# INDICE

CAPITOLO 1- ADENOCARCINOMA PANCREATICO ..... 2
**1.1 Epidemiologia e Fattori di rischio** ..... 2
**1.2 Presentazione Clinica** ..... 4
**1.3 Diagnosi** ..... 6
1.3.1 Diagnosi di laboratorio ..... 6
1.3.2 Diagnosi strumentale ..... 8
1.3.2.1 Ultrasonografia (US) ..... 9
1.3.2.2 Tomografia Computerizzata (TC) ..... 10
1.3.2.3 Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) ..... 12
1.3.2.4 Ecoendoscopia (EUS) ..... 13
1.3.2.5 Tomografia ad emissione positronica (PET) ..... 16
1.3.2.6 Colangiopancreatografia Retrograda Endoscopica (ERCP) ..... 18
**1.4 Anatomia Patologica** ..... 21
1.4.1 Varianti istologiche ..... 23
1.4.2. Precursori di PDAC ..... 24
1.4.3. Campionamento e stadiazione del pezzo operatorio ..... 26
**1.5. Follow-up e Prognosi** ..... 29

CAPITOLO 2 – TRATTAMENTO ..... 31
**2.1 Chemioterapia e Radioterapia** ..... 31
2.1.1 Radio-chemioterapia neoadiuvante ..... 31
2.1.2 Radio-chemioterapia adiuvante ..... 33
2.1.3 Chemioterapia palliativa e terapia di supporto ..... 34
**2.2 Trattamento Chirurgico** ..... 36
2.2.1 Criteri di resecabilità ..... 36
2.2.2 Tecnica Chirurgica ..... 39
2.2.2.1 Duodenocefalopancreasectomia ..... 39
2.2.2.2 Splenopancreasectomia distale ..... 43
2.2.2.3 Pancreasectomia totale ..... 46
2.2.2.4 Laparotomia Esplorativa ..... 47
2.2.2.5 Ruolo ed estensione della linfo-adenectomia ..... 49
2.2.2.6 Interventi Associati ..... 51

**2.3 Complicanze Post-operatorie** ..... 55
2.3.1 Fistola pancreatica ..... 55
2.3.2 Sindrome da ritardato svuotamento gastrico ..... 58
2.3.3 Emorragia post pancreasectomia ..... 59
2.3.4 Altre Complicanze ..... 62

CAPITOLO 3- FATTORI PROGNOSTICI NELL'ADENOCARCINOMA PANCREATICO RESECTABLE E BORDERLINE RESECTABLE ..... 67
**3.1 Fattori Prognostici istopatologici** ..... 67
**3.2 Fattori prognostici radiologici** ..... 71
**3.3 CA 19-9 e CEA** ..... 72
**3.4 I nuovi indici di infiammazione sistemica e il loro ruolo prognostico in PDAC** ..... 75

CAPITOLO 4 – RUOLO DEI MARKERS DI INFIAMMAZIONE SISTEMICA E RISPOSTA IMMUNE NELLA STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A RESEZIONE PANCREATICA PER ADENOCARCINOMA – STUDIO CLINICO ..... 84
**4.1 Introduzione allo studio clinico** ..... 84
**4.2 Obiettivi dello studio** ..... 86
**4.3 Materiali e Metodi** ..... 86
4.3.1 Selezione dei pazienti e raccolta dei dati clinici ..... 86
4.3.2 Analisi statistica ..... 88
**4.4 Risultati** ..... 90
4.4.1 Caratteristiche della popolazione in studio ..... 90
4.4.2 Significato prognostico dei fattori preoperatori sulla recidiva di malattia ..... 91
4.4.3. Significato prognostico dei fattori preoperatori sulla sopravvivenza cancro-specifica ..... 92
**4.5 Discussione** ..... 94

TABELLE ..... 99

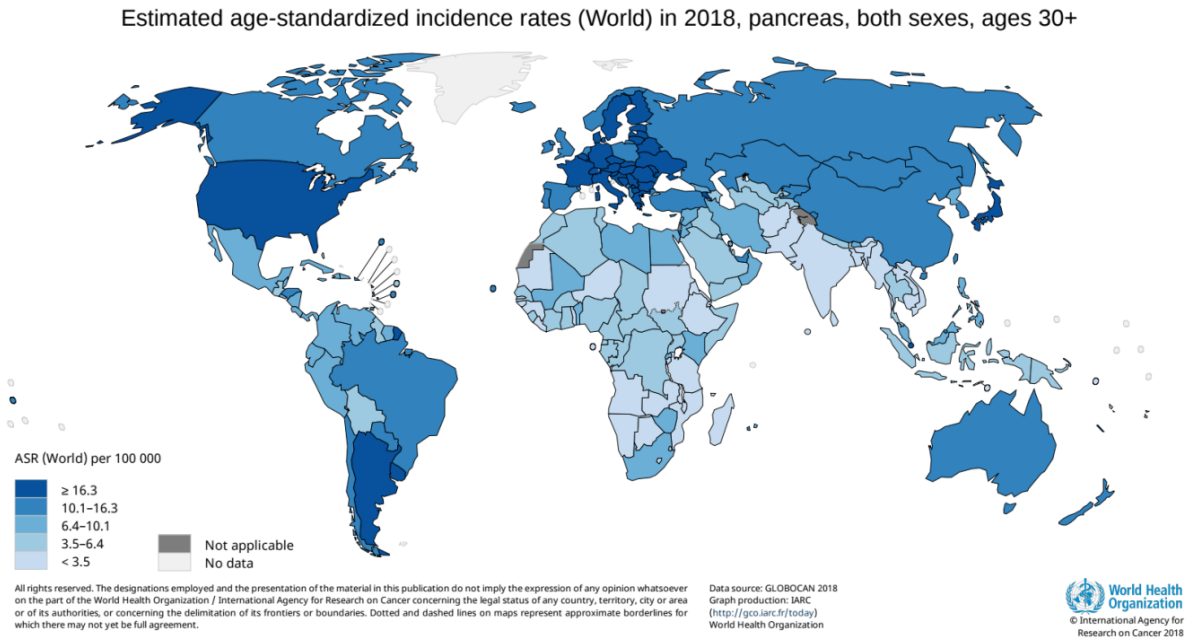
INDICE DELLE ABBREVIAZIONI ..... 106

Bibliografia ..... 109

# CAPITOLO 1- ADENOCARCINOMA PANCREATICO

## 1.1 Epidemiologia e Fattori di rischio

L'adenocarcinoma pancreatico rappresenta una delle neoplasie maligne più letali nell'intera popolazione mondiale e costituisce una delle maggiori cause di morte correlate al cancro, in particolare nei Paesi sviluppati. Secondo le stime GLOBOCAN 2018, l'adenocarcinoma pancreatico ha un'incidenza superiore a 16,3 casi per 100'000 abitanti in Europa Occidentale, mentre in Italia l'incidenza si attesta attorno a 16,9 casi per 100'000 abitanti. (1)




Nonostante i progressi nell'individuazione dei potenziali fattori di rischio predisponenti la neoplasia e degli strumenti disponibili per la diagnosi, si stima che l'incidenza dell'adenocarcinoma pancreatico aumenterà fino a raggiungere 355,317 nuovi casi entro il 2040. (2) L'incidenza e la mortalità correlano con l'aumentare dell'età: infatti più dell'80%

dei casi si osserva tra i 60 e gli 80 anni, con una lieve prevalenza nella popolazione maschile. (1) (2) Per quanto riguarda la mortalità, i dati individuano l'adenocarcinoma pancreatico come la quarta causa di morte per neoplasia in Europa, con 127'971 decessi nel 2018, preceduta solo dal carcinoma polmonare, colo-rettale e mammario. (1) (3) Nonostante non risulti ancora del tutto chiara la ragione dell'importante variabilità geografica osservata in termini di incidenza di adenocarcinoma pancreatico, si pensa che l'esposizione a certi fattori di rischio svolga un ruolo importante nello sviluppo della neoplasia. (2) Tra i fattori di rischio legati allo stile di vita, il più importante e consolidato è il fumo di tabacco: il rischio di adenocarcinoma pancreatico aumenta all'aumentare della durata dell'abitudine tabagica e del numero di sigarette giornaliere. (2) (4) Anche l'abuso di alcol sembra predisporre allo sviluppo di PDAC: i forti bevitori hanno un RR di 1,29 rispetto agli astemi e un RR di 1,36 rispetto ai modici bevitori. (5) Ulteriori fattori di rischio sono l'obesità, l'inattività fisica e il diabete mellito di tipo II: quest'ultimo è infatti associato ad un RR che va da 1,5 a 2,0. Inoltre, tra i pazienti con PDAC che hanno anche il diabete, la diagnosi di diabete è avvenuta meno di 24 mesi prima della diagnosi di PDAC nel 74-88% dei casi. Questi fatti dimostrano un "dualismo causale", ovvero il T2DM risulta essere sia fattore di rischio sia conseguenza dell'insorgenza di PDAC, di cui infatti può essere sintomo precoce. (4) (6) (7)

Anche la pancreatite cronica può essere considerata un fattore di rischio importante per PDAC, con un rischio maggiore nei pazienti con forma ereditaria. La presenza di pancreatite accelera inoltre la carcinogenesi, portando ad una diagnosi di PDAC 4,7 anni prima rispetto ai pazienti senza una storia di pancreatite. (8) Il 5-10% dei PDAC sembra insorgere come una forma ereditaria: infatti, i soggetti che hanno almeno due parenti di primo grado affetti da questa neoplasia, hanno un rischio aumentato di due volte rispetto ai soggetti senza familiarità. Le mutazioni e delezioni associate ad un incrementato rischio di sviluppare PDAC sono quelle dei geni PRSS1, K-ras, p16, p53, e BRCA2. (9) (10) (11)

## 1.2 Presentazione Clinica

Nella maggioranza dei casi, le manifestazioni cliniche presenti nelle fasi precoci di malattia sono assolutamente aspecifiche e vengono quindi spesso sottovalutate sia dal paziente sia dal medico. Inoltre, ad oggi, non è ancora presente un programma di screening efficace cui sottoporre la popolazione, per cercare di intercettare PDAC in una fase aggredibile chirurgicamente. A causa di queste limitazioni, circa l'80-85% dei casi di adenocarcinoma pancreatico, viene diagnosticato tardivamente, generalmente quando è già presente invasione loco-regionale o malattia metastatica e l'intervento chirurgico ad intento radicale non è più effettuabile. (12) (13)

**Table 1. Prevalence of Pancreatic Cancer Symptoms**

| *Symptoms* | *Patients (%)* | *Symptoms* | *Patients (%)* |
|---|---|---|---|
| **Cancer in the head of the pancreas** | | **Cancer in the body and tail of the pancreas** | |
| Weight loss | 92 | Unexplained weight loss | 100 |
| Jaundice | 82 | Pain | 87 |
| Abdominal pain | 72 | Nausea | 43 |
| Anorexia | 64 | Weakness | 42 |
| Dark urine | 63 | Vomiting | 37 |
| Alcholic stool | 62 | Anorexia | 33 |
| Nausea | 45 | Constipation | 27 |
| Vomiting | 37 | Food intolerance | 7 |
| Weakness | 35 | Jaundice | 7 |

Come visibile dai dati riportati nella tabella 1, i sintomi di presentazione possono variare a seconda della localizzazione del tumore. Più dei due terzi dei casi di PDAC insorgono nella testa del pancreas e questi possono provocare dolore addominale, ittero prurito, urine ipercromiche, come risultato dell'ostruzione dell'albero biliare. Reperti non specifici di un PDAC del corpo o della coda includono invece soprattutto un calo ponderale non

altrimenti spiegabile, anoressia, sazietà precoce, dispepsia, nausea. (14) Solitamente, il primo segno che porta i pazienti a consultare un medico è l'ittero, nonostante essi riferiscano poi la presenza di sintomi vaghi nelle settimane precedenti, quali "fastidio addominale", sazietà precoce e facile affaticamento. Questi sintomi vengono comunemente sottostimati, essendo aspecifici e comuni a molti disordini gastrointestinali. (12) L'ittero si associa in genere a dolore addominale, ma possono verificarsi situazioni, almeno nelle prime fasi di malattia, in cui l'ittero è associato a colecisti palpabile in assenza di dolorabilità a livello del quadrante addominale superiore destro (segno di Courvoisier-Terrier), a causa dell'ostruzione del flusso biliare in assenza di infiammazione (15) (16) Il dolore addominale costituisce un altro sintomo cardine di PDAC: esso è generato dall'invasione e dalla compressione da parte della neoplasia del plesso celiaco, oltre che dall'ostruzione dei dotti pancreatici. Si tratta di un dolore profondo, ingravescente, soprattutto notturno, con localizzazione epi-mesogastrica e/o dorsale "a barra", che non viene lenito dai comuni analgesici e che si esacerba in posizione supina. (12) (15) (17) Il calo ponderale si presenta in quasi tutti i pazienti alla diagnosi: mediamente si verifica una perdita di 5-7 kg di peso in 6-10 settimane, soprattutto nei PDAC di corpo e coda. (12) Se paragonato ad altri tumori, l'adenocarcinoma pancreatico risulta la neoplasia associata maggiormente a cachessia, la quale raggiunge l'80% di incidenza al momento della diagnosi. (14) La patogenesi della cachessia è legata alla perdita di appetito, conseguente al dolore addominale, ad una restrizione dell'apporto alimentare per stenosi duodenale o ritardato svuotamento gastrico e a fenomeni di maldigestione da insufficienza pancreatica esocrina. La liberazione in circolo da parte del tumore di una serie di citochine porta ad un'aumentata proteolisi e lipolisi, ad una ridotta sintesi di proteine muscolari e ad un aumento della spesa energetica a riposo. (18) In circa la metà dei pazienti, al momento della diagnosi sono presenti nausea e/o vomito, sintomi più comunemente associati alla presenza di metastasi epatiche. Sono segnalate, infine, turbe dell'alvo, più frequentemente manifestazioni diarroiche e meno del 5% dei pazienti può presentare una steatorrea transitoria dovuta ad occlusione dei dotti pancreatici e quindi alterata digestione dei lipidi. (15) (16) Oltre alle manifestazioni cliniche più frequenti, possono verificarsi fenomeni meno frequenti, tra cui: diabete, depressione e tromboembolismo venoso. (13) (16) (19) L'adenocarcinoma pancreatico in fase avanzata, così come altre neoplasie addominali maligne, può associarsi a tromboflebiti superficiali ricorrenti (segno di Trousseau) o

linfadenopatia sopraclavicolare sinistra (nodo di Virchow). (14) Esistono anche sintomi "minori" come: edema periferico, febbre, distensione addominale, sensazione di massa addominale, episodi di pancreatite acuta a genesi indeterminata, che interessano una percentuale di pazienti notevolmente ridotta. (12) (15)

## 1.3 Diagnosi

La diagnosi di PDAC viene posta in una mediana di tempo di 2 mesi dopo la comparsa dei sintomi, e, se il paziente non viene sottoposto ad alcun tipo di trattamento, andrà incontro ad exitus 4-6 mesi dopo la diagnosi. A causa dell'aspecificità dei sintomi, i quali vengono quindi spesso sottovalutati, e della mancanza di test di screening efficaci, usualmente si verifica un ritardo diagnostico, che influenza negativamente la prognosi di questi pazienti. Nel decennio compreso tra il 2007 e il 2016 solamente nel 10,4% dei casi la diagnosi è stata posta quando il tumore si trovava ancora in una fase iniziale (stadio I); il 29% dei pazienti, invece, ha ricevuto una diagnosi quando il tumore era già in una fase avanzata (stadio II e III) e il 40,9% dei pazienti presentava già metastasi a distanza (stadio IV). (13) Da questi dati emerge il fatto che nella maggior parte dei casi l'adenocarcinoma pancreatico decorre in maniera asintomatica nelle sue fasi iniziali, mentre inizia a dare segno di sé solo nelle fasi avanzate, quando ormai non risulta più candidabile ad un trattamento chirurgico. La diagnostica utilizzata per formulare la diagnosi di PDAC si avvale dell'integrazione di indagini laboratoristiche e indagini strumentali, le quali permettono di ottenere una diagnosi certa ed accurata soprattutto nelle forme "early".

### 1.3.1 Diagnosi di laboratorio

L’antigene Ca19.9 costituisce al momento il più valido marcatore sierologico utilizzato per la diagnosi di PDAC e l’unico correntemente raccomandato dalle linee guida NCCN. Il suo utilizzo non viene raccomandato per lo screening, ma solo per la diagnosi e per il follow up post-chirurgico. Il Ca19.9 corrisponde alla forma sialilata dell’antigene Lewis-a (sialil Le-a) del sistema gruppo ematico di Lewis, che il 5-10% della popolazione non è in grado di esprimere, a causa della mancata produzione dell’enzima fucosiltransferasi. (12) (20) Il Ca19.9 viene sintetizzato dalle cellule duttali pancreatiche e biliari e dagli epiteli gastrico, colico, endometriale e salivare. Tale antigene è normalmente presente nel sangue in quantità minime, che tendono ad aumentare in corso di patologia neoplastica, a causa di alterazioni di alcuni processi che regolano la produzione ed il passaggio in circolo delle mucine. (12) I meccanismi attraverso i quali il Ca19.9 risulta coinvolto nella carcinogenesi sono molteplici: ad esempio, l’induzione dell’espressione dell’antigene sialilato di Lewis nelle neoplasie del tratto digestivo è accompagnata da un’incrementata abilità delle cellule neoplastiche di aderire alle cellule endoteliali tramite la E-selectina. (21) Nonostante il Ca19.9 sia l’antigene più ricercato per determinare la presenza di PDAC, esso risulta elevato in una grande varietà di condizioni, che includono sia condizioni maligne come il colangiocarcinoma, il carcinoma epatocellulare e il carcinoma colorettale, sia processi quali pancreatite, pseudocisti pancreatiche, coledococolelitiasi, cirrosi e soprattutto ittero, uno dei segni principali di adenocarcinoma pancreatico. A causa del rialzo dei valori di questo marcatore in altre condizioni differenti da PDAC, la sensibilità e la specificità di Ca19.9 nell’individuare la neoplasia in questione variano dal 79% all’81% e dall’82% al 90% rispettivamente. I valori predittivo positivo e quello predittivo negativo per PDAC nei pazienti sintomatici sono stati individuati come il 72% e l’81-96% rispettivamente. (12) (20) Il cut-off stabilito è pari a 37 U/mL; aumentando il cut-off aumenta la specificità: con valori di cut-off di 100 U/mL è stata riportata una specificità del 97%, mentre con livelli > 1’000 U/mL la specificità può arrivare anche al 100%. (22) (23) La validità del Ca19.9 è maggiore quando esse viene dosato in pazienti affetti da neoplasia pancreatica in stadio avanzato, mentre la sensibilità diminuisce significativamente (55%) nei tumori di diametro < 3 cm (T1-T2), quindi in stadio iniziale. È proprio a causa di questa notevole riduzione della sensibilità di tale marcatore nei confronti di tumori in stadio iniziale che il dosaggio dello stesso non può essere applicato per lo screening di popolazione. (23) (24)

Oltre al Ca19.9, gli altri marker biologici indicati nelle linee guida internazionali sono: Ca125, CEA, Ca242, miRNA e la mutazione di K-RAS. Il cut-off per il CEA è di 5 ng/mL, per il Ca125 è di 35 U/mL, mentre per il Ca242 è di 20 U/mL. I valori di CEA possono innalzarsi anche nel carcinoma colo-rettale, gastrico o nei forti fumatori; il Ca125, invece, può elevarsi in presenza di carcinoma dell'ovaio, endometriosi e PID. (25)
In uno studio condotto nel 2015 da Yu-Lei Gu et al. (26), il Ca19.9 si conferma tra tutti quelli citati il marker con la migliore sensibilità (82,9%), seguito dal Ca242 (76,9%), Ca125 (69,2%) e CEA (56,3%), mentre per quanto riguarda la specificità il migliore marker risulta essere il Ca242 (90%), migliore del Ca19.9 (58,6%). Se si decide di considerare in maniera congiunta tutti e quattro i marker, la sensibilità e la specificità salgono rispettivamente a 90,4% e 93,8%, rendendo in questo modo l'accuratezza diagnostica molto superiore a quella che è possibile ottenere con le singole rilevazioni. La semplice rilevazione di questi marker laboratoristici non è tuttavia sufficiente per ottenere una diagnosi accurata, e sono sempre necessari anche indagini strumentali.

### 1.3.2 Diagnosi strumentale

La diagnostica strumentale ha un ruolo primario nella diagnosi e soprattutto nella valutazione della resecabilità di PDAC. Al giorno d'oggi abbiamo a disposizione numerose tecniche di imaging, sia di primo livello, come l'ultrasonografia transaddominale, che di secondo livello come la TC con MDC, la RMN e colangio-RMN, la PET, l'ecoendoscopia e l'ERCP. Non esiste attualmente un gold-standard diagnostico per PDAC, infatti le varie tecniche devono essere integrate tra loro, in quanto ognuna presenta vantaggi e svantaggi. (27) (28)

| Diagnostic modalities | Advantages | Limitations |
|---|---|---|
| MDCT | Most commonly available Best validated Cheapest | Nephrotoxicity Radiation exposure |
| MRI | Superior imaging Depiction of local pancreatic disease Iodine-free and no radiation | Expensive Less available Contraindicated with some metal implants |
| EUS +/- FNA | Safe and less invasive High sensitivity Able to detect small lesions Able to take histological sample | Less available in some countries Operator dependent Inability to detect distant metastasis |
| PET/CT | Metastatic disease detection Clarification of equivocal CT findings Monitoring recurrence and response to adjuvant therapy | Expensive Less available Radiation and contrast exposure |

CT: Computed tomography; MDCT: Multi-detector computed tomography; MRI: Magnetic resonance imaging; EUS: Endoscopic ultrasound; FNA: Fine needle aspiration; PET: Positron emission tomography.

**Tabella 2. Vantaggi e limiti delle principali tecniche strumentali utilizzate nella diagnosi di PDAC.**

### *1.3.2.1 Ultrasonografia (US)*

L'ecografia transaddominale rappresenta comunemente lo strumento diagnostico di prima linea nei pazienti che presentano dolore addominale o ittero, essendo un esame non invasivo, sicuro e di basso costo. Tipicamente, in caso di PDAC con localizzazione cefalica, l'ecografia permette di apprezzare una massa ipoecogena, insieme alla dilatazione del dotto pancreatico e delle vie biliari intraepatiche. Per quanto riguarda i PDAC di corpo e coda, invece, la diagnosi tramite US risulta più difficoltosa, a causa dell'assenza di dilatazione dei dotti biliari e della presenza di bolle d'aria nello stomaco e nel colon trasverso, che non permettono una corretta visualizzazione delle zone di interesse. (27) L'ecografia possiede una sensibilità variabile dal 50 al 90%, con specificità ed accuratezza ridotte e fortemente influenzate dall'esperienza dall'operatore e dall'habitus del paziente. (27) (28) L'infiltrazione delle strutture vascolari risulta poco apprezzabile sia con il color-doppler sia con il mezzo di contrasto ecografico somministrato per via endovenosa, inoltre le informazioni sui linfonodi sono insufficienti per una corretta stadiazione. (29) Sono invece ben apprezzabili, con elevata sensibilità e specificità, soprattutto utilizzando il mezzo di contrasto e.v., eventuali metastasi epatiche e ostruzioni con dilatazione delle vie biliari intraepatiche. (30)

Nonostante queste limitazioni, studi multicentrici hanno dimostrato che le anormalità riscontrate all'US sono state la chiave per giungere alla diagnosi di PDAC in stadio

precoce nel 91% e nel 41% di pazienti sintomatici e asintomatici rispettivamente. (31) In ogni caso, l'US deve sempre essere associata ad altre tecniche diagnostiche dotate di maggiore sensibilità e specificità per ottenere una diagnosi certa e per valutare lo stato della malattia. (12) (29)

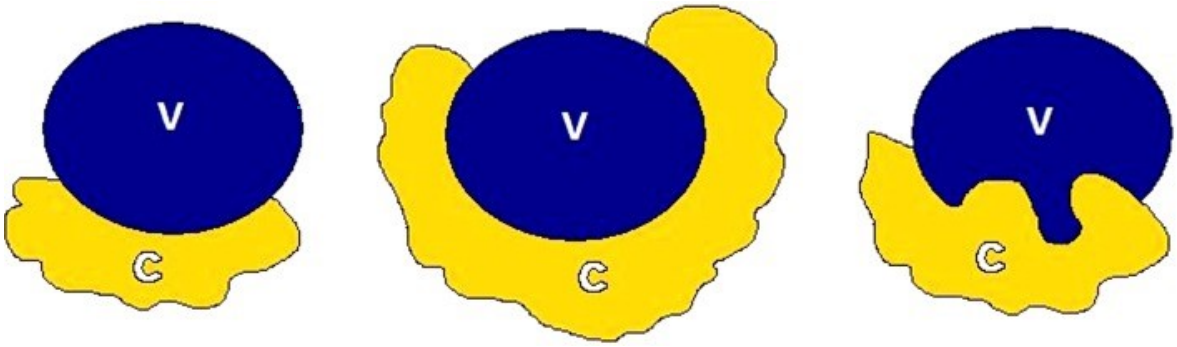
#### *1.3.2.2 Tomografia Computerizzata (TC)*

La TC è oggi considerata la metodica fondamentale per individuare le lesioni neoplastiche e permetterne la corretta stadiazione, in quanto dotata di un'elevata risoluzione spaziale. L'esame viene svolto secondo il protocollo pancreatico "a doppia fase", il quale comprende una "fase pancreatica" (PP), visibile nella scansione dopo 35-45 s dall'iniezione endovenosa di mezzo di contrasto iodato, e una "fase venosa portale" (PVP), ottenuta con un ritardo di scansione di 65-70 s. Questa metodica è oggi considerata una tecnica altamente sensibile per la stadiazione degli adenocarcinomi pancreatici e la rilevazione di metastasi al fegato e al peritoneo. Durante la "fase pancreatica", PDAC si mostra come una lesione ipodensa rispetto al parenchima normale, mentre durante la "fase portale", il mezzo di contrasto si diffonde nell'interstizio del tumore, riducendo così la differenza tra il parenchima sano e quello neoplastico. (32) A volte sono presenti solamente segni indiretti secondari a PDAC, come la deviazione dei vasi o del Wirsung o la dilatazione dei dotti biliari. (33) Oltre all'utilizzo del mezzo di contrasto iodato, risulta utile l'ingestione di 500-750 ml d'acqua prima dell'esecuzione dell'esame, come mezzo di contrasto negativo, per migliorare la definizione dell'anatomia pancreatica e peri-pancreatica.

Per quanto riguarda la stadiazione loco-regionale, l'adenocarcinoma pancreatico tende ad infiltrare diverse strutture a seconda del suo sito d'origine. Le lesioni del versante anteriore della testa pancreatica possono infiltrare le strutture gastroduodenali e la CHA. Le lesioni del versante posteriore della testa coinvolgono soprattutto la PV, SMV e SMA. I tumori del processo uncinato aggrediscono le arterie pancreatico-duodenali inferiori, SMA, SMV con estensione al mesentere. Le neoplasie del corpo tendono ad infiltrare il tripode celiaco e la PV, mentre quelle della coda determinano *encasement* dei vasi splenici, aggredendo gli organi contigui, cioè stomaco, surrene e milza. (29) (34)

Il fattore evidenziabile tramite TC che risulta più importante per la determinazione della resecabilità di PDAC è il coinvolgimento vascolare da parte della neoplasia. La

valutazione del tripode celiaco, di SMA, CHA, SMV e PVS è infatti essenziale per fornire un'accurata stadiazione e determinare di conseguenza una terapia appropriata. Il coinvolgimento per più di 180° della circonferenza di un vaso da parte del tumore, anche detto "encasement", costituisce all'imaging un segno di invasione vascolare avente una sensibilità dell'84% e una specificità del 93%. Al contrario, l'"abutement", ovvero il coinvolgimento di un vaso per meno di 180°, non è considerato un segno sensibile di invasione. Ulteriori reperti suggestivi di un'invasione vascolare sono il "teardrop sign", che consiste nella deformazione "a goccia" di un vaso a causa del suo contatto con la neoplasia, l'irregolarità vascolare o la trombosi. Generalmente, la probabilità di resecare la lesione è compresa tra il 97% ed il 100%, qualora i piani di clivaggio siano conservati, si riduce al 60% nei casi in cui l'infiltrazione della parete del vaso sia compresa tra i 90° ed i 180°, scende al 20% qualora l'infiltrazione superi i 180°. Quando l'infiltrazione supera i 270°, il tumore non è abitualmente resecabile. (35)




***Cartoon depiction of vascular involvement. (A) Abutment of the C with the V; (B) encasement; and (C) involvement/invasion with teardrop deformity. C, cancer; V, vessel.*** (35)

La TC in fase portale riconosce le lesioni metastatiche epatiche abitualmente come aree ipodense a contorni sfumati. L'eventuale invasione mesenterica, con carcinosi peritoneale, è talora apprezzabile per la presenza di falde ascitiche che possono anche essere di minime dimensioni. (12) La TC è un ottimo strumento diagnostico nei pazienti con sospetto PDAC, un'ampia metanalisi condotta da Treadwell et al. (29), su un totale di 9776 articoli, ha individuato una sensibilità e una specificità della TC dell'89% e del 90 % rispettivamente, i quali equivalgono a valori individuati pe la RMN.

*1.3.2.3 Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)*

La RMN possiede una maggiore risoluzione di contrasto per i tessuti molli, ma, in genere, non risulta superiore alla TC nella rilevazione e stadiazione di PDAC. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato come l'utilizzo della RMN possa incrementare la visibilità delle lesioni pancreatiche ed essere d'aiuto nell'individuare lesioni di piccole dimensioni (< 2 centimetri) o iso-attenuanti alla TC. Alla RMN tradizionale viene oggi affiancato uno studio colangiopancreatografico (MRCP), che potenzia la valutazione delle vie biliari e del dotto pancreatico: è considerato patognomonico di PDAC il cosiddetto segno del "doppio dotto", mentre il "dotto penetrante" è considerato più tipico della pancreatite cronica. (12) (36)

PDAC appare tipicamente ipo-intenso rispetto al parenchima normale nelle sequenze T1 pesate, sia prima che dopo iniezione di mezzo di contrasto endovenoso. Alcune neoplasie di piccole dimensioni possono mostrare enhancement periferico ed il parenchima pancreatico a monte della lesione neoplastica può apparire ipo-intenso nelle immagini T1 pesate se si associa a pancreatite cronica. Le immagini ottenute con la RMN, così come quelle ottenute con la TC, permettono inoltre di valutare l'infiltrazione vascolare da parte della lesione e l'eventuale resecabilità della neoplasia. (12)

Questa metodica diagnostica permette inoltre di intercettare eventuali metastasi epatiche, che risultano ipo-intense nelle sequenze T1 pesate e lievemente iper-intense in quelle T2 pesate, e metastasi linfonodali, iper-intense nelle sequenze T2 pesate. Risultati soddisfacenti si ottengono con i mezzi di contrasto epato-specifici, che sono captati dalle cellule epatiche normali, determinando ipo-intensità delle alterazioni neoplastiche rispetto al parenchima normale. Per lo studio delle lesioni epatiche secondarie può essere impiegato anche il mezzo di contrasto superparamagnetico a base di ferro (USPIO) metabolizzato dalle cellule di Kupffer. Una buona differenziazione tra parenchima epatico, pancreatico normale e lesioni metastatiche si può ottenere anche utilizzando il manganese, che non viene metabolizzato dalle cellule neoplastiche. (34)

La RMN, nonostante permetta di individuare neoplasie pancreatiche di dimensioni molto ridotte, in molti centri non viene utilizzata come tecnica diagnostica primaria per PDAC, in quanto viene privilegiato l'utilizzo della TC. Le principali barriere all'uso della RMN come strumento diagnostico principale per la diagnosi di PDAC includono il suo alto costo

e la sua minore disponibilità rispetto alla TC; inoltre è stata dimostrata l'equivalenza per quanto riguarda sensibilità e specificità delle due tecniche. Considerando questi ostacoli pratici, l'uso preferenziale della RMN rispetto alla TC dipende dalla disponibilità, dall'esperienza del centro e dalle possibili controindicazioni all'uso del mezzo di contrasto iodato.

