



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA  
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE ONCOLOGICHE  
E GASTROENTEROLOGICHE**

*Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati*

**CLINICA CHIRURGICA 1**

*Direttore: Ch.mo Prof. Stefano Merigliano*

**TESI DI LAUREA**

## **L'IMPATTO DELLA SARCOPENIA SULL'OUTCOME CHIRURGICO E ONCOLOGICO DEL PAZIENTE ANZIANO CON NEOPLASIA DEL PANCREAS**

Relatore: Ch.ma Prof.ssa Lucia Moletta

Correlatore: Ch.mo Prof. Cosimo Sperti

Laureando: Claudio Rossi

Anno accademico 2021/2022



## **INDICE**

<b>RIASSUNTO</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>9</b>
<b>1. TUMORE DEL PANCREAS</b>	<b>9</b>
1.1. EPIDEMIOLOGIA	9
1.2. FATTORI DI RISCHIO	11
1.3. ANATOMIA	12
1.4. PATOGENESI E LESIONI PRECANCEROSE	14
1.5. PRESENTAZIONE CLINICA	16
1.6. METODI DIAGNOSTICI E STADIAZIONE	17
1.7. CRITERI DI RESECABILITÀ E TRATTAMENTO	21
1.8. CHIRURGIA	24
1.9. TERAPIA NEOADIUVANTE	27
1.10. TERAPIA ADIUVANTE	29
1.11. MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA E METASTATICA	31
1.12. CURE PALLIATIVE	32
<b>2. STATO NUTRIZIONALE E CANCRO</b>	<b>34</b>
2.1. SARCOPENIA E CACHESSIA CANCRO CORRELATA	34
2.2. MALNUTRIZIONE E SINDROMI ASSOCIATE: DEFINIZIONI	36
2.3. MALNUTRIZIONE, INFIAMMAZIONE E PERFORMANCE STATUS	37
2.4. CACHESSIA CORRELATA AL CANCRO	41
2.5. SARCOPENIA, OBESITÀ SARCOPENICA E MIOSTEATOSI	43
2.6. VIE DI SEGNALE CHE REGOLANO LA PERDITA DI MASSA MUSCOLARE	50
2.7. TUMORE DEL PANCREAS, STATO NUTRIZIONALE E SARCOPENIA	51
<b>3. INVECCHIAMENTO DELLA SOCIETÀ E NECESSITÀ DI TRATTAMENTO CHIRURGICO</b>	<b>52</b>
<b>4. OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO E VALUTAZIONE DEL RISCHIO NEL PAZIENTE ANZIANO ONCOLOGICO</b>	<b>55</b>
<b>5. SCOPO DELLO STUDIO</b>	<b>58</b>

<b>6. MATERIALI E METODI</b>	<b>59</b>
6.1 PROTOCOLLO DI STUDIO	59
6.2 DISEGNO DELLO STUDIO E SELEZIONE DELLA COORTE	60
6.3 VARIABILI RACCOLTE	61
6.3.1 ANALISI PREOPERATORIE	61
6.3.2 STADIAZIONE DEL TUMORE	62
6.3.3 ANALISI DEI CAMPIONI DI SANGUE	63
6.3.4 ANALISI DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA	63
6.4 INTERVENTO	64
6.5 DECORSO POST-OPERATORIO	65
6.6 FOLLOW UP	65
6.7 GRUPPO DI CONTROLLO	65
6.8 ANALISI STATISTICHE	65
<b>7 RISULTATI</b>	<b>67</b>
7.1 SELEZIONE DELLA COORTE	67
7.2 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI	68
7.3 VALUTAZIONE NUTRIZIONALE	74
7.4 ANALISI DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA	77
7.5 DECORSO OPERATORIO E POSTOPERATORIO	79
7.6 SOPRAVVIVENZA	83
7.7 FATTORI DI RISCHIO	88
<b>DISCUSSIONE</b>	<b>89</b>
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>97</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>98</b>

## RIASSUNTO

### **Introduzione**

Il cancro del pancreas è la malattia con i più alti tassi di mortalità tra tutte le patologie oncologiche; per la sua elevata incidenza e la difficoltà nel trovare strategie terapeutiche efficaci, si prevede che diventi la terza causa di morte oncologica nel prossimo decennio nei paesi del primo mondo. Poiché il cancro del pancreas è molto spesso associato alla cachessia, molti studi si stanno concentrando sulla relazione che lo stato nutrizionale e le alterazioni della massa muscolare possono avere con i tassi di sopravvivenza delle persone affette.

### **Scopo dello studio**

Lo studio consiste nella valutazione preoperatoria dello stato nutrizionale e della composizione corporea di un gruppo di pazienti con tumore del pancreas al fine di delineare la relazione di questi due parametri con l'esito chirurgico e il tasso di sopravvivenza. In particolare, mira a determinare se la miosteatosi e la sarcopenia siano fattori prognostici indipendenti dell'esito chirurgico e del tasso di sopravvivenza nelle persone anziane.

Obiettivi secondari consistono in: studiare la relazione tra fattori di rischio e insorgenza della patologia; studiare l'impatto delle comorbidità e degli esiti chirurgici e clinici; studiare lo stato nutrizionale e le alterazioni della composizione corporea di persone con tumore del pancreas.

### **Materiali e Metodi**

Sono stati arruolati nel protocollo di studio "Cancer-cachexia" 97 pazienti con tumore del pancreas che hanno subito un intervento chirurgico tra il 2014 e il 2022, con risultati curativi o palliativi.

Sono stati tutti valutati preoperatoriamente per misure antropometriche, storia medica passata e recente, stato nutrizionale e

prestazionale, marker biumorali e per le condizioni di miosteatosi e sarcopenia attraverso l'esecuzione di una TAC (tomografia computerizzata).

Successivamente sono stati divisi in due sottogruppi a seconda della loro età (<70 o ≥70 anni) per confrontare l'influenza della miosteatosi e della sarcopenia tra persone non anziane e anziane. Sono state condotte analisi univariate e multivariate.

## **Risultati**

Abbiamo osservato prospetticamente una coorte di 97 pazienti con cancro del pancreas che hanno subito un intervento chirurgico con intento curativo o palliativo.

All'analisi dell'imaging TC delle 80 scansioni disponibili, abbiamo riscontrato che il gruppo di anziani aveva un tasso significativamente più alto di sarcopenia e miosteatosi e livelli più bassi di L3-CSA, SMI e attenuazione muscolare.

All'analisi della sopravvivenza, non sono state riscontrate differenze significative legate all'età, allo stato di miosteatosi e alla sarcopenia.

La classificazione ECOG, il diabete mellito preoperatorio, la perdita di peso, la miosteatosi e la presenza di invasione linfatica, perineurale e vascolare all'istologia sono risultati fattori di rischio per una minore sopravvivenza globale a un anno.

## **Conclusioni**

Dai risultati ottenuti nel nostro studio, l'età dei pazienti non sembra essere correlata né ad una maggiore morbidità post-operatoria, né ad una diminuzione della sopravvivenza dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per carcinoma pancreatico.

Si evince invece un ruolo della miosteatosi nella sopravvivenza dei pazienti, con una tendenza diminuzione della stessa nei pazienti con miosteatosi, sebbene tale risultato non raggiunga una significatività statistica.

Infine, dall'analisi univariata e multivariata dei fattori di rischio per sopravvivenza ad un anno, la miosteatosi risulta essere un fattore di rischio indipendente.

## ABSTRACT

### Introduction

Pancreatic cancer is the disease with the highest mortality rates among all of the oncological pathologies; according to its high incidence and the difficulty in finding effective treatment strategies, it is expected to become the third cause of oncological death in the next decade in first world countries. Since pancreatic cancer is very often associated with cachexia, many studies are focusing on the relationship that nutritional status and muscle mass alterations may have with the survival rates of affected people.

### Aim of the Study

The study consists in preoperatively assess the nutritional status and the body composition of a group of patients with pancreatic cancer in order to outline the relationship of these two parameters with the surgical outcome and survival rate. Specifically, it aims to determine if myosteatosis and sarcopenia are independent prognostic factors of surgical outcome and survival rate in older people.

Secondary objectives consist in: studying the relationship between risk factors and the pathology onset; studying the impact of comorbidities and surgical and clinical outcome; studying the nutritional status and the body composition alterations of people with pancreatic cancer.

### Materials and Methods

97 patients with pancreatic cancer who underwent surgery between 2014 and 2022, either with curative or palliative results, were enrolled in the “Cancer-cachexia” study protocol.

They were all preoperatively assessed for anthropometric measures, past and recent medical history, nutritional and performance

status, biohumoral markers and for the conditions of myosteatosi and sarcopenia through the execution of a CT (computed tomography) scan.

They were later divided into two subgroups depending on their age (<70 or  $\geq$ 70 years old) to compare the influence of myosteatosi and sarcopenia among non elderly and elderly people. Univariate and multivariate analyses were conducted.

## **Results**

We prospectively observed a cohort of 97 pancreatic cancer patients who underwent curative or palliative surgery.

Upon CT imaging analysis of the 80 available scans, we found that the elderly group had a significantly higher rate of sarcopenia and myosteatosi and lower levels of L3-CSA, SMI, and muscle attenuation.

In the survival analysis, no significant differences related to age, myosteatosi and sarcopenia were found.

The ECOG classification, preoperative diabetes mellitus, weight loss, myosteatosi and the presence of lymphatic, perineural and vascular invasion on histology were all risk factors for a lower overall survival after one year.

## **Conclusion**

From the results obtained in our study, the age of the patients does not seem to be related either to greater postoperative morbidity or to a decrease in the survival of patients undergoing surgery for pancreatic cancer.

On the other hand, a role of myosteatosi in patient survival is shown, with a tendency to decrease it in patients with myosteatosi, although this result does not reach statistical significance.

Finally, from the univariate and multivariate analysis of the risk factors for one-year survival, myosteatorosis appears to be an independent risk factor.

*Prima parte: Stato dell'arte*



## INTRODUZIONE

### 1 TUMORE DEL PANCREAS

#### 1.1 EPIDEMIOLOGIA

Le malattie oncologiche rappresentano la seconda causa di morte nel mondo dopo quelle cardiovascolari.<sup>1</sup> Stando alle stime del Global Cancer Observatory (GCO), durante il 2020 si sono registrati circa 19.3 milioni di nuove diagnosi di cancro e 10 milioni di decessi ad esso correlati.<sup>2</sup> Nel 2018 le nuove diagnosi sono state stimate per 18.1 milioni, a fronte di 9.6 milioni di decessi;<sup>3</sup> nel 2040 si prevede che si supereranno i 30 milioni di nuovi casi.<sup>4</sup>

Per quanto concerne il cancro al pancreas, le 496.000 nuove diagnosi registrate globalmente nel 2020 lo classificano come il 14° tumore maligno più frequente in entrambi i sessi; i 466.000 decessi, nello stesso anno, lo configurano come il 7° tumore più mortale.

In Italia nel 2020 sono state stimate 14.300 nuove diagnosi (uomini = 6900, donne = 7400), con una previsione di 12.900 decessi per il 2021 (uomini = 6300, donne = 6600).<sup>5</sup>

In Italia si osserva un netto gradiente Nord-Sud: nel Settentrione i dati indicano un'incidenza superiore del 20% nei maschi e il 12% nelle femmine rispetto al Centro, e rispettivamente del 29% e 24% maggiore rispetto al Meridione.

A livello nazionale, la sopravvivenza a 5 anni è dell'8.1%; quella a 10 anni è pari al 3%; dati simili si registrano a livello globale, a dimostrazione della pessima prognosi associata alla malattia.

Nei Paesi con più elevato Indice di Sviluppo Umano (HDI), tra cui la maggior parte degli Stati Europei, del Nord America e dell'Oceania, si registra un'incidenza da 4 a 5 volte superiore.<sup>5</sup>

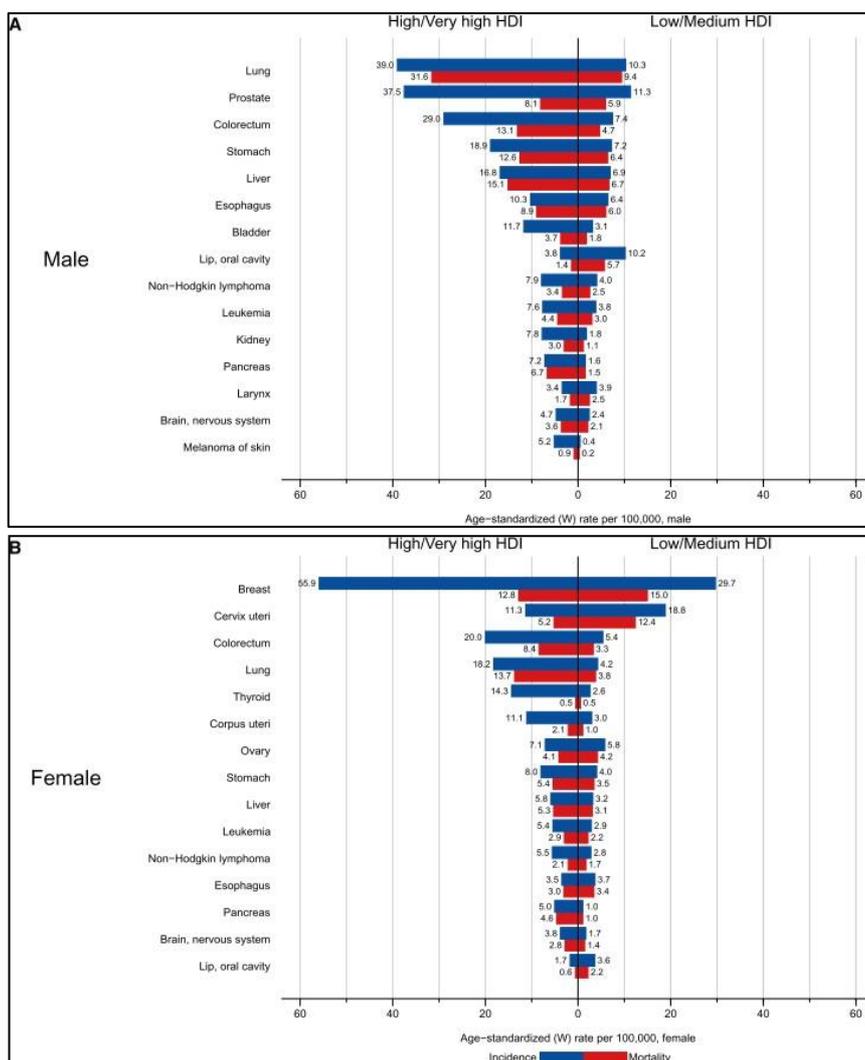


FIGURA 1. Tassi di incidenza e mortalità del 2020 dei 15 tumori più comuni in ordine decrescente di tasso globale, standardizzato per età, per entrambi i sessi nei Paesi con indice di sviluppo umano (HDI) alto/molto alto a confronto coi paesi con HDI basso/medio, divisi per sesso maschile (A) e femminile (B). Fonte: GLOBOCAN 2020.1

La diagnosi avviene prevalentemente in soggetti anziani: l'età media è di 71 anni, con circa il 20% dei pazienti che sviluppa la patologia prima dei 60 anni.<sup>6</sup>

Incidenza e mortalità della malattia non hanno evidenziato i miglioramenti auspicabili alla luce del progresso nelle pratiche diagnostiche e terapeutiche, ma anzi sono rimaste stabili o addirittura lievemente aumentate in diversi Paesi: questo, probabilmente, a causa dell'aumento nella popolazione di individui affetti da diabete ed obesità, in aggiunta ad un sempre più diffuso consumo di alcool.<sup>1,3</sup>

Poiché i tassi di incidenza e mortalità del cancro pancreatico sono in aumento, contrariamente ai tassi in calo del cancro al seno, uno studio su 28 Paesi europei

stima che esso potrà rappresentare la terza causa di morte oncologica a partire dal 2025.<sup>4</sup>

## 1.2 FATTORI DI RISCHIO

A fronte delle limitate opportunità terapeutiche, l'individuazione dei fattori di rischio del tumore al pancreas acquisisce una grande importanza, tanto per la necessità di comprendere le ragioni del costante aumento dell'incidenza della patologia, quanto per la possibilità di identificare delle popolazioni ad alto rischio che possano beneficiare di appositi programmi di screening.

Tra i fattori di rischio non modificabili, come anticipato nel paragrafo sull'epidemiologia, l'età rappresenta il più evidente: la comparsa di malattia prima dei 30 anni è rarissima, a fronte del fatto che oltre il 90% delle nuove diagnosi riguarda pazienti sopra i 55 anni, con i picchi diagnostici che si collocano tra la sesta e la settima decade di vita.<sup>7</sup>

A proposito del sesso, quello maschile è associato a una maggiore probabilità di sviluppare la malattia, soprattutto nei Paesi ad alto HDI: le ragioni non sono ancora chiare, e poiché varie review non hanno riscontrato un effetto protettivo conferito dai fattori ormonali femminili, si è propensi a pensare che tale differenza possa avere altre cause di natura genetica oppure ambientale.<sup>8</sup>

Simili conclusioni sono state tratte in seguito ad alcuni studi effettuati negli USA sul ruolo dell'etnia nello sviluppo del cancro al pancreas, dopo aver notato un rischio aumentato del 50-90% tra gli Afroamericani a confronto con individui Caucasici.<sup>9</sup>

Numerosi studi hanno riscontrato una maggior probabilità di sviluppare adenocarcinoma in pazienti il cui gruppo sanguigno AB0 sia diverso da 0: si ritiene che la ragione possa risiedere in alterazioni della specificità dell'enzima Glicosiltransferasi.<sup>10</sup>

È stato dimostrato che anche la composizione del microbiota intestinale ha un'associazione col rischio di cancro al pancreas: una presenza superiore alla media di *Porphyromonas gingivalis* e *Granulicatella adiacens*, così come livelli ridotti di *Neisseria elongate* e *Streptococcus mitis* sono tutte condizioni associate a un aumento della probabilità di sviluppare la patologia.<sup>11</sup>

Una storia familiare riguarda il 5-10% dei pazienti con cancro al pancreas; se due familiari di primo grado hanno avuto la malattia, il rischio di svilupparla diventa 9 volte superiore; se i familiari con la malattia sono tre o più, il rischio diventa 32 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Tra le patologie ereditarie meglio caratterizzate in associazione col cancro al pancreas si annoverano la sindrome di Peutz-Jeghers, la pancreatite ereditaria, la sindrome di Lynch, la sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma, la mutazione germline del gene BRCA-2.<sup>12-14</sup>

Le condizioni patologiche che aumentano il rischio di cancro al pancreas sono la pancreatite cronica, la pregressa gastrectomia<sup>15</sup> e il diabete mellito, sia di tipo 1 che di tipo 2.<sup>16,17</sup>

Tra i fattori di rischio espositivi, il fumo di sigaretta è quello che più si associa alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico. La proporzione di carcinoma pancreatico attribuibile al fumo è dell'ordine del 20-30% nei maschi e del 10% nelle femmine<sup>18</sup>. Tra gli altri fattori di rischio chiamati in causa troviamo fattori dietetici ed abitudini di vita: obesità, ridotta attività fisica, elevato consumo di alcol e grassi saturi, scarsa assunzione di verdure e frutta fresca.<sup>19</sup> Un aumentato rischio si è osservato anche in pazienti con infezione cronica di *Helicobacter pylori* ed HCV.<sup>20,21</sup>

### 1.3 ANATOMIA

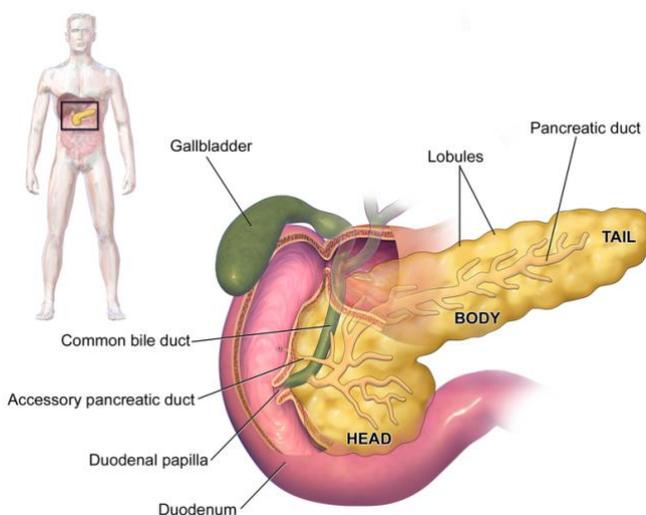


FIGURA 2. Anatomia del pancreas. Fonte: "Medical gallery of Blausen Medical 2014". *WikiJournal of Medicine* 1.<sup>22</sup>

Dal punto di vista macroscopico può essere diviso in quattro parti: testa, collo, corpo e coda. Ha posizione retroperitoneale paramediana, e si trova all'altezza delle vertebre L1-L2; il rapporto con il rachide ed i grandi vasi gli conferisce una curva a concavità posteriore.

La testa è circondata dal duodeno, il collo si trova anteriormente ai vasi mesenterici superiori, il corpo si posiziona posteriormente allo stomaco e la coda si sviluppa verso l'ilo splenico. Non è rivestito da una capsula fibrosa.<sup>23</sup>

Lungo tutta la sua estensione, a partire dalla coda, corre il dotto pancreatico di Wirsung, che nella porzione terminale si collega con il coledoco; quest'ultimo può essere sede di neoplasia, andando a rappresentare il 3% dei tumori gastrointestinali.<sup>25</sup> Il punto d'unione tra dotto di Wirsung e coledoco è la cosiddetta ampolla di Vater, che sbocca a livello della papilla duodenale maggiore: anch'essa può raramente diventare sede di tumore, rappresentando la sede d'origine di circa l'1% delle neoplasie gastrointestinali.<sup>25,26</sup>

Il dotto pancreatico accessorio di Santorini è caratterizzato da presenza incostante, trovandosi nel 41-52,5% della popolazione;<sup>27</sup> esso può sboccare direttamente nel duodeno, tramite la papilla duodenale minore, oppure all'interno del dotto pancreatico, come accade in circa il 30% dei casi.<sup>28</sup>

Il pancreas è una ghiandola anficrina, cioè dotata di funzione esocrina ed endocrina.

