

**L**a patologia pancreatica, spesso, richiede una valutazione chirurgica insieme con altre figure professionali quali l'oncologo, il radiologo e il gastroenterologo. Le condizioni patologiche che più frequentemente si presentano all'osservazione del chirurgo, sono rappresentate dai tumori cistici e dal temibile adenocarcinoma pancreatico. Organo ghiandolare di forma allungata e piatta, il pancreas si trova in un'area tra lo stomaco e la colonna vertebrale. È posizionato a livello retro-peritoneale, è lungo circa 18 cm ed è suddiviso in tre parti: testa, corpo e coda, che lo collegano rispettivamente a duodeno, al davanti dell'aorta e a milza, dislocandosi in maniera trasversale da destra a sinistra. Tipicamente, il dolore nei processi infiammatori del pancreas è "a sbarra" in relazione alla sua localizzazione. Svolge funzioni di grande importanza per l'organismo. Infatti, produce ormoni come l'insulina, necessari per regolare il livello di zuccheri nel sangue, e alcuni altri enzimi che, dai suoi dotti, giungono all'intestino, favorendo così la digestione e l'assorbimento dei nutrienti. Esistono svariate patologie correlate al pancreas, come il diabete, la fibrosi cistica o la pancreatite oltre, purtroppo, a diverse tipologie di tumore.

## Tumori cistici

Sono neoplasie non particolarmente frequenti. Tuttavia, negli ultimi decenni si è assistito a un notevole incremento diagnostico, probabilmente secondario al miglioramento delle tecniche di imaging e, considerando che tali tumori hanno una potenzialità maligna, devono richiedere nel percorso diagnostico-terapeutico una valutazione chirurgica. Il **tumore cistico sieroso** (TCS) rappresenta circa il 30% dei tumori cistici pancreatici, predilige il sesso femminile nella sesta-settima decade di vita. Inoltre, la metà dei casi insorge nella testa del pancreas con dimensioni variabili da pochi centimetri fino a raggiungere i 20-25 cm. La parete cistica è costituita da epitelio cuboidale, senza caratteristiche di atipia, displasia o attività mitotica (di riproduzione delle cellule).

Ne esistono due varianti:

- la **micro-cistica**, più frequente, caratte-

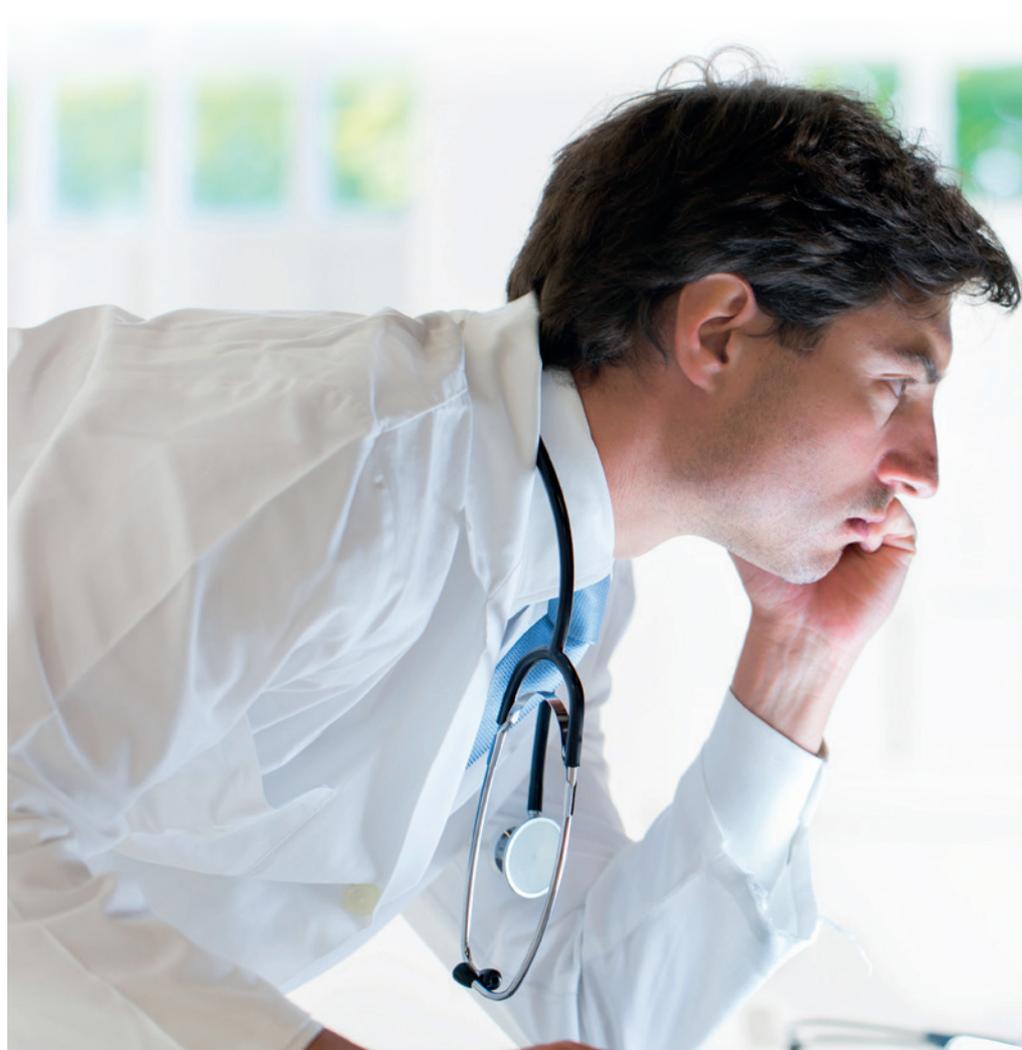
rizzata da numerose piccole cisti (<2cm) che conferiscono alla formazione un aspetto a "nido d'ape", con un'area fibrosa stellata centrale che, quando presente, mostra alla Tomografia Computerizzata (TC) un segno patognomonico, vale a dire che non lascia spazio a dubbi;