La RMN, quindi, è spesso utilizzata come indagine secondaria quando c'è un forte sospetto clinico di PDAC, pur in assenza di chiare immagini visualizzabili mediante TC. (12) (28) (34) (36)

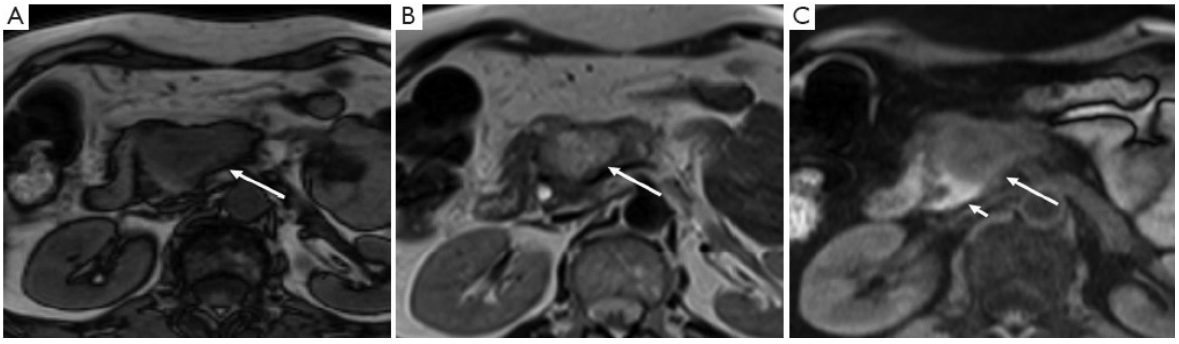



**Immagine A: PDAC localizzato nella testa del pancreas, appare ipointenso in fase T1 e in sezione trasversale. Immagine B: PDAC della testa del pancreas in fase T2, appare lievemente iperintenso. Immagine C: PDAC della testa in fase T1 con soppressione del tessuto adiposo, questa fase migliora il contrasto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

#### *1.3.2.4 Ecoendoscopia (EUS)*

L'ecoendoscopia rappresenta una tecnica sicura ed efficace che risulta molto utile nella diagnosi e nella valutazione di PDAC, in combinazione con le tecniche precedentemente descritte. Essa permette sia di ottenere immagini del pancreas ad alta risoluzione, sia di effettuare dei prelievi della massa visualizzata, in particolare si possono effettuare FNA (Fine Needle Aspiration) e FNB (Fine Needle Biopsy). Un altro vantaggio dell'ecoendoscopia è che non vi è necessità di utilizzare un mezzo di contrasto endovenoso: in questo modo risulta particolarmente d'aiuto nei pazienti in cui sono controindicate la TC e la RMN. Esistono ecoendoscopi radiali, deputati ad esplorazioni diagnostiche, in quanto riproducono l'anatomia in scansioni di 360° perpendicolari all'asse longitudinale dello strumento, ed endoscopi lineari, utilizzati prevalentemente per la FNA.

La procedura consiste nel far avanzare, previa sedazione del paziente, un endoscopio dotato, sulla punta, di un trasduttore ecografico ad alta frequenza, attraverso lo stomaco o il duodeno, per visualizzare il pancreas attraverso la parete dell'uno o dell'altro organo. (36) Nel dettaglio, la prima parte dell'indagine viene condotta utilizzando lo strumento radiale per esplorare, una volta raggiunta la seconda porzione del duodeno, la testa del pancreas e il processo uncinato. Dal bulbo duodenale si visualizzano poi il coledoco e la colecisti e, retraendo l'endoscopio in cavità gastrica, è possibile esplorare il corpo e la coda del pancreas fino all'ilo splenico. Le scansioni transgastriche consentono anche l'attenta esplorazione delle strutture vascolari peri-pancreatiche (PV, SA, SV, AO, CA) per valutarne l'eventuale infiltrazione. Se, durante l'esplorazione, si identifica una lesione di incerta interpretazione o si pone il sospetto di malignità, si utilizza un secondo endoscopio a scansione lineare per eseguire la FNA della lesione identificata. (37) Alcuni autori preferiscono utilizzare da subito l'ecoendoscopio lineare (operativo) invece di quello radiale, perché consente un'ottima stadiazione della lesione e permette nello stesso tempo di eseguire un agoaspirato e, previo consenso del paziente, in caso di inoperabilità e dolore, anche l'alcolizzazione del plesso celiaco.




**Immagine 3- EUS-FNA, ben visualizzabile l'ago che penetra nella lesione, la quale appare ipoecogena.**

E' recente la possibilità di utilizzare anche in ecoendoscopia il mezzo di contrasto (micro-bolle di esafloruro di zolfo), le cui principali applicazioni sono: l'aumento

dell'accuratezza diagnostica nei casi di piccole lesioni dubbie e la distinzione tra lesioni ipovascolarizzate (PDAC) e quelle ipervascolarizzate (NET o SCN). *(12)* L'EUS ha dimostrato di essere una delle modalità più accurate nel rilevamento delle lesioni focali pancreatiche, specialmente nei pazienti che presentano tumori di dimensioni inferiori a 2 o 3 centimetri. La sensibilità della tecnica si aggira intorno al 93-100% e risulta superiore a quella della TC, come dimostrato in uno studio di sorveglianza effettuato su 185 pazienti in cui la biopsia TC-guidata o l'ERCP non erano state diagnostiche. *(38)* Inoltre, l'ecoendoscopia permette di fornire informazioni preziose sia per la stadiazione di PDAC, grazie alla sua abilità nell'individuare una possibile invasione vascolare da parte della neoplasia, sia per la determinazione della resecabilità. *(36)* A tal proposito, Harwood e Wiersema *(39)* hanno individuato, come ulteriore importante applicazione della tecnica ecoendoscopica, la capacità di valutare l'effettiva operabilità di quei pazienti che in seguito alla TC sono stati definiti operabili, ma che potrebbero poi mostrare linfonodi metastatici non peri-tumorali (NPT LN), la cui presenza rappresenta un criterio di non operabilità. Nello stesso studio è stato anche dimostrato che l'EUS-FNA è la procedura diagnostica meno costosa nella stadiazione di PDAC, se comparata con la FNA-TC guidata o con la chirurgia, oltre che più sicura, in quanto minimizza il rischio di seeding.

Un limite importante dell'EUS è dato dall'alto rischio di falsi negativi nei pazienti con ittero ostruttivo e restringimento delle vie biliari visibile mediante ERCP e trattato con stent (metallico o di materiale plastico). In questi pazienti soprattutto la sensibilità e l'accuratezza diagnostica dell'EUS-FNA sono notevolmente ridotte rispetto a quelli che non presentano ittero ostruttivo e stenosi delle vie biliari. Altri fattori confondenti per questa procedura sono: pancreatite cronica, pancreas divisum, PDAC diffusamente infiltrante il parenchima pancreatico e un episodio recente (inferiore alle 4 settimane) di pancreatite acuta. Quindi, se c'è un elevato sospetto clinico di PDAC, pur in presenza di TC negativa e EUS negativo, è consigliabile, se il paziente non subisce un intervento chirurgico, ripetere l'indagine ecoendoscopica dopo 2-3 mesi, perché questo aumenta la probabilità di individuare un PDAC occulto. *(37) (40)* Nonostante alcuni limiti, l'ecoendoscopia si è comunque dimostrata una metodica diagnostica molto accurata e sensibile ed ampiamente utilizzata in associazione alla TC o alla RMN per la diagnosi di PDAC. *(12) (33) (41)*

*1.3.2.5 Tomografia ad emissione positronica (PET)*

La tecnologia attualmente impiegata nello studio dell'adenocarcinoma pancreatico prevede la combinazione di immagini funzionali ottenute tramite PET e immagini anatomiche ottenute tramite TC. (42) Il tracciante utilizzato è il 18 F-FDG (fluorodesossiglucosio), un analogo del glucosio in grado di evidenziare, in molti tumori solidi in vivo, la glicolisi anaerobica, che aumenta nelle cellule neoplastiche rispetto a quelle sane. Tale incremento è principalmente dovuto ad un aumento dei trasportatori intracellulari del glucosio e dell'attività esochinasica e questo si verifica anche in PDAC. Tuttavia, in base all'aggressività della neoplasia e al grado di reazione desmoplastica presente, può anche verificarsi una bassa o nulla captazione. (12) (34)

Attualmente, l'acquisizione delle immagini PET per lo studio delle lesioni pancreatiche inizia ad almeno 1 ora e 30 minuti dalla somministrazione del radiofarmaco, in quanto è stato evidenziato che PDAC può presentare un accumulo di FDG più lento rispetto ad altre neoplasie, per le quali il timing per la scansione inizia invece dopo 45-60 minuti. (43)

A causa del frequente riscontro di un'alterata tolleranza al glucosio nei pazienti affetti da PDAC, è stato dimostrato che i valori di glicemia ottimali per eseguire uno studio PET/TC sono compresi tra 60 mg/dl e 130 mg/dl. (12)

Gli studi hanno dimostrato che la PET/TC possiede una sensibilità variabile dall'85% al 95% e una specificità dal 61% al 94%, per quanto riguarda la diagnosi di PDAC. Questa tecnica risulta soprattutto vantaggiosa nel definire il parametro M della stadiazione TNM, vista la sua alta sensibilità nell'individuare metastasi epatiche, polmonari, peritoneali e ossee. (36) Al contrario, sembra essere limitato il suo ruolo nello studiare il coinvolgimento dei linfonodi: dallo studio di Wang et al., sono emerse una sensibilità ed accuratezza del 53% e del 57% rispettivamente. (44)

Tuttavia, questi valori non risultano superiori rispetto a quelli della TC, quindi la PET/TC non è attualmente utilizzata come metodica di prima linea nella diagnosi di PDAC.

Alcuni studi hanno dimostrato un miglioramento nella sensibilità e specificità diagnostica della PET/TC se questa viene associata ad altre metodiche, come ad esempio l'ecoendoscopia, grazie all'elevata sensibilità della PET/TC e all'elevata specificità dell'ecoendoscopia. Uno studio condotto da Farma et al. (45) mostra come l'utilizzo della PET/TC incrementi la sensibilità nella diagnosi di metastasi a distanza quando associata alla TC standard, infatti la sensibilità stimata per la singola PET/TC, la TC e la

combinazione delle due metodiche è rispettivamente del 61%, 57% e 87%. Pressoché tutta la letteratura sottolinea la superiorità della PET nel localizzare la malattia metastatica, con il limite, come tutte le metodiche non invasive, della possibile negatività per la micrometastasi linfonodali.

Nonostante i limiti riscontrati, la letteratura è concorde nel dire che la PET è utile in questa patologia in quanto essa non si limita a studiare un singolo distretto o apparato, ma è in grado di acquisire immagini total-body e, pertanto, consente lo studio di tutti i possibili siti di malattia. (44)

Quindi, le principali indicazioni all'utilizzo della PET con FDG sono, attualmente: la diagnosi differenziale tra tumore benigno e maligno, la stadiazione di PDAC e la diagnosi di recidiva con conseguente ri-stadiazione.

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale tra tumore benigno e maligno, in certi casi le indagini convenzionali possono non essere sufficienti a distinguere, con certezza, le due condizioni, perciò la PET con FDG viene richiesta nel caso in cui venga riscontrata occasionalmente una lesione pancreatica con possibili caratteristiche di malignità, oppure nel sospetto di una lesione in seguito a uno o più episodi di pancreatite acuta da causa sconosciuta, o in corso di pancreatite cronica. Nel primo caso, si pone il problema della diagnosi differenziale tra PDAC ed altri tipi di neoplasia, quali NET, le metastasi, lo pseudotumor infiammatorio ed il linfoma non Hodgkin. La PET con FDG non ha un comportamento specifico per nessuno di questi tumori anche se vi sono degli elementi che possono essere di aiuto nella diagnosi differenziale, come l'ipoaccumulo da parte dei NET e il comportamento variabile delle metastasi, dipendente dal tumore primitivo da cui provengono. Nel secondo caso, la presenza di calcificazioni o alterazioni morfologiche può rendere difficile la diagnosi radiologica, ma la PET con FDG può essere positiva in presenza di fenomeni infiammatori. Infatti, FDG si accumula significativamente in caso di flogosi acuta, e se si tratta di flogosi peri-tumorale può essere di aiuto nel migliorare la localizzazione di lesioni di piccole dimensioni. Quindi le pancreatiti acute possono essere fonte di falsi positivi, e la capacità della PET di stabilire una diagnosi differenziale benigno/maligno può essere limitata da questo fattore. (44) (46) (45) (47)

In conclusione, allo stato attuale, la PET/TC non è utilizzata nella routine diagnostica per PDAC, ma è considerata una tecnica aggiuntiva e di ausilio in alcuni casi strettamente selezionati. (43) (44) (47)

#### *1.3.2.6 Colangiopancreatografia Retrograda Endoscopica (ERCP)*

La Colangiopancreatografia Retrograda Endoscopica (ERCP) svolge un ruolo importante nella diagnosi di PDAC. Lo scopo della tecnica è quello di ottenere un'opacizzazione diretta, per via retrograda trans-papillare, della via biliare principale e del dotto pancreatico principale, per evidenziare l'eventuale presenza di stenosi dei dotti, fortemente suggestiva della presenza di un processo eteroformativo pancreatico. Una stenosi del tratto distale della via biliare principale può essere secondaria a diverse patologie, incluse:

1. neoplasie del pancreas;
2. neoplasie primitive dei dotti biliari;
3. pancreatite cronica;
4. compressione della via biliare principale da parte di pseudocisti pancreatiche;
5. cavernoma portale;
6. linfoadenomegalie peribiliari, in genere secondarie ad altri processi neoplastici.

L'aspetto più caratteristico di una stenosi della via biliare principale secondaria a neoplasia pancreatica è quello di una brusca interruzione alla progressione del mezzo di contrasto nel tratto distale del coledoco, immediatamente a monte della papilla di Vater. La via biliare a monte è solitamente dilatata e talvolta si può visualizzare una colecisti molto distesa. L'ERCP rivela solitamente una concomitante stenosi del tratto cefalico del dotto pancreatico principale (segno del "doppio dotto"). Neoplasie del corpo o della coda del pancreas possono essere invece sospettate qualora alla pancreatografia siano presenti stenosi isolate del tratto caudale del dotto pancreatico, in assenza di segni di pancreatite cronica. (12)




ERCP in un paziente con carcinoma del pancreas avanzato. Brusca interruzione alla progressione del mezzo di contrasto nel terzo inferiore della via biliare principale (#) e nel tratto cefalico del dotto pancreatico principale (*): segno del "doppio dotto".

La procedura consta di tre tempi: durante il primo tempo si raggiunge con l'endoscopio la seconda porzione duodenale, per individuare la papilla di Vater e incanularla. Quest'ultimo passaggio può risultare difficoltoso in pazienti affetti da PDAC a causa di modifiche dell'anatomia, infiltrazione dell'ampolla o friabilità della stessa, oppure per la presenza di ostruzione duodenale. Le tecniche disponibili sono due: quella convenzionale e quella che si avvale dell'ausilio di un filo guida, attualmente più utilizzata. Il secondo tempo prevede la sfinterotomia, che può essere effettuata o incidendo verso l'alto l'orifizio ampullare oppure incidendo attraverso il segmento intraduodenale dell'ampolla, senza coinvolgere l'ostio ampollare e minimizzando quindi il rischio di pancreatite post-procedurale. Il terzo tempo prevede, se necessario per la presenza di una stenosi, l'applicazione di uno stent in materiale plastico, oppure in materiale metallico nel caso si tratti di un tumore non resecabile e quindi di una procedura puramente palliativa. (28)

Nei casi di malattia avanzata, può essere presente una infiltrazione della parete della seconda porzione duodenale, con coinvolgimento più o meno esteso dell'area vateriana, fino alla stenosi completa del lume duodenale. In questi casi, l'ERCP può essere molto difficile o addirittura impossibile da eseguire. (12)

L'ERCP è una procedura invasiva gravata da importanti complicanze come il sanguinamento, la pancreatite post-procedurale e il rischio di infezione, che di fatto ne

limitano l'utilizzo come strumento puramente diagnostico. Negli ultimi anni, si è assistito ad un preponderante sviluppo delle metodiche di diagnostica per immagini, in particolare della TC e della RMN, che hanno soppiantato completamente l'ERCP nel suo ruolo diagnostico. Nonostante le metodiche non invasive vengano preferite soprattutto per la diagnosi e la stadiazione delle neoplasie del pancreas, l'ERCP mantiene ancora un certo ruolo qualora sia necessario ottenere una conferma istologica della neoplasia, anche se a questo scopo è comunque preferibile l'utilizzo dell'EUS-FNA. La conferma istologica non è generalmente necessaria nel caso in cui la palliazione endoscopica dell'ittero sia l'unico trattamento previsto per i pazienti. Al contrario, l'esame istologico o citologico è solitamente necessario prima di un intervento chirurgico resettivo e ancor più quando sono previsti trattamenti neoadiuvanti. (12) (27) (28) L'acquisizione di campioni istologici o citologici in corso di ERCP può essere ottenuta con tecniche diverse: citologia su bile o succo pancreatico, citologia sul materiale depositato sulle protesi biliari o pancreatiche, aspirazione con ago sottile, citologia con spazzolino (*brushing*), biopsie endobiliari. Alcune di queste metodiche hanno scarsa sensibilità e sono poco utilizzate, ad esempio l'analisi del materiale depositato sulle protesi biliari o l'aspirazione con ago sottile in corso di ERCP. La tecnica più sensibile è l'analisi istologica delle biopsie endobiliari. Tuttavia, l'esecuzione di biopsie endobiliari può essere difficile in alcune situazioni e, di fatto, è relativamente poco utilizzata. Inoltre, le biopsie endobiliari sono probabilmente più sensibili per la diagnosi di neoplasie primitive delle vie biliari che per quella di neoplasie del pancreas, dal momento che in quest'ultimo caso la stenosi è secondaria ad una compressione/infiltrazione del coledoco da parte di una neoplasia extraduttale. La citologia su *brushing* è invece la metodica più diffusa per la tipizzazione citologica delle stenosi biliari o pancreatiche, in quanto si tratta di una tecnica di relativa semplicità e molto riproducibile. Il valore predittivo positivo della citologia su *brushing* è molto elevato, ma la sensibilità generale per la diagnosi di neoplasie è al contrario molto bassa e varia dal 30% al 60%. Anche in questo caso, la sensibilità è più alta per il colangiocarcinoma che per la diagnosi di neoplasia del pancreas. La citologia sul succo pancreatico può rivelarsi utile per la diagnosi di neoplasia del pancreas, soprattutto nei pazienti in cui viene lasciato in sede un drenaggio naso-pancreatico, infatti la sua sensibilità è inferiore rispetto a quella della citologia su brushing. Considerati la bassa accuratezza diagnostica delle metodiche di campionamento istologico/citologico in corso di ERCP, la combinazione di più metodiche

viene in genere raccomandata per incrementare la sensibilità. L'utilizzo della ERCP per ottenere campioni citologici o istologici è indicato in pazienti con sintomi da ostruzione biliare, dal momento che il drenaggio dei dotti biliari può alleviare la sintomatologia specifica dei pazienti. Al contrario, in pazienti asintomatici, l'utilizzo dell'ERCP per il campionamento istologico o citologico è controverso e, l'EUS-FNA dovrebbe essere preferita come metodica di prima linea. Il principale vantaggio dell'ERCP rispetto alle altre metodiche è quello di essere una procedura diagnostica e terapeutica al tempo stesso. (12) (41) Dal momento che la presentazione clinica di molti pazienti con neoplasia del pancreas è l'ittero ostruttivo, in casi eccezionali di pazienti particolarmente compromessi, l'ERCP può essere indicata prima di una stadiazione radiologica completa del paziente, per il drenaggio della via biliare principale mediante l'inserimento di un'endoprotesi ottenendo quindi una riduzione dell'iperbilirubinemia, un miglioramento anche della sintomatologia associata all'ittero, come nausea, vomito, perdita di appetito e prurito. (28)

## 1.4 Anatomia Patologica

Le neoplasie pancreatiche si distinguono in base alle loro proprietà morfologiche, fenotipiche e molecolari. Queste caratteristiche riflettono la tendenza delle cellule neoplastiche a differenziarsi nella direzione di una o più delle tre linee cellulari riscontrabili nel pancreas normale: duttale, acinare ed endocrina. In questa trattazione ci occuperemo unicamente della componente duttale, che caratterizza appunto l'adenocarcinoma duttale o PDAC. Esiste una notevole discrepanza tra la prevalenza del carcinoma duttale (90%) e del carcinoma acinare (1%) e la percentuale di cellule acinari (80%) e duttali (5-10%) presenti nel pancreas normale. Si ipotizza che tale discrepanza derivi da un'origine comune da cellule staminali localizzate nel comparto duttale. L'adenocarcinoma duttale del pancreas o PDAC è quindi la forma più frequente di tumore maligno pancreatico, rappresentandone oltre il 90% dei casi. PDAC si localizza nei due terzi dei casi a livello della testa, mentre nel restante terzo a livello di corpo e coda. Macroscopicamente, l'adenocarcinoma duttale si presenta più frequentemente come una

massa solida a margini infiltrativi, di colore biancastro e consistenza duro-lignea. Più raramente, appare invece come una lesione dall'aspetto disomogeneo, quasi cistico, a causa di modificazioni regressive di tipo necrotico-emorragico. PDAC della testa pancreatica nelle fasi iniziali determina infiltrazione e stenosi del coledoco terminale e del dotto di Wirsung, mentre nelle fasi avanzate può infiltrare anche l'ampolla di Vater e stenotizzare il duodeno. Invece PDAC del corpo-coda pancreatica tende ad infiltrare l'omento, lo stomaco, il colon, il retroperitoneo, la milza e il surrene. Microscopicamente, PDAC si caratterizza per la presenza di strutture simil-duttali, disperse in una matrice stromale desmoplastica. Il grading della neoplasia prevede tre gradi:

- G1, presenza di strutture tubulari ben differenziate;
- G2, presenza di strutture tubulari moderatamente differenziate;
- G3, presenza di strutture tubulari scarsamente differenziate;

La reazione desmoplastica conferisce al tumore un aspetto duro-ligneo, spesso definito a cicatrice, e inoltre determina una notevole riduzione del letto vascolare, caratteristica importante che permette all'imaging di distinguere il parenchima sano da quello tumorale ipovascolarizzato. (12) (41) I caratteri immunoistochimici più rilevanti ricalcano il fenotipo della cellula duttale, con la positività per CEA, Ca19.9, DUPAN-2, per le citocheratine 7,8,18,19 e, solo raramente, per la citocheratina 20. È stata riportata anche la positività per diversi tipi di proteine: S100, mesotelina, PSA, la claudina 4 e 18. Le anomalie molecolari più note e caratteristiche del carcinoma duttale del pancreas comprendono l'attivazione mutazionale dell'oncogene *K-ras*, prerequisito essenziale per lo sviluppo di questo carcinoma e presente già a partire dalle modificazioni iperplastiche, in cui viene riscontrata nel 30% dei casi, e l'inattivazione dei geni tumorali immunosoppressori *p16INK4a, p53* e *DPC4/SMAD4*. (48) La diagnosi differenziale di PDAC si pone con la pancreatite cronica e con i carcinomi della papilla di Vater. Può risultare molto complesso distinguere questi ultimi dai PDAC, ma è molto importante porre diagnosi differenziale tra i due, perché i carcinomi della papilla presentano una prognosi sicuramente migliore. (49)

### 1.4.1 Varianti istologiche

Oltre al PDAC classico, esistono delle varianti istologiche, le quali presentano una componente, seppur minima, di adenocarcinoma duttale classico. Tra queste varianti ricordiamo:

- *Carcinoma mucinoso non cistico:* caratterizzato da abbondante produzione di muco e dalla presenza di una componente papillare non cistica;
- *Carcinoma adenosquamoso:* caratterizzato da una componente squamosa che occupa almeno il 30% della massa tumorale, mentre la componente ghiandolare può occupare una minima porzione del parenchima. La prognosi è molto più severa rispetto al PDAC classico, a causa del comportamento estremamente aggressivo di questa variante;
- *Carcinoma indifferenziato:* caratterizzato dalla presenza di cellule neoplastiche giganti e multinucleate, senza un'evidente differenziazione verso strutture riconoscibili. La sua prognosi è molto severa soprattutto per le modalità di crescita infiltrante e per la rapida crescita;
- *Carcinoma indifferenziato a cellule giganti di tipo osteoclastico:* caratterizzato dalla presenza di una popolazione di cellule epiteliali neoplastiche costituita da elementi mononucleati e da una popolazione di cellule reattive giganti di tipo simil-osteoclastico;
- *Carcinoma a cellule chiare:* composto da una popolazione di cellule pleomorfe a citoplasma chiaro, ricco di glicogeno, talora associato ad una componente intraduttale;
- *Carcinoma micropapillare:* costituito prevalentemente da cellule muco-secernenti disposte in papille. La diagnosi differenziale con un carcinoma gastrico o mammario deve sempre essere considerata, prima di formulare la diagnosi di neoplasia primitiva pancreatica;
- *Carcinoma misto duttale-endocrino:* caratterizzato dalla presenza di una componente endocrina superiore al 30%, frammista alla componente ghiandolare neoplastica;

- *Carcinoma midollare:* caratterizzato da crescita espansiva, spiccata infiammazione peri-tumorale e scarsa differenziazione cellulare. Inoltre, esso presenta una predisposizione familiare ed è frequentemente associato a mutazione di BRAF e instabilità microsatellitare (hMLH1, hMLH2). La prognosi è buona e presenta tra l'altro un profilo di chemio-sensibilità piuttosto favorevole.
- *Carcinoma epatoide:* Estremamente raro, simula l'epatocarcinoma in base alla morfologia delle sue cellule e al suo profilo immunoistochimico. (50)

### 1.4.2. Precursori di PDAC

PDAC insorge solitamente a partire da lesioni pre-invasive, che includono lesioni non cistiche e lesioni cistiche. Le prime sono lesioni microscopiche che vengono identificate su materiale proveniente da resezioni pancreatiche o da biopsie e comprendono tutte le modificazioni facenti parte della "neoplasia pancreatica intraepiteliale" (PanIN). Le altre sono lesioni macroscopiche, identificate clinicamente grazie ad indagini radiologiche, e comprendono la "neoplasia papillare mucinosa intraduttale" (IPMN), la "neoplasia tubulopapillare intraduttale" (ITPN) e la "neoplasia mucinosa cistica" (MCN). Secondo la classificazione WHO 2010, i precursori di PDAC sono divisi in base a tre gradi di displasia: basso, medio e alto grado. Le evidenze cliniche dimostrano che le lesioni presentanti un basso o medio grado di displasia possiedono un basso rischio di progredire verso una lesione maligna, mentre le lesioni con alto grado di displasia sono più propense ad evolvere in un carcinoma invasivo.

1. PanIN: sono lesioni mucinose dei piccoli dotti pancreatici di dimensioni inferiori a 0,5 centimetri. PanIN1A sono lesioni piatte caratterizzate da un epitelio a cellule colonnari, senza caratterisiche di atipia; PanIN1B presentano architettura papillare, micropapillare o pseudostratificata, ma sostanzialmente sono simili alle precedenti e non possiedono, qiundi, atipie cellulari; PanIN-2 hanno un grado moderato di atipia cellulare; PanIN-3 presentano atipia di grado severo, con frequenti mitosi e

necrosi intraluminale. Le lesioni di tipo PanIN-3 sono associate ad un PDAc nel 30-50% dei casi.

2. IPMN: sono neoplasie cistiche delle dimensioni maggiori di 1 centimetro che crescono nei dotti pancreatici e ne provocano ectasia. In base al coinvolgimento duttale, tali lesioni possono essere suddivise in tre tipologie: "centrali" del dotto principale di Wirsung, "periferiche" dei dotti di secondo ordine, "miste". In base alla morfologia dell'epitelio mucinoso, le IPMN sono classificate ulteriormente in quattro sottotipi istologici: gastrico, intestinale, pancreatobiliare, oncocitico. Inoltre, il grado di displasia epiteliale è il criterio che permette la classificazione in: adenomi per grado di atipia lieve, borderline per atipia di grado moderato e carcinomi per atipia di grado severo. Nel 30% dei casi di IPMN resecate chirurgicamente si scopre la presenza di un carcinoma invasivo. I fattori di rischio principali per un'evoluzione maligna delle IPMN sono: la tipologia "centrale" comprendente il dotto principale, la presenza di dilatazione del dotto comune, dimensioni maggiori di 3 centimetri e componente solida. Al contrario, le piccole lesioni dei dotti periferici hanno un basso rischio di progressione e non è indicata la loro rimozione chirurgica.
3. MCN: neoplasie mucinose cistiche, che non comunicano né con il dotto principale né con i dotti secondari, tappezzate da epitelio colonnare e caratterizzate dalla presenza di stroma ovarico. Solitamente, si localizzano nella coda del pancreas e si presentano prevalentemente in donne di circa 50 anni. Le MCN si presentano come cisti singole multiloculari circondate da una capsula spessa e fibrotica. La superficie interna delle cisti appare liscia nelle forme benigne, mentre la presenza di escrescenze papillari e di aree solide contraddistingue, di solito, i cistoadenocarcinomi. Le neoplasie vengono suddivise come per gli IPMN in base al grado di displasia dell'epitelio in adenomi, forme borderline e adenocarcinomi non-invasivi. Le MCN invasive presentano tra l'altro caratteri analoghi a quelli dell'adenocarcinoma duttale del pancreas, e l'estensione dell'infiltrazione carcinomatosa rappresenta un elemento prognostico importante; focolai invasivi circoscritti nel contesto della neoplasia, senza infiltrazione della capsula tumorale, presentano buona prognosi.

4. ITPN: rare neoplasie epiteliali intraduttali, riconosciute come un'entità a parte nella classificazione WHO. Insorgono nel 95% dei casi nel dotto principale e le loro dimensioni variano da 1 a 15 centimetri, con una media di 3 centimetri; sono caratterizzate da un epitelio tubulare molto compatto con alcune strutture papillari e cribriformi e dall'assenza o quasi di mucina. Risulta difficile la diagnosi differenziale con le IPMN, ma la prevalenza di un pattern di crescita solido indirizza maggiormente verso la presenza di ITPN. Approssimativamente, il 50% delle ITPN sono associate ad un carcinoma invasivo. (51) (52)

### 1.4.3. Campionamento e stadiazione del pezzo operatorio

Non è ancora a nostra disposizione un metodo univoco e standardizzato per effettuare il campionamento del pezzo operatorio e la valutazione dei margini di resezione. Tuttavia, risulta comunque fondamentale la valutazione di alcuni aspetti, che devono essere sempre presi in considerazione dal patologo e successivamente riportati nel referto, in quanto questi influenzano la prognosi del paziente e le scelte terapeutiche successive. In primo luogo, è importante valutare macroscopicamente il pezzo operatorio, descrivendo e misurando tutte le strutture presenti. Durante questo passaggio è fondamentale riportare con massima precisione le dimensioni della massa tumorale, in quanto queste risultano essenziali per la determinazione del parametro T, facente parte della stadiazione TNM. (53) (54) Altro elemento importante è la valutazione delle metastasi linfonodali, in quanto la loro presenza si associa ad una prognosi più severa: per questo motivo è importante analizzare quanti più linfonodi locoregionali possibili. Nelle linee guida AIOM 2018 (41) è riportato che il numero minimo di linfonodi per definire un atto chirurgico ad intento curativo e la stadiazione patologica corretta sia di almeno 12. Questo valore è stato stabilito sulla base di due studi molto importanti, il primo condotto nel 2006 da *Schwarz RE. et al.* (55), in cui è stata presa come campione una coorte di 20631 pazienti, i cui dati erano disponibili all'interno del SEER-database, con diagnosi di PDAC e sottoposti ad

intervento chirurgico. Nello studio è stata comparato il numero di linfonodi esaminati con l'outcome e si è osservato che le migliori sopravvivenze sono state riscontrate nei pazienti con maggior numero di linfonodi esaminati e con un cut-off di circa 11 linfonodi, sebbene sopravvivenze maggiori siano state osservate per valori superiori a 15 linfonodi analizzati. Un secondo studio, pubblicato da Tomlinson JS. et al (56) nel 2007, ha analizzato una coorte di 3505 pazienti, provenienti dal SEER-database, sottoposti a pancreasectomia per PDAC, di cui 1150 pazienti classificati come N0 e 584 come N1a (un singolo linfonodo positivo). Gli autori hanno rilevato che un numero di 15 linfonodi è risultato un importante fattore prognostico indipendente sia all'analisi univariata sia a quella multivariata e che pertanto rappresenta il cut-off ottimale per definire la categoria degli N0, dal momento che per incrementi del numero di linfonodi si sono rilevati soltanto incrementi marginali e non significativi della sopravvivenza. Tuttavia, dai risultati degli studi emerge che sebbene il numero di 15 linfonodi sia il cut-off ottimale per definire una chirurgia ad intento curativo e garantire un'accurata stadiazione linfonodale, tale numero risulta raggiungibile solo in una piccola percentuale di casi, pertanto, il cut-off di 12 linfonodi rappresenta un valore soglia che definisce una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa. I linfonodi locoregionali necessitano quindi di un'accurata analisi alla ricerca di micro e macro-metastasi; oltre al numero di linfonodi interessati da malattia, indicato dal parametro N della stadiazione TNM, altro parametro importante è LNR (Lymph Node Ratio), ovvero il rapporto tra linfonodi positivi per metastasi e linfonodi totali campionati. (49) (53) (54)

Oltre alle informazioni utili ai fini della stadiazione basata sull'ottava edizione della classificazione AJCC/TNM, anche altri parametri istopatologici hanno un enorme valore prognostico: tra questi sicuramente lo stato dei margini di resezione. I margini da valutare sono soprattutto il margine di resezione pancreatico e quello biliare, quest'ultimo analizzato solo in caso di DCP e di pancreasectomia totale. Questi margini devono essere valutati mediante estemporanea durante l'intervento chirurgico, in modo da poter ampliare la resezione, in caso di positività ad interessamento neoplastico degli stessi. Altrettanto importante è la valutazione di un'eventuale infiltrazione dei connettivi peri-pancreatici, quindi dei margini pancreatici superiore, inferiore, anteriore e posteriore. (49) (57) (58) Si parla di R0, quando il margine risulta indenne da neoplasia, sia macroscopicamente che microscopicamente; R1, se il margine è interessato dal tumore solo a livello microscopico; R2, quando è evidente macroscopicamente la presenza di tumore a livello del margine di

resezione. In realtà, in seguito a numerosi studi, si è deciso di definire un margine come R1 ogni qualvolta il tumore giunga ad una distanza inferiore di 1 millimetro dal margine di resezione, in quanto, in questo caso, la prognosi è equiparabile a quella presente nel caso in cui il tumore raggiunga il margine. (57) Per quanto riguarda la diffusione carcinomatosa di PDAC, altre sedi frequentemente interessate da infiltrazione sono: la lamina retroportale, la doccia dei vasi mesenterici, l'angolo duodeno-pancreatico. Infine, nella valutazione del pezzo operatorio risulta fondamentale soprattutto ai fini prognostici e terapeutici indicare l'eventuale infiltrazione perineurale, perivascolare e perilinfatica da parte di PDAC. (49) (57) (58)

## **TNM 8^ edizione** (53) (54)

### Tumore Primitivo

**Tx** il tumore primitivo non può essere definito
**T0** il tumore primitivo non è evidenziabile
**Tis** carcinoma in situ incluso PanIN-3
**T1** tumore limitato al pancreas di cm 2 o meno nel diametro maggiore.
- **T1a** < 0,5 cm
- **T1b** tra 0,5 cm e 1 cm
- **T1c** tra >1 cm e <= 2 cm

**T2** tumore limitato al pancreas di dimensioni comprese tra 2 cm 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 regionali
**N2** presenza di metastasi in > 4 linfonodi regionali

### 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 |

## 1.5. Follow-up e Prognosi

Ad oggi, la prognosi dei pazienti affetti da PDAC rimane scarsa: il 66-92% dei pazienti candidati ad un trattamento chirurgico potenzialmente curativo andrà infatti incontro ad una recidiva di malattia. Le linee guida che dovrebbero regolare il follow-up dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica non seguono ancora uno schema standardizzato ed esiste perciò una notevole variabilità nell'utilizzo delle varie strategie a disposizione del medico. Tuttavia, l'NCCN consiglia di impiegare nel controllo post-operatorio di questi pazienti la misurazione del CA19-9 e la TC con mdc ad intervalli di 3/6 mesi per i primi due anni, e annualmente successivamente. Gli obiettivi del follow up comprendono la prevenzione e la gestione di eventuali complicanze successive alla dimissione, l'identificazione di eventuali recidive e il monitoraggio della risposta al trattamento. (59)

La scoperta della presenza di recidiva può avvenire in maniera casuale durante i controlli post-operatori oppure secondariamente alla comparsa di sintomi specifici come nausea, vomito, perdita di appetito, dolore addominale e astenia. (12) I pazienti sintomatici, come evidenzia uno studio di Nordby et al. (60), mostrano un tempo medio di recidiva del tumore di 7 mesi, che risulta minore rispetto ai 12 mesi dei pazienti asintomatici. Inoltre, i pazienti sintomatici sperimentano una sopravvivenza media di soli 11 mesi, rispetto ai soggetti asintomatici, in cui questa risulta di 24,5 mesi. Anche in uno studio di Tzeng et al. (59) è stato riscontrato che il tasso di sopravvivenza nei pazienti sintomatici con recidiva di malattia è significativamente diminuito rispetto a quello dei pazienti sintomatici (5.1 vs 13.0 mesi), nonostante non siano state invece evidenziate delle differenze in termini di mediana di tempo di recidiva. La conclusione più significativa di questo studio è stata la dimostrazione che una sorveglianza postoperatoria regolare e ben schematizzata - in questo caso costituita da misurazione dei livelli sierici di CA19-9, RX torace e TC addome ogni 3-4 mesi durante i primi 2 anni postoperatori, ogni 6 mesi fino al quinto anno post-

intervento, poi annualmente successivamente – risulta fondamentale per individuare recidive asintomatiche nel 54,6% dei pazienti, con un maggiore riscontro nei primi 2 anni dall'intervento.