La componente esocrina del pancreas secreta il succo pancreatico in quantità di circa 1200-1500 ml al giorno, escreto attraverso i dotti pancreatici;<sup>29</sup> esso contiene acqua, ioni bicarbonato e numerosi enzimi: tripsinogeno, chimotripsinogeno, lipasi, elastasi, amilasi, carbosipeptidasi, fosfolipasi A, DNAsi e RNAsi.<sup>30</sup>

Le cellule esocrine hanno forma conica e si dispongono a forma acinare attorno a un lume centrale; gli acini pancreatici sono accorpati a formare dei lobuli, separati da tralci di tessuto connettivo. I dotti intercalati collegano il lume acinare ai dotti intralobulari, che a loro volta riversano il secreto nei dotti interlobulari. La parte prossimale dei dotti è rivestita da epitelio squamoso semplice, che si trasforma in epitelio cubico semplice nella porzione distale. I dotti interlobulari più grandi e i dotti principali sono rivestiti da epitelio di tipo colonnare, le cui cellule secernono muco.<sup>31</sup>

La componente endocrina è costituita da cinque tipi di cellule, ognuno dei quali secreta un ormone differente: le cellule alfa secernono glucagone, le cellule beta secernono insulina, le cellule gamma secernono polipeptide pancreatico, le cellule delta secernono somatostatina e le cellule epsilon secernono grelina.<sup>29</sup>

I piccoli gruppi di cellule endocrine furono descritti per la prima volta da Langerhans nel 1869,<sup>32</sup> da cui il nome di isole di Langerhans. Gli ormoni secreti vengono trasportati attraverso il flusso sanguigno ai loro organi e tessuti bersaglio.<sup>31</sup> Hanno solitamente forma sferica, tuttavia possono anche essere piatti o allungati; sono di diametro compreso tra 50 e 500 µm: la maggior parte ha diametro tra i 100-200 µm ed è localizzata tra la regione del corpo e quella della coda.

In totale, un pancreas adulto conta circa 1 milione di isole di Langerhans, rappresentanti l'1-2% della massa totale dell'organo.<sup>33</sup>

#### **1.4 PATOGENESI E LESIONI PRECANCEROSE**

Tra le neoplasie pancreatiche, l'adenocarcinoma duttale (PDAC) con le sue varianti rappresenta l'85%-90% del totale: comunemente ci si riferisce ad esso con la dicitura di cancro al pancreas.<sup>34</sup> Le principali varianti sono il carcinoma adenosquamoso, il carcinoma colloidale, il carcinoma epatoide, il carcinoma midollare, il carcinoma con le cellule ad anello con castone ed il carcinoma indifferenziato.<sup>35</sup>

La patogenesi del cancro al pancreas è ripercorribile in una successione di mutazioni che alterano la normale mucosa, trasformandola in lesioni precancerose ed infine in tessuto displastico francamente maligno. Le tre lesioni pre-cancerose meglio caratterizzate sono la neoplasia pancreatica intraepiteliale (PanIN), le neoplasie mucinose papillari intraduttali (IPMN) e le cisti di tipo mucinoso (MCN), ognuna con specifiche caratteristiche cliniche.<sup>36</sup>

La neoplasia pancreatica intraepiteliale (PanIN) rappresenta il più comune precursore di adenocarcinoma del pancreas: consiste in una lesione microscopica e non invasiva che si sviluppa all'interno dei dotti pancreatici di piccolo calibro,

solitamente dal diametro <0,5 cm; è stato proposto che possa avere un ruolo nel causare pancreatiti focali.<sup>37</sup> Talvolta rappresenta un reperto sincrono con il riscontro di un adenocarcinoma, potendo avere anche un profilo genetico differente, indice di uno sviluppo indipendente. È classificata secondo il grado di displasia in “low grade PanIN”, corrispondente ai gradi 1 e 2 dell’iniziale suddivisione del 2001, e “high grade PanIN”, corrispondente al grado 3 della stessa. Si stima che la trasformazione da PanIN di alto grado ad adenocarcinoma richieda circa 11 anni negli uomini e 12 nelle donne: questa potrebbe diventare una importante finestra di monitoraggio ed eventuale intervento.<sup>38</sup> Le lesioni PanIN di basso grado mostrano mutazioni puntiformi dell’oncogene KRAS, riscontrate in circa il 90% degli adenocarcinomi duttali, soprattutto a livello del codone 12: ad esse consegue l’attivazione costitutiva della via di RAS e PI3K-AKT, con un importante ruolo pro-oncogenico dovuto all’aumentata sopravvivenza cellulare e facilitata progressione nel ciclo cellulare.<sup>39</sup> Sempre in questa fase si osserva un certo grado di accorciamento telomerico, contribuente all’instabilità genomica. In seguito si osservano mutazioni di CDKN1A, CDKN2A; p16; p53 (nel 50-70% dei PDAC) e SMAD4 (nel 60-90% dei PDAC).<sup>36</sup> Si sono osservate mutazioni anche nella via di segnale di Notch e Sonic Hedgehog.<sup>40</sup>

Le neoplasie mucinose papillari intraduttali (IPMN) sono neoplasie cistiche epiteliali intraduttali formate da cellule di tipo cilindrico che secernono mucina; nelle lesioni si riscontra proliferazione papillare con tendenza all’atipia soprattutto in cisti >10mm.<sup>41</sup> Al contrario delle PanIN, hanno più frequentemente origine dal dotto pancreatico di Wirsung o da uno dei suoi rami principali; le lesioni dei dotti secondari hanno un rischio di circa il 20% di malignizzazione entro 10 anni, mentre quelle del dotto principale hanno una maggiore tendenza alla deriva carcinogena, con percentuali di malignizzazione a 10 anni che arrivano fino al 70%. Da ciò si evince l’importanza di un’accurata caratterizzazione delle lesioni e del conseguente follow-up.<sup>42</sup>

Le cisti di tipo mucinoso, come il cistoadenoma mucinoso, a differenza dalle cisti di tipo sieroso sono associate a una significativa possibilità di trasformazione in

senso maligno: più frequenti nelle donne, risultano maligne all'istologia post-resettiva in poco meno del 20% dei casi.<sup>43</sup>

## 1.5 PRESENTAZIONE CLINICA

Se la diagnosi di cancro pancreatico avviene spesso in stadi avanzati di malattia è soprattutto a causa della caratteristica paucisintomaticità e dell'aspecificità dei sintomi stessi, che frequentemente compaiono quando il tumore invade i tessuti circostanti o metastatizza in organi a distanza. Un numero sempre crescente di pazienti riscontra la presenza di masse neoplastiche pancreatiche per via incidentale, complice l'aumento degli studi radiologici svolti per altri scopi: tra il 6% e il 23% delle resezioni pancreatiche avvengono in seguito al riscontro di incidentalomi.<sup>44</sup>

La poca specificità sintomatologica rappresenta un'importante concausa del ritardo diagnostico, venendo spesso inquadrata in maniera benigna oppure nel contesto di diagnosi alternative.

Le condizioni cliniche ed i sintomi più frequenti al momento della diagnosi sono: dolore epigastrico o addominale, dolore dorsale, senso di pienezza addominale, dispepsia, nausea o vomito, aumento degli indici di danno epatico, ittero, perdita di peso, astenia, diabete di recente insorgenza.<sup>45</sup> Più dettagliatamente, il dolore si registra fino all'80-85% dei casi di malattia avanzata: solitamente è intermittente e peggiora dopo i pasti.<sup>46</sup> La perdita di peso è spesso consistente e si associa ad anoressia, sazietà precoce, diarrea e steatorrea; l'ittero può sopraggiungere con prurito, feci ipocoliche ed urine ipercromiche.<sup>45</sup>

La sintomatologia dipende anche dalla localizzazione del tumore: tra il 60% e il 70% dei casi hanno origine dalla testa o dal collo, ed in ragione della loro posizione possono essere causa di ostruzione delle vie biliari, che dà segno di sé come sub-ittero o ittero, solitamente indolore.

I tumori del corpo, circa il 15-20%, hanno invece la tendenza a invadere le strutture vascolari adiacenti tra cui i vasi celiaci, epatici, mesenterici superiori e la vena cava. Alla diagnosi si presentano spesso con dolore dorsale.

I tumori della coda tendono a presentarsi di cospicue dimensioni al momento della diagnosi, a causa dei pochi ostacoli anatomici che incontrano nella loro crescita;

possono dare segno di sé per effetto della loro massa, con ostruzioni al transito gastrico o intestinale, oppure con sintomatologia più aspecifica come diabete di nuova insorgenza, perdita di peso o fenomeni trombotici.<sup>6</sup>

In caso di ostruzione dei rami principali dei dotti pancreatici da parte della massa tumorale, infine, si può osservare una sintomatologia legata ad insufficienza esocrina, che si manifesta con problematiche di malassorbimento dei grassi e conseguente steatorrea, dolore prevalentemente in fase post-prandiale e rischio aumentato di pancreatite<sup>28</sup>.

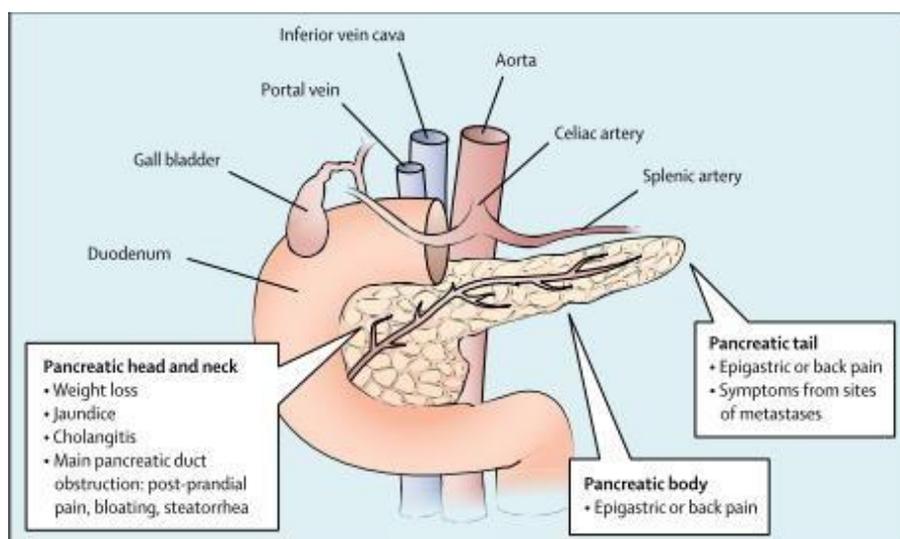


FIGURA 3. Presentazioni cliniche del tumore pancreatico differenziate per sede di lesione. Fonte: Mizrahi J.D. *et al.* (2020) Pancreatic Cancer *The Lancet*<sup>6</sup>

## 1.6 METODI DIAGNOSTICI E STADIAZIONE

Per una diagnosi tempestiva ed accurata è raccomandata, in qualità di tecnica di imaging iniziale, l'angio-TC multidetector con protocollo pancreatico a doppia fase: ad essa è attribuita una sensibilità superiore al 90%.

A confronto col parenchima dell'organo, i tumori pancreatici risultano solitamente ipodensi: con l'impiego del protocollo a doppia fase è possibile un'adeguata osservazione della vascolarizzazione regionale, così da poter elaborare la stadiazione e valutare la resecabilità della malattia.<sup>47,48</sup>

La risonanza magnetica (RM) costituisce uno strumento analitico alternativo, utile per studi che richiedano una visualizzazione ottimale delle vie biliari come la colangiopancreatografia con risonanza magnetica; inoltre, si è rivelata più sensibile nell'identificazione di lesioni metastatiche in sede epatica, e sarebbe da

preferire in seguito al riscontro ecografico di lesioni pancreatiche di piccole dimensioni.<sup>49</sup>

L'ecografia endoscopica può essere un metodo d'indagine aggiuntivo, consentendo una buona visualizzazione del coinvolgimento linfonodale regionale e delle strutture vascolari adiacenti.<sup>50,51</sup> Inoltre, durante la sua esecuzione, consente di effettuare prelievi tissutali con agoaspirato utili per la conferma istologica della diagnosi.<sup>6</sup>

Similmente, la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) ha funzioni di tipo terapeutico e diagnostico nei casi in cui l'accrescimento della massa tumorale comporta ostruzione biliare: infatti, non solo ha sensibilità e specificità di diagnosi superiori al 90%, ma permette il posizionamento mini-invasivo di stent biliari.

La PET-TC non ha un impiego routinario nella valutazione diagnostica del cancro del pancreas, tuttavia può essere impiegata nei casi in cui si sospetti la presenza di malattia metastatica occulta, cioè ad esempio quando le concentrazioni di CA19-9 risultino sproporzionate rispetto alla stadiazione.<sup>52</sup>

Il CA19-9 è un biomarcatore sierico associato al cancro del pancreas, avente una sensibilità del 79-81% e una specificità dell'82-90% per la diagnosi della malattia in pazienti sintomatici.<sup>53</sup> Il suo uso è ormai routinario, ma purtroppo il basso valore predittivo positivo non ne consente l'impiego nel disegno di un ideale screening di massa in pazienti asintomatici.<sup>54</sup>

Viceversa, la sua misurazione seriata ha un ruolo primario nel monitoraggio della risposta al trattamento chemioterapico, sia nel contesto neoadiuvante che adiuvante, essendo in grado di individuare una eventuale ripresa di malattia prima ancora che essa risulti visibile all'imaging.<sup>55-58</sup>

Inoltre, livelli elevati di CA19-9 nella fase preoperatoria possono aiutare a identificare i pazienti i cui interventi hanno meno probabilità di ottenere una resezione R0 (con margine microscopicamente negativo) ed ipotizzare la sopravvivenza a lungo termine.<sup>59</sup> È importante sottolineare che il CA19-9 può essere elevato anche in altri quadri neoplastici, come nel tumore della mammella, dell'ovaio, o del colon retto, e quadri non neoplastici come le pancreatiti, l'ostruzione biliare o le epatiti.<sup>60</sup>

L'antigene carcinoembrionario (CEA) e il CA125 sono, invece, biomarker aspecifici i cui livelli possono risultare aumentati in pazienti con carcinoma pancreatico.<sup>61</sup>

L'analisi del succo pancreatico prelevato in sede duodenale dopo stimolazione con secretina rappresenterebbe un marker altamente specifico: degli studi hanno dimostrato che si riscontra un maggior numero di mutazioni caratteristiche di p53 in soggetti con lesioni precancerose di alto grado ed adenocarcinoma pancreatico a confronto con i soggetti sani, rappresentando un marker altamente specifico seppur legato ad una forte invasività d'indagine.<sup>62</sup>

Non esiste raccomandazione per l'elaborazione di un protocollo di screening tra gli adulti asintomatici, data la bassa incidenza della malattia nella popolazione generale; viceversa, diversi studi hanno dimostrato l'importanza dello screening in pazienti asintomatici ad alto rischio, suggerendo di prediligere l'ecografia endoscopica e la RM alla TC, per via della loro maggiore sensibilità. Tuttavia, non si hanno sufficienti evidenze per stabilire l'età più appropriata per l'inizio del monitoraggio.<sup>63</sup>

Il sistema di stadiazione di riferimento per l'adenocarcinoma del pancreas è basato sull'ottava edizione della classificazione TNM (Tab. 1), redatta dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) sulla base di numerosi studi clinici.<sup>64</sup> Essa stratifica i pazienti in diversi stadi prognostici (Tab. 2), e si basa sulla descrizione di tre parametri principali:

- Il parametro "T" valuta l'estensione della massa tumorale primitiva: va da una displasia di alto grado (Tis) ad una massa tumorale che coinvolge fino all'asse celiaco, l'arteriamesenterica superiore e/o l'arteria epatica comune (T4).
- Il parametro "N" definisce il numero di linfonodi patologici.
- Il parametro "M" definisce la presenza (M1) o l'assenza (M0) di metastasi a distanza.

Nonostante la classificazione TNM rappresenti lo standard per la stadiazione di malattia, è bene notare che può risultare impreciso in fase di valutazione preoperatoria: le dimensioni del tumore, indicate dal parametro T, non

necessariamente sono correlate con la reseccabilità della massa, determinante per la riuscita di un intervento radicale.<sup>65</sup>

Tabella I. Classificazione TNM dell'adenocarcinoma pancreatico.<sup>64</sup>

<b>Parametri</b>	<b>Criteri</b>
<i>T – Tumore Primitivo</i>	
TX	Tumore primitivo non valutabile
T0	Nessuna evidenza di tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ (Esso include la neoplasia intraepiteliale pancreatica di alto grado (PanIn-3), la neoplasia mucinosa papillare intraduttale (IPMN) con displasia di alto grado, la neoplasia tubulopapillare intraduttale con displasia di alto grado e la neoplasia cistica mucinosa con displasia di alto grado)
T1	Tumore $\leq 2$ cm nella dimensione massima
T1a	Tumore $\leq 0,5$ cm nella dimensione massima
T1b	Tumore $>0,5$ cm e $<1$ cm nella dimensione massima
T1c	Tumore di 1–2 cm nella dimensione massima
T2	Tumore $>2$ cm e $\leq 4$ cm nella dimensione massima
T3	Tumore $>4$ cm nella dimensione massima
T4	Il tumore coinvolge l'asse celiaco, l'arteria mesenterica superiore e/o l'arteria epatica comune, indipendentemente dalle dimensioni
<i>N – Linfonodi regionali</i>	
NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Nessuna metastasi linfonodale regionale
N1	Metastasi in uno o tre linfonodi regionali
N2	Metastasi in quattro o più linfonodi regionali
<i>M – Metastasi</i>	
M0	Nessuna metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza

Tabella II. Stadi prognostici proposti dalla AJCC<sup>64</sup>

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T2	N0	M0
Stadio IIA	T3	N0	M0
Stadio IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadio III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Qualsiasi N	M0
Stadio IV	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

## 1.7 CRITERI DI RESECABILITÀ E TRATTAMENTO

Una delle ragioni per cui al cancro al pancreas si associano tali dati di mortalità è la sua poca sensibilità ai farmaci chemioterapici, soprattutto dovuta all'importante componente stromale che ne forma la massa.

Una volta effettuata la diagnosi e proceduto alla sua stadiazione è fondamentale individuare se esso è chirurgicamente resecabile, vale a dire che con la sua escissione sia possibile la totale rimozione del tessuto neoplastico.

È importante che questa valutazione tenga conto dell'opinione di un chirurgo pancreatico esperto: uno studio del 2007 ha riportato che negli USA oltre il 70% dei pazienti con cancro al pancreas in stadio I non venivano sottoposti a intervento chirurgico, nonostante la candidabilità all'intervento di una considerevole percentuale di essi. Il ridotto ricorso alla chirurgia, secondo l'autore, sembrerebbe compatibile con una diffusa sfiducia nei confronti di una cura per il cancro al pancreas.<sup>48</sup>

Al contrario, l'unico trattamento potenzialmente curativo è quello resettivo, con escissione completa della massa e dei linfonodi infiltrati, prima che si verifichi la diffusione metastatica della neoplasia. Purtroppo, ad oggi, solo nel 20% dei pazienti con diagnosi di cancro al pancreas è possibile pianificare una chirurgia con potenzialità di cura; col miglioramento dell'identificazione delle popolazioni ad alto rischio e protocolli che consentano una diagnosi sempre più precoce, l'obiettivo per il futuro è che un numero sempre maggiore di pazienti sia candidabile per la resezione radicale. Gran parte degli istituti membri del NCCN

(National Comprehensive Cancer Network) fa riferimento ad un sistema di classificazione clinica basato principalmente sui risultati degli studi di imaging ottenuti in fase prechirurgica.<sup>6</sup>

La malattia viene classificata, in seguito alla stadiazione mediante protocollo pancreatico, come segue:

- Resecabile;
- Resecabile borderline (con alta probabilità di resezioni R1 per neoformazioni senza un chiaro piano di clivaggio, oppure che si collocano in prossimità di strutture vascolari non resecabili);
- Localmente avanzata (neoplasie che interessano strutture vascolari non resecabili o con esteso coinvolgimento dei linfonodi locoregionali);
- Metastatica (comprende l'infiltrazione dei linfonodi extra-regionali, come quelli della stazione 16: para-aortici e interaortocavali).

I criteri di resecabilità si basano sui rapporti della massa con i grandi vasi limitrofi: il tronco celiaco, l'arteria mesenterica superiore e l'arteria epatica comune sul versante arterioso e la vena porta e la vena mesenterica superiore su quello venoso. Sono riportati per intero nella Tab. 3.<sup>48</sup>

È fondamentale che, ai fini della migliore gestione possibile di ciascun paziente e dell'elaborazione del piano terapeutico più adatto, si formi un team multidisciplinare in cui siano presenti chirurghi, gastroenterologi, oncologi, radiologi ed anestesisti.<sup>66</sup>

Tabella III. Criteri che descrivono la resecabilità del tumore alla diagnosi<sup>a</sup>

<b>Resecabilità</b>	<b>Sistema arterioso</b>	<b>Sistema venoso</b>
<b>Resecabile</b>	Nessun contatto del tumore col sistema arterioso: arteriamesenterica superiore (AMS), asse celiaco (AC) o arteria epatica comune (AEC).	Nessun contatto del tumore con la vena mesenterica superiore (VMS) o la vena porta (VP) o contatto $\leq 180^\circ$ senza irregolarità del contorno venoso.
<b>Resecabile borderline<sup>b</sup></b>	<p><u>Testa pancreatica/processo uncinato:</u>                      Contatto del tumore con la AEC senza estensione all'AC o alla biforcazione dell'arteriaepatica: possibili resezione e ricostruzione complete e sicure.                      Contatto del tumore con la ASM <math>\leq 180^\circ</math>.                      Contatto del tumore con una variante anatomica arteriosa (es: arteria epatica destra sostituita, arteria epatica accessoria destra, AEC sostituita e origine dell'arteria sostituita o accessoria). L'eventuale coinvolgimento deve essere annotato e quantificato, perché può influire sul planning chirurgico.</p> <p><u>Corpo/coda:</u>                      Contatto del tumore con l'AC <math>\leq 180^\circ</math>.                      Contatto del tumore con l'AC <math>&gt;180^\circ</math> senza coinvolgimento dell'aorta e con arteria gastroduodenale intatta e non coinvolta, consentendo così una procedura Appleby modificata (alcuni autori ritengono che queste siano già condizioni che dovrebbero rientrare nella categoria localmente avanzata).</p>	<p>Contatto del tumore con la VMS o la VP di <math>&gt;180^\circ</math>, contatto <math>\leq 180^\circ</math> con contorno irregolare della vena o trombosi della stessa, ma con conservata possibilità di resezione sicura e completa e ricostruzione della vena.                      Contatto del tumore con la vena cava inferiore (VCI).</p>
<b>Localmente avanzato<sup>b,c</sup></b>	<p><u>Testa pancreatica/processo uncinato:</u>                      Contatto del tumore con AMS <math>&gt;180^\circ</math>.                      Contatto del tumore con l'AC <math>&gt;180^\circ</math>.</p> <p><u>Corpo/coda:</u>                      Contatto del tumore di <math>&gt;180^\circ</math> con la AMS o l'AC.                      Contatto del tumore con l'AC e l'aorta.</p>	SMV/PV non ricostruibile a causa del coinvolgimento da parte del tumore o di occlusione del vaso (a causa del tumore o di blandi trombi).

