialmente fatali.

È stato inoltre dimostrato come il reintervento tempestivo nei pazienti in rapido deterioramento possa risultare potenzialmente salvavita. Allo stesso modo, migliori tassi di rescue sono stati associati a una maggiore sorveglianza post-operatoria, all'esecuzione precoce di imaging diagnostico e all'utilizzo preferenziale della radiologia interventistica rispetto al reintervento chirurgico nella gestione di determinate complicanze [128].

## 2.5 Limiti del FTR

Nonostante il FTR sia oggi considerato uno degli indicatori più sensibili della qualità della chirurgia maggiore, la sua interpretazione presenta numerosi limiti metodologici e potenziali fonti di bias, particolarmente rilevanti nell'ambito della chirurgia pancreaticata.

Uno dei principali elementi di criticità riguarda la forte influenza del volume ospedaliero. Numerosi studi multicentrici hanno dimostrato come i centri ad alto volume presentino tassi di FTR significativamente inferiori rispetto ai centri a basso volume, soprattutto nella gestione delle complicanze severe dopo chirurgia pancreaticata [132], [133]. Tale differenza è generalmente attribuita non solo alla maggiore esperienza tecnica del chirurgo, ma soprattutto alla disponibilità di team multidisciplinari dedicati, protocolli di escalation strutturati, terapia intensiva specializzata, radiologia interventistica e sistemi di monitoraggio avanzati.

Un ulteriore limite del FTR è rappresentato dalla significativa eterogeneità tra le differenze procedure pancreatiche. Diversi studi retrospettivi e analisi dei registri NSQIP hanno dimostrato come la pancreaticoduodenectomia sia sistematicamente associata a tassi di FTR superiori rispetto alla pancreasectomia distale o totale [134], [135]. In una recente review sistematica sono stati riportati tassi di FTR significativamente più elevati dopo pancreaticoduodenectomia rispetto alla pancreasectomia distale (21,9% vs 10,0% a 90 giorni) [134]. Analogamente, studi basati sul pancreas-targeted CS-NSQIP hanno confermato valori di FTR maggiori nella PD rispetto alla DP sia nei centri standard sia nei pancreas centers dedicati [135]. Tale differenza è verosimilmente correlata alla maggiore complessità della tecnica chirurgica della pancreaticoduodenectomia, alla presenza di multiple anastomosi digestive e alla più elevata incidenza di complicanze severe quali POPF, PPH e sepsi. Al contrario, la pancreasectomia distale, pur non essendo scevra da morbilità, presenta generalmente complicanze più facilmente controllabili e una maggiore "rescuability". Pertanto, il confronto diretto dei tassi di FTR tra centri con differente distribuzione delle procedure chirurgiche può risultare fuorviante.

Un'ulteriore fonte di bias è rappresentata dalla selezione preoperatoria dei pazienti. Età avanzata, fragilità biologica, stato nutrizionale compromesso e presenza di multiple comorbilità cardiovascolari, respiratorie o metaboliche influenzano significativamente

sia il rischio di sviluppare complicanze maggiori sia la probabilità di sopravvivenza dopo il loro insorgere [133], [136]. In particolare, pazienti ultraottantenni presentano tassi di complicanze comparabili ai pazienti giovani, ma un rischio significativamente maggiore di FTR, suggerendo una ridotta capacità fisiologica di recupero piuttosto che una peggiore qualità delle cure ricevute [133]. Analogamente, uno studio retrospettivo ha dimostrato come il modified frialty index, insieme all'età, all'ASA score e all'ipoalbuminemia fosse significativamente associato allo sviluppo di complicanze maggiori e mortalità post-operatoria dopo chirurgia pancreatica [136]. Questi dati suggeriscono come il FTR possa essere fortemente influenzato dal profilo clinico della popolazione trattata. Di conseguenza, centri che trattano pazienti più complessi, anziani o con elevato burden di comorbidità possono presentare tassi di FTR apparentemente peggiori, pur mantenendo standard assistenziali adeguati.

Alla luce di queste considerazioni, il FTR dovrebbe essere interpretato come una metrica multidimensionale influenzata da fattori clinici, procedurale o organizzativi, piuttosto che come un indicatore isolato dalla qualità chirurgica. L'integrazione del FTR con altri indicatori compositi, come il Textbook outcome potrebbero consentire una valutazione più completa e bilanciata della qualità dei programmi di chirurgia pancreatica.

## **Capitolo 3 – Chirurgia oncologica del pancreas: outcomes peri-operatori e Failure to Rescue**

### **3.1 Introduzione allo studio**

L'adenocarcinoma duttale pancreatico (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) rappresenta ancora oggi un rilevante problema di salute pubblica. Sebbene costituisca circa il 3% di tutte le neoplasie, esso rappresenta la sesta causa di morte per cancro, essendo responsabile del 4,8% delle morti cancro-correlate ogni anno [3]. Le proiezioni epidemiologiche stimano che entro il 2030 il PDAC diventerà la seconda causa di mortalità cancro-correlata [137].

Nel panorama delle opzioni terapeutiche disponibili, la chirurgia rappresenta tuttora il cardine del trattamento del PDAC. In particolare, la resezione chirurgica associata a chemioterapia adiuvante costituisce, ad oggi, l'unica possibilità concreta di sopravvivenza a lungo termine [138]. Tuttavia, al momento della diagnosi, solo il 10–15% dei pazienti presenta una malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico [139].

Negli ultimi due decenni, il perfezionamento delle tecniche chirurgiche, l'espansione dell'approccio mini-invasivo, una più accurata selezione preoperatoria e il miglioramento nella gestione delle complicanze post-operatorie hanno determinato un drastico calo della mortalità dopo pancreasectomia. Parallelamente, l'elevata morbilità post-operatoria continua a rappresentare una sfida significativa: fino al 67% dei pazienti sviluppa almeno una complicanza post-operatoria, con la fistola pancreatica post-operatoria (postoperative pancreatic fistula, POPF), l'emorragia post-pancreatectomia (post-pancreatectomy hemorrhage, PPH) e le complicanze maggiori (Clavien–Dindo  $\geq$  IIIa) tra le principali responsabili [128], [140], [141].

Alla luce di questi dati, la chirurgia pancreatica continua a rappresentare una delle maggiori sfide della chirurgia moderna. In questo contesto, il benchmarking e la valutazione standardizzata degli outcome assumono un ruolo centrale nella definizione degli standard terapeutici e nella misurazione delle performance dei centri ad alto volume [140], [143]. Tra gli indicatori emergenti di qualità vi sono il Failure To Rescue (FTR) e il Textbook Outcome (TO). Il FTR, definito come la mortalità successiva a complicanze post-operatorie maggiori (Clavien–Dindo  $\geq$  IIIa), riflette la capacità di un centro di riconoscere, trattare e gestire efficacemente le complicanze prima che evolvano in eventi

fatali [128]. Il TO dopo pancreatectomia rappresenta invece una misura composita che sintetizza il miglior outcome chirurgico auspicabile in un singolo indicatore ed è già stato validato in diversi ambiti, inclusa la chirurgia epatobiliopancreatica (HPB surgery) [128], [143].

Nonostante la crescente attenzione verso gli indicatori compositi di qualità e l'importanza del benchmarking in chirurgia pancreatica, rimangono limitati i dati relativi all'evoluzione temporale degli outcome nei centri ad alto volume e all'impatto che il progressivo affinamento delle strategie chirurgiche e perioperatorie può avere sugli stessi. In particolare, pochi studi hanno analizzato in maniera integrata l'andamento di morbilità, mortalità, Failure To Rescue e Textbook Outcome nel corso di lunghi periodi di attività clinica.

Il presente studio si propone di analizzare l'evoluzione degli outcome perioperatori dopo pancreatectomia in un centro a medio volume nel corso degli ultimi 10 anni, valutando i trend temporali di mortalità, complicanze maggiori, Failure To Rescue e Textbook Outcome.

## 3.2 Materiali e metodi

### 3.2.1 Disegno dello studio

È stata condotta un'analisi retrospettiva di un database prospettico contenente le informazioni relative a tutti i pazienti sottoposti a resezione pancreatica presso la Clinica di Chirurgia Epatobiliare, Pancreatica e dei Trapianti dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche di Ancona. Sono stati considerati tutti gli interventi eseguiti tra il 1° gennaio 2016 e il 31 marzo 2025.

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti sottoposti a pancreaticoduodenectomia, pancreatectomia distale o pancreatectomia totale con diagnosi istologica definitiva di adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC). I pazienti con istologia diversa dal PDAC sono stati esclusi dall'analisi.

L'analisi anonimizzata dei dati è stata approvata dal Comitato Etico dell'istituzione. Tutte le procedure sono state condotte in conformità ai principi della Dichiarazione di Helsinki [144].

### 3.2.2 Endpoint dello studio

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dal raggiungimento del Textbook Outcome (TO).

Gli endpoint secondari includevano l'incidenza delle singole complicanze postoperatorie, la mortalità a 30 giorni, il Failure to Rescue (FTR), la sopravvivenza globale (Overall Survival, OS), la sopravvivenza libera da recidiva (Recurrence-Free Survival, RFS) e l'evoluzione temporale degli outcome chirurgici nelle diverse ere considerate.

## 3.3 Raccolta dei dati

### 3.3.1 Dati preoperatori

Le caratteristiche basali prese in considerazione includevano età, sesso, body mass index (BMI) e score della American Society of Anesthesiologists (ASA). Sono state inoltre raccolte informazioni relative alla presentazione clinica della malattia, comprendenti ittero, dolore addominale, pancreatite, perdita di peso non intenzionale e presenza di una precedente diagnosi di diabete mellito.

Sono stati registrati i principali parametri laboratoristici preoperatori, inclusi i valori di CA19-9. Nei pazienti con ittero ostruttivo o iperbilirubinemia è stata documentata l'eventuale necessità di drenaggio biliare preoperatorio, distinguendo tra approccio endoscopico e percutaneo.

Sulla base dell'imaging preoperatorio, le lesioni sono state classificate secondo i criteri NCCN 2026 (National Comprehensive Cancer Network) come resecabili (R), borderline resectable (BR) o localmente avanzate (LA) [39]. È stata inoltre registrata l'eventuale somministrazione di trattamento neoadiuvante.

### 3.3.2 Dati intraoperatori

Sono state raccolte informazioni relative al tipo di procedura eseguita, all'accesso chirurgico (open o mini-invasivo), alla necessità di conversione, al tempo operatorio e alle perdite ematiche intraoperatorie stimate.

Sono state inoltre registrate le caratteristiche della ghiandola pancreatica valutate intraoperatoriamente, inclusa la texture pancreatica (soffice o dura) e il diametro del dotto pancreatico principale di Wirsung.

### 3.3.3 Dati postoperatori

Le complicanze postoperatorie sono state classificate secondo la classificazione di Clavien–Dindo [145].

La fistola pancreatica postoperatoria (POPF), la fistola biliare postoperatoria (POBF) e l'emorragia post-pancreasectomia (PPH) sono state definite e classificate secondo i criteri dell'International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) e dell'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) [109], [113], [120].

### 3.3.4 Dati istopatologici

Tutti i campioni chirurgici sono stati analizzati secondo la classificazione AJCC/UICC TNM, 8a edizione (2017).

Sono state raccolte informazioni relative al diametro tumorale, allo stadio patologico (pT e pN), al numero di linfonodi esaminati, alla N-ratio (rapporto tra linfonodi metastatici e linfonodi totali asportati), allo stadio patologico complessivo, al grading tumorale, allo stato dei margini di resezione (R0 o R1) e alla presenza di invasione perineurale e linfovaskolare.

## 3.4 Definizioni

Secondo la definizione proposta da van Roessel et al. [144], il Textbook Outcome è stato definito come l'assenza contemporanea di fistola pancreatica postoperatoria (POPF),

emorragia post-pancreasectomia (PPH) e bile leakage di grado B/C, di qualunque altra complicanza maggiore (Clavien–Dindo  $\geq$  III), di mortalità intraospedaliera o entro 30 giorni dall'intervento e di riammissione entro 30 giorni dalla dimissione. Il TO è stato considerato raggiunto solamente in presenza simultanea di tutti i criteri sopra descritti.

Il Failure to Rescue (FTR) è stato definito come il decesso del paziente dopo l'insorgenza di almeno una complicanza maggiore (Clavien–Dindo  $\geq$  III). Il tasso di FTR è stato calcolato come il rapporto tra il numero di decessi postoperatori e il numero totale di pazienti che avevano sviluppato una complicanza maggiore.

Per valutare l'evoluzione temporale degli outcome chirurgici, la popolazione è stata suddivisa in tre ere consecutive: 2016–2018, 2019–2022 e 2023–2025.

### 3.5 Follow-up

I pazienti sono stati sottoposti a follow-up clinico, laboratoristico e radiologico secondo i protocolli istituzionali. La sopravvivenza globale (OS) è stata definita come il tempo intercorrente tra l'intervento chirurgico e il decesso per qualsiasi causa o l'ultima visita disponibile. La sopravvivenza libera da recidiva (RFS) è stata definita come il tempo intercorrente tra l'intervento chirurgico e la prima evidenza di recidiva di malattia o l'ultima valutazione disponibile in assenza di recidiva.

### 3.6 Analisi statistica

Le variabili continue sono state riportate come mediana e range interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche sono state espresse come frequenze assolute e percentuali. La distribuzione delle variabili continue è stata valutata mediante test di normalità; in considerazione della distribuzione non normale della maggior parte delle variabili, i confronti tra gruppi sono stati eseguiti mediante test di Mann–Whitney U o Kruskal–Wallis, quando appropriato. Le variabili categoriche sono state confrontate utilizzando il test  $\chi^2$  di Pearson o il test esatto di Fisher. Le variazioni temporali delle principali metriche di qualità chirurgica sono state analizzate confrontando le tre ere chirurgiche e rappresentate graficamente mediante trend temporali.

La sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da recidiva (RFS) sono state stimate con il metodo di Kaplan–Meier e confrontate mediante log-rank test. Sono state riportate la mediana di sopravvivenza e le stime di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni quando disponibili.

L'associazione tra variabili clinico-patologiche e outcome di sopravvivenza è stata valutata mediante modelli di regressione di Cox multivariata. I risultati sono stati riportati come hazard ratio (HR) con intervallo di confidenza al 95% (95% CI). Tutti i test statistici sono stati considerati a due code e un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi sono state eseguite utilizzando il software R.

### 3.7 Risultati

Su un totale di 169 pazienti sottoposti a resezione pancreatica per diagnosi di PDAC presso la Clinica di Chirurgia epatobiliare, pancreatica e dei trapianti dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche di Ancona, 147 sono stati arruolati nello studio in quanto rispettavano i criteri di inclusione.

Tra questi, 93 sono stati sottoposti a pancreaticoduodenectomia (PD), 23 a pancreasectomia distale (DP) e 31 a pancreasectomia totale (PT) (Figura1).

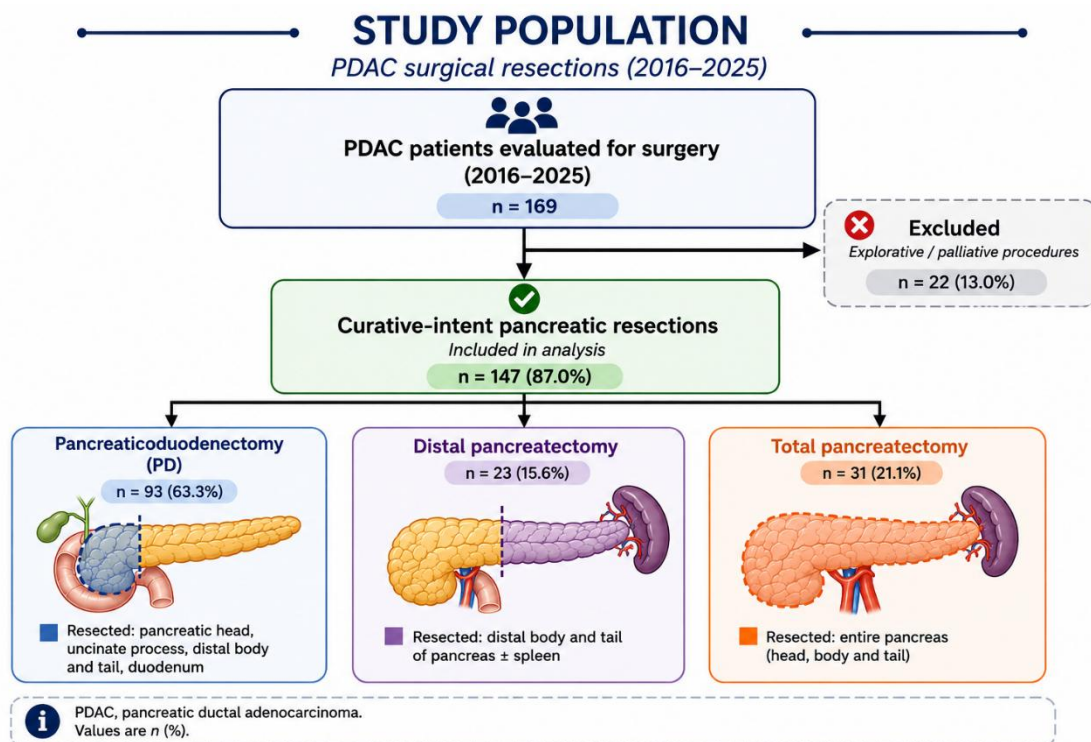


Figura 1

### 3.7.1 Caratteristiche pre- ed intraoperatorie

Le caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione in studio sono esposte nella *tabella 1.1*. L'età è stata riportata come variabile continua: l'età mediana per l'intero campione è stata pari a 69.9 anni (IQR 63.4-77.5). Di questi pazienti, il 55.8% è di sesso maschile e il BMI mediano era pari a 24.5 kg/m<sup>2</sup> (IQR 23.1–26.9).

Nel preoperatorio, con la valutazione anestesiológica è stato definito il punteggio American Society of Anesthesiology (ASA) per ciascun paziente: a 44 pazienti (29.9%) è stato assegnato un punteggio ASA I, 73 (49.7%) avevano un ASA pari al grado II, mentre i pazienti con ASA di grado III-IV sono risultati 29 (19.7%).

La quasi totalità dei pazienti è giunta all'attenzione medica con presenza di sintomi all'esordio, in particolare quelli di più frequente riscontro sono stati: ittero [81 pazienti, (55.1%)] seguito da perdita di peso non intenzionale [36, (24.5%)] e dolore addominale [31, (21.1%)].

Complessivamente, 101 pazienti (68.7%) sono stati sottoposti a drenaggio biliare preoperatorio, eseguito mediante ERCP in 65 casi (44.2%) e mediante approccio percutaneo in 36 casi (24.5%).

In accordo con i criteri NCCN 2026, 120 (81.6%) pazienti presentavano una malattia resecabile, 27 (18.4%) malattia borderline resectable.

**TABLE 1.1 CARATTERISTICHE AL BASALE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A RESEZIONE CON INTENTO CURATIVO (N = 147)**

|   |                  |
|---|------------------|
| <b>Età, anni</b>                            | 69.9 (63.4–77.5) |
| <b>Sesso</b>                                |                  |
| Maschi                                      | 82 (55.8%)       |
| <b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>                | 24.5 (23.1–26.9) |
| <b>ASA score</b>                            |                  |
| ASA 1                                       | 44 (29.9%)       |
| ASA 2                                       | 73 (49.7%)       |
| ASA 3–4                                     | 29 (19.7%)       |
| <b>Comorbidità</b>                          |                  |
| Diabete mellito                             | 50 (34%)         |
| Diabete di nuova insorgenza                 | 7 (4.8%)         |
| Malattie cardiovascolari                    | 78 (53.1%)       |
| Malattie polmonari                          | 12 (8.2%)        |
| Creatinina, mg/dL                           | 0.8 (0.6–1)      |
| <b>Manifestazioni cliniche</b>              |                  |
| Ittero                                      | 81 (55.1%)       |
| Perdita di peso                             | 36 (24.5%)       |
| Dolore addominale                           | 31 (21.1%)       |
| Pancreatite                                 | 8 (5.4%)         |
| Steatorrea                                  | 7 (4.8%)         |
| <b>Valutazione preoperatoria del tumore</b> |                  |
| CA 19.9, U/mL                               | 112 (34–500.6)   |
| Dimensioni del tumore all'imaging, cm       | 2.3 (1.8–3)      |
| <b>Resecabilità</b>                         |                  |
| Resectable                                  | 120 (81.6%)      |
| Borderline resectable                       | 27 (18.4%)       |
| <b>Work up diagnostico</b>                  |                  |
| TC  | 143 (97.3%)      |
| RMN   | 49 (33.3%)       |
| EUS   | 116 (78.9%)      |
| <b>Management preoperatorio</b>             |                  |
| Drenaggio biliare                           | 36 (24.5%)       |
| Drenaggio endoscopico                       | 65 (44.2%)       |
| Chemioterapia neoadiuvante                  | 24 (16.3%)       |
| Radioterapia preoperatoria                  | 1 (0.7%)         |
| <b>Tipo di chemioterapia neoadiuvante</b>   |                  |
| FOLFIRINOX                                  | 13 (8.8%)        |
| Gemcitabine + nab-paclitaxel                | 5 (3.4%)         |
| Gemcitabine-based                           | 1 (0.7%)         |
| PAX-G / PAX regimen                         | 3 (2%)           |
| Other                                       | 2 (1.4%)         |

*Abbreviazioni:* ASA, American Society of Anesthesiology; BMI, indice di massa corporea; CA19.9, Carbohydrate antigen 19.9; IQR, range interquantile (25°-75°).

Le caratteristiche peri-operatorie sono riportate nella *tabella 1.2*. 115 interventi sono stati eseguiti con tecnica open, 28 con approccio laparoscopico e 4 robotico; tra questi, 7 casi hanno richiesto una conversione prima di quanto pianificato per la comparsa di complicanze intra-operatorie.

Durante l'intervento è stata effettuata una stima del diametro del dotto pancreatico, che è risultato con una mediana di 4 mm (IQR 3-7). Ci si è soffermati anche sulla valutazione della consistenza della ghiandola pancreatica: complessivamente, in 37 pazienti (25.2%) è stata riconosciuta una ghiandola pancreatica con texture soffice, mentre in 46 pazienti (31.3%) il parenchima pancreatico è stato definito duro.

**TABLE 1.2 CARATTERISTICHE PERIOPERATORIE**

|                                      |               |
|--------------------------------------|---------------|
| <b>Procedura chirurgica</b>          |               |
| Pancreaticoduodenectomia             | 93 (63.3)     |
| Pancreasectomia distale              | 23 (15.6)     |
| Pancreasectomia totale               | 31 (21.1)     |
| <b>Approccio chirurgico</b>          |               |
| Open                                 | 115 (78.2%)   |
| Laparoscopico                        | 28 (19%)      |
| Robotico                             | 4 (2.7%)      |
| Conversione in open                  | 7/32 (21.9%)  |
| <b>Dettagli intraoperatori</b>       |               |
| Diametro del dotto di Wirsung, mm    | 4 (3–7)       |
| Texture pancreatica                  |               |
| Soffice                              | 37 (25.2%)    |
| Dura                                 | 46 (31.3%)    |
| Resezione estesa/multiviscerale      | 8 (5.4%)      |
| Resezione vascolare                  | 12 (8.2%)     |
| Venosa                               | 11 (7.5%)     |
| Arteriosa                            | 1 (0.7%)      |
| Tempo operatorio, min, mediana (IQR) | 360 (300–450) |
| Perdite ematiche, mL                 | 300 (150–500) |
| Trasfusioni intraoperatorie          | 40 (27.2%)    |
| Numero di unità trasfuse             | 0 (0–1)       |

*Abbreviazioni: IQR, range interquantile (25°-75°).*

### 3.7.2 Caratteristiche istologiche

All'analisi istopatologica del pezzo operatorio, il diametro tumorale mediano era pari a 3.0 cm (IQR 2.2–4.0). Nella popolazione in oggetto 20 (13.6%) pazienti sono risultati in

stadio IA, 18 (12.2%) in stadio IB, 3 (2%) in stadio IIA, 55 (37.4%) in stadio III secondo la nuova classificazione AJCC/TNM 8<sup>th</sup> edition.

Il numero di linfonodi asportati per paziente è risultato pari a 28 (IQR:18-38); 107 (72.8%) pazienti presentavano un coinvolgimento linfonodale. L'invasione perineurale è stata riscontrata in 95 (64.6%) pazienti, mentre un'invasione microscopica linfovaskolare in 73 (49.7%). Cinquantuno (34.7%) pazienti presentavano una neoplasia poco differenziata (G3). Si faccia riferimento alla *tabella 1.3*.

**TABLE 1.3 CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE DEL PEZZO OPERATORIO**

| <b>Caratteristiche patologiche</b>       |                  |
|--|------------------|
| Margini di resezione R1, n (%)           | 56 (38.1)        |
| Dimensione del tumore, cm, mediana (IQR) | 3.0 (2.2–4.0)    |
| <b>T stage, n (%)</b>                    |                  |
| T1                                       | 10 (6.8)         |
| T2                                       | 43 (29.3)        |
| T3                                       | 84 (57.1)        |
| T4                                       | 10 (6.8)         |
| <b>N stage, n (%)</b>                    |                  |
| N0                                       | 40 (27.2)        |
| N1–2                                     | 107 (72.8)       |
| Linfonodi asportati, mediana (IQR)       | 28 (18–38)       |
| N ratio, mediana (IQR)                   | 0.26 (0.10–0.47) |
| Linfonodi positivi                       | 2 (0–5)          |
| Linfonodi asportati ≥12                  | 136 (92.5%)      |
| <b>M stage</b>                           |                  |
| M0                                       | 146 (99.3%)      |
| M1                                       | 1 (0.7%)         |
| <b>Staging</b>                           |                  |
| IA                                       | 20 (13.6%)       |
| IB                                       | 18 (12.2%)       |
| IIA                                      | 3 (2%)           |
| IIB                                      | 55 (37.4%)       |
| III                                      | 51 (34.7%)       |
| <b>Grading, n (%)</b>                    |                  |
| G1                                       | 10 (6.8)         |
| G2                                       | 86 (58.5)        |
| G3                                       | 51 (34.7)        |
| Invasione perineurale, n (%)             | 95 (64.6)        |
| Invasione linfovaskolare, n (%)          | 73 (49.7)        |

*Abbreviazioni: IQR, range interquartile (25°-75°).*

### 3.7.3 Outcome post-operatori

Complessivamente 90 pazienti (61.2%) hanno sviluppato almeno una complicanza postoperatoria, di cui 38 (25.9%) maggiori (Clavien-Dindo  $\geq$  III). In particolare, per quanto riguarda le complicanze pancreatico-specifiche, le più frequenti si sono rivelate POPF di grado B/C [22 (15.0%)] e DGE [18 (12.2%)], a seguire leak biliare di grado B/C [9 (6.1%)] e PPH di grado B/C [9 (6.1%)]. 89 pazienti (60.5%) hanno soddisfatto tutti i criteri per il raggiungimento del TO, mentre il FTR risulta del 26.3%. Si rimanda alla *tabella 1.4* per la consultazione dei dati.