Un ulteriore studio condotto da Tzeng et al. (61) ha tentato di analizzare il rapporto costo-efficacia del follow up postoperatorio, comparando cinque diversi schemi di sorveglianza: nessun follow up nel primo gruppo, sorveglianza limitata alla misurazione del CA19-9 ogni 6 mesi nel secondo, controlli semestrali con TC addome e RX torace nel terzo, dosaggio del CA19-9 ogni tre mesi nel quarto e associazione di TC e RX con la misurazione del CA19-9 ogni tre mesi nel quinto . La sopravvivenza media risulta di 24 mesi nel primo gruppo e di 33 mesi nel secondo e nel terzo, con un costo maggiore nel terzo gruppo. Negli ultimi due gruppi la mediana di sopravvivenza aumenta solamente fino a 34 mesi, a discapito di un costo molto più elevato rispetto ai precedenti. Sulla base di questa analisi, gli autori hanno concluso che aumentare il follow up postoperatorio oltre la misurazione semestrale del CA19-9 non apporta vantaggi significativi in termini di sopravvivenza, ma aumenta solamente i costi.

La sopravvivenza in pazienti affetti da PDAC rimane comunque molto ridotta, ma recenti studi hanno dimostrato un miglioramento nella sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, infatti uno studio condotto da D. Hoem e A. Viste (62) nel 2011 mostrava un incremento della sopravvivenza da <5% nella decade precedente all'11% nel 2011, mentre uno studio condotto da Falconi et. Al (63), nel 2016 ha mostrato un incremento nella sopravvivenza fino al 20% a 5 anni, grazie alla migliore selezione preoperatoria dei pazienti e grazie al miglioramento delle terapie oncologiche.

# CAPITOLO 2 – TRATTAMENTO

## 2.1 Chemioterapia e Radioterapia

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

- adiuvante: a seguito dell'intervento chirurgico nel caso in cui, nonostante il tumore e i linfonodi siano stati rimossi, vi sia il rischio che possano essere rimaste alcune cellule tumorali troppo piccole per essere visualizzate, con lo scopo di ridurre il rischio di recidiva e migliorare la sopravvivenza a lungo termine del paziente;
- neoadiuvante: prima dell'intervento chirurgico, se la neoplasia non si è diffusa oltre il pancreas, con lo scopo di provare a ridurre il diametro tumorale e aumentare quindi le probabilità di successo della chirurgia;
- palliativo: nei casi in cui le cellule tumorali si siano diffuse oltre il pancreas fino ad invadere altri organi, con l'obiettivo di ridurre le dimensioni del tumore e controllare la malattia, prolungando la sopravvivenza del paziente e migliorandone al contempo la qualità di vita.

### 2.1.1 Radio-chemioterapia neoadiuvante

Per trattamento chemioterapico neoadiuvante si intende una terapia effettuata prima di eseguire una resezione chirurgica in un paziente con tumore resecabile o *borderline resectable*. Nelle lesioni resecabili, il fine ultimo della terapia neoadiuvante è quello di aumentare la sopravvivenza globale (OS) rispetto alla sola chirurgia e di evitare la chirurgia demolitiva a quel gruppo di pazienti ad elevata probabilità di recidiva precoce. La malattia occulta metastatica è stimata tra il 20% ed il 30% nei pazienti con malattia resecabile ed è responsabile delle recidive precoci post-resezione.

Secondo un recente studio di Reni et al., una terapia preoperatoria a base di PEXG potrebbe migliorare gli outcome chirurgici ed oncologici in un paziente affetto da PDAC. (64)

| Qualità globale dell'evidenza | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione clinica |
|---|---|---|
| **Bassa** | Nei pazienti con malattia resecabile un trattamento perioperatorio con PEXG potrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione per migliorare gli outcome chirurgici e oncologici | **Positiva debole** |

Nella malattia *borderline resectable* la terapia neoadiuvante ha inoltre lo scopo di *down* stadiare il tumore, riducendone il diametro. Diversi autori sono giunti a risultati similari nei loro studi e suggeriscono che un trattamento con chemioterapia iniziale seguita da chemio-radioterapia possa essere il trattamento preferibile in termini di sopravvivenza a lungo termine, risposta tumorale e possibilità di ridurre l'estensione della resezione chirurgica successiva con vantaggi in termini di morbilità post operatoria. (65) (66) Riguardo la scelta del trattamento medico chemioterapico un regime di terapia con FOLFIRINOX risulta vantaggioso in termini di risposte e sopravvivenza rispetto ad altri regimi a base di gemcitabina e capecitabina. (67)

| Qualità dell'evidenza SIGN | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione clinica |
|---|---|---|
| **B** | Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas borderline resectable (potenzialmente resecabile), un trattamento preoperatorio dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa a una resezione chirurgica immediata. | **Positiva debole** |

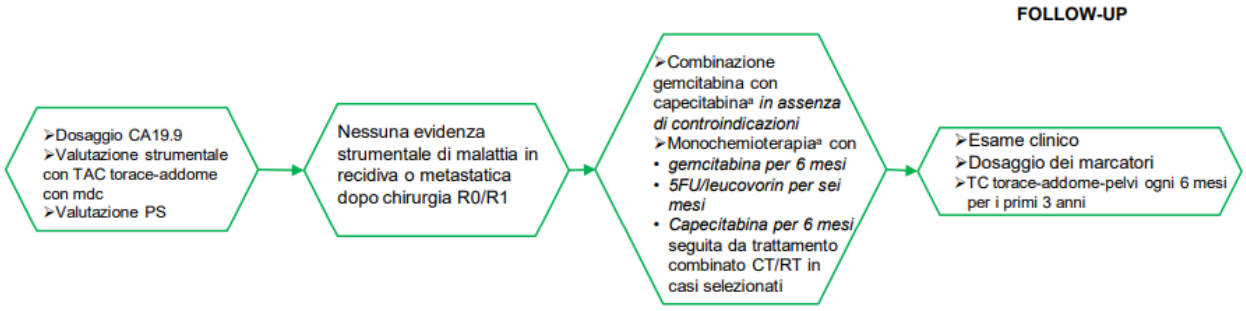
### 2.1.2 Radio-chemioterapia adiuvante

A causa dell'aggressività biologica e della precoce meteastatizzazione che lo caratterizzano, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti affetti da PDAC rimane minore del 5%. La radicalità chirurgica è ottenibile solo nel 20% dei casi, con mediane di sopravvivenza comunque < 20 mesi. La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti resecati è compresa tra il 10% e il 20%. Esiste quindi un forte razionale per un trattamento adiuvante. I farmaci oggi ritenuti utlizzati nel trattamento della malattia localmente avanzata o metastatica, cioè la gemcitabina (GEM) ed il 5- fluorouracile (5-FU) ottengono meno del 10% di risposte. Nonostante non vi sia una sostanziale differenza tra i due farmaci dal punto di vista terapeutico, la gemcitabina è considerata lo standard terapeutico in fase adiuvante, anche in virtù del miglior profilo di tossicità extra-ematologica e della maggiore comodità di somministrazione. La gemcitabina è un analogo nucleosidico che, se incorporato nel DNA in sostituzione della citidina, induce l'apoptosi cellulare in seguito ad instabilità genomica. Secondo le linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (41), in pazienti resecabili, la radio-chemioterapia può essere utilizzata dopo chirurgia con una dose di radioterapia di almeno 50 Gy in associazione a gemcitabina o a fluoropirimidina; pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile potrebbero essere trattati con chemioterapia sistemica, seguita dalla radio-chemioterapia concomitante a capecitabina o gemcitabina. I pazienti con ripresa di malattia possono ricevere un trattamento chemioterapico di seconda linea volto al prolungamento della sopravvivenza ed al controllo dei sintomi. (64)

| Qualità globale dell'evidenza | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione clinica |
|---|---|---|
| **Moderata** | Per pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato in modo macroscopicamente radicale (R0-R1) con Karnofsky di almeno 50 può essere presa in considerazione una chemioterapia postoperatoria con fluoropirimidina o gemcitabina[1-4] | **Positiva debole** |

| Qualità globale dell'evidenza | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione clinica |
|---|---|---|
| **Bassa** | Per i pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato in modo macroscopicamente radicale (R0-R1) con Karnofsky di almeno 50 può essere considerata una chemioterapia di combinazione con gemcitabina e capecitabina [5]. | **Positiva debole** |

| Qualità dell'evidenza SIGN | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione clinica |
|---|---|---|
| **C** | La chemioradioterapia può essere considerata nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato in modo macroscopicamente radicale (R0-R1) con Karnofsky di almeno 50 sia dopo chirurgia R0 sia dopo chirurgia R1, con una dose di radioterapia di almeno 50 Gy (frazionamento convenzionale e con le moderne tecniche di radioterapia conformazionale) in associazione a gemcitabina o a fluoropirimidina. | **Positiva debole** |




[a]I pazienti che hanno ricevuto chemioterapia o chemioradioterapia in neoadiuvante sono candidati a ricevere un trattamento adiuvante dopo chirurgia.

### 2.1.3 Chemioterapia palliativa e terapia di supporto

L'OS dei pazienti con malattia metastatica oscilla tra 4 e 6 mesi. L'obiettivo primario del trattamento chemioterapico palliativo è rappresentato dal prolungamento dell'OS, ed è stato effettivamente dimostrato che la chemioterapia palliativa aumenta la sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto.

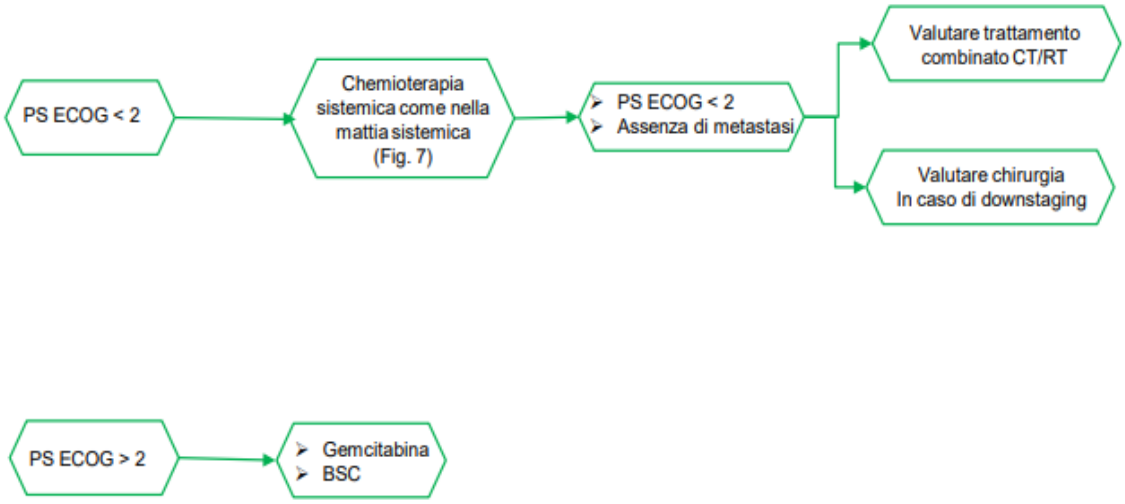
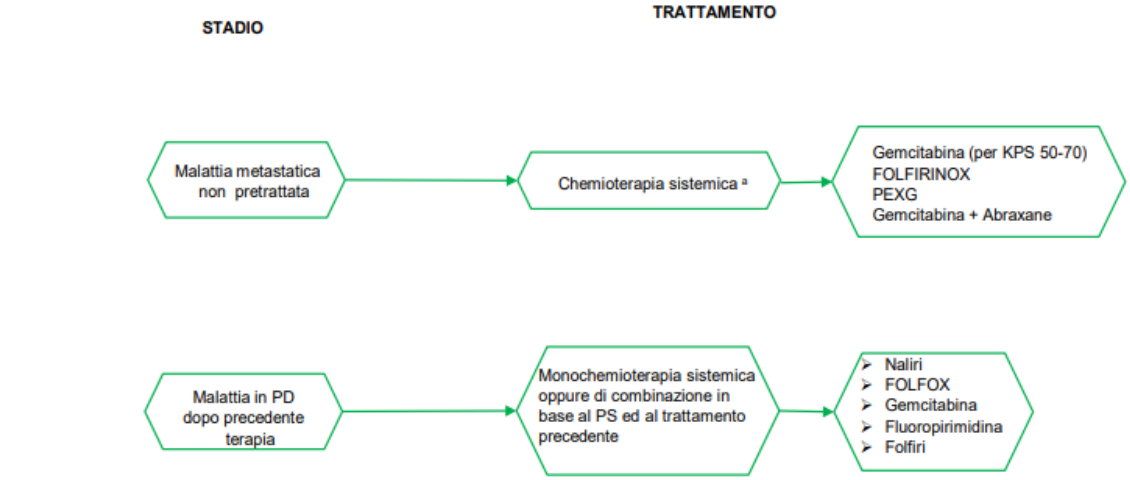



*Grafico 1- Malattia localmente avanzata*




[a]La durata della terapia può essere decisa su base individuale tenendo conto della volontà del paziente, del suo PS, della finalità del trattamento, della tossicità e della risposta osservata fino a nessuna risposta o per un massimo di 6 mesi

*Grafico 2- Malattia metastatica*

## 2.2 Trattamento Chirurgico

### 2.2.1 Criteri di resecabilità

Per la valutazione dei pazienti con adenocarcinoma pancreatico si utilizzano oggi dei criteri di resecabilità oggettivi, standardizzati e applicabili sistematicamente nel processo di diagnosi e stadiazione della neoplasia. Questi criteri sono fondamentali per distinguere le lesioni potenzialmente resecabili da quelle non passibili di intervento di resezione radicale. Al momento della diagnosi solo il 20% degli adenocarcinomi pancreatici risulta resecabile, perciò è fondamentale riuscire a distinguere accuratamente i pazienti che potranno beneficiare dell'intervento chirurgico, quelli che presentano una malattia localmente troppo avanzata o metastatica e quindi non resecabile e quelli che presentano un rischio aumentato di subire una resezione con margine positivo (R1). Lo scopo di questa attenta valutazione è quello di evitare sovra o sotto-stadiazioni, riducendo così al minimo il rischio di sottoporre i pazienti a interventi inefficaci e anzi rischiosi e, al contrario, di precludere a pazienti potenzialmente operabili l'unica opzione terapeutica curativa disponibile. Allo stato attuale, l'*imaging* di riferimento per la stadiazione preoperatoria rimane la TC a strato sottile con mezzo di contrasto; in alternativa la RMN, anch'essa con mezzo di contrasto. L'EUS +/- FNA ha un ruolo complementare per un'ulteriore conferma stadiativa (es. infiltrazione asse venoso/arterioso). I criteri di resecabilità diffusi in letteratura e nelle linee guida nazionali e internazionali, stabiliti in base all'*imaging,* sono concordi tra di loro nella definizione dei pazienti resecabili e quelli non resecabili: alcune differenze sono invece evidenti nella definizione dei pazienti con resecabilità dubbia, definita "*borderline".* Più che sulle categorie ben definite di "resecabile" e"non resecabile", in cui la scelta terapeutica a favore o meno della chirurgia è chiara, l'attenzione deve rivolgersi ai pazienti con neoformazioni a resecabilità *borderline*. Del 30-40% di pazienti con neoplasia localmente avanzata non resecabile all'esordio, i *borderline resectable* rappresentano circa il 20%. Tali neoplasie, in stretto contatto con i vasi nobili peri-pancreatici, sono quelle che nella maggior parte dei casi sono a rischio di resezione incompleta (R1). Molteplici sono le linee guida che cercano di chiarire tale definizione. Tra tutte, quelle della NCCN 2018 (68) (*National Comprehensive Cancer Network*) affronta il

tema dei *borderline resectable* in modo completo, ma allo stesso tempo con evidente tentativo di semplificazione "semantica" e "concettuale", eliminando le innumerevoli terminologie fuorvianti comparse in altre linee guida e riferite al tipo di coinvolgimento dei vasi venosi mesenterici superiori (*distorsion, narrowing, abutment, impingement, encasement…*). Nell'ambito di un percorso multidisciplinare moderno, per i pazienti *borderline resectable* è fondamentale considerare un primo approccio terapeutico neoadiuvante piuttosto che la chirurgia up-front. In questa popolazione ben codificata di pazienti, dal punto di vista oncologico, si può procrastinare un gesto chirurgico maggiore, quale una DCP, all'esecuzione di una terapia sistemica di prima istanza in accordo con le linee guida di riferimento. La valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante, infine, deve necessariamente essere eseguita mediante ri-stadiazione radiologica con la medesima metodica eseguita alla diagnosi; il confronto non deve essere subordinato solo a criteri RECIST ma anche a valutazioni di ordine clinico e biologico (variazioni del *performance status*, livelli di CA 19- 9, indice nutrizionale), confrontabili con quelle all'esordio. In casi dubbi, dopo il trattamento neoadiuvante (ma anche alla diagnosi), si può ricorrere all'utilizzo della laparoscopia diagnostica-esplorativa, coadiuvata dall'uso dell'ecografia epatica intraoperatoria. È inoltre possibile che alcuni pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile all'esordio, dopo trattamento multimodale (CT +/- RT) possano avere un *down staging* a malattia quanto meno *borderline resectable* e beneficiare anch'essi di un intervento chirurgico con intento curativo con modalità operative sovrapponibili a quanto descritto in precedenza.

**CRITERIA DEFINING RESECTABILITY STATUS[a]**

| Resectability Status | Arterial | Venous |
|---|---|---|
| Resectable | No arterial tumor contact (celiac axis [CA], superior mesenteric artery [SMA], or common hepatic artery [CHA]). | No tumor contact with the superior mesenteric vein (SMV) or portal vein (PV) or ≤180° contact without vein contour irregularity. |
| Borderline Resectable[b] | Pancreatic head/uncinate process:<br>• Solid tumor contact with CHA without extension to CA or hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction.<br>• Solid tumor contact with the SMA of ≤180°<br>• Solid tumor contact with variant arterial anatomy (ex: 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.<br>Pancreatic body/tail:<br>• Solid tumor contact with the CA of ≤180°<br>• Solid tumor contact with the CA of >180° without involvement of the aorta and with intact and uninvolved gastroduodenal artery thereby permitting a modified Appleby procedure [some panel members prefer these criteria to be in the unresectable category]. | • Solid tumor contact with the SMV or PV of >180°, contact of ≤180° 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.<br>• Solid tumor contact with the inferior vena cava (IVC). |
| Unresectable[b] | • Distant metastasis (including non-regional lymph node metastasis)<br>Head/uncinate process:<br>• Solid tumor contact with SMA >180°<br>• Solid tumor contact with the CA >180°<br>Body and tail:<br>• Solid tumor contact of >180° with the SMA or CA<br>• Solid tumor contact with the CA and aortic involvement | Head/uncinate process:<br>• Unreconstructible SMV/PV due to tumor involvement or occlusion (can be due to tumor or bland thrombus)<br>• Contact with most proximal draining jejunal branch into SMV<br>Body and tail:<br>• Unreconstructible SMV/PV due to tumor involvement or occlusion (can be due to tumor or bland thrombus) |

[a]Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Radiology 2014 Jan; 270(1):248-260.
[b]Solid tumor contact may be replaced with increased hazy density/stranding of the fat surrounding the peri-pancreatic vessels (typically seen following neoadjuvant therapy); this finding should be reported on the staging and follow-up scans. Decision on resectability status should be made in these patients, in consensus at multidisciplinary meetings/discussions.

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**
**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

Version 2.2018, 07/10/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

## 2.2.2 Tecnica Chirurgica

L'unico trattamento potenzialmente curativo dell'adenocarcinoma pancreatico consiste nella resezione chirurgica. Tuttavia, solo il 15-20% dei pazienti sono candidabili alla chirurgia e questi rientrano negli stadi 1 e 2.

La scelta della tecnica resettiva si basa sulla localizzazione della neoplasia: nel caso di una neoplasia in sede cefalo-pancreatica l'intervento da eseguire sarà una duodenocefalopancreasectomia (DCP), associata o meno a preservazione pilorica (PPDCP), mentre nel caso di una localizzazione corporeo-caudale l'intervento di scelta sarà una splenopancreasectomia distale (SPD) (Fig. 5-6). (69)

L'approccio laparotomico alle neoplasie del pancreas può avvenire sia mediante incisione cutanea sottocostale bilaterale allargata a destra oppure mediante incisione mediana xifo-ombelicale, più o meno estesa a seconda delle caratteristiche del tumore o di quelle del paziente, nonché delle esigenze chirurgiche in sede operatoria. All'apertura della cavità peritoneale si è soliti valutare l'operabilità del tumore attraverso:

- un'accurata esplorazione della cavità stessa, alla ricerca di un possibile coinvolgimento peritoneale;
- l'esplorazione del fegato, per eventuali metastasi non riconosciute allo studio preoperatorio;
- la valutazione dei maggiori assi vascolari (mesenterico- portale e celiaco) per valutarne l'infiltrazione del tumore.

Quindi si procede alla fase demolitiva dell'intervento.

### *2.2.2.1 Duodenocefalopancreasectomia*

Nel caso di una DCP, previo passaggio retroilare epatico e successiva apertura del legamento gastrocolico, si procede all'identificazione e valutazione del parenchima pancreatico per valutarne la consistenza*: soft o hard*.

Si attua quindi la Kocherizzazione del duodeno con mobilizzazione posteriore della testa del pancreas rispetto al piano cavale.

Si procede all'isolamento degli elementi ilari:

- l'arteria epatica e quindi l'arteria gastroduodenale (con sua successiva sezione tra lacci);
- il coledoco viene sezionato, previa colecistectomia. Nel nostro centro, si è soliti inviare ad esame istologico estemporaneo l'anello di coledoco prossimale;
- la vena porta viene isolata e preparata sia a livello dell'ilo epatico che, mediante apertura del peritoneo a livello del margine inferiore del pancreas, a livello retro-pancreatico effettuando, per via smussa, un passaggio retro-istmico lungo il piano portale anteriore.

La successiva fase prevede la preparazione intestinale:

- del duodeno a valle del piloro (se quest'ultimo risulta libero da malattia) e, previa chiusura tra lacci dei vasi pilorici, si procede a sezione del duodeno con suturatrice meccanica.

- isolamento della prima ansa digiunale e sua sezione con suturatrice meccanica e preparazione, in sede sottomesocolica, del Treitz.

A questo punto, è possibile eseguire lo scrociamento a destra dei vasi mesenterici, della I ansa digiunale.

La successiva sezione pancreatica avviene a livello del passaggio istmo-corpo previa apposizione di punti di appoggio e di emostasi a livello del corpo.

Viene quindi completata la duodenocefalopancreasectomia ed inviata per esame istologico estemporaneo la trancia di sezione pancreatica.

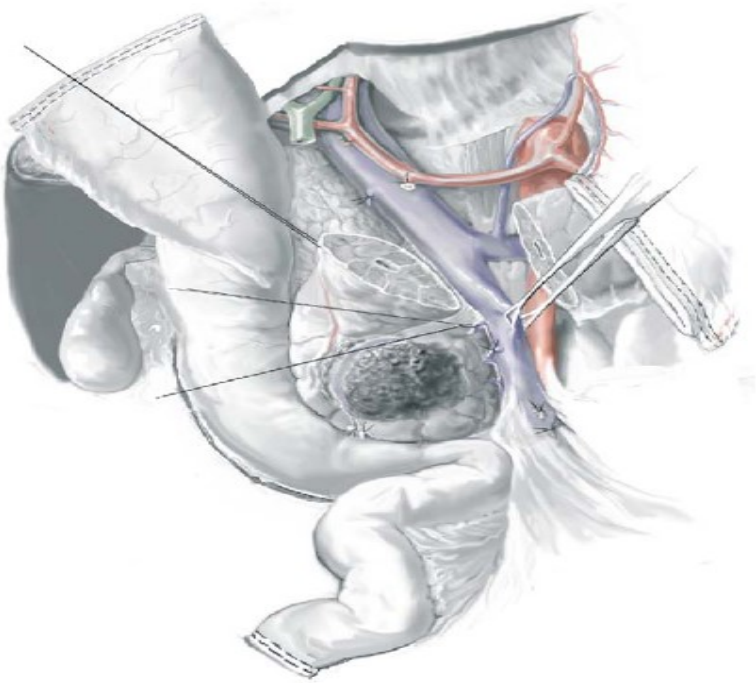


*Figura 1 - Tempo demolitivo di una DCP*

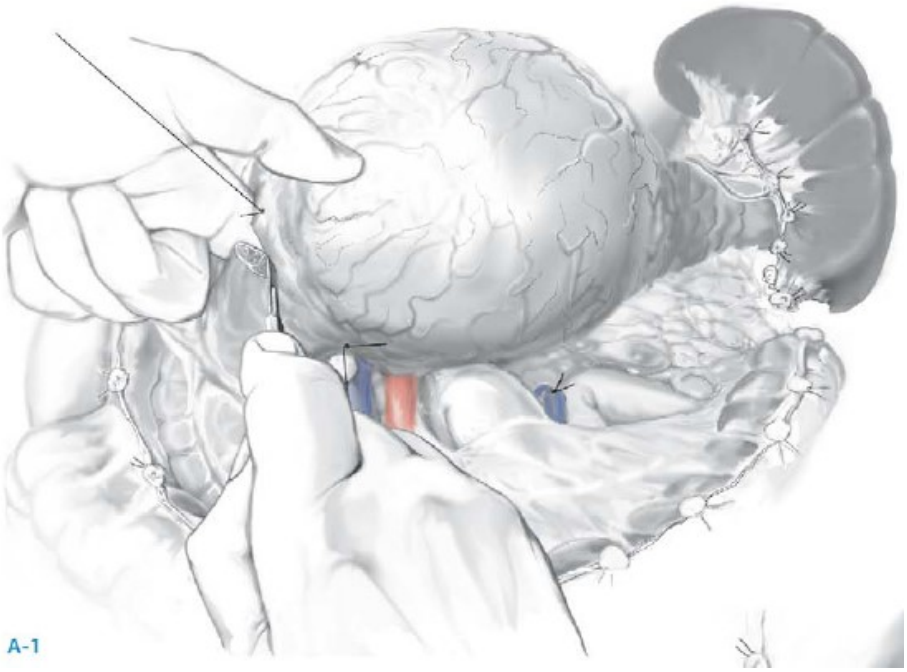



*Figura 2 - Tempo demolitivo di una SPD*

Previo affondamento della trancia di sezione sulla II ansa digiunale e suo passaggio trans-mesocolico destro, il tempo ricostruttivo prevede la restaurazione, su un'unica ansa intestinale, della continuità:

- pancreatica mediante un'anastomosi pancreatico-digiunale T-L "*duct to mucosa*";
- biliare, a circa 15 cm a valle della precedente, mediante un epatico-digiuno anastomosi T-L;
- intestinale, a circa 55-60 cm dall'anastomosi biliare, mediante un'anastomosi gastro-digiunale, o duodeno-digiunale nella PPDCP, T-L che può essere eseguita in sede ante- o trans-mesocolica. (69)

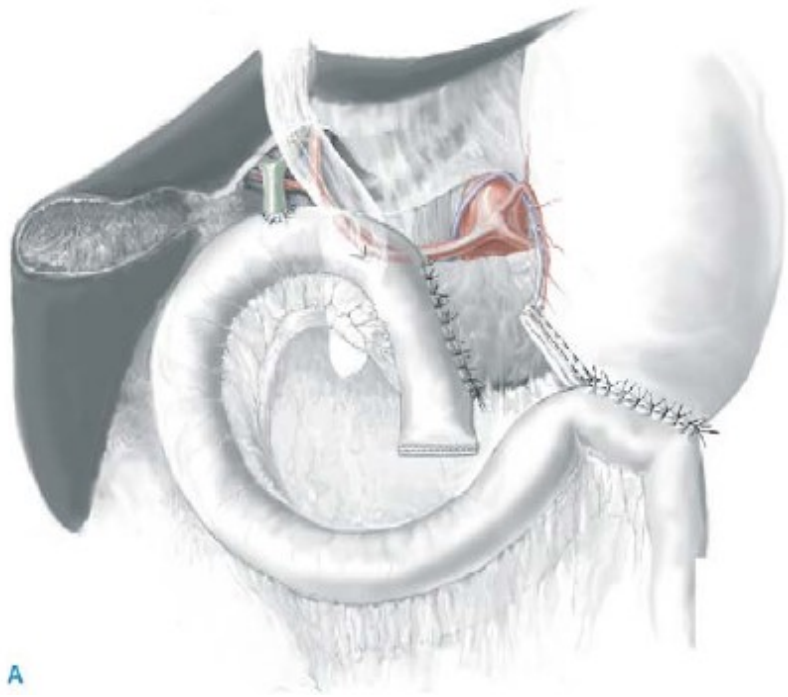



*Figura 3 - Tempo ricostruttivo di una DCP senza conservazione pilorica*

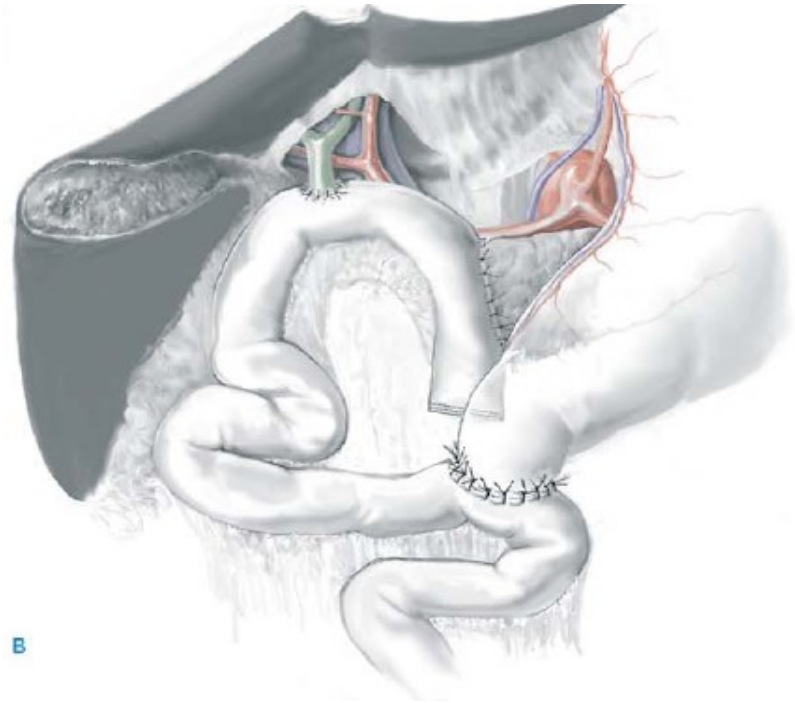



*Figura 4 - Tempo ricostruttivo di una DCP con conservazione pilorica*

### *2.2.2.2 Splenopancreasectomia distale*

Nelle neoplasie che hanno sede nel corpo-coda pancreatico l'approccio chirurgico si realizza mediante la splenopancreasetomia distale.

