



UNIVERSITÀ DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e
Gastroenterologiche (DiSCOG)

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di laurea

**Esposoma, istotipi e rischio di malignità delle IPMNs nei
pazienti sottoposti ad intervento chirurgico: risultati
preliminari dello studio multicentrico ESPRESSO**

Relatore
Prof. Giovanni Marchegiani

Laureando: Simon Walter

Anno Accademico 2025-2026

INDICE:

ABSTRACT.....	1
1. INTRODUZIONE.....	4
1.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLE CISTI PANCREATICHE.....	4
1.2 EPIDEMIOLOGIA	4
1.3 CLASSIFICAZIONE	5
1.3.1 Pseudocisti pancreatiche	5
1.3.2 Cistoadenoma sieroso (SCN).....	5
1.3.3 Neoplasie mucinose cistiche (MCN)	6
1.3.4 Tumore solido pseudopapillare.....	6
1.3.5 Tumori neuroendocrini cistici pancreatici (CNET).....	7
1.4 NEOPLASIE PAPILLARI INTRADUTTALI PANCREATICHE (IPMN).....	7
1.4.1 Definizione generale di IPMN	7
1.4.2 Classificazione MD, MT e BD e implicazioni cliniche	8
1.4.3 Epidemiologia/incidenza delle IPMN.....	9
1.4.4 Classificazione istotipi e implicazioni cliniche.....	10
1.5 PATTERN DI EVOLUZIONE IN SENSO MALIGNO	12
1.5.1 Alterazioni genetiche e pathways di evoluzione.....	12
1.5.2 Fattori di rischio di insorgenza e progressione delle IPMN	13
1.6 GESTIONE CLINICA.....	14
1.6.1 Presentazione clinica	14
1.6.2 Valutazione del rischio di malignità	16
1.6.3 High risk stigmata (HRS).....	16
1.6.4 Worrisome features (WF).....	17
1.6.5 Diagnosi: esame obiettivo, esami ematochimici, imaging, EUS-FNA.....	18
1.6.6 Ruolo dei marcatori tumorali CA 19-19 e CEA.....	25
1.7 ITER DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO.....	26
1.7.1 Sorveglianza in pazienti non resecati	26
1.7.2 Evoluzione delle BD-IPMN durante sorveglianza.....	27
1.7.3 Progressione di malattia e indicazione chirurgica durante sorveglianza	28
1.7.4 Limiti della strategia “watch and wait”	28
1.7.5 Criteri per la sospensione della sorveglianza.....	29
1.8 CHIRURGIA NELLE IPMN.....	30
1.8.1 Indicazioni chirurgiche assolute e relative secondo le linee guida	30
1.8.2 Tecnica chirurgia a seconda del tipo di IPMN.....	31
1.8.3 Controindicazioni all'intervento chirurgico	33
1.8.4 Rischi della chirurgia pancreatica.....	33

1.8.5 Benefici della chirurgia pancreatica.....	36
1.9 GESTIONE POST-CHIRURGICA	36
1.9.1 Sorveglianza in pazienti resecati per IPMN.....	36
1.9.2 Terapia neoadiuvante.....	38
1.9.3 Terapia adiuvante.....	38
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	40
3. MATERIALI E METODI.....	41
3.1 DISEGNO DELLO STUDIO.....	41
3.2 POPOLAZIONE DELLO STUDIO	41
3.3 RACCOLTA DEI DATI.....	42
3.4 DEFINIZIONE DEGLI OUTCOME	42
3.5 ANALISI STATISTICA.....	43
4. RISULTATI.....	44
4.1 PREDITTORI DI MALIGNITÀ (HGD/IC).....	44
4.2 ESPOSOMA E ALTRI FATTORI ASSOCIATI AI SOTTOTIPI ISTOLOGICI	44
5. DISCUSSIONE.....	46
6. CONCLUSIONI	49
BIBLIOGRAFIA.....	50

ABSTRACT

Background: IPMNs are pancreatic cystic lesions with variable malignant potential. Risk stratification relies on clinical and radiological criteria, grouped into worrisome features and high risk stigmata, whose sensitivity is nonetheless limited, while histological subtype, although an important determinant of risk, is often not available preoperatively. The role of the exposome, including environmental, familial, clinical, and pharmacological exposures, remains poorly investigated in this setting.

Aim of the study: To assess the association between exposome variables, IPMN histotype, and malignancy.

Materials and methods: ESPRESSO MACCHIATO is a multicentric international registry of patients undergoing IPMN resection. Environmental, familial, clinical, and pharmacological exposures were correlated with dysplasia grade, invasive cancer, and histological subtype using logistic regression.

Results: Among 250 patients, median age 67 years, 53.2% male, high grade dysplasia or invasive cancer (malignancy) occurred in 67.6%. Histotypes were gastric 50.0%, intestinal 20.4%, pancreatobiliary 22.0%, oncocytic 2.0%. Intestinal and pancreatobiliary subtypes were associated with malignancy (OR 2.91, $p=0.010$, and OR 10.93, $p<0.0001$ respectively). Wirsung duct >6 mm (OR 2.26, $p=0.0078$), and solid component (OR 2.66, $p=0.0195$), were also associated with malignancy, while hypertension showed a protective association (OR 0.50, $p=0.0138$). Distinct exposome and cyst features were associated with distinct histotypes: Smoking was independently associated with the gastric subtype (OR 2.20, $p=0.0131$). The intestinal subtype was independently associated with Wirsung duct >9 mm (OR 3.57, $p=0.0010$), mural nodules (OR 2.51, $p=0.0177$), alcohol consumption >3 units/day (OR 7.69, $p=0.0434$) and previous acute pancreatitis (OR 2.12, $p=0.05$). Only Ca19.9 >104 U/mL showed association with the pancreatobiliary subtype (OR 2.48, $p=0.05$). BMI, family history of PDAC, prior cancer, hypercholesterolemia, aspirin use, age, and sex were not associated with outcomes.

Conclusions: Distinct exposome and cyst-related features are associated with distinct IPMN histotypes and their malignant potential, supporting improved risk stratification and personalized management.

ABSTRACT

Background: Le IPMN sono lesioni cistiche del pancreas a potenziale maligno variabile. La stratificazione del rischio si basa su criteri clinici e radiologici, riuniti nelle worrisome features e high risk stigmata, la cui sensibilità è tuttavia limitata, mentre il sottotipo istologico, pur essendo un determinante importante del rischio, non è solitamente disponibile prima dell'intervento. Il ruolo dell'esposoma, ovvero dell'insieme delle esposizioni ambientali, familiari, cliniche e farmacologiche, è a oggi poco studiato in questo contesto.

Scopo dello studio: Valutare l'associazione tra le variabili dell'esposoma, l'istotipo di IPMN e la malignità.

Materiali e metodi: ESPRESSO MACCHIATO è un registro multicentrico internazionale di pazienti sottoposti a resezione di IPMN. Le esposizioni ambientali, familiari, cliniche e farmacologiche sono state correlate al grado di displasia, al carcinoma invasivo e al sottotipo istologico mediante regressione logistica.

Risultati: Su 250 pazienti (età mediana 67 anni; 53,2% di sesso maschile), displasia di alto grado o carcinoma invasivo (malignità) erano presenti nel 67,6% dei casi. La distribuzione degli istotipi era: gastrico 50,0%, intestinale 20,4%, pancreatobiliare 22,0%, oncocitico 2,0%. I sottotipi intestinale e pancreatobiliare sono risultati associati alla malignità (rispettivamente OR 2,91, $p=0,010$ e OR 10,93, $p<0,0001$). Anche la dilatazione del dotto di Wirsung >6 mm (OR 2,26, $p=0,0078$) e la presenza di componente solida (OR 2,66, $p=0,0195$) sono risultate associate alla malignità, mentre l'ipertensione arteriosa ha mostrato un'associazione protettiva (OR 0,50, $p=0,0138$). Caratteristiche distinte dell'esposoma e della cisti si associavano a istotipi distinti: il fumo era associato in modo indipendente al sottotipo gastrico (OR 2,20, $p=0,0131$); il sottotipo intestinale era associato in modo indipendente a dilatazione del dotto di Wirsung >9 mm (OR 3,57, $p=0,0010$), noduli murali (OR 2,51, $p=0,0177$), consumo di alcol >3 unità/die (OR 7,69, $p=0,0434$) e pregressa pancreatite acuta (OR 2,12, $p=0,05$); solo il CA 19-9 >104 U/mL mostrava un'associazione con il sottotipo pancreatobiliare (OR 2,48, $p=0,05$). BMI, storia familiare di PDAC, pregressa neoplasia, ipercolesterolemia, uso di aspirina, età e sesso non sono risultati associati agli outcome.

Conclusioni: Caratteristiche distinte dell'esposoma e della lesione cistica si associano a istotipi distinti di IPMN e al loro potenziale di malignità, a sostegno di una migliore stratificazione del rischio e di una gestione personalizzata.

1. INTRODUZIONE

1.1 Definizione e classificazione delle cisti pancreatiche

Le cisti pancreatiche sono delle formazioni del pancreas caratterizzate dall'accumulo di liquido al loro interno con presentazione, eziologia e possibile rischio evolutivo molto diverso (1).

Una prima possibile classificazione consiste nel distinguere cisti di tipo epiteliale e di tipo non epiteliale. La caratteristica delle cisti epiteliali è la presenza di un rivestimento epiteliale vero e proprio a livello della parete, mentre le cisti non epiteliali, il cui esempio principale è rappresentato dalla pseudocisti pancreatica, si caratterizzano per una parete costituita da tessuto fibroso e di granulazione, conseguenza di un processo pancreatitico.

Le cisti epiteliali costituiscono il macrogruppo delle neoplasie cistiche pancreatiche che comprende il cistoadenoma sieroso (SCN), le neoplasie mucinose papillari intraduttali (IPMN), le neoplasie mucinose cistiche (MCN), le neoplasie pseudopapillari solide (SPT) e i tumori neuroendocrini cistici pancreatici (CNET) (1).

1.2 Epidemiologia

Secondo alcuni studi la prevalenza delle cisti pancreatiche nella popolazione asintomatica è riportata dal 2,4% al 13,5%, ma, a seconda delle popolazioni considerate, potrebbe anche essere superiore, fino a raggiungere valori prossimi al 50%. Uno studio prospettico eseguito in un periodo di 5 anni su un totale di più di 1000 pazienti ha rilevato che l'incidenza delle cisti pancreatiche si attesta attorno al 13% (2,3). In circa il 15% dei pazienti sottoposti a risonanza magnetica per altre indicazioni, viene diagnosticata incidentalmente una cisti pancreatica (4). La prevalenza delle cisti pancreatiche mostra un incremento significativo con l'età, risultando particolarmente elevata nei soggetti anziani, con una prevalenza quasi tripla nei soggetti della settima decade (26%) rispetto a quelli della quinta decade (9%), fino a raggiungere circa il 38% negli individui di età superiore agli 80 anni (5). In studi basati su RM addominali eseguite per indicazioni differenti dallo studio del pancreas, nei pazienti con età superiore ai 70 anni, cisti pancreatiche incidentali sono state riscontrate nel 40% dei casi (2).

1.3 Classificazione

Come citato in precedenza, vi sono numerosi tipi di cisti pancreatiche ma i 6 tipi istologici più frequenti sono: le pseudocisti pancreatiche, il cistoadenoma sieroso, le neoplasie mucinose papillari intraduttali, le neoplasie mucinose cistiche, il tumore solido pseudopapillare e i tumori neuroendocrini cistici pancreatici (1).

1.3.1 Pseudocisti pancreatiche

La pseudocisti pancreatica è l'esito di un processo infiammatorio o di un trauma pancreatico. La raccolta liquida derivante da questi processi, ricca in amilasi, va incontro ad un processo di incapsulamento con formazione di una parete fibrosa, a rappresentare il tentativo dell'organismo di limitare o circoscrivere il processo in atto (6). Le pseudocisti che si presentano nelle prime quattro settimane dall'insulto pancreatico tendono a risolversi spontaneamente, mentre quelle associate a pancreatite cronica o presenti da più tempo possono cronicizzare (7,8). Il liquido presente nelle pseudocisti è di colore marrone fangoso (muddy-brown), con amilasi elevata e CEA basso (9). Inoltre, la consistenza del liquido è poco viscosa (10).

Possono causare dolore addominale, nausea, vomito, sazietà precoce, perdita di peso ed ittero per effetto massa sugli organi circostanti anche se, più spesso, sono asintomatiche (6,11). La gestione conservativa tramite sorveglianza rimane di prima linea per le pseudocisti asintomatiche e in assenza di complicanze. Una valida alternativa è il drenaggio endoscopico EUS-guidato, con importante riduzione della morbilità rispetto agli approcci chirurgici standard (12).

1.3.2 Cistoadenoma sieroso (SCN)

Per quanto riguarda i SCN, sono delle neoplasie benigne, per lo più indolenti, con una crescita lenta. La mortalità specifica di questa patologia è praticamente nulla (13). Il liquido cistico si presenta con una viscosità bassa, a differenza delle cisti mucinose che presentano una viscosità elevata (10). Le caratteristiche biochimiche del SCN sono un CEA molto basso così come le amilasi, mentre il glucosio è elevato, diversamente dalle cisti mucinose in cui risulta basso (1). La maggior parte dei pazienti non riferisce alcun sintomo, mentre quote minoritarie possono presentare dolore addominale, sintomi pancreaticobiliari e, in rari casi, pancreatite. La chirurgia dovrebbe essere riservata ai casi in cui, nonostante un iter diagnostico

approfondito, persista incertezza sulla diagnosi definitiva, siano presenti sintomi rilevanti attribuibili alla lesione oppure vi sia un rischio concreto di malignità. Perciò, l'approccio conservativo è quello più utilizzato in pazienti con SCN (14). Le pseudocisti e il cistoadenoma sieroso rappresentano il 15-20% del totale delle cisti pancreatiche diagnosticate (1).

1.3.3 Neoplasie mucinose cistiche (MCN)

Le neoplasie mucinose cistiche (MCN) sono delle formazioni caratterizzate dalla produzione di muco. Queste lesioni possono essere uniche, uniloculari o multiloculari e a parete ispessita. Una caratteristica distintiva di questo tumore è la presenza di uno stroma ovarico nella capsula delle cisti. La diagnosi è tipica del sesso femminile, tra la quarta e la sesta decade di vita. Generalmente situate nel pancreas distale, si presentano con delle vegetazioni che aggettano nel lume delle cisti stesse, senza comunicare con i dotti pancreatici (1,15). Contrariamente ai casi precedenti, le MCN sono frequentemente sintomatiche all'esordio con dolore addominale, senso di pienezza, ittero o pancreatite (16). Le MCN si caratterizzano per un potenziale rischio di degenerazione in senso oncologico: a differenza delle SCN, che possono andare incontro ad un aumento solo dimensionale, nelle forme mucino-secermenti è attestato il rischio di progressione da displasia di basso grado a quella di alto grado (tumore in situ), fino a quella di carcinoma invasivo (15). Il rischio di malignità di queste forme si attesta tra il 10 e il 17% (17). Le linee guida europee raccomandano la resezione chirurgica per: lesioni di dimensioni maggiori o uguali a 4 cm, presenza di noduli murali, componente solida, citologia positiva o presenza di sintomi (16).

1.3.4 Tumore solido pseudopapillare

Il tumore solido pseudopapillare è un tumore del tessuto pancreatico esocrino tipicamente diagnosticato nelle donne di giovane età (15). Sono spesso di basso grado di malignità, con una buona prognosi in caso di exeresi chirurgica completa. Il rischio di disseminazione metastatica è limitato ad un 10-15% dei casi. Il trattamento chirurgico, effettuato soprattutto negli SPT di diametro maggiore ai 5 cm, è generalmente risolutivo (1,18).

1.3.5 Tumori neuroendocrini cistici pancreatici (CNET)

I tumori neuroendocrini del pancreas (PanNETs) si presentano tipicamente come delle neoplasie solide ma, in rari casi, possono manifestarsi come lesioni cistiche (CNET), rientrando nella categoria delle lesioni cistiche pancreatiche (19). Rispetto ai NET solidi, quelli cistici, sono più frequentemente asintomatici e con un comportamento biologico meno aggressivo, dimostrato da un ki67 più basso (20). In circa il 10% dei casi, vengono diagnosticati nel contesto della sindrome MEN1 (neoplasia endocrina multipla di tipo 1) e tendono ad essere non-funzionanti (21,22). Questo implica che manchino tutti quei sintomi legati all’ipersecrezione di insulina, gastrina, glucagone, VIP e somatostatina (23). Caratteristica tipica di queste neoformazioni, come in generale di tutti i tumori neuroendocrini, è l’espressione, nell’80% dei casi circa, di recettori della somatostatina, a costituire una peculiarità sia diagnostica (possibile chiara identificazione alla PET-Gallio), sia terapeutica (mediante l’utilizzo di farmaci come l’octreotide, un analogo della somatostatina) (1).

Cyst Type	Patient Characteristics and Clinical Presentation	Imaging Findings	Malignant Potential
Pseudocyst	Associated with antecedent acute or chronic pancreatitis	Unilocular or multilocular May be connected to MPD	0%
SCA	Predominantly in women (60% of cases) Occurs in 5th–7th decades of life Mostly asymptomatic	Microcystic or oligocystic Central scar No communication with pancreatic duct	0%
IPMN	Equal sex distribution Occurs in 5th–7th decades of life Mostly asymptomatic May cause pancreatitis	Branch-duct IPMN Communication with pancreatic duct Multiplicity	1–38%
		MPD dilatation Fish-mouth papilla Main-duct IPMN	33–85%
MCN	Almost exclusively in women (90% of cases) Occurs in 4th–6th decades of life Mostly asymptomatic	Mostly pancreatic tail Unilocular or oligolocular Thickened wall Eggshell calcifications in 25%	10–34%
SPT	Almost exclusively in women (90% of cases) Occurs in 2nd or 3rd decade of life Mostly asymptomatic	Heterogeneous Eggshell calcifications	10–15%
CNET	Variable age and sex Mostly asymptomatic 10% Are functional	Enhancing, thickened wall	5–10%

Figure 1. Common Types of Pancreatic Cysts and Their Characteristics.
The clinical and imaging characteristics, as well as the risk of malignancy for each of the six most common pancreatic cyst types, are shown. The risk of metastatic disease is shown for SPT and CNET. SCA denotes serous cystadenoma, IPMN intraductal papillary mucinous neoplasm, MCN mucinous cystic neoplasm, SPT solid pseudopapillary tumor, and CNET cystic neuroendocrine tumor.