<sup>a</sup> Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Radiology 2014; 270:248-260.<sup>48</sup>

<sup>b</sup> Il contatto con il tumore solido può essere sostituito da un aumento della densità/coinvolverimento del grasso che circonda i vasi peri-pancreatici (tipicamente osservato dopo la terapia neoadiuvante); questo risultato dovrebbe essere riportato sulle scansioni di stadiazione e di follow-up.

<sup>c</sup> Le metastasi a distanza (includere le metastasi linfonodali non regionali), indipendentemente dalla resecabilità anatomica, implicano una malattia che non deve essere trattata con resezione anticipata.

## 1.8 CHIRURGIA

Stabilita la reseccabilità, la fase di planning chirurgico ha il compito di valutare l'intervento più appropriato ad ogni singolo caso. È fondamentale che questa fase sia presa in carico da un team multidisciplinare, e che l'intervento sia eseguito in un centro ad alto volume, che per definizione deve svolgere almeno 20 interventi di resezione di neoplasia pancreatica all'anno.<sup>67</sup>

Sulla base della localizzazione della massa tumorale e dei suoi rapporti con i vasi sanguigni si stabilisce quale procedura chirurgica intraprendere per la resezione.

Gli interventi maggiormente eseguiti sono:

- Procedura di Whipple (duodeno-cefalopancreasectomia, DCP): è l'intervento svolto più di frequente, essendo indicato per tumori localizzati nella regione cefalica del pancreas. Consiste nell'asportazione della testa pancreatica, del duodeno, di una parte del dotto biliare e della colecisti e della regione antrale dello stomaco. Nella fase chirurgica ricostruttiva è necessario ricongiungere l'intestino, il dotto biliare e la porzione residua del pancreas. L'esecuzione dell'intervento richiede, di solito, almeno sei ore.<sup>68</sup>
- Procedura di Longmire-Traverso (duodeno-cefalopancreasectomia con preservazione del piloro, PPD): a differenza della procedura di Whipple, in questo intervento si risparmiano l'antra gastrico ed il piloro dal blocco resettivo. Sul lungo termine, sembrerebbe associata a minori problematiche legate all'assorbimento.<sup>69</sup>
- Pancreasectomia distale: consiste nell'asportazione del corpo e della coda del pancreas, quando i tumori sono localizzati in queste sedi. Spesso, soprattutto per localizzazioni distali, è necessaria anche la rimozione della milza, trasformando l'intervento in una spleno-pancreasectomia distale. Più raramente si è costretti all'asportazione aggiuntiva della ghiandola surrenale sinistra.<sup>70</sup>
- Pancreasectomia totale: consiste nell'asportazione di tutto il pancreas, della milza, del dotto biliare, della colecisti, del duodeno e della prima

ansa digiunale; se necessario, anch'essa può essere completata dall'antrectomia gastrica. È l'intervento più complesso, con tempi di esecuzione di circa otto ore, e quello più associato a complicanze post-chirurgiche, in particolar modo legate alla resezione integrale del pancreas, a seguito della quale si sviluppa un'immediata insufficienza endocrina ed esocrina.<sup>71</sup>

La chirurgia aperta tutt'ora rappresenta l'approccio standard per le resezioni pancreatiche, ma sempre più studi rassicurano sulla comparabilità delle tecniche mini invasive e robotiche in casi selezionati, soprattutto quelli che riguardano il pancreas distale e che abbiano dimensioni contenute, in cui si ha una distanza adeguata da vena porta e tripode celiaco.<sup>72</sup>

Certamente, a prescindere dall'approccio scelto, devono essere rispettati gli standard oncologici circa la valutazione istologica della trancia chirurgica in corso d'intervento ed il numero minimo di linfonodi asportati.<sup>73</sup>

La valutazione istologica intraoperatoria dei margini è fondamentale per valutare, in caso si individuassero cellule neoplastiche lungo la linea di trancia, la necessità dell'allargamento della resezione fino alla pancreasectomia totale.<sup>71</sup>

Un'attenta stadiazione intraoperatoria nelle prime fasi dell'intervento ha invece il ruolo escludere la presenza di metastasi epatiche, peritoneali e linfonodali a distanza: il riscontro di uno di questi secondarismi rappresenta una controindicazione all'intervento chirurgico, non consentendone la radicalità, e sovente causa l'interruzione dello stesso. La classificazione della radicalità chirurgica è la seguente:

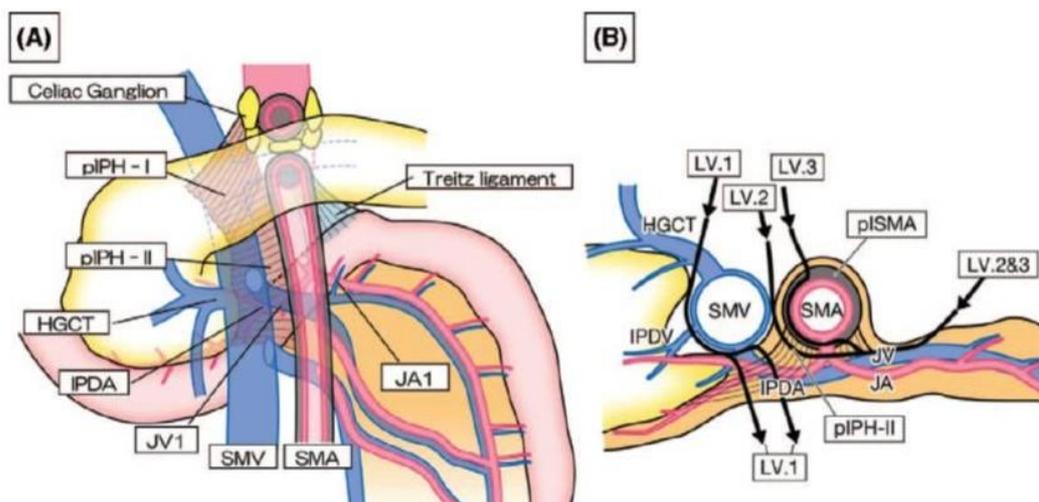
- RX: tumore residuo non valutabile
- R0: non tumore residuo
- R1: tumore residuo microscopico
- R2: tumore residuo macroscopicamente evidente.<sup>74</sup>

Con lo scopo di effettuare una resezione con margini di exeresi negativi (R0) è fondamentale che il chirurgo sia meticoloso nella fase di dissezione dei tessuti delle aree perivascolari: l'operazione di scollamento della neoplasia dalle strutture vascolari richiede esperienza e precisione per evitare di causare lesioni e conseguenti emorragie, e frequentemente è complicata anche dalla presenza di

tessuto fibrotico conseguente a reazione desmoplastica, non facilmente distinguibile da quello tumorale.<sup>75</sup>

Nello studio di imaging in fase preoperatoria si deve valutare l'eventuale coinvolgimento dell'asse venoso costituito dalla vena mesenterica superiore e dalla vena porta. Durante l'atto chirurgico, con un'ampia manovra di Kocher tramite la quale si mobilizza il duodeno fino al legamento di Treitz, è possibile escludere con certezza le infiltrazioni vascolari tramite esplorazione della loggia retropancreatica a livello del collo, davanti alla vena porta. La completa esposizione dell'asse vascolare mesenterico si ottiene in seguito alla sezione del collo pancreatico: in caso di coinvolgimento neoplastico è possibile la resezione della componente venosa e la sua successiva ricostruzione. L'atto ricostruttivo può effettuarsi con anastomosi termino-terminale diretta, oppure per mezzo di graft autologhi o sintetici nel caso sia necessaria una resezione molto estesa, tenendo presente che i secondi generano un modesto aumento del rischio trombotico.<sup>76</sup>

FIGURA 4. Rappresentazione schematica dei rapporti e dei piani chirurgici di dissezione.  
Fonte: Inoue et al. "Pancreatoduodenectomy With Systematic Mesopancreas Dissection Using a Supracolic Anterior Artery-first Approach".<sup>66</sup>



Sul versante del sistema arterioso, l'approccio "artery first" è una proposta di metodo chirurgico fortemente diffusa negli ultimi anni che consiste nella valutazione intraoperatoria del coinvolgimento dell'arteria sovramesenterica

(SMA) nelle fasi iniziali dell'intervento, prima ancora della sezione dell'istmo pancreatico.<sup>77</sup>

L'attenta dissezione dei tessuti che circondano le arterie è imprescindibile perché possa ottenersi una resezione radicale. Le resezioni dei vasi arteriosi dovrebbero essere considerate solo in centri ad altissimo volume per casi attentamente selezionati.<sup>78</sup>

Tra le principali complicanze della chirurgia pancreatica si devono annoverare: la fistola pancreatica dovuta alla deiscenza dell'anastomosi pancreatico-intestinale, la fistola biliare dovuta alla deiscenza dell'anastomosi epatico-digiunale, che può complicarsi con la formazione di un ascesso biliare sottoepatico, e l'emoperitoneo. Il trattamento di ognuna di esse può essere miniinvasivo, con metodiche di radiologia interventistica come drenaggi percutanei ed embolizzazioni arteriose; talvolta è necessario il reintervento chirurgico.<sup>68</sup>

Al successivo esame patologico postoperatorio dovrà essere stabilito l'istotipo tumorale, il grado di differenziamento e le eventuali invasioni vascolari, linfatiche o perineurali. Il grado istologico dell'adenocarcinoma duttale si basa, secondo la classificazione proposta dal WHO nel 2010, sulla differenziazione delle cellule ghiandolari:

G1: ben differenziato.

G2: moderatamente differenziato.

G3: scarsamente differenziato.

GX: indefinito.<sup>64</sup>

## **1.9 TERAPIA NEOADIUVANTE**

Rispetto alla terapia adiuvante, la terapia neoadiuvante è caratterizzata dai vantaggi teorici di agire su eventuali micrometastasi e cellule cancerogene circolanti prima della terapia, di aumentare le probabilità di una resezione R0, di essere meglio tollerata dal paziente rispetto alla terapia adiuvante e di consentire una migliore selezione dei pazienti che possono sottoporsi all'intervento, escludendo quelli che non rispondono al trattamento. D'altro canto è vero che, soprattutto in pazienti che riportano importanti effetti collaterali in seguito al

trattamento sistemico, può rappresentare una causa di lunga posposizione della procedura chirurgica che potrebbe favorire la progressione di malattia.<sup>79</sup>

Stando alle attuali linee guida internazionali, i pazienti con cancro al pancreas ritenuto resecabile dovrebbero essere sottoposti quanto prima all'intervento chirurgico, aumentando le probabilità che si possa ottenere una resezione R0. Una resezione con margini chirurgici positivi, infatti, non può avere intento curativo, e fornisce un aumento della sopravvivenza limitato o addirittura assente. Nei casi a maggior rischio di resezione R1, vale a dire di neoplasia resecabile borderline e localmente avanzata, la terapia neoadiuvante rappresenta un valido strumento terapeutico: grazie ad essa, secondo diverse metanalisi<sup>80,81</sup> circa un terzo dei tumori ritenuti non resecabili alla diagnosi hanno potuto beneficiare dell'intervento chirurgico grazie al downstaging tumorale.<sup>80-82</sup>

Anche pazienti la cui neoplasia è considerata resecabile ma che presentano caratteristiche ad alto rischio come il CA19-9 elevato possono beneficiare del trattamento neoadiuvante per ridurre il rischio di recidiva.<sup>83</sup>

Sono vari i trial clinici che si stanno occupando di definire il ruolo della terapia neoadiuvante nei casi borderline: ad oggi, nonostante l'assenza di studi randomizzati di fase III, essa è raccomandata prima dell'intervento.<sup>84</sup>

Studi retrospettivi hanno invece evidenziato un significativo aumento della sopravvivenza tra i pazienti che avevano ricevuto la chemioterapia neoadiuvante rispetto a quelli che erano stati trattati solo con terapia adiuvante.<sup>85</sup>

La rivalutazione della malattia e la sua stadiazione devono avvenire dopo 2-3 mesi dall'inizio della terapia: un team multidisciplinare si occupa di decidere, sulla base dell'efficacia del trattamento, se sottoporre il paziente a chirurgia resettiva o proseguire con la chemioterapia sistemica, che può essere protratta fino a 6 mesi.<sup>81</sup>

I trattamenti chemioterapici di riferimento consistono in:

mFOLFIRINOX (5-Fluorouracile, Leucovorin, Irinotecan e Oxaliplatino);

Gemcitabina in associazione a nab-Paclitaxel (nanoparticle albumin bound Paclitaxel) o cisplatino (in caso di mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2).

Si tratta di protocolli polichemioterapici, la cui somministrazione è spesso accompagnata da numerosi effetti collaterali, soprattutto di tipo gastroenterico o ematologico: i pazienti che possono tollerarli adeguatamente sono quelli con un ottimo performance status e che non presentano importanti comorbidità.<sup>6</sup>

Anche la radioterapia può avere un ruolo nel contesto neoadiuvante: tanto in pazienti con patologia stabile localmente avanzata, quanto in coloro che riportano sintomi legati alla massa tumorale, si sono osservati dei buoni risultati sul controllo dell'espansione della malattia, se messi a confronto con la sola chemioterapia.<sup>86</sup>

I dosaggi solitamente sono tra i 45 e i 54 Gy suddivisi in 1.8-2.0 Gy/frazione, o di 36 Gy suddivisi in 2.4 Gy/frazione<sup>87,88</sup>; l'associazione con le fluoropirimidine è da preferirsi a quella con la gemcitabina.<sup>87</sup>

Sono necessari ulteriori studi per stabilire se la chemioradioterapia possa diventare uno standard di cura in fase preoperatoria in classi selezionate di pazienti.<sup>88</sup>

## **1.10 TERAPIA ADIUVANTE**

Il trattamento adiuvante ha un ruolo terapeutico di prim'ordine nella patologia oncologica pancreatica: nonostante la potenzialità di cura dell'exeresi chirurgica, oltre il 90% dei pazienti va incontro a recidiva<sup>89</sup>. Non sorprende, quindi, che la chemioterapia rappresenti il trattamento standard per i pazienti che vengono sottoposti alla resezione: la sua efficacia è comprovata da vari studi randomizzati di fase III<sup>90,91</sup>.

Prima di iniziare il trattamento chemioterapico adiuvante è bene ripetere una TC del torace e dell'addome con e senza il mezzo di contrasto, da affiancare ad un nuovo dosaggio del CA 19-9, per indagare la presenza di residui macroscopici di malattia o di metastasi precoci a distanza. Non ci sono, invece, prove a supporto dell'uso della chemioradioterapia adiuvante: le linee guida della Società Europea di Oncologia Medica indicano che il suo uso, al momento, dovrebbe essere relegato a pazienti inseriti all'interno di specifici studi clinici.<sup>92</sup>

La scelta del protocollo chemioterapico dipende dallo stato generale del paziente: lo studio PRODIGE-24 ha dimostrato che mFOLFIRINOX è la terapia di scelta in

pazienti che mantengano un buon performance status in seguito alla resezione (ECOG 0-1).<sup>93</sup> Invece, la terapia con la sola gemcitabina o in combinazione con capecitabina rimane una valida alternativa per i pazienti con performance status scadente o altre controindicazioni a mFOLFIRINOX.<sup>6</sup>

La finestra terapeutica ottimale, associata a una sopravvivenza migliore, prevede l'inizio della terapia tra 28 e 59 giorni dall'intervento chirurgico.<sup>6,94</sup>

I pazienti che hanno ricevuto chemioradioterapia o chemioterapia neoadiuvante possono essere rivalutati da un team multidisciplinare per essere sottoposti a nuovi cicli di terapia sistemica successivamente all'intervento chirurgico. La scelta del piano terapeutico si basa sulla risposta del paziente al trattamento somministrato in fase neoadiuvante, ed anche su altri parametri clinici che valutino lo stato generale e la tollerabilità alla terapia stessa.<sup>6</sup>

Tabella IV. Linee guida proposte da Mizrahi et al.<sup>6</sup> per il trattamento consigliato dei pazienti con tumore al pancreas secondo la resecabilità e lo stato di malattia.

<b>Resecabilità</b>	<b>Gestione raccomandata</b>	<b>Evidenze</b>	<b>Commenti</b>
<b>Resecabile</b>	Resezione chirurgica → 6 mesi di chemioterapia (CT) postoperatoria, oppure CT/CT+Radioterapia (RT) preoperatoria → resezione chirurgica → CT postoperatoria	La CT adiuvante a base di mFOLFIRINOX e quella a base di gemcitabina + capecitabina hanno entrambe evidenziato una migliore OS in studi di fase III. La CT neoadiuvante è sempre più usata: studi retrospettivi suggeriscono un miglioramento della OS, ma il suo uso non è ancora routinario	Considerare mFOLFIRINOX solo per i pazienti con ECOG PS pari a 0 o 1; la durata totale della CT neoadiuvante+adiuvante non dovrebbe superare i 6 mesi; si consiglia l'iscrizione alla sperimentazione clinica
<b>Resecabile borderline</b>	Come il tumore resecabile	L'analisi dei sottogruppi dello studio PREOPANC-1 ha riportato una migliorata OS con la CT/CT+RT preoperatoria	Come il tumore resecabile
<b>Localmente avanzato</b>	CT sistemica → resezione chirurgica in caso di down-stage	Vari studi di fase 2 e 3 sulla CT sistemica di prima linea hanno riscontrato un beneficio della CT di induzione per la malattia localmente avanzata	In pazienti non operabili che non migliorano con la CT, considerare la CT+RT di consolidamento, seppure non abbia dimostrato benefici in termini di OS, oppure valutare di interrompere il trattamento. Consigliata l'iscrizione alla sperimentazione clinica
<b>Metastatico</b>	CT sistemica	Preferire FOLFIRINOX o gemcitabina + nab- paclitaxel in prima linea rispetto alla sola Gemcitabina (migliore OS dimostrata con studi di fase III)	Considerare FOLFIRINOX solo per pazienti con ECOG PS di 0 o 1. Consigliata l'iscrizione alla sperimentazione clinica. Assistenza di supporto fondamentale.

OS=overall survival – sopravvivenza globale; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status

### 1.11 MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA E METASTATICA

Al momento della diagnosi si riscontrano metastasi a distanza in circa il 50% dei pazienti; in costoro, così come in tutti i casi in cui la massa ha raggiunto un'espansione che la rende inoperabile, la chemioterapia sistemica riveste un ruolo di grande importanza per il raggiungimento dei principali obiettivi terapeutici, vale a dire la palliazione dei sintomi e l'allungamento della sopravvivenza. Quest'ultimo si raggiunge quasi esclusivamente in pazienti con un buon Performance Status (ECOG 0-1, adeguato drenaggio biliare e buona condizione di nutrizione).<sup>6</sup>

Infatti, studi retrospettivi hanno evidenziato che i pazienti più giovani e con un miglior PS, candidabili alla terapia con mFOLFIRINOX, hanno una OS migliore di coloro che ricevono il trattamento a base di gemcitabina più nab-paclitaxel.<sup>95,96</sup>

In caso di PS scadente, la terapia sistemica con agente singolo può apportare dei benefici in termini di qualità della vita e sopravvivenza, seppur limitati: la gemcitabina in monoterapia è l'indicazione più comune.

Stando a uno studio multicentrico, la sopravvivenza media dei pazienti a cui viene somministrato mFOLFIRINOX è di 11.1 mesi contro i 6.8 mesi di chi riceve gemcitabina, con una sopravvivenza libera da malattia di 6.4 mesi contro 3.3. I pazienti trattati con mFOLFIRINOX sono soliti riportare un maggior numero di effetti collaterali. A 6 mesi, nel 31% dei pazienti a cui è somministrato mFOLFIRINOX si registra una diminuzione definitiva della qualità di vita, contro il 66% del gruppo trattato con gemcitabina.<sup>97</sup>

Un'opzione alternativa per questi pazienti è la cura palliativa e la migliore terapia di supporto.

La radioterapia, solitamente, non ha un ruolo terapeutico nella malattia metastatica, se non quello di migliorare il controllo loco-regionale di malattia; tuttavia, il suo impiego a scopo palliativo può sostituire la chemioterapia con agente singolo in pazienti con basso Performance Status, oppure in regioni con localizzazioni metastatiche dolorose, come le ossa.<sup>98</sup> Le moderne tecniche, come la Radioterapia a intensità modulata (IMRT) e la Radioterapia stereotassica, rappresentano degli interessanti strumenti terapeutici per le fasi avanzate di malattia, permettendo di

concentrare alte dosi di radiazioni a livello delle aree corporee selezionate, e garantendo la minima tossicità sui tessuti sani.