Tale intervento, oggi come oggi, può essere eseguito sia in tecnica laparotomica che in tecnica laparoscopica. La tecnica prevede gli stessi passaggi della chirurgia tradizionale, con alcune varianti in relazione alle abitudini del chirurgo, che possono riguardare la posizione dell'operatore (tra le gambe del paziente o alla sua destra) e la dissezione del pancreas (ora dal corpo verso la coda, ora viceversa, da sinistra verso destra). Nel caso venga effettuato in tecnica mininvasiva, il paziente viene posizionato sul tavolo operatorio in posizione supina, a gambe leggermente divaricate, ruotato in decubito laterale destro di circa 30-45°, in leggero anti-Trendelenburg. Il chirurgo si posiziona alla destra del paziente, con l'aiuto alla sua sinistra. Il ferrista è sul lato opposto del paziente, di fronte all'operatore, mentre la posizione del chirurgo addetto all'ottica può variare a seconda della conformazione fisica del paziente e della sua attitudine manuale. Si introduce il primo

*trocar* ottico da 12 mm in regione periombelicale sinistra ed altri tre trocar da 12 mm vengono posti a semicerchio, triangolando sulla coda del pancreas.

Il primo tempo chirurgico prevede lo scollamento della flessura colica sinistra nonché la liberazione della faccia anteriore del pancreas dalla superficie posteriore dello stomaco, con sezione delle aderenze presenti, del legamento gastro-lienale e di alcuni vasi brevi fino alla visualizzazione della ghiandola.

Si procede quindi alla mobilizzazione:

- splenica, mediante scollamento del legamento spleno-frenico e sezione dei vasi gastrici brevi;
- pancreatica, mediante isolamento e sezione dei margini inferiore e superiore del pancreas, procedendo dalla milza verso la testa del pancreas.

Si procede poi all'individuazione dei vasi splenici: sul margine superiore, l'arteria splenica viene isolata e sezionata tra lacci mentre, ribaltando il blocco spleno-pancreatico distale, s'individua medialmente la vena splenica che viene anch'essa isolata e sezionata tra lacci.

Infine, la transezione del parenchima pancreatico, in sede istmica, avviene mediante l'utilizzo di una suturatrice meccanica.

In caso di approccio mininvasivo la rimozione del pezzo operatorio avverrà mediante *endobag* tramite incisione sec. Pfannestiel o mediante altra incisura di servizio, se necessario.

La conservazione o meno della milza dipende dalla natura della lesione (benigna o maligna) e/o dal coinvolgimento vascolare dei vettori splenici. I vasi che nutrono la milza (vasi splenici) sono infatti a stretto contatto con la superficie posteriore del pancreas, ed è necessario sacrificarli in caso di chirurgia oncologica radicale. Inoltre, in adiacenza al pancreas e nel piccolo spazio tra la coda del pancreas e la milza, sono presenti linfonodi, che devono essere asportati. Per risparmiare la milza, è necessario preservare anche i vasi splenici, che - come detto - decorrono dietro la faccia posteriore del pancreas; nei casi in cui non sia possibile salvarli, la milza può comunque essere conservata grazie all'apporto sanguigno proveniente da altri vasi (es. dai vasi gastrici brevi). La pancreasectomia sinistra con preservazione della milza e sacrificio dei vasi splenici è conosciuta come "intervento di Warshaw". In generale, la pancreasectomia sinistra con conservazione della milza è eseguita per neoplasie benigne o a basso potenziale di malignità.

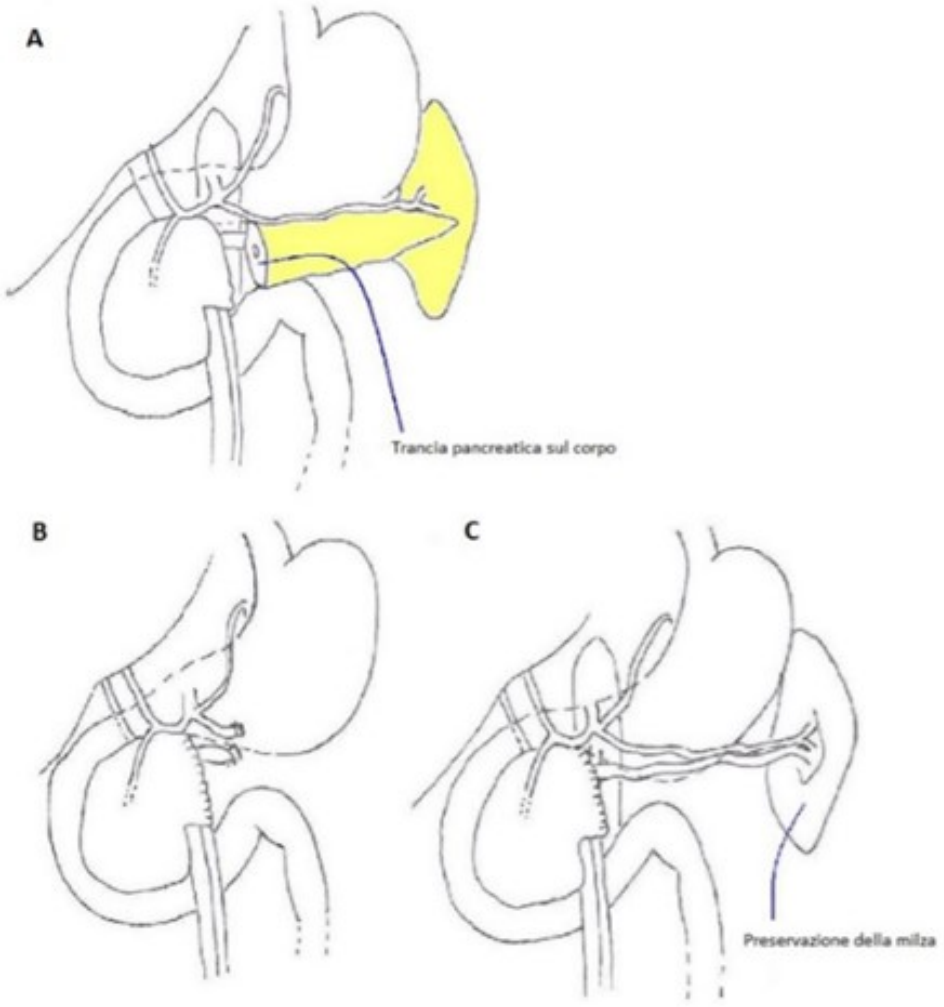



*Figura 5 – A- Splenopancreasectomia distale. B- Splenopancreasectomia totale senza conservazione della milza. C- Splenopancreasectomia distale con conservazione della milza e dei vasi splenici.*

*2.2.2.3 Pancreasectomia totale*

La pancreasectomia totale consiste nell'asportazione di tutto il pancreas, del duodeno, della prima ansa digiunale, della milza e della colecisti. La resezione può anche essere estesa a parte dello stomaco (antrectomia).

Dopo l'asportazione del pezzo operatorio, il tempo ricostruttivo prevede il confezionamento di due anastomosi:

- biliare: il moncone della via biliare principale viene suturato con la prima ansa digiunale,
- digestiva: il moncone gastrico o il moncone duodenale vengono suturati con il digiuno a valle dell'anastomosi biliare.

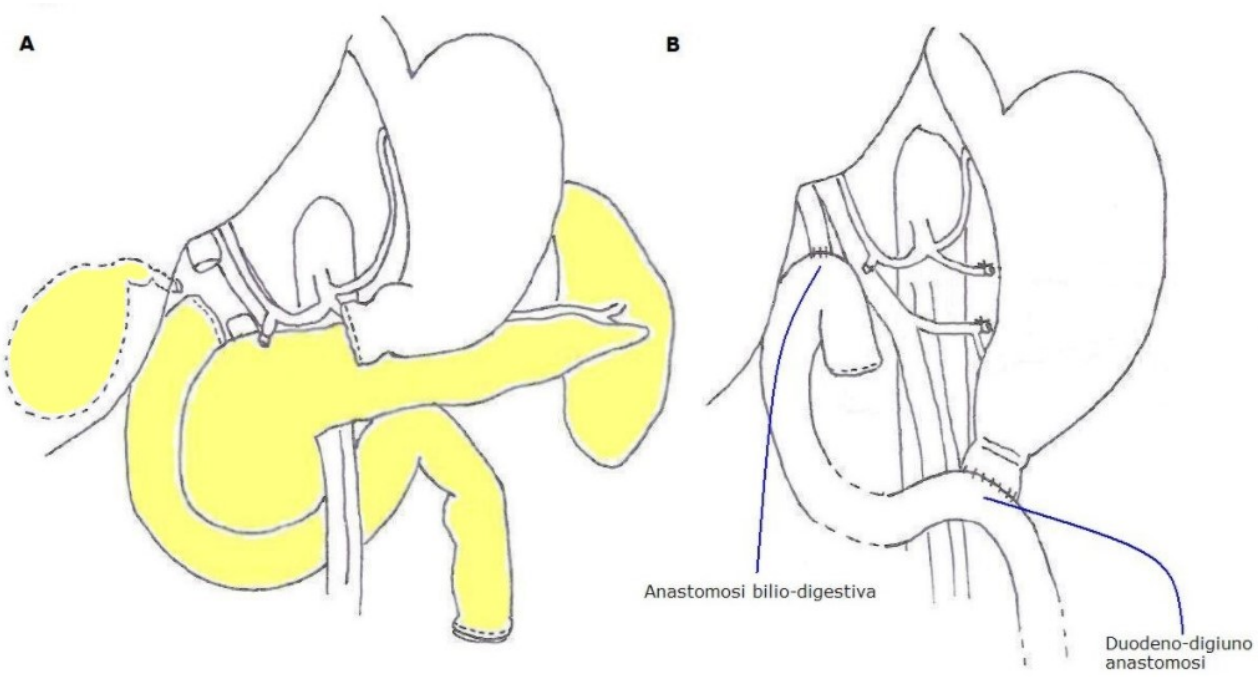



*Figura 6 – A- Splenopancreasectomia totale.* *B- Ricostruzione con tecnica di preservazione pilorica.*

L'intervento viene eseguito ogni qual volta il tumore cresca lungo tutto il pancreas, oppure quando è multifocale e non è possibile conservare una parte della ghiandola.
In certi casi, è necessario allargare resezioni parziali (duodenocefalopancreasectomia, pancreasectomia sinistra) fino alla pancreasectomia totale quando la trancia pancreatica risulta positiva per cellule neoplastiche all'esame istologico intraoperatorio. Può anche essere eseguita a distanza di tempo da una resezione pancreatica parziale in caso di recidiva neoplastica.
La pancreasectomia totale è inevitabilmente associata a sviluppo di insufficienza pancreatica esocrina (deficit nella digestione degli alimenti) e insufficienza pancreatica endocrina (diabete chirurgico). Entrambe le forme vanno trattate con terapia sostitutiva (enzimi pancreatici e insulina). Il raggiungimento della fase di compenso può essere lento e difficoltoso, ma i dati raccolti sulla qualità di vita dopo pancreasectomia totale sono più che soddisfacenti.

#### *2.2.2.4 Laparotomia Esplorativa*

La laparoscopia standard si prefigge di studiare il parametro M della malattia tumorale: visualizzare cioè la superficie della cavità addominale e del fegato, al fine di escludere la presenza di piccole, spesso multiple, metastasi peritoneali o epatiche sotto-glissoniane che, se presenti, renderebbero inutile l'intervento. A tal fine, è sufficiente l'impiego di un unico accesso, con introduzione di un'ottica laparoscopica. In presenza di un quadro peritoneale e/o epatico di non univoca interpretazione, è possibile completare la procedura introducendo altri *trocar* operatori, per eseguire la biopsia di neoformazioni sospette o la LUS (*Laparoscopic Ultra-Sonography*). La laparoscopia *advanced*, in aggiunta alla definizione del parametro M, si propone di rivalutare i parametri T e N. Il suo razionale risiede nell'evidenza che, in tutte le casistiche chirurgiche, è sempre presente una quota di pazienti non resecabili, a causa dell'invasione locale della neoplasia; ciò a dispetto di una diagnostica preoperatoria di elevato livello e nonostante l'esecuzione preliminare di una valutazione laparoscopica standard. La laparoscopia avanzata necessita di tempi operatori decisamente più lunghi della procedura standard e comporta difficoltà tecniche, spesso causa di una ridotta accuratezza diagnostica, che riguardano sia l'interessamento vascolare

sia linfonodale. Lo studio del parametro T è infatti riferito all'eventuale interessamento vascolare, venoso ed arterioso, nei pazienti "dubbi" alla TC *multislice*: tale studio richiede spesso l'apporto di un ecografista esperto ed il dato ottenuto risulta comunque solo moderatamente attendibile, in considerazione dell'elevato numero di falsi positivi (reazione flogistica peri-tumorale vs interessamento neoplastico) riportato in importanti casistiche relative a pazienti sottoposti a resezione pancreatica vascolare *en-bloc*. Lo studio del parametro N prevede il *sampling* dei linfonodi inter-aorto-cavali, cioè di quel gruppo di linfonodi il cui interessamento neoplastico rappresenta una sicura controindicazione alla resezione. Tale manovra necessita di un'ampia mobilizzazione, non sempre agevole, anche in chirurgia tradizionale, e richiede un'elevata abilità laparoscopica. La metodica prevede infatti un minimo allungamento dei tempi operatori per i pazienti che risulteranno in ultima analisi resecabili e consente di evitare, in almeno un 10% dei casi, una laparotomia inutile. In considerazione dei costi aggiuntivi della metodica, sia pur ridotti, emerge peraltro la necessità di selezionare i pazienti, di identificare cioè, quanto più accuratamente possibile, i pazienti ad elevato rischio di malattia metastatica, tra quelli giudicati pre-operatoriamente resecabili, al fine di limitare solo ad essi la stadiazione laparoscopica. Pur in assenza di parametri univocamente accettati, la maggior parte degli autori è concorde nel ritenere giustificato un approccio laparoscopico nei pazienti con:

- neoformazione del corpo-coda del pancreas con diametro > 3 cm;
- tumore localmente avanzato;
- presenza di ascite;
- CA 19-9 > 400 U/ml o ipoalbuminemia;
- marcato calo ponderale e/o presenza di dolore posteriore.

Ricordiamo infine, per completezza, che di recente l'approccio laparoscopico stadiativo è stato proposto anche per i pazienti giudicati borderline *resectable* per malattia localmente avanzata. Visto il sempre più diffuso impiego della radio-chemioterapia preoperatoria, da più parti si sostiene la necessità di una conferma di malattia localmente avanzata, ma non metastatica, tramite l'impiego della laparoscopia standard. In questi casi, la procedura rivestirebbe un ruolo di pretrattamento neoadiuvante, per meglio stratificare i pazienti

*2.2.2.5 Ruolo ed estensione della linfo-adenectomia*

Come è avvenuto per la chirurgia oncologica gastrica e colo-rettale, anche in quella pancreatica il ruolo della linfoadenectomia è mutato da curativo a prognostico e stadiativo. È sufficiente l'asportazione di un numero standard di linfonodi (12 nel PDAC) per garantire una corretta stadiazione loco-regionale, mentre l'asportazione di linfonodi in sovrannumero rispetto allo standard non modifica la prognosi. (70) (71) (72)
La *Japan Pancreas Society* (73) riprendendo la classificazione linfonodale gastrica, ha raggruppato i linfonodi pancreatici in undici stazioni principali:

- 6**:** sottopilorici;
- 7: arteria gastrica sinistra;
- 8 a-p: epatici comuni (vena porta, arteria epatica comune);
- 9: tronco celiaco;
- 10: ilo splenico;
- 11 p-d: arteria splenica (prossimali e distali);
- 12 a-b-p-h: ilo epatico (arteria epatica propria, via biliare, vena porta, placca ilare);
- 13 a-b: pancreaticoduodenali superiori-inferiori anteriori;
- 14: linfonodi della radice del mesentere;
- 15 a-v: mesenterici (arteria, vena);
- 16: periaortici sottoceliaci;
- 17 a-b: pancreaticoduodenali superiori-inferiori posteriori;
- 18: sottopancreatici.

*La Japan Pancreas Society,* per i tumori a localizzazione cefalo-pancreatica, ha inoltre raggruppato queste stazioni in tre gruppi principali a seconda della estensione della linfoadenectomia:

- Gruppo 1: 13-17;
- Gruppo 2: 12-6-8-14;
- Gruppo 3: 10-11-9-15-16-18;

Mentre per la localizzazione corporeo-caudale ha identificato tre diversi gruppi:

- Gruppo 1: 8-9-10-11-14-18;
- Gruppo 2: 12-13-17-7-15-16;
- Gruppo 3: 6-12 h (ilari)

Gli autori suggeriscono l'opportunità di una linfoadenectomia del gruppo 1 e 2 come standard per una corretta linfoadenectomia. Tale considerazione è avvenuta infatti alla luce di alcuni studi prospettici condotti a confrontare l'efficacia e l'utilità delle linfoadenectomie estese in termini di sopravvivenza e morbi-mortalità post-operatoria.
Si è osservato infatti che estese linfadenectomie locoregionali non comportano aumento della sopravvivenza a distanza, ma aumentano, invece, la morbidità e mortalità post-operatoria. (71)- (73)

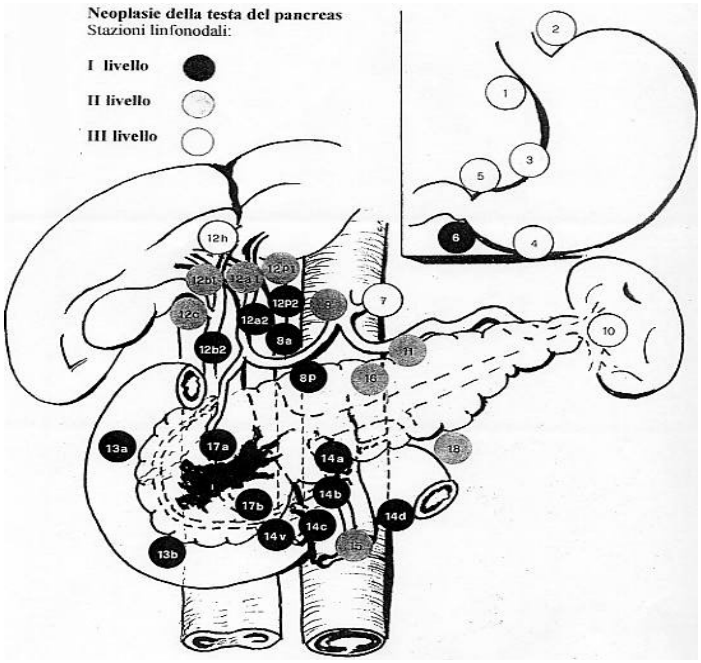



*Figura 7- Livelli di linfoadenectomia loco regionale per ACP cefalopancreatico (73)*

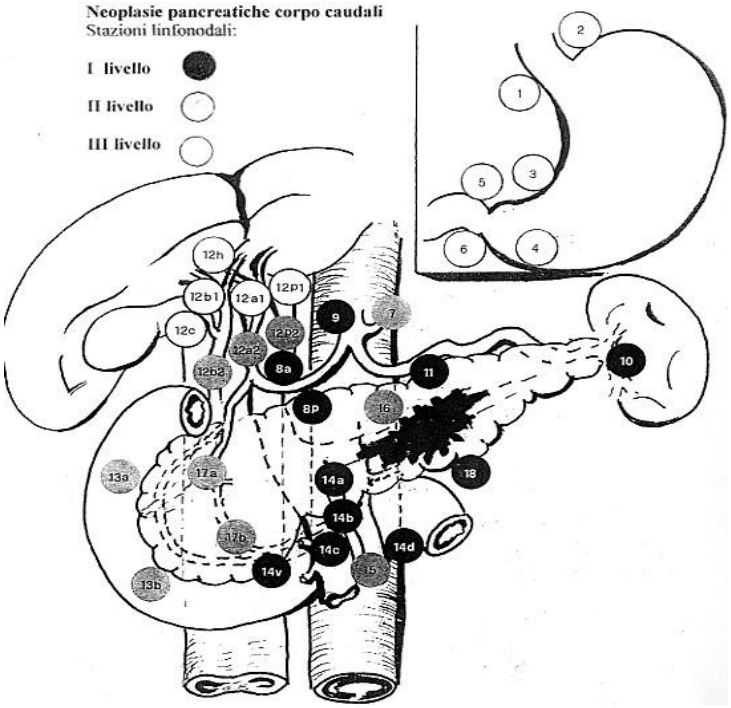



*Figura 8- Livelli di linfoadenectomia loco regionale per ACP corporeo-caudale (73)*

### *2.2.2.6 Interventi Associati*

Al giorno d'oggi, vi è ampia evidenza in letteratura di come una chirurgia resettiva di alta qualità, definita dal grado d'interessamento linfonodale e dallo stato dei margini di resezione, abbia un profondo impatto sulla sopravvivenza di questo tipo di neoplasia. Per tale motivo, nella moderna chirurgia pancreatica resezioni radicali possono essere agevolmente eseguite e realizzate mediante diverse tecniche innovative come: *l'artery first approach*, la dissezione di terzo livello condotta attorno ai principali vettori vascolari arteriosi peri-pancreatici, il *TRIANGLE operation*, nonché resezioni estese ad ulteriori organi o vasi. (74)

L'*artery first approach* prevede la dissezione 'precoce' dell'asse celiaco e dell'arteria mesenterica superiore, ancor prima cioè che venga mobilizzata la tesa del pancreas. Questo perché si è osservato che la maggior parte degli R1 si localizzano in sede posteriore e mediale, orientati verso gli assi vascolari arteriosi.

Ecco quindi che per essere efficace nell'aumentare i tassi di R0 e la radicalità chirurgica, il livello di dissezione delle arterie dovrebbe mirare alla dissezione del vaso fino allo strato avventiziale, come nella dissezione linfovascolare di terzo livello. Questa condotta si basa sul presupposto che con questa tecnica il margine libero da malattia sia massimizzato e le cellule tumorali, in grado di diffondersi lungo i nervi perivascolari (caratterizzando quella che viene definita come infiltrazione perineurale) vengano rimosse.

Per tumori con contatto di oltre 180 ° con l'arteria, e in particolare nel caso di resezione dopo terapia neoadiuvante per tumori inizialmente non resecabili alla diagnosi, è spesso necessario eseguire una dissezione circonferenziale di livello 3 attorno all'arteria mesenterica superiore e all'asse celiaco. Poiché queste arterie formano, insieme all'asse venoso-porto-mesenterico, un triangolo, questa tecnica di resezione radicale è stata recentemente nominata "*TRIANGLE operation*".

Nel caso d'infiltrazione neoplastica dell'asse mesenterico-portale è, infine, possibile eseguire una resezione "en bloc" comprendente il tratto venoso interessato dall'infiltrazione, con successiva ri-anastomosi venosa termino-terminale (Fig. 9). (69)

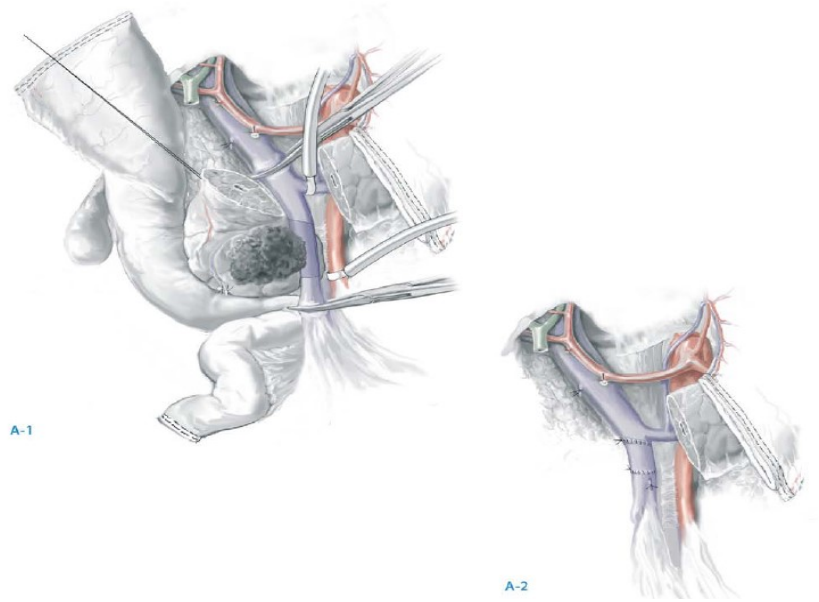



*Figura 9- Resezione vascolare e ricostruzione della vena mesenterica superiore.*

Si possono rendere necessarie anche delle resezioni "estese" agli organi peri-pancreatici, sia per riscontro intraoperatorio che in seguito ad evidenza preoperatoria di malattia

localmente avanzata. In tal caso, la International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) cerca di definire le pancreasectomie estese in base al tipo di resezione chirurgica e all'organo a cui che viene "estesa" (75):

- duodenocefalopancreasectomia estesa:
  - a più dell'antro o alla metà inferiore dello stomaco
  - colon e/o mesocolon con le relative strutture vascolari del mesocolon trasverso (vasi ileo-colici e colici medi o destri)
  - piccolo intestino, oltre la prima ansa digiunale
  - asse porto-mesenterico
  - arteria epatica, tronco celiaco e/o arteria mesenterica superiore
  - vena cava inferiore
  - surrene destro
  - rene destro e/o i suoi vasi
  - fegato
  - diaframma
- pancreasectomia distale estesa:
  - qualsiasi tipo di resezione gastrica
  - colon e/o mesocolon con le relative strutture vascolari del mesocolon trasverso (vasi colici medi o sinistri)
  - piccolo intestino
  - asse porto-mesenterico
  - arteria epatica, tronco celiaco e/o arteria mesenterica superiore
  - surrene sinistro
  - rene sinistro e/o i suoi vasi
  - fegato
  - diaframma
- pancreasectomia totale:
  - più di dell'antro o della metà inferiore dello stomaco
  - colon e/o mesocolon con le relative strutture vascolari del mesocolon trasverso (vasi ileo-colici e colici medi, sinistri o destri)
  - piccolo intestino, oltre la prima ansa digiunale
  - asse porto-mesenterico

- arteria epatica, tronco celiaco e/o arteria mesenterica superiore
- vena cava inferiore
- surrene destro e/o sinistro
- rene e/o i suoi vasi
- fegato
- diaframma

## 2.3 Complicanze Post-operatorie

La chirurgia resettiva pancreatica è gravata da elevati tassi di morbilità e mortalità post-operatorie, essenzialmente legati alle complicanze locali derivanti dalla manipolazione/sezione/anastomosi pancreatica. In generale, i tassi di complicanze post-operatorie sono compresi tra il 30 e il 60%, mentre la mortalità chirurgica (compresa nei 30 giorni post-operatori) si aggira tra l'1 ed il 25%. (76) La complicanza più temibile, a seguito di resezione, è la fistola pancreatica (FP), alla quale si associano spesso ulteriori problematiche, come l'emorragia post-operatoria, la fistola biliare o bilio-digestiva, gli ascessi e le raccolte addominali. Alle complicanze addominali si uniscono le complicanze sistemiche infettive o cardio-circolatorie, legate agli stati settici generali. (77) (78) (79)

### 2.3.1 Fistola pancreatica

La fistola pancreatica costituisce la complicanza più temibile sia nelle resezioni corporeo-caudali che, soprattutto, nelle DCP, gravando per tassi compresi tra il 20-30% secondo le varie casistiche ed in funzione dei centri/volume. (77) (80)

La classificazione della FP più utilizzata è quella messa a punto dall' ISGPF (81) (*International Study Group of Pancreatic Fistula*) che utilizza criteri biochimici, clinici ed economico-sanitari (contenuto di amilasi all'interno del drenaggio chirurgico pancreatico, condizioni cliniche, trattamento necessario, reperto radiologico, persistenza del drenaggio, segni di sepsi, ricovero post-dimissione, sepsi, re-intervento e decesso) al fine di distinguere tre differenti classi di gravità:

- GRADO A: non è più considerata una vera fistola pancreatica o una vera complicanza. Chiamata in letteratura "fistola biochimica", il *biochemical leak (BL)* non ha per definizione un impatto clinico. In particolare, un BL non implica alcuna deviazione da un normale decorso postoperatorio e quindi, non influisce sulla normale durata del ricovero. In alcuni casi può essere necessario lasciare in sede un drenaggio addominale, ai fini di monitorarne l'andamento, fino a tre settimane dopo l'operazione, prima che possa essere considerato avere un impatto clinico sul paziente. Questi pazienti continuano ad essere nutriti per via orale, generalmente versano in buone condizioni cliniche. La TC tipicamente non mostra raccolta di

fluidi nello spazio peri-pancreatico. Tali fistole non sono in genere associate ad un prolungamento dei tempi di ospedalizzazione e vengono solitamente trattate con la semplice rimozione dei drenaggi, posti durante l'intervento, in modo più lento e cauto del normale.

- GRADO B: si riferisce, invece, a una corretta definizione di fistola, che comporta il rilevamento di una maggiore entità di amilasi nei fluidi captati da qualsiasi drenaggio, in associazione ad una condizione clinicamente rilevante. Tali fistole richiedono una modifica della normale gestione post-operatoria del paziente. Spesso, viene cessata la nutrizione per via orale e si provvede ad impostarne una di tipo parenterale totale od enterale. I drenaggi peri-pancreatici vengono di norma mantenuti in sede, a meno che questi non provvedano ad un'ottimale bonifica della loggia da drenare, e necessitino quindi di un riposizionamento. Qualora tale condizione si associ a febbre, leucocitosi e/o dolore addominale si rende necessaria una terapia antibiotica; analoghi della Somatostatina possono essere parimenti utilizzati. In caso di POPF di grado B, si assiste in genere ad un prolungamento dei tempi di ricovero o ad un re-ricovero del paziente, se precedentemente dimesso. Molti di questi pazienti possono inoltre essere dimessi con drenaggi ancora in sede e mantenuti sotto stretta osservazione. In caso si renda necessaria una procedura invasiva, la fistola passa di definizione al grado successivo C.

  Infine, se si verifica una morte improvvisa, ad esempio secondaria ad infarto del miocardio, embolia polmonare o insufficienza renale, delle quali la fistola rappresenti il fattore scatenante, la POPF di grado B passa ad una di grado C. Nella stragrande maggioranza dei casi, trasferire il paziente in un reparto di terapia intensiva non è necessariamente giustificato, ma potrebbe essere comunque preso in considerazione. Il solo ricorso al trasferimento presso la terapia intensiva, in assenza di prove di insufficienza d'organo, non sposta necessariamente il POPF di grado B a POPF di grado C.
- GRADO C: in questo caso, si assiste ad una radicale modifica delle normali strategie di gestione post-operatoria del paziente, a fronte di un quadro clinico "instabile". Ogni volta che una POPF di grado B causi un'insufficienza d'organo o instabilità clinica tale da rendersi necessario un re-intervento, la POPF diventa di grado C. Spesso, è necessario un ricovero prolungato in terapia intensiva e la

degenza in ospedale diventa eccessivamente prolungata. Ai fini classificativi delle POPF, si definisce “insufficienza d'organo postoperatoria” la necessità di re-intubazione, emodialisi e/o l’uso di agenti inotropi per > 24 ore a causa di problemi respiratori, renali o cardiaci rispettivamente. Il re-intervento di solito è eseguito dopo tentativi percutanei e/o endoscopici di trattamento della fistola. Ovviamente, il re-intervento è potenzialmente associato a morbilità e mortalità rilevanti. Oltre a quanto sopra, se si verifica una successiva mortalità specifica POPF anche senza re-intervento, il POPF diventa un POPF di grado C. Ognuno di questi tre scenari di definizione si verifica circa in un terzo delle POPF di grado C.