Figura 1: classificazione delle più comuni cisti pancreatiche. Gonda et al. *Pancreatic Cysts*. NEJM (2024)

1.4 Neoplasie papillari intraduttali pancreatiche (IPMN)

1.4.1 Definizione generale di IPMN

Le neoplasie papillari intraduttali pancreatiche (IPMN) sono le lesioni producenti mucina di più comune diagnosi e si caratterizzano per la comunicazione con il

sistema duttale pancreatico, a consentire la distinzione con le MCN (1). Presentano una crescita papillare di cellule colonnari neoplastiche, ovvero una proliferazione dell'epitelio duttale pancreatico che forma delle proiezioni papillari secernenti mucina. Quest'ultima, prodotta in eccesso rispetto alle normali condizioni fisiologiche, determina una dilatazione dei dotti pancreatici. La dilatazione può riguardare sia il dotto pancreatico principale sia le sue branche periferiche (24). Un ulteriore criterio distintivo fondamentale riguarda la dimensione delle IPMN. Esse, per essere definite come tali, devono essere macroscopicamente visibili alle indagini radiologiche (TC, RM) e perciò si definiscono come cisti dal diametro maggiore o uguale a 1 cm. Ciò consente la distinzione da un altro precursore, molto più frequente, dell'adenocarcinoma pancreatico, ovvero la neoplasia intraepiteliale pancreaticata (PanIN). Essa non è visibile all'imaging avendo un diametro inferiore a 0,5 cm ed è un riscontro anatomopatologico (25). Le lesioni che presentano un diametro tra 0,5 cm e 1 cm possono essere sia delle PanIN di grosse dimensioni che delle IPMN particolarmente piccole (26).

1.4.2 Classificazione MD, MT e BD e implicazioni cliniche

Le IPMN possono essere classificate a seconda del coinvolgimento duttale pancreatico, in:

- Main-duct IPMN (MD-IPMN);
- Branch-duct IPMN (BD-IPMN);
- Mixed-type IPMN (MT-IPMN) (1).

Le main-duct IPMN (MD-IPMN) sono definite come una dilatazione segmentale o diffusa del dotto di Wirsung o dotto pancreatico principale (DPP) di almeno 5 mm, in assenza di altre possibili cause di ostruzione del dotto stesso (27). Le branch-duct IPMN (BD-IPMN) sono invece dilatazioni cistiche che interessano i dotti pancreatici secondari e possono presentarsi sia come cisti singole che multiple (fino al 21-40% dei casi) in tutta la ghiandola pancreaticata (1). Qualunque cisti pancreaticata maggiore di 5 mm in comunicazione con il dotto di Wirsung rientra nella diagnosi di BD-IPMN (1). Vengono infine definite le mixed-type IPMN (MT-IPMN),

formazioni cistiche che presentano sia le caratteristiche che definiscono le MD-IPMN, sia le BD-IPMN (27).

La classificazione delle IPMN si riflette direttamente nella definizione dell'approccio gestionale a queste formazioni cistiche. Nelle forme sottoposte a resezione chirurgica, il tasso medio di displasia di alto grado (HGD)/carcinoma invasivo (IC) risulta pari al 62% nelle MD-IPMN e 31% nelle BD-IPMN. Il rischio di progressione maligna di una IPMN è maggiore per le MD-IPMN rispetto alle BD-IPMN con un tasso di malignità tra il 60-92% per le prime e tra il 6-46% per quelle dei dotti secondari (28). Bisogna però considerare che, nella comune pratica clinica su cui questi studi si basano, le MD-IPMN costituiscono un'indicazione a chirurgia molto più forte delle BD-IPMN, che vengono nella maggioranza dei casi destinate a solo osservazione nel tempo. Considerando l'elevato numero di BD-IPMN indolenti non trattate chirurgicamente, il reale tasso di HGD/IC nell'insieme totale delle BD-IPMN risulta verosimilmente molto più basso. Conseguentemente, il rischio di progressione verso displasia di alto grado o carcinoma invasivo è nettamente superiore nelle MD-IPMN rispetto alle BD-IPMN (27). Perciò, le implicazioni cliniche differiscono radicalmente tra queste due forme, determinando due approcci gestionali tendenzialmente opposti, ovvero la sorveglianza attiva per la maggior parte delle BD-IPMN e la resezione chirurgica per le MD-IPMN (29). Per quanto riguarda le MT-IPMN, invece, hanno un rischio di malignità intermedio tra le due forme citate precedentemente, con un rischio di displasia di alto grado o carcinoma invasivo tra il 33% e il 59% nei casi resecati (30). Le linee guida indicano perciò un trattamento chirurgico, similmente alle MD-IPMN (31).

1.4.3 Epidemiologia/incidenza delle IPMN

In uno studio di coorte effettuato su oltre 2000 pazienti con età superiore a 50 anni, la prevalenza delle IPMN si attesta al 10,9% (32). L'incidenza stimata in Italia si aggira attorno al 2,5% (33), mentre in Germania al 2,6% e in Corea 2,2% con una distribuzione simile tra i sessi e un picco di incidenza tra la quinta e la settima decade di vita. Di tutte le cisti pancreatiche incidentalmente diagnosticate, l'80% risultano essere BD-IPMN (27).

1.4.4 Classificazione istotipi e implicazioni cliniche

Le IPMN possono essere classificate in base a diversi criteri: oltre al tipo di dotto pancreatico interessato (principale, secondario o entrambi), le dimensioni, il grado di displasia, l'istotipo e le caratteristiche cliniche riportate dai pazienti possono consentire una distinzione utile ai fini del trattamento (27). La nuova classificazione proposta nel 2015 al Baltimore Consensus Meeting dell'atipia citoarchitetturale si basa su un sistema a due livelli: displasia di basso grado (LGD) e displasia di alto grado (HGD) (corrispondente allo stadio di carcinoma in situ), eliminando il livello di displasia intermedia presente nella precedente classificazione dell'OMS, migliorando in questo modo la concordanza diagnostica e allineando le diagnosi con gli interventi terapeutici richiesti per la HGD e la LGD (26).

Da un punto di vista istologico, sono distinguibili almeno 4 sottocategorie di IPMN: gastrico, intestinale, pancreatobiliare e oncocitico, basati sulle loro caratteristiche morfologiche e reazioni immunoistochimiche contro alcune proteine muciniche (34). In Particolare:

- Le IPMN di tipo gastrico sono le più comuni, esprimono MUC6 e risultano essere più frequentemente BD-IPMN di basso grado associate a migliore prognosi;
- Le IPMN di tipo intestinale interessano principalmente il dotto di Wirsung e si caratterizzano per l'espressione di MUC2 e CDX2 e comportano un rischio di progressione più elevato verso il carcinoma colloide che, rispetto al PDAC, ha una migliore prognosi (35);
- Le IPMN di tipo pancreatobiliare colpiscono anch'esse il DPP, esprimono MUC1 e MUC5A e hanno un più alto rischio di progressione neoplastica verso il carcinoma tubulare invasivo, il quale ha una biologia simile al PDAC (35);
- Le IPMN di tipo oncocitico invece sono recentemente state separate dalle IPMN e definite come neoplasie papillari intraduttali oncocitiche (IOPN). Esse sono molecularmente, morfologicamente e clinicamente neoplasie distinte dalle IPMN e devono essere considerate come un'entità separata (27).

I diversi sottotipi di IPMN sono associati ad un differente rischio di sviluppo di displasia di alto grado o carcinoma invasivo nel pancreas residuo. Pertanto, la classificazione morfologica delle IPMN fornisce informazioni utili per la gestione clinica dei pazienti (27).

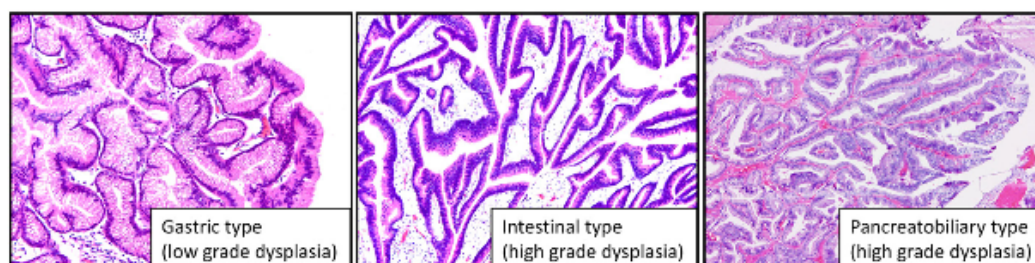


Figura 2: Citotipi morfologici delle IPMN. Ohtsuka et al. *International evidence-based Kyoto Guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Pancreatology (2024)

Più in particolare l'approccio gestionale, stratificando il rischio di HGD/IC in base al sottotipo istologico, è il seguente:

- Per le BD-IPMN di tipo gastrico l'indicazione sarebbe rappresentata dal follow-up mediante sorveglianza attiva. La sorveglianza attiva e continuativa è anche giustificata dalla correlazione tra BD-IPMN di istotipo gastrico e l'adenocarcinoma (PDAC) concomitante, definito come un adenocarcinoma duttale che si sviluppa nel parenchima pancreatico anatomicamente separato dalla IPMN e con alterazioni molecolari differenti (27,36,37);
- L'istotipo pancreatobiliare, nelle BD-IPMN, risulta associato ad una maggiore prevalenza di HGD/IC, identificando un particolare sottogruppo di pazienti che avrebbero conseguentemente una più forte indicazione a chirurgia. Il tempo condizionale è tuttavia un obbligo poiché, nella gestione clinica del paziente, l'esame istologico è raramente disponibile prima di un eventuale intervento chirurgico (38);
- Gli istotipi intestinale e pancreatobiliare sono quelli di gran lunga più frequenti nelle MD-IPMN. L'istotipo intestinale si caratterizza per l'associazione con la displasia di alto grado e con una possibile evoluzione verso il carcinoma colloide mentre l'istotipo pancreatobiliare rappresenta l'istotipo più aggressivo per il possibile sviluppo di adenocarcinoma tubulare. Secondo uno studio retrospettivo, la sopravvivenza a 5 anni

considerando pazienti operati in un arco temporale di 15 anni, si attesta a circa l'87% per pazienti con IPMN di tipo intestinale e 36% per pazienti con IPMN di tipo pancreatobiliare (39,40).

1.5 Pattern di evoluzione in senso maligno

1.5.1 Alterazioni genetiche e pathways di evoluzione

Studi molecolari sulle IPMN suggeriscono che la progressione di una cisti da una displasia di basso grado a una di alto grado è relazionata con il progressivo accumulo di mutazioni genetiche in geni oncosoppressori ed oncogeni, portando infine, eventualmente, allo sviluppo di un adenocarcinoma duttale del pancreas. L'incidenza di questo tumore invasivo è in aumento e si prospetta possa diventare la seconda causa di morte relazionata al cancro entro il 2030. È un tumore letale, con una biologia molto aggressiva, con una sopravvivenza media a 5 anni del 13% (41,42).

L'analisi genetica e molecolare può consentire una stima del rischio di degenerazione in senso oncologico dell'IPMN: *RNF43*, *GNAS* e *KRAS*, in ordine di frequenza crescente, sono le mutazioni più comunemente riscontrate nelle IPMN. In modo analogo a quanto osservato nel PDAC classico, la mutazione di *KRAS* si configura come un evento precoce di tipo fondatore (mutazione che si verifica nella fasi iniziali della trasformazione neoplastica e si continua in tutte le linee tumorali successive), mentre quelle a carico di *TP53*, *CDKN2A* e *SMAD4* sono tipicamente associate alle fasi di progressione della malattia (27).

In uno studio retrospettivo di Fisher et al. del 2019 si sono analizzate, su campioni di trince pancreatiche di 20 pazienti resecati con diagnosi di IPMN, le mutazioni genetiche presenti, mostrando che queste lesioni precancerose non hanno sempre un'origine monoclonale, bensì derivano più frequentemente da cloni indipendenti, configurando un'origine policlonale delle neoplasie cistiche pancreatiche. Inoltre, i geni che presentano mutazioni multiple nelle IPMN variano in relazione al grado di displasia e, di conseguenza, allo stadio di progressione neoplastica. Le IPMN con displasia di basso grado mostrano una maggiore eterogeneità mutazionale dei driver genetici precoci, in particolare *KRAS* e *GNAS*, rispetto alle lesioni con displasia di alto grado. Questi dati suggeriscono che le fasi iniziali della tumorigenesi pancreatiche siano caratterizzate da una marcata eterogeneità clonale dei geni driver iniziali, mentre la progressione verso la displasia di alto grado comporti una

riduzione di tale eterogeneità. Questo fenomeno probabilmente riflette la selezione e l'espansione di un singolo clone cellulare dopo l'acquisizione di ulteriori alterazioni genetiche driver, con conseguente perdita della precedente diversità clonale. Questi dati sono suggestivi in quanto si presentano in continuità con studi precedenti che individuavano una carenza di eterogeneità mutazionale nei PDAC invasivi (43).

Ricapitolando, lo studio propone un modello revisionato della cancerogenesi pancreatica precoce in cui alcune IPMN si sviluppano da multipli cloni indipendenti e uno di questi può, nel tempo, acquisire ulteriori mutazioni driver che determinino un'espansione clonale e successiva progressione maligna della neoplasia.

Perciò, potrebbe risultare di notevole importanza clinica, l'analisi molecolare del liquido cistico per differenziare cisti potenzialmente benigne da quelle con maggiore rischio evolutivo in senso maligno ed identificare in che pazienti eseguire l'intervento chirurgico e in quali seguirli mediante follow-up (43).

1.5.2 Fattori di rischio di insorgenza e progressione delle IPMN

I fattori implicati nell'insorgenza e nella progressione delle IPMN possono essere considerati nel loro insieme attraverso il concetto di esposoma. Introdotto da Wild nel 2005, il termine indica la totalità delle esposizioni cui un individuo è sottoposto nel corso della vita, a complemento del patrimonio genetico (44). Esso comprende non soltanto i fattori ambientali in senso stretto, ma anche le abitudini di vita, le comorbidità e le patologie concomitanti, le esposizioni familiari e farmacologiche, integrando in un'unica prospettiva i molteplici determinanti non genetici potenzialmente coinvolti nella cancerogenesi (45). Nelle IPMN, tale approccio consente di considerare congiuntamente, anziché isolatamente, i fattori di rischio di seguito descritti.

Le IPMN sono più frequenti in pazienti affetti da diabete mellito, in particolare se in terapia insulinica, pancreatite cronica e familiarità per adenocarcinoma duttale del pancreas in parenti di primo grado. Ognuno di questi fattori rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di una IPMN (46).

I fattori che invece possono determinare un rischio di evoluzione dell'IPMN a carcinoma invasivo sono, ad oggi, rappresentati da:

- Obesità, che determina un rischio quasi doppio di progressione rispetto a persone normopeso con un HR di 1.87 (47);

- Fumo, con un rischio di progressione circa quattro volte superiore nei forti fumatori rispetto ai fumatori a bassa intensità. Questo potrebbe derivare, così come nel caso dell'obesità, dall'infiammazione cronica determinata dall'abitudine tabagica (48);
- CA 19-9 elevato, diabete di nuovo riscontro e pancreatite acuta (49), tutti facenti parte delle worrisome features (WF) trattate nel capitolo 1.6.4.

Un aspetto di notevole rilevanza clinica è poi rappresentato dalla possibile concomitanza tra PDAC e IPMN. I pazienti affetti da IPMN hanno un rischio, rispetto alla popolazione generale, 3-5 volte maggiore di sviluppare un adenocarcinoma duttale del pancreas non originatosi a livello della IPMN stessa (31).

1.6 Gestione clinica

1.6.1 Presentazione clinica

Nelle IPMN dei dotti secondari, la quota di pazienti sintomatici alla diagnosi è generalmente limitata, attorno al 10% in casistiche recenti. Le forme miste presentano una maggiore frequenza di sintomi, vicina al 30% (30). Nelle IPMN del dotto principale invece, circa l'83% dei pazienti risulta sintomatico (50).

Nel caso in cui il paziente manifesti una sintomatologia coerente, l'attribuzione della medesima ad una cisti pancreatica richiede particolare cautela, in quanto la maggior parte di queste lesioni è asintomatica e i sintomi eventualmente presenti sono spesso aspecifici. Tuttavia, la presenza di sintomi si associa ad una maggiore probabilità che la cisti abbia un potenziale maligno (2). In particolare, l'ittero ostruttivo causato dalla cisti e il diabete di nuovo riscontro sono le manifestazioni cliniche che più frequentemente si associano ad IPMN con HGD o IC. Sebbene diversi studi abbiano evidenziato una maggiore frequenza di pancreatite acuta nelle IPMN associate a displasia di alto grado o carcinoma invasivo, casistiche più ampie hanno mostrato come l'incidenza di HGD/IC nei pazienti che presentano pancreatite acuta sia sovrapponibile a quella osservata nelle lesioni con displasia di basso grado (27).