In caso di scarso controllo della malattia, in pazienti che conservano un buon PS è possibile somministrare una terapia di seconda linea: è raccomandato ripetere l'imaging con RM o 3D TC con attenzione ai siti noti di malattia per stabilire l'effettivo beneficio terapeutico auspicabile, tenendo a mente che anche in assenza di imaging suggestivo la malattia può avere carattere progressivo.<sup>6</sup>

## 1.12 CURE PALLIATIVE

In seguito alla diagnosi di malattia metastatica, l'American Society of Clinical Oncology raccomanda un'appropriata definizione degli obiettivi di cura, sulla base dello stato generale e delle volontà del paziente e della famiglia. La valutazione completa dei sintomi deve essere affiancata da quella dello stato psicologico e del supporto sociale.<sup>99</sup>

In pazienti con stadio di malattia avanzato è fondamentale garantire le terapie di supporto e fare il possibile per prolungare la sopravvivenza<sup>100</sup>.

In pazienti con PS 0 o 1 e bilirubinemia nei limiti di norma si possono adoperare i protocolli polichemioterapici, vale a dire il mFOLFIRINOX o l'associazione gemcitabina/nab-paclitaxel.

In pazienti con PS 2 e/o bilirubinemia oltre una volta e mezzo i valori normali, dovrebbe essere presa in considerazione la gemcitabina in monochemioterapia; in casi attentamente selezionati si può valutare la terapia con l'associazione gemcitabina/nab-paclitaxel.

Per i pazienti con PS 3-4 o con comorbidità significative, considerata l'aspettativa di vita verosimilmente limitata, solitamente si ritiene opportuno propendere per il trattamento esclusivamente sintomatico.<sup>101</sup>

Quanto alla sintomatologia, il dolore è riportato da un gran numero di pazienti con cancro al pancreas: spesso fa parte dei sintomi di presentazione della malattia, più frequentemente in masse localizzate nelle regioni del corpo e della coda dell'organo<sup>4</sup>, e si associa all'insorgenza di depressione, ridotta qualità del sonno e complessivamente a una minore qualità della vita. Circa un terzo dei pazienti descrive il dolore di intensità moderata-severa e lamenta un controllo inadeguato<sup>1</sup>.

I farmaci comunemente utilizzati a scopo antalgico sono gli oppioidi, spesso in combinazione con gli antiepilettici, efficaci per il dolore neuropatico, e i glucocorticoidi. Anche la chemioterapia può essere utilizzata con beneficio antalgico: diversi studi hanno dimostrato che sia il mFOLFIRINOX che la gemcitabina sono efficaci a tale scopo, nonostante gli importanti effetti collaterali.<sup>102</sup>

Procedure più invasive riguardano la neurolisi chirurgica o radiochirurgica del plesso celiaco, soprattutto quando invaso dalla massa neoplastica.<sup>103,104</sup>

In caso la massa neoplastica ostruisca le vie biliari è indicato il posizionamento di uno stent, preferibilmente metallico per il minor rischio di infezione e la garanzia di una migliore pervietà. La sua applicazione riduce l'insorgenza di colangiti e consente una maggiore sicurezza per la somministrazione dei farmaci chemioterapici.<sup>105,106</sup>

Un'altra evenienza ostruttiva può riguardare il dotto pancreatico principale: ne può conseguire una insufficienza pancreatica esocrina, che può manifestarsi con gonfiore addominale, steatorrea e dolore; la somministrazione di enzimi pancreatici può avere un ruolo nel migliorare l'assorbimento dei grassi e, quindi, la sintomatologia.

La fase terminale della malattia è sovente accompagnata da sintomi di natura ansiosa o depressiva, associata al progressivo deperimento dello stato generale: una gestione ottimale del paziente deve basarsi sulla collaborazione di numerosi professionisti per gli interventi farmacologici e di supporto più adeguati.<sup>101</sup>

## **2 STATO NUTRIZIONALE E CANCRO**

### **2.1 SARCOPENIA E CACHESSIA CANCRO CORRELATA**

Se è vero che le buone abitudini alimentari, accompagnate da adeguata attività fisica, costituiscono un importante fattore protettivo nei confronti della cancerogenesi, è altresì fondamentale prendersi cura, fin dal momento della diagnosi, dello stato nutrizionale dei pazienti oncologici.

Tra di essi, lo stato di malnutrizione si identifica dal 40% all'80% dei casi<sup>107</sup>: a causarlo sono tanto la presenza del tumore, con i cambiamenti metabolici e pro-infiammatori che ne accompagnano la presenza, quanto i trattamenti antineoplastici a cui i pazienti sono esposti.

La malnutrizione risulta essa stessa correlata a una maggiore tossicità dei trattamenti chemioterapici e radioterapici: la sua presenza spesso rende necessari trattamenti più lunghi che determinano una altrettanto prolungata suscettibilità ad altre patologie, come quelle di natura infettiva.<sup>108</sup>

A risentire di uno stato nutrizionale carente è innanzitutto la qualità di vita, oltre alla riuscita dei trattamenti stessi. Si stima che il 10-20% dei decessi in pazienti oncologici possono considerarsi imputati alla condizione di malnutrizione prima ancora che alla malattia neoplastica.<sup>1</sup>

Studi multicentrici basati su dati provenienti da vari ospedali europei hanno riportato che solo tra il 30% e il 60% dei pazienti oncologici a rischio di malnutrizione erano trattati adeguatamente per prevenire tale condizione<sup>109</sup>, spesso a causa di errori nella classificazione della gravità dello stato nutrizionale.<sup>110</sup>

La European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) nelle ultime linee guida indica le strategie da mettere in atto per la corretta individuazione dei problemi nutrizionali ed un miglioramento del loro trattamento.

Innanzitutto, ogni paziente deve ricevere una valutazione precoce dello stato nutrizionale, possibilmente fin dal momento della diagnosi, ed una frequente rivalutazione della stessa, soprattutto nel periodo preoperatorio. Tale disamina non deve limitarsi alla misurazione dell'indice di massa corporea (BMI, equivalente al rapporto tra il peso in kg e il valore elevato al quadrato dell'altezza

in metri) ed eventuali variazioni ponderali nei 6 mesi precedenti, che non rappresentano di per sé elementi significativi di malnutrizione, soprattutto se valutati in pazienti obesi; inoltre, anche in presenza di BMI normale può sottostare un quadro di malnutrizione.<sup>111</sup>

Per questa ragione, è importante includere un'analisi della composizione corporea, dei marcatori di flogosi e, ove possibile, dell'attività metabolica del soggetto tramite la calorimetria indiretta.

In questo modo si può instaurare un trattamento nutrizionale cucito su misura del paziente e della sua evoluzione clinica ed oncologica: i dati anamnestici devono essere adeguatamente associati allo stadio della malattia neoplastica, alla risposta al trattamento ed alle variazioni dell'appetito e delle abitudini alimentari.

L'esecuzione di uno screening sistematico del rischio nutrizionale mira ad aumentare la consapevolezza e consentire il riconoscimento e trattamento precoci; nella pratica clinica ci si avvale di diversi test convalidati, tra cui il Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), il Nutritional Risk Screen 2002 (NRS-2002), il Mini Nutrition Assessment (MNA) e il Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA).<sup>112-115</sup>

Ad essi va aggiunta la misurazione della concentrazione di prealbumina ed albumina plasmatica, da decenni utilizzate in qualità di marker dello stato nutrizionale;<sup>44</sup> dalla misurazione dell'albumina è stato elaborato il Nutritional Risk Index e, più recentemente, il Geriatric Nutritional Risk Index, specifico per la popolazione anziana.<sup>116</sup>

Purtroppo, a causa della complessità del quadro biochimico, metabolico e patologico dei pazienti oncologici, la sola terapia nutrizionale può concedere risultati limitati se non inserita in un più ampio ventaglio terapeutico e di supporto, che tenga conto tra le altre cose del controllo del dolore e dello stato psicologico. A seguito di questa comprensione, Fearon et al. hanno introdotto il concetto di terapia nutrizionale multimodale per una cura ottimale nei pazienti con cancro, rimarcando la necessità di una sua integrazione in parallelo con i trattamenti antineoplastici e con una riabilitazione fisica che veda nell'esercizio, sia aerobico che anaerobico, uno strumento di primaria importanza.<sup>111,117</sup>

La terapia consiste, innanzitutto, nell'assunzione di integratori alimentari basati sul profilo nutrizionale del paziente; in seguito si può optare per il supporto nutrizionale artificiale, per via enterale o parenterale. La via enterale andrebbe sempre preferita, se possibile. A supporto, possono essere somministrati farmaci stimolanti dell'appetito come corticosteroidi, cannabinoidi o progestinici, ma i vari effetti collaterali spesso ne limitano l'uso.<sup>118</sup>

## 2.2 MALNUTRIZIONE E SINDROMI ASSOCIATE: DEFINIZIONI

La sintomatologia di questi pazienti è legata al calo ponderale e al conseguente declino dello stato generale, con riduzione della forza muscolare e dell'abilità a svolgere le normali attività quotidiane, astenia, dolore e depressione.

È stato eseguito un importante lavoro per fornire delle definizioni universali per le condizioni cliniche di malnutrizione, cachessia e sarcopenia. Lo scopo di elaborare delle definizioni chiare ed univoche è stato quello di fornire ai medici dei criteri chiari per individuare e trattare i problemi nutrizionali e metabolici associati sia all'invecchiamento che alle patologie di tipo acuto o cronico, cancro compreso.<sup>111,119</sup>

Nonostante tali sforzi, a causa di una certa sovrapposizione delle suddette condizioni è inevitabile una riflessa sovrapposizione tra le definizioni.

Si definisce *malnutrizione malattia-correlata* la condizione conseguente allo stato infiammatorio sistemico che si instaura nel contesto di una patologia sottostante, tra cui il cancro. La risposta flogistica provoca anoressia ed un importante danno tissutale, da cui deriva un rilevante calo ponderale con susseguenti variazioni della composizione corporea e peggioramento delle condizioni generali. Nella patologia oncologica, la malnutrizione è parte di un processo multimodale in cui vari fattori contribuiscono a un'inadeguata alimentazione, a un'aumentata richiesta energetica e proteica, alle alterazioni metaboliche sistemiche e alla diminuzione degli stimoli anabolici come l'esercizio fisico. Ciò rende conto della necessità di un trattamento multimodale.<sup>119</sup>

La *cachessia* è una sindrome da scadimento delle condizioni generali, caratterizzata da calo ponderale involontario superiore al 5% del peso abituale: si

ha perdita continua di massa muscolare scheletrica, talvolta accompagnata dalla perdita di massa grassa. Ha origine multifattoriale, per cui spesso la terapia nutrizionale non è in grado di invertirne il corso. Si associa a danno tissutale e limitazioni funzionali.<sup>120,121</sup>

Lo stato di *precachessia*, come suggerisce il termine, precede la cachessia: consiste nelle prime variazioni cliniche e metaboliche causate dalla patologia sottostante accompagnate da un'iniziale perdita involontaria di peso e massa muscolare.<sup>121</sup>

La *sarcopenia* è caratterizzata da una riduzione della massa magra a cui conseguono sensazioni di affaticamento, diminuzione della forza muscolare e peggioramento delle prestazioni fisiche.<sup>121,122</sup>

*L'obesità sarcopenica* consiste nel riscontro dello stato di sarcopenia nel soggetto obeso; essa rappresenta un importante elemento prognostico negativo, ed è spesso sottodiagnosticata. Infatti, a causa dell'abbondante tessuto adiposo, viene prestata meno attenzione ad eventuali cali di peso, trascurando la possibilità che riguardino una perdita di massa muscolare.<sup>123</sup>

La *miosteatosi* consiste nell'infiltrazione di tessuto adiposo ectopico nella muscolatura scheletrica, tanto a livello intramiocellulare che intermiocellulare; si tratta di un processo associato all'avanzare dell'età, come la sarcopenia, e correla negativamente con la forza muscolare, le capacità funzionali ed il metabolismo glucidico dell'individuo.<sup>124,125</sup>

### **2.3 MALNUTRIZIONE, INFIAMMAZIONE E PERFORMANCE STATUS**

Il peggioramento dello stato nutrizionale vede innanzitutto la sua causa in un'alimentazione inadeguata alla necessità dell'organismo; spesso, i pazienti oncologici riferiscono disturbi dell'appetito che possono evolversi in un vero e proprio quadro di anoressia. Quest'ultima è causata da un ridotto stimolo ipotalamico ad alimentarsi, da alterazioni e disturbi del gusto e dell'olfatto e da variazioni della motilità gastrointestinale, che può causare sazietà precoce e nausea; spesso il quadro peggiora in seguito ai trattamenti chemioterapici.

Frequentemente, inoltre, in pazienti con tumori del tratto gastrointestinale superiore si osserva ostruzione meccanica al transito del cibo per compressione *ab extrinseco* da parte della massa tumorale, contribuendo a rendere faticose o dolorose le fasi di deglutizione o digestione.<sup>111</sup>

A rendere squilibrata l'equazione metabolica è l'alterazione di entrambi i suoi membri: al ridotto introito di nutrienti si aggiunge, infatti, un'aumentata richiesta degli stessi per sopperire alla tendenza verso lo stato catabolico, sostenuta da diversi fattori. Tra questi, il principale è senz'altro lo stato infiammatorio sistemico che si instaura in presenza del cancro a seguito dell'aumento delle tipiche citochine proinfiammatorie, tra cui TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6. Lo stato flogistico cronico e lo scompenso metabolico che genera, con tutte le conseguenze sulla salute del paziente, rientrano nel quadro sindromico della cachessia tumorale. Lo squilibrio in senso catabolico, infatti, comporta alterazioni del metabolismo epatico, riduzione della massa magra e di quella grassa, in un quadro generale di malnutrizione che peggiora in maniera viziosa. (Fig. 5).<sup>111</sup>

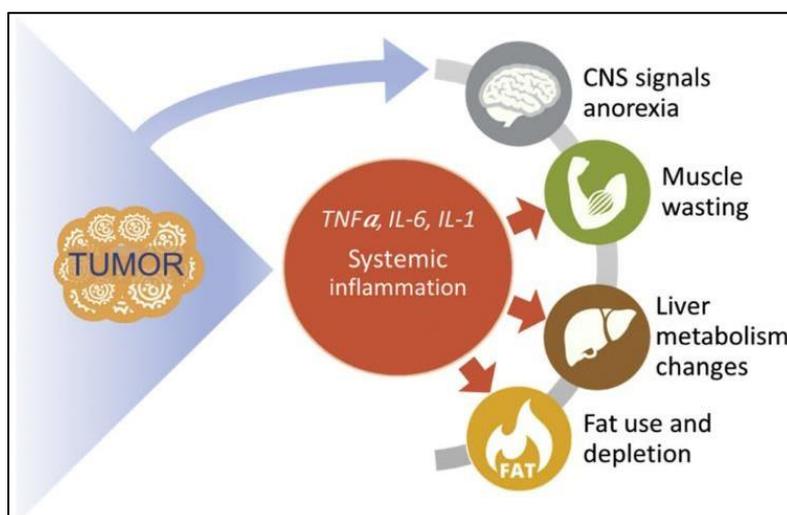


FIGURA 5. Fisiopatologia e metabolismo nel tumore pancreatico. Fonte: Clinical Nutrition 36 (2017)<sup>111</sup>

Esiste una forte associazione tra i sintomi della malnutrizione ed il grado di stato infiammatorio. Esso si può studiare per mezzo della misurazione di proteine di fase acuta come la proteina C-reattiva (PCR), oppure misurando la velocità di eritrosedimentazione (VES) ed il numero dei leucociti, aumentati durante l'infiammazione.

La misurazione plasmatica di prealbumina, albumina, transferrina e proteina legante il retinolo (RBP), invece, ha lo scopo di valutare lo stato nutrizionale del paziente: una diminuzione dei loro valori è indice di un suo peggioramento.

Sono stati elaborati diversi score che, sulla base dei parametri di infiammazione e malnutrizione, vengono utilizzati nella pratica clinica in qualità di marker di prognosi. Uno di questi è il Glasgow Prognostic Score modificato (mGPS): esso combina i livelli di albumina sierica, considerati alterati se sotto i 3.5g/l, e della PCR, considerata alterata sopra i 10mg/l. Ne emerge un punteggio che va da 0 a 2 punti, considerato fortemente predittivo nei confronti di morbilità e mortalità dei pazienti oncologici.<sup>119,126</sup>

Tabella V. Il Glasgow Prognostic Score modificato (mGPS)

		Albumina (g/l)	
		<3,5	≥3,5
PCR /mg/l)	<10	0 punti	0 punti
	≥10	1 punto	2 punti

Nel cancro al pancreas, 0 punti all'mGPS sono associati a una sopravvivenza globale a 5 anni del 74,6%, 1 punto al 61,4% e 2 punti al 34,6%.<sup>127,128</sup>

Dalla misurazione di PCR ed albumina si ottiene un altro indice, il rapporto PCR/albumina: anch'esso si è dimostrato un valido strumento predittivo della prognosi in pazienti con cancro pancreatico.

Il rapporto neutrofili/linfociti (NLR) è un altro indice utile nell'indagine del grado di infiammazione; la mancanza di cut-off definiti, tuttavia, non lo rende uno strumento adatto alla comparazione di diversi studi.

È importante notare che la cachessia può esistere anche in presenza di indici di infiammazione normali; per una valutazione corretta sarà importante tenere conto di altri parametri come la risposta alla terapia sistemica e la velocità di progressione della malattia.<sup>129</sup>

Per un'analisi delle riserve muscolari, del grasso corporeo e della salute ossea, inficiate dalla flogosi sistemica, è necessaria una valutazione organica che si serva

di: misurazioni antropometriche, TC addominale, densitometria ossea e bioimpedenziometria.<sup>120,129-131</sup>

Uno stato nutrizionale scadente si riflette su una riduzione delle prestazioni fisiche ed uno stato generale compromesso; entrambi questi parametri possono essere valutati per mezzo di score, i principali dei quali sono il Karnofsky Performance Status<sup>130</sup> e l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status<sup>131</sup> (Tab. VI e VII).

Tabella VI. Karnofsky Performance Status<sup>130</sup>

100	Nessun segno di malattia
90	In grado di svolgere le normali attività, sintomatologia molto sfumata
80	Normali attività possibili con difficoltà, sintomi evidenti
70	Cura di sé stessi; normali attività e lavoro non possibili
60	Richiede assistenza occasionale, indipendente nei bisogni personali
50	Richiede considerevole assistenza e frequenti cure mediche
40	Disabile; necessario un aiuto qualificato
30	Severamente disabile; ospedalizzazione necessaria ma senza rischio di morte
20	Estremamente malato; richieste misure intensive di supporto alla vita
10	Moribondo, processi di malattia fatali rapidamente progressivi
0	Morte

Tabella VII. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status<sup>131</sup>

0	Asintomatico (completamente attivo, in grado di svolgere tutte le attività dipredispizione senza restrizioni)
1	Sintomatico ma completamente ambulatoriale (limitato in attività fisicamente faticose ma ambulatoriale e in grado di eseguire lavori di natura leggera o sedentaria. Ad esempio lavori domestici leggeri, lavori d'ufficio)
2	Sintomatico, <50% a letto durante il giorno (Deambulante e capace di prendersi cura di sé, ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa. Fino a circa il 50% delle ore di veglia)
3	Sintomatico, > 50% a letto, ma non relegato (Capace solo di cura di sé limitata, limitato al letto o alla sedia 50% o più delle ore di veglia)
4	Relegato a letto (completamente disabilitato. Non è possibile eseguire alcunacura personale. Totalmente limitato al letto o alla sedia)
5	Morte

#### 2.4 CACHESSIA CORRELATA AL CANCRO

Il termine cachessia viene dal greco *καχεξία*, composto di *κακός*, "cattivo", e *ἔξις*, "condizione": nel contesto della patologia oncologica si configura come un quadro sindromico paraneoplastico ad origine multifattoriale.

La sua prevalenza raggiunge l'87% tra i pazienti con cancro al pancreas, ed è responsabile di circa il 20% dei decessi tra i soggetti oncologici.<sup>132</sup>

Il meccanismo fisiopatologico è sostenuto da uno stato di flogosi sistemica accompagnata da alterazioni del metabolismo, che esitano in un calo progressivo e involontario del peso corporeo dovuto all'insoddisfatto fabbisogno proteico ed energetico.<sup>132</sup>

A differenza della malnutrizione, si tratta di un processo difficilmente reversibile senza la risoluzione della condizione patologica sottostante. La perdita di peso è fortemente legata ad alterazioni della composizione corporea: lo stato cachettico incide soprattutto sulla massa muscolare scheletrica, con o senza la concomitante

perdita di massa grassa<sup>120</sup>, aumentando la tossicità del trattamento chemioterapico, la probabilità di complicanze in sede chirurgica e riducendo la sopravvivenza complessiva.<sup>133</sup>

Per una individuazione precoce ed una corretta gestione clinica è fondamentale, fin dalla prima presa in carico del paziente, una valutazione costante dello stato nutrizionale, del BMI e delle sue variazioni, anche nel periodo precedente alla diagnosi. La particolare importanza di un continuo monitoraggio risiede nel carattere evolutivo dello stato cachettico: le definizioni che seguono sono un utile strumento per un'analisi categorica dello spettro sindromico, ed hanno contribuito a comprendere più a fondo i meccanismi patogenetici, migliorando sensibilmente la gestione clinica dei pazienti.<sup>134</sup>

La cachessia correlata al cancro è descritta come un continuum di tre stadi clinici, individuati secondo i criteri visibili nella fig.6: essi hanno carattere progressivo, ma non necessariamente tutti i soggetti sperimentano l'intero spettro.