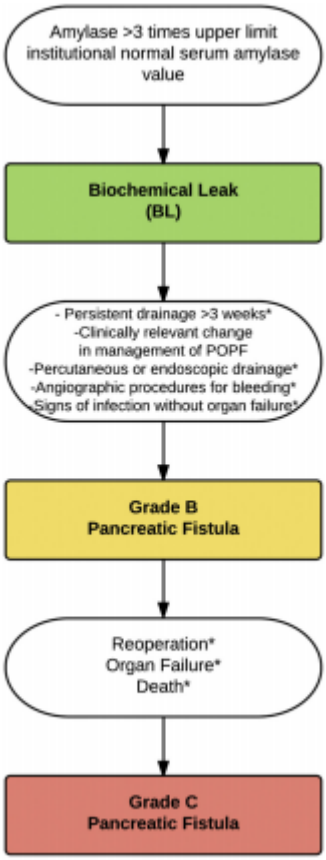



*Figura 10- Parametri per la classificazione delle POPF*

### 2.3.2 Sindrome da ritardato svuotamento gastrico

Per *Delayed Gastric Emptying (DGE)* (82), si intende l'incapacità di riprendere una dieta standard al termine della prima settimana post-operatoria, associata alla necessità della persistenza del sondino naso-gastrico in sede. Questo disturbo si esprime spesso clinicamente come nausea, vomito, precoce o facile sazietà, gonfiore e perdita di peso.
Possono inoltre essere individuati tre differenti gradi, sulla base del decorso clinico e della gestione post-operatoria del paziente: grado A, B e C.

- GRADO A: si verifica una minima variazione nel normale postoperatorio dopo chirurgia pancreatica, che non ha un grosso impatto clinico e non prolunga eccessivamente il ricovero;
- GRADO B: si rende necessaria la somministrazione di procinetici e supporto nutrizionale, prolungando così la degenza;
- GRADO C: comporta una complessa gestione del paziente, richiedendo nutrizione parenterale od enterale ed eventuale trattamento di complicanze, come la fistola pancreatica o l'ascesso addominale. Anche in questo caso, la degenza post-operatoria risulta essere prolungata.

| *DGE* | *Grado A* | *Grado B* | *Grado C* |
|---|---|---|---|
| Condizioni cliniche | Buone | Abbastanza buone | Severe |
| Comorbidità | No | Possibili (raccolta o fistola pancreatica, ascesso addominale) | Possibili (raccolta o fistola pancreatica, ascesso addominale) |
| Trattamento specifico | Possibile (procinetici) | Procinetici o riposizionamento del sondino naso-gastrico | Procinetici e sondino naso-gastrico |
| Supporto nutrizionale | No | Nutrizione parenterale parziale | Nutrizione parenterale od enterale per più di 3 settimane |
| Valutazione diagnostica | No | Possibile (endoscopia, Rx con pasto baritato, TC) | Possibile (endoscopia, Rx con pasto baritato, TC) |
| Trattamento interventistico | No | No | Si (per esempio: drenaggio dell'ascesso, relaparotomia, …) |
| Prolungamento della degenza | Possibile | Si | Si |
| Ritardo della terapia adiuvante | No | No | Si |

*Tabella 1- Parametri per la classificazione del DGE*

### 2.3.3 Emorragia post pancreasectomia

Un'altra frequente e temibile complicanza è infine la *Post Pancreatecteromy Hemorrhage (PPH)* (83). Essa viene valutata secondo tre parametri: l'inizio, la sede e la gravità del sanguinamento.

Inizio:

- PRECOCE (< 24 ore)
- TARDIVA (> 24 ore);

Sede:

- INTRALUMINALE (intraenterica, dall'anastomosi gastrica o duodenale, dall'anastomosi pancreatica, per un'ulcera da stress o per uno pseudoaneurisma).

- EXTRALUMINALE (extraenterica, sanguinamento intraddominale, da vasi arteriosi o venosi, dall'area di resezione o dalle suture anastomotiche o per uno pseudoaneurisma).

Gravità:

- LIEVE/MODERATA: perdita di una ridotta quantità di sangue dal drenaggio e/o dal sondino naso-gastrico; calo dell'HB < 3 g/dl; il sanguinamento può anche essere di entità tale da richiedere la trasfusione di sangue, 2-3 unità nelle prime 24 ore o 1-2 unità dopo le 24 ore dall'intervento.
- SEVERA: calo dell'HB > 3 g/dl associato a manifestazioni cliniche come tachicardia, ipotensione, oliguria, fino allo shock ipovolemico. Necessita di trasfusioni di > 3 unità di globuli rossi concentrati e di trattamento invasivo come l'embolizzazione arteriosa o la re-laparotomia.

È stata infine proposta, sulla base dei parametri citati, una classificazione della PPH in tre gradi (A, B, C).

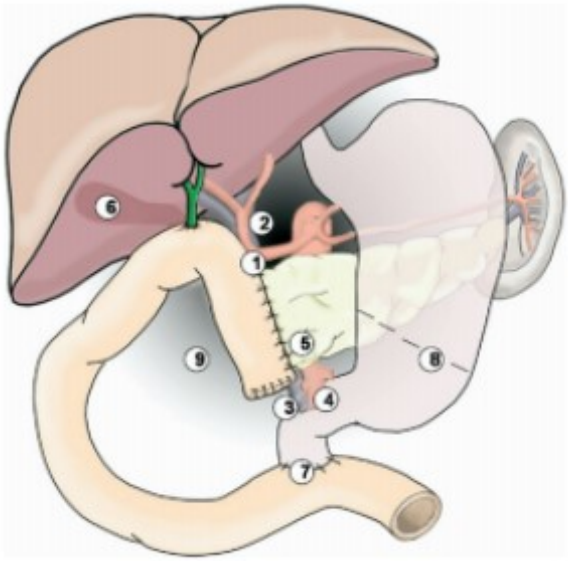



*Figura 11- Sedi di sanguinamento intraluminali.*

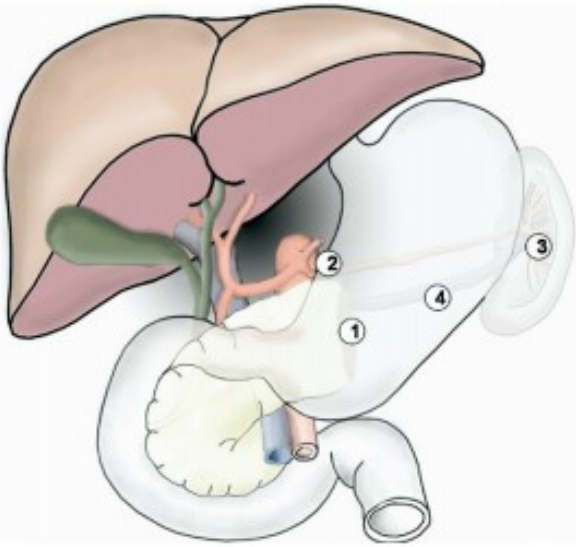



*Figura 12- Sedi di sanguinamento extraluminali.*

| *PPH* | *Inizio, sede, gravità* | *Condizioni cliniche* | *Iter diagnostico* | *Iter terapeutico* |
|---|---|---|---|---|
| A | Precoce-intra/extra luminale-lieve/moderato | Buone | Osservazione, Hb, ECO e se necessario TC | Nessun trattamento |
| B | Precoce-intra/extra luminale-severo<br><br>Tardivo-intra/extra luminale-moderato | Stazionarie | Osservazione, Hb, ECO, TC, angiografia, endoscopia | Trasfusioni di plasma o sangue, trasferimento in terapia intensiva, endoscopia, embolizzazione o relaparotomia per i PPH precoci |
| C | Tardivo-intra/extra luminale-severo | Scadenti | Angiografia, TC, endoscopia | Localizzazione del PPH, endoscopia, embolizzazione o relaparotomia, trasferimento in terapia intensiva |

*Tabella 2- Classificazione in gradi della PPH*

### 2.3.4 Altre Complicanze

Nonostante la mortalità, a seguito di interventi di resezione pancreatica maggiore, si attesti oggi a meno del 5%, le complicanze post-operatorie possono ancora raggiungere, anche presso Centri ad alto volume, un'incidenza del 40-50%. (84)

| ***Comuni*** | ***Rare*** |
|---|---|
| - Fistola pancreatica<br>- Ritardato svuotamento gastrico<br>- Ascesso intraddominale<br>- Emorragia<br>- Infezione di ferita<br>- Complicanze metaboliche<br>• Diabete<br>• Insufficienza pancreatica esocrina | - Fistola<br>• Biliare<br>• Duodenale<br>• Gastrica<br>- Insufficienza<br>• Cardiaca<br>• Polmonare<br>• Epatica<br>• Renale<br>- Pancreatite<br>- Ulcera anastomotica |

*Tabella 3- Complicanze della chirurgia pancreatica*

Numerosi sono stati negli anni i tentativi di classificazione di tali complicanze, intese come "ogni possibile deviazione rispetto al normale decorso post-operatorio". La più recente ed utilizzata fra tutte è quella proposta nel 2004 e successivamente rivista nel 2006 dal gruppo di *Clavien*. Tale sistema si basa principalmente sulle terapie utilizzate per far fronte alle specifiche complicanze e pone l'accento in particolare sulle problematiche che possono comportare pericolo di vita o esiti permanenti. I gradi I e II della classificazione comprendono le complicanze che determinano solo lievi alterazioni del normale decorso post-operatorio e che possono essere corrette con terapia medica, trasfusioni di sangue, fisioterapia e supporto nutrizionale. Il grado III richiede invece un intervento chirurgico correttivo. Il grado IV consta di complicanze che mettono a repentaglio la vita del paziente e necessitano della terapia intensiva. Infine, il grado V si raggiunge al verificarsi della morte del paziente.

| *Grado* | *Definizione* |
|---|---|
| I | Qualsiasi deviazione del normale decorso post-operatorio che non richieda nessun trattamento farmacologico, chirurgico, endoscopico o radiologico. Sono comunque accettati come forma di trattamento farmaci quali gli antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, elettroliti e fisioterapia |
| II | Complicanze che prevedono trattamenti non compresi nel I grado, incluse la nutrizione parenterale e le trasfusioni |
| III<br>IIIa<br>IIIb | Complicanze che necessitano di interventi chirurgici, endoscopici o della radiologia interventistica<br>Interventi che non richiedono anestesia generale<br>Interventi in anestesia generale |
| IV<br>IVa<br>IVb | Complicanze che mettono a repentaglio la vita del paziente e per le quali è necessario il trasferimento in Terapia Intensiva.<br>Disfunzione di un singolo organo.<br>Insufficienza multipla d'organo (MOF) |
| V | Morte del paziente |

*Tabella 4- Classificazione delle complicanze in chirurgia pancreatica secondo Clavien*

Un cenno a parte va riservato alla fistola biliare, una complicanza che può insorgere negli interventi di resezione pancreatica che prevedono il confezionamento di una anastomosi bilio-digestiva (duodenocefalopancreasectomia e pancreasectomia totale). La fistola biliare è causata da una soluzione di continuità dell'anastomosi bilio-digestiva con perdita di bile in cavità addominale. La bile che fuoriesce viene raccolta e convogliata all'esterno dai drenaggi normalmente posizionati alla fine dell'intervento o durante il postoperatorio, se necessario. La sua incidenza è piuttosto bassa, intorno al 5%. La diagnosi è posta sulla base della qualità del liquido di drenaggio (verde molto scuro/bruno). Questa complicanza può associarsi alla comparsa di raccolte intra-addominali e viene trattata in maniera conservativa, mediante procinetici, al fine d'incentivare la canalizzazione e quindi di detendere la pressione intraluminale e, se necessario, mediante digiuno con supporto nutrizionale tramite nutrizione artificiale (enterale o parenterale). La risoluzione della fistola è normalmente spontanea, in casi molto rari può essere necessario posizionare uno *stent* biliare o un drenaggio biliare percutaneo.

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

L’insufficienza pancreatica esocrina deriva dalla carenza nella produzione/secrezione degli enzimi pancreatici necessari alla digestione degli alimenti. In seguito a chirurgia pancreatica si possono osservare quadri d’insufficienza esocrina variabili in ragione del tipo e dell’estensione della resezione parenchimale, della resezione intestinale associata e della risposta individuale. In generale, nei primi mesi dopo intervento di DCP, l’assorbimento è spesso compromesso e si può verificare un’insufficienza esocrina transitoria associata a una perdita di peso. Ciò può essere dovuto alla deviazione del normale transito intestinale, responsabile di alterazioni della motilità dell’intestino stesso e del sito di attivazione degli enzimi pancreatici (il duodeno e la prima ansa digiunale, che vengono asportati, rivestono un importante ruolo nella regolazione della motilità intestinale e nella digestione dei grassi). Nella DCP secondo Whipple, la resezione dell’antro gastrico può condizionare alterazioni della secrezione intestinale e dello svuotamento del bolo alimentare nell’ intestino. Di norma, la maggior parte dei pazienti (a meno di neoplasie aggressive) ad un anno recupera il peso iniziale. Quadri d’insufficienza pancreatica esocrina si possono anche sviluppare, con frequenza molto minore, a seguito di resezioni della coda del pancreas (pancreasectomie sinistre). La pancreasectomia totale è inevitabilmente associata a immediato sviluppo di insufficienza esocrina completa e di alterazioni della motilità gastro-intestinale. Tale quadro tende spesso a migliorare progressivamente e la qualità di vita a un anno dall’asportazione di tutto il pancreas, con adeguato supporto terapeutico, è soddisfacente. In seguito alla ripresa funzionale dopo interventi di resezione pancreatica, è possibile che, negli anni, si sviluppi comunque un quadro d’insufficienza esocrina, specialmente nei pazienti operati di DCP. La causa di questo fenomeno è un processo infiammatorio cronico (spesso di natura ostruttiva a carico dell’anastomosi pancreatica) che provoca atrofia del pancreas e sostituzione del normale tessuto con tessuto fibrotico. Affinché si sviluppi un quadro conclamato di insufficienza esocrina, è necessaria una perdita funzionale di almeno il 90% del parenchima pancreatico. I sintomi cardine riguardano il metabolismo dei lipidi e delle proteine (essendo il metabolismo dei carboidrati garantito da enzimi extra-pancreatici), e sono essenzialmente malassorbimento e diarrea. La diarrea conseguente alla diminuzione di lipasi è detta “grassa” o steatorrea, le feci appaiono untuose e maleodoranti, sono spesso associati dolori addominali crampiformi e flatulenza. La diarrea dovuta a diminuzione di enzimi proteolitici, che compare nei quadri più gravi, è definita “proteica” o azotorrea.

Quasi sempre è presente calo ponderale e carenza di vitamine liposolubili (Vitamine A, D, E, K). La diagnosi di insufficienza pancreatica esocrina si pone, oltre che con la clinica, tramite vari esami radiologici e di laboratorio, tra cui il dosaggio dell'elastasi fecale-1, della chimotripsina fecale e l'analisi quantitativa dei grassi fecali. Il trattamento si basa su una dieta bilanciata povera di grassi, sulla supplementazione di micronutrienti e vitamine e sulla terapia enzimatica sostitutiva. Gli enzimi pancreatici (disponibili sotto forma di capsule contenenti microsfere o mini-microsfere) sono costituiti da preparazioni di pancreatina, miscela di diversi enzimi necessari per la digestione di proteine (proteasi), lipidi (lipasi) e carboidrati (amilasi). Nella denominazione della formulazione farmaceutica è espresso il contenuto enzimatico in lipasi (e.g. 10.000 = 10.000 unità di lipasi per capsula). Sono attualmente disponibili formulazioni contenenti sino a 40.000 unità per capsula. Le capsule vanno assunte durante i pasti principali, sono resistenti all'acidità gastrica e vengono attivate a pH basico, normalmente presente nell'intestino tenue. In caso di scarsa secrezione pancreatica di bicarbonati e mancato tamponamento dell'acidità gastrica, gli enzimi pancreatici potrebbero non essere attivati: in tal caso è utile associare terapia con bloccanti della secrezione acida (e.g. inibitori di pompa protonica). Il dosaggio è variabile di soggetto in soggetto e va messo in relazione con la dieta in atto ed eventuali prove di funzionalità pancreatica.

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

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

In seguito a pancreasectomia totale, l'insufficienza endocrina con diabete mellito dipendente dall'insulina è inevitabile e immediata. Il diabete post-pancreasectomia totale ha delle caratteristiche cliniche e metaboliche particolari, che derivano, oltre che da un deficit di produzione dell'insulina, dalla mancata secrezione di glucagone (ormone antagonista dell'insulina stessa e ad azione iperglicemizzante) e di polipeptide pancreatico. Esso risulta clinicamente caratterizzato da importanti fluttuazioni della glicemia, marcata iperglicemia post-prandiale e tendenza all'ipoglicemia dopo digiuno o somministrazione esogena di insulina. Di conseguenza, sia il controllo glicemico nel primo postoperatorio, sia il trattamento dopo la dimissione sono impegnativi, e richiedono una stretta collaborazione con gli specialisti diabetologi.

# CAPITOLO 3- FATTORI PROGNOSTICI NELL'ADENOCARCINOMA PANCREATICO RESECTABLE E BORDERLINE RESECTABLE

## 3.1 Fattori Prognostici istopatologici

Le caratteristiche istologiche, ricavate dall'analisi del pezzo operatorio, rimangono ad oggi i principali indicatori che permettono di predire con la massima accuratezza la prognosi di pazienti affetti da PDAC, e che influenzano in maniera significativa anche l'approccio terapeutico nel post-operatorio. Tra le caratteristiche istopatologiche, sicuramente la più validata come score prognostico è la classificazione TNM (53) (54), su cui si basa poi la stadiazione patologica del tumore. Nella nuova classificazione *AJCC 8th edition* (53) (54), introdotta nel 2018, sono state stratificate con maggior precisione le caratteristiche tumorali, attraverso una miglior definizione del parametro T basata su di un sistema puramente dimensionale, ma soprattutto attraverso una migliore classificazione del parametro N, che non rientra più in una semplice variabile dicotomica (N – o N +), ma anche in questo caso basata sul numero di linfonodi coinvolti da metastasi. Questa migliore classificazione dei parametri T e N si riflette ovviamente sulla stadiazione del tumore, che riesce in questo modo a stratificare in maniera più accurata la sopravvivenza del paziente e la probabilità di recidiva. L'efficacia e la superiorità di questa nuova stadiazione rispetto alla precedente edizione è stata studiata e validata in un ampio studio multicentrico del 2018, in cui sono state confrontate le due edizioni, ed è stato valutato il valore prognostico dei parametri T e N. I risultati di questo studio hanno permesso di affermare che l'ottava edizione permette di ottenere una più omogenea distribuzione dei pazienti nei diversi stadi patologici, inoltre mostra un modesto incremento dell'accuratezza prognostica rispetto alla precedente. Confrontando infatti le curve ROC di sopravvivenza a 3 anni dall'intervento chirurgico, si osserva un'AUC di 0,56 vs 0,61, mentre in quelle a 5 anni dall'intervento un'AUC di 0,59 vs 0,65. Inoltre, conferma che il parametro T da solo è scarsamente associato con l'OS, il che risulta particolarmente evidente nella scarsa discriminazione della sopravvivenza nei pazienti che presentano linfonodi negativi, quindi negli stadi

patologici IA, IB e IIA. Mentre così come dimostrato dalla precedente classificazione, il parametro N è fortemente associato all'OS e alla RFS, infatti pazienti con status linfonodale N2 presentano sopravvivenze nettamente inferiori, a parità di T, rispetto a pazienti con status linfonodale N1. Infatti, in uno studio precedente condotto da *Strobel et al.* (85), si confermava l'importanza del PLN come fattore prognostico indipendente, affermando anche la sua superiorità rispetto all'LNR, ovvero il rapporto tra N+ e N totali. Infatti, dall'analisi multivariata solamente il PLN viene confermato come fattore prognostico, mostrando una sopravvivenza media di 33,2 mesi nei pazienti N0 vs 26,1 nei pazienti con un massimo di 3 linfonodi positivi, quindi N1 nella nuova stadiazione, e una sopravvivenza di ≤26,1 mesi per un numero di linfonodi positivi ≥4, N2 nella nuova stadiazione patologica. Per quanto riguarda LNR, i dati in letteratura sono fortemente discordanti, infatti alcuni autori lo hanno individuato come un fattore prognostico indipendente, addirittura superiore a PLN. Uno studio del 2014 condotto da *Tol et al.* (86), ha confermato questi dati dimostrando che con un *cut-off* di 0,18 la sopravvivenza dei due gruppi di pazienti è significativamente differente (26 mesi con PLN < 0,18 vs 16 mesi con PLN > 0,18). L'argomento è quindi ancora ampiamente dibattuto nella comunità scientifica senza un effettivo consenso in merito.

Un altro argomento molto controverso nella comunità scientifica per quanto riguarda i fattori prognostici di PDAC è sicuramente lo stato dei margini di resezione. Molto discusso, oltre alla definizione di margine R1, è soprattutto il ruolo di questo parametro nel modificare la prognosi dei pazienti. Più di due decadi fa *Yeo et al.* (87), hanno mostrato che in pazienti sottoposti a DCP, con margini di resezione risultati positivi per infiltrazione neoplastica la sopravvivenza a 5 anni si attesta intorno al 8%, contro il 26% nei pazienti con margini R0. *Ghaneh et al.* (88), in un ampio studio multicentrico del 2017, riportano una differenza nella sopravvivenza media tra pazienti R0 e R1 di 24,9 vs 18,7 mesi. Altri studi invece hanno riscontrato che lo stato di resezione dei margini non è un fattore di rischio indipendente per l'OS. Una possibile spiegazione di questo significativo contrasto nei dati ottenuti è la mancanza di una definizione univoca di margine R1. Infatti, negli Stati Uniti, per R1 si intende una condizione in cui il tumore giunge fino a ridosso del margine di resezione, mentre in Europa si individua un margine R1 quando il tumore si estende a meno di 1 mm dal margine di resezione. Non esiste quindi un'univoca definizione di R1 inoltre il suo ruolo prognostico non è stato ancora del tutto chiarito e molti studi risultano

discordanti a riguardo. Un esempio di questa discordanza ci viene fornito da uno studio di *Osipov et al.* (89), in cui è stato riscontrato una RFS e una OS maggiore in quei pazienti in cui R >2mm, supportando evidenze precedenti sulla necessità di un margine libero più ampio per questo tipo di malattia. In altri studi invece un margine di 0 mm è risultato non prognostico, ma possibili fattori confondenti sono sia il campione statistico ridotto che l'eterogeneità dei pazienti introdotti in questi studi. Ad oggi, soprattutto in Europa e in Italia, il *cut-off* maggiormente utilizzato per la definizione di margine R1 è quella che prevede un valore <1mm, questo dato è stato recentemente validato da due ampi studi entrambi condotti da *Strobel e Buchler.* (90) (91), il primo condotto su 561 pazienti sottoposti a DCP tra il 2006 e il 2012 e il secondo condotto su 455 pazienti sottoposti invece a SPD o SPT per PDAC del corpo o della coda pancreatica. In entrambi gli studi i pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi: pazienti R0, pazienti R1 < 1mm e pazienti R1 *direct,* cioè pazienti con tumore che giunge a contatto con il margine di resezione. In entrambi gli studi l'OS dei pazienti con margine R1 *direct* è risultato inferiore rispetto a quello dei pazienti con un R1 < 1mm e soprattutto dei pazienti con margine R0, dimostrando quindi la necessità di un margine libero di almeno 1 mm per migliorare la sopravvivenza di questi pazienti sottoposti a resezione. Un ulteriore dato sul valore prognostico dei margini di resezione viene poi fornito da un recente studio di *Tummers et al.* (92), condotto su 322 pazienti che ha mostrato come nei soggetti R0-N0 l'OS risulta molto maggiore rispetto a soggetti R1-N0 (45 mesi vs 17 mesi), quindi nei pazienti N0, il fattore R è un fattore prognostico importante nel determinare l'OS dei pazienti. Al contrario nei pazienti N1, l'OS non viene influenzato dallo stato dei margini, e quindi la differenza in sopravvivenza tra soggetti R1-N1 e soggetti R0-N1 non è significativa.

Tra i fattori prognostici maggiori, oltre allo stato linfonodale e allo stato dei margini di resezione, è stato recentemente annoverata anche l'invasione micro-vascolare. MVI viene infatti definito come un cluster di cellule tumorali intravascolari localizzare a distanza rispetto al tumore primario e non strettamente correlate ad una estensione diretta della neoplasia. Un primo studio giapponese, condotto da *Yamada et al.* (93), su 352 pazienti, mostra come MVI sia un fattore prognostico in grado di influenzare l'OS, infatti le sopravvivenze dei due gruppi di pazienti si attestano a 58 mesi nei pazienti che non presentano MVI, contro i 21 mesi nei pazienti in cui MVI è presente. Da questo studio si evince inoltre che circa 1/3 dei pazienti con diagnosi radiologica di PDAC *Resectable*,

sottoposti ad intervento di resezione pancreatica, presentano all'analisi del pezzo istologico MVI e quindi sono potenziali detentori di malattia sistemica. A queste evidenze si aggiunge un recente studio del 2019, di *Panaro et al*. (94), condotto su 79 pazienti, in cui si evidenzia il ruolo prognostico del MVI, in associazione con i più noti fattori prognostici istologici, cioè lo stato linfonodale e lo stato dei margini, mostrando un coinvolgimento sia nell'influenzare l'OS che la RFS (38 mesi e 16 mesi vs 15 mesi e 9 mesi nei pazienti con MVI). Un altro fattore prognostico, strettamente correlato con MVI e particolarmente importante in PDAC per la frequenza con cui si registra, è l'invasione perineurale. PnI si è dimostrato particolarmente frequente nei pazienti affetti da PDAC, molto più che in tutti gli altri carcinomi del tratto gastrointestinale e sembrerebbe associato anche ad una prognosi infausta (95). Ad oggi non esiste un consenso riguardo il preciso ruolo prognostico di PnI, infatti alcuni studi riportano un significativo ruolo di PnI nell'influenzare l'OS di questi pazienti, in altri casi invece si riscontra un'assenza di correlazione tra questi due fattori. Per fare chiarezza riguardo questo argomento così discusso, nel 2017 *Schorn et al.* (96), hanno condotto una metanalisi, basandosi su 23 studi e 3538 pazienti, e hanno dimostrato attraverso l'analisi univariata e multivariata che PnI è un fattore prognostico indipendente che influenza l'OS. Infatti, nei pazienti con PnI si registra una consistente riduzione della sopravvivenza media (16 mesi vs 29,2 mesi nei pazienti che non presentano PnI) e PnI sembrerebbe essere associato anche alla recidiva di malattia, mostrando un'importante correlazione con RFS e anche con PFS (*progression free survival*). Un altro fattore prognostico istopatologico importante da valutare nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per PDAC è l'infiltrazione dei connettivi peri-pancreatici. La valutazione di questi tessuti prevede l'analisi dei tessuti connettivi anteriore, posteriore, superiore e inferiore, i quali vengono considerati infiltrati da malattia quando si ritrovano cellule neoplastiche che li infiltrano. Pochi studi hanno valutato il loro valore come fattori prognostici e spesso in associazione con lo stato dei margini di resezione (97). Questo è il caso di uno studio del 2014 di *Jahromi et al.* (98), condotto con l'intento di valutare il reale coinvolgimento dei tessuti connettivi peri-pancreatici nel definire la prognosi dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico con intento curativo. Lo studio ha suddiviso 119 pazienti in 3 gruppi, di cui 39 con margini R1, 54 con margini R0 ma con coinvolgimento dei tessuti connettivi peri-pancreatici, e 26 invece con margini R0 e senza coinvolgimento dei connettivi. I risultati ottenuti vedono un OS di 8,5, 12 e 69,6

mesi rispettivamente, con un evidente riduzione della sopravvivenza nei pazienti in cui nonostante i margini risultati negativi, sia apprezzabile dal punto di vista microscopico un coinvolgimento dei connettivi peri-pancreatici, e quindi un OS molto più vicino a quello di pazienti con margini R1. Questi risultati quindi mostrano come nonostante un margine R0, l'OS sia strettamente influenzata dal coinvolgimento dei connettivi peri-pancreatici che si dimostrano quindi un fattore prognostico indipendente in PDAC.

## 3.2 Fattori prognostici radiologici

I fattori prognostici che si possono ricavare da una valutazione radiologica nei pazienti affetti da PDAC sono costituiti essenzialmente dalle dimensioni del tumore e dal coinvolgimento delle principali strutture vascolari. In generale, i tumori più grandi di 2-3 centimetri hanno una prognosi peggiore rispetto alle neoplasie di dimensioni minori, essendo anche associati ad una probabilità maggiore di presentare metastasi linfonodali e coinvolgimento delle strutture peripancreatiche. Tuttavia, non è escluso che un tumore di piccole dimensioni possa essere associato ad una prognosi scarsa. Oltre alle dimensioni del tumore, il coinvolgimento delle strutture vascolari arteriose e venose rappresenta uno dei fattori che più influenza la prognosi, riducendo la RFS e l'OS e aumentando il rischio di recidiva sia locale che a distanza. Inoltre, la valutazione preoperatoria mediante *imaging* radiologico del coinvolgimento vascolare è fondamentale per distinguere i pazienti *Borderline Resectable* e quelli con tumore *Locally Advanced*, non più candidabili ad intervento chirurgico, e stabilire tra l'altro la loro prognosi. (99) (100). Tuttavia, nei centri specializzati in chirurgia pancreatica, vengono eseguiti di routine interventi di resezione anche nei casi di invasione da parte di PDAC delle strutture venose come la SMV e la PV o di contatto con la SMA e con CA o CHA, oltretutto senza un incremento di morbilità e mortalità rispetto ai pazienti in cui non viene realizzata una resezione vascolare.

Numerosi autori hanno studiato l'impatto dell'invasione vascolare sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da PDAC e, mentre alcuni (101) hanno osservato un'equivalenza in termini di OS tra i pazienti con invasione venosa e quelli senza, altri hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, portando prove a sostegno della

necessità di sottoporre i primi a chemioterapia neoadiuvante preoperatoria. In particolare, nello studio condotto da *Lapshyn et al.* (102), gli autori hanno valutato l'OS e la RFS di pazienti sottoposti a DCP con resezione portale per PDAC. In questo caso l'OS si è rivelata inferiore nei pazienti che presentavano invasione tumorale portale, rispetto a coloro che non la presentavano, quindi l'infiltrazione vascolare da parte del tumore rappresenta sicuramente un fattore prognostico negativo, da affrontare tramite un trattamento chemioterapico neoadiuvante, che ha lo scopo di ridurre il rischio di R1 e soprattutto la diffusione metastatica della malattia. Infatti, numerosi studi, tra cui uno condotto da *Nagakawa et al.* (103), hanno permesso di osservare che il numero totale di pazienti giunti ad intervento chirurgico è maggiore tra quelli che non hanno effettuato chemioterapia neoadiuvante (75% vs 93%), ma la percentuale di margini R0 è invece maggiore nei pazienti *borderline resectable* sottoposti a trattamento neoadiuvante piuttosto che in quelli sottoposti subito a trattamento chirurgico ( 84,4% vs 69,8%). Infine, l'analisi dell'OS e della RFS mostra dati più incoraggianti e favorevoli nei pazienti *borderline resectable* trattati con chemioterapia prima dell'intervento chirurgico.

In aggiunta al coinvolgimento dei vasi da parte del tumore, si rivela importante anche identificare eventuali varianti anatomiche vascolari, le quali possono complicare la resezione e la successiva ricostruzione vasale. (104)

## 3.3 CA 19-9 e CEA

Il CA 19-9 è in assoluto il *marker* tumorale più studiato ed utilizzato nella valutazione di PDAC e l'unico raccomandato nelle linee guida NCCN 2018 (68), le quali consigliano di dosarne il valore sia pre-operatoriamente sia post-operatoriamente, prima della terapia adiuvante e ogni 6 mesi, per almeno 2 anni. Infatti, oltre ad avere un ruolo nella diagnosi di PDAC, già affrontato nel capitolo 1 di questa trattazione, il CA 19-9 si è dimostrato utile nel predire l'effettiva resecabilità del tumore, la presenza di caratteristiche istologiche avverse e la prognosi dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico. (105) (106) Per quanto riguarda il concetto di resecabilità, il problema odierno principale risulta il riscontro tardivo intraoperatorio di una neoplasia non resecabile, non identificata precedentemente all'imaging preoperatorio. Questa situazione porta a sottoporre il paziente ad un

trattamento chirurgico non solo privo di benefici, ma anzi gravato dalle complicanze proprie di un intervento di chirurgia maggiore. Numerosi autori hanno quindi analizzato la correlazione esistente tra elevati valori di CA 19-9 e l'effettiva resecabilità del tumore. *Hartwig et al* (107) ha evidenziato come il valore di CA 19-9 nel siero fosse indice di resecabilità, in quanto l'80% dei pazienti con valori normali o < 250 U/mL risultavano resecabili. Inoltre, i risultati ottenuti hanno dimostrato che nei pazienti con un CA 19-9 >500 la resecabilità è < 70% e che la sopravvivenza media dopo l'intervento chirurgico è < 20 mesi.