**TABLE 1.4 OUTCOMES POST-OPERATORI**

|  |           |
|--|-----------|
| Qualsiasi complicanza post-operatoria, n (%)           | 90 (61.2) |
| Complicanze maggiori (Clavien-Dindo $\geq$ III), n (%) | 38 (25.9) |
| POPF grade B/C, n (%)                                  | 22 (15.0) |
| Bile leak grade B/C, n (%)                             | 9 (6.1)   |
| PPH grade B/C, n (%)                                   | 9 (6.1)   |
| DGE, n (%)   | 18 (12.2) |
| Reintervento, n (%)                                    | 10 (6.8)  |
| Riammissione a 30 giorni, n (%)                        | 20 (13.6) |
| Degenza in ICU, giorni                                 | 1 (0–1)   |
| Degenza in ospedale, giorni, mediana (IQR)             | 12 (9–17) |
| Mortalità a 90 giorni, n (%)                           | 10 (6.3)  |

#### **QUALITY METRICS**

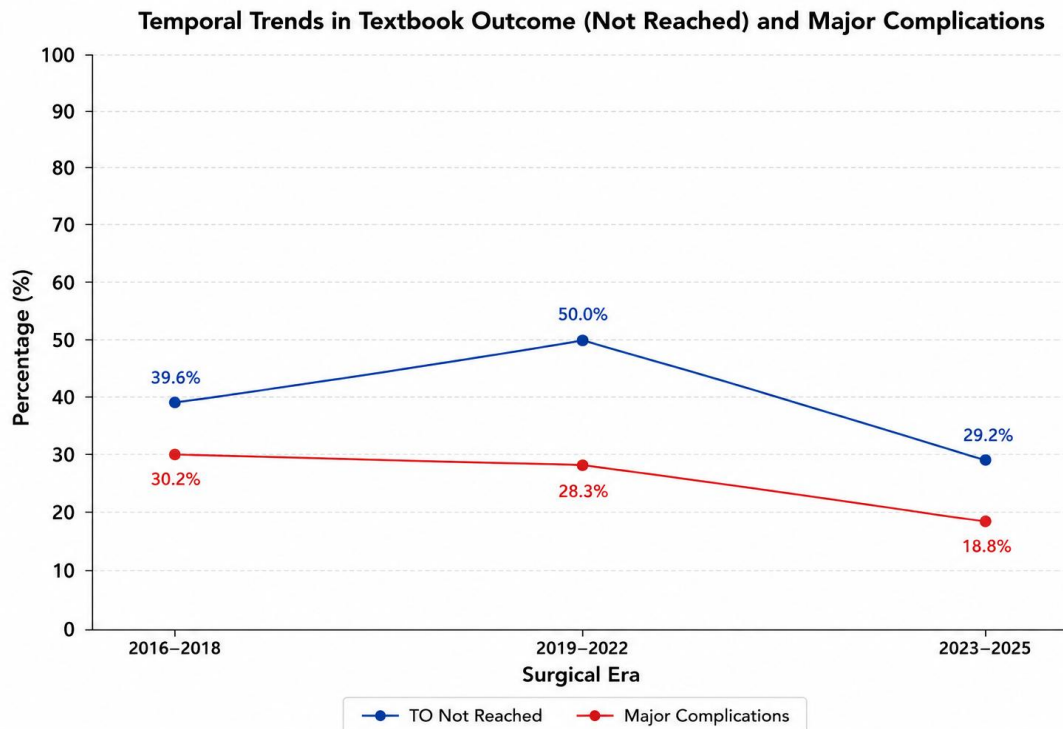
|     |              |
|-----|--------------|
| FTR | 10/38 (26.3) |
| TO  | 89 (60.5)    |

*Abbreviazioni:* DGE, Delayed Gastric Emptying; ICU, Intensive Care Unit; POPF, Post-Operative Pancreatic Fistula; PPH, post-pancreatectomy Haemorrhage FTR, Failure To Rescue; TO, Textbook Outcome

### 3.7.4 Evoluzione temporale degli outcome chirurgici

Per valutare l'evoluzione temporale della qualità chirurgica, la popolazione è stata suddivisa in tre ere consecutive: 2016–2018 (n=53), 2019–2022 (n=46) e 2023–2025 (n=48). Il tasso di raggiungimento del Textbook Outcome è risultato pari al 60,4% nel periodo 2016–2018, al 50,0% nel periodo 2019–2022 e al 70,8% nel periodo 2023–2025. Parallelamente, l'incidenza delle complicanze maggiori è diminuita dal 30.2% al 18.8% nel corso del periodo di studio. Nel complesso, l'era più recente è risultata associata alla

più elevata percentuale di Textbook Outcome e alla più bassa incidenza di complicanze maggiori, suggerendo un miglioramento delle performance chirurgiche e della gestione perioperatoria nel corso del periodo di studio (Figura 2).



*Figura 2*

### 3.7.5 follow-up oncologico e sopravvivenza

Gli outcome oncologici sono riportati nella Tabella 2.1. Complessivamente, 77 pazienti (52.4%) sono stati sottoposti a trattamento chemioterapico adiuvante. Tra questi, il regime più frequentemente utilizzato è risultato la gemcitabina-based chemotherapy, somministrata in 33 pazienti (42.9% dei trattati; 22.4% dell'intera coorte), seguita da FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX in 12 casi (15.6% dei trattati; 8.2% del totale).

Durante il follow-up, 67 pazienti (45.6%) hanno sviluppato una recidiva di malattia. La sopravvivenza libera da recidiva osservata è risultata pari a 13.0 mesi (IQR 4.5–29.5). Il fegato ha rappresentato la sede più frequente di recidiva, essendo coinvolto in 30 pazienti (44.8% delle recidive; 20.4% dell'intera popolazione). Sono state inoltre osservate

recidive multiple in 15 pazienti (22.4% delle recidive), recidive locoregionali in 10 pazienti (14.9%) e recidive peritoneali in 7 pazienti (10.4%).

Al termine del periodo di osservazione, 92 pazienti (62.6%) risultavano deceduti. La principale causa di morte è stata rappresentata dalla progressione oncologica, responsabile di 59 decessi (64.1% dei decessi; 40.1% dell'intera coorte). Dieci pazienti (10.9% dei decessi; 6.8% del totale) sono deceduti per cause direttamente correlate all'intervento chirurgico.

L'analisi di sopravvivenza è riportata nella Tabella 2.2 e nelle Figure 3 e 4. Il follow-up mediano calcolato mediante reverse Kaplan–Meier è risultato pari a 48.6 mesi. La sopravvivenza globale (OS) mediana è stata di 28.3 mesi, con una probabilità di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni pari rispettivamente al 70.2%, 38.0% e 29.1%.

La sopravvivenza libera da recidiva (RFS) mediana è risultata pari a 25.1 mesi, con una probabilità di RFS a 1, 3 e 5 anni pari rispettivamente al 71.1%, 44.1% e 38.8%.

### 3.7.6 Analisi prognostica

Per identificare i principali fattori associati agli outcome oncologici, sono state eseguite analisi di sopravvivenza stratificate in base allo stato dei margini di resezione, allo stato linfonodale e al raggiungimento del Textbook Outcome.

Come mostrato nelle Figure 5-10, i pazienti con resezione R0 hanno presentato una sopravvivenza globale superiore rispetto ai pazienti con resezione R1. Analogamente, l'assenza di metastasi linfonodali (N0) è risultata associata a un significativo vantaggio prognostico sia in termini di sopravvivenza globale sia di sopravvivenza libera da recidiva.

Anche il raggiungimento del Textbook Outcome è risultato associato a migliori risultati oncologici nel lungo termine, suggerendo come un decorso postoperatorio ottimale possa riflettersi favorevolmente sulla prognosi successiva.

L'analisi di regressione di Cox ha identificato la positività linfonodale, la necessità di resezione vascolare e il trattamento neoadiuvante come i principali fattori associati a una

prognosi sfavorevole. In particolare, la presenza di metastasi linfonodali ha rappresentato il determinante prognostico più rilevante sia per la sopravvivenza globale sia per la sopravvivenza libera da recidiva (Figura 3).

**Table 2.1 FOLLOW-UP ONCOLOGICO E OUTCOMES DI SOPRAVVIVENZA**

| <b>Terapia adiuvante</b>               |   |
|--|---|
| Chemioterapia adiuvante, n (%)         | 77 (52.4)                                 |
| No chemioterapia adiuvante, n (%)      | 70 (47.6)                                 |
| <b>Tipo di chemioterapia adiuvante</b> |   |
| FOLFIRINOX / mFOLFIRINOX               | 12 (15.6 dei trattati; 8.2 del totale)    |
| Gemcitabine-based                      | 33 (42.9 dei trattati; 22.4 del totale)   |
| Gemcitabine + nab-paclitaxel           | 6 (7.8 dei trattati; 4.1 del totale)      |
| Gemcitabine + capecitabine             | 3 (3.9 dei trattati; 2.0 del totale)      |
| Capecitabine-based                     | 1 (1.3 dei trattati; 0.7 del totale)      |
| FOLFOX                                 | 2 (2.6 dei trattati; 1.4 del totale)      |
| FOLFOXIRI                              | 1 (1.3 dei trattati; 0.7 del totale)      |
| Irinotecan-based                       | 3 (3.9 dei trattati; 2.0 del totale)      |
| Other specified                        | 1 (1.3 dei trattati; 0.7 del totale)      |
| Unknown / to be checked                | 15 (19.5 dei trattati; 10.2 del totale)   |
| Other oncologic treatment, n (%)       | 7 (4.8)                                   |
| <b>Recidiva</b>                        |   |
| Recidiva, n (%)                        | 67 (45.6)                                 |
| RFS tempo, mesi, medians (IQR)         | 13.0 (4.5–29.5)                           |
| <b>Sito di recidiva</b>                |   |
| Fegato                                 | 30 (44.8 delle recidive; 20.4 del totale) |
| Peritoneo                              | 7 (10.4 delle recidive; 4.8 del totale)   |
| Locale/regionale                       | 10 (14.9 delle recidive; 6.8 del totale)  |
| Linfonodi                              | 1 (1.5 delle recidive; 0.7 del totale)    |
| Polmone/pleura                         | 2 (3.0 delle recidive; 1.4 del totale)    |
| Siti multipli                          | 15 (22.4 delle recidive; 10.2 del totale) |
| Altro                                  | 2 (3.0 delle recidive; 1.4 del totale)    |
| <b>Stato del paziente</b>              |   |
| Decesso durante il follow-up, n (%)    | 92 (62.6)                                 |
| <b>Causa del decesso</b>               |   |
| Cancer-related death                   | 59 (64.1 dei decessi; 40.1 del totale)    |
| Postoperative death                    | 10 (10.9 dei decessi; 6.8 del totale)     |
| Altre cause                            | 22 (23.9 dei decessi; 15.0 del totale)    |
| Sconosciute                            | 1 (1.1 dei decessi; 0.7 del totale)       |

*Abbreviazioni:* RFS, Recurrence Free Survival; IQR, range interquantile (25°-75°).

Figura 3

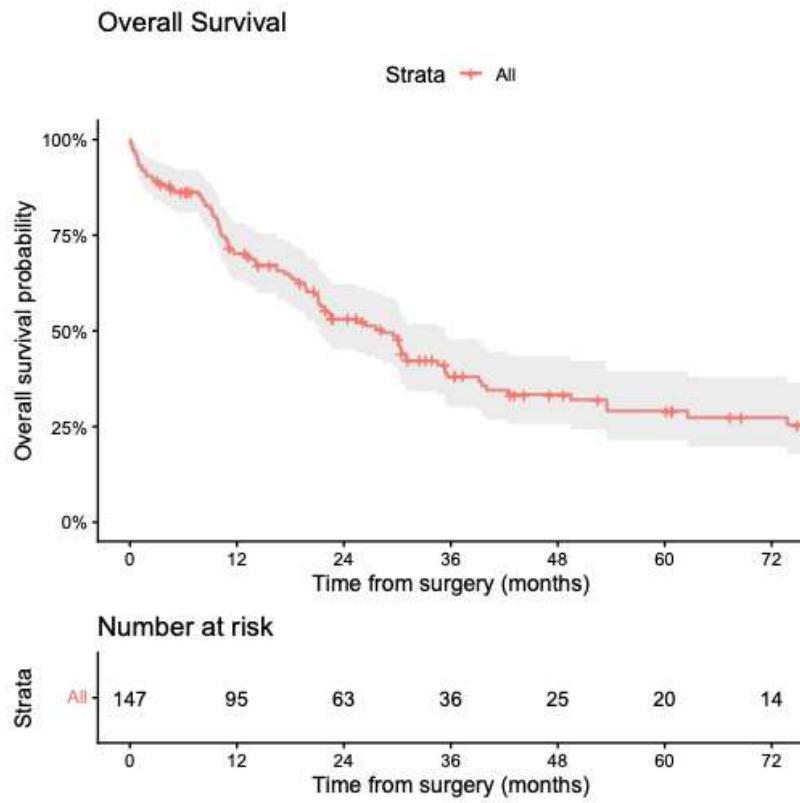
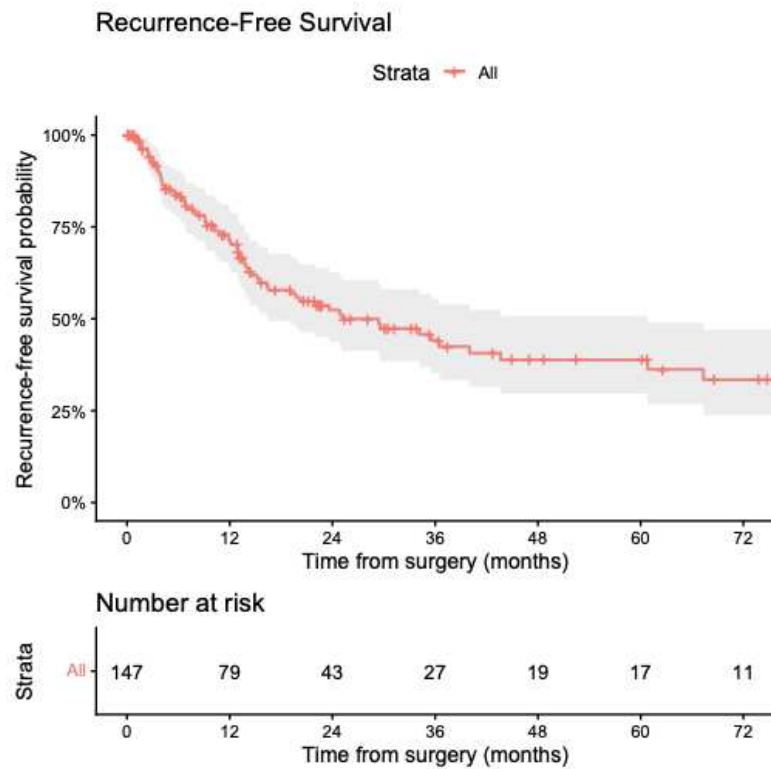