- La *precachessia* è la fase iniziale in cui si osservano le prime alterazioni metaboliche, associate a un calo ponderale di  $\leq 5\%$  del peso corporeo; può essere accompagnata da anoressia ed altra sintomatologia di decadimento.<sup>135</sup>

Il rischio di progressione allo stato di franca cachessia dipende da vari fattori: il grado di flogosi sistemica, il tipo e lo stadio del tumore, l'efficacia della terapia nutrizionale e la risposta al trattamento chemioterapico.<sup>119</sup>

- Sono definiti *cachettici* i soggetti che, nel contesto catabolico sostenuto dalla patologia neoplastica, registrano una perdita non volontaria di oltre il 5% del peso corporeo negli ultimi 6 mesi, oppure i soggetti sarcopenici o con un BMI  $< 20$  kg/m<sup>2</sup> che sperimentano una perdita di peso superiore al 2%.<sup>119</sup>

- La *cachessia refrattaria*, rappresenta l'evoluzione conclusiva della sindrome nei pazienti in cui la spinta catabolica della patologia neoplastica non riesce ad essere adeguatamente contrastata dal trattamento, come nei casi di cancro non responsivo alla terapia sistemica. Il paziente è proiettato verso lo stato di malattia terminale: si identificano un basso performance status e un'aspettativa di vita di meno di 3 mesi.<sup>119</sup>

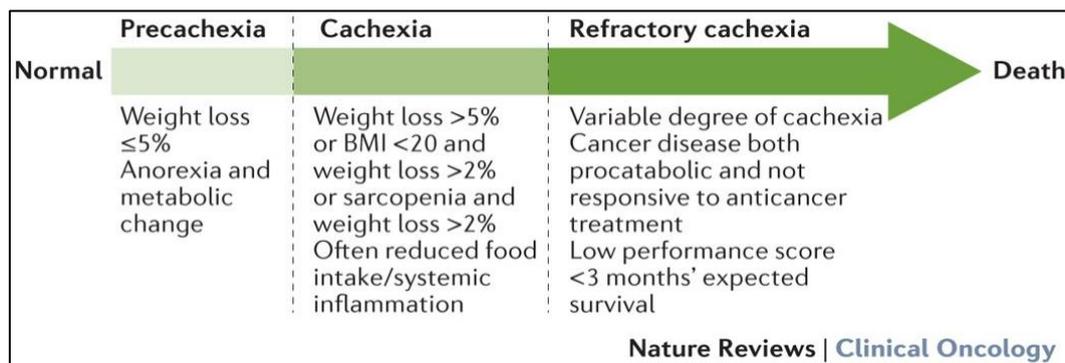


Fig. 6: La cachessia comprende uno spettro progressivo di condizioni: non tutti i pazienti vanno incontro ad ognuna di esse. Al momento non sono stati identificati dei biomarker che consentano di individuare gli individui precachettici ad alto rischio di progressione verso la cachessia. La cachessia refrattaria si definisce essenzialmente sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente. BMI=body-mass index. Fonte: Elsevier © Fearon, K. *et al. Lancet Oncol.* **11**, 489–495 (2011).<sup>120</sup>

## 2.5 SARCOPENIA, OBESITÀ SARCOPENICA E MIOSTEATOSI

Il termine *sarcopenia* deriva dal greco σάρξ (carne) e Πενία (povertà), da cui la definizione “povertà di tessuto muscolare”.

Clinicamente, è definita dalla riduzione generalizzata e progressiva della forza e della massa muscolare scheletrica, con riduzione delle prestazioni fisiche e, quindi, un peggioramento della qualità della vita.<sup>136,137</sup> Nel 2018, l’European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) ha indicato nella diminuzione della forza il principale determinante di tale condizione, riconoscendone la responsabilità nell’aumentata probabilità di eventi avversi quali cadute e fratture e nel complessivo aumento della mortalità associati alla sarcopenia.<sup>138</sup>

La condizione sarcopenica è particolarmente frequente nei soggetti anziani, ma è stato dimostrato che lo sviluppo della malattia inizia molto prima che essa diventi clinicamente evidente.<sup>139</sup>

È definita sarcopenia primaria quando è legata esclusivamente all’età: essa è definita da un valore di SMI (Skeletal Muscle Index) di oltre 2 deviazioni standard al di sotto dei valori medi per giovani adulti sani.<sup>140</sup>

Nella sarcopenia secondaria, invece, si possono individuare dei fattori causali che si sommano all’invecchiamento o che sono capaci di per sé di causare una riduzione del tessuto muscolare. Tra questi vi è l’inattività fisica legata ad uno

stile di vita sedentario o a stati di disabilità o immobilità correlati alla malattia<sup>141</sup>, un ridotto introito proteico dovuto ad anoressia o malassorbimento, condizioni patologiche maligne e stati di insufficienza d'organo.<sup>138</sup>

Nei pazienti con cancro, insieme all'alterazione dello stato nutrizionale, si osserva molto frequentemente la condizione sarcopenica: spesso si tratta di soggetti anziani, ma la malattia neoplastica ed i trattamenti sistemici di per sé sono entrambi fattori capaci di causare importanti forme di sarcopenia secondaria. Essa rientra nel quadro sindromico della cachessia tumorale, caratterizzata dalla riduzione del trofismo muscolare, eventualmente accompagnato da perdita di massa grassa, in seguito alla patologia oncologica.<sup>120</sup>



<b>Aging</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age-associated muscle loss</li> </ul>
<b>Disease</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflammatory conditions (e.g., organ failure, malignancy)</li> <li>• Osteoarthritis</li> <li>• Neurological disorders</li> </ul>
<b>Inactivity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedentary behavior (e.g., limited mobility or bedrest)</li> <li>• Physical inactivity</li> </ul>
<b>Malnutrition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Under-nutrition or malabsorption</li> <li>• Medication-related anorexia</li> <li>• Over-nutrition/obesity</li> </ul>

Figura 7: I fattori che determinano la perdita di tessuto muscolare, nel contesto di un quadro sarcopenico, possono essere differenziati in primari (età) e secondari (comorbidità, immobilità e malnutrizione). Considerando che un ampio spettro di fattori possono causare l'insorgenza di sarcopenia, l'azione di tali differenti determinanti può incidere in maniera differente a livello del tessuto muscolare. Fonte: Cruz-Jentoft, A.J. *et al.* (2019) Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis *Oxford Academic*.<sup>138</sup>

La preservazione della massa muscolare si è rivelata essere un fattore prognostico positivo per la sopravvivenza in modelli murini affetti da cancro, in maniera indipendente dalla perdita di massa grassa e dalla progressione tumorale.<sup>142</sup>

Questa consapevolezza rende sempre più importante l'identificazione dello stato sarcopenico in tutti i pazienti oncologici: particolare attenzione deve essere dedicata ai soggetti in sovrappeso (BMI $\geq$ 25) ed obesi (BMI $\geq$ 30), le cui alterazioni ponderali possono passare inosservate, soprattutto nel caso in cui la diminuzione

della massa muscolare si verifichi senza una contemporanea perdita di tessuto adiposo, oppure nel contesto di un regime dietetico dimagrante.

Altre condizioni che possono mascherare la diminuzione del trofismo muscolare in pazienti oncologici sono gli accumuli ascitici e gli edemi periferici. <sup>143,144</sup>

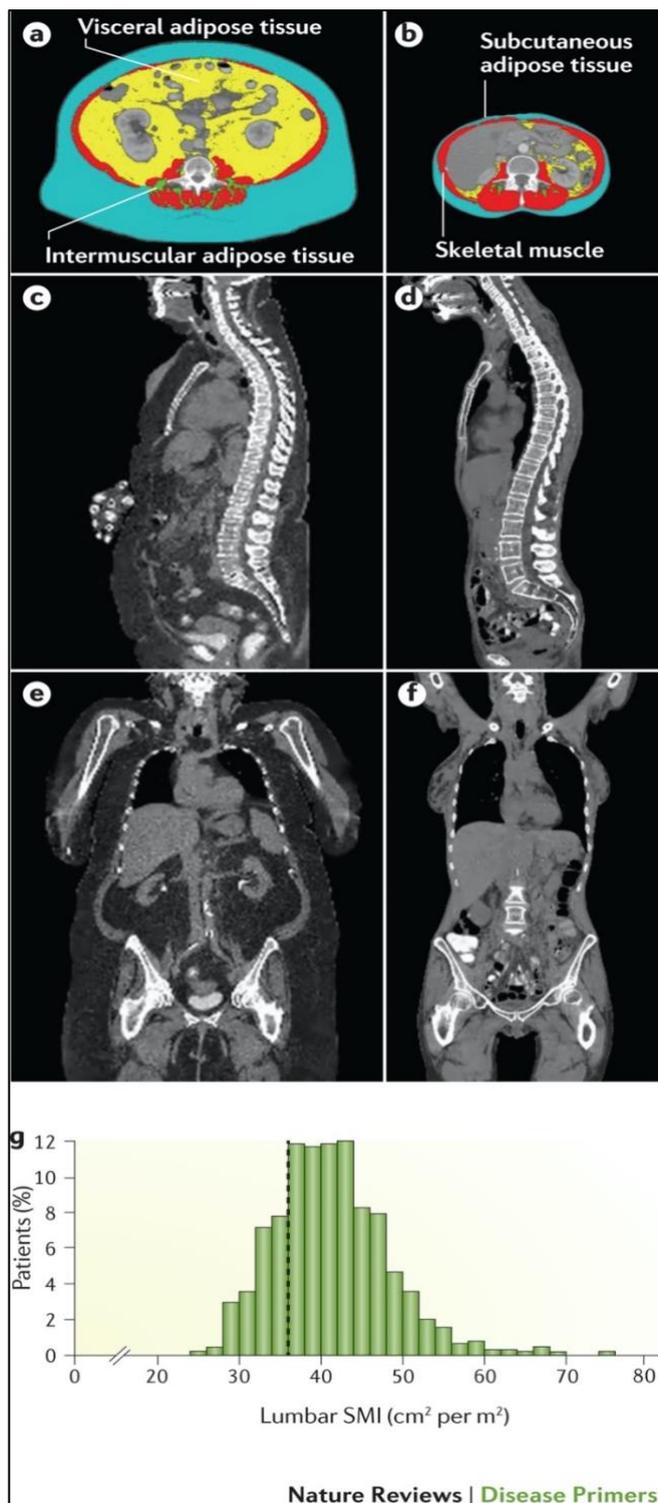


FIGURA 8: Confronto delle scansioni TC di due pazienti sarcopeniche di 60 anni con cancro in stato avanzato; le immagini a sinistra (a,c,e) appartengono a una donna con BMI 47 kg/m<sup>2</sup>, quelle a destra (b,d,f) a una donna con BMI di 17 kg/m<sup>2</sup>. La neoplasia risulta occulta all'esame obiettivo della prima paziente ed evidente nella seconda. L'immagine in basso (g) descrive la distribuzione del SMI nella popolazione di pazienti con neoplasia pancreaticata. Il valore dell'SMI di entrambe le pazienti è indicato dalla linea tratteggiata sull'istogramma e corrisponde a 36.8 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>.

Fonte: Barako's, V. E. *et al.* (2018) Cancer-associated cachexia *Nat. Rev. Dis. Primers*.<sup>132</sup>

La diminuzione del trofismo muscolare scheletrico in soggetti con BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> è definita *obesità sarcopenica*: uno studio di popolazione canadese ha descritto questa situazione come il “worst-case scenario”, in cui si combinano gli effetti di entrambe le condizioni patologiche e si registrano dati di sopravvivenza peggiori rispetto a quelli dei pazienti obesi non sarcopenici.<sup>145</sup>

Lo stato sarcopenico potrebbe inoltre essere esacerbato da una condizione di obesità. L'abbondanza di tessuto adiposo nei pazienti obesi, legata a meccanismi di iperplasia e ipertrofia cellulare, è associata ad un'aumentata produzione di adipochine, citochine e chemochine responsabili di uno stato pro-infiammatorio. Inoltre, l'eccesso di tessuto adiposo favorisce il suo accumulo ectopico nella muscolatura scheletrica, condizione che prende il nome di *miosteatosi*, la cui frequenza tende ad aumentare con l'avanzare dell'età. La presenza di adipociti e dei loro prodotti genera uno stato di cosiddetta “lipotossicità” nel contesto muscolare, inducendo una disfunzione mitocondriale nei miociti con aumento della formazione di specie reattive dell'ossigeno, a cui consegue un'aumentata produzione di miochine che inducono disfunzione delle cellule muscolari per via autocrina e paracrina, supportando la condizione proinfiammatoria in un circolo vizioso.<sup>146</sup>

Per una buona caratterizzazione dello stato sarcopenico è fondamentale effettuare lo studio della composizione corporea: la bioimpedenziometria, la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) e la densitometria assiale (DEXA) sono i metodi d'indagine più utilizzati.<sup>144</sup>

La TC è considerata il gold standard per la valutazione della sarcopenia<sup>147</sup>: è convenzione utilizzare la scansione della sezione ottenuta sul piano trasversale della terza vertebra lombare (L3) per l'analisi della composizione corporea, poiché la misurazione delle aree di tessuto muscolare, adiposo viscerale e adiposo sottocutaneo sono rappresentate in maniera proporzionale ai rispettivi volumi totali. Inoltre, poiché la TC rappresenta la metodica d'imaging più utilizzata per la stadiazione della malattia tumorale, i pazienti oncologici non devono effettuare indagini aggiuntive.<sup>133</sup>

A partire dalle misurazioni delle aree individuate nella sezione trasversale si possono stimare le masse totali tramite l'utilizzo di alcuni indici: l'indice della massa muscolare scheletrica (SMI), ottenuto dividendo l'area in cm<sup>2</sup> di muscolo scheletrico per il quadrato dell'altezza in m, è il criterio scelto per la definizione della sarcopenia.

Le scansioni TC consentono di valutare anche la densità dei diversi tessuti, indicata dalla loro capacità di attenuazione della radiazione, misurata in Unità Hounsfield (HU): sono considerati valori normali per il tessuto muscolare quelli compresi tra 30 HU e 150 HU. Il valore di 30 HU corrisponde a due deviazioni standard sotto la media dell'attenuazione misurata nei giovani adulti sani: valori minori sono indicativi di uno stato di infiltrazione del tessuto adiposo nella trama muscolare, cioè di miosteatosi.<sup>148</sup>

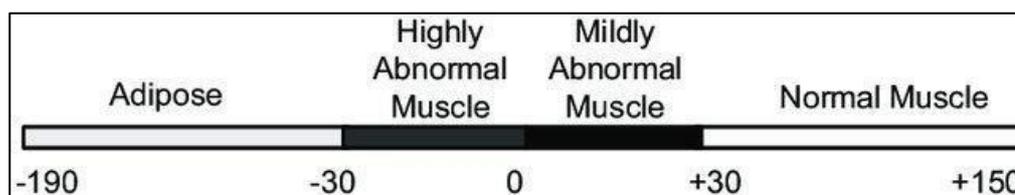


FIGURA 9. Valori di attenuazione delle radiazioni (Unità di Hounsfield, HU) per muscolo, muscolo infiltrato di grasso e grasso. Fonte: Ewaschuk, J.B. *et al* (2014) Role of n-3 fatty acids in muscle loss and myosteatosi *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appl. Nutr. Metab* <sup>149</sup>

La condizione di miosteatosi non è un riscontro limitato ai pazienti obesi ed anziani: l'inattività, il sesso maschile, l'obesità, il diabete e le neoplasie sono tutte condizioni associate.<sup>150</sup> Un'attenuata densità muscolare è considerata un fattore prognostico negativo indipendente in pazienti con cancro del tratto gastrointestinale e polmonare<sup>143</sup>, e sembra avere un impatto sulle complicanze postoperatorie e sulla sopravvivenza.<sup>151,152</sup>

Nella clinica, al fine di procedere con una accurata diagnosi di sarcopenia, si è soliti fare riferimento alle indicazioni fornite dall'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)<sup>153</sup> che definisce i seguenti criteri:

1. Diminuita forza muscolare.
2. Diminuita massa muscolare o attenuazione della densità.

### 3. Diminuita capacità funzionale.

Se il Criterio 1 è positivo, è probabile che il paziente sia sarcopenico. Se i Criteri 1 e 2 sono entrambi positivi, la diagnosi è confermata. Se tutti e tre i Criteri sono positivi, si diagnostica il quadro di sarcopenia severa.<sup>153</sup>

Tuttavia, la mancanza di specifici cut-offs relativi all'attenuazione della densità muscolare ha rappresentato un forte limite alla comparazione dei risultati dei diversi studi, soprattutto alla luce delle significative differenze riscontrabili in popolazioni diverse.

Diversi autori hanno proposto dei valori soglia dell'SMI sesso specifici per la definizione della sarcopenia nel contesto dello stato cachettico tumorale: i principali sono indicati nella Tabella VIII. I valori identificati dallo studio di Prado et al.<sup>145</sup> hanno avuto una grande risonanza in letteratura: essi definiscono la sarcopenia per valori di SMI  $<38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  nelle donne e  $<52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  negli uomini, ma sono stati ottenuti analizzando una popolazione obesa, per cui risultano più adatti per la definizione dell'obesità sarcopenica. I cut-offs proposti da Martin et al.<sup>143</sup>, invece, sono diversificati sulla base del BMI, risultando più versatili per gli studi su popolazioni eterogenee.

Tabella VIII. Le diverse soglie per la definizione di sarcopenia nella cachessiatumorale utilizzando lo Skeletal Muscle Index (SMI). Fonte: Martin et al.<sup>143</sup>

Studio	Cutoffs per SMI per la definizione di sarcopenia ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ )	
	Uomini	Donne
Prado et al. <sup>145</sup>	52,4	38,5
Martin et al. <sup>143</sup>	53,0 con BMI $\geq 25$	41,0
	43,0 con BMI $< 25$	
Xiao et al. <sup>154</sup>	52,3 con BMI $< 30$	38,6 con BMI $< 30$
	54,3 con BMI $\geq 30$	46,6 con BMI $\geq 30$
Zhuang et al. <sup>155</sup>	40,8	34,9

## 2.6 VIE DI SEGNALE CHE REGOLANO LA PERDITA DI MASSAMUSCOLARE

Il tessuto muscolare scheletrico è il più abbondante tessuto del corpo umano: rende conto del 40-50% del suo peso corporeo e rappresenta il principale reservoir proteico dell'organismo.

È caratterizzato da enormi capacità adattative: per mezzo dell'esercizio fisico si può ottenere un aumento del volume e del numero delle fibre muscolari, e così migliorare la capacità funzionale complessiva. Ciò avviene in seguito a una stimolazione ormonale in senso anabolico, sostenuta da un maggiore apporto di ossigeno e nutrienti. Viceversa, sia il disuso che diverse condizioni patologiche possono essere responsabili di un'alterazione dell'equilibrio omeostatico in senso catabolico: ne consegue una riduzione della massa muscolare che può esitare in una franca compromissione della funzionalità.

Le fibre muscolari, uniche nel loro genere, hanno la peculiarità di essere sprovviste di spazio libero citosolico: la risposta in senso anabolico o catabolico è determinata da un aumento o una diminuzione del numero delle proteine contrattili e degli organuli intracellulari.

Complessi segnali autologhi e non autologhi contribuiscono alla regolazione del trofismo muscolare: i principali stimoli anabolici sono rappresentati dall'insulina, dall'IGF1 e dagli ormoni adrenergici.

Lo studio del profilo di espressione genica delle miofibrille interessate da importanti processi catabolici ha consentito di identificare i geni responsabili dei meccanismi sottostanti l'atrofia muscolare: essi sono raggruppati sotto il nome di "*Atrogeni*". Si tratta di geni la cui espressione è relazionata con la funzione dei due principali sistemi di degradazione intracellulari: il sistema dell'autofagia lisosomiale ed il sistema ubiquitina-proteasoma.<sup>156,157</sup>

L'autofagia è il principale meccanismo di degradazione degli organuli e delle macromolecole intracitoplasmatiche allo scopo di garantirne l'adeguato turnover per la corretta omeostasi cellulare: alla formazione dell'autofagosoma segue la fusione con i lisosomi, dal contenuto ricco in enzimi idrolitici.

Si tratta di un processo dalle fondamentali implicazioni fisiologiche: è uno strumento di protezione dallo stress metabolico e ossidativo, dall'accumulo di aggregati proteici anomali e dai patogeni intracellulari<sup>158</sup>, la sua azione nella risposta agli stress è di grande importanza anche nel limitare l'insorgenza di danni al genoma.<sup>159</sup>

Il sistema ubiquitina-proteasoma coinvolge diversi enzimi capaci di riconoscere i substrati proteici da degradare e legarvi covalentemente dei residui di ubiquitina; esistono anche degli enzimi "de-ubiquitinanti" che svolgono la funzione opposta. Le proteine ubiquitinate si ancorano al proteasoma, un complesso di proteasi ATP-dipendenti che svolgono la funzione proteolitica.<sup>160</sup>

## **2.7 TUMORE DEL PANCREAS, STATO NUTRIZIONALE E SARCOPENIA**

Il pancreas è un organo avente funzioni sia esocrine che endocrine, ed entrambe possono subire alterazioni della funzionalità nel contesto della patologia neoplastica.

L'insufficienza pancreatica esocrina (PEI) si manifesta con malassorbimento intestinale e conseguenti steatorrea, perdita di peso e deficit nutrizionali; l'insufficienza endocrina può evolversi in diabete mellito.

A seconda del trattamento chirurgico, queste condizioni possono essere indotte o esacerbate in maniera iatrogena; altre frequenti complicanze che possono inficiare lo stato nutrizionale possono essere il rallentamento dello svuotamento gastrico o la sindrome da svuotamento gastrico rapido. Entrambe possono contribuire, insieme alle eventuali complicanze di natura chirurgica, a un peggioramento transitorio dello stato nutrizionale, che solitamente torna alle caratteristiche preoperatorie nonostante il peggioramento delle capacità di assorbimento.<sup>161</sup>

Gli studi dimostrano che fino all'85% dei pazienti affetti da cancro al pancreas soffrono di malnutrizione a causa di anoressia, malassorbimento e aumento del fabbisogno calorico.<sup>162</sup> Oltre l'80% dei pazienti affetti riporta perdita di peso al momento della diagnosi: circa il 40% riporta un calo di oltre il 10% del peso corporeo iniziale, e il 70-80% dei soggetti diagnosticati sperimenta almeno uno stadio della cachessia.<sup>163</sup>

Più studi hanno riscontrato un'associazione tra la presenza di sarcopenia ed un maggior numero di complicanze post-operatorie in seguito a duodenocefalopancreasectomia;<sup>164</sup> tra i pazienti non resecati e trattati con terapia sistemica, alla condizione sarcopenica si è associata una sopravvivenza inferiore.<sup>150,165</sup>

### **3 INVECCHIAMENTO DELLA SOCIETÀ E NECESSITÀ DI TRATTAMENTO CHIRURGICO**

La percentuale di anziani nella popolazione è in continuo aumento.