Analogamente, *Alexakis et al* ha dimostrato che un cutoff di CA 19-9 > 215 U/mL predice la non resecabilità della neoplasia, secondaria alla presenza di interessamento vascolare o metastasi epatiche e peritoneali, in una coorte di pazienti che inizialmente erano stati identificati come resecabili all'imaging convenzionale. (108) Questa correlazione è stata poi ulteriormente avvalorata attraverso le linee guida NCCN 2018 (68), che regolamentano il concetto di resecabilità, considerando come criterio di esclusione al trattamento chirurgico iniziale anche un valore di CA 19-9 > 500 U/ml, oltre ai criteri puramente anatomici e clinici del paziente.

Analizzando il rapporto tra l'elevazione dei valori di CA 19-9 e la presenza di caratteristiche istologiche aggressive nel tumore, *Hallemeier et al.* (109) ha notato che i pazienti con alti livelli preoperatori del marcatore, in particolare > 180 U/mL, presentavano caratteristiche tumorali avverse che impattano negativamente sulla sopravvivenza, come l'appartenenza agli stadi T3-T4, linfonodi positivi per interessamento neoplastico e un alto grado istologico. *Hata et al*., (110) invece, ha dimostrato che un valore di CA 19-9 elevato nel post-operatorio si associa non solo alla presenza di recidiva epatica e peritoneale precoce, ma anche alla presenza di margini R1.

Inoltre, il CA 19-9 è strettamente correlato al concetto di sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da malattia (RFS): ad elevati valori del marcatore si associa una prognosi infausta con sopravvivenza ridotta e recidiva di malattia precoce. In uno studio del 2018, condotto da *Rieser et al*. (111), sono stati presi in considerazione 525 pazienti sottoposti a trattamento chirurgico suddivisi in 5 gruppi in base all'andamento del CA 19-9. L'andamento post-operatorio del CA 19-9 si è dimostrato strettamente correlato con l'RFS e l'OS, in quanto il gruppo di pazienti con migliore OS e RFS è quello in cui il CA 19-9 ha un valore all'interno dei *range* di normalità per tutto il periodo post-operatorio. Al

contrario, il gruppo di pazienti che presenta valori di CA 19-9 costantemente elevati, sia prima che dopo l'intervento chirurgico, si associa a un OS e una RFS peggiori (OS 45,7 vs 11,4; RFS 38,5 vs 6,8). Quindi, la normalizzazione dei livelli postoperatori di CA 19-9 è fortemente indicativa di una migliore prognosi e, inoltre, emerge che monitorare i valori sierologici del marcatore può avere un ruolo nel facilitare la scoperta precoce di recidiva sei mesi prima rispetto alla clinica o all'imaging. (108) Uno studio multicentrico effettuato su una popolazione di pazienti trattati con resezione radicale ha valutato se CA 19-9 potesse predire il controllo locale della malattia (LC) e la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS). Tra 1300 pazienti sottoposti a resezione radicale, seguita o meno da trattamento adiuvante, provenienti da 8 centri diversi, sono stati inclusi 700 pazienti con valori disponibili preoperatori di CA19.9. La popolazione è stata divisa in quattro gruppi con differenti cutoff: < 5 U/ml, 37 U/ml (limite superiore dei valori normali), 100 U/ml, 353 U/ml. I pazienti con elevato CA19.9 avevano malattia più avanzata con interessamento linfonodale e, inoltre, analizzando l'impatto sull'outcome, elevati livelli di CA 19-9 erano associati a peggiore OS, LS, DMFS. È stato inoltre identificato un cutoff di 200 U/ml per definire la popolazione con prognosi peggiore. Lo studio conferma anche la relazione con la resecabilità. (112)

Un altro marker molto utilizzato nella diagnosi e come indice prognostico per PDAC, è l'antigene carcinoembrionario (CEA), la cui principale indicazione è la diagnosi del carcinoma colon-rettale, ma è anche il secondo più utilizzato, spesso in associazione con altri marker, nella diagnosi di PDAC. A differenza del CA 19-9 non è raccomandato dalle linee guida NCCN 2018 (68), ma è usualmente utilizzato nella pratica clinica.

*Wu et al.* hanno condotto uno studio su 128 pazienti in cui CA 19-9 e CEA risultavano elevati in 100 e 48 pazienti rispettivamente. In questa popolazione, la mediana di sopravvivenza era di 16.5 mesi nei pazienti con CA 19-9 normale e 12.2 in quelli con CA 19-9 elevato; per CEA le mediane erano invece di 14.4 e 10.3 mesi rispettivamente. I pazienti sono stati divisi ulteriormente in tre gruppi: gruppo A con CA 19-9 e CEA entrambi normali, gruppo B con un solo valore elevato tra i due, C con tutti e due i marcatori elevati. La mediana di sopravvivenza è risultata per i tre gruppi rispettivamente di 17.5,12.2,10.3 mesi. Nel dettaglio, dall'analisi multivariata è emerso che CA19.9 > 39 U/ml, CEA > 4.7 ng/ml e la presenza di metastasi linfonodali sono fattori prognostici indipendenti. (113) Il CEA si dimostra quindi un marker prognostico nei pazienti affetti da

PDAC strettamente correlato all'OS, ma anche alle dimensioni tumorali e allo stadio tumorale, come dimostra uno studio condotto da *Lee et al*. (114), in cui, nel gruppo con valori di CEA elevati, le dimensioni del tumore si sono dimostrate maggiori rispetto al gruppo con valori di CEA nella norma. Tutti questi dati sono stati validati da uno studio condotto da *Distler et al*. (115) su 259 pazienti suddivisi in 3 gruppi, in cui si mostra una sopravvivenza inferiore in quei pazienti con livelli preoperatori di CEA e CA 19-9 elevati rispetto al gruppo con valori preoperatori dei due marker nella norma (33,3 vs 23,9 mesi).

## 3.4 I nuovi indici di infiammazione sistemica e il loro ruolo prognostico in PDAC.

Nell'ultimo decennio, l'attenzione della comunità scientifica nei confronti dei marker di infiammazione sistemica si è fatta sempre maggiore, individuandoli come possibili fattori in grado di predire la prognosi di pazienti affetti da patologie tumorali maligne. In letteratura sono stati testati su numerose popolazioni tumorali, come ad esempio in pazienti affetti da HCC, carcinoma renale, carcinoma ovarico, carcinoma colo-rettale, carcinoma gastrico, con risultati più o meno soddisfacenti a seconda della tipologia di tumore considerata. Recentemente, questi indici preoperatori sono stati testati anche in pazienti con PDAC, dimostrando una correlazione tra alcuni di questi indici e la prognosi di questa popolazione di pazienti. Gli indici più studiati in letteratura, sono: *Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR)*, calcolato come il rapporto tra il numero di piastrine e il numero di linfociti, ottenuti attraverso l'analisi di un campione di sangue periferico; *Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)*, calcolato come il rapporto tra il numero di neutrofili e il numero di linfociti, sempre ottenuti dall'analisi di un campione di sangue periferico; *Lymphocyte to Monocyte Ratio (LMR)*, calcolato come il rapporto tra il numero di linfociti e il numero di monociti; *Prognostic Nutritional Index (PNI)*, calcolato come la somma tra il valore di albumina espresso in mg/dl moltiplicato per 10 e il numero di linfociti moltiplicato per 0,005; *Systemic Inflammation Response Score (SIRI score)*, calcolato come il rapporto tra il prodotto del numero di neutrofili e monociti con il numero di linfociti; *Systemic Immune Inflammation Index (SII Index)*, calcolato come rapporto tra il prodotto delle piastrine e

neutrofili con il numero dei linfociti; il *Glasgow Prognostic Score (GPS)*, calcolato come il rapporto tra PCR e valore di albumina espresso in mg/dl; *il Prognostic Index (PI)*, calcolato come il rapporto tra PCR e il numero di globuli bianchi. Gli studi in merito sono piuttosto discordanti fra loro, e il dibattito in merito a questi indici è ad oggi ancora aperto. Numerosi studi infatti dimostrano come questi indici non siano prognostici in pazienti affetti da PDAC, in altri studi invece questi indici sono degli ottimi predittori di sopravvivenza e quindi uno strumento utilissimo nella valutazione preoperatoria di pazienti giudicati *Resectable o Borderline Resectable* (100). Altri elementi di discordanza nella letteratura sono i *cut-offs* utilizzati, i quali risultano fortemente variabili tra i vari studi condotti in differenti centri e quindi in differenti popolazioni di pazienti, e quindi non risultano essere standardizzati a singoli *cut-off* universalmente accettati.

Conducendo una ricerca approfondita in letteratura scientifica riguardo questi nuovi indici prognostici, e selezionando gli articoli più recenti, approssimativamente dal 2015 ad oggi, è stato possibile osservare con chiarezza questa discrepanza di risultati. Tra quelli precedentemente citati, i più studiati sono sicuramente PLR, NLR e PNI i quali sono ampiamente studiati non solo in materia di PDAC ma anche per altre neoplasie. I risultati di questi studi sono spesso molto discordanti fra loro ed essendo molto numerosi esistono anche delle metanalisi, che tentano di fare il punto sulla questione.

Il primo studio selezionato è quello del *2015 di Asari et Al.* (116)*,* i quali hanno condotto un importante lavoro su un totale di 184 pazienti di cui 147 *Resectable* e 37 *Borderline Resectable*, indagando la capacità prognostica di PLR, NLR e GPS in queste due popolazioni di pazienti. *I cut-offs* utilizzati in questo studio derivano dall'analisi delle curve ROC di queste popolazioni e sono: PLR>225 e NLR>3, GPS=2 se era presente ipoalbuminemia e PCR elevata, oppure GPS=0/1 se nessuno o solo uno di questi valori risultava alterato. Dai risultati di questo studio è stato possibile osservare che un NLR>3 è un fattore prognostico indipendente in entrambe le popolazioni, un PLR >225 risulta essere un fattore prognostico indipendente solo nella popolazione di BR-PDAC, mentre GPS non si è mostrato significativo in nessuna delle due popolazioni come fattore prognostico di sopravvivenza. Questo studio dimostra quindi che pazienti BR-PDAC con PLR e NLR elevati beneficiano maggiormente di trattamento chemioterapico neoadiuvante piuttosto che un trattamento chirurgico resettivo immediato, perché la sopravvivenza di questi

pazienti risulta essere significativamente inferiore sia a quella dei pazienti R-PDAC che a quella dei pazienti BR-PDAC con PLR e NLR bassi.

Nel 2015 invece, *Ben et al.* (117), hanno condotto uno studio su 381 pazienti sottoposti a chirurgia pancreatica resettiva, dimostrando che un NLR ≥2 ha una correlazione statisticamente significativa con l'OS di questi pazienti, a differenza dei *cut-offs* utilizzati negli altri studi solitamente compresi tra 3 e 5, e che i pazienti con NLR elevato presentano più frequentemente età avanzata, uno stadio UICC elevato, scarsa differenziazione del tumore, uno stadio T avanzato e la presenza di metastasi linfonodali.

Nello stesso anno è stato condotto da *Shirai et al.* (118), uno studio su 131 pazienti sottoposti ad intervento di resezione pancreatica per PDAC suddivisi in 2 gruppi: PLR basso o alto e NLR basso o alto, usando come *cut-offs* un PLR =150 e NLR= 5. Lo studio ha valutato la relazione tra questi indici e la RFS, mostrando come un PLR ≥150 sia un fattore di rischio per la ricorrenza di malattia, mentre l'NLR non si è mostrato in grado di predire la ricorrenza. È stata anche valutata la relazione tra questi indici e l'OS, mostrando come un PLR ≥150 sia un fattore prognostico in grado di predire la sopravvivenza del paziente, a differenza dell'NLR che non ha mostrato alcuna capacità predittiva.

Nel 2016, in uno studio condotto da *Watanabe et al.* (119) su 46 pazienti affetti da PDAC e sottoposti a DCP, i pazienti sono stati suddivisi in: mGPS 0/1 e 2; PNI ≤40 e >40; PLR <200 e ≥200; NLR < 2,5 e ≥2,5. All'analisi univariata e multivariata l'unico indice risultato significativo e che quindi si è rivelato essere un fattore prognostico indipendente per l'OS è stato il PLR. Al contrario, NLR, mGPS e PNI sono strettamente correlati con l'incremento delle complicanze post-operatorie in questa popolazione di pazienti.

Nello stesso anno, *Yamada et al.* (120) hanno condotto uno studio su 379 pazienti sottoposti a resezione pancreatica potenzialmente curativa. Gli indici preoperatori testati in questo studio sono stati: GPS, mGPS, PLR, NLR, PNI e PI score. I *cut-offs* utilizzati in questo caso sono basati su quelli utilizzati in precedenti studi e sono: GPS e mGPS 0/1 e 2; PLR < 150 e ≥150; NLR <3 e ≥3; PNI < 45 e ≥45; PI 0/1 e 2. All'analisi univariata e multivariata entrambi gli score, sia GPS che mGPS sono risultati significativi e quindi fattori prognostici indipendenti in grado di predire l'OS dei pazienti affetti da PDAC, a differenza degli altri score (NLR, PLR, PNI e PI), i quali non sono risultati statisticamente significativi. Questo studio ha quindi dimostrato come il GPS sia un fattore prognostico

indipendente, con capacità superiori rispetto a quelle degli altri marker di infiammazione sistemica testati in questo lavoro.

Nel 2018, un lavoro condotto da *Chawla et al.* (121) su 217 pazienti sottoposti a trattamento chirurgico e con diagnosi istologica di PDAC, ha valutato la relazione tra PLR e NLR con l'OS. I *cut-offs* utilizzati per l'NLR sono stati: il valore medio di NLR della popolazione in studio pari a 3,3 e due valori riportati in letteratura pari a 2,1 e 5. Nessuno dei *cut-off*s utilizzati per NLR si è mostrato statisticamente significativo e in grado di predire l'OS. Allo stesso modo per PLR sono stati utilizzati tre differenti *cut-offs*, scelti con gli stessi criteri applicati per l'NLR. I valori selezionati sono 175, 200 e 300, e nemmeno in questo caso si sono mostrati statisticamente significativi e in grado di predire l'OS. In questo studio quindi né il PLR né l'NLR si sono dimostrati fattori prognostici indipendenti in grado di predire la sopravvivenza globale e libera da malattia e non possono quindi essere utilizzati come indici prognostici preoperatori.

Nello stesso anno *Giakoustidis et al.* (122), hanno condotto uno studio su 127 pazienti, valutando le capacità prognostiche di PLR e NLR e scegliendo come *cut-offs*: PLR > 120 e NLR >4. All'analisi univariata, entrambi gli indici sono risultati statisticamente significativi, ma all'analisi multivariata solamente l'NLR si è dimostrato un fattore prognostico indipendente per l'OS, mentre il PLR non ha raggiunto la significatività statistica richiesta. Questi risultati quindi dimostrano che l'NLR possiede un'efficacia prognostica pre-operatoriamente applicabile, a differenza del PLR che non risulta invece prognostico.

Recentemente *Sakamoto et al.* (123), hanno pubblicato uno studio condotto su 103 pazienti sottoposti a trattamento chirurgico potenzialmente curativo, confrontando direttamente la capacità predittiva del PLR con quella del più utilizzato CA 19-9, e scegliendo come *cut-offs* per questa popolazione un valore di PLR >129 e CA 19-9 ≥74. Questi *cut-offs* sono stati estrapolati in base ai valori ottenuti nelle curve ROC ed utilizzando lo *Youden's index* così da ottenere i più elevati valori di sensibilità e specificità combinati. La popolazione è stata quindi suddivisa in 3 sottogruppi, gruppo A composto da pazienti con PLR e CA 19-9 basso, gruppo B composto da pazienti con uno dei due indici di valore elevato e gruppo C con entrambi gli indici di valore elevato. Il confronto fra OS e DFS di questi tre gruppi ha mostrato una differenza statisticamente significativa fra loro e all'analisi univariata e multivariata è stato osservato che la combinazione tra PLR e CA 19-9 preoperatori

rappresenta un fattore prognostico indipendente di OS e di DFS. Questo studio dimostra quindi che la combinazione dei due indici rappresenta un fattore prognostico indipendente in grado di predire in maniera molto accurata la prognosi di pazienti affetti da PDAC e quindi un parametro di estrema utilità clinica.

Data l'eterogeneità dei risultati ottenuti negli anni dai diversi studi citati, è utile anche citare ed analizzare i risultati delle principali metanalisi condotte in questi anni.

Nel 2015*, Cheng et al.* (124) hanno condotto una metanalisi, basandosi su 9 differenti studi e analizzando una popolazione complessiva di 2035 pazienti. L'obiettivo di questa metanalisi è quello di verificare il ruolo dell'NLR come fattore prognostico indipendente nei pazienti affetti da PDAC e i risultati ottenuti confermano che un valore elevato di NLR è in grado di predire una prognosi infausta e quindi una scarsa OS nei pazienti affetti da PDAC.

Nel 2018*, Zhou et al.* (125) hanno condotto un'ulteriore metanalisi al fine di chiarire il ruolo di PLR nella stratificazione prognostica di pazienti affetti da PDAC, dato che la letteratura scientifica presenta studi fortemente discordanti fra loro. Questa metanalisi si basa su 17 studi e ha il fine di valutare la capacità prognostica di PLR per l'OS e la RFS, utilizzando come cut-off un valore di 150. I risultati ottenuti permettono di affermare che il PLR è un fattore prognostico indipendente in grado di stratificare l'OS e la RFS dei pazienti affetti da PDAC e quindi un parametro valido nella valutazione clinica e prognostica dei pazienti.

Nel 2018, *Oh et al.* (126) hanno condotto una metanalisi basata su 34 studi comprendenti 7105 pazienti affetti da PDAC con il fine di indagare il ruolo prognostico di PLR e NLR. I *cut-offs* utilizzati sono stati ottenuti analizzando i diversi *cut-offs* utilizzati negli studi presi in esame e ricavandone una media di valori pari a: NLR>4 e PLR>150. I risultati di questa metanalisi dimostrano come sia l'NLR che il PLR sono fattori prognostici indipendenti utili nello stratificare la prognosi di pazienti affetti da PDAC e sono parametri utili per individuare pazienti con prognosi infausta e potenzialmente meritevoli di terapia neoadiuvante prima del trattamento chirurgico.

Soprattutto negli ultimi anni gli studiosi si sono concentrati su nuovi indici di infiammazione sistemica, nello specifico SIRI e SII *index*, sviluppati recentemente ma testati in numerose popolazioni di pazienti.

Nel 2016, infatti, il gruppo di *Qi et al.* (127) ha sviluppato un nuovo indice, il SIRI *index*, basandosi su una popolazione di 177 pazienti con PDAC localmente avanzato, non eleggibile per trattamento chirurgico potenzialmente curativo e quindi avviato a trattamento chemioterapico. Questo indice è stato testato e validato su 2 coorti di pazienti, la prima di 321 e la seconda di 76 pazienti, per un totale di 397. Il *cut-off* ottimale è stato stabilito basandosi sull'analisi delle curve ROC, e prendendo come valore lo *Youden index* di 1,8. L'end-point primario in questo caso è stato il tempo trascorso dall'inizio della terapia alla progressione di malattia (TTP) mentre *l'end-point* secondario è stata l'OS. Nell'analisi univariata sono stati inseriti anche un PLR ≥150, un NLR ≥5 e un LMR ≥3, i quali non si sono mostrati però significativi in nessuno dei due *end-point* e per tutte le tre coorti di pazienti. Al contrario, il SIRI *index*, sia nell'analisi univariata che multivariata, si è dimostrato come l'unico fattore prognostico indipendente per entrambi gli *end-point,* tra tutti gli indici di infiammazione.

Nel 2019, *Li et al.* (128) hanno pubblicato uno studio condotto su una coorte di 317 pazienti con l'intento di valutare l'efficacia clinica del SIRI *index* con fattore prognostico in pazienti affetti da PDAC Resectable e quindi sottoposti a trattamento chirurgico resettivo. Il SIRI *index* è stato confrontato con altri indici di infiammazione sistemica come il PLR, l'NLR, il PNI e il SII *index*. I *cut-offs* ottimali, ottenuti dall'analisi delle curve ROC, sono risultati un PLR >100, NLR>2,24, PNI>35, SII *index* >330 e SIRI *index* >0,69. All'analisi univariata e multivariata, solamente il SIRI *index* si è mostrato come un fattore prognostico indipendente per l'OS e la RFS. Gli altri indici non mantengono infatti significatività all'analisi multivariata, dimostrando quindi che solo il SIRI è in grado di predire in questa popolazione l'OS e la RFS.

Il gruppo di *Aziz* (129)*,* nel 2018, ha invece condotto un ampio studio basato su 590 pazienti affetti da PDAC e sottoposti a trattamento chirurgico, analizzando per la prima volta il comportamento del SII *index* in pazienti affetti da tale patologia e confrontandolo con quello di altri marker di infiammazione sistemica come il PLR, NLR, mGPS e PCR. Questa popolazione di pazienti è stata ulteriormente suddivisa in due coorti, quella principale e quella di validazione. I *cut-offs* utilizzati sono PLR >120, NLR> 3, SII *index* >900 e mGPS >2. Nella coorte principale, all'analisi univariata sia il PLR che l'NLR che il SII *index* si sono dimostrati forti fattori prognostici legati alla sopravvivenza e alla recidiva di malattia. All'analisi multivariata, invece, solamente il SII *index* è stato identificato come

fattore prognostico indipendente per l'OS e la RFS. Questi risultati sono stati successivamente confermati dall'analisi univariata e multivariata condotta sulla coorte di validazione. Questo studio dimostra quindi l'effettiva importanza anche in PDAC del SII index come *marker* prognostico di recidiva e di sopravvivenza.

Un recentissimo studio di *Jormich et al.* (130)*,* condotto su 321 pazienti, ha permesso di confrontare la capacità prognostica del SII *index* con quella del PLR e dell'NLR. I *cut-offs* di questi indici sono stati stabiliti in base al risultato delle curve ROC e basandosi sullo *Youden's Index* così da ottenere i valori più elevati di sensibilità e specificità contemporaneamente. Questi *cut-offs* sono pari rispettivamente a: >873, >179 e >2,25. All'analisi univariata, SII *index* si è rivelato essere strettamente correlato con l'OS, ma non con la ricorrenza di malattia, così come PLR e NLR. Nell'analisi multivariata, i tre indici non sono stati inclusi contemporaneamente a causa della collinearità e i risultati ottenuti hanno permesso quindi di dimostrare che il SII *index* è un fattore prognostico associato alla sopravvivenza, a differenza di PLR e NLR che non si sono mostrati significativi all'analisi multivariata. Inoltre, nessuno di questi *marker* è risultato significativo come fattore prognostico correlato con la recidiva di malattia.

Uno degli indici più recenti, che si sta rivelando molto promettente nella stratificazione prognostica dei pazienti affetti da PDAC e quindi molto studiato negli ultimi anni, è l'LMR. Anche in questo caso però i risultati ottenuti sono profondamente discordanti fra loro e non esiste ancora un consenso riguardo la sua reale efficacia prognostica.

Nel 2018*, Ye e Bai* (131) hanno valutato una popolazione di 420 pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per PDAC e sono stati testati quattro indici di infiammazione sistemica, PNI, PLR, NLR e LMR. I *cut-offs* utilizzati in questa popolazione sono stati ottenuti in base all'analisi delle curve ROC, e sono stati PLR>140 e NLR >2,13, mentre LMR e PNI non sono stati inclusi nell'analisi statistica in quanto presentavano una AUC <0,5. Dall'analisi univariata e multivariata, sia il PLR che l'NLR si sono dimostrati fattori prognostici indipendenti per l'OS e soprattutto per la DFS. Infatti, pazienti con elevati valori di PLR e NLR presentano OS e DFS inferiori rispetto al gruppo di confronto, nonostante una popolazione ampia ed eterogenea. Inoltre, data la stretta relazione tra OS e stadio della malattia, è stata eseguita un'analisi statistica stratificando i dati in sottogruppi dipendenti dallo stadio di malattia e anche in questo caso NLR e PLR si sono dimostrati

fattori prognostici indipendenti in pazienti con stadio tumorale I e II, mentre questa associazione viene meno in pazienti in stadio III a causa di fattori confondenti.

Nel 2017*, Sierzega et al*. (132) hanno pubblicato uno studio condotto su un totale di 442 pazienti sottoposti a trattamento chirurgico resettivo per PDAC, e hanno confrontato l'efficacia prognostica di LMR con quella di PLR e NLR. I *cut-offs* sono stati ottenuti attraverso l'analisi delle curve ROC di questa popolazione di pazienti, che hanno fornito i valori ottimali. I risultati dell'analisi univariata hanno permesso di escludere il PLR come fattore prognostico, in quanto in questa popolazione non sembra influenzare la sopravvivenza, a differenza di NLR e LMR. L'analisi multivariata, invece, ha permesso di osservare come un valore di NLR ≥5 e un valore di LMR ≤3 siano associati ad una prognosi peggiore e quindi ad una ridotta sopravvivenza nei pazienti affetti da PDAC, fornendo importanti informazioni prognostiche nei pazienti in cui questi indici vengono calcolati.

*Kawai et al.* (133) hanno recentemente pubblicato uno studio basato su 125 pazienti classificati come BR-PDAC, di cui 67 sottoposti a trattamento chemioterapico neoadiuvante e 58 sottoposti immediatamente a trattamento chirurgico. Attraverso l'analisi delle curve ROC è stato possibile ottenere i *cut-offs* ottimali per i marker di infiammazione sistemica da testare, ovvero LMR, PLR, NLR e PNI. Ognuno di questi marker è stato valutato in ognuno dei pazienti sia prima che dopo la chemioterapia neoadiuvante, suddividendoli quindi in due sottogruppi. Dall'analisi univariata è emerso che NLR, LMR, e PNI post-neoadiuvante sono strettamente associati all'OS, a differenza di PLR post-neoadiuvante, LMR, NLR, PNI e PLR pre-neoadiuvante, che non sono risultati significativi. A questo punto, le sopravvivenze medie divise in base a ciascun valore di *cut-off* di NLR, LMR e PNI sono state confrontate fra loro e con il gruppo di pazienti sottoposto a trattamento chirurgico come primo approccio terapeutico. I risultati ottenuti permettono di evidenziare che un NLR ≥2,5 è associato ad un OS migliore rispetto al gruppo con NLR <2,5 e soprattutto rispetto al gruppo sottoposto in primo luogo a trattamento chirurgico. Lo stesso vale anche per gli altri due *marker* con *cut-offs* ≥3 per LMR e ≥45 per il PNI. Questo è il primo studio a dimostrare come un basso valore di LMR dopo la terapia neoadiuvante sia associato ad una prognosi infausta in pazienti BR-PDAC. Numerosi studi e metanalisi hanno dimostrato l'importanza dell'LMR come marker prognostico, ma solo pochi hanno preso come popolazione di riferimento pazienti BR-

PDAC sottoposti a trattamento neoadiuvante. Inoltre, i risultati di questo studio dimostrano come l'LMR post-neoadiuvante sia un più forte predittore di sopravvivenza rispetto a quello pre-neoadiuvante, il quale non riuscirebbe a predire in maniera precisa la sopravvivenza del paziente, in quanto la conta dei linfociti e monociti è inficiata dal trattamento chemioterapico. Inoltre, anche il PNI post-neoadiuvante sembra avere una migliore capacità predittiva di sopravvivenza rispetto al PNI pre-neoadiuvante.

Una metanalisi pubblicata nel 2017 da *Xiu et al.* (134), basata su un totale di 1975 pazienti provenienti da 8 diversi studi, è stata condotta per definire in maniera chiara il ruolo prognostico di LMR nei pazienti affetti da PDAC. I risultati ottenuti hanno infatti permesso di evidenziare che utilizzando un *cut-off* di 3, LMR risulta un fattore prognostico indipendente per l'OS e per la RFS soprattutto nei pazienti trattati chirurgicamente.

Il dibattito riguardo gli indici di infiammazione sistemica e il loro ruolo prognostico in PDAC è quindi ancora in corso. Infatti, nonostante sempre più studi e metanalisi dimostrino la loro importanza nello stratificare la prognosi di questi pazienti, non esiste ad oggi un consenso internazionale in merito ai *cut-offs* che andrebbero utilizzati, in merito ad eventuali fattori che influenzano la performance di questi indici, e non esiste un consenso su quali tra questi indici risultano essere i più utili ed efficaci basandosi anche sulle diverse caratteristiche dei pazienti.

# CAPITOLO 4 – RUOLO DEI MARKERS DI INFIAMMAZIONE SISTEMICA E RISPOSTA IMMUNE NELLA STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A RESEZIONE PANCREATICA PER ADENOCARCINOMA – STUDIO CLINICO

## 4.1 Introduzione allo studio clinico

A livello globale, l'adenocarcinoma pancreatico (PDAC) si colloca al quinto posto tra le neoplasie più comuni e rappresenta la quarta causa di morte correlata al cancro, annoverando circa 227.000 decessi ogni anno. Nonostante i progressi tecnici e l'individualizzazione dei trattamenti, la resezione chirurgica radicale, che rappresenta l'unica *chance* di guarigione, può essere offerta solo al 10-20% dei pazienti con nuova diagnosi di PDAC. Tuttavia, anche tra coloro che possono beneficiare di un trattamento chirurgico ad intento curativo, la sopravvivenza globale a 5 anni è inferiore al 25%. I principali parametri prognostici attualmente disponibili, quali il coinvolgimento linfonodale, la stadiazione patologica della neoplasia, il diametro tumorale, l'invasione perineurale e linfovascolare e lo stato dei margini di resezione, stentano a spiegare l'estrema variabilità dei tassi di sopravvivenza osservati dopo resezione chirurgica. Inoltre, buona parte di tali fattori prognostici sono disponibili solo dopo la resezione, una volta acquisito l'esame istologico definitivo, e dunque sono poco utili nell'identificazione precoce dei soggetti che davvero beneficeranno di un trattamento chirurgico e nella messa a punto di un algoritmo terapeutico conforme alle reali caratteristiche clinico-patologiche dell'individuo. Queste considerazioni hanno dato impulso ad un'estensiva ricerca di nuovi *biomarkers* preoperatori in grado di fornire un'adeguata e precoce stratificazione prognostica che consenta un'individualizzazione delle terapie disponibili. Tra questi il CA 19-9 è sicuramente il parametro biologico più studiato e validato, tanto da rappresentare, nelle linee guida internazionali, un criterio di resecabilità chirurgica al pari delle caratteristiche anatomo-radiologiche della neoplasia (100). Tuttavia, manca un consenso sui *cut-offs* che siano realmente predittivi di una chirurgia "futile", ovvero la presenza di una malattia non resecabile o destinata a recidivare precocemente dopo chirurgia; inoltre, nei pazienti itterici al momento del dosaggio sierico del CA 19-9 o nei soggetti Lewis

negativi (rispettivamente l'8% ed il 25% della popolazione caucasica e nera) che non esprimono il Ca 19-9, il valore prognostico di tale marker è fortemente limitato. Recentemente, vari studi hanno tentato di chiarire il ruolo prognostico dei *markers* di infiammazione sistemica nel contesto del PDAC resecabile o *borderline resectable*, in particolare del rapporto neutrofili-linfociti (NLR), piastrine-linfociti (PLR), linfociti/monociti (LMR), del SII (*systemic-immune-inflammation*) e del SIRI (*systemic inflammation response index*). Il razionale di tali ricerche si basa sull'evidenza che la risposta immune e l'infiammazione sistemica giocano un ruolo importante nella genesi, sviluppo e progressione di molti tumori solidi (128) (135): infatti, i neutrofili, i linfociti e i monociti possono promuovere il passaggio di cellule neoplastiche nella circolazione sistemica e la metastatizzazione aumentando l'adesività agli organi bersaglio. Inoltre, i neutrofili possono facilitare la neoangiogenesi tumorale attraverso la produzione di fattori proangiogenetici. Analogamente, la *downregulation* dei linfociti circolanti influisce negativamente sulla immunosorveglianza e favorisce la disseminazione neoplastica.

Recentemente, una metanalisi condotta su 34 studi comprendente in totale 7105 pazienti, ha dimostrato che elevati valori di NLR e PLR, i due *markers* di infiammazione sistemica più studiati nel contesto dell'adenocarcinoma pancreatico, sono correlati con una significativa riduzione della sopravvivenza globale. (126) Analogamente, una metanalisi condotta su 8 studi comprendenti 1795 pazienti affetti da PDAC ha evidenziato una miglior prognosi per coloro che mostravano elevati valori di LMR pre-trattamento (134). Tuttavia, gli studi inclusi presentano una estrema eterogeneità in termini di stadiazione clinica e patologica di malattia, caratteristiche demografiche delle popolazioni e dei trattamenti messi in atto per la neoplasia. Inoltre, nelle esperienze recentemente pubblicate in letteratura, non esiste un globale consenso sui valori di *cut-offs* da utilizzare per ogni singolo *marker* preoperatorio, limitando dunque la possibilità di identificare accuratamente il sottogruppo di pazienti con prognosi peggiore. A causa di questi limiti, i *markers* di risposta immune e di infiammazione sistemica non vengono attualmente considerati negli algoritmi di trattamento suggeriti dalle principali linee guida nazionali ed internazionali per i pazienti affetti da PDAC.

## 4.2 Obiettivi dello studio

L'obiettivo principale di questo studio è quello di identificare le variabili preoperatorie in grado di influenzare la prognosi, in termini di recidiva neoplastica e sopravvivenza cancro-specifica, dei pazienti sottoposti a resezione pancreatica per PDAC, con particolare riferimento al ruolo dei *markers* di infiammazione sistemica e risposta immune.