Figura 4



**TABLE 2.2 ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA**

|   |                 |
|---|-----------------|
| Median observed follow-up/survival time, months, median (IQR) | 21.2 (9.3–35.5) |
| Mediana di follow-up, mesi (reverse KM)                       | 48.6            |
| Mediana overall survival, mesi                                | 28.3            |
| Overall survival a 1 anni                                     | 70.2            |
| Overall survival a 3 anni                                     | 38.0            |
| Overall survival a 5 anni                                     | 29.1            |
| OS eventi usati per KM, n                                     | 92/147          |
| Mediana recurrence-free survival, mesi                        | 25.1            |
| Recurrence-free survival a 1 anno                             | 71.1            |
| Recurrence-free survival a 3 anni                             | 44.1            |
| Recurrence-free survival a 5 anni                             | 38.8            |
| RFS eventi usati per KM, n                                    | 67/147          |

*Abbreviazioni:* IQR, range interquartile (25°-75°); KM, Kaplan-meyer; OS, overall survival; RFS, recurrence free survival.

Figura 5

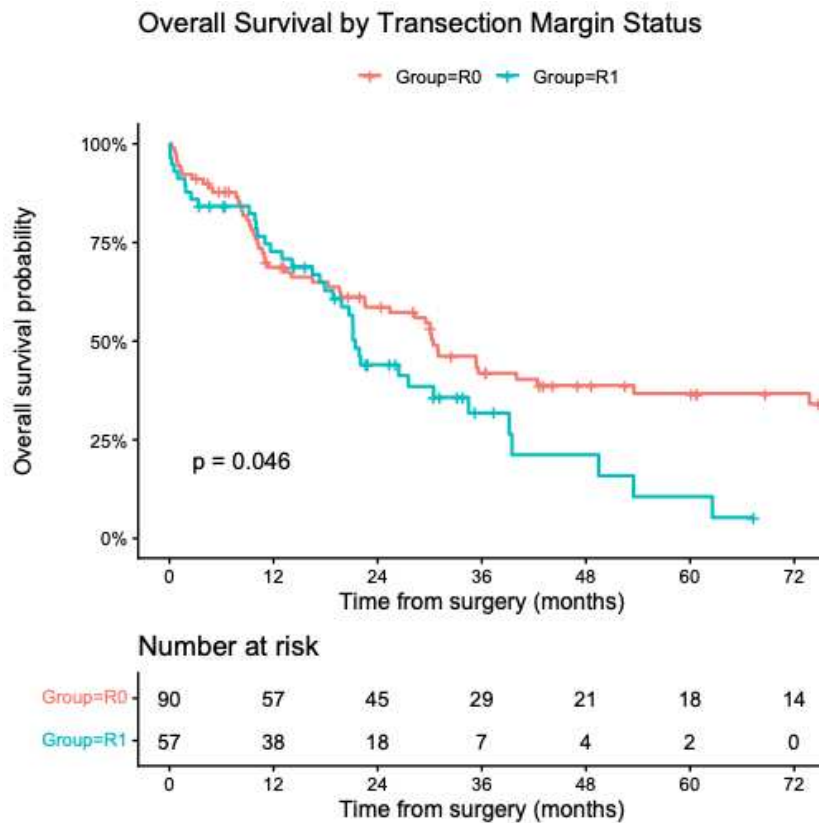


Figura 6

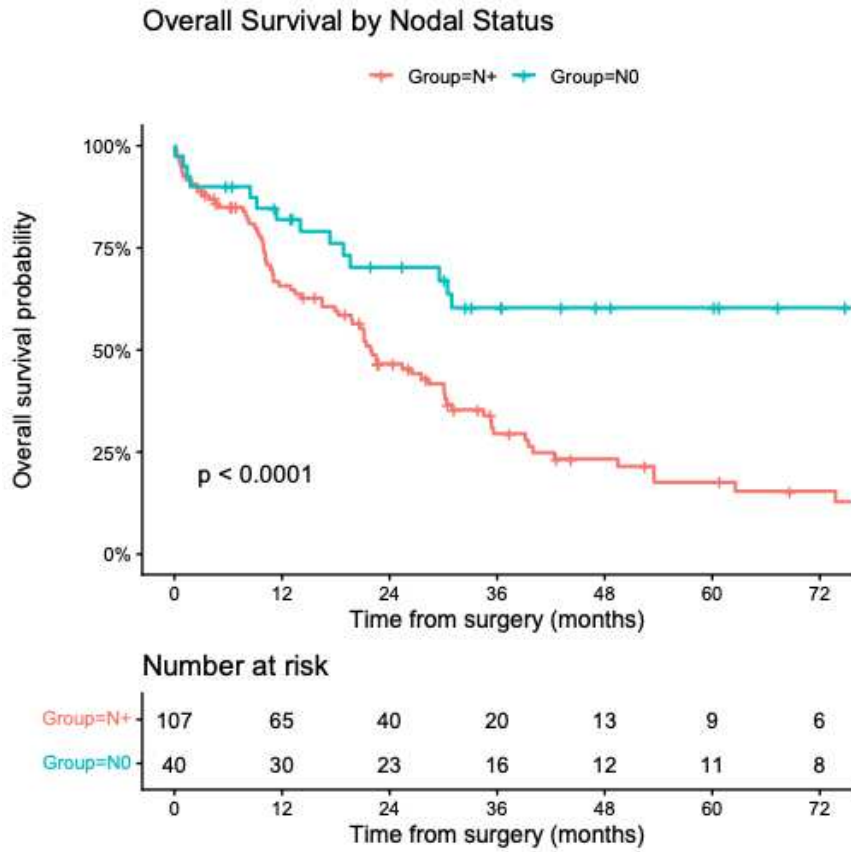


Figura 7

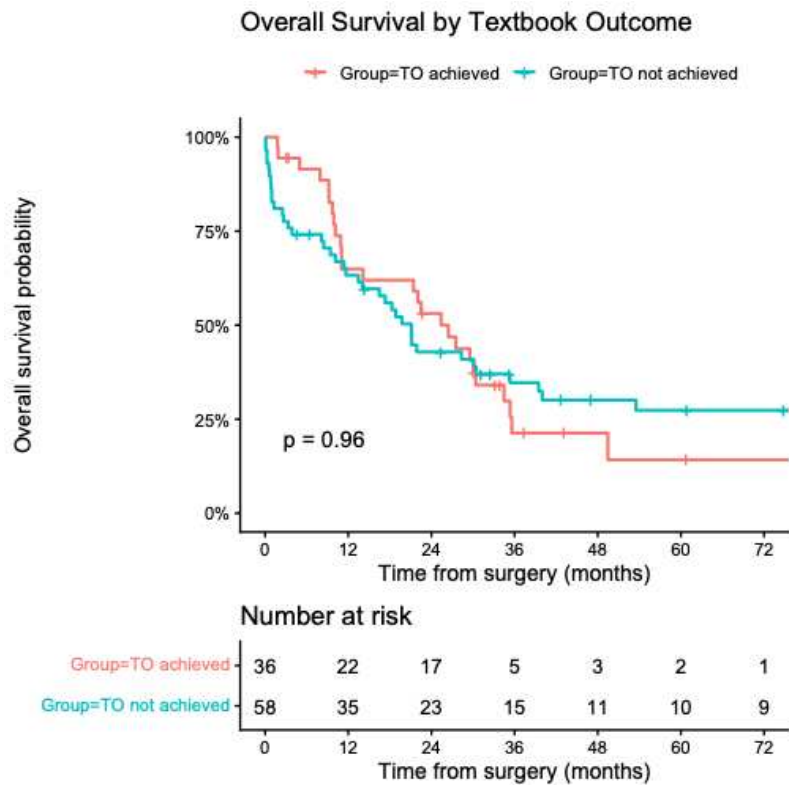


Figura 8

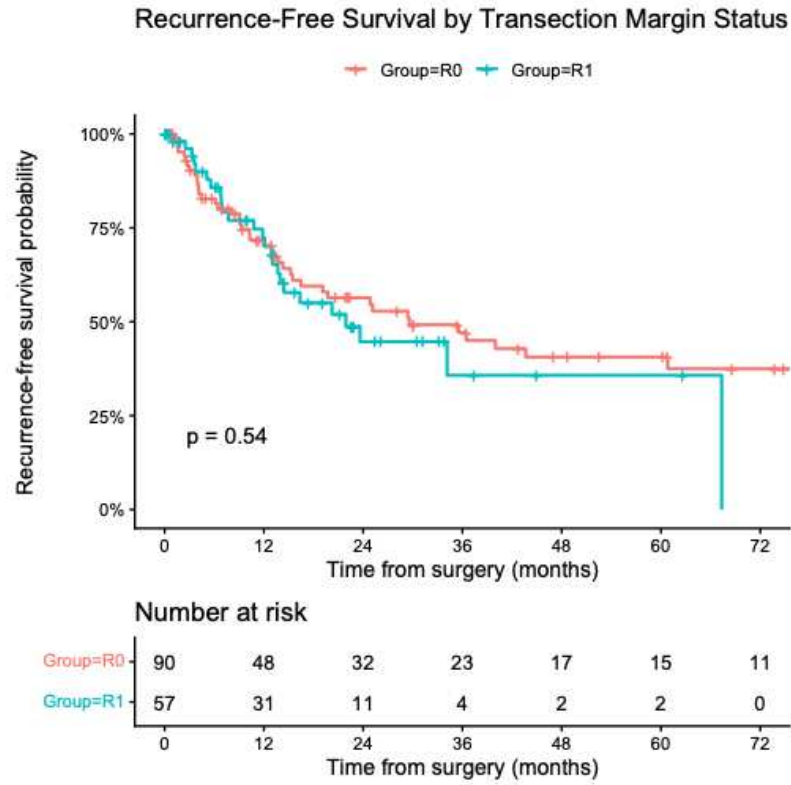


Figura 9

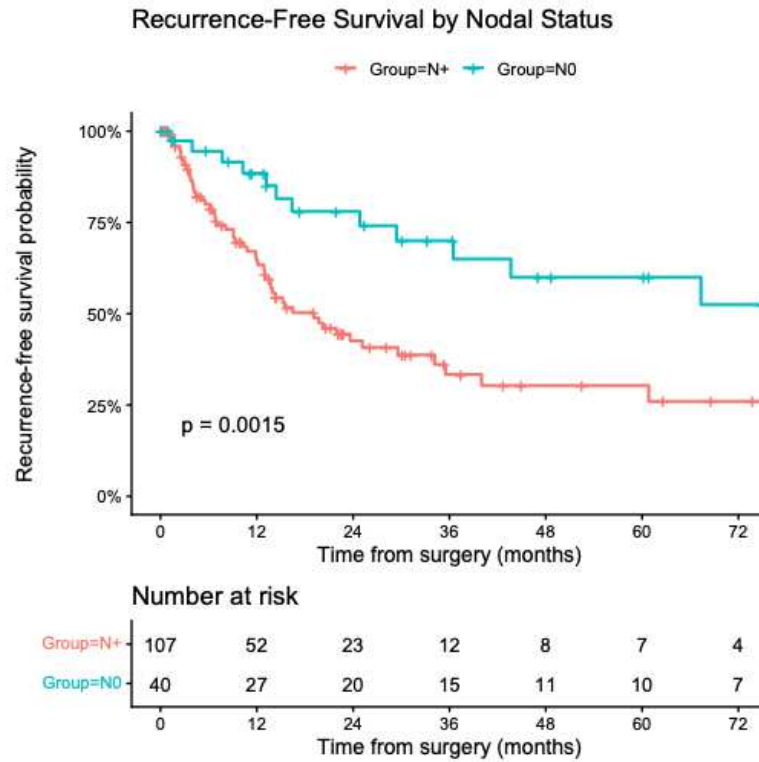


Figura 10

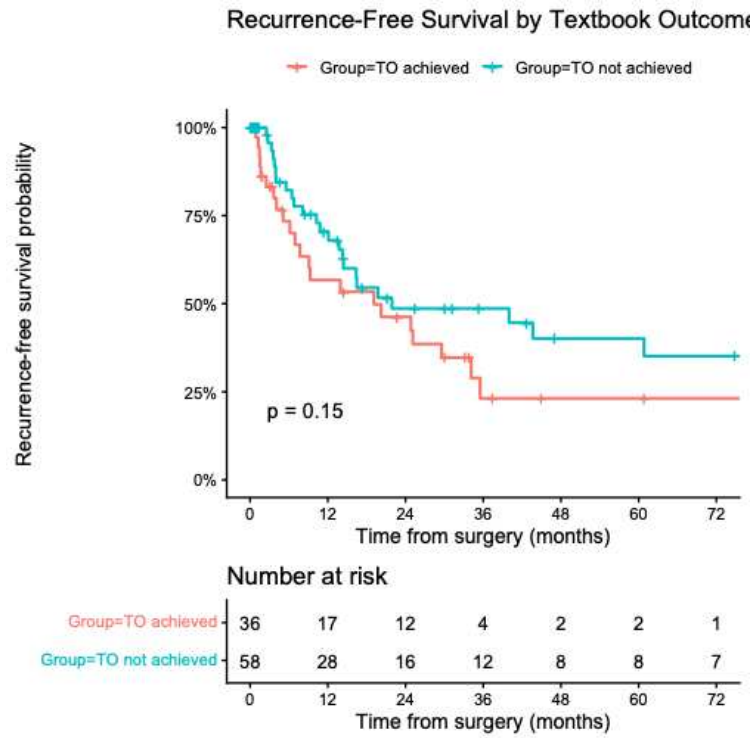


Figura 11

| Variable                  | N               | Hazard ratio      | p      |
|---------------------------|-----------------|-------------------|--------|
| <b>Age</b>                | 93              | 1.02 (0.99, 1.05) | 0.13   |
| <b>ASA_high</b>           | ASA I-II        | Reference         |        |
|                           | ASA ≥3          | 1.44 (0.62, 3.31) | 0.40   |
| <b>Neoadjuvant</b>        | No              | Reference         |        |
|                           | Yes             | 2.29 (1.08, 4.84) | 0.03   |
| <b>Vascular_resection</b> | No              | Reference         |        |
|                           | Yes             | 2.98 (1.01, 8.85) | 0.05   |
| <b>R_status</b>           | R0              | Reference         |        |
|                           | R1              | 1.10 (0.62, 1.97) | 0.74   |
| <b>N_status</b>           | N0              | Reference         |        |
|                           | N+              | 3.48 (1.71, 7.08) | <0.001 |
| <b>G3</b>                 | G1-G2           | Reference         |        |
|                           | G3              | 1.60 (0.90, 2.83) | 0.11   |
| <b>LVI</b>                | Absent          | Reference         |        |
|                           | Present         | 1.06 (0.58, 1.95) | 0.84   |
| <b>TO</b>                 | TO not achieved | Reference         |        |
|                           | TO achieved     | 0.95 (0.51, 1.78) | 0.87   |

### 3.8 Discussione

I risultati del presente studio mostrano come gli outcome della chirurgia pancreaticata nel nostro centro siano complessivamente in linea con quelli riportati dalla letteratura contemporanea. Dall'analisi della nostra esperienza si evidenzia un trend di miglioramento e si conferma l'importanza di integrare la valutazione degli indicatori di qualità perioperatoria con quella degli outcome oncologici a lungo termine.

Nonostante i significativi progressi nelle tecniche chirurgiche e nella gestione perioperatoria abbiano determinato una progressiva riduzione della mortalità postoperatoria, oggi inferiore al 4% nei centri ad alto volume [96], [97], [107], la morbilità associata alle resezioni pancreatiche rimane elevata, con tassi di complicanze riportati tra il 30 e il 60% [105]. Nel presente studio, il tasso di mortalità è risultato pari al 6,1%, mentre l'incidenza complessiva di complicanze ha raggiunto il 61,2%, dati comparabili a quelli descritti nelle principali casistiche contemporanee.

La persistente discrepanza tra la riduzione della mortalità e l'elevata morbilità osservata dopo chirurgia pancreaticata riflette la peculiare complessità biologica e tecnica di questi interventi. Da un lato, la centralizzazione nei centri ad alto volume, il miglioramento delle strategie di monitoraggio e il trattamento delle complicanze hanno consentito di ridurre significativamente il rischio di morte post-operatoria. Dall'altro, la necessità di eseguire resezioni estese e ricostruzioni digestive complesse, spesso in pazienti anziani e gravati da multiple comorbidità, continua a determinare un'elevata incidenza di eventi avversi post-operatori. In questo contesto, il miglioramento della capacità di riconoscere e trattare precocemente le complicanze ha probabilmente contribuito più alla riduzione della mortalità che alla diminuzione della loro incidenza assoluta.

Analizzando più nel dettaglio il profilo di morbilità osservato, le complicanze più frequentemente riscontrate sono state la fistola pancreaticata postoperatoria (POPF) (15%), il delayed gastric emptying (DGE) (12,2%), e l'emorragia post-pancreatectomia (PPH) (6,1%), incidenze complessivamente sovrapponibili a quelle riportate in letteratura.

La POPF clinicamente rilevante rappresenta infatti una delle complicanze più importanti dopo chirurgia pancreaticata, con un'incidenza generalmente compresa tra il 10% e il 20% nei centri ad alto volume secondo la classificazione dell'International Study Group of

Pancreatic Surgery (ISGPS) [146]. La sua frequenza è strettamente correlata alle caratteristiche del pancreas residuo, in particolare alla presenza di un parenchima soffice e di un dotto pancreatico di piccolo calibro, fattori che aumentano il rischio di deiscenza anastomotica. Nonostante le numerose modifiche tecniche proposte nel tempo, la prevenzione della POPF continua pertanto a rappresentare una delle principali sfide della disciplina.

Analogamente, il DGE, riportato con un'incidenza compresa tra il 10% e il 30% dopo pancreaticoduodenectomia, con valori medi di circa 11–14% nelle più recenti meta-analisi, appare frequentemente associato alla presenza di POPF e raccolte intra-addominali, configurandosi spesso come una manifestazione secondaria di un decorso post-operatorio complicato [147].

Infine, la PPH, pur essendo a meno frequente (3-8%) rappresenta una delle complicanze più severe ed è spesso correlata alla presenza di fistole pancreatiche e processi infettivi che determinano erosione vascolare e formazione di pseudoaneurismi [120].

Nel loro insieme, questi dati suggeriscono come molte delle principali complicanze della chirurgia pancreatica non rappresentino eventi indipendenti, bensì manifestazioni di una medesima cascata fisiopatologica innescata dall'insufficiente guarigione anastomotica e dalla conseguente esposizione dei tessuti agli enzimi pancreatici.

Sebbene tali complicanze continuino a rappresentare il principale limite della chirurgia pancreatica, la loro incidenza e il loro impatto clinico non sono necessariamente statici nel tempo, ma possono risentire dell'evoluzione dell'esperienza del centro e dell'organizzazione assistenziale. L'analisi stratificata per epoche chirurgiche (Figura 2) ha consentito di valutare l'evoluzione temporale degli outcome e suggerisce un progressivo miglioramento delle performance nel periodo più recente. Sebbene la quota di pazienti che non hanno raggiunto il Textbook Outcome abbia registrato un incremento transitorio nel periodo 2019–2022, da ricondurre all'impatto della pandemia e ai primi interventi con resezione vascolare, essa si è successivamente ridotta al 29,2% nel triennio 2023–2025. Parallelamente, il tasso di complicanze maggiori ha mostrato una costante diminuzione nel tempo, passando dal 30,2% al 18,8%.