I sintomi più frequenti in ordine decrescente sono:

1. Dolore addominale, che è il sintomo in assoluto più frequente, tipicamente localizzato in epigastrio (2).
2. Pancreatite acuta, con una frequenza compresa tra il 12% e il 67% dei pazienti (51). È conseguenza dell'accumulo di mucina densa e viscosa prodotta dall'epitelio della cisti, principalmente nelle IPMN di tipo intestinale, con possibile ostruzione al deflusso del liquido pancreatico (52). Gli episodi di pancreatite acuta o ricorrente associati ad IPMN sono correlati con maggiore frequenza alle forme MD-IPMN e MT-IPMN rispetto alle BD-IPMN. Nella maggior parte dei casi la pancreatite è di lieve entità e rappresenta il sintomo che, in seguito ai successivi approfondimenti diagnostici, può condurre alla diagnosi di IPMN (53).
3. L'ittero ostruttivo è una manifestazione clinica non frequente (4-57% dei casi) ed è considerato una high risk stigmata (HRS) dalle linee guida Kyoto (27) e richiede una valutazione multidisciplinare urgente. È il sintomo più frequentemente associato a malignità (1).
4. Il calo ponderale, che si presenta con frequenze simili all'ittero ostruttivo, è un elemento clinico associato alla presenza di HGD o IC alla resezione (54).
5. Diabete mellito di nuova insorgenza (NODM). In uno studio condotto su 226 pazienti con diagnosi istologica di IPMN, la prevalenza del diabete è risultata del 17,7% considerando tutte le IPMN, raggiungendo il 31% nelle IPMN con caratteristiche di malignità. Rispetto ai pazienti non diabetici, questi pazienti presentano un rischio aumentato di carcinoma invasivo (Odds Ratio [OR] 3,62; IC 95%: 1,26–10,44) (55). Un altro studio condotto nei pazienti sottoposti a chirurgia pancreaticca ha riscontrato il ruolo del diabete di nuova insorgenza (definito come diabete insorto nei 5 anni precedenti alla resezione pancreaticca), associandosi a un rischio ancora più elevato di carcinoma invasivo (OR 4,13; IC 95%: 1,27–13,36). Inoltre, i pazienti con diabete di nuova diagnosi, mostrano una più frequente associazione con IPMN di tipo intestinale e carcinoma colloide (56). Il NODM si associa ad una progressione in senso oncologico delle cisti mucinose precedentemente identificate a basso rischio, correlando con l'insorgenza a 5 anni di worrisome features e high risk stigmata rispettivamente nel 12,8% e nel 3,6% (57).
6. Diarrea e steatorrea sono presenti in una quota variabile di pazienti. Le linee guida AGA (4) riconoscono che le MD-IPMN possono causare insufficienza pancreaticca

esocrina a causa di un'ostruzione del dotto di Wirsung. L'insufficienza pancreatica si caratterizza poi per la steatorrea a causa della riduzione degli enzimi pancreatici necessari nella digestione dei grassi oltre che deficit di vitamine liposolubili e malnutrizione calorico-proteica.

1.6.2 Valutazione del rischio di malignità

I criteri utilizzati per identificare il rischio di displasia di alto grado e di carcinoma invasivo nelle IPMN sono stati raggruppati in categorie denominate high risk stigmata e worrisome features.

1.6.3 High risk stigmata (HRS)

Nel nuovo aggiornamento delle linee guida di Kyoto del 2024 le HRS sono rappresentate da:

- Ittero ostruttivo;
- Dilatazione del dotto pancreatico principale maggiore o uguale a 10 mm;
- Nodulo murale che mostra una captazione del mezzo di contrasto maggiore o uguale a 5 mm o una componente solida;
- Risultato sospetto o positivo della citologia della cisti (1,27).

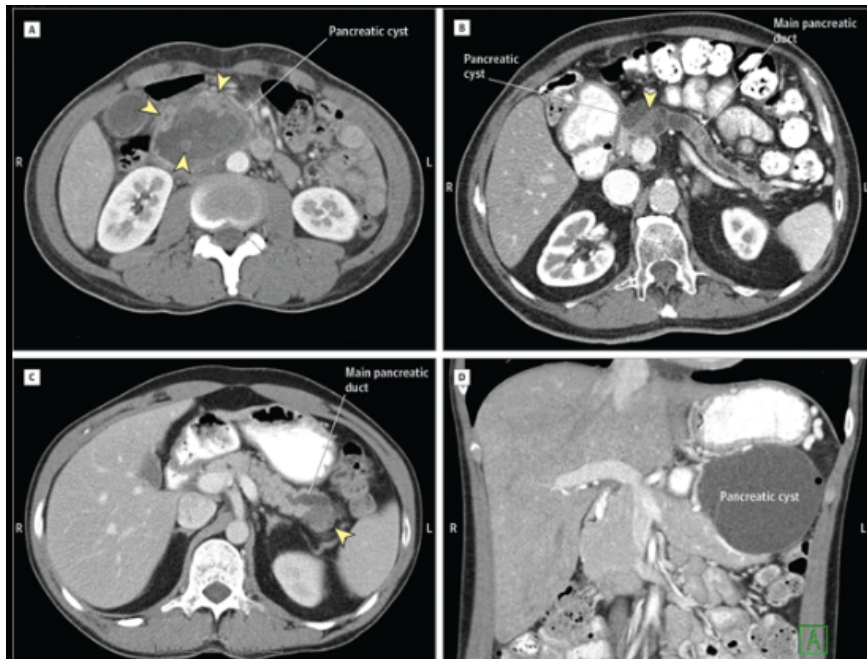


Figura 3: a) Nodulo murale con enhancement del mezzo di contrasto. b) Cisti con coinvolgimento del MPD e nodulo associato con importante dilatazione del dotto stesso distalmente. c) Dilatazione del MPD > 10 mm con massa solida distale d) Grande cisti mucinosa. Stark et al. *Pancreatic Cyst Disease*. JAMA (2016)

Sebbene le HRS siano associate alle lesioni di alto grado o invasive e rappresentino un'indicazione assoluta alla valutazione chirurgica, la loro capacità discriminativa non è assoluta. Di conseguenza non ci si può basare solamente su questi riscontri per intraprendere un percorso terapeutico, bensì è necessaria una valutazione complessiva del paziente che ne includa lo stato clinico, le eventuali comorbidità, la prognosi e le preferenze personali (27).

L'ittero, se presente, rappresenta un fattore di rischio molto elevato di cisti con HGD/IC con sensibilità e specificità piuttosto elevate (75%-83% e 61%-65% rispettivamente) (27). Il nodulo murale è invece una caratteristica protrusione della parete cistica che spesso indica una lesione non ancora invasiva, mentre una componente solida è una massa presente nel parenchima pancreatico che può indicare un IPMN in via di degenerazione oppure un adenocarcinoma duttale del pancreas concomitante. Nell'imaging preoperatorio delle IPMN è spesso difficile distinguere con chiarezza un nodulo murale da una componente solida. Tuttavia, nella pratica clinica, entrambi i reperti sono considerati caratteristiche ad alto rischio di malignità (27). La citologia del liquido cistico ha una specificità maggiore o uguale al 96% per carcinoma nelle cisti pancreatiche. Ciò significa che, quando la citologia è sospetta o positiva, la probabilità di avere una HGD/IC è molto elevata (17). In un altro studio mirato alle BD-IPMN, la citologia sospetta o positiva ha predetto HGD/IC con una sensibilità dell'81% e una specificità del 100%. Risultati pressoché analoghi si sono trovati anche per le MD-IPMN (58).

1.6.4 Worrisome features (WF)

La presenza di worrisome features è correlata ad un aumento del rischio di degenerazione maligna sebbene inferiore rispetto a quello associato alle high risk stigmata (1). In uno studio retrospettivo su 810 pazienti sottoposti a resezione pancreatica per IPMN, la coorte è stata classificata in base al numero di WF o di HRS presenti e alla presenza di malignità. Quest'ultima è stata riscontrata nel 70% dei pazienti che presentavano HRS e nel 22% dei pazienti con una sola WF, 34% e 59% con due o tre WF rispettivamente, fino al 100% con 4 o più WF (59). Tra questi elementi di sospetto rientrano (1,27):

- dimensioni cistiche maggiori a 30 mm;
- dilatazione del dotto di Wirsung tra i 5 e i 10 mm;

- piccoli noduli murali captanti contrasto < 5 mm;
- ispessimento o enhancement della parete cistica o dei setti;
- linfadenopatia;
- variazioni del calibro del dotto pancreatico principale associate ad atrofia del parenchima a valle;
- incremento dimensionale della cisti pari circa a 2,5 mm/anno o 5mm/2 anni;
- pancreatite acuta;
- aumento dei livelli sierici di CA 19.9 > 37 U/L;
- diabete mellito di nuova diagnosi o peggioramento acuto del diabete nell'ultimo anno.

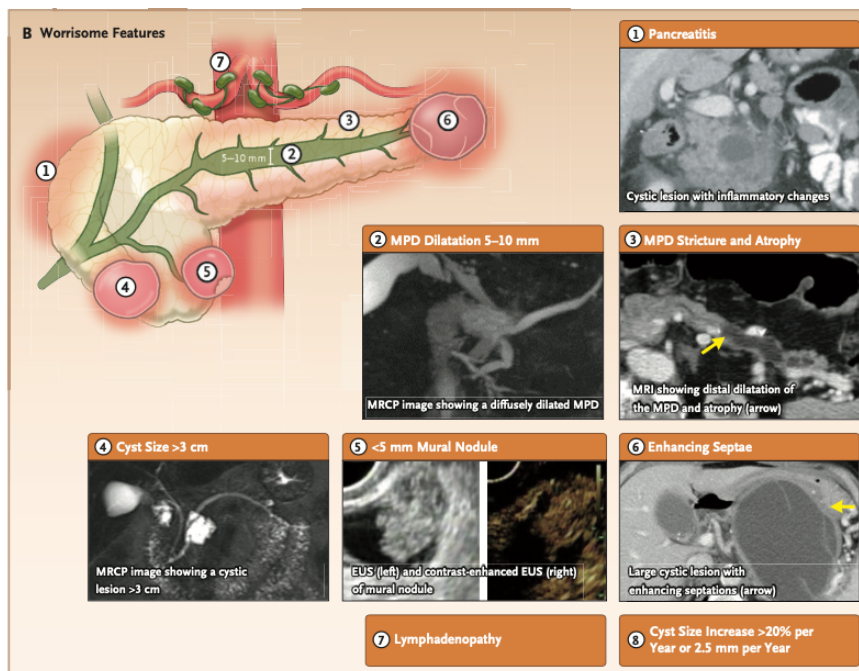


Figura 4: Rappresentazione delle worrisome features. Gonda et al. *Pancreatic Cysts*. NEJM (2024).

1.6.5 Diagnosi: esame obiettivo, esami ematochimici, imaging, EUS-FNA

Nei pazienti con sospetto di IPMN è indicato un iter diagnostico approfondito che comprenda valutazione clinica, esami ematochimici e indagini di imaging. In casi selezionati può essere necessario ricorrere ad esami endoscopici, con eventuale supporto citologico (1).

In ambito clinico, l'approccio al paziente con IPMN è finalizzato alla stratificazione del rischio, distinguendo le forme prive di potenziale evolutivo da quelle associate

ad un rischio variabile di neoplasia maligna, intesa come displasia di alto grado o carcinoma invasivo.

Le lesioni con caratteristiche radiologiche tipiche di benignità, quali il cistoadenoma sieroso e le pseudocisti, non richiedono ulteriori valutazioni in termini di rischio oncologico. L'approccio terapeutico è principalmente determinato dalla sintomatologia o, nel caso delle pseudocisti, dall'eventuale presenza di pancreatite recidivante. Le restanti cisti vengono classificate in base al rischio evolutivo:

- forme a basso rischio, caratterizzate da una probabilità minima (di una coorte di più di 6000 pazienti, solo lo 0,6% ha sviluppato un cancro pancreatico) di neoplasia avanzata attuale e futura, rappresentate prevalentemente da piccole cisti mucinose (in particolare IPMN dei dotti secondari) (60);
- forme a rischio intermedio, secondo un studio retrospettivo condotto sull'arco di 5 anni, si associano a un potenziale di progressione nel tempo del 4,1% (61);
- forme ad alto rischio, nelle quali è elevata la probabilità di neoplasia avanzata già presente, stimata tra il 56% e l'89%. Le categorie a rischio intermedio ed elevato comprendono prevalentemente lesioni mucinose, mentre altre entità risultano meno frequenti (1).

A seconda delle caratteristiche delle cisti l'algoritmo decisionale sarà differente, basato sulle linee guida ad oggi disponibili: ACG, AGA, linee guida europee e linee guida di Kyoto (2,27,62,63). L'assenza di fattori di rischio a livello radiologico, clinico e laboratoristico (in particolare per quanto concerne il CA 19.9), consente di considerare un programma di sorveglianza, successivamente discusso in maniera più approfondita (vedi capitolo 1.7).

Le cisti a rischio intermedio, ovvero quelle con una o più worrisome features, sintomatologia quale perdita di peso o dolore addominale, rialzo oltre i valori soglia del CA 19-9 e/o un diabete di nuova insorgenza, necessitano invece di un approfondimento diagnostico, tipicamente mediante ecoendoscopia con eventuale fine needle aspiration (EUS-FNA), a consentire un migliore inquadramento diagnostico e dunque il successivo iter. Le cisti ad elevato rischio, comprendenti le

cisti con High Risk Stigmata dovranno essere valutate da un team multidisciplinare per pianificare, in pazienti candidabili, l'intervento chirurgico (1).

B Algorithm for the Management of Presumed Mucinous Cystic Lesions

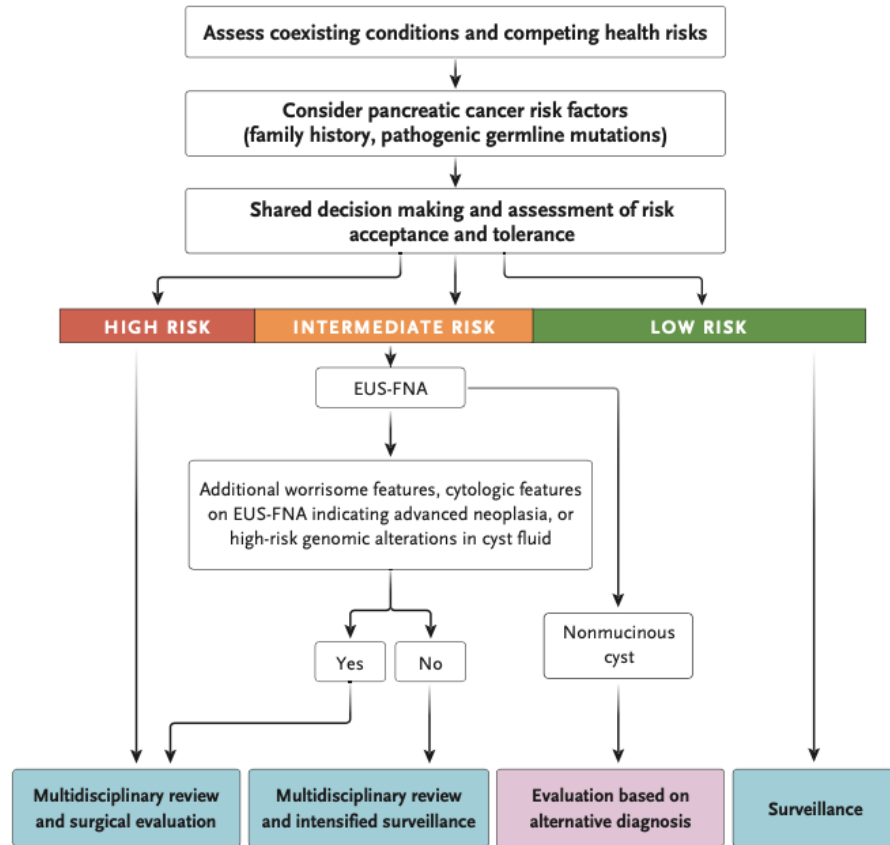


Figura 5: Algoritmo per la gestione dei pazienti con lesioni cistiche mucinose in base alla stratificazione del rischio. Gonda et al. *Pancreatic Cysts*. NEJM (2024).

1.6.5.1 Esame obiettivo

Come accennato in precedenza, la grande maggioranza dei pazienti con una IPMN è asintomatico, soprattutto quelli con piccole BD-IPMN e, in generale, l'esame obiettivo risulta poco contributivo (1). Mediante anamnesi si considera un eventuale calo ponderale, con l'ispezione bisogna tenere in considerazione la presenza di ittero e con l'esame obiettivo addominale si possono riscontrare segni di pancreatite acuta quale dolore irradiato posteriormente a barra, dolorabilità epigastrica alla palpazione profonda e distensione addominale con riduzione della peristalsi. Raramente si può riscontrare una massa palpabile in caso di neoplasie di grandi dimensioni (2,64).

1.6.5.2 Esami ematochimici

Gli esami ematochimici da considerare nel paziente con diagnosi di IPMN comprendono l'emocromo e la valutazione dei livelli sierici di transaminasi (AST e ALT), enzimi biliari (bilirubina, ALP, gGT) ed enzimi pancreatici (amilasi e lipasi). Il dosaggio dell'antigene carcinoembrionario (CEA), del CA 19-9 e dell'emoglobina glicata (HbA1c) completano il panel di accertamenti ematochimici necessari, consentendo di identificare le relative worrisome features (27).

1.6.5.3 Imaging (RM, CWRM, TC)

In linea generale la risonanza magnetica rappresenta la metodica di prima scelta nello studio delle neoplasie cistiche pancreatiche. L'accuratezza diagnostica nell'identificazione del tipo di cisti pancreatiche mediante RM con mdc o colangiogrammi RM (CWRM) è variabile e riportata in letteratura tra il 40% e il 95% (63). La CWRM rappresenta una metodica diagnostica non invasiva ampiamente utilizzata nella valutazione delle patologie biliari e pancreatiche. Il principio su cui si basa è lo sfruttamento dei lunghi tempi di rilassamento dei fluidi a lento movimento che consente, nelle sequenze pesate in T2, una chiara visualizzazione del sistema duttale pancreatico e biliare (65). La somministrazione del mdc in corso di risonanza consente inoltre di osservare l'eventuale comunicazione tra il dotto pancreatico principale e la cisti, la morfologia interna valutando la presenza di setti, il contenuto cistico, l'ispessimento di parete e la determinazione di noduli murali captanti contrasto (2).