## 4.3 Materiali e Metodi

### 4.3.1 Selezione dei pazienti e raccolta dei dati clinici

Per la selezione dei pazienti, è stata condotta un'analisi retrospettiva con estrazione dei dati dal database prospettico della Chirurgia Epatobiliare e Pancreatica di Ancona da gennaio 2015 a luglio 2020; inoltre, al fine di ampliare la popolazione in studio, sono stati coinvolti i centri di Forlì e Brescia. I criteri di inclusione allo studio comprendono:

- essere stato sottoposto a resezione pancreatica con intento curativo;
- diagnosi di PDAC confermata all'analisi istologica definitiva;
- disponibilità di almeno un prelievo di sangue periferico nei 7 giorni precedenti l'intervento chirurgico comprensivo di emocromocitometrico, valori ematochimici completi, albuminemia e dosaggio del CA 19-9;
- completezza dei dati anamnestici, clinico-patologici e di follow-up.

I criteri di esclusione invece comprendono:

- non essere candidabile a trattamento chirurgico resettivo ad intento curativo o essere stati sottoposti ad intervento chirurgico palliativo per malattia localmente avanzata o metastatica;
- evidenza clinico-laboratoristica di infezione nel periodo preoperatorio;
- diagnosi istologica difforme dal sospetto clinico di PDAC;

- potenziale follow-up clinico inferiore a sei mesi

Per i pazienti inclusi nello studio, sono stati raccolti e analizzati i dati anamnestici, le caratteristiche clinico-demografiche, le dimensioni radiologiche della neoplasia, il *resectability status* (in accordo con la classificazione della *National Comprehensive Cancer Network* - NCCN 2018) e i dati intraoperatori. Ogni paziente è stato sottoposto a prelievo di sangue periferico, effettuato il giorno prima o, al massimo, una settimana prima dell'intervento chirurgico. In questo modo è stato possibile definire i valori circolanti di: CA 19-9, bilirubinemia, transaminasi, albumina, globuli bianchi, linfociti, neutrofili, monociti e piastrine, e sono stati calcolati i marker di riferimento: PLR (piastrine/linfociti) ($\mu l/mm^3$); NLR (neutrofili/linfociti) ($mm^3/mm^3$); LMR (linfociti/monociti) ($mm^3/mm^3$); SII *index* (piastrine*neutrofili/linfociti) ($\mu l*mm^3/mm^3$); SIRI *index* (neutrofili*monociti/linfociti) ($mm^3*mm^3/mm^3$).

La diagnosi strumentale preoperatoria è stata eseguita con TC e/o RMN con m.d.c. e tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecoendoscopia per la conferma cito-istologica di malattia e la valutazione dell'interessamento vascolare. I pazienti che presentavano ittero preoperatorio sono stati sottoposti ad ERCP con posizionamento di uno stent oppure ad un drenaggio percutaneo con posizionamento di PTC; tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati quindi sottoposti a trattamento chirurgico resettivo solo dopo la normalizzazione del valore di bilirubina preoperatoria. I pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a DCP, SPD o SPT associati a dissezione linfonodale di tipo D2. Lo studio dei margini chirurgici di resezione, indicati come trancia pancreatica e trancia coledocica (nel caso in cui sia stata eseguita una DCP), è stato eseguito con metodica estemporanea; qualora si sia riscontrata la presenza di cellule neoplastiche o displasia di alto grado, si è optato per l'ampliamento del margine di resezione (pancreatico o coledocico) oppure per la totalizzazione della pancreasectomia. Il pezzo chirurgico asportato è stato analizzato e stadiato seguendo la classificazione AJCC (American Joint Committee on Cancer) /TNM 2017 *$8^{th}$ edition* della UICC (Union for International Cancer Control). Il tumore è stato analizzato microscopicamente ponendo particolare attenzione al grado di differenziazione cellulare, all'invasione peri-vascolare e perineurale, all'interessamento dei connettivi peri-pancreatici, retroperitoneali e della doccia dei vasi mesenterici, al numero totale di

linfonodi asportati, al numero di linfonodi risultati positivi per metastasi tumorale, nonché all'eventuale infiltrazione neoplastica dei margini (chirurgici o anatomici). L'eventuale chemioterapia neoadiuvante è stata eseguita con schema terapeutico FOLFIRINOX o Gemcitabina per circa 3-6 mesi, seguita da un intervallo libero da terapia prima dell'intervento chirurgico di circa un mese. Tutti i pazienti in condizioni cliniche soddisfacenti sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante con Gemcitabina circa un mese dopo l'intervento. Il follow-up clinico dei pazienti sottoposti a resezione pancreatica è stato condotto secondo le modalità previste dalle linee guida di riferimento (129) (136); i controlli radiologici con TC o RMN con m.d.c. sono stati eseguiti con cadenza semestrale. Le informazioni cliniche sono state recuperate attraverso la consultazione delle cartelle cliniche elettroniche o attraverso il contatto diretto con lo specialista oncologo di riferimento o il medico di medicina generale.

### 4.3.2 Analisi statistica

Tutte le variabili sono state raccolte in un database elettronico rendendo anonimi i dati anagrafici dei pazienti. La distribuzione delle variabili continue è stata indagata mediante il test di D'Agostino-Pearson. Data la distribuzione non normale delle variabili continue, le stesse sono state descritte come mediana e *range* interquartile (IQR) e confrontate mediante il test di Mann-Whitney per campioni indipendenti. Le variabili categoriche/nominali sono state espresse in numeri assoluti e valori percentuali e sono state confrontate con il test del Chi-quadro con eventuale correzione di Yates o, se indicato, con il test di Fisher.

La sopravvivenza *cancer-specific* (CCS) e la sopravvivenza libera da recidiva (RFS) sono state calcolate dalla data dell'intervento alla data dell'evento (rispettivamente decesso correlato al cancro o evidenza clinica di recidiva neoplastica). In caso di mancato raggiungimento dell'evento di interesse, i pazienti sono stati censorizzati alla data dell'ultimo follow-up. I pazienti deceduti per cause differenti dalla neoplasia sono stati censorizzati al momento della morte. La probabilità di sopravvivenza libera da recidiva (RFS) e *cancer-specific* sono state analizzate attraverso il metodo di Kaplan-Meier e il confronto fra i vari sottogruppi è stato indagato mediante il Log-Rank test.

Per verificare l'impatto di ogni variabile preoperatoria sulla sopravvivenza del paziente e sulla recidiva di malattia abbiamo scelto di dicotomizzare le variabili continue secondo i valori di *cut-off* estrapolati dall'analisi delle curve ROC della nostra popolazione. Per ogni parametro è stato selezionato il valore di *cut-off* con il miglior rapporto in termini di sensibilità e specificità (*Youden Index*). La significatività statistica è stata fissata ad un valore di $p < 0.05$. L'analisi statistica è stata eseguita con il software MedCalc® (versione 12.5.0.0). Per valutare l'impatto di ogni singola variabile demografica, clinica, radiologica e di laboratorio sulla CSS e RFS è stata condotta un'analisi univariata tempo-dipendente; le variabili con valore *p*-value prossimo alla significatività statistica dopo analisi univariata (Log-Rank test *p-value* $\leq 0.05$) sono state introdotte in un modello multivariato di regressione di Cox (*Cox proportional regression model; stepwise method*) al fine di identificare i fattori prognostici indipendenti di recidiva di malattia e di sopravvivenza *cancer-specific* nei pazienti affetti da PDAC e sottoposti a chirurgia resettiva pancreatica ad intento curativo.

## 4.4 Risultati

### 4.4.1 Caratteristiche della popolazione in studio

Dei 215 pazienti sottoposti ad esplorazione chirurgica per PDAC nei Centri arruolati al nostro studio, 20 sono stati giudicati non resecabili per il riscontro intraoperatorio di malattia localmente avanzata o metastatica. Inoltre, sono stati esclusi dallo studio altri 3 pazienti, a causa dell'incompletezza dei dati in nostro possesso.

Sono stati quindi inclusi nello studio un totale di 192 pazienti, di cui 98 (51%) di sesso maschile, e di età mediana pari a 69 anni (IQR: 62-75,8). Il valore mediano di BMI è risultato pari a 24,2 (IQR:22–26,6). Centoventisei pazienti, pari al 65,6% del totale, presentavano un tumore cefalopancreatico, i restanti 66 un tumore localizzato al corpo o alla coda pancreatica. Il 73,4% (141/192) dei pazienti risultava sintomatico al momento della diagnosi di PDAC; le manifestazioni più frequenti erano rappresentate dall'ittero, dolore al dorso e calo ponderale.

Centoquarantanove (77,6%) pazienti sono risultati classificabili come *resectable* secondo le linee guida NCCN del 2018, i restanti 43 pazienti come *borderline resectable* a causa del contatto vascolare della neoplasia evidenziato all'*imaging* pre-operatorio. Il diametro massimo della neoplasia alla valutazione radiologica pre-operatoria è risultato pari a 2,6 (IQR:2–3,4) cm. Quarantasei (23,9%) pazienti sono stati sottoposti a trattamento chemioterapico neoadiuvante e 89 (46,3%) hanno richiesto un drenaggio endoscopico o percutaneo dell'ittero. Indipendentemente dalla localizzazione della neoplasia, 85 pazienti (44,8%) sono stati sottoposti a duodeno-cefalo-pancreasectomia (DCP), 40 pazienti (20,8%) a spleno-pancreasectomia distale (SPD) e 67 pazienti (34,9%) a spleno-pancreasectomia totale (SPT). Le caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione in studio sono esposte nella **Tabella 1**.

Come esposto in **Tabella 2**, il valore mediano delle variabili di laboratorio preoperatorie è risultato il seguente: WBC 6,81 x $10^3$/mmc (5,52 – 8,4), neutrofili 4,18 x $10^3$/mmc (3,2 – 5,66), linfociti 1,69 x $10^3$/mmc (1,3 - 2,2), monociti 0,6 x $10^3$/mmc (0,48 –

0,79), piastrine 220 x $10^3$/mmc (180 – 271,5) e albumina 3,8 g/dl (3,3 – 4,2). Il valore mediano di CA 19-9 è risultato pari a 103 U/ml, PLR e NLR mostrano un valore mediano rispettivamente di 136,72 e 2,40, LMR di 2,80, SII e SIRI index rispettivamente di 503,66 e 1,4. Nel tentativo di identificare i *cut-offs* delle variabili di laboratorio preoperatorie predittive di recidiva neoplastica post-operatoria, è stata condotta un'analisi delle curve ROC ed è stato selezionato il valore con il miglior rapporto in termini di sensibilità e specificità (*Youden Index*), ottenendo i seguenti risultati: CA 19-9 >195,2, NLR >2,69, PLR > 107,83, SII *index* > 577,4, SIRI *index* > 1,22 e LMR ≤ 2,7 (**Tabella 3**).

Relativamente al CA 19-9, il 31,25% dei pazienti presentava un valore > 195,2 U/ml. Il 40,1% della popolazione presentava un valore di NLR > 2,69 ed il 63,02% presentava un valore di PLR > 107,83. Per quanto riguarda l'LMR, il 47,39% della popolazione presentava un valore ≤ 2,7; il 45,31% della popolazione in studio presentava valori di SII *Index* superiore al valore soglia identificato (577,4) mentre il 58,33% dei pazienti presentava valori di SIRI index > 1,22.

All'analisi istopatologica del pezzo operatorio, 85 (44,3%) pazienti sono risultati in stadio III e IV secondo la nuova classificazione AJCC/TNM 8$^{th}$ *edition*. Il numero di linfonodi asportati per paziente è risultato pari a 25 (IQR:16–38); 138 (71,9%) pazienti presentavano un coinvolgimento linfonodale. L'invasione perineurale è stata riscontrata in 160 (83,3%) pazienti, mentre un'invasione microscopica linfovascolare in 121 (63%). Ottanta (41,7%) pazienti presentavano una neoplasia poco differenziata (G3). Le caratteristiche istopatologiche della popolazione sono indicate nella **Tabella 4**.

### 4.4.2 Significato prognostico dei fattori preoperatori sulla recidiva di malattia

La sopravvivenza mediana libera da recidiva è risultata di 10,2 mesi (IQR:4,4-20,8). I risultati dell'analisi univariata indicano che l'età ≥70 anni, il sesso femminile, il drenaggio biliare preoperatorio, la presenza di dolore, la localizzazione del tumore a livello della regione cefalo-pancreatica, le dimensioni del tumore, il *Resectability Status*

(b*orderline resectable* secondo le linee guida NCCN 2018) (68), il PLR e il SII index non sono risultati in grado di influenzare la RFS.

Al contrario, un valore di SIRI index > 1,22 si associa ad una ridotta RFS (13,1 vs 23,9 mesi, HR=1,73; 95% C.I.=1,17–2,57; p=0,0071). Allo stesso modo, valori di Ca 19-9 >195,2 si associano ad una RFS di 9,4 vs 19,7 mesi dei pazienti con Ca 19-9 <195,2 (HR=1,74; 95% C.I.=1,10–2,76; p=0,0087). Una riduzione della RFS si osserva anche per valori di LMR ≤ 2,7 (14,1 vs 23,9 mesi. HR=1,69; 95% C.I.= 1,13–2,52; p=0,0080) e di NLR superiori a 2,69 (10,9 vs 21,4 mesi. HR=1,75; 95% C.I.=1,15–2,68; p=0,0043).

I risultati dell'analisi multivariata hanno mostrato invece che valori preoperatori di SIRI index > 1,22 [Exp(b)=1,79; 95% C.I.=1,14–2,81; p=0,0111], e CA 19-9 > 195,2 U/mL [Exp(b)=1,62; 95% C.I.=1,06–2,49; p=0,0278] sono fattori prognostici indipendenti di recidiva di malattia (**Tabella 5**).

### 4.4.3. Significato prognostico dei fattori preoperatori sulla sopravvivenza cancro-specifica

La sopravvivenza mediana dei pazienti è risultata di 16,75 mesi (IQR: 8,1 - 28,1). I risultati dell'analisi univariata mostrano che l'età ≥70 anni, il sesso femminile, il drenaggio biliare preoperatorio, la presenza di dolore quale sintomo d'esordio, la localizzazione del tumore a livello cefalo-pancreatico, le dimensioni preoperatorie del tumore, i criteri radiologici di resecabilità secondo le linee guida NCCN 2018, il *Resectability Status – borderline resectable* secondo le linee guida NCCN 2018, il CA 19-9, il PLR e il SII index non sono risultati fattori in grado di predire la sopravvivenza globale cancro-specifica. I fattori statisticamente significativi nel predire la *cancer-specific survival* dopo analisi univariata sono l'LMR e l'NLR. Infatti, un valore di LMR ≤ 2,7 si associa ad una mediana di sopravvivenza *cancer-specific* di 24,9 mesi vs 38,5 mesi nei pazienti con LMR > 2,7 (HR=1,68; 95% C.I.=1,96–2,68; p=0,0252); uno svantaggio in termini di sopravvivenza *cancer-specific* (22,2 vs 37,4 mesi) si verifica anche in presenza di valori di NLR > 2,69 (HR=1,85; 95% C.I.= 1,12–3,06; p=0,0069) e di SIRI index > 1,22 (22,2 mesi vs n.a.;

HR=1,82; 95% C.I.= 1,15–2,88; p=0,0123), mentre l'esecuzione di chemioterapia neoadiuvante si associa ad una sopravvivenza mediana *cancer-specific* di 20,1 vs 31,4 mesi (HR=1,75; 95% C.I.=0,97–3,14; p=0,0277).

Dopo analisi multivariata, un valore di NLR > 2,69 [Exp(b)=1,90; 95% C.I.=1,18–3,03; p=0,0079] è risultato l'unico fattore prognostico indipendente di sopravvivenza cancro-specifica. (**Tabella 6**).

## 4.5 Discussione

Gran parte degli indicatori prognostici maggiormente validati nel management dell'adenocarcinoma pancreatico sono disponibili solo dopo la resezione, una volta acquisito l'esame istologico definitivo, e dunque sono poco utili nell'identificazione precoce dei soggetti che davvero potrebbero beneficiare di un trattamento chirurgico e nella messa a punto di un algoritmo terapeutico conforme alle reali caratteristiche clinico-patologiche dell'individuo. Nell'ottica di identificare variabili preoperatorie in grado di influenzare la prognosi dei pazienti sottoposti a resezione pancreatica per PDAC, in termini di recidiva neoplastica e sopravvivenza cancro-specifica, abbiamo focalizzato la nostra analisi sui *markers* di infiammazione sistemica e risposta immune, ad oggi oggetto di forte interesse nella letteratura scientifica.

Tra i vari indici oggetto del nostro studio, il SIRI index si è dimostrato essere un fattore prognostico indipendente di recidiva di malattia nei pazienti sottoposti a chirurgia ad intento curativo per PDAC. È ampiamente riconosciuto che tra i fattori che influenzano la sopravvivenza non si annoverano soltanto le caratteristiche intrinseche della neoplasia, ma anche i meccanismi di risposta immune ed infiammatoria dell'ospite nei confronti della stessa. In particolare, l'infiammazione legata al tumore gioca un ruolo cruciale nella cancerogenesi, progressione e metastatizzazione tumorale. L'alterazione della formula emocromocitometrica sembra quindi riflettere l'equilibrio tra i fattori ad azione pro e antitumorale del sistema immunitario. I monociti svolgono un ruolo importante nella oncogenesi: sono infatti reclutati nel microambiente tumorale dai macrofagi associati al tumore, sono in grado di esercitare un effetto immunosoppressivo locale e quindi di promuovere la crescita tumorale e la neoangiogenesi. (137) (138) I neutrofili possono aiutare le cellule tumorali ad eludere il sistema di sorveglianza immunitaria e ad aderire agli organi target per la formazione di metastasi; inoltre, producono fattori proangiogenici e secernono una grande quantità di specie reattive dell'ossigeno e di ossido nitrico, che conducono ad un'alterata attivazione delle cellule T. I linfociti svolgono un ruolo cruciale nel sistema immunitario, rappresentando quindi la maggiore difesa nei confronti delle cellule neoplastiche: essi infatti, contrastano la progressione tumorale rilasciando

citochine, come l'Interferone-γ e il TNF-α. Per questo motivo, una *downregulation* dei linfociti periferici compromette l'immunità dell'ospite e incrementa l'incidenza di disseminazione delle cellule tumorali. Il SIRI Index (neutrofili*monociti/linfociti) ($mm^3$*$mm^3$/$mm^3$) combina i tipi cellulari sopra citati e riflette la complessa interazione tra cellule immunitarie e infiammatorie nel contesto del microambiente tumorale. Per quanto riguarda l'analisi condotta sul SIRI index, solo un lavoro in letteratura ne riporta l'esperienza nel contesto di pazienti affetti da PDAC e candidabili a resezione, evidenziandone un valore prognostico in termini di sopravvivenza globale e di recidiva di malattia per *cut-off* > 0.69. (128) Come già accennato, nel nostro studio un valore di SIRI Index > 1,22 si è dimostrato associato ad un rischio aumentato di recidiva postoperatoria nei pazienti con adenocarcinoma *resectable* e *borderline-resectable* sottoposti a chirurgica pancreatica resettiva ad intento curativo. Nonostante le evidenze scaturite dal nostro studio, crediamo siano necessari ulteriori studi multicentrici al fine di valutare la valenza prognostica di questo marker ancora poco studiato in letteratura.

Analogamente, la nostra analisi ha evidenziato che un valore di CA 19-9 superiore a 195,2 U/mL risulta un fattore prognostico indipendente di recidiva di malattia. Il CA19-9 è un antigene del gruppo sanguigno Lewis modificato ed è attualmente raccomandato e validato nella stragrande maggioranza dalle linee guida per il management dell'adenocarcinoma come fattore prognostico sia nel *follow-up* chirurgico post-operatorio che in quello oncologico post chemioterapia. Il CA 19-9 è stato ampiamente studiato nei tumori del pancreas sin dalla sua scoperta negli ultimi tre decenni, anche se non bisogna dimenticare che esistono numerosi fattori che possono confonderne l'interpretazione. In primo luogo, fino al 20% della popolazione eredita una carenza di fucosiltransferasi e non esprime il CA19-9. In secondo luogo, il CA19-9 non è esclusivamente specifico per il cancro del pancreas e anche numerose lesioni ad eziologia benigna possono falsamente elevare il CA 19-9. Tra queste, va annoverato l'ittero ostruttivo, che peraltro rappresenta probabilmente il sintomo d'esordio più frequente di PDAC, in cui un aumento non specifico del CA 19-9 nel siero riflette sia un'ipersecrezione infiammatoria che la dispersione di mucine biliari nel siero. Nonostante ciò, numerosi studi ne validano l'utilizzo clinico a causa dell'elevato potere prognostico; uno studio condotto *da Hartwig*

*et al.* (107), su una popolazione di 1626 pazienti con adenocarcinoma pancreatico ha dimostrato come i livelli di CA19-9 pre- e postoperatori sono in grado di fornire informazioni predittive circa la diagnosi, resecabilità e prognosi dei pazienti con carcinoma del pancreas così come sarebbero in grado di fornire indicazioni utili circa la migliore terapia oncologica a cui sottoporli. Un ampio studio condotto su oltre 28.000 pazienti estratti dal *National Cancer Database* (141) (2010-2012) affetti da PDAC in stadio precoce ha dimostrato che l'elevazione patologica del CA 19-9 al di sopra del *range* di riferimento (37 U/mL) è associato ad uno svantaggio di sopravvivenza in tutti gli stadi di malattia rispetto ai pazienti con valori normali o *non-secretors* e solo la chemioterapia neoadiuvante sembra in grado di mitigare l'aumentato rischio di mortalità in questo sottogruppo di pazienti. Sulla base di queste evidenze, le recenti linee guida indicano l'esecuzione di una chemioterapia sistemica neoadiuvante nei pazienti considerati biologicamente *borderline resectable*, indipendentemente dalla resecabilità anatomica (100). Nonostante ciò, in letteratura manca un consenso nel definire un valore di CA19-9 in grado di avere una valenza prognostica assoluta e dunque indicare in maniera univoca la corretta sequenzialità fra trattamento chirurgico e chemioterapico. Nel nostro studio, un valore superiore a 195,2 U/ml, corrispondente al cut-off con il miglior rapporto in termini di sensibilità e specificità (*Youden Index*), correla con una maggior incidenza di recidiva.

Una recente metanalisi (126), condotta su 34 studi e comprendente un totale di 7105 pazienti, ha verificato il potere prognostico di NLR, comparandolo con quello del PLR. Dai risultati di tale trattazione è emerso che, mentre elevati valori di NLR si associano ad una significativa riduzione della sopravvivenza globale, la suddetta metanalisi ha fallito nel dimostrare un ruolo prognostico di PLR nelle popolazioni non asiatiche e nei pazienti non sottoposti a trattamenti combinati (chemioterapia + chirurgia); inoltre, gli studi inclusi riportano un'importante eterogeneità nei valori di NLR (da 2 a 5) e PLR (da 150 a 200) utilizzati per considerare a rischio un particolare sottogruppo di pazienti, limitando fortemente l'applicabilità clinica di tali risultati. Il nostro lavoro conferma tali evidenze solamente per quanto riguarda il ruolo prognostico dell'NLR: nel dettaglio, per valori di NLR > 2,69 U/mL si osserva una riduzione della sopravvivenza *cancer-specific*.

Al contrario, il PLR non si è dimostrato essere in grado di influenzare né la sopravvivenza *cancer-specific* nè la sopravvivenza libera da malattia.

Tra gli indici oggetto di studio nel nostro lavoro, il SII non si è dimostrato essere in grado di influenzare la sopravvivenza libera da malattia e globale al contrario di quanto riportato in letteratura in uno studio multicentrico olandese condotto su 590 pazienti con malattia resecabile (129). Tale lavoro ha inoltre evidenziato come tale indice perda di accuratezza nei pazienti itterici; nella nostra casistica tutti i markers preoperatori sono stati dosati al momento dell'intervento, in presenza di valori di bilirubinemia pressoché normali. La mancanza di predittività del SII index può essere imputabile ad una maggior aggressività biologica di malattia nella nostra casistica, rispetto allo studio di Aziz e colleghi, in termini di elevazione preoperatoria del CA 19-9, invasione linfonodale e scarsa differenziazione cellulare (G3), i quali potrebbero risultare fattori maggiormente predittivi di prognosi infausta a scapito del SII index.

Nel nostro studio l'LMR, nonostante sia risultato in grado di influenzare la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza *cancer-specific* in analisi univariata, non mantiene la significatività statistica anche in analisi multivariata. Tuttavia, il rapporto tra linfociti e monociti circolanti è stato oggetto di studio in vari lavori scientifici che hanno evidenziato come l'LMR sia un fattore prognostico nel contesto dell'adenocarcinoma pancreatico. *Li et al.* (139), in una coorte di 144 pazienti sottoposti a chirurgia resettiva ad intento curativo hanno dimostrato che un valore di LMR $\geq$ 2,86 è un fattore prognostico indipendente di sopravvivenza globale e libera da malattia. Un simile risultato si è osservato in uno studio austriaco (140) in cui sono stati reclutati pazienti con malattia *resectable* e localmente avanzata: un LMR > 2,8 si è dimostrato associato ad una aumentata sopravvivenza. Infine, anche una recente metanalisi condotta *da Li et al.* (134), dell'università di Pechino, ha evidenziato come un elevato valore di LMR (in particolare se $\geq$ 3) sia associato ad una migliore sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinoma del pancreas, ma non è stata in grado di valutarne la valenza prognostica sulla recidiva di malattia a causa dell'esiguo numero di studi inclusi che trattassero questa specifica correlazione. In questo studio le serie di pazienti incluse sono estremamente eterogenee in termini di etnia, di stadiazione clinica e patologica di malattia e di trattamenti messi in atto

per la neoplasia (chemioterapia, chirurgia o terapie combinate). Inoltre, i valori di *cut-offs* suggeriti oscillano tra 2 e 3,3, rendendo difficile traslare tali informazioni nella pratica clinica e limitando dunque la possibilità di identificare accuratamente il sottogruppo di pazienti con prognosi peggiore. Il rischio di selezionare pazienti con *markers* preoperatori dotati di specificità subottimale è quello di escludere dall'unico trattamento potenzialmente curativo per PDAC, ovvero la chirurgia, pazienti che avrebbero beneficiato dello stesso.

Va sottolineato che il nostro studio presenta come limite la sua natura retrospettiva. È sicuramente necessario valutare tali markers nel contesto di studi prospettici per giustificarne l'utilizzo nelle strategie terapeutiche (resezione *up-front* o chemioterapia neoadiuvante) dei pazienti affetti da PDAC potenzialmente resecabile.

Possiamo quindi concludere affermando che il SIRI index e l'NLR sono fattori prognostici indipendenti rispettivamente di recidiva di malattia e di sopravvivenza *cancer-specific* nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico *Borderline Resectable* e *Resectable.* Essendo inoltre di facile esecuzione e gravato da esigui costi, il loro utilizzo, in associazione con il CA 19-9, nel percorso diagnostico-terapeutico che precede l'intervento chirurgico, consentirebbe di differenziare precocemente i pazienti in grado di beneficiare di un trattamento chirurgico in prima istanza rispetto a quelli esposti ad un maggior rischio di recidiva e dunque candidabili ad un trattamento chemioterapico neoadiuvante.

# TABELLE

**Table 1. Baseline clinical, demographics and radiological characteristics.**

| Variable | Patients who underwent curative surgery (n =192) [n (%) or median (IQR)] |
|---|---|
| Demographics Characteristics | |
| Age (years) | 69 (62 – 75.8) |
| Male gender | 98 (51%) |
| BMI (kg/m$^2$) | 24,2 (22 - 26.6) |
| Symptoms | |
| Early Symptoms | 141 (73.4%) |
| Jaundice | 98 (51%) |
| Back Pain | 67 (34.9%) |
| Pancreatitis | 18 (9.4%) |
| Weight Loss | 72 (37.5%) |
| New Onset Diabetes | 18 (9.4%) |
| Risk Factors | |
| Pre-existing Diabetes | 49 (25.5%) |
| Smoke | 58 (30.2%) |
| Radiological Features | |
| Preoperative tumor size (cm) | 2.6 (2 – 3.4) |
| Tumor location: head | 126 (65.6%) |
| Pre-operative T stage: “T3-T4” | 18 (9.4%) |
| Resectability Status (NCCN 2016) | |
| Resectable | 149 (77.6%) |
| Borderline Resectable | 43 (22.4%) |
| Treatments | |
| Neoadjuvant Chemotherapy | 46 (23.9%) |
| Preoperative Biliary Drainage | 89 (46.3%) |
| Operative Duration (min) | 440 (330-513) |
| Post Operative Course | |
| Postoperative Hospital Stay (day) | 15 (12 - 22) |
| Postoperative ICU Stay (day) | 1 (1 - 3) |

**Table 2. Baseline laboratory values of the study population.**

| Variable | Patients who underwent curative surgery (n=192) [n (%) or median (IQRs)] |
|---|---|
| Hb (10^6/mmc) | 12.55 (11.4 – 13.7) |
| Albumin (g/dl) | 3.8 (3.3 – 4.2) |
| INR | 1.01 (0.9 – 1.1) |
| Total Bilirubin (mg/dl) | 0.9 (0.5 – 2.7) |
| Direct Bilirubin (mg/dl) | 1.0 (0.2 – 3.3) |
| AST (U/I) | 29 (17 – 69.2) |
| ALT (U/I) | 33 (18.2 – 70.7) |
| AST/ALT (UI/L) | 0.93 (0.62 – 1.31) |
| Creatinine (mg/dl) | 0.79 (0.67 - 0.93) |
| Alkaline Phosphatase (U/I) | 142.5(83-249) |
| ɣ-GT (U/I) | 88 (32.5 - 293) |
| Platelets (10^3/mmc) | 220 (180 - 271) |
| WBC (10^3/mmc) | 6.8 (5.52 – 8.4) |
| Neutrophil (10^3/mmc) | 4.18 (3.2 – 5.66) |
| Lymphocyte (10^3/mmc) | 1.69 (1.30 - 2.20) |
| Monocyte (10^3/mmc) | 0.6 (0.48 – 0.79) |
| CA 19-9 (U/ml) | 103 (19.4 – 320.5) |
| CA 19-9 (U/ml) > 195.2 | 60 (31.25%) |
| NLR | 2.40 (1.81 – 3.66) |
| NLR > 2.69 | 77 (40.1%) |

| | |
|---|---|
| PLR | 136.72 (94.25 – 187.57) |
| PLR > 107.83 | 121 (63.02%) |
| SII Index | 503.6 (334.24 - 894) |
| SII index > 577.4 | 87 (45.31%) |
| SIRI Index | 1.4 (0.9 – 2.3) |
| SIRI Index > 1.22 | 112 (58.33 %) |
| LMR | 2.8 (1.95 – 3.9) |
| LMR ≤ 2.7 | 91 (47.39%) |

**Table 3. ROC curve analyses of the Ca 19-9, NLR, PLR, LMR, PNI, SII index and SIRI index for early tumor recurrence (within 6 months after pancreatic resection).**

| Variable | AUC (95% CI) | p-value | Cut-off (Youden index) | Sensitivity (%) | Specificity (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| CA 19-9 | 0.604 (0.53 – 0.68) | 0.0528 | >195.2 | 55.26 (38.3-71.4) | 70.90 (62.4-78.4) |
| PLR | 0.563 (0.49 – 0.63) | 0.2068 | >107.83 | 78.57 (63.2-89.7) | 41.33 (33.4-49.7) |
| NLR | 0.593 (0.52 – 0.66) | 0.0697 | >2.69 | 59.52 (43.3-74.4) | 65.10 (56.9-72.7) |
| LMR | 0.623 (0.55 – 0.69) | 0.0103 | ≤2.7 | 66.67 (50.5-80.4) | 57.72 (48.7-65.1) |
| SII index | 0.554 (0.48 – 0.63) | 0.3026 | >577.4 | 57.14 (41.0-72.3) | 57.72 (49.4-65.8) |
| SIRI index | 0.590 (0.52 – 0.66) | 0.0707 | >1.22 | 76.19 (60.5-87.9) | 46.31 (38.1-54.7) |

**Table 4. Histo-pathological features of study population.**

| Variable | Patients underwent curative surgery (n=192) [n (%) or median(IQRs)] |
|---|---|
| T1/T2 | 129 (67.2%) |
| T3/T4 | 63 (32.9%) |
| N0 | 54 (28.1%) |
| N1/N2 | 138 (71.9%) |
| N ratio | 0.08 (0.0 – 0.17) |
| Perineural Invasion | 160 (83.3%) |
| Perivascular Invasion | 121 (63%) |
| R1 margin | 41 (72%) |
| Tumor Differentiation | |
| G1 | 12 (6.2%) |
| G2 | 100 (52%) |
| G3 | 80 (41.7%) |
| Tumor Stage according to AJCC/TNM 8$^{th}$ edition | |
| I / II | 107 (55.7%) |
| III / IV | 85 (44.3%) |
| Postoperative tumor size (cm) | 2.9 (2.2-3.5) |