- la **macro-cistica**, costituita da cisti pancreatiche di dimensioni >2cm senza aspetto a "nido d'ape" e cicatrice fibrosa centrale.

La distinzione tra queste due forme non appare sempre netta, potendosi presentare, seppure raramente, con aspetti intermedi (forme miste). La ricerca tramite analisi cliniche di biomarcatori come di mucina, cromogranina e antigene carcinoembrionario (CEA, Carcinoembryonic Antigen) risulta sempre negativa, confermando che questa neoplasia non ha origine dall'epitelio duttale. I tumori cistici sierosi sono considerati benigni, con una bassissima tendenza alla degenerazione maligna e, pertanto, la strategia terapeutica è un attento monitoraggio clinico, qualora la forma sia asintomatica.

## Tumori cistici mucinosi (TCM)

Rappresentano circa la metà delle neoplasie cistiche pancreatiche, colpendo il sesso femminile in oltre il 95% dei casi, nella quinta-sesta decade di vita. Si localizzano prevalentemente a livello del corpo-coda pancreatici. Possono causare una stenosi (restringimento) del dotto pancreatico principale considerando che, in media, hanno dimensioni superiori ai 5 cm. Sono prevalentemente macrocistici (>80%) uniloculati o multiloculati con piccole cisti figlie. La presenza di aree nodulari calcifiche all'interno della parete visibile alle scansioni TC, aumenta in modo sensibile la probabilità di una forma displastica o maligna (cistoadenocarcinoma mucinoso). Le cisti contengono al loro interno materiale mucoide, viscoso. La parete è costituita da un epitelio colonnare mucosecerente e da un sottostante stroma (tessuto connettivo) simil-ovarico, che mostra positività per i recettori estro-progestinici, importante fattore per la diagnosi.



I tumori cistici mucinosi si differenziano in:

- cistoadenoma, che costituisce il 65% di tutte le neoplasie cistiche mucinose, in cui l'epitelio è normale, senza atipie né mitosi;
- cistoadenoma con displasia moderata (30% dei TCM) dove sono presenti zone displastiche; - cistoadenocarcinoma, raro, (5% dei TCM), dove si riscontrano le caratteristiche istologiche delle due forme precedenti con focali aree carcinomatose.

A differenza dei TCS vanno considerate neoplasie a elevata potenzialità maligna, nonostante non sia ancora conosciuto il tempo necessario per la progressione neoplastica. Una caratteristica importante, è la presenza di focali aree con diversi gradi di degenerazione accanto ad altre istologicamente normali nell'ambito della stessa lesione. Questa caratteristica ha una implicazione clinica importante, in quanto un TCM maligno può risultare in un falso negativo se la diagnosi viene basata su un singolo esame istologico estemporaneo della parete cistica. Per questa ragione, la distinzione tra lesioni beni-

gne e maligne deve essere fatta solo dopo un attento e dettagliato esame istologico dell'intero pezzo operatorio. In considerazione di ciò, la terapia suggerita è una chirurgia resettiva pancreatica.