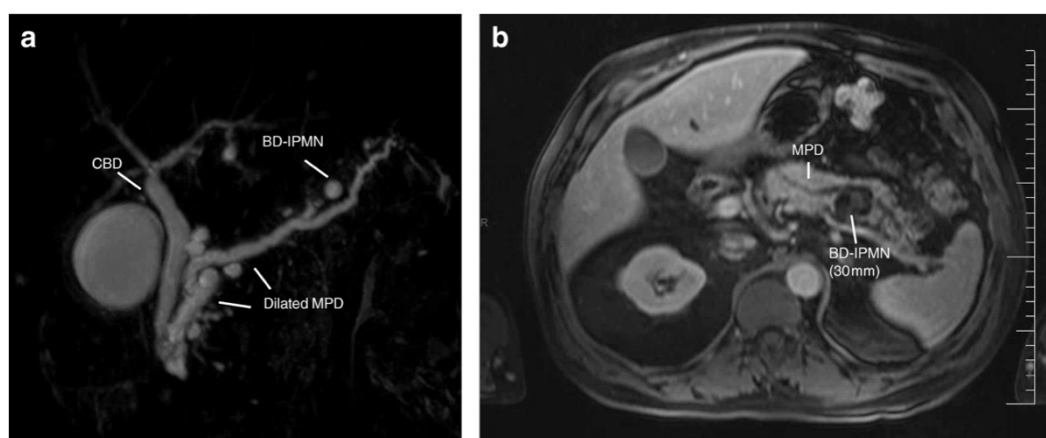


Figura 6: a) Immagine sequenza colangiografiche della RM e b) Immagine sequenza con mdc della RM. Chey. *Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Controversies in Guidelines and Futures Perspectives*. Current Treatment Options in Gastroenterology (2014).

Per quanto riguarda l'uso della TC, la sensibilità si attesta tra il 40% e l'81%. La RM presenta una sensibilità superiore rispetto alla TC nell'identificazione della comunicazione tra la neoplasia cistica pancreatica e il sistema duttale, nonché nella rilevazione di noduli murali e setti interni. Inoltre, consente una valutazione accurata della multifocalità, permettendo di distinguere lesioni singole da multiple, dato particolarmente utile nella diagnosi di IPMN dei dotti secondari a distribuzione multifocale (63).

Considerata la necessità, in molti pazienti, di un follow-up radiologico prolungato, l'impiego della RM risulta preferibile anche per l'assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti, a differenza della TC, il cui utilizzo ripetuto è stato associato ad un aumento del rischio di neoplasie (63).

La TC, tuttavia, ha un ruolo specifico nella stadiazione della malattia e non rappresenta generalmente l'indagine di prima scelta, salvo in particolari condizioni quali:

- Valutazione di calcificazioni parenchimali, murali o centrali, soprattutto per la diagnosi differenziale con pseudocisti in corso di pancreatite cronica (63);
- Sospetto di lesione maligna o di carcinoma pancreatico associato, quando è necessaria la definizione dell'interessamento vascolare o la stadiazione della malattia oncologicamente degenerata (63).

I pazienti non candidabili ad un trattamento chirurgico non dovrebbero essere sottoposti ad ulteriori approfondimenti diagnostici per cisti pancreatiche incidentali, indipendentemente dalle dimensioni della lesione. Analogamente, le cisti asintomatiche identificate con caratteristiche compatibili con pseudocisti sulla base dell'imaging iniziale e del quadro clinico, oppure quelle a bassissimo potenziale di trasformazione maligna, come i cistoadenomi sierosi, non richiedono trattamento né ulteriori indagini di follow-up (2).

1.6.5.4 Ecoendoscopia (EUS ± FNA)

L'ecoendoscopia (EUS) è indicata nei casi in cui, durante la valutazione iniziale o nel follow-up di una IPMN, vengano rilevati elementi clinici, laboratoristici o radiologici sospetti, quali le worrisome features (63) oppure nella diagnostica differenziale delle formazioni cistiche di natura non ancora definita (2). Rispetto alla risonanza magnetica, le metodiche endoscopiche mostrano una maggiore

accuratezza nell'identificazione della comunicazione con il sistema duttale e una superiore sensibilità nella rilevazione di piccoli noduli murali; consentono inoltre il riconoscimento della tipica papilla a “bocca di pesce” delle MD-IPMN (1).

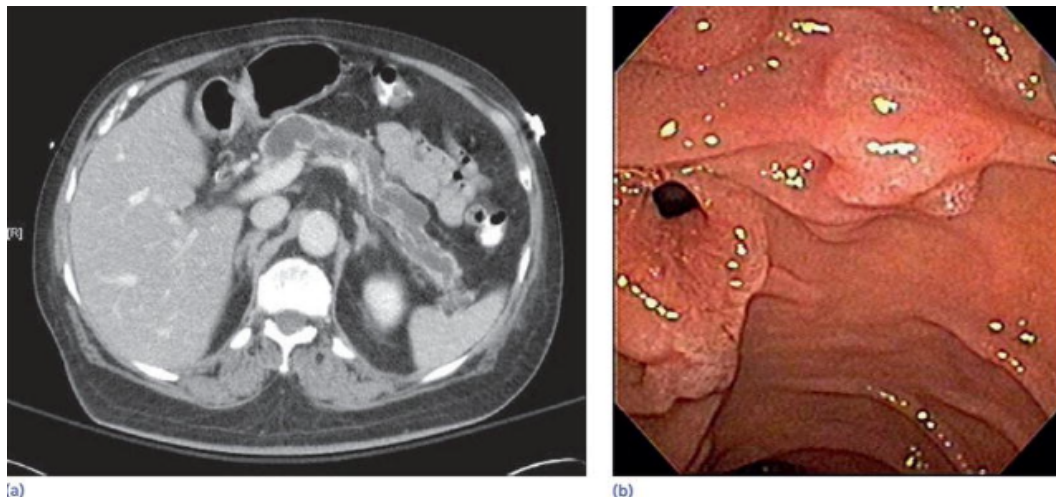


Figura 7: a) TC in cui si osserva una dilatazione del Wirsung associata ad un atrofia del pancreas suggestiva di MD-IPMN. b) Immagine endoscopica di “papilla a bocca di pesce”, patognomica di MD-IPMN. Wang et al. *Yamanada's Textbook of Gastroenterology* (2022).

L'ecoendoscopia con mezzo di contrasto (CH-EUS) rappresenta un utile approfondimento nella valutazione dei noduli murali, consentendo un'analisi della vascolarizzazione delle componenti cistiche e dei setti. L'aumento della captazione del mezzo di contrasto a carico dei noduli murali, masse solide o setti, è suggestivo di un possibile processo di trasformazione maligna.

In caso gli elementi di sospetto siano confermati in corso di esame EUS l'esecuzione di un agoaspirato ecoendoguidato (EUS-FNA) mirato alla lesione può consentirne un ulteriore approfondimento diagnostico (63). In presenza di una componente solida, questa rappresenta il target preferenziale al fine di identificare eventuali alterazioni citologiche associabili alla degenerazione in senso oncologico, oppure, nel migliore dei casi, è possibile eseguire un prelievo biptico (FNB) (1). Non è indicato ricorrere a tale procedura quando la diagnosi è già chiaramente definita mediante indagini radiologiche oppure in presenza di un'indicazione chirurgica già consolidata, in considerazione dell'assente beneficio per il paziente (63).

Dal punto di vista clinico-endoscopico, la presenza di una papilla dilatata con fuoriuscita di mucina è risultata significativamente più frequente nei pazienti con IPMN associata a pancreatite acuta rispetto a quelli senza tale complicanza (52).

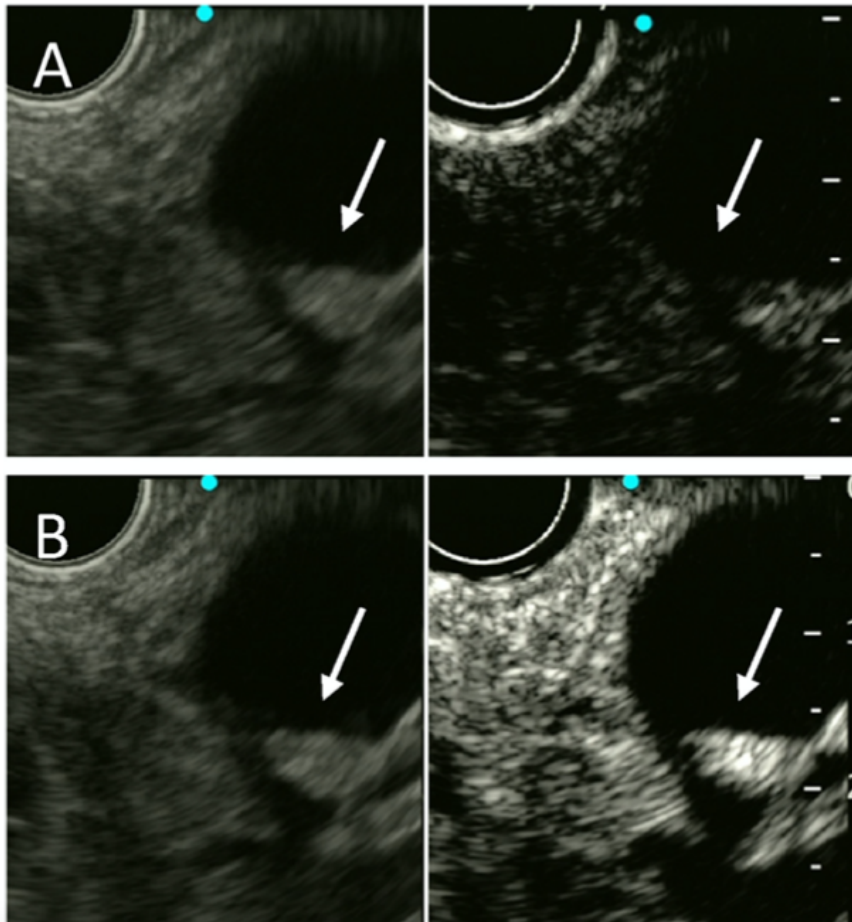


Figura 8: nodulo murale visualizzabile tramite EUS. a) senza mezzo di contrasto e b) con mezzo di contrasto. Ohtsuka et al. *International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Pancreatology (2024).

1.6.5.5 Analisi del liquido cistico e diagnosi differenziale

In assenza di lesioni solide, il prelievo con FNA può comprendere il solo liquido cistico. L'analisi del liquido cistico mediante EUS-FNA, comprendente la valutazione del CEA, delle amilasi e del glucosio, l'esame citologico e lo studio delle mutazioni genetiche (in particolare *KRAS* e *GNAS*), può contribuire alla differenziazione delle cisti mucinose (IPMN, MCN e altre lesioni precursori di neoplasia avanzata) rispetto ad altre neoplasie cistiche pancreatiche, nonché alla differenziazione tra displasia di alto e basso grado. Le mutazioni di *KRAS* e/o *GNAS* mostrano un'elevata accuratezza diagnostica per l'identificazione delle cisti mucinose, con sensibilità e specificità rispettivamente pari a circa 79% e 98%, mentre il CEA (con cutoff fissato a 192 ng/mL (27)) del 58% e 87% e il glucosio intracistico (<50 mg/dL (27)) circa 93% e 89%. Tuttavia, il CEA non consente di distinguere tra IPMN e MCN e non correla con il grado di displasia, risultando inoltre talora falsamente negativo (27). L'analisi di geni

come *TP53*, *CDKN2A*, *PIK3CA* e *SMAD4* può essere utile nell'identificazione di forme con displasia di alto grado, pur con bassa sensibilità ma elevata specificità (27,63). La mutazione del gene *VHL* si associa, con una specificità prossima al 100% alla diagnosi di cistoadenoma sieroso. Conseguentemente, in presenza di mutazioni in *KRAS* o *GNAS* associate all'assenza di mutazione di *VHL*, si ha una specificità del 97% per cisti mucinose (1).

1.6.6 Ruolo dei marcatori tumorali CA 19-19 e CEA

Il CA 19-9 è una glicoproteina prodotta fisiologicamente dalle cellule pancreatiche dei dotti pancreatici e biliari, nonché da diversi epiteli, tra cui quello gastrico, colico, endometriale e salivare. In condizioni normali è presente nel siero a basse concentrazioni (66). Può essere elevato in numerose patologie maligne ma anche benigne. Per quanto riguarda il tumore pancreatico la sensibilità del CA 19-9 si attesta tra il 72 e l'80%, mentre la specificità dello stesso marcatore è leggermente più elevata con valori compresi tra l'80 e l'86% (67,68). I livelli sierici di CA 19-9 risultano significativamente influenzati dalla bilirubinemia. Incrementi di tale marcatore possono essere osservati in diverse condizioni non maligne associate ad ittero dovuto ad ostruzione biliare, pancreatite (69), malattie epatiche, polmonari, ginecologiche ed endocrine (70). Le possibili cause maligne che determinano un'elevazione del CA 19-9, alternative al tumore del pancreas, sono i tumori del tratto gastrointestinale superiore, colangiocarcinoma, tumore ovarico e coloretale (71). Oltre alle varie patologie a cui può essere associato un suo aumento, il CA 19-9 può associarsi a falsi negativi in soggetti con genotipo Lewis (a-b-), in quanto il marcatore non viene prodotto in associazione a questo genotipo (66). Un aumento del CA 19-9, in particolare oltre i 100 U/ml, è stato associato a un rischio più elevato di IC nelle IPMN. Pur con i noti limiti del marcatore, tale parametro rappresenta un utile elemento nel follow-up delle cisti pancreatiche e contribuisce alla stratificazione del rischio e alla valutazione dell'indicazione chirurgica (72). Per quanto riguarda il CEA, seppur venga spesso incluso tra gli esami ematochimici, secondo le linee guida europee, non vi è ancora evidenza che questo abbia un ruolo nella valutazione delle cisti pancreatiche (63). Tuttavia, è un marker importante nella valutazione del liquido intracistico, ottenuto mediante aspirazione con ago sottile guidata da ecoendoscopia (EUS-FNA). La principale utilità consiste nella

differenziazione tra cisti mucinose e non-mucinose. Valori superiori a 192 ng/ml suggeriscono con buona sensibilità la presenza di una lesione cistica mucinosa (73).

In conclusione, la presenza di HRS nelle IPMN suggerisce una probabilità di essere di fronte ad una cisti con HGD o IC molto elevata. Le worrisome features hanno un comportamento cumulativo, con rischio di malignità attorno al 22% in caso una singola WF e con un incremento progressivo all'aumentare del numero di esse (59). In particolare, la presenza di tre o più WF determina un rischio di malignità paragonabile a quello che si ha in presenza di una high risk stigmata mentre una loro assenza è generalmente indicativa di una lesione con basso potenziale di malignità (1,59).

1.7 Iter diagnostico-terapeutico

1.7.1 Sorveglianza in pazienti non resecati

La progressione delle BD-IPMN verso displasia di alto grado o carcinoma invasivo mostra un incremento cumulativo nel tempo, con un rischio stimato che varia dallo 0,94–3,3% a 5 anni, al 2,3–6,6% a 10 anni, fino al 7,6–15% a 15 anni (27). Tale evoluzione è più frequente nelle lesioni caratterizzate da maggiori dimensioni o da una più marcata dilatazione del dotto pancreatico principale al momento della diagnosi iniziale (27). Dati aggregati esaminati nelle linee guida di Kyoto 2024 (27), indicano che il tasso di progressione varia in relazione alle dimensioni iniziali della cisti: nelle lesioni inferiori a 10 mm la progressione verso Worrisome Features si osserva nel 4,8% dei casi a circa 54 mesi; nelle cisti tra 10 e 20 mm nel 10% a 55 mesi; mentre nelle lesioni tra 20 e 30 mm la progressione raggiunge il 48,8% a una mediana di 23 mesi (27).

Sulla base di tali evidenze, le attuali linee guida di Kyoto 2024, propongono un protocollo di sorveglianza stratificato per dimensione:

- Follow-up ogni 6 mesi inizialmente e successivamente ogni 18 mesi nelle BD-IPMN < 20 mm se stabili;
- Controllo semestrale ripetuto due volte e poi annuale per lesioni tra 20 e 30 mm;
- Monitoraggio semestrale per le cisti ≥ 30 mm (27).

1.7.2 Evoluzione delle BD-IPMN durante sorveglianza

Gli studi disponibili in letteratura che hanno valutato il comportamento delle BD-IPMN in corso di sorveglianza mostrano caratteristiche eterogenee per disegno, popolazione e protocolli di follow-up (28). In particolare, si è tenuta in considerazione una review sistematica comprendente 24 studi, in maggioranza retrospettivi e in minoranza prospettici, con pazienti con età mediana intorno ai 66 anni e dimensioni cistiche medie alla diagnosi di circa 18 mm. Nel complesso, circa il 20% dei pazienti ha mostrato progressione della lesione durante il follow-up, mentre l'incidenza cumulativa di trasformazione maligna si attestava intorno al 3,5%. La progressione verso carcinoma nelle BD-IPMN durante sorveglianza è risultata pari a circa il 2,7%. Una quota di pazienti (circa il 12%) è stata successivamente sottoposta a intervento chirurgico, e tra questi circa un terzo presentava malignità all'esame istologico definitivo (28).

I dati di questa review confermano quindi che la maggior parte delle BD-IPMN sospette seguite in sorveglianza non evolve in senso maligno. Tuttavia, quando si rende necessario il trattamento chirurgico, la presenza preoperatoria di noduli murali con captazione del mezzo di contrasto è fortemente associata a riscontro di neoplasia. Nel complesso, una quota significativa del carico di malignità deriva però dalla concomitanza di carcinoma pancreatico duttale, il quale è un tumore che non deriva dalle IPMN e la cui predizione rimane ancora non completamente definita (28).

In un altro studio di coorte internazionale su larga scala si evince che, nel corso della sorveglianza delle IPMN, una quota significativa di pazienti inizialmente privi di worrisome features sviluppa nuove caratteristiche sospette nel tempo, includendo incremento dimensionale della cisti (>30 mm), ispessimento della parete, dilatazione del dotto pancreatico principale e comparsa di noduli murali. La presenza di WF alla diagnosi iniziale si associa inoltre a un rischio sensibilmente più elevato di trasformazione maligna rispetto ai casi inizialmente privi di tali reperti (26,8% vs 2,1%) (74).

L'analisi stratificata per dimensione iniziale della cisti evidenzia un comportamento biologico eterogeneo: le lesioni sub-centimetriche mostrano una crescita minima e un rischio di trasformazione molto basso (circa 1,3%), mentre cisti di dimensioni comprese tra 10 e 20 mm presentano un rischio lievemente superiore (circa 3,1%) (74). Al contrario, le lesioni di dimensioni ≥ 20 mm mostrano un incremento

significativo della progressione verso WF e HRS, con un aumento progressivo del rischio di trasformazione maligna, che raggiunge circa il 28% nelle cisti ≥ 30 mm (74). Anche la tempistica di progressione varia in base alla dimensione iniziale, risultando più rapida nelle lesioni di maggiori dimensioni (74).