**Table 5. Univariate and multivariate analysis of preoperative risk factors related to tumor recurrence.**

| | Univariate analysis | | | Multivariate analysis | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Risk factors** | **Median RFS (months)** | **HR (95% C.I.)** | **Log Rank *p value*** | **Exp (b) (95% C.I.)** | ***p value*** |
| Age ≥ 70 (vs < 70) | 15.7 vs 14.7 | 0.90 (0.61 – 1.33) | 0.5958 | - | - |
| Gender Female (vs Male) | 14.3 vs 17 | 1.14 (0.77 – 1.68) | 0.5205 | - | - |
| Preoperative biliary drainage | 13.9 vs 19.7 | 1.43 (0.96 – 2.13) | 0.0695 | - | - |
| Back Pain | 14.3 vs 15.6 | 1.03 (0.68 – 1.54) | 0.8982 | - | - |
| CA 19-9 > 195.2 U/ml (vs ≤195.2 U/ml) | 9.4 vs 19.7 | 1.74 (1.10 – 2.76) | **0.0087** | 1.62 (1.06 – 2.49) | **0.0278** |
| LMR ≤ 2.7 (vs > 2.7) | 14.1 vs 23.9 | 1.69 (1.13 – 2.52) | **0.0080** | - | **n.s.** |
| NLR > 2.69 (vs ≤ 2.69) | 10.9 vs 21.4 | 1.75 (1.15 – 2.68) | **0.0043** | - | **n.s** |
| PLR > 107.83 (vs ≤ 107.83) | 14.6 vs 17.6 | 1.25 (0.84 – 1.85) | 0.2898 | - | **-** |
| SII index > 577.4 (vs ≤ 577.4) | 13.2 vs 20.5 | 1.36 (0.91 – 2.04) | 0.8294 | - | - |
| SIRI index > 1.22 (vs ≤ 1.22) | 13.1 vs 23.9 | 1.73 (1.17 – 2.57) | **0.0071** | 1.79 (1.14-2.81) | **0.0111** |
| Tumor location: head | 14.7 vs 20.6 | 1.12 (0.75 – 1.68) | 0.5888 | - | - |
| Pre-operative T stage: “T3-T4” (vs “T1-T2”) | 20.5 vs 15.4 | 0.98 (0.50 – 1.92) | 0.9466 | - | - |
| Borderline Resectable (vs Resectable) (NCCN 2016) | 14.2 vs 15.7 | 0.98 (0.60 – 1.61) | 0.9497 | - | - |

**Table 6. Univariate and multivariate analysis of preoperative risk factors related to cancer specific survival.**

| | Univariate analysis | | | Multivariate analysis | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Risk factors** | **Median CSS (months)** | **HR (95% C.I.)** | **Log Rank *p-value*** | **Exp(b) (95% C.I.)** | ***p-value*** |
| Age ≥ 70 (vs < 70) | 31.4 vs 28 | 0.95 (0.60 – 1.49) | 0.8100 | - | - |
| Gender Female (vs Male) | 28 vs 30.6 | 1.18 (0.75 - 1.86) | 0.4826 | - | - |
| Preoperative biliary drainage | 26.7 vs 30.6 | 1.49 (0.94 – 2.37) | 0.0815 | - | - |
| Back Pain | 25.4 vs 30.5 | 1.11 (0.69 – 1.78) | 0.6569 | - | **-** |
| CA 19-9 > 195.2 U/ml (vs ≤195.2 U/ml) | 22.3 vs 29.9 | 1.47 (0.88 – 2.47) | 0.1150 | - | **-** |
| LMR ≤ 2.7 (vs > 2.7) | 24.9 vs 38.5 | 1.68 (1.96 – 2.68) | **0.0252** | - | **n.s.** |
| NLR > 2.69 (vs ≤ 2.69) | 22.2 vs 37.4 | 1.85 (1.12 - 3.06) | **0.0069** | 1.90 (1.18 – 3.03) | **0.0079** |
| PLR > 107.83 (vs ≤ 107.83) | 30.5 vs 29.9 | 0.99 (0.62 – 1.59) | 0.9800 | - | - |
| SII index > 577.4 (vs ≤ 577.4) | 22.3 vs 35.4 | 1.41 (0.88 – 2.28) | 0.1354 | - | - |
| SIRI index > 1.22 (vs ≤ 1.22) | 22.2 vs n.a. | 1.82 (1.15 – 2.88) | **0.0123** | - | **n.s.** |
| Tumor location: head | 27.9 vs 30.6 | 1.03 (0.65 – 1.64) | 0.9085 | - | - |
| Pre-operative T stage: “T3-T4” (vs “T1-T2”) | 21.7 vs 29.9 | 1.42 (0.61 – 3.30) | 0.3497 | - | - |
| Borderline Resectable (vs Resectable) (NCCN 2016) | 20.1 vs 30.5 | 1.39 (0.78 – 2.49) | 0.2200 | - | **-** |

# INDICE DELLE ABBREVIAZIONI

RR : Rischio Relativo

IC : Intervallo di Confidenza

PDAC: *Pancreatic Ductal AdenoCarcinoma,* Adenocarcinoma Duttale Pancreatico

SEER: *Surveillance, Epidemiology and End Results Program*

NCI: *National Cancer Institute*

PID: *Pelvic Inflammatory Disease,* Malattia Infiammatoria Pelvica

MDC: Mezzo di Contrasto

CA: *Celiac axis,* Asse Celiaco

SMV: *Superior Mesenteric Vein,* Vena Mesenterica Superiore

SMA: *Superior Mesenteric Artery,* Arteria Mesenterica Superiore

CHA: *Common Hepatic Artery,* Arteria Epatica Comune

PV: *Portal Vein,* Vena Porta

FNA: *Fine Needle Aspiration*

FNB: *Fine Needle Biopsy*

SA: *Splenic Artery,* Arteria Splenica

SV: *Splenic Vein,* Vena Splenica

NET: Tumore NeuroEndocrino

NPT LN: *no-peritumoral lymph node,* linfonodo non peri-tumorale

18 F-FDG: 18 fluorodesossiglucosio

IPMN: Neoplasia Papillare Mucinosa Intraduttale

MCN: Neoplasia Mucinosa Cistica

AIOM: Associazione Italiana di Oncologia Medica

HR: *Hazard Ratio*

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

PLN: *Positive Lymph Node,* Linfonodi Positivi

LNR: *Lymph Node Ratio*

NCCN 2018: *National Comprensive Cancer Network*

R-PDAC: *Resectable Pancreatic Ductal AdenoCarcinoma,*

BR-PDAC: *Borderline Resectable Pancreatic Ductal AdenoCarcinoma,*

OS: *Overall Survival,* Sopravvivenza

RFS: *Recurrence Free Survival*, Sopravvivenza libera da recidiva

SL: *Staging Laparoscopy*, laparoscopia stadiativa

AUC: *Area Under Curve*, area sotto la curva

DCP: Duodenocefalopancreasectomia

PPDCP: Duodenocefalopancreasectomia con preservazione pilorica

SPD: *Splenopancreasectomia Distale*

SPT: *Splenopancreasectomia Totale*

MVI: *Microvascular Invasion,* Invasione microvascolare

PnI: *Perineural Invasion,* Invasione perineurale

PFS: *Progression Free Survival,* Sopravvivenza libera da progressione di malattia

DFS: *Disease Free Survival,* Sopravvivenza libera da malattia

TTP: *Time from Therapy to Progression,* Tempo trascorso dalla terapia alla progressione

GEM: Gemcitabina

5-FU: 5-Fluorouracile

PF: *Pancreatic Fistula,* Fistola Pancreatica

POPF: *Post-Operative Pancreatic Fistula,* Fistola Pancreatica Post-Operatoria

BL: *Biochemical Leak*, Fistola Biochimica

DGE: *Delayed Gastric Emptying,* Sindrome da ritardato svuotamento gastrico

PPH: *Post Pancreatecteromy Hemorrhage,* Emorragia post-pancreasectomia

HB: emoglobina

# Bibliografia


1. **2018., International Agency for Research of Cancer - Global Cancer Observatory.**
2. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. **Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V.** 1, 2019, World Journal of oncology, Vol. 10, pp. 10-27.
3. Epidemiology of pancreatic cancer. **Ilic M, Ilic I.** 44, 2016, World journal of gastroenterology , Vol. 22, pp. 9694-705.
4. A review of lifestyle, metabolic risk factors and blood based biomarkers for early diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. **Pang Y, Holmes MV, Chen Z, Kartsonaki C.** 2, 2019, Journal of Gastroenterology and Hepatology, Vol. 34, pp. 330-345.
5. Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer. **Korc M, Jeon CY, Edderkaoui M, et al.** 5, 2017, Best practice & research Clinical gastroenterology, Vol. 31, pp. 529-536.
6. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. **Aune D, Greenwood DC, Chan DS.** 4, 2012, Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, Vol. 23, pp. 843-52.
7. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes and Pancreatic Cancer. **Andersen DK, Korc M, Petersen GM.** 5, 2017, Diabetes, Vol. 66, pp. 1103-1110.
8. Prior History of Pancreatitis Accelerates the Development of Pancreatic Adenocarcinoma. **Philips AE, Shah N, Borhani AA, Yadav D, Brand RE.** 10, 2018, Pancreas, Vol. 47, pp. 1262-1266.
9. Genetic Predisposition to pancreatic cancer: a brief review. **Greer JB, Whitcomb DC, Brand RE.** 11, 2007, The american journal of gastroenterology, Vol. 102, pp. 2564-9.
10. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. Internation Hereditary Pancreatitis Study Group. **Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC.** 3, 2000, The Medical clinics of North America, Vol. 84, pp. 565-73.
11. K-ras and p53 in pancreatic cancer: association with medical history, histopatology, and environmental exposures in a population-based study. **Slebos RJ, Hoppin JA, Tolbert PE, et al.** 11, 2000, Cancer epidemiology, biomarker & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, Vol. 9, pp. 1223-32.
12. **Pedrazzoli S, Avogaro, Bassi, Basso, Boggi, Caletti, Cantore, Capussotti.** Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i tumori del pancreas. 2018.
13. Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). **NC, Institute.** 2019.
14. Diagnosis and management of pancreatic cancer. **De La Cruz MS, Young AP, Ruffin MT.** 8, 2014, Am Fam Physician, Vol. 89, pp. 626-632.
15. Pancreatic cancer. **Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K.** 10039, 2016, Lancet, Vol. 388, pp. 73-85.
16. New insights and gains in pancreatic cancer. **MP, Malafa.** 4, 2008, Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center, Vol. 15, pp. 276-7.

17. Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review. **Chari ST, Kelly K, Hollingsworth MA, et al.** 5, 2015, Vol. 44, pp. 693-712.
18. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. **Uomo G, Gallucci F, Rabitti PG.** 2, 2006, JOP: Journal of the pancreas, Vol. 7, pp. 157-62.
19. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. **Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M.** 11, 2005, British Journal of cancer, Vol. 92, pp. 2076-83.
20. Novel Diagnostic and Predictive Biomarkers in Pancreatic Adenocarcinoma. **Chang JC, Kundranda M.** 3, 2017, Int J Mol Sci, Vol. 18, p. 667.
21. Biomarkers in pancreatic adenocarcinoma: current perspectives. **Swords DS, Firpo MA, Scaife CL, Mulvihill SJ.** 2016, Onco Targets Ther, Vol. 9, pp. 7459-7467.
22. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. **Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW.** 2, 2004, Journal of gastroenterology and hepatology, Vol. 19, pp. 182-6.
23. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) guidelines for the use of tumor markers in pancreatic ductal adenocarcinoma. **Goggins M KJ, Yang D, Canto MI, Hruban RH.**
24. Comparing the diagnostic accuracy of five common tumour biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: a protocl for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. **Ge L, Pan B, Song F, et al.** 12, 2017, BMJ open , Vol. 7.
25. Tumor markers CA19-9, CA242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. **Zhang Y, Yang J, Li H, Wu Y, Zhang H, Chen W.** 7, 2015, International journal of clinical and experimental medicine, Vol. 8, pp. 11683-91.
26. Applicative Value of Serum CA19-9, CEA, CA125 and CA242 in Diagnosis and Prognosis for Patients with Pancreatic Cancer Treated by Concurrent Chemoradiotherapy. **Gu YL, Lan C, Pei H, Yang SN, Liu YF, Xiao LL.** 15, 2015, Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, Vol. 16, pp. 6569-73.
27. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. **Lee ES, Lee JM.** 24, 2014, World journal of gastroenterology, Vol. 20, pp. 7864-77.
28. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. **Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A.** 19, 2018, World journal of gastroenterology, Vol. 24, pp. 2047-60.
29. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. **Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, Tipton K, Teitelbaum U, Jue J.** 6, 2016, Pancreas, Vol. 45, pp. 789-95.
30. Contrast-enhanced EUS for differential diagnosis of pancreatic mass lesions: a meta-analysis. **Gong TT, Hu DM, Zhu Q.** 2, 2012, Gastrointestinal endoscopy, Vol. 76, pp. 301-9.
31. Imaging diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a comprehensive review. **Elbanna K.Y., Jang, H.& Kim, T.K.** 1, 2020, Insights Imaging, Vol. 11, p. 58.
32. Radiology of pancreatic adenocarcinoma: current status of imaging. **Sahani D.V., Shah, Z.K., Catalano, O.A., Boland, G.W. and Brugge.** 1, 2008, J. Gastroenterol. Hepatol., Vol. 23, pp. 23-33.
33. The endoscopist's role in the diagnosis and management of pancreatic cancer. **Lee JH, Cassani LS, Bhosale P, Ross WA.** 9, 2016, Expert review of gastroenterology & hepatology, Vol. 10, pp. 1027-39.

34. Multimodality imaging of pancreatic cancer-computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomgraphy. **Raman SP, Horton KM, Fishman EK.** 6, 2012, Cancer journal, Vol. 18, pp. 511-22.
35. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. **Pietryga JA, Morgan DE.** 4, 2015, J Gastrointest Oncol., Vol. 6, pp. 343-357.
36. Imaging for pancreatic ductal adenocarcinoma. **Horvat, N., Ryan, D., LaGratta, M., Shah, P., & Do, R.** 6, 2017, Chinese Clinical Oncology, Vol. 6, p. 6.
37. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiratio and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cacer. **Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L.** 5, 2004, The American journal of gastroenterology, Vol. 99, pp. 844-50.
38. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. **Harewood GC, Wiersema MJ.** 6, 2002, The American journal of gastroenterology, Vol. 9, pp. 1386-91.
39. A cost analysis of endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic head adenocarcinoma. **Harewood GC, Wiersema MJ.** 9, 2001, The American journal of gastroenterology, Vol. 96, pp. 2651-6.
40. The No Endosonography Detection of Tumor (NEST) Study: a case series of pancreatic cancers missed on endoscopic ultrasonography. **Bhutani MS, Gress FG, Giovannini M, et al.** 5, 2004, Endoscopy, Vol. 36, pp. 385-9.
41. Linee Guida Carcinoma del Pancreas Esocrino. **AIOM.** 2018.
42. 18F-FDG PET/CT in pancreatic adenocarcinoma: A role at initial imaging staging? **M. Wartski, A. Sauvanet.** 12, 2019, Diagnostic and Interventional Imaging, Vol. 100, pp. 35-41.
43. Relationship between retention index in dual-phase (18)F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. **Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, et al.** 2, 2002, Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, Vol. 43, pp. 173-80.
44. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. **Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Qin XG, Huang Y.** 29, 2013, World journal of gastroenterology, Vol. 19, pp. 4808-17.
45. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. **Farma JM, Santillan AA, Melis M, et al.** 9, 2008, Annals of surgical oncology, Vol. 15, pp. 2465-71.
46. PET and PET/CT for Pancreatic Malignancies. **Delbeke D, Martin WH.** 2, 2008, PET clinics, Vol. 3, pp. 155-67.
47. 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of small pancreatic cancer. **Okano K, Kakinoki K, Akamoto S, et al.** 2, 2011, World journal of gastroenterology, Vol. 17, pp. 231-5.
48. Molecular alterations in exocrine neoplasms of the pancreas. **Ranganathan P, Harsha HC, Pandey A.** 3, 2009, Archives of pathology & laboratory medicina, Vol. 133, pp. 405-12.
49. Pathology of pancreatic cancer. **Haeberle L, Esposito I.** 2019, Translational gastroenterology and hepatology, Vol. 4, p. 50.
50. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. **Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al.** 8, 2004, The American journal of surgical pathology, Vol. 28, pp. 977-87.

51. Clinical importance of precursor lesions in the pancreas. **Hruban RH, Takaori K, Canto M, et al.** 3, 2007, Journal of hepato-biliary-pancreatic surgety, Vol. 14, pp. 255-63.
52. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Precursor Lesions: Histopatology, Cytopathology and Molecular Pathology. **Ren B, Liu X, Suriawinata AA.** 1, 2019, AM J Pathol., Vol. 189, pp. 9-21.
53. International Validation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System in Patients With Resected Pancreatic Cancer. **van Roessel S, Kasumova GG, Verheij J, et al.** 12, 2018, JAMA surgery, Vol. 153.
54. AJCC cancer staging manual. 8th ed. **ed, TNM AJCC 8th.** 2017, Spinger.
55. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. **Schwarz RE, Smith DD.** 9, 2006, Annals of surgical oncology, Vol. 13, pp. 1189-200.
56. Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. **Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, et al.** 8, 2007, Archives of surgery, Vol. 142, pp. 767-23.
57. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumor involvment whitin 1 mm of a resection margin. **Campbell F, Smith RA, Whelan P, et al.** 3, 2009, Histopatology, Vol. 55, pp. 277-83.
58. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. **Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al.** 3, 2011, Annals of surgery, Vol. 254, pp. 311-9.
59. Intensity of follow-up after pancreatic cancer resection. **Castellanos JA, Merchant NB.** 3, 2014, Ann Surg Oncol., Vol. 21, pp. 747-751.
60. Follow-up after curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: asymptomatic recurrence is associated with improved survival. **Nordby T, Hugenschmidt H, Fagerland MW, Ikdahl T, Buanes T, Labori KJ.** 6, 2013, European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, Vol. 39, pp. 559-66.
61. Frequency and intensity of postoperative surveillance after curative treatment of pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis. **Tzeng CW, Abbott DE, Cantor SB, et al.** 7, 2013, Annals of surgical oncology, Vol. 20, pp. 2197-203.
62. Improving survival following surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma--a ten-year experience. **Hoem D, Viste A.** 3, 2012, European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, Vol. 38, pp. 245-51.
63. Pancreatic cancer. **Falconi M, Tamburrino D, Buzzetti E, Partelli S.** 6, 2016, Recenti progressi in medicina, Vol. 107, pp. 337-40.
64. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemoterapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. **Reni M, Balzano G, Zanon S, et al.** 6, 2018, The Lancet Gastroenterology & hepatology, Vol. 3, pp. 413-23.
65. Long-term survival benefit of upfront chemotherapy in patients with newely diagnosed borderline resectable pancreatic cancer. **Shrestha B, Sun Y, Faisal F, et al.** 7, 2017, Cancer medicine, Vol. 6, pp. 1552-62.
66. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. **Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al.** 8, 2018, The British journal of surgery, Vol. 105, pp. 946-58.

67. Efficacy and safety of neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: improved efficacy compared with gemcitabine-based regimen. **Yoo C, Kang J, Kim KP, et al.** 28, 2017, Oncotarget, Vol. 8, pp. 46337-47.
68. Pancreatic Adenocarcinoma NCCN Guidelines. **NCCN.** 2018.
69. Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery. **Clavien P.A. SGM, Fong Y.** 2007, Springer-Verlag.
70. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. **Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, et al.** 1, 2008, Annals of surgical oncology, Vol. 15, pp. 165-74.
71. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. **Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al.** 3, 2002, Annals of surgery, Vol. 236, pp. 355-66.
72. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. **Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al.** 5, 1999, Annals of surgery, Vol. 229, pp. 613-22.
73. Classification of pancreatic carcinoma. 2nd edition. **K., Co.** 2003.
74. Local radicality and survival outcome of pancreatic cancer surgery. **Niesen W, Hank T, Buchler M, Strobel O.** 5, 2019, Annals of gastroenterological surgery, Vol. 3, pp. 464-75.
75. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). **Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, et al.** 1, 2014, Surgery, Vol. 156, pp. 1-14.
76. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. **Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF.** 5, 1995, Annals of surgery, Vol. 222, pp. 638-45.
77. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. **Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, et al.** 8, 2011, Annals of surgical oncology, Vol. 18, pp. 2126-35.
78. Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience. **Schmidt CM, Turrini O, Parikh P, et al.** 7, 2010, Archives of surgery, Vol. 145, pp. 634-40.
79. Complications following pancreaticoduodenectomy. Current management. **Miedema BW, Sarr MG, van Heerden JA, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D.** 8, 1992, Archives of surgery, Vol. 127, pp. 945-9.
80. Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients. **Muscari F, Suc B, Kirzin S, et al.** 5, 2006, Surgery, Vol. 139, pp. 591-8.
81. Modifications in the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) definition of postoperative pancreatic fistula. **Pulvirenti A, Ramera M, Bassi C.** 2017, Translational gastroenterology and hepatology , Vol. 2, p. 107.
82. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). **Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al.** 5, 2007, Surgery, Vol. 142, pp. 761-8.

83. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. **Wente MN, Veit JA, Bassi C, et al.** 1, 2007, Surgery, Vol. 142, pp. 20-5.
84. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. **Dindo D, Demartines N, Clavien PA.** 2, 2004, Annals of surgery , Vol. 240, pp. 205-13.
85. Pancreatic adenocarcinoma: number of positive nodes allows to distinguish several N categories. **Strobel O, Hinz U, Gluth A, et al.** 5, 2015, Annals of surgery, Vol. 261, pp. 961-9.
86. Impact of lymph node ratio on survival in patients with pancreatic and periampullary cancer. **Tol JA, Brosens LA, van Dieren S, et al.** 3, 2015, The British journal of surgery, Vol. 102, pp. 237-45.
87. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. . **Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al.** 6, 1995, Annals of surgery, Vol. 221, pp. 721-31.
88. The Impact of Positive Resection Margins on Survival and Recurrence Following Resection and Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. **Ghaneh P, Kleeff J, Halloran CM, et al.** 3, 2019, Annals of surgery, Vol. 269, pp. 520-9.
89. Redefining the Positive Margin in Pancreatic Cancer: Impact on Patterns of Failure, Long-Term Survival and Adjuvant Therapy. . **Osipov A, Nissen N, Rutgers J, et al.** 12, 2017, Annals of surgical oncology, Vol. 24, pp. 3674-82.
90. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. . **Strobel O, Hank T, Hinz U, et al.** 3, 2017, Annals of surgery, Vol. 265, pp. 565-73.
91. Validation of at least 1 mm as cut-off for resection margins for pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. . **Hank T, Hinz U, Tarantino I, et al.** 9, 2018, The British journal of surgery, Vol. 105, pp. 1171-81.
92. Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery. . **Tummers WS, Groen JV, Sibinga Mulder BG, et al.** 8, 2019, The British journal of surgery, Vol. 106, pp. 1055-65.
93. Microscopic Venous Invasion in Pancreatic Cancer. . **Yamada M, Sugiura T, Okamura Y, et al.** 4, 2018, Annals of surgical oncology, Vol. 25, pp. 1043-51.
94. Microvascular invasion is a major prognostic factor after pancreatico-duodenectomy for adenocarcinoma. . **Panaro F, Kellil T, Vendrell J, et al.** 3, 2019, Journal of surgical oncology, Vol. 120, pp. 483-93.
95. Relationship between autophagy and perineural invasion, clinicopathological features, and prognosis in pancreatic cancer. . **Yang YH, Liu JB, Gui Y, Lei LL, Zhang SJ.** 40, 2017, World journal of gastroenterology, Vol. 23, pp. 7232-41.
96. The influence of neural invasion on survival and tumor recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. **Schorn S, Demir IE, Haller B, et al.** 1, 2017, Surgical oncology, Vol. 26, pp. 105-15.
97. Peripancreatic fat invasion is an independent predictor of poor outcome following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. **Jamieson NB, Foulis AK, Oien KA, et al.** 3, 2011, Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for surgery of the alimentary tract, Vol. 15, pp. 512-24.
98. Peripancreatic soft tissue involvement: independent outcome predictor in patients with resected pancreatic adenocarcinoma. **Hamidian Jahromi A, Zibari GB, Jafarimehr E, et al.** 3, 2014, International surgery, Vol. 15, pp. 512-24.

99. Re-evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas. . **Åkerberg D, Ansari D, Andersson R.** 28, 2016, World J Gastroenterol., Vol. 22, pp. 6424-6433.
100. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. . **Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al.** 1, 2018, Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology, Vol. 18, pp. 2-11.
101. Long-term outcome of portomesenteric vein invasion and prognostic factors in pancreas head adenocarcinoma. . **Jeong J, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Jang KT.** 4, 2015, ANZ journal of surgery, Vol. 85, pp. 264-9.
102. Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with en bloc portal venous resection for pancreatic cancer. **Lapshyn H, Bronsert P, Bolm L, et al.** 1, 2016, Langenbeck's archives of surgery, Vol. 401, pp. 63-9.
103. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. **Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, et al.** 6, 2019, Annals of surgical oncology, Vol. 26, pp. 1629-36.
104. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. **Pietryga JA, Morgan DE.** 4, 2015, J Gastrointest Oncol., Vol. 6, pp. 343-357.
105. Biomarkers in pancreatic adenocarcinoma: current perspectives. **Swords DS, Firpo MA, Scaife CL, Mulvihill SJ.** 2016, OncoTargets and therapy , Vol. 9, pp. 7459-67.
106. Preoperative CA 19-9 level is an important prognostic factor in patients with pancreatic adenocarcinoma treated with surgical resection and adjuvant concurrent chemoradiotherapy. **Hallemeier CL, Botros M, Corsini MM, Haddock MG, Gunderson LL, Miller RC.** 6, 2011, American journal of clinical oncology, Vol. 34, pp. 567-72.
107. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. **Hartwig W, Strobel O, Hinz U, et al.** 7, 2013, Annals of surgical oncology, Vol. 20, pp. 2188-96.
108. Serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: a mini review for surgeos. **Goh SK, Gold G, Christophi C, Muralidhara V.** 12, 2017, ANZ J Surg., Vol. 87, pp. 987-992.
109. Preoperative CA 19-9 level is an important prognostic factor in patients with pancreatic adenocarcinoma treated with surgical resection and adjuvant concurrent chemoradiotherapy. **Hallemeier CL, Botros M, Corsini MM, Haddock MG, Gunderson LL, Miller RC.** 6, 2011, American journal of clinical oncology, Vol. 34, pp. 567-72.
110. Prognostic impact of postoperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. . **Hata S, Sakamoto Y, Yamamoto Y, et al.** 2, 2012, Annals of surgical oncology, Vol. 19, pp. 636-41.
111. CA19-9 on Postoperative Surveillance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Predicting Recurrence and Changing Prognosis over Time. . **Rieser CJ, Zenati M, Hamad A, et al.** 12, 2018, Annals of surgical oncology, Vol. 25, pp. 3483-91.
112. Prognostic Impact of Presurgical CA19-9 Level in Pancreatic Adenocarcinoma: A Pooled Analysis. **Mattiucci GC, Morganti AG, Cellini F, et al.** 1, 2019, Transl Oncol., Vol. 12, pp. 1-7.
113. Relationship between serum CA19-9 and CEA levels and prognosis of pancreatic cancer. . **Wu L, Huang P, Wang F, et al.** 21, 2015, Ann Transl Med., Vol. 3, p. 328.

114. Serum CA 19-9 and CEA levels as a prognostic factor in pancreatic adenocarcinoma. . **Lee KJ, Yi SW, Chung MJ, et al.** 3, 2013, Yonsei medical journal, Vol. 54, pp. 643-9.
115. Preoperative CEA and CA 19-9 are prognostic markers for survival after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas - a retrospective tumor marker prognostic study. **Distler M, Pilarsky E, Kersting S, Grutzmann R.** 10, 2013, International journal of surgery, Vol. 11, pp. 1067-72.
116. Preoperative independent prognostic factors in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma following curative resection: the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios. . **Asari S, Matsumoto I, Toyama H, et al.** 5, 2016, Surgery today, Vol. 46, pp. 583-92.
117. Validation of the pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of overall survival in a cohort of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. . **Ben Q, An W, Wang L, Wang W, Yu L, Yuan Y.** 3, 2015, Pancreas, Vol. 44, pp. 471-7.
118. Preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts outcome of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. . **Shirai Y, Shiba H, Sakamoto T, et al.** 2, 2015, Surgery, Vol. 158, pp. 360-5.
119. Prognostic indicators based on inflammatory and nutritional factors after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. **Watanabe J, Otani S, Sakamoto T, et al.** 11, 2016, Surgery today, Vol. 46, pp. 1258-67.
120. Clinical Implication of Inflammation-Based Prognostic Score in Pancreatic Cancer: Glasgow Prognostic Score Is the Most Reliable Parameter. . **Yamada S, Fujii T, Yabusaki N, et al.** 18, 2016, Medicine , Vol. 95, p. 3582.
121. Pretherapy neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio do not predict survival in resectable pancreatic cancer. . **Chawla A, Huang TL, Ibrahim AM, Hardacre JM, Siegel C, Ammori JB.** 5, 2018, HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, Vol. 20, pp. 398-404.
122. Identifying the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelets-to-lymphocyte ratio as prognostic markers in patients undergoing resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. **Giakoustidis A, Neofytou K, Costa Neves M, et al.** 3, 2018, Annals of hepato-biliary-pancreatic surgery, Vol. 22, pp. 197-207.
123. Combined preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and serum carbohydrate antigen 19-9 level as a prognostic factor in patients with resected pancreatic cancer. . **Sakamoto T, Saito H, Amisaki M, Tokuyasu N, Honjo S, Fujiwara Y.** 3, 2019, Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT , Vol. 18, pp. 278-84.
124. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. . **Cheng H, Long F, Jaiswar M, Yang L, Wang C, Zhou Z.** 2015, Scientific reports, Vol. 5, p. 11026.
125. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a comprehensive meta-analysis of 17 cohort studies. . **Zhou Y, Cheng S, Fathy AH, Qian H, Zhao Y.** 2018, OncoTargets and therapy, Vol. 11, pp. 1899-908.
126. Prognostic Roles of Inflammatory Markers in Pancreatic Cancer: Comparison between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio. **Oh D, Pyo JS, Son BK.** 2018, Gastroenterology research and practice, Vol. 2018, p. 9745601.
127. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. . **Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al.** 14, 2016, Cancer, Vol. 122, pp. 2158-67.

128. The systemic inflammation response index predicts survival and recurrence in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. . **Li S, Xu H, Wang W, et al.** 2019, Cancer management and research, Vol. 11, pp. 3327-37.
129. The Systemic-immune-inflammation Index Independently Predicts Survival and Recurrence in Resectable Pancreatic Cancer and its Prognostic Value Depends on Bilirubin Levels: A Retrospective Multicenter Cohort Study. . **Aziz MH, Sideras K, Aziz NA, et al.** 1, 2019, Annals of surgery, Vol. 270, pp. 139-46.
130. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. . **Jomrich G, Gruber ES, Winkler D, et al.** 2019, Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.
131. Comparison and validation of the value of preoperative inflammation marker-based prognostic scores in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. . **Ye S, Bai L.** 2018, Cancer management and research, Vol. 10, pp. 3405-17.
132. Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Lymphocyte-Monocyte Ratios Reflect Immune Cell Population Rearrangement in Resectable Pancreatic Cancer. **Sierzega M, Lenart M, Rutkowska M, et al.** 3, 2017, Annals of surgical oncology, Vol. 24, pp. 808-15.
133. Low lymphocyte monocyte ratio after neoadjuvant therapy predicts poor survival after pancreatectomy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. . **Kawai M, Hirono S, Okada KI, et al.** 6, 2019, Surgery, Vol. 165, pp. 1151-60.
134. Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. . **Li W, Tao L, Zhang L, Xiu D.** 2017, OncoTargets and therapy, Vol. 10, pp. 3391-7.
135. Inflammation and cancer: advances and new agents. **Crusz SM, Balkwill FR.** 10, 2015, Nature reviews Clinical oncology, Vol. 12, pp. 584-96.
136. Treatment for potentially resectable exocrine pancreatic cancer. **MH., Ryan DP.** 201, UpToDate.
137. Immunity, inflammation, and cancer. **Grivennikov SI, Greten FR, Karin M.** 6, 2010, Cell , Vol. 140, pp. 883-99.
138. Inflammation, proteases and cancer. . **van Kempen LC, de Visser KE, Coussens LM.** 6, 2006, European journal of cancer, Vol. 42, pp. 728-34.
139. Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. . **Gu L, Li H, Chen L, et al.** 22, 2016, Oncotarget, Vol. 7, pp. 31926-42.
140. The lymphocyte to monocyte ratio in peripheral blood represents a novel prognostic marker in patients with pancreatic cancer. . **Stotz M, Szkandera J, Stojakovic T, et al.** 3, 2015, Clinical chemistry and laboratory medicine, Vol. 53, pp. 499-506.
141. Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study. **Bergquist JR, Puig CA, Shubert CR, et al.** 1, 2016, Journal of the American College of Surgeons, Vol. 223, pp. 52-65.
142. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios inversely correlate to clinical and pathologic stage in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. . **Recio-Boiles A, Nallagangula A, Veeravelli S, et al.** 2019, Annals of pancreatic cancer, Vol. 2.