### Neoplasie Papillari Intraduttali Mucosecarnenti (IPMN)

Rappresentano il 5% di tutti i tumori pancreatici. Sono spesso localizzate a livello della testa pancreatica (circa 70%), colpendo di più il sesso maschile (65-70%) attorno alla sesta-settima decade di vita. Sono caratterizzate dalla dilatazione cistica del Wirsung (il dotto pancreatico principale) e/o dei suoi rami secondari e dalla presenza di mucina (una proteina che si trova nel tratto gastro-intestinale) e di proliferazioni villose intraduttali. Prendono origine dall'epitelio duttale e, nel contesto della stessa lesione, possono essere evidenti contemporaneamente gradi differenti di displasia, dal semplice adenoma al carcinoma invasivo.

**Vengono classificate in 3 sottotipi** a seconda dell'area del Wirsung coinvolta:

- main-duct, caratterizzato dalla sua diffusa o parziale dilatazione;
- branch-duct, in cui sono interessati uno o più dei suoi rami secondari;
- misto, con coinvolgimento sia del Wirsung sia delle sue branche secondarie.

In tutti i casi, le lesioni cistiche contengono una quantità variabile di materiale mucoide e di noduli murali, le cui dimensioni sono in relazione al grado di malignità. Il tipo main-duct ha una incidenza di malignità del 60-90% e il tipo branch-duct del 6-46%, aggiungendo un grande valore prognostico, oltre che descrittivo, a tale classificazione. Considerata l'elevata potenzialità maligna, la terapia chirurgica è il trattamento di scelta almeno per le forme main-duct. In queste ultime, come pure nelle forme miste, è indicata la pancreasectomia totale, mentre nelle forme branch-duct, qualora sia posta indicazione all'intervento chirurgico, è ancora in discussione se preferire una resezione pancreatica, seguita da una eventuale totalizzazione solo in presenza di neoplasia maligna.

### Adenocarcinoma del pancreas

Rappresenta il più frequente tumore pancreatico, è la quarta causa di morte per cancro nei Paesi occidentali e proiezioni epidemiologiche lo pongono, nel prossimo decennio, come seconda causa di morte. Nonostante il miglioramento delle tecniche diagnostiche e terapeutiche, a oggi la sopravvivenza a 5 anni nelle persone sottoposte a chirurgia radicale rimane attorno al 20%. La maggior parte dei pazienti si presenta all'osservazione clinica solo quando il tumore è già in stadio avanzato e solo il 20% riesce a essere sottoposto a chirurgia.

Il tumore del pancreas si definisce **resecabile** quando non c'è contatto tra tumore e la vena mesenterica superiore o la vena porta, o un contatto < 180° senza alcuna alterazione del profilo di questi vasi venosi. In aggiunta, non ci deve essere contatto tra tumore e tripode celiaco, arteria mesenterica superiore o arteria epatica comune.

La sopravvivenza del tumore resecabile del pancreas è pressoché rimasta invariata nell'ultimo decennio, attorno al 15-20%, dopo duodeno-cefalopancreasectomia e all'8-15% dopo splenopancreasectomia distale.

In questo secondo caso, la prognosi peggiore è dovuta allo stadio di malattia più avanzato al momento della diagnosi che per motivi anatomici è spesso più tardiva. Purtroppo, pochi progressi sono stati fatti nella diagnosi precoce e a ciò va aggiunto che, tra il 40 e l'80% dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale, sviluppa comunque una recidiva di malattia precoce entro un anno dall'intervento.

Il maggior cambiamento che ha contraddistinto l'ultimo decennio nell'approccio chirurgico al tumore del pancreas non riguarda tanto la tecnica chirurgica di per sé, ma piuttosto la valutazione nella scelta di tale approccio, che viene condivisa e discussa all'interno di un team multidisciplinare comprendente, oltre al chirurgo, anche l'oncologo, il radiologo e il gastroenterologo. Alla corretta e condivisa indicazione chirurgica, che ottimizza la selezione dei pazienti che più possono beneficiare dell'intervento, si associa un altro importante fattore rappresentato dall'esperienza del centro chirurgico, essen-



do i centri ad alto volume associati a un lieve miglioramento della prognosi con una riduzione dei tassi di complicanze. Tuttavia, anche nelle migliori condizioni possibili, il 30% dei pazienti resecati muore per recidiva precoce di malattia: in questi, la sopravvivenza è praticamente sovrapponibile a quella dei pazienti sottoposti a trattamento palliativo oncologico. Questo precoce fallimento della terapia chirurgica, in pazienti tecnicamente reseccabili, sottolinea la diversa aggressività biologica della neoplasia rispetto ad altre, tuttora in corso di definizione molecolare.