1.7.3 Progressione di malattia e indicazione chirurgica durante sorveglianza

Oltre alle linee guida di Kyoto 2024, la American Gastroenterological Association (AGA) (4) propone dei criteri ulteriori, sia per quanto concerne la frequenza del follow-up sia in che condizioni interromperlo per evitare una progressione a IPMN maligna:

- Le cisti pancreatiche caratterizzate dalla presenza di almeno due tra le seguenti caratteristiche ad alto rischio: dimensione maggiore ai 30 mm, una dilatazione del dotto di Wirsung o una componente solida, devono essere indagate mediante EUS-FNA. Ciò deriva da dati provenienti da studi che stimano un rischio di malignità circa 3 volte superiore in caso di cisti ≥ 30 mm e un rischio 8 volte superiore in caso di componente solida;
- In pazienti che hanno svolto l'EUS-FNA senza riscontro di sospetto di malignità, è raccomandata una risonanza magnetica dopo 1 anno e successivamente ogni 2 anni per assicurarsi che non si sviluppino nuove caratteristiche di malignità;
- Se un paziente presenta una componente solida e un dotto pancreatico principale dilatato e/o caratteristiche di sospetto di malignità all'EUS-FNA, è raccomandato l'intervento chirurgico per ridurre la mortalità carcinoma-correlata (4).

1.7.4 Limiti della strategia “watch and wait”

Nel complesso, i dati derivanti da uno studio retrospettivo monocentrico dell'università di Heidelberg (49) evidenziano i limiti della strategia watch and wait nelle IPMN, mostrando come una quota significativa di pazienti presenti già carcinoma invasivo al momento della resezione e come i criteri radiologici attuali non siano sufficientemente sensibili per intercettare precocemente la progressione di malattia. In questo contesto, emerge che una gestione esclusivamente conservativa non può essere applicata in modo indiscriminato, poiché comporta il rischio di diagnosi tardiva in un numero non trascurabile di casi. Tuttavia, il bilancio

tra rischio di progressione e rischio di sovratrattamento impone un approccio individualizzato, soprattutto nelle forme a maggior rischio come MT-IPMN e MD-IPMN, nelle quali la resezione tempestiva deve essere attentamente considerata (49).

1.7.5 Criteri per la sospensione della sorveglianza

Uno studio multicentrico internazionale ha identificato un sottogruppo di pazienti con BD-IPMN prive di WF e HRS alla diagnosi (75) che, in assenza di progressione nei primi cinque anni di sorveglianza, vengono definite *trivial BD-IPMN*. Nei soggetti di età superiore ai 75 anni, la persistenza di tale stabilità per almeno cinque anni rende ragionevole l'interruzione del programma di sorveglianza, in considerazione alla verosimile natura indolente della lesione cistica (75).

Tuttavia, anche nei pazienti con decorso inizialmente stabile, una quota non trascurabile sviluppa nel tempo nuove caratteristiche sospette: dopo i primi cinque anni di sorveglianza, circa il 14,5% presenta nuove WF e circa il 2% sviluppa HRS (75).

Tra i fattori associati a una maggiore probabilità di evoluzione clinicamente rilevante delle IPMN sono stati identificati il sesso maschile, l'abitudine tabagica e la presenza di dolore addominale. In particolare, il fumo di sigaretta rappresenta non solo un fattore di rischio per lo sviluppo di una IPMN, ma anche un elemento associato alla comparsa di WF e HRS nelle lesioni inizialmente a basso rischio, così come di cancro del pancreas in generale. Anche l'età rappresenta un fattore di rischio per mortalità non trascurabile nei pazienti sottoposti a sorveglianza per IPMN (76).

Nel medesimo studio internazionale multicentrico, i pazienti sottoposti a resezione chirurgica per interruzione del follow-up a causa dello sviluppo di una HRS, circa il 27%, presenta displasia di alto grado o carcinoma invasivo all'esame istologico definitivo, suggerendo che la progressione può avvenire anche dopo lunghi periodi di sorveglianza. Lo stesso studio evidenzia inoltre che la comparsa di WF o HRS durante il follow-up è significativamente associata allo sviluppo di carcinoma pancreatico. La stratificazione per dimensione cistica conferma il ruolo cruciale delle lesioni di piccole dimensioni: le cisti che rimangono inferiori a 15 mm dopo cinque anni presentano uno Standardized Incidence Ratio (SIR) pari a 0,93 (definito come il rapporto tra i casi osservati e quelli attesi nella popolazione generale)

suggerendo un rischio di trasformazione neoplastica sovrapponibile a quello della popolazione generale. Il rischio aumenta invece progressivamente con l'incremento delle dimensioni alla diagnosi (75).

Nel complesso, i dati suggeriscono che la stabilità della lesione per almeno cinque anni, insieme alle dimensioni cistiche finali e all'età del paziente, siano elementi chiave per identificare un sottogruppo di pazienti selezionati in cui il rischio di progressione risulti irrilevante, tanto da essere sovrapponibile a quello della popolazione generale e dunque consentire la sospensione della sorveglianza (75).

Evidenze recenti presenti nelle linee guida di Kyoto 2024, suggeriscono che la sospensione del follow-up possa essere presa in considerazione in sottogruppi selezionati di pazienti, quali quelli con cisti < 20 mm rimaste invariate per almeno 5 anni, soggetti di età ≥ 75 anni con lesioni < 3 cm stabili, oppure pazienti > 65 anni con cisti di dimensioni inferiori a 1,5 cm (27).

In generale, i candidati più appropriati all'interruzione della sorveglianza sono rappresentati da pazienti con cisti di piccole dimensioni (< 2 cm), prive di worrisome features o high risk stigmata e senza variazioni nel corso di almeno cinque anni di follow-up. La sospensione del monitoraggio dovrebbe inoltre essere considerata nei pazienti non candidabili a trattamento chirurgico o con aspettativa di vita limitata, anche alla luce dell'impatto cumulativo che programmi di sorveglianza prolungati comportano in termini di utilizzo delle risorse sanitarie (27).

1.8 Chirurgia nelle IPMN

1.8.1 Indicazioni chirurgiche assolute e relative secondo le linee guida

Le indicazioni assolute alla terapia chirurgica sono la presenza di citologia sospetta o positiva di HGD o IC (aggiunta nelle linee guida di Kyoto 2024), l'ittero, la presenza di un nodulo con aumento della captazione del mezzo di contrasto maggiore o uguale a 5 mm o una massa solida e, infine, una dilatazione del dotto di Wirsung ≥ 10 mm. I criteri relativi, invece, comprendono un incremento dimensionale della lesione superiore ai 2,5 mm/anno (nella versione precedente delle linee guida europee il valore era di 5 mm/anno), dotto di Wirsung di ampiezza compresa tra 5 e 9,9 mm, aumento del CA 19-9 oltre il range di normalità (>37 U/ml) in assenza di ittero, diametro della cisti maggiore o uguale a 40 mm, noduli murali captanti contrasto < 5 mm e sintomi quali la pancreatite acuta o il diabete

mellito di nuovo riscontro (27,63). Perciò per le IPMN con WF in assenza di HRS può risultare molto utile, per stratificare il rischio di HGD/IC, l'esecuzione di una EUS-FNA con analisi del liquido cistico. Infatti, la presenza di reperti citologici suggestivi di neoplasia avanzata o di alterazioni genomiche ad alto rischio nel liquido cistico, oltre che la presenza di multiple o ulteriori WF orientano verso un'indicazione alla resezione chirurgica. L'assenza di questi reperti giustifica una sorveglianza intensiva (1).

Table 3 Absolute and relative indications for surgery in IPMN	
Absolute indications	Relative indications
Positive cytology for malignancy/HGD	Grow-rate ≥ 5 mm/year
Solid mass	Increased levels of serum CA 19.9 (>37 U/mL)*
Jaundice (tumour related)	MPD dilatation between 5 and 9.9 mm
Enhancing mural nodule (≥ 5 mm)	Cyst diameter ≥ 40 mm
MPD dilatation ≥ 10 mm	New onset of diabetes mellitus
	Acute pancreatitis (caused by IPMN)
	Enhancing mural nodule (<5 mm)

*In the absence of jaundice.
HGD, high-grade dysplasia; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; MPD, main pancreatic duct.

Tabella I: tabella riassuntiva per le indicazioni chirurgiche assolute e relative nelle IPMN. European Study Group on Cystic Tumor of the Pancreas. *European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms* (2018)

1.8.2 Tecnica chirurgia a seconda del tipo di IPMN

Nelle IPMN dei dotti secondari, la resezione è generalmente ottenibile mediante pancreasectomia parziale senza linfadenectomia. In sospetto di carcinoma invasivo, è indicato un intervento radicale, ovvero associato a linfadenectomia. Al contrario, nei casi in cui il rischio di invasività appaia basso sulla base dei dati preoperatori e dei riscontri intraoperatori, può essere considerato un approccio chirurgico più conservativo, come la pancreasectomia distale con preservazione della milza o la pancreasectomia centrale, evitando la dissezione linfonodale. Il tipo di intervento chirurgico dipende chiaramente dalla localizzazione della IPMN (27).

L'esame istologico intraoperatorio su sezione congelata è raccomandato al fine di escludere un eventuale coinvolgimento del margine di resezione da parte di cellule neoplastiche a livello del dotto di Wirsung, anche nei casi in cui la resezione macroscopica appaia completa (27).

Nelle forme multifocali di BD-IPMN ogni lesione cistica deve essere valutata singolarmente in relazione alla presenza di elementi suggestivi di malignità. Le cisti prive di caratteristiche cliniche o radiologiche sospette possono essere gestite in maniera conservativa mediante sorveglianza (63).

Nei pazienti con IPMN del dotto principale candidabili per condizioni generali a intervento chirurgico, è generalmente indicata la resezione chirurgica. Analogamente, le forme miste (MT-IPMN), richiedono un approccio chirurgico in soggetti fit, ovvero in pazienti con caratteristiche cliniche, funzionali e di laboratorio tali da garantire la tolleranza ad un intervento chirurgico maggiore (63). Nei casi in cui ci sia interessamento del dotto pancreatico principale, in letteratura, sono descritte differenti strategie terapeutiche. Le linee guida europee (63) sottolineano che alcuni autori propongono la pancreasectomia totale nei casi di coinvolgimento radiologico diffuso dell'intero dotto pancreatico principale, in considerazione dell'elevata incidenza di displasia di alto grado e carcinoma. Altri, invece, riservano tale approccio esclusivamente ai pazienti con anamnesi familiare positiva per carcinoma pancreatico, suggerendo invece una resezione parziale seguita da stretto follow-up, con eventuale estensione a pancreasectomia totale in caso di progressione o sospetta recidiva (63).

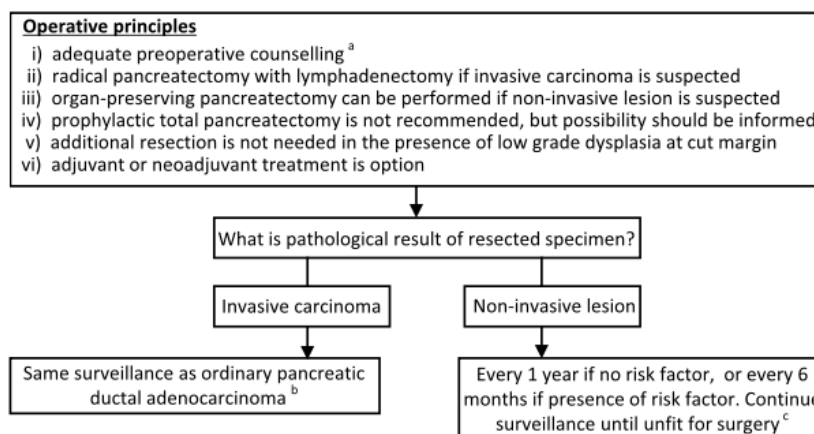


Figura 9: Principi operativi e sorveglianza post-operatoria delle IPMN. Ohtsuka et al. *International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Pancreatology (2024).

Nel corso dell'intervento per IPMN del dotto principale o di tipo misto, la scelta tra chirurgia radicale con linfadenectomia e pancreasectomia organ-preserving segue gli stessi criteri adottati per le BD-IPMN, basandosi principalmente sul grado di sospetto di carcinoma invasivo (27).

1.8.3 Controindicazioni all'intervento chirurgico

Esistono condizioni cliniche che possono controindicare l'intervento chirurgico delle IPMN. Ad esempio, pazienti con elevato rischio preoperatorio, importanti comorbidità o ridotta aspettativa di vita. Perciò, l'indicazione chirurgica deve sempre derivare da una scrupolosa valutazione del rischio/beneficio. Un metodo che Sahara et al. (77) hanno adottato per identificare i pazienti non candidabili a chirurgia è il Charlson Age-Comorbidity Index (CACI), il quale valuta 22 condizioni cliniche, a ciascuna delle quali viene attribuito un punteggio numerico da 1 a 6. La somma totale consente di stimare il rischio di mortalità. Lo studio ha mostrato che pazienti con un $CACI \geq 7$ presentano una probabilità di morte non IPMN-correlata entro 3 anni alla diagnosi superiore di 11 volte rispetto a pazienti con un $CACI \leq 7$. Perciò pazienti con multiple comorbidità e aspettative di vita limitate determinate da condizioni extra-pancreatiche presentano un rischio maggiore dato dalla chirurgia stessa rispetto alla progressione maligna della IPMN (2). Nel processo decisionale deve sempre essere tenuta in considerazione la volontà del paziente, il quale può decidere di sottoporsi all'intervento chirurgico oppure seguire il programma di sorveglianza attiva (1).

1.8.4 Rischi della chirurgia pancreatica

La resezione delle lesioni cistiche pancreatiche comporta un rischio importante di morbidità e, seppur in misura minore, anche di mortalità (4). In uno studio italiano (78) con una coorte di oltre 500 pazienti sottoposti a resezione pancreatica comprendente gli interventi di duodenocefalopancreasectomia (DCP), pancreatectomia distale (PD) e pancreatectomia totale (PT), circa il 19% ha sviluppato complicanze maggiori, valutate con uno score nella classificazione di Clavien-Dindo ≥ 3 (78,79). Ciò permette di evidenziare l'impatto clinico rilevante di tali procedure. Nello stesso studio italiano basato sulle variabili preoperatorie di pazienti con IPMN resecata (78), si è cercato di identificare i fattori predittivi di morbidità postoperatoria, individuando specifici sottogruppi di pazienti a maggiore rischio in relazione al tipo di intervento e alle caratteristiche cliniche. In particolare, la presenza di diabete preoperatorio nei pazienti sottoposti a pancreatectomia distale, così come età e indice di massa corporea (BMI) nei pazienti sottoposti a DCP o PT, risultano associati a una maggiore probabilità di complicanze maggiori. Complessivamente, variabili quali diabete, età e dimensioni della lesione

contribuiscono anche a stratificare il rischio di insorgenza o peggioramento del diabete nel postoperatorio (78).

Le complicanze della chirurgia pancreatica più frequenti sono:

1. Fistola pancreatica (POPF). È definita come una comunicazione anomala tra l'epitelio duttale pancreatico, contenente un fluido ricco di enzimi pancreatici, e un'altra superficie epiteliale. La POPF può derivare da una deiscenza dell'anastomosi pancreatico-digestiva oppure può originare dalla superficie pancreatica residua traumatizzata dopo l'intervento chirurgico. Secondo l'aggiornamento della classificazione ISGPF del 2016 (80), esistono tre gradi di severità della fistola pancreatica: la prima prende il nome di *biochemical leak*, descrivendo una condizione in cui non si hanno implicazioni cliniche ma non si è di fronte ad un decorso post-operatorio fisiologico, come ad esempio un aumento delle amilasi > 3 volte il limite superiore di normalità da liquido prelevato dal drenaggio addominale. La fistola di grado B è invece caratterizzata da una morbidità clinicamente significativa che condiziona il decorso post-operatorio, determinando generalmente un aumento del tempo di degenza ospedaliera. La gestione richiede un trattamento terapeutico attivo, che può includere terapie farmacologiche e procedure minimamente invasive, quali interventi percutanei, endoscopici o angiografici. Il grado C rappresenta la forma più severa, associata a un quadro sistemico grave con possibile insufficienza d'organo correlata alla fistola. In questi casi può rendersi necessario un intervento chirurgico e il decorso è spesso gravato da elevata morbidità, fino ad esiti fatali (80).
2. Emorragia post-pancreasectomia (PPH). La definizione della PPH dovrebbe tenere in conto tre parametri principali. Il primo parametro è il tempo di insorgenza, con emorragia detta precoce, se insorge entro 24 ore dall'intervento, e tardiva, se si manifesta oltre tale intervallo. Il secondo riguarda la sede dell'emorragia, distinguendo una forma intraluminale che origina ad esempio dalla superficie pancreatica, dalle anastomosi o dal tratto gastro-duodenale, e una forma extraluminale, che coinvolge strutture vascolari arteriose o venose, il campo operatorio o eventuali pseudoaneurismi. Il terzo parametro riguarda la gravità del sanguinamento e viene distinta in forme moderate e severe sulla base dell'entità della

perdita ematica e dell'impatto clinico. In sintesi, al fine di integrare i diversi fattori che influenzano l'emorragia post-pancreatectomia e di definirne una classificazione clinica, sono stati identificati tre gradi di PPH (A, B e C). Tale classificazione si basa sulla combinazione dei parametri citati in precedenza, tenendo conto del rischio complessivo e dell'impatto clinico dell'evento emorragico (81).