Un sempre crescente numero di studi commissionati da organizzazioni governative (Organizzazione mondiale della Sanità, Nazioni Unite e Commissione Europea) definiscono l'invecchiamento una delle più grandi sfide della comunità globale.<sup>166</sup>

Una popolazione che invecchia richiede la presenza di un Sistema Sanitario economicamente sostenibile, in particolare nei casi in cui la vita autonoma del paziente non è più possibile.<sup>167</sup>

I pazienti anziani costituiscono un gruppo abbastanza eterogeneo. Presentano problemi chirurgici sia elettivi che urgenti e inoltre la valutazione del rischio, il processo decisionale e l'assistenza perioperatoria sono in genere più impegnativi rispetto ai pazienti più giovani.

I pazienti anziani presentano un rischio maggiore di avere esiti avversi a causa della ridotta capacità di mantenere o recuperare l'omeostasi fisiologica, quando sottoposti ad intervento chirurgico. Inoltre, la presenza di diverse comorbidity come malattie cardiache, malattie respiratorie e diabete tende a complicare gli esiti operatori e postoperatori. Un'attenta valutazione delle condizioni generali e organiche dei pazienti è quindi fondamentale per programmare l'approccio terapeutico più appropriato. Il processo decisionale nella gestione di tali pazienti è pertanto complesso. Tuttavia, un'adeguata valutazione preoperatoria dei fattori di rischio e una corretta riabilitazione postoperatoria sono importanti tanto quanto l'uso delle migliori tecniche di anestesia e di chirurgia al fine di ottenere buoni risultati postoperatori in questi pazienti.

Insieme al progressivo aumento dell'aspettativa di vita, un numero crescente di soggetti anziani avrà bisogno di interventi chirurgici elettivi. Infatti, circa un terzo di tutti i pazienti ora sottoposti a intervento chirurgico ha un'età superiore ai 65 anni.

Il progressivo invecchiamento è accompagnato da un numero crescente di anziani malati di cancro che potrebbero trarre beneficio da un intervento chirurgico.

È stato stimato che circa il 50% delle diagnosi di cancro vengono attualmente effettuate in pazienti di età pari o superiore a 70 anni e questa percentuale aumenterà ulteriormente nei prossimi anni. Tuttavia, la chirurgia negli anziani è associata a un rischio più elevato di complicanze postoperatorie.<sup>168</sup>

L'età avanzata è stata in passato un criterio di esclusione per molti trial clinici, con il risultato che in importanti aree cliniche vi è una scarsità di evidenze scientifiche riguardanti gli anziani.<sup>169</sup>

La vera sfida per la chirurgia moderna è identificare percorsi di cura ottimali che siano economicamente convenienti e che allo stesso tempo prestino particolare attenzione alla qualità della vita.<sup>170</sup>

Le caratteristiche specifiche dell'età influenzano il processo decisionale, la scelta dell'assistenza medica e gli esiti del trattamento. Inoltre, emergono problemi medico-legali per quanto riguarda il consenso informato, l'intensità e la durata del trattamento e nell'ambito dell'etica nell'assistenza al fine vita.<sup>171</sup>

La chirurgia negli anziani dovrebbe mirare al mantenimento della qualità della vita e all'aumento dell'aspettativa di vita.<sup>172</sup> I recenti progressi in chirurgia e anestesia garantiscono una ottimizzazione dei trattamenti chirurgici anche per le persone anziane fragili. Inoltre, il miglioramento della continuità delle cure, compresa la fisioterapia, il supporto nutrizionale, farmacologico e cognitivo, potrebbe essere di fondamentale importanza per i pazienti anziani al fine di ridurre il rischio di mortalità postoperatoria, di morbilità e di esiti funzionali avversi.<sup>173</sup>

Non esiste un consenso unanime per quanto riguarda la definizione di “fragilità”, tuttavia tale termine viene generalmente usato per descrivere tutte quelle condizioni legate alla disabilità e al deterioramento cognitivo nei pazienti anziani.<sup>174</sup>

La fragilità è definita sia come una sindrome che come uno stato patologico capace di determinare una eccessiva vulnerabilità.<sup>175</sup> In quanto sindrome, la fragilità può essere considerata una condizione fisica simile alla sarcopenia, oppure può essere descritta come un quadro patologico multisistemico al pari delle sindromi geriatriche. In quanto stato invece, la fragilità è definita come un accumulo di deficit che determinano un accelerato declino funzionale. La fragilità è presa in considerazione anche nella stima del rischio chirurgico. Può essere anche utilizzata nella pratica clinica come predittore indipendente del rischio di mortalità e morbilità dopo l'intervento chirurgico.<sup>176</sup>

Uno studio recente ha ipotizzato che la fragilità potrebbe essere un predittore più appropriato degli esiti postoperatori rispetto all'età stessa. La fragilità potrebbe portare anche ad una maggiore mortalità perioperatoria.<sup>175</sup>

La fragilità potrebbe anche determinare una riduzione della qualità di vita.

Le basi biologiche della fragilità sono multifattoriali e implicano la disregolazione di molti sistemi fisiologici: stato proinfiammatorio<sup>177</sup>, sarcopenia<sup>178</sup>, anemia<sup>179</sup>, carenze relative di ormoni anabolici (androgeni e ormone della crescita)<sup>180</sup>, eccessiva esposizione ad ormoni catabolici (cortisolo)<sup>181</sup>, insulino-resistenza<sup>182</sup>, alterazione della funzionalità immunitaria<sup>183</sup>, carenze di micronutrienti e stress<sup>184</sup>.

Stati patologici specifici sono associati alla fragilità tra cui malattie cardiovascolari, diabete, malattie renali e altre malattie in cui l'infiammazione è il meccanismo patologico predominante. Nessuna di queste patologie risulta però essere necessaria e sufficiente a determinare lo stato di fragilità: molti individui con tali malattie non sono infatti definibili come fragili.<sup>175</sup>

Pertanto, i fattori che contribuiscono alla comparsa dello stato di fragilità sono: attività infiammatoria, perdita di peso involontaria, infezioni virali, obesità (principalmente obesità sarcopenica), deterioramento cognitivo, affaticamento anemia, resistenza all'insulina, stati pro-coagulativi, ridotto VO<sub>2</sub>max e riduzione dei livelli di testosterone.

La fragilità aumenta il rischio di complicanze post-chirurgiche, di lungodegenza, di morbilità e mortalità chirurgica. È stato suggerito che la valutazione della fragilità nei pazienti anziani prima di un intervento chirurgico elettivo può predire con precisione le possibilità di recupero dei pazienti.<sup>185</sup>

#### **4 OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO E VALUTAZIONE DEL RISCHIO NEL PAZIENTE ANZIANO ONCOLOGICO**

La valutazione del rischio nel paziente anziano oncologico richiede un'attenta considerazione delle caratteristiche specifiche del cancro e delle diverse opzioni terapeutiche disponibili.

La valutazione del rischio preoperatorio si concentra sulla raccolta dettagliata dell'anamnesi e su un attento esame obiettivo. Ciò dovrebbe includere anche la valutazione dei farmaci in uso, del performance status, della funzione cognitiva, del supporto sociale e dei segni di depressione.

La valutazione del rischio è in genere più impegnativa e dispendiosa in termini di tempo rispetto ai pazienti più giovani e coinvolge più spesso i familiari, il medico di base, gli anestesisti e altri medici di varie discipline sanitarie.

L'età da sola non dovrebbe essere l'unico criterio per determinare quali pazienti sono eleggibili per un intervento chirurgico. I rischi dell'intervento chirurgico sono principalmente associati al numero ed alla gravità delle malattie concomitanti. Un uso sistematico degli score di comorbidità è raccomandato in questi pazienti, poiché la maggior parte degli anziani presenta, insieme alla neoplasia, molte altre malattie concomitanti (come ipertensione, malattia polmonare ostruttiva cronica, diabete mellito, aritmie cardiache, anemia, insufficienza cardiaca congestizia, ipotiroidismo, vasculopatie periferiche) che sono importanti ma non direttamente correlate alla diagnosi iniziale del tumore.

La comorbidità è un importante determinante della sopravvivenza alla malattie ed ai fini della scelta del trattamento più idoneo.<sup>186</sup>

Gli score di comorbidità che sono stati sviluppati per i pazienti anziani e convalidati nei pazienti oncologici sono la Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G), che è una misura del carico di malattia fisica, e l'indice di Charlson, che riflette l'aumento cumulativo della probabilità di mortalità a 1 anno.<sup>187</sup>

*Seconda parte: Lo studio*



## 5 SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio nasce con la finalità di seguire in maniera prospettica una coorte di pazienti oncologici che sono stati sottoposti a intervento chirurgico, così da osservare e descrivere l'influenza dello stato preoperatorio e dell'età sull'esito dell'intervento e sulla sopravvivenza complessiva.

Più precisamente, esso è incentrato su un gruppo di soggetti affetti da neoplasia del pancreas, dell'ampolla di Vater e del coledoco, suddivisi in non anziani (<70 anni) ed anziani ( $\geq 70$  anni): l'obiettivo primario consiste nell'analisi della relazione tra età, sarcopenia e miosteatosi e gli esiti postoperatori, a breve e lungo termine.

Quanto agli obiettivi secondari dello studio, essi sono:

- Studiare le condizioni nutrizionali e la composizione corporea dei pazienti nella fase pre-diagnostica, tramite esami ematochimici ed analisi delle TC effettuate prima del trattamento chirurgico o chemioterapico neoadiuvante;
- Studiare l'esposizione ai fattori di rischio in relazione con l'insorgenza della malattia, e quello dell'impatto delle comorbidità sull'evoluzione clinica e la sopravvivenza.

## **6. MATERIALI E METODI**

### **6.1 PROTOCOLLO DI STUDIO**

Il seguente è uno studio osservazionale, prospettico e spontaneo in cui, tra il 2014 ed il 2022, un gruppo di pazienti affetti da neoplasie maligne del pancreas e delle vie biliari peri-pancreatiche è stato sottoposto a trattamento chirurgico presso la U.O.C Chirurgia Generale 1 dell'Azienda Ospedale – Università degli Studi di Padova diretta dal Prof. Stefano Merigliano. Il progetto è nato dalla collaborazione con il Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Padova diretto dal Prof. Marco Sandri ed il Laboratorio “Signaling pathways that control protein homeostasis in muscles” presso l'Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM). I soggetti reclutati hanno partecipato volontariamente allo studio ed hanno sottoscritto un consenso informato dedicato con cui esprimevano la volontà di partecipazione. Il Protocollo di Studio (Protocollo 3674/AO/15) è stato approvato dal Comitato Etico per la Ricerca Clinica del Distretto di Padova (CESC). Il progetto ha previsto la raccolta dei dati anamnestici, il prelievo di un campione di sangue periferico al momento del ricovero in ospedale, l'esecuzione di una TC addominale funzionale alla stadiazione della malattia ed un prelievo bioptico di muscolo retto dell'addome durante l'intervento chirurgico. Ai fini di questo studio, i dati relativi alla biopsia muscolare non sono stati presi in considerazione.

L'acquisizione, la gestione e l'operazione di crittografia dei dati raccolti sono state eseguite seguendo i principi della Dichiarazione di Helsinki della WMA, nella sua versione revisionata del 1996.

I criteri di inclusione allo studio sono:

- Pazienti di età  $\geq 18$  anni che hanno firmato il consenso informato dedicato per la partecipazione allo studio.

- Pazienti a cui sia stata diagnosticata una neoplasia pancreatica a qualsiasi stadio, secondo i criteri stabiliti dall'ottava edizione della classificazione TNM.
- Pazienti candidati alla chirurgia, sia con finalità curative che palliative.

I criteri di esclusione dallo studio, invece, sono:

- Pazienti di età < 18 anni.
- Pazienti non candidati all'intervento chirurgico.
- Pazienti affetti da coagulopatie o altre patologie predisponenti ad eventi di natura emorragica.
- Pazienti con diagnosi di miopatia o di qualunque malattia infiammatoria cronica.
- Pazienti affetti da infezioni virali croniche (HBV, HCV, HIV).

## 6.2 DISEGNO DELLO STUDIO

Sulla base del protocollo descritto, lo studio si concentra su un gruppo di 97 pazienti affetti da neoplasia: essi sono stati sottoposti, tra il 2014 ed il 2022, ad interventi chirurgici di tipo curativo o palliativo, per poi essere monitorati in follow-up secondo le linee guida. I 97 pazienti sono stati suddivisi in due sottogruppi sulla base dell'età al momento della raccolta dei campioni: 45 avevano un'età <70 anni e 52 un'età  $\geq 70$  anni. Sono state analizzate le TC di 80 pazienti per la valutazione e la comparazione della composizione corporea; le restanti 17 sono state escluse perché non risultate compatibili per la definizione dei parametri oggetto di studio.

## 6.3 VARIABILI RACCOLTE

### 6.3.1 ANALISI PREOPERATORIE

Nel corso delle visite mediche sono stati raccolti i seguenti dati per ciascun paziente:

- Nome e cognome, sesso ed età;
- Altezza, peso abituale, peso al ricovero. Con i dati di peso al ricovero ed altezza è stato calcolato il BMI, che è stato quindi classificato come segue:
  - BMI < 16.5 kg/m<sup>2</sup>: gravemente sottopeso
  - BMI 16.5 - 18.4 kg/m<sup>2</sup>: sottopeso
  - BMI 18.5 – 24.9 kg/m<sup>2</sup>: normopeso
  - BMI 25 – 29.9 kg/m<sup>2</sup>: sovrappeso
  - BMI 30 – 34.9 kg/m<sup>2</sup>: obesità di I grado
  - BMI 35 – 39.9 kg/m<sup>2</sup>: obesità di II grado
  - BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>: obesità di III grado.
- Perdita di peso nel corso dei 6 mesi precedenti al ricovero: sulla base di questo dato, i pazienti sono stati classificati come precachettici, per qualsiasi calo ponderale involontario ≤5% del peso corporeo, o cachettici, in caso di calo ponderale involontario >5% oppure ≥2% nel caso di soggetti sarcopenici o con BMI<20.
- Anamnesi patologica remota e prossima. In base alle comorbidità che condizionano la sopravvivenza a 10 anni i pazienti sono stati suddivisi in tre classi di crescente gravità, facendo riferimento allo score indicato dal Charlson Comorbidity Index<sup>166</sup>: la prima va da 0 a 2 punti, la seconda da 3 a 4 punti, la terza da 5 in su.

La raccolta anamnestica è stata orientata specificatamente verso la ricerca di patologie ed abitudini associate a riduzione della massa muscolare: per ogni paziente è stato distintamente indicato se tra le comorbidità rientrassero precedenti patologie neoplastiche, le malattie cardiovascolari, l'ipertensione, la BPCO, il diabete<sup>167,168</sup>, l'insufficienza renale<sup>169</sup>, le

epatopatie, le abitudini di consumo alcolico o di tabagismo attivo o passato. Inoltre è stato indicato il dato relativo a pregressi interventi di chirurgia addominale.

- Trattamento farmacologico in corso: principio attivo del farmaco, dosaggio e posologia.

È stata posta particolare attenzione nei confronti dei farmaci capaci di alterare l'omeostasi della muscolatura scheletrica: sartani e ACE-inibitori<sup>170</sup>, statine<sup>171</sup>, inibitori della xantina ossidasi<sup>172</sup> (allopurinolo), insulina<sup>173</sup>, metformina<sup>174</sup>, levotiroxina<sup>175</sup>, inibitori delle COX<sup>176</sup> (FANS, paracetamolo), glucocorticoidi<sup>177</sup>, oppioidi<sup>178</sup>.

- Data della diagnosi del tumore;
- Caratteristiche del tumore: istotipo, localizzazione, stadiazione pTNM;
- Dati della composizione corporea carpiti dalla scansione TC;
- Analisi del campione ematico (vedasi 1.7.3);
- Stato funzionale del paziente, valutato secondo i criteri dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Scale<sup>131</sup> ed il Karnofsky Performance Status Scale<sup>130</sup>;
- Valutazione del rischio anestesilogico e dell'idoneità al trattamento chirurgico, classificata secondo l'American Society of Anesthesiology (ASA) Score, con valori da 1 a 5<sup>179</sup>;
- Trattamento chemioterapico e/o radioterapico neoadiuvante, con particolare attenzione ai farmaci somministrati, le dosi cumulative e lo schema del trattamento.

### **6.3.2 STADIAZIONE DEL TUMORE**

Dagli studi di imaging funzionali alla diagnosi della neoplasia è stata elaborata la stadiazione della malattia, sulla base dell'ottava edizione dei criteri TNM stilata dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>64</sup>. I pazienti che sono stati sottoposti a terapia neoadiuvante, salvo controindicazioni, hanno effettuato una

seconda TC con mezzo di contrasto iodato per una ristadiatione della malattia, utilizzando gli stessi criteri, con lo scopo di stabilire il successivo iter terapeutico. Il tessuto resecato in sede chirurgica è stato consegnato per l'analisi degli anatomopatologi, che hanno elaborato la stadiazione patologica della malattia secondo i criteri TNM. Particolare attenzione è stata dedicata a individuare eventuali invasioni vascolari, linfovaskolari o perineurali da parte delle cellule tumorali, e a valutare la presenza di infiltrato linfocitario nel contesto peritumorale.

### **6.3.3 ANALISI DEI CAMPIONI DI SANGUE**

È stato effettuato un prelievo ematico nel giorno del ricovero, prima di qualunque manipolazione chirurgica: sono stati svolti l'esame emocromocitometrico completo e la misurazione dei marker di malattia tumorale (CA19.9 e CEA), degli indici di infiammazione sistemica (PCR e VES), dei marcatori dello stato nutrizionale e del turnover proteico (prealbumina, albumina, transferrina, RBP), dei marker di danno muscolare (CPK), del profilo glicemico, lipidico e della creatinina.

Sulla base dei dati riscontrati sono stati ottenuti i principali score prognostici che combinano l'influenza dell'infiammazione generalizzata e dello stato di malnutrizione per una stima dell'outcome clinico nel paziente oncologico.

Con i livelli di proteina C-reattiva e di albumina sono stati elaborati il Glasgow Prognostic Score modificato<sup>180</sup> ed il rapporto PCR/albumina per ogni paziente.

È stato calcolato anche il rapporto neutrofili/linfociti (NLR)<sup>181</sup> e, con la formula:

$(1,519 \times \text{albumina sierica (g/L)} + 41,7 \times (\text{peso attuale (kg)}/\text{peso normale(kg)}))$ , si è ottenuto l'Indice di Rischio Nutrizionale (NRI)<sup>182</sup>.

### **6.3.4 ANALISI DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA**

Dall'archivio digitale dell'Ospedale Universitario di Padova sono state consultate le TC con mezzo di contrasto che ogni paziente ha effettuato in fase preoperatoria per la stadiazione della malattia o per la sua ristadiatione, nel caso di soggetti

sottoposti a terapia neoadiuvante. Tutti i pazienti sono stati operati entro 3 mesi dalla data di esecuzione delle scansioni.

I radiologi hanno analizzato e refertato le scansioni senza conoscere le caratteristiche cliniche dei soggetti; sono state selezionate immagini assiali acquisite in fase venosa, a livello della terza vertebra lombare (L3).

Con l'impiego del software Synapse 3D (Fujifilm, Seoul, Corea del Sud) è stato possibile stabilire l'area della sezione muscolare sul piano trasverso di L3 (L3-CSA): è stata utilizzata una finestra TC compresa tra -29 e +150<sup>183,184</sup> unità di Hounsfield (HU); ove necessario, gli operatori hanno apportato piccole correzioni manuali.

È stata riportata anche la radiodensità media (HU) del muscolo e i cut-off specifici utilizzati per definire la presenza di miosteatosi e la densità muscolare

<33HU se BMI $\geq$ 25 e <41 se BMI<25, indipendentemente dal sesso del paziente.<sup>143</sup>

L'indice di muscolo scheletrico (SMI) è stato calcolato come rapporto tra L3-CSA e il quadrato dell'altezza corporea espresso in cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. Secondo i criteri radiologici proposti da Martin et al.<sup>143</sup> la sarcopenia è stata confermata nei soggetti di sesso maschile quando l'SMI era <43 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> se BMI<25, e <53 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> se BMI $\geq$ 25; per i soggetti di sesso femminile l'SMI deve essere inferiore a 41 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, indipendentemente dal BMI, per definire la sarcopenia.

#### **6.4 INTERVENTO CHIRURGICO**

Per ogni operazione chirurgica sono stati registrati i dati circa la tipologia di intervento e la tecnica scelta, la sua durata totale, le complicanze e la necessità di emotrasfusioni intraoperatorie e postoperatorie, la stadiazione patologica del tumore secondo il sistema TNM (pTNM).

Gli interventi eseguiti sono stati rispettivamente duodenocefalopancreasectomia sec. Whipple, duodenocefalopancreasectomia sec. Traverso-Longmire, pancreasectomia distale con o senza associata splenectomia, pancreasectomia totale, laparotomia esplorativa nei pazienti non resecabili per criteri intraoperatori. La fase ricostruttiva dell'intervento è stata caratterizzata dall'esecuzione delle anastomosi pancreatiche, biliari e digestive, effettuate su singola o su doppia ansa digiunale. Le anastomosi pancreatiche sono state di tipo pancreato-gastrico,

pancreato-digiunale e Wirsung-digiunale. La resezione è stata definita completa (R0) in assenza comprovata di residui neoplastici microscopici nel campione resecato.

## **6.5 DECORSO POST-OPERATORIO**

Il decorso postoperatorio è stato attentamente monitorato con misurazioni seriate dei livelli di amilasi presenti nei drenaggi e controllo della sintomatologia. È stata inoltre registrata la giornata in cui si è ripresa l'alimentazione per via naturale. Se si sospettava una qualsiasi complicanza nel sito dell'anastomosi, venivano eseguite ulteriori indagini, come una scansione TC potenziata. Sono state indicate tutte le complicanze e le morbilità postoperatorie, distinte in precoci e tardive a seconda che si verificassero entro 90 giorni o oltre questo termine.