La suddivisione del periodo di studio ha consentito di valutare l'evoluzione temporale degli outcome in relazione ai cambiamenti organizzativi e assistenziali intervenuti nel

corso degli anni. In particolare, tale approccio ha permesso di analizzare l'impatto di due fattori verosimilmente determinanti nel miglioramento osservato: il progressivo consolidamento dell'esperienza chirurgica del centro e l'implementazione di un percorso multidisciplinare dedicato alla patologia pancreaticata.

Da un lato, il miglioramento degli outcome può essere interpretato alla luce della nota learning curve associata alla chirurgia pancreaticata. Numerose evidenze hanno dimostrato come il raggiungimento di risultati ottimali richieda un elevato volume di attività e un periodo prolungato di acquisizione dell'esperienza, non soltanto da parte del singolo chirurgo ma dell'intera equipe coinvolta nel percorso assistenziale.

Dall'altro lato, l'introduzione e il progressivo sviluppo di un team multidisciplinare dedicato alla patologia pancreaticata, assente nelle fasi iniziali dell'esperienza del centro ha contribuito al miglioramento osservato. La gestione multidisciplinare consente infatti un approccio integrato che coinvolge chirurghi, oncologi, gastroenterologi, radiologi, anatomopatologi, anestesisti e radiologi interventisti, favorendo una più accurata selezione dei pazienti candidati all'intervento, una migliore pianificazione terapeutica e una gestione più tempestiva delle eventuali complicanze.

È inoltre plausibile che l'effetto combinato della crescente esperienza chirurgica e della strutturazione del percorso multidisciplinare abbia determinato benefici che vanno oltre il solo atto operatorio. Il miglioramento osservato potrebbe infatti riflettere una più efficace gestione dell'intero percorso perioperatorio, comprendente la fase diagnostica, la preparazione preoperatoria, il monitoraggio postoperatorio e il trattamento precoce delle complicanze.

Se da un lato l'analisi per epoche suggerisce un miglioramento progressivo degli outcome globali, dall'altro risulta fondamentale comprendere come il centro abbia gestito i pazienti che hanno sviluppato complicanze maggiori. Di particolare interesse risulta quindi l'analisi del FTR, che nel presente studio è risultato pari al 26,3%, valore lievemente superiore rispetto a quanto riportato nelle principali casistiche disponibili in letteratura. Tuttavia, tale dato deve essere interpretato alla luce di diversi fattori potenzialmente confondenti.

Tra questi, la tipologia di resezione pancreaticata rappresenta un importante determinante degli outcome postoperatori. La pancreaticoduodenectomia, che nel nostro studio

rappresenta il 63,3% degli interventi svolti, è associata a una maggiore complessità tecnica e alla necessità di fase ricostruttiva mediante anastomosi multiple, risultando pertanto gravata da un'incidenza più elevata di complicanze rispetto alla pancreasectomia distale e totale. Questa differenza si riflette anche sui tassi di FTR, che in letteratura risultano significativamente superiori dopo PD rispetto alla DP (21,9% vs 10%) [128].

Un ulteriore elemento da considerare nell'interpretazione del tasso di FTR osservato è rappresentato dal case-mix della popolazione trattata. Diversi studi hanno dimostrato come il rischio di FTR sia influenzato anche da caratteristiche intrinseche dei pazienti: età avanzata, elevato ASA score, fragilità clinica e presenza di comorbidità significative sono stati identificati come predittori indipendenti di FTR dopo chirurgia pancreaticca [129]. Pertanto, in centri che fungono da riferimento per la chirurgia pancreaticca e che, di conseguenza, dispongono di limitati margini di selezione preoperatoria della casistica, il valore di FTR potrebbe risultare influenzato dalla maggiore complessità clinica della popolazione assistita [130].

Nell'interpretazione dei risultati, inoltre, è opportuno considerare che la maggior parte delle complicanze viene classificata come Clavien-Dindo IIIa e una significativa quota di queste è rappresentata da raccolte postoperatorie trattate mediante drenaggio radiologico percutaneo dopo la rimozione precoce dei drenaggi chirurgici, secondo il protocollo adottato nel nostro centro. Sebbene tali eventi rientrino formalmente tra le complicanze maggiori, essi sono generalmente associati a una limitata compromissione clinica e a un basso rischio di mortalità. Questo aspetto potrebbe aver contribuito ad aumentare il numero complessivo di complicanze maggiori osservate nella nostra casistica senza tradursi in un proporzionale incremento della mortalità postoperatoria.

Sebbene il TO e il FTR forniscano una valutazione estremamente utile della qualità delle cure nel periodo perioperatorio, essi descrivono soltanto una parte del percorso terapeutico dei pazienti affetti da neoplasia pancreaticca. La valutazione complessiva dei risultati di un centro richiede infatti anche l'analisi degli outcome oncologici a lungo termine. A tal proposito, l'analisi della sopravvivenza ha confermato l'importanza di alcuni consolidati fattori prognostici istopatologici (figure 5-10). In particolare, i pazienti sottoposti a resezione R0 hanno mostrato una sopravvivenza globale significativamente migliore rispetto ai pazienti con resezione R1 ( $p = 0,046$ ), confermando il valore della

radicalità chirurgica nel trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico. Tuttavia, tale vantaggio non si è tradotto in un miglioramento della recurrence-free survival ( $p = 0,54$ ), suggerendo che il controllo locale della malattia non sia necessariamente associato a una riduzione del rischio di recidiva.

Al contrario, lo stato linfonodale ha mostrato un impatto prognostico più marcato. I pazienti N0 hanno infatti presentato una sopravvivenza globale significativamente superiore rispetto ai pazienti N+ ( $p < 0,0001$ ), con una separazione precoce e persistente delle curve di Kaplan-Meier durante il follow-up. Analogamente, l'assenza di coinvolgimento linfonodale si è associata a una migliore recurrence-free survival ( $p = 0,0015$ ).

Questi risultati appaiono in linea con il concetto, sempre più consolidato in letteratura, secondo cui *tumor biology outweighs surgical radicality*. Sebbene il raggiungimento di margini di resezione negativi rimanga un obiettivo fondamentale della chirurgia oncologica pancreatico, la prognosi a lungo termine sembra essere influenzata in misura ancora maggiore dalle caratteristiche biologiche della neoplasia.

Tra queste, il coinvolgimento linfonodale rappresenta uno dei principali indicatori di aggressività tumorale e di potenziale diffusione sistemica della malattia, risultando spesso più strettamente correlato agli outcome oncologici rispetto al solo stato dei margini di resezione. Tale interpretazione è ulteriormente supportata dall'evidenza che altri marcatori della biologia tumorale, quali il grado di differenziazione, i livelli preoperatori di CA 19-9, la risposta ai trattamenti neoadiuvanti e la presenza di invasione linfovaskolare o perineurale, esercitano un ruolo determinante nella definizione della prognosi dei pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico [72], [148].