3. Delayed gastric emptying (DGE). Anch'esso viene classificato in tre gradi (A, B e C) in base all'impatto clinico e al decorso post-operatorio. Il grado A rappresenta la forma più lieve, caratterizzata da un ritardo transitorio nella ripresa dell'alimentazione orale, con eventuale necessità di sondino nasogastrico (SNG) nei primi giorni postoperatori (4-7 giorni) o suo reinserimento precoce (dopo il terzo giorno post-operatorio). In questi pazienti il vomito è raro, il supporto nutrizionale può non essere necessario e l'impatto sul decorso clinico è minimo, senza significativo prolungamento della degenza. Il grado B identifica una condizione intermedia, in cui il paziente presenta una più prolungata necessità di SNG (da 8 a 14 giorni) o una ridotta tolleranza all'alimentazione orale oltre la seconda settimana postoperatoria. In questi casi il vomito è più frequente, rendendo spesso necessario l'impiego di farmaci procinetici e un supporto nutrizionale. Tale condizione comporta un allungamento della degenza e una modifica del percorso clinico. Il grado C rappresenta la forma più severa, caratterizzata da persistente impossibilità alla ripresa dell'alimentazione orale oltre la terza settimana o dalla necessità prolungata di decompressione gastrica. Questa condizione è associata a un significativo impatto sistemico, richiede supporto nutrizionale prolungato e può essere correlata ad altre complicanze postoperatorie, come fistola pancreatica o raccolte intra-addominali, determinando un ritardo anche nell'eventuale avvio di terapie adiuvanti (82).
4. Pancreatite acuta post-pancreasectomia (PPA). Il primo elemento considerato nella PPA è un aumento dell'amilasi serica maggiore al limite superiore di norma per almeno 48 ore, definendo il quadro di iperamilasemia post-operatoria (POH). La progressione verso una pancreatite acuta postoperatoria di grado B viene identificata attraverso l'associazione della POH con reperti radiologici compatibili, quali aumento

volumetrico infiammatorio del parenchima pancreatico residuo, edema interstiziale, alterazioni infiammatorie dei tessuti peripancreatici, raccolte fluide o necrosi. A tali elementi si deve aggiungere una rilevanza clinica, evidenziata dalla necessità di modificare la gestione terapeutica, che può includere trattamento medico (ad esempio supporto nutrizionale o antibiotici) oppure interventi più invasivi come drenaggi guidati o procedure angiografiche. Il grado C, invece, rappresenta la forma più severa, associata ad insufficienza d'organo persistente per almeno 48 ore, possibile necessità di ricovero in terapia intensiva, reintervento chirurgico o esito fatale (83).

1.8.5 Benefici della chirurgia pancreatica

I benefici principali della resezione pancreatica per le IPMN includono la prevenzione della progressione a carcinoma invasivo con un radicale aumento della sopravvivenza a lungo termine e la possibilità di cura definitiva per le lesioni ad alto rischio (1).

1.9 Gestione post-chirurgica

1.9.1 Sorveglianza in pazienti resecati per IPMN

Per la maggior parte delle cisti a basso rischio è indicata una sorveglianza attiva, modulata in base al rischio iniziale della lesione. La sorveglianza si basa preferibilmente su CWRM oppure TC con mezzo di contrasto quando la RM non sia eseguibile. Nelle cisti di maggiori dimensioni o associate a worrisome features può essere utile associare o alternare ecoendoscopia ed RM. Il follow-up comprende inoltre il monitoraggio del CA 19-9 e dell'eventuale comparsa di diabete o rapido incremento dell'emoglobina glicata (1).

Oltre alla sorveglianza dei pazienti con IPMN non resecate, un aspetto altrettanto rilevante riguarda il follow-up dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Dopo resezione di IPMN con riscontro di carcinoma invasivo all'esame istologico definitivo, la recidiva a distanza con interessamento epatico, peritoneale, linfonodale o polmonare è un evento frequente e sovrapponibile a quanto osservato

nel carcinoma pancreatico duttale, con una sopravvivenza globale comparabile a parità di stadio (27).

Per quanto riguarda la possibile presenza di lesioni neoplastiche nel remnant pancreatico post-chirurgia è necessario considerare 3 possibili opzioni (27):

- a) comparsa de novo di IPMN o progressione di focolai multifocali di IPMN non resecati;
- b) reale recidiva di IPMN inizialmente resecato nel pancreas rimanente in caso di margini positivi;
- c) sviluppo di PDAC concomitante.

Nella pratica clinica, solamente (b) è una vera recidiva, mentre (a) e (c) sono lesioni multifocali indipendenti anche se spesso sono entità difficili da distinguere. Queste lesioni possono essere sia benigne che maligne e, in caso la lesione abbia delle caratteristiche che comportino un'indicazione chirurgica vengono definite come lesioni clinicamente significative nel pancreas residuo nelle linee guida di Kyoto 2024 (27). L'incidenza cumulativa a 5 anni delle lesioni pancreatiche di ogni tipo dopo pancreasectomia parziale per IPMN non invasivo si aggirano attorno al 19%, le lesioni clinicamente significative nel pancreas residuo si stima abbiano un'incidenza pari al 10%, con un incremento progressivo anche oltre tale periodo, mentre il rischio di lesioni invasive (cancro de novo) nel parenchima residuo si attesta mediamente intorno al 4% (27). I principali fattori di rischio includono la presenza di displasia di alto grado nel pezzo operatorio e una storia familiare di carcinoma pancreatico.

Di conseguenza, tutti i pazienti sottoposti a resezione di IPMN presentano un rischio persistente di sviluppo metacrono di nuove lesioni e richiedono un follow-up prolungato, da proseguire fino a quando non sussistano più le condizioni per un eventuale trattamento chirurgico (27). L'eccezione è rappresentata dai pazienti sottoposti a pancreasectomia totale per lesioni non invasive, nei quali la sorveglianza specifica può essere interrotta in assenza di eventi nei primi cinque anni (27). I principali segni radiologici suggestivi di lesioni nel pancreas residuo includono la comparsa di masse solide, la dilatazione del dotto pancreatico principale e la crescita delle cisti (27).

1.9.2 Terapia neoadiuvante

La scelta del trattamento dipende anche dalla resecabilità della lesione, definita in base al grado di coinvolgimento vascolare. La malattia è classificata come resecabile (assenza di contatto significativo con i principali vasi arteriosi e venosi), borderline resecabile (coinvolgimento vascolare parziale, che rende la resezione possibile ma a maggior rischio di margini positivi) o localmente avanzata (coinvolgimento vascolare esteso che ne preclude la resezione) (84).

In uno studio condotto dall'università del Colorado (85), di 500 pazienti, 413 presentavano un PDAC e 87 una IPMN. Tutti i pazienti sono andati incontro a resezione chirurgica ma solo una parte di essi ha ricevuto una chemioterapia neoadiuvante. I risultati dello studio riportano che, nelle IPMN resecabili, la terapia neoadiuvante non si associa ad un aumento della sopravvivenza globale (overall survival, OS), diversamente a quanto avviene per i PDAC in cui si nota un lieve aumento della stessa. Per quanto riguarda le IPMN borderline resecabili e localmente avanzate, la sopravvivenza dopo chemioterapia neoadiuvante risultava comparabile a quella dei pazienti con PDAC, indicando la necessità di ulteriore ricerca sugli outcome del trattamento. In sintesi, attualmente non esistono indicazioni consolidate per la chemioterapia neoadiuvante nelle IPMN, nemmeno nelle forme di malattia borderline resectable e locally advanced (85).

Un aspetto correlato riguarda le IPMN già degenerate in adenocarcinoma duttale (PDAC), il cui trattamento tende a sovrapporsi a quello del carcinoma pancreatico de novo, con regimi a base di FOLFIRINOX (oxaliplatino, leucovorin, irinotecan e 5-fluorouracile) o gemcitabina (86).

1.9.3 Terapia adiuvante

Secondo le linee guida europee del 2018 (63), l'utilizzo della chemioterapia adiuvante sistemica è raccomandata per le IPMN con IC con o senza positività linfonodale, in quanto queste IPMN hanno un comportamento biologico aggressivo. Nonostante non ci siano evidenze a supporto, sempre secondo le linee guida europee, la terapia adiuvante può essere proposta anche a pazienti con linfonodi negativi, come avviene nei casi di PDAC (63). Secondo le più recenti linee guida di Kyoto 2024 (27), la carenza di evidenze determina che non vi sia una

chiara raccomandazione alla chemioterapia adiuvante in pazienti con IPMN resecabile (27).

In uno studio retrospettivo su IPMN invasive (87) sono stati comparati pazienti trattati con la sola chirurgia con quelli in cui l'intervento chirurgico è stato seguito dalla chemioterapia adiuvante. Si è valutata la Disease Specific Survival (DSS) e si è concluso che la terapia adiuvante migliora la sopravvivenza solamente nelle IPMN invasive con positività linfonodale (78% vs 36%) o con IPMN degenerata a carcinoma tubulare (89% vs 53%) (87). In tutti gli altri casi la DSS era comparabile tra i due gruppi, con circa il 62% di sopravvivenza specifica da malattia nei pazienti trattati con chirurgia e terapia adiuvante e 69% dei pazienti trattati con il solo intervento chirurgico (87).

Nel carcinoma derivato da IPMN l'indicazione alla terapia adiuvante resta oggetto di dibattito, in assenza di linee guida dedicate, e nella pratica clinica viene impiegata prevalentemente con schemi a base di gemcitabina (88).

The primary imaging methods are MRI/MRCP and MDCT.
EUS can be used for further investigation to findings of HGD / IC^a.

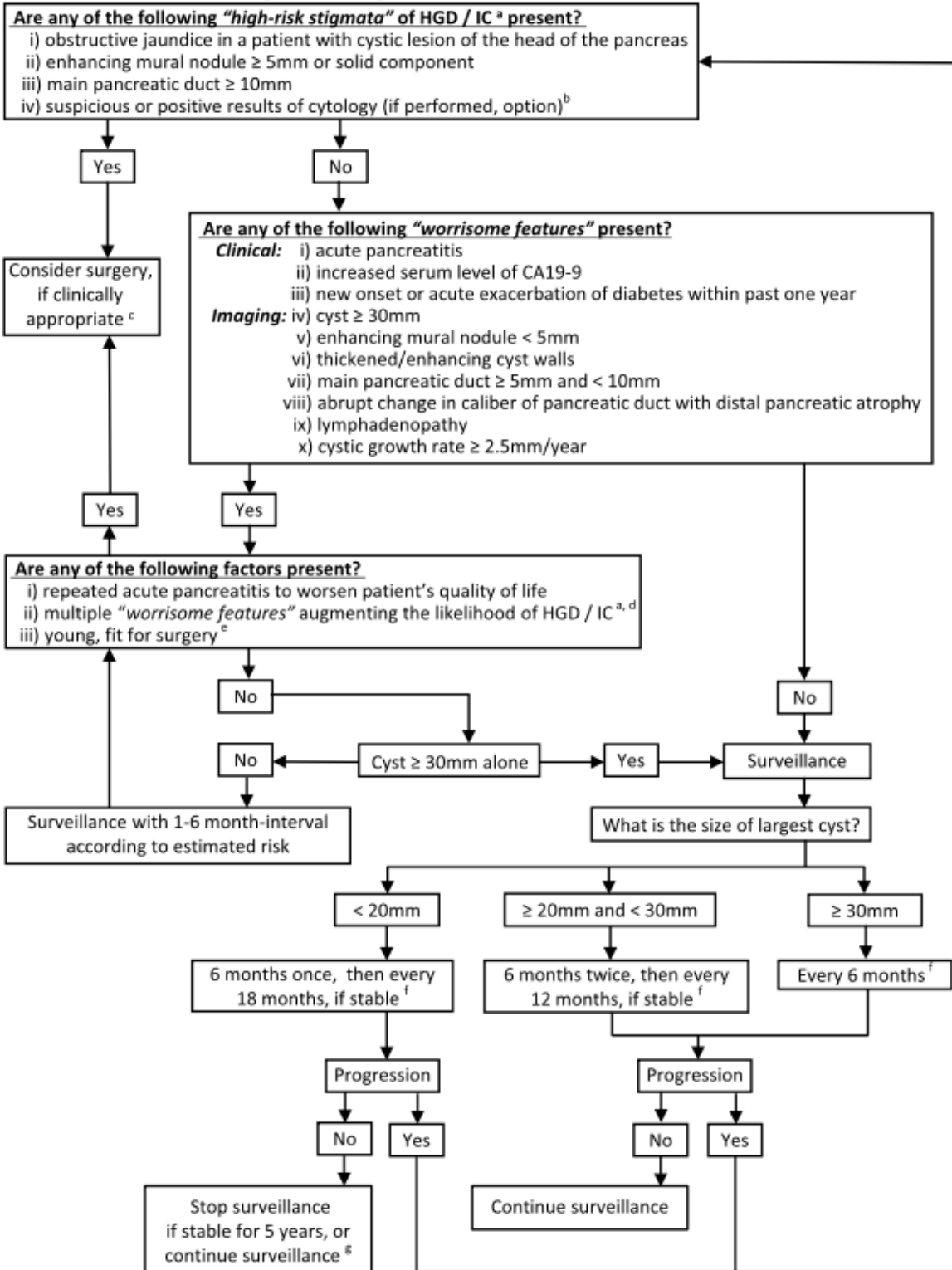


Figura 10: Algoritmo diagnostico-terapeutico delle BD-IPMN. Ohtsuka et al. *International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Pancreatology (2024)

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è esplorare la correlazione tra l'esposoma, il sottotipo istologico e la presenza e il grado di malignità nelle IPMN sottoposte a resezione chirurgica. Con il termine esposoma si intende l'insieme delle esposizioni cui l'individuo è sottoposto nel corso della vita, di natura ambientale, familiare, clinica e farmacologica, potenzialmente implicate nello sviluppo e nella progressione neoplastica.

In particolare, lo studio si è proposto di:

- valutare l'associazione tra le componenti dell'esposoma e la presenza di malignità, definita come displasia di alto grado o carcinoma invasivo all'esame istopatologico definitivo;
- analizzare la relazione tra le medesime esposizioni e il sottotipo istologico di IPMN;
- descrivere la distribuzione dei sottotipi istologici e dei gradi di malignità nella coorte dei pazienti resecati.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale, multicentrico e retrospettivo nell'ambito del registro ESPRESSO, previa approvazione del comitato etico competente. La presente analisi si basa sui risultati preliminari dello studio e ha coinvolto 11 centri di riferimento per la diagnosi e il trattamento delle neoplasie cistiche del pancreas.

3.2 Popolazione dello studio

Sono stati inizialmente arruolati 1600 pazienti con diagnosi di IPMN provenienti da 11 centri partecipanti. Di questi, 1241 non sono stati sottoposti a intervento chirurgico e sono stati pertanto esclusi dalla presente analisi, condotta sulla coorte dei pazienti resecati. I restanti 359 pazienti sottoposti a resezione chirurgica sono stati valutati per l'eleggibilità: 109 sono stati esclusi per dati incompleti, per resezione eseguita in presenza di adenocarcinoma duttale pancreatico concomitante o per la presenza di un'altra neoplasia cistica. La coorte finale è risultata pertanto costituita da 250 pazienti, provenienti da 10 centri.

I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

- pazienti sottoposti a resezione chirurgica con diagnosi istologica confermata di IPMN;
- disponibilità dei dati clinici, radiologici, chirurgici e istologici;
- consenso informato scritto.

I criteri di esclusione sono stati:

- età inferiore a 18 anni;
- documentazione radiologica, patologica o chirurgica incompleta;
- IPMN con adenocarcinoma duttale pancreatico concomitante;
- pregressa storia di neoplasia pancreatica.

3.3 Raccolta dei dati

I dati sono stati raccolti retrospettivamente mediante revisione delle cartelle cliniche e degli esami strumentali disponibili. Per ciascun paziente erano richieste almeno due valutazioni radiologiche seriali eseguite con la medesima metodica di imaging, così da consentire un'analisi affidabile dell'evoluzione della lesione nel tempo. Tutte le informazioni sono state inserite in un database REDCap dedicato. Coerentemente con l'obiettivo dello studio, le esposizioni considerate sono state raggruppate in fattori ambientali, familiari, clinici e farmacologici. Sono stati registrati i dati demografici e i principali fattori di rischio individuali:

- sesso, età, indice di massa corporea (BMI);
- abitudine tabagica e consumo di alcolici;
- familiarità per carcinoma pancreatico;
- comorbidità e relative terapie farmacologiche.

Sono stati inoltre raccolti i principali dati clinici associati alla malattia: episodi di pancreatite acuta, dolore addominale, ittero, insufficienza pancreatica esocrina, colangite e perdita di peso.

La caratterizzazione delle lesioni cistiche ha incluso i livelli sierici di CA 19-9 e CEA; dimensione, numero, localizzazione ed eventuale multifocalità delle cisti; nonché i principali reperti morfologici e radiologici, quali la presenza di setti, noduli murali, masse solide, ispessimento della parete cistica e linfadenopatie. Nei pazienti sottoposti a ecoendoscopia sono stati analizzati ulteriori parametri: le dimensioni della lesione all'esame, l'eventuale esecuzione di agoaspirato (FNA) o biopsia (FNB) e i valori intracistici di CA 19-9, CEA e glucosio.

3.4 Definizione degli outcome

L'esame istopatologico definitivo sul pezzo operatorio ha consentito di definire gli outcome dello studio: il grado di displasia, la presenza di carcinoma invasivo e il sottotipo istologico di IPMN (gastrico, intestinale, pancreatobiliare, oncocitico). Ai fini delle analisi, la malignità è stata definita come presenza di displasia di alto grado o di carcinoma invasivo. Le esposizioni ambientali, familiari, cliniche e farmacologiche sono state quindi correlate al grado di displasia, alla presenza di carcinoma invasivo e al sottotipo istologico.

3.5 Analisi statistica

Le variabili continue sono espresse come mediana e intervallo interquartile (IQR) e confrontate mediante il test di Mann–Whitney U o il test di Kruskal–Wallis, a seconda dei casi. Le variabili categoriche sono presentate come frequenze assolute e percentuali e confrontate utilizzando il test del chi-quadrato o il test esatto di Fisher, a seconda dei casi. Per ciascun test, un valore di p bilaterale $< 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Per i confronti multipli è stata applicata la correzione di Holm–Sidak.

Sono stati costruiti modelli di regressione logistica multivariata utilizzando la presenza di malignità (HGD o carcinoma invasivo) come variabile dipendente. Nella coorte complessiva, le variabili clinico-patologiche e di esposoma ritenute clinicamente rilevanti e associate a malignità con un valore di $p < 0,10$ all'analisi univariata sono state considerate per l'inclusione nel modello multivariato. Le variabili continue sono state incluse nei modelli come variabili continue.