## **6.6 FOLLOW-UP**

Successivamente all'intervento chirurgico, i pazienti sono stati sottoposti a follow-up clinico e radiologico a distanza di 1, 3, 6 e 12 mesi dalla data di dimissione; dal secondo al quinto anno sono stati ripetuti dei controlli semestrali, e dal sesto anno in poi la cadenza è divenuta annuale. Nei casi di recidiva, è stata registrata la data del riscontro e la localizzazione coinvolta. Tutti i pazienti sono stati osservati fino alla morte o sono stati censiti all'ultimo contatto confermato con il sistema sanitario. La sopravvivenza espressa in mesi è stata calcolata dal giorno dell'intervento fino all'ultimo aggiornamento del follow up, avvenuto il 31 maggio 2022.

## **6.7 GRUPPO DI CONTROLLO**

### **6.9 ANALISI STATISTICHE**

La coorte di pazienti è stata analizzata complessivamente, per poi essere suddivisa in due gruppi sulla base dell'età al momento della raccolta dei campioni: un

sottogruppo è formato da pazienti di età inferiore a 70 anni e l'altro da pazienti di età uguale o superiore a 70 anni.

Per la descrizione dei dati, delle variabili qualitative sono state indicate dimensione e frequenza; delle variabili continue è stato riportato il valore medio  $\pm$  la deviazione standard; nel caso in cui le variabili continue non fossero normalmente distribuite, sono stati riportati il valore mediano e quelli del range interquartile. L'analisi delle relazioni tra le diverse variabili è stata effettuata per mezzo del test t di Student e del test del chi quadrato ( $\chi^2$ ) di Pearson. Le curve di sopravvivenza sono state studiate avvalendosi del test di Gehan-Breslow-Wilcoxon. Sono stati considerati significativi i valori di p inferiori a 0,05. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software GraphPad Prism versione 9 per Mac OS X (San Diego, California USA) ed il software JMP versione 12.0.1 per Mac OS X (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## 7 RISULTATI

### 7.1 Selezione della coorte

Tra il 2014 ed il 2022, 399 pazienti affetti da neoplasia dell'esofago, dello stomaco, del pancreas e del colon-retto, che sono stati trattati presso la U.O.C Chirurgia Generale 1 dell'Azienda Ospedale – Università degli Studi di Padova, diretta dal Prof. Stefano Merigliano, sono stati coinvolti in questo studio.

Più specificatamente, lo studio verte sui 97 pazienti (Fig. 14) con neoplasia pancreatiche che sono stati sottoposti ad intervento di resezione della massa tumorale primitiva o di laparotomia esplorativa.

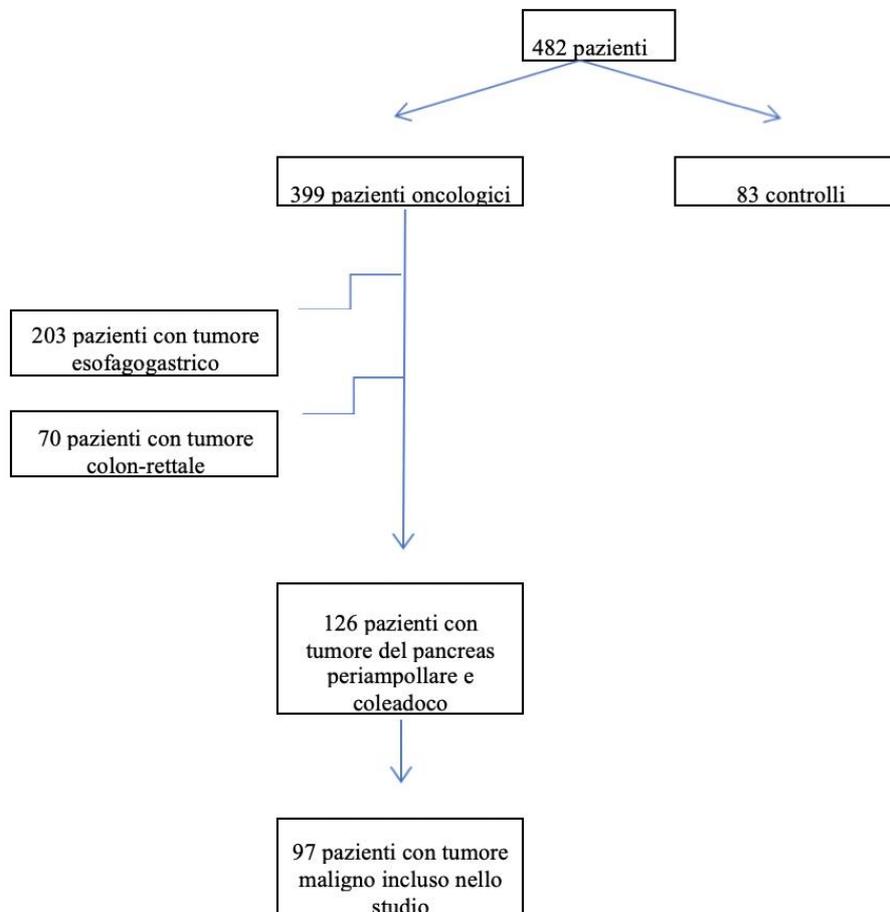


FIGURA 14. Selezione coorte: 482 pazienti totali, 399 pazienti oncologici, 83 controlli, 203 con tumore esofagogastrico, 70 colon, 126 tumore periampollare di cui 97 maligni inclusi nello studio.

## 7.2 Caratteristiche dei pazienti

La popolazione dello studio è costituita da 97 soggetti: 53 (55%) di sesso femminile e 44 (45%) di sesso maschile. L'età media, registrata al momento del prelievo, è di  $69.5 \pm 9.52$  anni. Il sottogruppo dei pazienti con età minore di 70 anni conta 45 individui; quello dei pazienti di età maggiore o uguale a 70 ne conta 52.

Quanto alla localizzazione neoplastica, in 85 pazienti (88%) è stato riscontrato un tumore del pancreas, in 10 (10%) un tumore dell'ampolla di Vater e in 2 (2%) un tumore del dotto coledoco. All'analisi istologica, è risultato che 86 (89%) tumori erano adenocarcinomi, 7 (7%) erano varianti di adenocarcinoma duttale (4 carcinomi adenosquamosi e 3 carcinomi mucinosi), 3 (3%) erano IPMN ad alto grado di displasia ed un solo caso (1%) presentava in maniera sincrona un adenocarcinoma ed un NET.

60 pazienti (61.8%) sono deceduti durante il periodo di follow-up, 27 dei quali avevano età  $<70$  anni ed i restanti 33 con età  $\geq 70$  anni. La durata media del follow-up è stata di  $20.3 \pm 17$  mesi.

Il BMI medio al ricovero era di  $23.9 \pm 3.99$  kg/m<sup>2</sup>. 15 soggetti (15%) avevano un BMI  $<20$  kg/m<sup>2</sup>: di essi, 5 erano classificabili come sottopeso (BMI  $<18.5$  kg/m<sup>2</sup>); 52 pazienti (54%) erano normopeso (BMI  $18.5 - 24.9$  kg/m<sup>2</sup>); 23 pazienti (24%) erano sovrappeso (BMI  $25 - 29.9$  kg/m<sup>2</sup>); 5 pazienti (5%) erano obesi di I grado (BMI  $30 - 35$  kg/m<sup>2</sup>); 2 (2%) erano obesi di II grado (BMI  $35 - 40$  kg/m<sup>2</sup>).

In 57 pazienti (59%) si è registrato un calo ponderale superiore al 5% del peso abituale, per cui sono stati classificati come cachettici, secondo quanto proposto dai criteri del Consensus Internazionale<sup>113</sup>.

11 pazienti (11%) hanno sperimentato un calo ponderale tra 2 – 5% del loro peso abituale: di essi, 5 erano sarcopenici secondo i criteri di Martin et al.<sup>123</sup>, per cui sono rientrati anch'essi nella definizione di cachessia, portando a 62 (64%) il totale dei pazienti affetti da tale condizione, 29 dei quali aventi età  $<70$  anni e 33 con età  $\geq 70$  anni<sup>113</sup>.

3 pazienti (3%) hanno avuto un calo ponderale di meno del 2% del loro peso corporeo, ed infine 26 pazienti (27%) non hanno riportato alcuna perdita di peso.

Le caratteristiche dei pazienti e dei trattamenti sono riassunte in tabella 10.

Tabella X. Caratteristiche preoperatorie dei pazienti

		<70	≥70	p
<i>Età, media ± SD</i>	69.49 ± 9.52			
<i>Sesso, n (%)</i>				
Femmine	53 (55%)	21	32	n.s.
Maschi	44 (45%)	24	20	n.s.
<i>Sito tumore primitivo, n (%)</i>				
T. pancreas	85 (88%)	40	45	n.s.
T. ampolla di Vater	10 (10%)	3	7	n.s.
T. coledoco	2 (2%)	2	0	n.s.
<i>Istologia, n (%)</i>				
Adenocarcinoma (AC)	86 (89%)	40	46	n.s.
Var. di AC	7 (7%)	3	4	n.s.
IPMN	3 (3%)	1	2	n.s.
AC + NET	1 (1%)	1	0	n.s.
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>), media ± SD</i>				
< 20 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	15 (15%)	5	10	n.s.
20 – 24,9 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	52 (54%)	25	27	
25 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	23 (24%)	13	10	
> 30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	7 (7%)	2	5	
<i>Perdita di peso (%), media ± SD</i>	5.509 ± 5.34			
<i>Cachessia al ricovero, n (%)</i>	62 (64%)	29	33	n.s.
Chemioterapia neoad.	15 (15%)	10	5	n.s.
Radioterapia neoad.	1 (1%)	1	0	n.s.
<i>Chirurgia</i>				
Curativa	60 (62%)	27	33	
Palliativa	37 (38%)	17	20	

Quanto alla sintomatologia preoperatoria, 44 soggetti riferivano dolore preoperatorio (45%), 16 hanno riportato insufficienza pancreatica esocrina (16%), 15 hanno avuto sintomi da difficoltà dello svuotamento gasterico (15%), 14 hanno avuto colangiti (14%). In 41 pazienti è stato necessario effettuare il drenaggio biliare prima dell'intervento (42%).

La chirurgia ha avuto intento curativo in 60 pazienti (62%), mentre nei restanti 37 (38%) ha avuto il solo scopo palliativo.

15 pazienti (15%) sono stati sottoposti a trattamento neoadiuvante: 14 di essi hanno ricevuto la sola terapia chemioterapica, mentre uno di essi è stato sottoposto a protocollo chemioradioterapico.

Come si riporta nella Tabella XI, a 24 pazienti (25%) è stato attribuito un Karnofsky Performance Status  $\leq 80$ , mentre 73 pazienti (75%) avevano uno score  $\geq 90$ .

A 2 soggetti (2%) è stato attribuito un ECOG score di 4, a 5 (5%) un ECOG score di 3, a 4 (4%) un ECOG score di 2, a 38 (39%) un ECOG score di 1, a 48 (50%) un ECOG score di 0.

A 43 pazienti (45%) è stato attribuito un ASA score di 3, a 54 (56%) un ASA score di 2, a 1 paziente (1%) un ASA score di 3; nessun paziente è stato classificato con un ASA score di 4 o 5 punti.

28 pazienti (29%) presentavano un CCI  $\geq 5$ , 47 pazienti (49%) avevano un valore compreso tra 3 e 4, 22 pazienti (22%) lo avevano compreso tra 0 e 2.

Tabella XI. Performance status secondo gli score Karnofsky ed ECOG. ASA score e Charlson Comorbidity Index.

Età		<70	≥ 70	p	
Karnofsky PS	≤ 80	24 (25%)	8	16	n.s.
	≥ 90	73 (75%)	37	36	n.s.
ECOG PS	4	2 (2%)	1	1	n.s.
	3	5 (5%)	3	2	n.s.
	2	4 (4%)	2	2	n.s.
	1	38 (39%)	12	26	n.s.
	0	48 (50%)	27	21	n.s.
ASA*	3	41 (43%)	15	26	n.s.
	2	54 (56%)	29	25	n.s.
	1	1 (1%)	1	0	n.s.
CCI	≥ 5	28 (29%)	7	21	n.s.
	3 - 4	47 (48%)	17	30	n.s.
	0 - 2	22 (23%)	21	1	n.s.

\*calcolato su 96 pazienti

Tra le comorbidity, le più frequenti erano l'ipertensione, presente in 51 pazienti (53%), il diabete, presente in 29 pazienti (30%) le patologie cardiovascolari, presenti in 23 pazienti (24%), le epatopatie, presenti in 10 pazienti (10%), l'insufficienza renale cronica e la BPCO, entrambe presenti in 4 pazienti (4%). 50 pazienti (52%) erano stati sottoposti precedentemente a interventi di chirurgia addominale.

In fase postoperatoria, dall'analisi dell'intera coorte è emerso che le complicanze infettive sono state le più frequenti: hanno riguardato 29 pazienti, il 30% del totale. Il 41% di esse, per un totale di 12 eventi, ha coinvolto la ferita chirurgica, richiedendo un trattamento antibiotico o la toilette della stessa. 3 pazienti (3%) hanno sviluppato un quadro di sepsi.

In 18 pazienti (19%) si è verificato un quadro di fistola pancreatica, in 8 (8%) un quadro di fistola biliare, 11 pazienti (11%) hanno avuto emorragie in sede

d'intervento e, complessivamente, il reintervento è stato necessario per 8 pazienti (8%).

27 pazienti (28%) hanno riportato un quadro di insufficienza esocrina successiva all'intervento; 14 hanno sviluppato diabete post-chirurgico (14%). 16 soggetti (16%) hanno riferito un calo ponderale post-chirurgico e 9 (9%) hanno riferito sintomi di ritardato svuotamento gastrico.

Sulla base dell'analisi istologica è stata elaborata la stadiazione patologica (pTNM), da cui è emerso che 11 pazienti (11%) avevano un tumore in stadio 0, corrispondente a carcinoma in situ; 5 (5%) avevano un tumore in stadio IA, 3 (3%) avevano un tumore in stadio IB; 9 (9%) avevano un tumore in stadio IIA, 23 (24%) avevano un tumore in stadio IIB; 19 (20%) avevano un tumore in stadio III e 27 (28%) avevano un tumore in stadio IV. Nella Tab. 12 si possono osservare i suddetti valori con la divisione per classi di età.

Tab. XII. Stadiazione patologica dell'intera coorte.

pTNM, (=97)	n, (%)	<70	≥70	p
0, n (%)	11 (11%)	6	5	n.s.
IA, n (%)	5 (5%)	2	3	n.s.
IB, n (%)	3 (3%)	1	2	n.s.
IIA, n (%)	9 (9%)	3	6	n.s.
IIB, n (%)	23 (24%)	10	13	n.s.
III, n (%)	19 (20%)	12	7	n.s.
IV, n (%)	27 (28%)	11	16	n.s.

In 26 pazienti (27%) sono state riscontrate metastasi a distanza: le sedi più frequenti sono state il fegato (14%), il peritoneo (8%), i linfonodi (7%), le ossa (4%) ed i polmoni (3%).

64 pazienti (66%) sono stati sottoposti a trattamento adiuvante.

43 pazienti (44%) sono andati incontro a recidiva di malattia.

### 7.3 Valutazione nutrizionale

I due sottogruppi sono stati studiati approfonditamente dal punto di vista nutrizionale, con lo scopo di confrontare i risultati ottenuti sulla base dei diversi criteri per la definizione di malnutrizione.

Sulla base del calcolo del Nutritional Risk Index (NRI), 9 pazienti di età <70 anni avevano un rischio di malnutrizione lieve (20%), 13 pazienti avevano un rischio di malnutrizione moderato (29%), 3 pazienti avevano un rischio severo (7%) e 20 non risultavano a rischio (44%). Tra i pazienti di età ≥70 anni, 7 avevano un rischio di malnutrizione lieve (13%), 20 pazienti (39%) avevano un rischio di malnutrizione moderato, 8 pazienti avevano un rischio severo (15%) e 17 non risultavano a rischio (33%).

La concentrazione media di albumina nei pazienti di età <70 anni era di  $38.68 \pm 5.33$  g/l, nei pazienti di età ≥70 anni era di  $37.02 \pm 5.63$  g/l.

Il valore medio della concentrazione di prealbumina era  $205.51 \pm 68.61$  mg/dl nei pazienti di età <70 anni; nei pazienti di età ≥70 anni era di  $198.17 \pm 85.16$  mg/dl.

Il valore medio della concentrazione di transferrina era  $2,29 \pm 0,67$  g/l nei pazienti di età <70 anni, nei pazienti di età ≥70 anni era di  $2,23 \pm 0,52$  g/l.

La concentrazione media della proteina legante il retinolo (RBP) nei pazienti di età <70 anni era  $43.34 \pm 16,08$  mg/l, nei pazienti di età ≥70 anni era di  $47,75 \pm 17,9$  mg/l.

Considerando i livelli di albumina, tra i pazienti di età <70 anni erano 6 quelli in uno stato di malnutrizione lieve, e 4 quelli in uno stato di malnutrizione moderata; tra i pazienti di età ≥70 anni, invece, 7 erano in uno stato di malnutrizione lieve e 7 in uno stato di malnutrizione moderato.

Considerando i livelli di prealbumina, tra i pazienti di età <70 anni erano 6 quelli in uno stato di malnutrizione lieve, 9 quelli in uno stato di malnutrizione moderata e 2 quelli in uno stato di malnutrizione severa; tra i pazienti di età ≥70 anni, invece, 12 erano in uno stato di malnutrizione lieve, 11 in uno stato di malnutrizione moderato e 5 in uno stato di malnutrizione severa.

Considerando i livelli di transferrina, tra i pazienti di età <70 anni erano 6 quelli in uno stato di malnutrizione lieve, e 4 quelli in uno stato di malnutrizione

moderata; tra i pazienti di età  $\geq 70$  anni, 7 erano in uno stato di malnutrizione lieve e 7 in uno stato di malnutrizione moderato.

Considerando i livelli di RBP, 1 paziente di età  $< 70$  anni si trovava in uno stato di malnutrizione lieve, un altro in uno stato di malnutrizione moderata e 4 in uno stato di malnutrizione grave; tra i pazienti di età  $\geq 70$  anni, 3 erano in uno stato di malnutrizione lieve, 3 in uno stato di malnutrizione moderato e 7 in uno stato di malnutrizione grave.

Considerando i livelli dei linfociti, 12 pazienti di età  $< 70$  anni si trovavano in uno stato di malnutrizione lieve, 6 in uno stato di malnutrizione moderata e 1 in uno stato di malnutrizione grave; tra i pazienti di età  $\geq 70$  anni, 13 erano in uno stato di malnutrizione lieve, 9 in uno stato di malnutrizione moderato e 2 in uno stato di malnutrizione grave. È stata riscontrata una differenza significativa ( $p=0,0447$ ) tra i livelli di linfociti plasmatici nei soggetti di età  $< 70$  anni, corrispondenti al valore medio di  $1,92 \pm 0,78$ , e quelli dei soggetti di età  $\geq 70$  anni, aventi un valore medio di  $3,76 \pm 16,00$ .

Quanto agli indici di infiammazione, il valore medio dei livelli di PCR era  $22.89 \pm 34.42$  mg/l nei pazienti di età  $< 70$  anni, nei pazienti di età  $\geq 70$  anni era di  $34.88 \pm 99.54$  mg/l. Il valore medio di NLR era  $2.82 \pm 1.56$  nei pazienti di età  $< 70$  anni, con 11 soggetti che avevano un valore  $> 3$ , e  $3.28 \pm 3.58$  nei pazienti di età  $\geq 70$  anni, con 15 soggetti che avevano un valore  $> 3$ .

Il Glasgow Prognostic Score modificato (mGPS) nei pazienti di età  $< 70$  anni è risultato di 0 in 37 soggetti, 1 in 4 soggetti e 2 in 4 soggetti; tra i pazienti di età  $\geq 70$  anni, 40 avevano uno score di 0, 4 uno score di 1 e 8 uno score di 2.

Tra i due gruppi non sono state riscontrate differenze significative dello stato nutrizionale né di quello infiammatorio relativi alla fase preoperatoria.

La tabella XIII riporta i principali dati relativi allo stato nutrizionale della coorte, divisa per classi di età.

Tabella XIII. Valutazione dello stato nutrizionale divisa per classi di età e mGPS.

Malnutrizione per i livelli di:	n, (%)	<70	≥70	p
<i>NRI score</i>				n.s.
nulla	37 (38%)	20	17	
lieve	16 (17%)	9	7	
moderato	33 (34%)	13	20	
severo	11 (11%)	3	8	
<i>Albumina</i>				n.s.
lieve	13 (13%)	6	7	
moderata	11 (11%)	4	7	
<i>Prealbumina</i>				n.s.
lieve	18 (19%)	6	12	
moderata	20 (21%)	9	11	
severa	7 (7%)	2	5	
<i>Transferrina</i>				n.s.
lieve	13 (13%)	6	7	
moderata	11 (11%)	4	7	
<i>RBP</i>				n.s.
lieve	4 (4%)	1	3	
moderata	4 (4%)	1	3	
severa	11 (11%)	4	7	
<i>Linfociti</i>				<b>0,0447</b>
lieve	25 (26%)	12	13	
moderata	15 (15%)	6	9	
severa	3 (3%)	1	2	
<i>mGPS score</i>				n.s.
0	77 (79%)	37	40	
1	8 (8%)	4	4	
2	12 (12%)	4	8	

## 7.4 Analisi della composizione corporea

L'analisi preoperatoria della composizione corporea ha evidenziato delle importanti differenze tra i due sottogruppi.

Il gruppo dei pazienti di età  $\geq 70$  anni ha riportato una frequenza della condizione di miosteatosi significativamente superiore: 32 pazienti su 42 (76%) presentavano la condizione, contro i 15 su 38 (39%) del gruppo più giovane.