Il presente studio presenta diversi elementi di rilievo nel contesto della chirurgia pancreatico. La lunga esperienza monocentrica ha consentito la raccolta di dati omogenei e sistematici, la dimensione del centro conferisce una potenziale maggiore rappresentatività rispetto al contesto nazionale ed infine l'analisi stratificata per epoche permette di analizzare gli outcomes con una prospettiva dinamica.

### 3.9 Limiti dello studio

I principali limiti del nostro studio risiedono nella sua natura retrospettiva e nella ridotta dimensione campionaria. Riguardo le dimensioni del campione, va ricordato che, non tutti i pazienti che ricevono una diagnosi di neoplasia pancreaticata hanno una malattia resecabile e, tra le altre cose, questo studio non è stato condotto con una prospettiva intention to treat. Infatti, solo i pazienti sottoposti a resezione pancreaticata sono stati presi in considerazione per l'analisi, mentre ne sono rimasti esclusi tutti quelli che, dopo valutazione specialistica presso il nostro centro, sono stati ritenuti non candidabili a trattamento chirurgico.

### 3.10 Conclusioni

In conclusione, i risultati del presente studio mostrano come gli outcome della chirurgia pancreaticata nel nostro centro siano complessivamente sovrapponibili a quelli riportati nelle principali casistiche contemporanee, nonostante la persistente complessità di questa disciplina e l'elevata morbilità che la caratterizza. L'analisi temporale ha inoltre evidenziato un progressivo miglioramento delle performance assistenziali, suggerendo una crescente ottimizzazione dei percorsi perioperatori e della gestione delle complicanze. Sebbene indicatori quali Textbook Outcome e Failure-to-Rescue rappresentino strumenti fondamentali per la valutazione della qualità delle cure e per il benchmarking tra istituzioni, la prognosi a lungo termine continua a essere fortemente influenzata dalle caratteristiche biologiche della neoplasia. In quest'ottica, un approccio integrato che combini indicatori di qualità perioperatoria e outcome oncologici appare essenziale per una valutazione completa delle performance dei centri di chirurgia pancreaticata e per l'identificazione di ulteriori strategie di miglioramento.

## **Capitolo 4 – Indice delle abbreviazioni**

ACS American College of Surgeons

ADL Activities of Daily Living

AICEP Associazione Italiana Chirurgia Epato-Bilio-Pancreatica

AISP Associazione Italiana Studio Pancreas

AJCC American Joint Committee of Cancer

ALT Alanina aminotrasferasi

ASR Age Standardized Rate

AST Aspartato aminotransferasi

BPCO Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Ca19-9 Carbohydrate Antigen 19-9

CAP College of American Pathologists

CCI Charlson Comorbidity Index

CGA Comprehensive geriatric assessment

CHA Common Hepatic Artery, arteria epatica comune

CSHA Canadian Study of Health and Aging

DCEUS Double Contrast Enhancement Ultrasound, ecografia con doppio contrasto

DFS Disease Free Survival

DGE Delayed Gastric Emptying, ritardato svuotamento gastrico

dMMR Deficit del Mismatch Repair

DPCA Dutch Pancreatic Cancer Audit

DPCG Dutch Pancreatic Cancer Group

DWI Diffusion Weighted Imaging, sequenze pesate in diffusione

ECOG Eastern Cooperative Cancer Group

EMA European Medicines Agency

E-MIPS European Minimally Invasive Pancreatic Surgery

ERCP colangiopancreatografia retrograda endoscopica

FDG 18-Fluoro-2-Desossiglucosio

FI Frailty index

FNA Fine Needle Aspiration

FNB Fine Needle Biopsy  
FSE fat-suppressed fast spin-echo  
GPO Giornata post-operatoria  
GRE Gradient Echo  
HBOC Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome  
HPB Hepatopancreatic and Biliary  
IAP International Association of Pancreatology, associazione internazionale di pancreatologia  
IGoMIPS Italian Group of Minimally Invasive Pancreatic Surgery  
IOPN neoplasia oncocitica papillare intraduttale  
IPMN neoplasia mucinosa papillare intraduttale  
IQR Range Interquartile  
ISGPS International Study Group Pancreatic Surgery  
ITPN neoplasia tubulopapillare intraduttale  
KPS Karnofsky Performance Status  
MCN neoplasia mucinosa cistica  
mFI Modified Frailty Index  
MIPS Minimally Invasive Pancreatic Surgery, chirurgia pancreatica mini-invasiva  
MRCP Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography  
MSI Microsatellite Instability, instabilità microsatellitare  
NCCN National Comprehensive Cancer Network  
NCI National Cancer Institute  
NET Tumore Neuroendocrino  
NSQIP Nation Surgery Quality Improvement Program  
OMS Organizzazione Mondiale della Sanità  
OS Overall Survival  
PanIN neoplasia intraepiteliale pancreatica  
PD Pancreaticoduodenectomy  
PDAC pancreatic ductal adenocarcinoma  
PFS Progression Free Survival, progressione libera da malattia  
POBF Post-Operative Biliary Fistula, fistola biliare post-operatoria

POPF Post-Operative Pancreatic Fistula, fistola pancreatica post-operatoria  
PPH Post-Pancreatectomy haemorrhage, emorragia post-pancreasectomia  
PP-PD Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy, Pancreaticoduodenectomia con  
conservazione del piloro  
PS Performance status  
PV Portal Vein, vena porta  
RM Risonanza magnetica  
SCN Neoplasia Squamocellulare  
SEER Surveillance Epidemiology and End Results  
SICE Società Italia Chirurgia Endoscopica  
SIGG Società italiana di Geriatria e Gerontologia  
SMA Superior Mesenteric Artery, Arteria mesenterica superiore  
SMV Superior Mesenteric Vein, Vena mesenterica superiore  
SNG Sondino Naso-Gastrico  
SPD Splenopancreasectomia distale  
SSFGE Single-shot fast spin-echo  
SUV Standardized Uptake Volume  
TC Tomografia computerizzata  
TIA Attacco Ischemico Transitorio  
TO Textbook Outcome  
VBP Via Biliare Principale  
VMD Valutazione Multidimensionale

## Capitolo 5 – Bibliografia

- [1] J. D. Mizrahi, R. Surana, J. W. Valle, and R. T. Shroff, ‘Pancreatic cancer’, *The Lancet*, vol. 395, no. 10242, pp. 2008–2020, Jun. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
- [2] G. Peduzzi *et al.*, ‘The exposome and pancreatic cancer, lifestyle and environmental risk factors for PDAC’, *Semin. Cancer Biol.*, vol. 113, pp. 100–129, Aug. 2025, doi: 10.1016/j.semcancer.2025.05.004.
- [3] F. Bray *et al.*, ‘Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries’, *CA Cancer J. Clin.*, vol. 74, no. 3, pp. 229–263, May 2024, doi: 10.3322/caac.21834.
- [4] J. Yu, X. Yang, W. He, and W. Ye, ‘Burden of pancreatic cancer along with attributable risk factors in Europe between 1990 and 2019, and projections until 2039’, *Int. J. Cancer*, vol. 149, no. 5, pp. 993–1001, Sep. 2021, doi: 10.1002/ijc.33617.
- [5] A. Pourshams *et al.*, ‘The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017’, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 4, no. 12, pp. 934–947, Dec. 2019, doi: 10.1016/S2468-1253(19)30347-4.
- [6] T. Conroy *et al.*, ‘Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up’, *Annals of Oncology*, vol. 34, no. 11, pp. 987–1002, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.009.
- [7] M. Pericleous and S. A. Khan, ‘Epidemiology of HPB malignancy in the elderly’, *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 47, no. 3, pp. 503–513, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.ejso.2020.03.222.
- [8] Q.-W. Ben, J. Liu, Y.-W. Sun, L.-F. Wang, D.-W. Zou, and Y.-Z. Yuan, ‘Cigarette Smoking and Mortality in Patients with Pancreatic Cancer’, *Pancreas*, vol. 48, no. 8, pp. 985–995, Sep. 2019, doi: 10.1097/MPA.0000000000001383.
- [9] M. Korc, C. Y. Jeon, M. Edderkaoui, S. J. Pandol, and M. S. Petrov, ‘Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer’, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 31, no. 5, pp. 529–536, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.001.

- [10] D. S. Michaud, E. Giovannucci, W. C. Willett, G. A. Colditz, M. J. Stampfer, and C. S. Fuchs, 'Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer.', *JAMA*, vol. 286, no. 8, pp. 921–9, doi: 10.1001/jama.286.8.921.
- [11] P. Batabyal, S. Vander Hoorn, C. Christophi, and M. Nikfarjam, 'Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies.', *Ann Surg Oncol*, vol. 21, no. 7, pp. 2453–62, Jul. 2014, doi: 10.1245/s10434-014-3625-6.
- [12] R. Z. Stolzenberg-Solomon et al., 'Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers.', *JAMA*, vol. 294, no. 22, pp. 2872–8, Dec. 2005, doi: 10.1001/jama.294.22.2872.
- [13] A. Roy, J. Sahoo, S. Kamalanathan, D. Naik, P. Mohan, and R. Kalayarasan, 'Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic.', *World J Gastroenterol*, vol. 27, no. 30, pp. 4939–4962, Aug. 2021, doi: 10.3748/wjg.v27.i30.4939.
- [14] A. B. Lowenfels et al., 'Pancreatitis and the Risk of Pancreatic Cancer', *New England Journal of Medicine*, vol. 328, no. 20, pp. 1433–1437, May 1993, doi: 10.1056/NEJM199305203282001.
- [15] R. H. Hruban, G. M. Petersen, P. K. Ha, and S. E. Kern, 'Genetics of pancreatic cancer. From genes to families.', *Surg Oncol Clin N Am*, vol. 7, no. 1, pp. 1–23, Jan. 1998.
- [16] J. Iqbal et al., 'The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers', *Br J Cancer*, vol. 107, no. 12, pp. 2005–2009, Dec. 2012, doi: 10.1038/bjc.2012.483.
- [17] F. Kastrinos, 'Risk of Pancreatic Cancer in Families with Lynch Syndrome', *JAMA*, vol. 302, no. 16, p. 1790, Oct. 2009, doi: 10.1001/jama.2009.1529.
- [18] F. M. Giardiello et al., 'Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome', *Gastroenterology*, vol. 119, no. 6, pp. 1447–1453, Dec. 2000, doi: 10.1053/gast.2000.20228.
- [19] B. M. Wolpin et al., 'ABO blood group and the risk of pancreatic cancer.', *J Natl Cancer Inst*, vol. 101, no. 6, pp. 424–31, Mar. 2009, doi: 10.1093/jnci/djp020.

- [20] A. Yamada, Y. Komaki, F. Komaki, D. Micic, S. Zullo, and A. Sakuraba, 'Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis.', *Lancet Oncol*, vol. 19, no. 6, pp. 758–767, Jun. 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30188-8.
- [21] P. Rawla, T. Sunkara, and V. Gaduputi, 'Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors.', *World J Oncol*, vol. 10, no. 1, pp. 10–27, Feb. 2019, doi: 10.14740/wjon1166.
- [22] M. Porta et al., 'Exocrine pancreatic cancer: Symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage', *Clinical and Translational Oncology*, vol. 7, no. 5, pp. 189–197, Jun. 2005, doi: 10.1007/BF02712816.
- [23] K. Fearon et al., 'Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus', *Lancet Oncol*, vol. 12, no. 5, pp. 489–495, May 2011, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
- [24] J. Bachmann, M. Heiligensetzer, H. Krakowski-Roosen, M. W. Büchler, H. Friess, and M. E. Martignoni, 'Cachexia Worsens Prognosis in Patients with Resectable Pancreatic Cancer', *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 12, no. 7, pp. 1193–1201, Jul. 2008, doi: 10.1007/s11605-008-0505-z.
- [25] A. A. Khorana and R. L. Fine, 'Pancreatic cancer and thromboembolic disease.', *Lancet Oncol*, vol. 5, no. 11, pp. 655–63, Nov. 2004, doi: 10.1016/S1470-2045(04)01606-7
- [26] United States National Cancer Institute, 'Pancreatic cancer: statistics'. Accessed: May 25, 2026. [Online]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
- [27] R. Lamerz, 'Role of tumour markers, cytogenetics.', *Ann Oncol*, vol. 10 Suppl 4, pp. 145–9, 1999.
- [28] U. K. Ballehaninna and R. S. Chamberlain, 'The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence-based appraisal.', *J Gastrointest Oncol*, vol. 3, no. 2, pp. 105–19, Jun. 2012, doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021.

- [29] L. Ge et al., ‘Comparing the diagnostic accuracy of five common tumour biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: a protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy’, *BMJ Open*, vol. 7, no. 12, p. e018175, Dec. 2017, doi: 10.1136/bmjopen-2017-018175.
- [30] Q. Gao et al., ‘Unintrusive multi-cancer detection by circulating cell-free DNA methylation sequencing (THUNDER): development and independent validation studies’, *Annals of Oncology*, vol. 34, no. 5, pp. 486–495, May 2023, doi: 10.1016/j.annonc.2023.02.010.
- [31] J. D. Cohen et al., ‘Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test’, *Science (1979)*, vol. 359, no. 6378, pp. 926–930, Feb. 2018, doi: 10.1126/science.aar3247.
- [32] L. Zhang, S. Sanagapalli, and A. Stoita, ‘Challenges in diagnosis of pancreatic cancer.’, *World J Gastroenterol*, vol. 24, no. 19, pp. 2047–2060, May 2018, doi: 10.3748/wjg.v24.i19.2047.
- [33] L. Marti-Bonmati et al., ‘Pancreatic cancer, radiomics and artificial intelligence.’, *Br J Radiol*, vol. 95, no. 1137, p. 20220072, Sep. 2022, doi: 10.1259/bjr.20220072.
- [34] C. de la Pinta, ‘Radiomics in pancreatic cancer for oncologist: Present and future’, *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, vol. 21, no. 4, pp. 356–361, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.hbpd.2021.12.006.
- [35] E. S. Lee and J. M. Lee, ‘Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review.’, *World J Gastroenterol*, vol. 20, no. 24, pp. 7864–77, Jun. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7864.
- [36] R. Ashida et al., ‘The Role of Transabdominal Ultrasound in the Diagnosis of Early-Stage Pancreatic Cancer: Review and Single-Center Experience.’, *Diagnostics (Basel)*, vol. 9, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.3390/diagnostics9010002.
- [37] W. Zhu, G. Mai, X. Zhou, and B. Song, ‘Double contrast-enhanced ultrasound improves the detection and localization of occult lesions in the pancreatic tail: a initial experience report.’, *Abdom Radiol (NY)*, vol. 44, no. 2, pp. 559–567, Feb. 2019, doi: 10.1007/s00261-018-1746-2.