### Nuove tendenze per i trattamenti

Il carcinoma del pancreas rimane a oggi un temibile killer, con una delle prognosi peggiori anche dopo la chirurgia ed una sopravvivenza media di circa 12-18 mesi dopo la diagnosi. La chirurgia è mandatoria nel trattamento delle lesioni tecnicamente reseccabili, tuttavia al prezzo di un'alta probabilità di recidive precoci e un elevato tasso di complicanze post-operatorie. La morbilità (il numero dei casi registrati) e la mortalità correlate alla chirurgia superano spesso i benefici oncologici della stessa, suggerendo che la sola resezione è insufficiente per trattare in modo definitivo questa neoplasia. Sulla base di tali osservazioni, **la tendenza clinica attuale e futura si basa sull'ipotesi del trattamento neoadiuvante**, anche nel paziente con malattia reseccabile. Il razionale risiede nella possibilità di aumentare le probabilità di ottenere un margine chirurgico libero da malattia, di selezionare i pazienti con tumore più chemio-sensibile e di evitare laparotomie che diventano esplorative per il riscontro di infiltrazione vascolare o metastasi epatiche non visualizzati nella radiologia pre-operatoria. Tale approccio neoadiuvante permetterebbe di selezionare i pazienti per i quali la chirurgia demolitiva rappresenta un reale beneficio.

### La terapie adiuvanti

Gli studi oncologici condotti negli ultimi decenni hanno mostrato come la chemioterapia adiuvante, a seguire dell'intervento chirurgico, aggiunga un beneficio in ter-



mini di ritardo della ripresa di malattia con migliore sopravvivenza globale. La terapia standard nei pazienti resecati radicalmente, prevede un trattamento chemioterapico di sei mesi che, in genere, viene iniziato dopo circa 40 giorni/due mesi dall'intervento chirurgico. Tuttavia, le comuni complicanze post-operatorie possono ritardare l'inizio della terapia, fermo restando che il suo beneficio si ottiene comunque, purché vengano completati almeno sei mesi di trattamento. In caso di malattia avanzata, quando la neoplasia entra in contatto con alcune vene o arterie provocando infiltrazioni o trombosi, la strategia terapeutica utilizzata prevede l'utilizzo di una chemioterapia di induzione per almeno tre-sei mesi e, in caso di mancata progressione di malattia comprovata alla

radiologia, un successivo/eventuale trattamento con radioterapia. Tale strategia permette di selezionare i pazienti che necessitano del trattamento dopo la chemioterapia e che potranno, in futuro, essere riconsiderati per intervento chirurgico resettivo. In tali circostanze, la chemioterapia assume il ruolo di terapia di conversione, ossia da una malattia non reseccabile a una malattia che potenzialmente lo è. Purtroppo la malattia metastatica si osserva nell'80% dei pazienti con diagnosi di adenocarcinoma del pancreas. Tale condizione rende il carcinoma pancreatico non suscettibile di trattamento chirurgico. In questi pazienti, gli obiettivi primari sono volti a garantire un controllo della sintomatologia dolorosa e una soddisfacente qualità di vita.

## Prevenzione e stile di vita

Come per altre neoplasie, anche nel caso di quelle riguardanti il pancreas esistono dei fattori di rischio che è bene evitare. Tra questi, il fumo di sigaretta: i fumatori presentano, infatti, una probabilità di insorgenza del tumore maggiore di due o tre volte rispetto a chi non fuma. Sarebbe bene evitare anche l'abuso di sostanze come alcol o caffè e privilegiare una dieta povera di grassi e di proteine animali, favorendo alimenti come legumi, frutta e verdura. Esistono, poi, mutazioni genetiche ereditarie che possono avere un ruolo rilevante per l'insorgere della patologia. Di importanza fondamentale, anche, una diagnosi

precoce, purtroppo difficile nei confronti di questo tumore che è particolarmente subdolo e, spesso, si manifesta in fase già avanzata. È, quindi, importante che chi presenta familiarità e/o soffre di malattie croniche come la pancreatite, (che possono incidere sul manifestarsi della patologia), effettui regolarmente analisi e controlli. Inoltre, sono in fase di studio sperimentale alcuni **nuovi approcci farmacologici immunoterapici** che, si spera, in un futuro possano dare speranza a tutti i pazienti affetti da questa temibile forma di tumore.

Testo raccolto da Silvia Colombini