Le analisi sono state condotte mediante analisi dei casi completi (*complete-case analysis*) per le variabili incluse in ciascun modello; non è stata effettuata alcuna imputazione dei dati mancanti e, di conseguenza, i denominatori possono variare tra le diverse variabili e i diversi modelli.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando i software IBM SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, versione 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) ed EZR (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University), un'interfaccia grafica per R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; versione 4.2.5).

4. RISULTATI

La coorte di studio comprendeva 250 pazienti, con un'età mediana di 67 anni; il 53,2% era di sesso maschile. All'esame istopatologico definitivo, 169 pazienti (67,6%) presentavano displasia di alto grado o carcinoma invasivo. La distribuzione dei sottotipi istologici di IPMN era la seguente:

- gastrico nel 50,0% dei casi;
- pancreatobiliare nel 22,0%;
- intestinale nel 20,4%;
- oncocitico nel 2,0%.

4.1 Predittori di malignità (HGD/IC)

All'analisi di regressione logistica, i fattori associati al rischio di malignità sono riportati nella Tabella II. L'associazione più forte è stata osservata per il sottotipo pancreatobiliare (OR 10,93; $p < 0,0001$), seguito dal sottotipo intestinale (OR 2,91; $p = 0,010$), dalla presenza di componente solida (OR 2,66; $p = 0,019$) e dalla dilatazione del dotto di Wirsung > 6 mm (OR 2,26; $p = 0,0078$). L'ipertensione arteriosa si è invece associata a una riduzione del rischio, configurandosi come unico fattore protettivo (OR 0,50; $p = 0,014$).

Non sono risultati significativamente associati alla malignità il BMI, la storia familiare di PDAC, la storia personale di pregressa neoplasia o di pancreatite, l'ipercolesterolemia, il diabete, le comorbidità, l'uso di statine o aspirina, il fumo, l'alcol, l'età e il sesso.

RISK FACTOR	ODDS RATIO	p-VALUE	← Protettivo rischio →
Sottotipo pancreatobiliare	OR 10.93	$p < 0.0001$	Rischio
Sottotipo intestinale	OR 2.91	$p = 0.010$	Rischio
Componente solida	OR 2.66	$p = 0.019$	Rischio
Dotto di Wirsung > 6 mm	OR 2.26	$p = 0.0078$	Rischio
Ipertensione arteriosa	OR 0.50	$p = 0.014$	Protettivo

Tabella II: Predittori di malignità

4.2 Esposoma e altri fattori associati ai sottotipi istologici

Le caratteristiche cliniche, dell'esposoma e della lesione cistica associate in modo indipendente a ciascun sottotipo istologico sono illustrate nella Figura 11.

Il sottotipo gastrico, il più frequente (50,0% dei casi), si è associato unicamente all'abitudine tabagica (OR 2,20; $p=0,013$) ed è risultato il sottotipo con l'associazione più debole con la malignità.

Il sottotipo intestinale (20,4% dei casi) si è associato sia a un fattore dell'esposoma, il consumo di alcol superiore a 3 unità al giorno (OR 7,69; $p=0,043$), sia a caratteristiche cliniche e morfologiche della lesione, quali la pregressa pancreatite acuta (OR 2,12; $p=0,05$), la dilatazione del dotto di Wirsung > 9 mm (OR 3,57; $p=0,001$) e la presenza di noduli murali (OR 2,51; $p=0,018$); è stato inoltre associato a malignità (OR 2,91; $p=0,010$).

Il sottotipo pancreatobiliare (22,0% dei casi) si è associato a livelli di CA 19-9 superiori a 104 U/mL (OR 2,48; $p=0,050$) ed è risultato il sottotipo con l'associazione più forte con la malignità (OR 10,93; $p<0,0001$), delineando un gradiente di rischio crescente dal sottotipo gastrico a quello pancreatobiliare.

Il sottotipo oncocitico (2,0% dei casi) non è stato oggetto di analisi indipendente a causa della numerosità insufficiente.

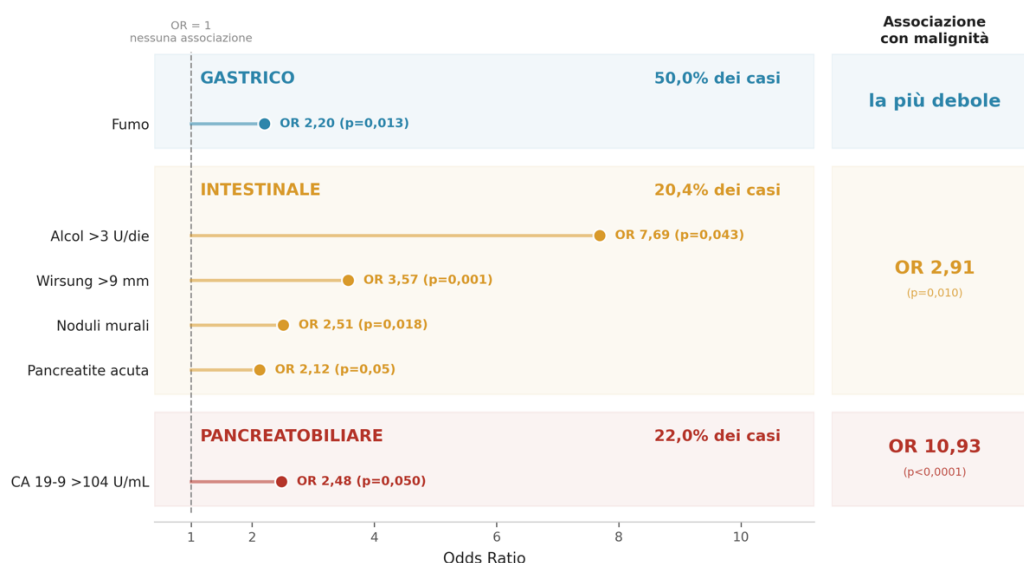


Figura 11: Fattori clinici, dell'esposoma e della lesione cistica associati in modo indipendente a ciascun sottotipo istologico di IPMN, con la relativa associazione con la malignità.

5. DISCUSSIONE

Nel presente studio, condotto su una coorte di 250 IPMN sottoposte a resezione chirurgica, la maggioranza delle lesioni (67,6%) presentava displasia di alto grado o carcinoma invasivo, a conferma della natura aggressiva delle neoplasie selezionate per il trattamento chirurgico.

Tra i predittori di malignità, il sottotipo istologico si è confermato il determinante principale: rispetto al sottotipo gastrico, i sottotipi pancreatobiliare (OR 10,93; $p < 0,0001$) e intestinale (OR 2,91; $p = 0,010$) risultavano associati in modo indipendente alla malignità. Accanto all'istotipo, soltanto poche caratteristiche radiologiche mantenevano un valore predittivo indipendente, ovvero la dilatazione del dotto di Wirsung > 6 mm (OR 2,26) e la presenza di componenti solide (OR 2,66).

Un ulteriore elemento emerso è la relazione tra esposoma e sottotipo istologico, dal momento che ciascun istotipo si associava a un profilo di fattori distintivo: il fumo si associava al sottotipo gastrico; il consumo di alcol, unitamente alla pregressa pancreatite acuta, al sottotipo intestinale; mentre il sottotipo pancreatobiliare si caratterizzava per elevati livelli di CA 19-9.

Infine, l'ipertensione arteriosa ha mostrato un'inattesa associazione negativa con la malignità (OR 0,50; $p = 0,014$), un dato che potrebbe essere mediato dalla terapia antipertensiva e che merita ulteriore approfondimento.

Il dato più solido emerso dallo studio è il ruolo centrale del sottotipo istologico nella stratificazione del rischio di malignità. La maggiore aggressività del sottotipo pancreatobiliare e, in misura minore, di quello intestinale rispetto al gastrico è coerente con la letteratura. Il sottotipo pancreatobiliare è infatti associato alla prognosi peggiore e a un'evoluzione verso il carcinoma tubulare, biologicamente simile all'adenocarcinoma duttale, mentre il sottotipo gastrico è prevalentemente rappresentato da lesioni di basso grado dei dotti secondari (34,35). Tale differenza prognostica trova riscontro nei dati di sopravvivenza: secondo uno studio retrospettivo di Distler et al. (40), su pazienti operati in un arco di 15 anni, la sopravvivenza a 5 anni si attesta attorno all'87% per pazienti con IPMN di tipo intestinale e al 36% per pazienti con IPMN di tipo pancreatobiliare (40).

Tale concordanza rafforza il valore prognostico dell'istotipo; tuttavia, come già osservato, la classificazione istologica è raramente disponibile prima dell'intervento, il che ne limita l'utilità nella decisione clinica preoperatoria.

Ciò spinge ad individuare altri fattori in grado di stimare il rischio, valutabili prima della chirurgia.

In questa prospettiva si collocano le caratteristiche radiologiche risultate predittive indipendentemente dall'istotipo: la dilatazione del dotto di Wirsung > 6 mm e la presenza di componenti solide. Si tratta di reperti riconducibili alle worrisome features e alle high-risk stigmata delle linee guida internazionali Kyoto 2024 (27) e il fatto che abbiano mantenuto un valore predittivo indipendente suggerisce che siano i parametri radiologici su cui concentrare maggiormente l'attenzione nella valutazione preoperatoria. La sola valutazione radiologica presenta tuttavia limiti di sensibilità, come evidenziato dallo studio dell'Università di Heidelberg (49), secondo cui i criteri attuali non intercettano precocemente la progressione delle IPMN durante la sorveglianza e una quota rilevante di pazienti presenta già carcinoma invasivo alla resezione, il che rafforza l'utilità di affiancare a tali criteri i fattori clinici e dell'esposoma, come proposto nel presente studio.

Un contributo più originale dello studio riguarda l'associazione tra fattori dell'esposoma e specifico sottotipo istologico. Mentre il fumo è un fattore già indagato in relazione alle IPMN (48), il ruolo dell'alcol come fattore di rischio specifico per queste lesioni è meno chiaramente documentato in letteratura: il consumo elevato è infatti un fattore riconosciuto per l'adenocarcinoma duttale del pancreas, ma il suo peso nelle IPMN resta incerto (89).

Nel nostro studio, ciascun istotipo si è associato a fattori distintivi: il fumo al sottotipo gastrico, l'alcol e la pregressa pancreatite acuta a quello intestinale.

In particolare, l'associazione tra consumo di alcol e sottotipo intestinale costituisce un risultato di rilievo proprio perché, come osservato, il ruolo dell'alcol nelle IPMN è ancora poco documentato. Tali associazioni, pur statisticamente significative all'analisi di regressione, vanno considerate preliminari e andranno confermate in casistiche più ampie.

Il sottotipo pancreatobiliare si è invece caratterizzato per elevati livelli di CA 19-9, reperto coerente sia con la sua biologia più aggressiva, simile a quella del PDAC (35), sia con quanto noto in letteratura: un aumento del CA 19-9, in particolare oltre i 100 U/mL, è associato a un maggior rischio di carcinoma invasivo nelle IPMN e

contribuisce alla stratificazione del rischio e alla valutazione dell'indicazione chirurgica (72). Il fatto che proprio il sottotipo a maggior rischio di malignità sia quello associato a valori elevati di CA 19-9 (>104 U/mL nel nostro studio) conferma quanto atteso in base al ruolo prognostico del marcatore.

Un risultato inatteso è rappresentato dall'associazione negativa tra ipertensione arteriosa e malignità (OR 0,50). La letteratura sul rapporto tra terapia antipertensiva e tumore del pancreas è ad oggi incoerente: alcuni dati preclinici suggeriscono un possibile effetto protettivo di alcune classi di farmaci antipertensivi, ma i principali studi di popolazione non hanno confermato un'associazione significativa (90). Il dato va pertanto interpretato con prudenza, potendo riflettere un effetto reale mediato dalla terapia antipertensiva o un risultato casuale, e richiede validazione prima di trarne implicazioni cliniche.

Nel complesso, l'integrazione di caratteristiche cliniche, dell'esposoma e radiologiche potrebbe contribuire a una stratificazione preoperatoria del rischio più accurata, utile soprattutto laddove l'istotipo non è noto, orientando la scelta tra resezione e sorveglianza.

Il limite principale dello studio è rappresentato da un possibile bias di selezione: sono stati inclusi soltanto i pazienti sottoposti a resezione chirurgica, mentre la maggior parte delle IPMN viene gestita in sorveglianza e non arriva all'intervento; i risultati non sono pertanto necessariamente estendibili all'intera popolazione di pazienti con IPMN. Un ulteriore limite deriva dalla raccolta retrospettiva dei dati: non è sempre stato possibile recuperare in modo completo tutte le informazioni per ciascun paziente, con una conseguente possibile misclassificazione di alcune variabili. Va inoltre considerato che il sottotipo istologico, risultato il principale predittore di malignità, non è noto prima dell'intervento chirurgico, il che ne limita l'applicabilità nella decisione clinica preoperatoria. Infine, trattandosi di un'analisi preliminare, la numerosità è ancora limitata, al punto da non aver consentito l'analisi del sottotipo oncocitico.

6. CONCLUSIONI

In conclusione, il presente studio ha mostrato come i fattori dell'esposoma e le caratteristiche cliniche e della lesione cistica si associno ai diversi sottotipi istologici di IPMN e al loro potenziale di malignità, contribuendo a una stratificazione del rischio più accurata e a una gestione più personalizzata del paziente.

In particolare, l'identificazione del sottotipo istologico, principale determinante del rischio, potrebbe essere integrata nei modelli di rischio preoperatori nei casi in cui sia riconoscibile. Tra i fattori dell'esposoma, quelli modificabili, in primo luogo fumo e alcol, rappresentano un possibile obiettivo di counselling all'interno dei percorsi di sorveglianza delle IPMN. Sul piano dei biomarcatori, valori di CA 19-9 superiori a 104 U/mL si sono confermati associati al sottotipo pancreatobiliare, la forma a più alto rischio, e potrebbero pertanto orientarne il sospetto.

Resta invece da chiarire il ruolo protettivo emerso per l'ipertensione arteriosa e per la sua terapia, che richiede ulteriori approfondimenti sui meccanismi fisiopatologici coinvolti. In tal senso, è prevista l'estensione dell'analisi a una coorte più ampia, comprendente 1000 pazienti operati, che permetterà di confermare e approfondire i risultati preliminari qui presentati.

BIBLIOGRAFIA

1. Gonda TA, Cahen DL, Farrell JJ. Pancreatic Cysts. Longo DL, curatore. *N Engl J Med*. 5 settembre 2024;391(9):832–43. doi:10.1056/NEJMra2309041
2. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *American Journal of Gastroenterology*. aprile 2018;113(4):464–79. doi:10.1038/ajg.2018.14
3. Kromrey ML, Bülow R, Hübner J, Paperlein C, Lerch MM, Ittermann T, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut*. gennaio 2018;67(1):138–45. doi:10.1136/gutjnl-2016-313127
4. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P, Adams MA, Dorn SD, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. aprile 2015;148(4):819–22. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.015
5. Lee LS, Gardner TB. Pancreatic Cysts and Pancreatitis in the Older Adult. *Am J Gastroenterol*. ottobre 2025;120(10S):S27–33. doi:10.14309/ajg.0000000000003641.04
6. Freeman AJ, Maqbool A, Bellin MD, Goldschneider KR, Grover AS, Hartzell C, et al. Medical Management of Chronic Pancreatitis in Children: A Position Paper by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pancreas Committee. *J pediatr gastroenterol nutr*. febbraio 2021;72(2):324–40. doi:10.1097/MPG.0000000000003001
7. Thierens ND, Verdonk RC, Löhr JM, Van Santvoort HC, Bouwense SA, Van Hooft JE. Chronic pancreatitis. *The Lancet*. dicembre 2024;404(10471):2605–18. doi:10.1016/S0140-6736(24)02187-1
8. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *The Lancet*. settembre 2020;396(10252):726–34. doi:10.1016/S0140-6736(20)31310-6
9. Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi KV, Eloubeidi MA, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms. *Gastrointestinal Endoscopy*. luglio 2016;84(1):1–9. doi:10.1016/j.gie.2016.04.014
10. Lewandrowski KB, Southern JF, Pins MR, Compton CC, Warshaw AL. Cyst Fluid Analysis in the Differential Diagnosis of Pancreatic Cysts A Comparison of Pseudocysts, Serous Cystadenomas, Mucinous Cystic Neoplasms, and Mucinous Cystadenocarcinoma: *Annals of Surgery*. gennaio 1993;217(1):41–7. doi:10.1097/00000658-199301000-00008
11. Gurusamy KS, Pallari E, Hawkins N, Pereira SP, Davidson BR. Management strategies for pancreatic pseudocysts. *Cochrane Upper GI and*

- Pancreatic Diseases Group, curatore. Cochrane Database of Systematic Reviews. 14 aprile 2016;2016(9). doi:10.1002/14651858.CD011392.pub2
12. Kluszczyk P, Tobiasz A, Madej A, Wosiewicz P, Mrowiec S, Jabłońska B. Pancreatic Pseudocysts: Evolution of Treatment Approaches. JCM. 30 agosto 2025;14(17):6152. doi:10.3390/jcm14176152
 13. Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). Gut. febbraio 2016;65(2):305–12. doi:10.1136/gutjnl-2015-309638
 14. Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). Gut. febbraio 2016;65(2):305–12. doi:10.1136/gutjnl-2015-309638
 15. Dionigi R. Chirurgia. 6^a. Edra; 2017.
 16. Postlewait LM, Ethun CG, McInnis MR, Merchant N, Parikh A, Idrees K, et al. Association of Preoperative Risk Factors With Malignancy in Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms: A Multicenter Study. JAMA Surg. 1 gennaio 2017;152(1):19. doi:10.1001/jamasurg.2016.3598
 17. Stark A, Donahue TR, Reber HA, Hines OJ. Pancreatic Cyst Disease: A Review. JAMA. 3 maggio 2016;315(17):1882. doi:10.1001/jama.2016.4690
 18. Kang CM, Kim KS, Sub Choi J, Kim H, Jung Lee W, Ro Kim B. Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas Suggesting Malignant Potential: Pancreas. aprile 2006;32(3):276–80. doi:10.1097/01.mpa.0000202956.41106.8a
 19. Singhi AD, Chu LC, Tatsas AD, Shi C, Ellison TA, Fishman EK, et al. Cystic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Clinicopathologic Study. American Journal of Surgical Pathology. novembre 2012;36(11):1666–73. doi:10.1097/PAS.0b013e31826a0048
 20. Cheng Y, Wu D, Wang L, Liu H, Xiong Y, Xu J, et al. Cystic Pancreatic Neuroendocrine Tumors Represent a Distinct Clinical Entity with Less Aggressive Biological Behaviors. Journal of Surgical Research. aprile 2021;260:134–40. doi:10.1016/j.jss.2020.11.054
 21. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol. 1 ottobre 2017;3(10):1335. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589
 22. Bordeianou L, Vagefi PA, Sahani D, Deshpande V, Rakhlin E, Warshaw AL, et al. Cystic Pancreatic Endocrine Neoplasms: A Distinct Tumor Type? Journal of the American College of Surgeons. giugno 2008;206(6):1154–8. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.040