- [38] K. Y. Elbanna, H.-J. Jang, and T. K. Kim, 'Imaging diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a comprehensive review.', *Insights Imaging*, vol. 11, no. 1, p. 58, Apr. 2020, doi: 10.1186/s13244-020-00861-y.
- [39] National Comprehensive Cancer Network, 'NCCN clinical practice guidelines in oncology -Pancreatic Adenocarcinoma. V.2.2024'. Accessed: May 12, 2024. [Online]. Available: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf)
- [40] C. Valls et al., 'Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery.', *AJR Am J Roentgenol*, vol. 178, no. 4, pp. 821–6, Apr. 2002, doi: 10.2214/ajr.178.4.1780821.
- [41] J. A. Pietryga and D. E. Morgan, 'Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma.', *J Gastrointest Oncol*, vol. 6, no. 4, pp. 343–57, Aug. 2015, doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.024
- [42] S. B. Hong et al., 'Meta-analysis of MRI for the diagnosis of liver metastasis in patients with pancreatic adenocarcinoma', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 51, no. 6, pp. 1737–1744, Jun. 2020, doi: 10.1002/jmri.26969.
- [43] T. L. Ang, A. B. E. Kwek, and L. M. Wang, 'Diagnostic Endoscopic Ultrasound: Technique, Current Status and Future Directions.', *Gut Liver*, vol. 12, no. 5, pp. 483–496, Sep. 2018, doi: 10.5009/gnl17348.
- [44] S. R. Puli, M. L. Bechtold, J. L. Buxbaum, and M. A. Eloubeidi, 'How Good Is Endoscopic Ultrasound–Guided Fine-Needle Aspiration in Diagnosing the Correct Etiology for a Solid Pancreatic Mass?', *Pancreas*, vol. 42, no. 1, pp. 20–26, Jan. 2013, doi: 10.1097/MPA.0b013e3182546e79.
- [45] J. Li, R. He, Y. Li, G. Cao, Q. Ma, and W. Yang, 'Endoscopic Ultrasonography for Tumor Node Staging and Vascular Invasion in Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis', *Dig Surg*, vol. 31, no. 4–5, pp. 297–305, 2014, doi: 10.1159/000368089.
- [46] H. Nawaz et al., 'Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis.', *JOP*, vol. 14, no. 5, pp. 484–97, Sep. 2013, doi: 10.6092/1590-8577/1512.

- [47] J. Iglesias-Garcia et al., 'Influence of On-Site Cytopathology Evaluation on the Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) of Solid Pancreatic Masses', *American Journal of Gastroenterology*, vol. 106, no. 9, pp. 1705–1710, Sep. 2011, doi: 10.1038/ajg.2011.119.
- [48] T. Higashi et al., 'Relationship between retention index in dual-phase (18)F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer.', *J Nucl Med*, vol. 43, no. 2, pp. 173–80, Feb. 2002.
- [49] A. P. Rijkers, R. Valkema, H. J. Duivenvoorden, and C. H. J. van Eijck, 'Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: A metaanalysis', *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, vol. 40, no. 7, pp. 794–804, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.ejso.2014.03.016.
- [50] S. Tang et al., 'Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: A meta-analysis', *Eur J Radiol*, vol. 78, no. 1, pp. 142–150, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.ejrad.2009.09.026.
- [51] L. A. Daamen et al., 'The diagnostic performance of CT versus FDG PET-CT for the detection of recurrent pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis', *Eur J Radiol*, vol. 106, pp. 128–136, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.ejrad.2018.07.010.
- [52] W. Schima, G. Böhm, C. S. Rösch, A. Klaus, R. Függer, and H. Kopf, 'Mass-forming pancreatitis versus pancreatic ductal adenocarcinoma: CT and MR imaging for differentiation', *Cancer Imaging*, vol. 20, no. 1, p. 52, Dec. 2020, doi: 10.1186/s40644-020-00324-z.
- [53] H. Kurahara et al., 'Significance of 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) Uptake in Response to Chemoradiotherapy for Pancreatic Cancer', *Ann Surg Oncol*, vol. 26, no. 2, pp. 644–651, Feb. 2019, doi: 10.1245/s10434-018-07098-6.
- [54] Z. N. Duncan, D. Summerlin, J. T. West, A. T. Packard, D. E. Morgan, and S. J. Galgano, 'PET/MRI for evaluation of patients with pancreatic cancer', *Abdominal Radiology*, vol. 48, no. 12, pp. 3601–3609, May 2023, doi: 10.1007/s00261-023-03943-9.

- [55] Y. Cui and R. A. Kozarek, 'Evolution of Pancreatic Endotherapy', *Gastrointest Endosc Clin N Am*, vol. 33, no. 4, pp. 679–700, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.giec.2023.03.012.
- [56] M. N. Yousaf et al., 'Endoscopic retrograde cholangiopancreatography guided interventions in the management of pancreatic cancer.', *World J Gastrointest Endosc*, vol. 12, no. 10, pp. 323–340, Oct. 2020, doi: 10.4253/wjge.v12.i10.323.
- [57] Pedrazzoli S et al., 'Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i tumori del pancreas. ', 2018.
- [58] F. Nehme and J. H. Lee, 'Preoperative biliary drainage for pancreatic cancer', *Digestive Endoscopy*, vol. 34, no. 3, pp. 428–438, Mar. 2022, doi: 10.1111/den.14081.
- [59] C. Luchini, P. Capelli, and A. Scarpa, 'Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants', *Surg Pathol Clin*, vol. 9, no. 4, pp. 547–560, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.path.2016.05.003.
- [60] M. Taherian, H. Wang, and H. Wang, 'Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Molecular Pathology and Predictive Biomarkers', *Cells*, vol. 11, no. 19, p. 3068, Sep. 2022, doi: 10.3390/cells11193068.
- [61] H. Liu et al., 'Reevaluation and Identification of the Best Immunohistochemical Panel (pVHL, Maspin, S100P, IMP-3) for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas', *Arch Pathol Lab Med*, vol. 136, no. 6, pp. 601–609, Jun. 2012, doi: 10.5858/arpa.2011-0326-OA.
- [62] I. D. Nagtegaal et al., 'The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system.', *Histopathology*, vol. 76, no. 2, pp. 182–188, Jan. 2020, doi: 10.1111/his.13975
- [63] R. H. Hruban et al., 'An Illustrated Consensus on the Classification of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms', *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 28, no. 8, pp. 977–987, Aug. 2004, doi: 10.1097/01.pas.0000126675.59108.80.
- [64] W. Hosoda et al., 'Genetic analyses of isolated high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (HG-PanIN) reveal paucity of alterations in TP53 and SMAD4', *J Pathol*, vol. 242, no. 1, pp. 16–23, May 2017, doi: 10.1002/path.4884.

- [65] M. Tanaka et al., ‘International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas’, *Pancreatology*, vol. 12, no. 3, pp. 183–197, May 2012, doi: 10.1016/j.pan.2012.04.004.
- [66] M. B. Amin et al., ‘The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging’, *CA Cancer J Clin*, vol. 67, no. 2, pp. 93–99, Mar. 2017, doi: 10.3322/caac.21388.
- [67] D. W. Ellis and J. Srigley, ‘Does standardised structured reporting contribute to quality in diagnostic pathology? The importance of evidence-based datasets’, *Virchows Archiv*, vol. 468, no. 1, pp. 51–59, Jan. 2016, doi: 10.1007/s00428-015-1834-4.
- [68] A. Westgaard et al., ‘Are survival predictions reliable? Hospital volume versus standardisation of histopathologic reporting for accuracy of survival estimates after pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma’, *Eur J Cancer*, vol. 45, no. 16, pp. 2850–2859, Nov. 2009, doi: 10.1016/j.ejca.2009.03.019
- [69] Lawrence J. Burgart, William V. Chopp, Dhanpat Jain, and College of American Pathologists (CAP), ‘Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas’, 2021. Accessed: May 15, 2024. [Online]. Available: [https://documents.cap.org/protocols/Panc.Exo\\_4.2.0.0.REL\\_CAPCP.pdf](https://documents.cap.org/protocols/Panc.Exo_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf)
- [70] Michele Reni and Sergio Alfieri, ‘Linee guida AIOM: Carcinoma del Pancreas Esocrino’, AIOM. 2021. Accessed: May 15, 2024. [Online]. Available: [https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG\\_270\\_ca\\_pancreas\\_agg2021](https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG_270_ca_pancreas_agg2021)
- [71] W. Wang et al., ‘Accuracy of Nodal Positivity in Inadequate Lymphadenectomy in Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Population Study Using the US SEER Database.’, *Front Oncol*, vol. 9, p. 1386, 2019, doi: 10.3389/fonc.2019.01386.
- [72] U. Karjol, A. Chandranath, P. Jonnada, S. Cherukuru, V. Annavarjula, and S. A. Morla, ‘Lymph Node Ratio as a Prognostic Marker in Pancreatic Cancer Survival: A Systematic Review and MetaAnalysis.’, *Cureus*, vol. 12, no. 8, p. e9597, Aug. 2020, doi: 10.7759/cureus.9597.

- [73] A. M. Schlitter and I. Esposito, 'Definition of Microscopic Tumor Clearance (R0) in Pancreatic Cancer Resections', *Cancers (Basel)*, vol. 2, no. 4, pp. 2001–2010, Nov. 2010, doi: 10.3390/cancers2042001.
- [74] H. Oettle et al., 'Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer', *JAMA*, vol. 310, no. 14, p. 1473, Oct. 2013, doi: 10.1001/jama.2013.279201.
- [75] Y. Jiang and D. P. S. Sohal, 'Pancreatic Adenocarcinoma Management', *JCO Oncol Pract*, vol. 19, no. 1, pp. 19–32, Jan. 2023, doi: 10.1200/OP.22.00328.
- [76] A. Oba, F. Ho, Q. R. Bao, M. H. Al-Musawi, R. D. Schulick, and M. Del Chiaro, 'Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer', *Front Oncol*, vol. 10, Feb. 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.00245.
- [77] C. Springfield et al., 'Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer', *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 20, no. 5, pp. 318–337, May 2023, doi: 10.1038/s41571-023-00746-1.
- [78] E. Versteijne et al., 'Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 38, no. 16, pp. 1763–1773, Jun. 2020, doi: 10.1200/JCO.19.02274.
- [79] T. Conroy et al., 'FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer', *New England Journal of Medicine*, vol. 379, no. 25, pp. 2395–2406, Dec. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1809775.
- [80] W. F. Regine et al., 'Fluorouracil-based Chemoradiation with Either Gemcitabine or Fluorouracil Chemotherapy after Resection of Pancreatic Adenocarcinoma: 5-Year Analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 Phase III Trial', *Ann Surg Oncol*, vol. 18, no. 5, pp. 1319–1326, May 2011, doi: 10.1245/s10434-011-1630-6.
- [81] Stefania Gori et al., 'Raccomandazioni2019 per analisi farmacogenomiche ', 2019. Accessed: May16,2024. [Online]. Available: [https://www.aiom.it/wpcontent/uploads/2019/10/2019\\_Raccomandazioni-analisi\\_farmacogenetiche.pdf](https://www.aiom.it/wpcontent/uploads/2019/10/2019_Raccomandazioni-analisi_farmacogenetiche.pdf)107

- [82] M. A. Tempero et al., ‘Adjuvant nab -Paclitaxel + Gemcitabine in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial’, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, no. 11, pp. 2007–2019, Apr. 2023, doi: 10.1200/JCO.22.01134.
- [83] P. Hammel et al., ‘Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib’, *JAMA*, vol. 315, no. 17, p. 1844, May 2016, doi: 10.1001/jama.2016.4324.
- [84] M. Reygold et al., ‘Association of Ablative Radiation Therapy With Survival Among Patients With Inoperable Pancreatic Cancer’, *JAMA Oncol*, vol. 7, no. 5, p. 735, May 2021, doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0057.
- [85] R. Mazur and J. Trna, ‘Principles of Palliative and Supportive Care in Pancreatic Cancer: A Review’, *Biomedicines*, vol. 11, no. 10, p. 2690, Oct. 2023, doi: 10.3390/biomedicines11102690.
- [86] Y.-T. Fang, W.-W. Yang, Y.-R. Niu, and Y.-K. Sun, ‘Recent advances in targeted therapy for pancreatic adenocarcinoma.’, *World J Gastrointest Oncol*, vol. 15, no. 4, pp. 571–595, Apr. 2023, doi: 10.4251/wjgo.v15.i4.571.
- [87] O. Higuera, I. Ghanem, R. Nasimi, I. Prieto, L. Koren, and J. Feliu, ‘Management of pancreatic cancer in the elderly’, *World Journal of Gastroenterology*, vol. 22, no. 2. Baishideng Publishing Group Co, pp. 764–775, Jan. 14, 2016. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.764.
- [88] M. J. Moore et al., ‘Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group’, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 15, pp. 1960–1966, May 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.07.9525.
- [89] T. Golan et al., ‘Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer’, *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 4, pp. 317–327, Jul. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1903387.