23. Perez K, Del Rivero J, Kennedy EB, Basu S, Chauhan A, Connolly HM, et al. Symptom Management for Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: ASCO Guideline. *JCO Oncol Pract.* gennaio 2026;22(1):19–35. doi:10.1200/OP-25-00133
24. Conlon KC. Intraductal Papillary Mucinous Tumors of the Pancreas. *JCO.* 10 luglio 2005;23(20):4518–23. doi:10.1200/JCO.2005.22.517
25. Kiemen AL, Dequiedt L, Shen Y, Zhu Y, Matos-Romero V, Forjaz A, et al. PanIN or IPMN? Redefining Lesion Size in 3 Dimensions. *American Journal of Surgical Pathology.* luglio 2024;48(7):839–45. doi:10.1097/PAS.0000000000002245
26. Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *American Journal of Surgical Pathology.* dicembre 2015;39(12):1730–41. doi:10.1097/PAS.0000000000000533
27. Ohtsuka T, Fernandez-del Castillo C, Furukawa T, Hijioka S, Jang JY, Lennon AM, et al. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology.* marzo 2024;24(2):255–70. doi:10.1016/j.pan.2023.12.009
28. Balduzzi A, Marchegiani G, Pollini T, Biancotto M, Caravati A, Stigliani E, et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on BD-IPMNS progression to malignancy. *Pancreatology.* settembre 2021;21(6):1135–45. doi:10.1016/j.pan.2021.04.009
29. Pollini T, Wong P, Maker AV. Current Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* febbraio 2026;40(1):65–77. doi:10.1016/j.hoc.2025.07.006
30. Kannan A, Murimwa GZ, Mansour JC, Whitham ZA, Jones AR, Sheth MK, et al. Molecular Analysis of Mixed-Type and Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *JAMA Surg.* 1 febbraio 2026;161(2):171. doi:10.1001/jamasurg.2025.5692
31. Sugimoto M, Elliott IA, Nguyen AH, Kim S, Muthusamy VR, Watson R, et al. Assessment of a Revised Management Strategy for Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Involving the Main Pancreatic Duct. *JAMA Surg.* 18 gennaio 2017;152(1):e163349. doi:10.1001/jamasurg.2016.3349
32. De La Fuente J, Chatterjee A, Lui J, Nehra AK, Bell MG, Lennon RJ, et al. Long-Term Outcomes and Risk of Pancreatic Cancer in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *JAMA Netw Open.* 17 ottobre 2023;6(10):e2337799. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.37799
33. Ricci C, Migliori M, Imbrogno A, Mazzotta E, Felicani C, Serra C, et al. Prevalence of Asymptomatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms in Healthy and Ill Populations Detected by Ultrasonography: A Single-Center Study of 6353 Outpatients. *Pancreas.* gennaio 2019;48(1):113–20. doi:10.1097/MPA.0000000000001205

34. Furukawa T. Subtyping of IPMN. In: Su GH, curatore. *Pancreatic Cancer* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2019 [citato 21 aprile 2026]. p. 1–8. (Methods in Molecular Biology). Disponibile su: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-8879-2_1 doi:10.1007/978-1-4939-8879-2_1
35. Bakkaloglu IG, Adsay V, Basturk O. Intraductal neoplasms of the pancreas: Current concepts and controversies regarding definitions, evolving classifications, diagnostic challenges and clinical significance. *Seminars in Diagnostic Pathology*. maggio 2026;43(3):150996. doi:10.1016/j.semdp.2026.150996
36. Ideno N, Ohtsuka T, Kono H, Fujiwara K, Oda Y, Aishima S, et al. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas With Distinct Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Are Frequently of Gastric Subtype. *Annals of Surgery*. luglio 2013;258(1):141–51. doi:10.1097/SLA.0b013e31828cd008
37. Mino-Kenudson M, Fernández-del Castillo C, Baba Y, Valsangkar NP, Liss AS, Hsu M, et al. Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm depends on histological and precursor epithelial subtypes. *Gut*. dicembre 2011;60(12):1712–20. doi:10.1136/gut.2010.232272
38. Anzillotti G, Vespasiano F, Scandavini CM, Del Chiaro M, Halimi A, Anselmo A, et al. Histological Subtypes Might Help Risk Stratification in Different Morphological Types of IPMNs: Back to the Future? *JCM*. 10 novembre 2024;13(22):6759. doi:10.3390/jcm13226759
39. Koh YX, Zheng HL, Chok AY, Tan CS, Wyone W, Lim TKH, et al. Systematic review and meta-analysis of the spectrum and outcomes of different histologic subtypes of noninvasive and invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*. marzo 2015;157(3):496–509. doi:10.1016/j.surg.2014.08.098
40. Distler M, Kersting S, Niedergethmann M, Aust DE, Franz M, Rückert F, et al. Pathohistological Subtype Predicts Survival in Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of the Pancreas. *Annals of Surgery*. agosto 2013;258(2):324–30. doi:10.1097/SLA.0b013e318287ab73
41. Stoop TF, Javed AA, Oba A, Koerkamp BG, Seufferlein T, Wilmink JW, et al. Pancreatic cancer. *The Lancet*. aprile 2025;405(10485):1182–202. doi:10.1016/S0140-6736(25)00261-2
42. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*. 7 settembre 2021;326(9):851. doi:10.1001/jama.2021.13027
43. Fischer CG, Beleva Guthrie V, Braxton AM, Zheng L, Wang P, Song Q, et al. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Arise From Multiple Independent Clones, Each With Distinct Mutations. *Gastroenterology*. ottobre 2019;157(4):1123–1137.e22. doi:10.1053/j.gastro.2019.06.001
44. Wild CP. Complementing the Genome with an “Exposome”: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular

- Epidemiology. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 1 agosto 2005;14(8):1847–50. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0456
45. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *International Journal of Epidemiology*. 1 febbraio 2012;41(1):24–32. doi:10.1093/ije/dyr236
 46. Capurso G, Boccia S, Salvia R, Del Chiaro M, Frulloni L, Arcidiacono PG, et al. Risk Factors for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of the Pancreas: A Multicentre Case–Control Study. *American Journal of Gastroenterology*. giugno 2013;108(6):1003–9. doi:10.1038/ajg.2013.42
 47. Parhiala M, Gustorff C, Bergquist E, Rei A, Gonçalves TC, Gasparini G, et al. Obesity as a risk and prognostic factor for disease progression in intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN): A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. marzo 2026;26(2):272–8. doi:10.1016/j.pan.2026.01.009
 48. Gentiluomo M, Corradi C, Arcidiacono PG, Crippa S, Falconi M, Belfiori G, et al. Role of pancreatic ductal adenocarcinoma risk factors in intraductal papillary mucinous neoplasm progression. *Front Oncol*. 6 giugno 2023;13:1172606. doi:10.3389/fonc.2023.1172606
 49. Tjaden C, Sandini M, Mihaljevic AL, Kaiser J, Khristenko E, Mayer P, et al. Risk of the Watch-and-Wait Concept in Surgical Treatment of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *JAMA Surg*. 1 settembre 2021;156(9):818. doi:10.1001/jamasurg.2021.0950
 50. Abdeljawad K, Vemulapalli KC, Schmidt CM, Dewitt J, Sherman S, Imperiale TF, et al. Prevalence of malignancy in patients with pure main duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastrointestinal Endoscopy*. aprile 2014;79(4):623–9. doi:10.1016/j.gie.2013.08.024
 51. Venkatesh PGK, Navaneethan U, Vege SS. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm and Acute Pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. ottobre 2011;45(9):755–8. doi:10.1097/MCG.0b013e31821b1081
 52. Hata T, Sakata N, Okada T, Aoki T, Motoi F, Katayose Y, et al. Dilated papilla with mucin extrusion is a potential predictor of acute pancreatitis associated with intraductal papillary mucinous neoplasms of pancreas. *Pancreatology*. novembre 2013;13(6):615–20. doi:10.1016/j.pan.2013.09.003
 53. Jang JW, Kim M, Jeong SU, Kim J, Park DH, Lee SS, et al. Clinical characteristics of intraductal papillary mucinous neoplasm manifesting as acute pancreatitis or acute recurrent pancreatitis. *J of Gastro and Hepatol*. aprile 2013;28(4):731–8. doi:10.1111/jgh.12121
 54. Pais SA, Attasaranya S, Leblanc JK, Sherman S, Schmidt CM, DeWitt J. Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Correlation With Surgical Histopathology. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. aprile 2007;5(4):489–95. doi:10.1016/j.cgh.2006.12.007
 55. Zhou H, Chen X, Wang C, Lin T, Li X, Cui W, et al. Diabetes in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas and its association with

- malignancy. *Journal of Surgical Oncology*. marzo 2023;127(4):625–32. doi:10.1002/jso.27142
56. Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Sahani DV, Pergolini I, Negreros-Osuna AA, et al. Diabetes mellitus in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas is associated with high-grade dysplasia and invasive carcinoma. *Pancreatology*. novembre 2017;17(6):920–6. doi:10.1016/j.pan.2017.08.073
 57. Schweber AB, Brooks C, Agarunov E, Sethi A, Poneros JM, Schrope BA, et al. New onset diabetes predicts progression of low risk pancreatic mucinous cysts. *Pancreatology*. dicembre 2020;20(8):1755–63. doi:10.1016/j.pan.2020.09.015
 58. Salla C, Karvouni E, Nikas I, Ikonomakis A, Konstantinou P, Karoumpalis I, et al. Imaging and Cytopathological Criteria Indicating Malignancy in Mucin-Producing Pancreatic Neoplasms: A Series of 68 Histopathologically Confirmed Cases. *Pancreas*. novembre 2018;47(10):1283–9. doi:10.1097/MPA.0000000000001182
 59. Zelga P, Hernandez-Barco YG, Qadan M, Ferrone CR, Kambadakone A, Horick N, et al. Number of Worrisome Features and Risk of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Journal of the American College of Surgeons*. giugno 2022;234(6):1021–30. doi:10.1097/XCS.0000000000000176
 60. Haj Mirzaian A, Abbasi N, Kambadakone AR, Lacson R, Hernandez-Barco YG, Jin DX, et al. Pancreatic Cancer Risk in Patients With Low-Risk Cystic Lesions. *JAMA Netw Open*. 20 maggio 2026;9(5):e2613808. doi:10.1001/jamanetworkopen.2026.13808
 61. Mukewar S, De Pretis N, Aryal-Khanal A, Ahmed N, Sah R, Enders F, et al. Fukuoka criteria accurately predict risk for adverse outcomes during follow-up of pancreatic cysts presumed to be intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut*. ottobre 2017;66(10):1811–7. doi:10.1136/gutjnl-2016-311615
 62. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. *Gastroenterology*. novembre 2023;165(5):1292–301. doi:10.1053/j.gastro.2023.07.007
 63. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. maggio 2018;67(5):789–804. doi:10.1136/gutjnl-2018-316027
 64. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 26 gennaio 2021;325(4):382. doi:10.1001/jama.2020.20317
 65. Itani M, Lalwani N, Anderson MA, Arif-Tiwari H, Paspulati RM, Shetty AS. Magnetic resonance cholangiopancreatography: pitfalls in interpretation. *Abdom Radiol*. 28 ottobre 2021;48(1):91–105. doi:10.1007/s00261-021-03323-1

66. Scarà S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. In: Scatena R, curatore. *Advances in Cancer Biomarkers* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2015 [citato 23 aprile 2026]. p. 247–60. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponibile su: https://link.springer.com/10.1007/978-94-017-7215-0_15 doi:10.1007/978-94-017-7215-0_15
67. Zhao B, Zhao B, Chen F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. settembre 2022;34(9):891–904. doi:10.1097/MEG.0000000000002415
68. Huang Z, Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumor Biol*. agosto 2014;35(8):7459–65. doi:10.1007/s13277-014-1995-9
69. Ong SL, Sachdeva A, Garcea G, Gravante G, Metcalfe MS, Lloyd DM, et al. Elevation of Carbohydrate Antigen 19.9 in Benign Hepatobiliary Conditions and Its Correlation with Serum Bilirubin Concentration. *Dig Dis Sci*. dicembre 2008;53(12):3213–7. doi:10.1007/s10620-008-0289-8
70. Kim S, Park BK, Seo JH, Choi J, Choi JW, Lee CK, et al. Carbohydrate antigen 19-9 elevation without evidence of malignant or pancreatobiliary diseases. *Sci Rep*. 1 giugno 2020;10(1):8820. doi:10.1038/s41598-020-65720-8
71. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *JCO*. 20 novembre 2006;24(33):5313–27. doi:10.1200/JCO.2006.08.2644
72. Servin-Rojas M, Fernández-Del Castillo C, Mohamed M, Narayan RR, Fong ZV, Rocha-Castellanos DM, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 greater than 100 and risk of invasive carcinoma in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: Worrisome feature or high-risk stigmata? *Surgery*. settembre 2025;185:109481. doi:10.1016/j.surg.2025.109481
73. Khan I, Baig M, Bandepalle T, Puli SR. Utility of Cyst Fluid Carcinoembryonic Antigen in Differentiating Mucinous and Non-mucinous Pancreatic Cysts: An Updated Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. settembre 2022;67(9):4541–8. doi:10.1007/s10620-021-07315-5
74. Han Y, Kwon W, Lee M, Jung HS, Yun WG, Cho YJ, et al. Optimal Surveillance Interval of Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas. *JAMA Surg*. 1 aprile 2024;159(4):389. doi:10.1001/jamasurg.2023.7010
75. Marchegiani G, Pollini T, Burelli A, Han Y, Jung HS, Kwon W, et al. Surveillance for Presumed BD-IPMN of the Pancreas: Stability, Size, and Age Identify Targets for Discontinuation. *Gastroenterology*. ottobre 2023;165(4):1016-1024.e5. doi:10.1053/j.gastro.2023.06.022
76. Crippa S, Marchegiani G, Belfiori G, Rancoita PVM, Pollini T, Burelli A, et al. Impact of age, comorbidities and relevant changes on surveillance strategy

- of intraductal papillary mucinous neoplasms: a competing risk analysis. *Gut*. agosto 2024;73(8):1336–42. doi:10.1136/gutjnl-2023-329961
77. Sahora K, Ferrone CR, Brugge WR, Morales-Oyarvide V, Warshaw AL, Lillemoe KD, et al. Effects of Comorbidities on Outcomes of Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. ottobre 2015;13(10):1816–23. doi:10.1016/j.cgh.2015.04.177
 78. Marchegiani G, Crippa S, Perri G, Rancoita PMV, Caravati A, Belfiori G, et al. Surgery for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Preoperative Factors Tipping the Scale of Decision-Making. *Ann Surg Oncol*. maggio 2022;29(5):3206–14. doi:10.1245/s10434-022-11326-5
 79. Wang W, Babu S, Wang L, Chen Y, Tian B, He H. Use of Clavien-Dindo classification in evaluating complications following pancreaticoduodenectomy in 1,056 cases: A retrospective analysis from one single institution. *Oncol Lett*. 24 maggio 2018. doi:10.3892/ol.2018.8798
 80. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. marzo 2017;161(3):584–91. doi:10.1016/j.surg.2016.11.014
 81. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)—An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. luglio 2007;142(1):20–5. doi:10.1016/j.surg.2007.02.001
 82. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. novembre 2007;142(5):761–8. doi:10.1016/j.surg.2007.05.005
 83. Marchegiani G, Barreto SG, Bannone E, Sarr M, Vollmer CM, Connor S, et al. Postpancreatectomy Acute Pancreatitis (PPAP): Definition and Grading From the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Annals of Surgery*. aprile 2022;275(4):663–72. doi:10.1097/SLA.0000000000005226
 84. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma [Internet]. NCCN; 2026 [citato 28 aprile 2026]. Report 4.2026. Disponibile su: <https://www.nccn.org>
 85. Ishida H, Rodriguez Franco S, Franklin O, Fujiwara Y, Khomiak A, Balmaceda NB, et al. Neoadjuvant Therapy for Invasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: A Comparative Study With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. marzo 2026;33(3):2620–31. doi:10.1245/s10434-025-18426-y
 86. Habib JR, Rompen IF, Javed AA, Campbell BA, Kinny-Köster B, Tan PH, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-derived Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery*. 5 marzo 2025. doi:10.1097/SLA.0000000000006687

87. Marchegiani G, Andrianello S, Dal Borgo C, Secchettin E, Melisi D, Malleo G, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved postoperative survival in specific subtypes of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) of the pancreas: it is time for randomized controlled data. *HPB*. maggio 2019;21(5):596–603. doi:10.1016/j.hpb.2018.09.013
88. Habib JR, Kinny-Köster B, Javed AA, Zelga P, Saadat LV, Kim RC, et al. Impact of Adjuvant Chemotherapy on Resected Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-Derived Pancreatic Cancer: Results From an International Multicenter Study. *JCO*. 20 dicembre 2024;42(36):4317–26. doi:10.1200/JCO.23.02313
89. Naudin S, Wang M, Dimou N, Ebrahimi E, Genkinger J, Adami HO, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: An analysis from 30 prospective studies across Asia, Australia, Europe, and North America. Kaplan GG, curatore. *PLoS Med*. 20 maggio 2025;22(5):e1004590. doi:10.1371/journal.pmed.1004590
90. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Antihypertensive drugs and pancreatic cancer risk in patients with chronic pancreatitis: a Danish nationwide population-based cohort study. *Br J Cancer*. 1 ottobre 2019;121(7):622–4. doi:10.1038/s41416-019-0562-y