- [90] T. S. Bekaii-Saab et al., ‘Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRAS G12C Mutation’, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, no. 25, pp. 4097–4106, Sep. 2023, doi: 10.1200/JCO.23.00434.
- [91] R. C. Doebele et al., ‘Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials’, *Lancet Oncol*, vol. 21, no. 2, pp. 271–282, Feb. 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
- [92] D. S. Hong et al., ‘Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials’, *Lancet Oncol*, vol. 21, no. 4, pp. 531–540, Apr. 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3.
- [93] V. Subbiah et al., ‘Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial.’, *Nat Med*, vol. 29, no. 5, pp. 1103–1112, May 2023, doi: 10.1038/s41591-023-02321-8.
- [94] M. Maio et al., ‘Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study’, *Annals of Oncology*, vol. 33, no. 9, pp. 929–938, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.519.
- [95] S. Isaji et al., ‘International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017’, *Pancreatology*, vol. 18, no. 1, pp. 2–11, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.pan.2017.11.011.
- [96] J. L. Cameron, T. S. Riall, J. Coleman, and K. A. Belcher, ‘One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies’, *Ann Surg*, vol. 244, no. 1, pp. 10–15, Jul. 2006, doi: 10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea.
- [97] Y. Fong et al., ‘Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers’, in *Annals of Surgery*, Oct. 2005, pp. 540–547. doi: 10.1097/01.sla.0000184190.20289.4b.
- [98] S. Kokkinakis, E. I. Kritsotakis, N. Maliotis, I. Karageorgiou, E. Chrysos, and K. Lasithiotakis, ‘Complications of modern pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis’, *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, vol. 21, no. 6, pp. 527–537, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.hbpd.2022.04.006.

- [99] M. L. Kendrick et al., 'Minimally invasive pancreatoduodenectomy', *HPB*, vol. 19, no. 3, pp. 215–224, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.hpb.2017.01.023.
- [100] A. De Rosa, I. C. Cameron, and D. Gomez, 'Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer', *HPB*, vol. 18, no. 1, pp. 13–20, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.hpb.2015.10.004.
- [101] E. Buc and A. Sauvanet, 'Duodenopancreatectomia cefalica', *EMC - Tecniche Chirurgiche Addominale*, vol. 18, no. 1, pp. 1–24, Jan. 2012, doi: 10.1016/S1283-0798(12)60752-9.
- [102] Bencini L, Minuzzo A. Distal pancreatectomy with or without radical approach, vascular resections and splenectomy: Easier does not always mean easy. *World J Gastrointest Surg.* 2023 Jun 27;15(6):1020-1032. doi: 10.4240/wjgs. v15.i6.1020. PMID: 37405088; PMCID: PMC10315131.
- [103] Casadei R, Monari F, Buscemi S, Laterza M, Ricci C, Rega D, D'Ambra M, Pezzilli R, Calculli L, Santini D, Minni F. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and results: a single centre experience and review of literature. *Updates Surg.* 2010 Aug;62(1):41-6. doi: 10.1007/s13304-010-0005-z. PMID: 20845100.
- [104] Kulu Y, Schmied BM, Werner J, Muselli P, Büchler MW, Schmidt J. Total pancreatectomy for pancreatic cancer: indications and operative technique. *HPB (Oxford)*. 2009 Sep;11(6):469-75. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00085. x. PMID: 19816610; PMCID: PMC2756633.
- [105] Heidt DG, Burant C, Simeone DM. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and postoperative sequelae. *J Gastrointest Surg.* 2007 Feb;11(2):209-16. doi: 10.1007/s11605-006-0025-7. PMID: 17390175.
- [106] G. Malleo and C. M. Vollmer, 'Postpancreatectomy Complications and Management', *Surgical Clinics of North America*, vol. 96, no. 6, pp. 1313–1336, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.suc.2016.07.013.
- [107] J. W. Braasch and B. N. Gray, 'Considerations that lower pancreatoduodenectomy mortality', *The American Journal of Surgery*, vol. 133, no. 4, pp. 480–484, Apr. 1977, doi: 10.1016/0002-9610(77)90135-0.

- [108] R. Simon, ‘Complications After Pancreaticoduodenectomy’, *Surgical Clinics of North America*, vol. 101, no. 5, pp. 865–874, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.suc.2021.06.011.
- [109] C. Bassi et al., ‘The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After’, *Surgery*, vol. 161, no. 3. Mosby Inc., pp. 584–591, Mar. 01, 2017. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014.
- [110] C. Bassi et al., ‘Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition’, *Surgery*, vol. 138, no. 1, pp. 8–13, Jul. 2005, doi: 10.1016/j.surg.2005.05.001
- [111] P. Probst et al., ‘Evidence map of pancreatic surgery: protocol for a living systematic review and meta-analysis.’, *BMJ Open*, vol. 9, no. 9, p. e032353, Sep. 2019, doi: 10.1136/bmjopen-2019-032353.
- [112] T. Hackert et al., ‘Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C’, *Surgery*, vol. 159, no. 3, pp. 872–877, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.surg.2015.09.014.
- [113] M. Koch et al., ‘Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery’, *Surgery*, vol. 149, no. 5, pp. 680–688, May 2011, doi: 10.1016/j.surg.2010.12.002.
- [114] B. Malgras et al., ‘Early biliary complications following pancreaticoduodenectomy: prevalence and risk factors’, *HPB*, vol. 18, no. 4, pp. 367–374, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.hpb.2015.10.012.
- [115] R. A. Burkhart et al., ‘Defining Treatment and Outcomes of Hepaticojejunostomy Failure Following Pancreaticoduodenectomy’, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 17, no. 3, pp. 451–460, Mar. 2013, doi: 10.1007/s11605-012-2118-9.
- [116] K. Wang et al., ‘Surgical methods influence on the risk of anastomotic fistula after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and network meta-analysis’, *Surg Endosc*, vol. 37, no. 5, pp. 3380–3397, May 2023, doi: 10.1007/s00464-022-09832-4.
- [117] A. L. Jester et al., ‘The Impact of Hepaticojejunostomy Leaks After Pancreatoduodenectomy: a Devastating Source of Morbidity and Mortality’, *Journal of*

Gastrointestinal Surgery, vol. 21, no. 6, pp. 1017–1024, Jun. 2017, doi: 10.1007/s11605-017-3406-1.

[118] M. N. Wentz et al., ‘Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)’, *Surgery*, vol. 142, no. 5, pp. 761–768, Nov. 2007, doi: 10.1016/j.surg.2007.05.005.

[119] H. M. Nour, D. V Peristeri, A. Ahsan, S. Shafique, P. M. Khan, and M. S. Sajid, ‘Regional vessels wrapping following pancreaticoduodenectomy reduces the risk of post-operative extra-luminal bleeding. A systematic review.’, *Annals of medicine and surgery*, vol. 82, p. 104618, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.amsu.2022.104618.

[120] M. N. Wentz et al., ‘Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)-An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition’, *Surgery*, vol. 142, no. 1, pp. 20–25, Jul. 2007, doi: 10.1016/j.surg.2007.02.001.

[121] J. Kusakabe et al., ‘Long-Term Endocrine and Exocrine Insufficiency After Pancreatectomy’, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 23, no. 8, pp. 1604–1613, Aug. 2019, doi: 10.1007/s11605-018-04084-x

[122] A. E. J. Latenstein et al., ‘Nationwide trends in incidence, treatment and survival of pancreatic ductal adenocarcinoma’, *Eur J Cancer*, vol. 125, pp. 83–93, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.002.

[123] V. P. Groot et al., ‘Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma’, *Ann Surg*, vol. 267, no. 5, pp. 936–945, May 2018, doi: 10.1097/SLA.0000000000002234.

[124] L. A. Daamen et al., ‘Detection, Treatment, and Survival of Pancreatic Cancer Recurrence in the Netherlands’, *Ann Surg*, vol. 275, no. 4, pp. 769–775, Apr. 2022, doi: 10.1097/SLA.0000000000004093

[125] C.-W. D. Tzeng et al., ‘Frequency and Intensity of Postoperative Surveillance After Curative Treatment of Pancreatic Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis’, *Ann Surg Oncol*, vol. 20, no. 7, pp. 2197–2203, Jul. 2013, doi: 10.1245/s10434-013-2889-6.

[126] L. A. Daamen, V. P. Groot, H. D. Heerkens, M. P. W. Intven, H. C. van Santvoort, and I. Q. Molenaar, ‘Systematic review on the role of serum tumor markers in the

detection of recurrent pancreatic cancer’, *HPB*, vol. 20, no. 4, pp. 297–304, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.hpb.2017.11.009.

[127] J. M. Halle-Smith et al., ‘Clinical benefit of surveillance after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis’, *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 47, no. 9, pp. 2248–2255, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.ejso.2021.04.031.

[128] Uramatsu M, Fujisawa Y, Barach P, Osakabe H, Matsumoto M, Nagakawa Y. Failure to Rescue After Surgery for Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Narrative Synthesis of Risk Factors and Safety Strategies. *Cancers (Basel)*. 2025 Oct 8;17(19):3259. doi: 10.3390/cancers17193259. PMID: 41097785; PMCID: PMC12523307.

[129] Varley PR, Geller DA, Tsung A. Factors influencing failure to rescue after pancreaticoduodenectomy: a National Surgical Quality Improvement Project Perspective. *J Surg Res*. 2017 Jun 15; 214:131-139. doi: 10.1016/j.jss.2016.09.005. Epub 2016 Sep 8. PMID: 28624034.

[130] Gleeson EM, Clarke JR, Morano WF, Shaikh MF, Bowne WB, Pitt HA. Patient-specific predictors of failure to rescue after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2019 Mar;21(3):283-290. doi: 10.1016/j.hpb.2018.07.022. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30143319.

[131] Kinny-Köster B, Halm D, Tran D, Kaiser J, Heckler M, Hank T, Hinz U, Berchtold C, Al-Saeedi M, Roth S, Mehrabi A, Marchegiani G, Büchler MW, Loos M. Who Do We Fail to Rescue After Pancreatoduodenectomy? Outcomes Among >4000 Procedures Expose Windows of Opportunity. *Ann Surg*. 2026 Feb 1;283(2):277-285. doi: 10.1097/SLA.0000000000006429. Epub 2024 Jul 4. PMID: 38967356; PMCID: PMC12783357.

[132] Hu BY, Wan T, Zhang WZ, et al. Risk factors and long-term outcomes of postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2016.

- [133] Mehta R, Tsilimigras DI, Paredes AZ, et al. Relative Contributions of Complications and Failure to Rescue on Mortality in Older Patients Undergoing Pancreatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2017; 21:1593–1600.
- [134] Dimou FM, et al. Failure to Rescue After Surgery for Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel).* 2025; 17:3259.
- [135] Reddy S, et al. Complications and failure-to-rescue after pancreatectomy and hospital participation in the targeted ACS-NSQIP registry. *Ann Surg.* 2023.
- [136] Mogal H, Vermilion SA, Dodson R, et al. Modified Frailty Index Predicts Morbidity and Mortality After Pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2017.
- [137] L. Rahib, B. D. Smith, R. Aizenberg, A. B. Rosenzweig, J. M. Fleshman, and L. M. Matrisian, “Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States,” *Cancer Res.*, vol. 74, no. 11, pp. 2913–2921, Jun. 2014
- [138] O. Strobel, J. Neoptolemos, D. Jäger, and M. W. Büchler, “Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery,” *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 16, no. 1, pp. 11–26, Jan. 2019,
- [139] National Cancer Institute;, “SEER\*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, 2. ,” Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>. .
- [140] PancreasGroup.org Collaborative, “Pancreatic surgery outcomes: multicentre prospective snapshot study in 67 countries,” *BJS*, vol. 111, no. 1, 2024
- [141] U. Klaiber, C. Gustorff, D. Sabaini, C.-S. Leonhardt, and O. Strobel, “Management of complications occurring after pancreatic surgery,” *European Surgery*, Feb. 2026
- [142] G. Di Meo, F. P. Prete, E. Fischetti, B. De Simone, and M. Testini, “Benchmarking in pancreatic surgery: a systematic review of metric development and validation,” *Updates Surg.*, vol. 76, no. 6, pp. 2103–2128, Oct. 2024

- [143] S. van Roessel, T. M. Mackay, S. van Dieren, G. P. van der Schelling, V. B. Nieuwenhuijs, K. Bosscha, *et al.*, “Textbook Outcome: Nationwide Analysis of a Novel Quality Measure in Pancreatic Surgery,” *Ann. Surg.*, vol. 271, no. 1, pp. 155–162, 2020
- [144] B. H. Gray, R. A. Cooke, and A. S. Tannenbaum, “Research Involving Human Subjects,” *Science (1979).*, vol. 201, no. 4361, pp. 1094–1101, Sep. 1978
- [145] D. Dindo, N. Demartines, and P.-A. Clavien, “Classification of Surgical Complications,” *Ann. Surg.*, vol. 240, no. 2, pp. 205–213, Aug. 2004
- [146] C. Bassi, G. Marchegiani, C. Dervenis, M. Sarr, M. Abu Hilal, M. Adham, *et al.*, “The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After,” *Surgery*, vol. 161, no. 3, pp. 584–591, Mar. 2017
- [147] S. I. Gamboa-Hoil, “Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy: Impact of Reconstruction Techniques,” *Cureus*, Dec. 2025
- [148] P. J. Allen, D. Kuk, C. F. Castillo, O. Basturk, C. L. Wolfgang, J. L. Cameron, *et al.*, “Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma,” *Ann. Surg.*, vol. 265, no. 1, pp. 185–191, Jan. 2017