Anche la sarcopenia era significativamente più frequente nel sottogruppo più anziano: stando ai criteri di Martin et al., 22 soggetti sui 42 totali (52%) sono risultati sarcopenici, contro i 12 su 38 totali (32%) di età  $< 70$  anni.

Il valore medio dell'area della sezione trasversale muscolare misurato al livello della terza vertebra lombare (L3-CSA) è stato di  $119,77 \pm 29,79 \text{ cm}^2$ , con valori compresi tra  $70,00 \text{ cm}^2$  e  $218,00 \text{ cm}^2$ . I valori sono risultati significativamente diversi ( $p=0,0340$ ) tra i due gruppi: tra i pazienti di età  $< 70$  anni si è registrato un valore medio di  $127,49 \pm 32,40 \text{ cm}^2$ , tra quelli di età  $\geq 70$  anni è stato di  $112,79 \pm 25,64 \text{ cm}^2$ .

Il valore medio dell'indice del muscolo scheletrico (SMI) è risultato di  $43,13 \pm 8,24 \text{ (cm}^2/\text{m}^2)$ , con valori compresi tra  $29,38 \text{ (cm}^2/\text{m}^2)$  e  $71,18 \text{ (cm}^2/\text{m}^2)$ .

Il valore dell'attenuazione muscolare (MA) è risultato di  $36,59 \pm 9,13 \text{ HU}$ , con valori compresi tra  $21,72 \text{ HU}$  e  $59,74 \text{ HU}$ . La densità muscolare ha mostrato valori significativamente differenti ( $p=0,0005$ ) tra i due gruppi: i pazienti di età  $< 70$  anni riportavano una media di  $40,23 \pm 9,40 \text{ HU}$ , quelli di età  $\geq 70$  anni  $33,30 \pm 7,57 \text{ HU}$ .

Nella tabella XIV, a seguire, sono riportati i valori e gli indici ottenuti dalla scansione TC, stratificati per sesso ed età.

Composizione corporea preoperatoria			L3-CSA (cm <sup>2</sup> )		SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )		MA (HU)	
Sesso	Età	n	Media	Min-Max	Media	Min-Max	Media	Min-Max
Donne	<70	19 (7)*	103,66 ± 16,69	75,20 - 130,05	40,51 ± 6,14	29,38 - 53,44	38,84 ± 8,32	28,2 - 57,7
	≥70	27 (17)*	98,00 ± 10,73	70,00 - 115,94	37,68 ± 4,19	29,91 - 44,64	34,26 ± 8,35	22,3 - 54,9
Totale donne		46	100,34 ± 13,63	70,00 - 130,05	38,90 ± 5,25	29,38 - 53,44	36,15 ± 8,55	22,3 - 57,7
Uomini	< 70	19 (5)**	151,33 ± 26,09	97,91 - 218,00	49,44 ± 8,42	30,90 - 71,18	41,62 ± 10,41	21,7 - 59,7
	≥70	15 (5)**	139,42 ± 23,02	97,3 - 179,85	47,53 ± 8,15	33,40 - 66,06	31,59 ± 5,79	24,5 - 44,6
Totale uomini		34	146,07 ± 25,14	97,30 - 218	48,60 ± 8,23	30,90 - 71,18	37,20 ± 9,95	21,72 - 59,74
Totale		80	119,77 ± 29,79	70 - 218	43,13 ± 8,24	29,38 - 71,18	36,59 ± 9,13	21,72 - 59,74

Tabella XIV: Alla TC (tomografia computerizzata) sono state definite le misurazioni muscolari, stratificate per età e sesso, in fase precedente all'intervento.

\*di cui sarcopeniche

\*\*di cui sarcopenici

Abbreviazioni: L3, 3a vertebra lombare; CSA, area della sezione trasversale; SMI, indice del muscolo scheletrico, calcolato come: area della sezione trasversale totale del muscolo lombare (cm<sup>2</sup>)/altezza (m<sup>2</sup>); MA, attenuazione muscolare, HU, radiodensità (unità di Hounsfield); n, numero di pazienti.

## 7.5 Decorso operatorio e postoperatorio

Dei 97 pazienti, 60 sono stati sottoposti a chirurgia con intento curativo; i restanti 37 sono stati operati con intento palliativo. Di questi ultimi, 5 (13%) erano casi resecabili borderline, 11 (30%) erano casi localmente avanzati e 21 (57%) erano casi metastatici.

Tra i 60 pazienti operati con intento curativo, 27 avevano un'età <70 anni, 33 un'età  $\geq$ 70 anni.

I 60 pazienti sottoposti a resezione con scopo curativo avevano caratteristiche sovrapponibili alla coorte complessiva: i sottogruppi divisi per classi di età hanno mostrato le stesse differenze significative di CCI ( $p=0,0077$ ), con valori più elevati nella popolazione con età  $\geq$ 70 anni, e di BPCO ( $p=0,0221$ ), più frequente nella popolazione avente età <70 anni; le patologie cardiovascolari e l'insufficienza renale cronica erano più frequenti nella popolazione più anziana, senza però raggiungere livelli di significatività.

L'analisi dello stato nutrizionale e della composizione corporea hanno mostrato interessanti differenze tra i due sottogruppi sottoposti a resezione. Tra i soggetti di età  $\geq$ 70 anni è stato rilevato un numero maggiore di casi di malnutrizione sulla base dei livelli di albumina, seppur non significativo dal punto di vista statistico: se tra i minori di 70 anni solo 4 pazienti son risultati malnutriti in forma lieve (15%), nel gruppo più anziano i pazienti malnutriti sono risultati 10 (30%), 5 in forma lieve e 5 in forma moderata.

Nel gruppo più anziano, inoltre, le condizioni di miosteatosi ( $p=0,0026$ ) e sarcopenia secondo i criteri di Martin et al. ( $p=0,0072$ ) erano significativamente più frequenti, come si può osservare nella tabella XV.

Tab. XV. Confronto delle condizioni di miosteatosi e sarcopenia per classi di età tra i pazienti sottoposti a resezione curativa.

Età	<70	≥70	p
Miosteatosi	11 (30%)	26 (70%)	<b>0,0026</b>
Sarcopenia*	14 (34%)	27 (66%)	<b>0,0072</b>

\*sec. i criteri di Martin et al.

Quanto alle condizioni preoperatorie, i due sottogruppi erano sovrapponibili in termini di dolore preoperatorio, colangiti preoperatorie, ostruzione allo svuotamento gastrico, necessità di drenaggio biliare ed insufficienza esocrina.

I dati relativi alla stadiazione patologica ed al grado istologico della neoplasia si possono osservare nella tabella XVI, a seguire. Non vi è alcuna differenza significativa tra le due popolazioni.

Tab. XVI. Stadiazione patologica (pTNM) e grading della neoplasia.

<i>pTNM, (=58)</i>	n, (%)	<70	≥70	p
0, <i>n (%)</i>	11 (12%)	6	5	n.s.
IA, <i>n (%)</i>	5 (8%)	2	3	n.s.
IB, <i>n (%)</i>	3 (5%)	1	2	n.s.
IIA, <i>n (%)</i>	9 (15%)	3	6	n.s.
IIB, <i>n (%)</i>	21 (35%)	10	11	n.s.
III, <i>n (%)</i>	8 (13%)	4	4	n.s.
IV, <i>n (%)</i>	1 (1%)	1	0	n.s.

<i>Grading, (=55)</i>	n, (%)	<70	≥70	p
GX, <i>n (%)</i>	10 (12%)	7	3	n.s.
G1, <i>n (%)</i>	1 (%)	0	1	n.s.
G2, <i>n (%)</i>	13 (%)	7	6	n.s.
G3, <i>n (%)</i>	31 (%)	12	19	n.s.

L'intervento più eseguito è stato la duodenocefalopancreasectomia con preservazione del piloro, a cui sono stati sottoposti 36 pazienti (60%). La duodenocefalopancreasectomia sec. Whipple è stata eseguita su 10 pazienti (17%), la pancreasectomia distale con rimozione simultanea della milza è stata eseguita su 9 soggetti (15%), mentre la pancreasectomia distale senza splenectomia è stata eseguita su 1 paziente. La pancreasectomia totale è stata eseguita su 4 pazienti (7%).

Gli interventi hanno avuto una durata media di  $333 \pm 147$  minuti.

È stato necessario eseguire una resezione vascolare in 24 soggetti: 11 (46%) di età <70 anni e 13 (54%) di età  $\geq 70$  anni. Non si sono registrate complicanze intraoperatorie. Seguono, nella tabella XVII, i dati relativi alla radicalità della resezione chirurgica e alla presenza di invasione linfatica, perineurale e vascolare da parte della neoplasia.

Tab. XVII. Tipologia d'intervento, radicalità della resezione ed invasione linfatica, perineurale e vascolare riscontrate all'analisi istologica, tra i pazienti sottoposti a resezione curativa.

<i>Tipologia d'intervento</i>	n, (%)	<70	$\geq 70$	p
<i>PPPD</i>	36 (60%)	17	19	n.s.
<i>DCP</i>	10 (18%)	3	7	n.s.
<i>DP+S</i>	9 (15%)	4	5	n.s.
<i>DP-S</i>	1 (2%)	1	0	n.s.
<i>TP</i>	4 (7%)	2	2	n.s.
<i>Radicalità</i>				
R0, n (%)	42 (%)	18	24	n.s.
R1, n (%)	18 (%)	9	9	n.s.
R2, n (%)	0 (%)	0	0	n.s.
<i>Invasione</i>				
Linfatica, n (%)	40	17	23	n.s.
Perineurale, n (%)	40	16	24	n.s.
Vascolare, n (%)	38	16	22	n.s.

41 pazienti su 97 (44%) hanno sviluppato complicanze postoperatorie: in 29 casi (71%) si è trattato di complicanze precoci, cioè occorse entro 90 giorni; nei 12 restanti casi si è trattato di complicanze tardive.

Dei 41 pazienti interessati da complicanze, 14 avevano età <70 anni e 27 un'età  $\geq 70$  anni.

33 su 41 dei pazienti andati incontro a complicanze postoperatorie erano stati sottoposti a intervento di resezione a scopo curativo (80%).

Tra questi, non sono emerse differenze significative per il tipo di complicanza sulla base dell'età. Non ci sono state differenze statisticamente significative né in termini di tasso di complicanze totali, né nella loro gravità secondo la classificazione di Clavien-Dindo. Non ci sono state differenze nemmeno nella frequenza del tipo di complicanze. Nei pazienti anziani si è verificata una tendenza allo sviluppo più frequente di complicanze respiratorie e di fistola pancreatica, tuttavia senza che questa differenza risultasse statisticamente significativa. Le morbidità di tipo respiratorio ( $p=0,0611$ ) si sono verificate in 4 soggetti del gruppo più anziano e 0 di quello più giovane: si è trattato di infezione e TEP nella fase precoce, e di ipossiemia e broncospasmo con versamento pleurico in fase tardiva.

È stata poi rilevata una maggiore frequenza di fistole pancreatiche nel gruppo di pazienti di età  $\geq 70$  anni, che hanno riportato 15 di questi eventi contro i 6 del gruppo di età <70 anni; tuttavia, come già detto questo risultato non risulta significativo ( $p=0,0605$ ).

Il ricovero ha avuto una durata mediana di  $12 \pm 16$  giorni anch'essa non significativamente diversa tra i due gruppi. Allo stesso modo, la mortalità post-operatoria a 90 giorni è risultata simile tra i due gruppi.

Tab. XVIII. Complicanze postoperatorie tra i pazienti sottoposti a resezione curativa.

		<70	≥70	p
<i>Complicanze</i>	32 (53%)	11	21	n.s.
<i>-di cui precoci*</i>	22 (37%)	8	14	n.s.
<i>-di cui tardive**</i>	10 (17%)	3	7	n.s.
C. Respiratorie	4 (7%)	0	4	0,0611
C. Infettive	24 (40%)	9	15	n.s.
DGE	10 (17%)	3	7	n.s.
Fistola Biliare	6 (10%)	3	3	n.s.
Fistola Pancreatica	21 (35%)	6	15	0,0605
Emorragia	10 (17%)	3	7	n.s.
Insufficienza Esocrina	26 (43%)	13	13	n.s.
Diabete	13 (22%)	6	7	n.s.

\*avvenute entro 90 giorni dall'intervento

\*\*avvenute oltre 90 giorni dall'intervento

La progressione di malattia e la comparsa di recidive hanno avuto andamenti simili nei due gruppi.

37 pazienti (62%) sono andati incontro a recidiva di malattia: le sedi più comuni di nuovo riscontro neoplastico sono state il fegato con 17 casi, i linfonodi con 10 casi, quelle locali e peritoneali con 12 casi, i polmoni con 6 casi, senza differenze significative tra i due gruppi.

31 pazienti sono deceduti durante il follow-up: 14 del gruppo di età <70, 17 di quello di età ≥70 anni.

## 7.6 Sopravvivenza

Lo studio della sopravvivenza a 5 anni si è focalizzato sull'impatto dell'età, della miosteatosi e della sarcopenia. La sopravvivenza mediana per l'intera coorte è stata di  $16 \pm 17,03$  mesi. Nello stratificare la coorte per età, la sopravvivenza non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi

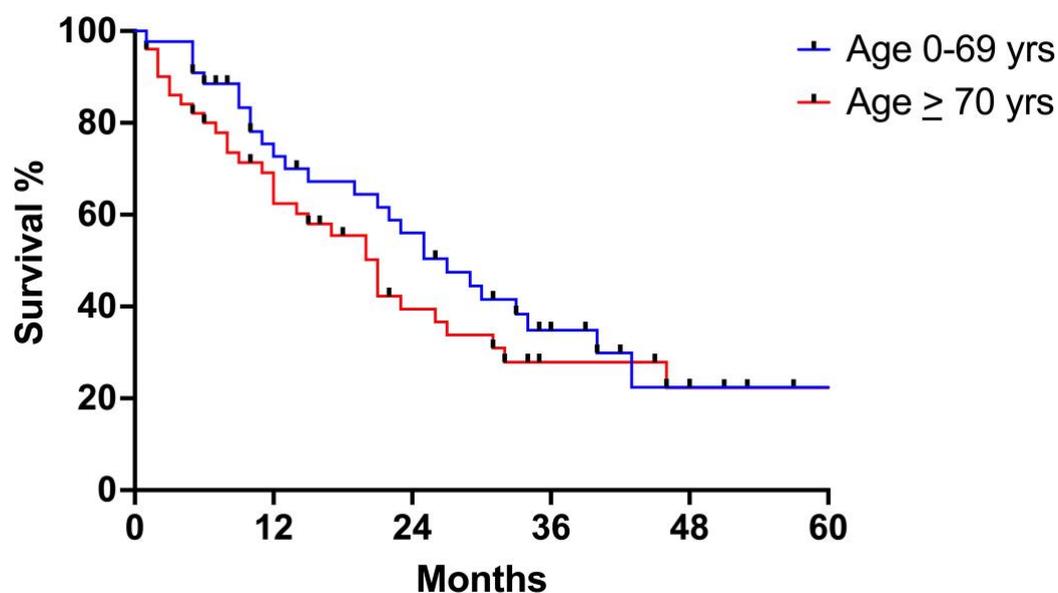


FIGURA 15. Sopravvivenza dell'intera popolazione divisa per classi di età.

Nell'intera coorte, si è osservata una tendenza a una migliore sopravvivenza nei pazienti senza miosteatosi, come si può osservare dalla figura 16. Tuttavia tale tendenza non è risultata statisticamente significativa ( $p=0,0656$ ).

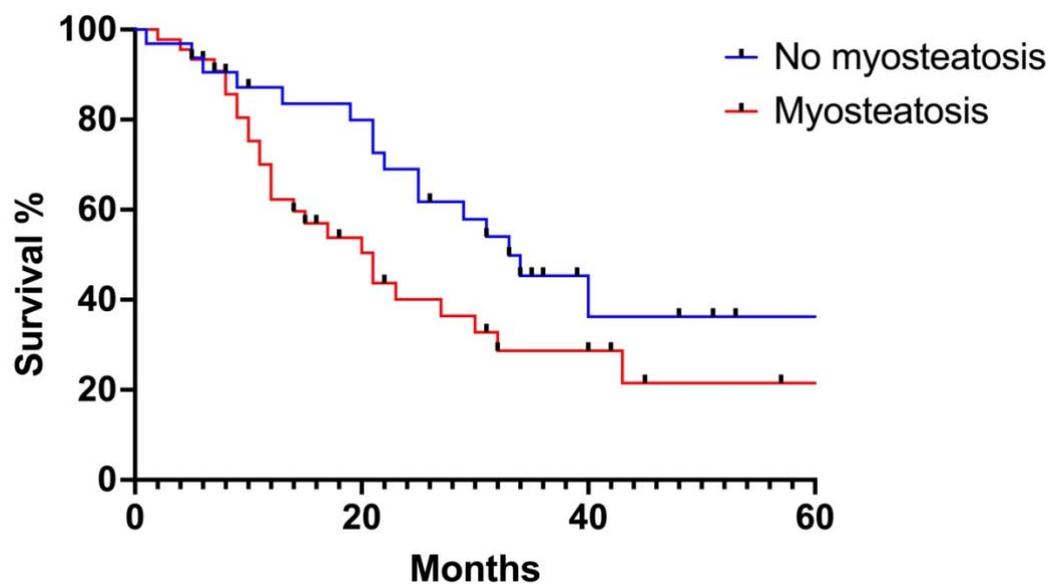
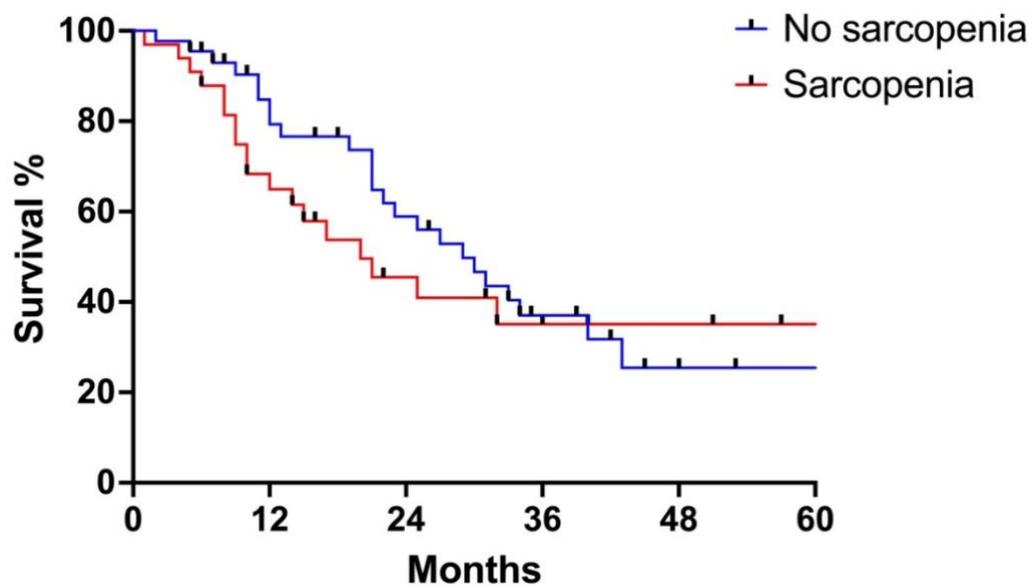


FIGURA 16. Sopravvivenza dell'intera popolazione divisa in pazienti con miosteatosi, in rosso, e senza miosteatosi, in blu.

La sarcopenia, come si evince dal diagramma di Kaplan-Meier della figura 17, si è rivelata un parametro meno impattante sulla sopravvivenza: non si sono dimostrate differenze significative tra i pazienti sarcopenici e non sarcopenici, nell'intera popolazione.

FIGURA 17. Sopravvivenza dell'intera popolazione divisa in pazienti con sarcopenia, in rosso, e senza sarcopenia, in blu.



Il confronto della sopravvivenza stratificata per età e presenza/assenza di miosteatosi non ha evidenziato una mortalità significativamente maggiore tra i pazienti affetti da miosteatosi (fig. 18).

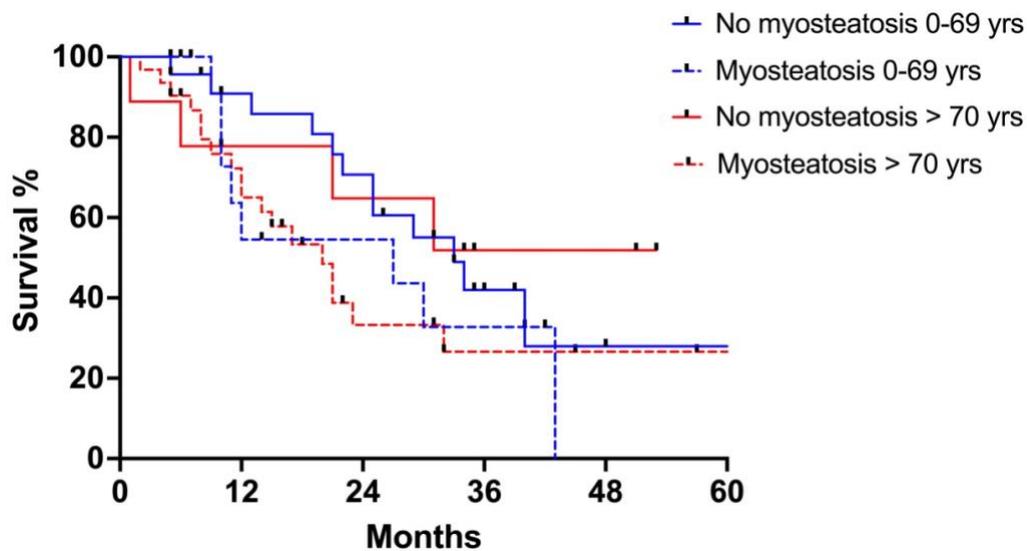


FIGURA 18: Sopravvivenza dell'intera popolazione divisa per classi di età e condizione di miosteatosi.

Anche il confronto della sopravvivenza stratificata per età e presenza/assenza di sarcopenia (fig. 19) non ha riconosciuto un impatto significativo della condizione sarcopenica sulla sopravvivenza.

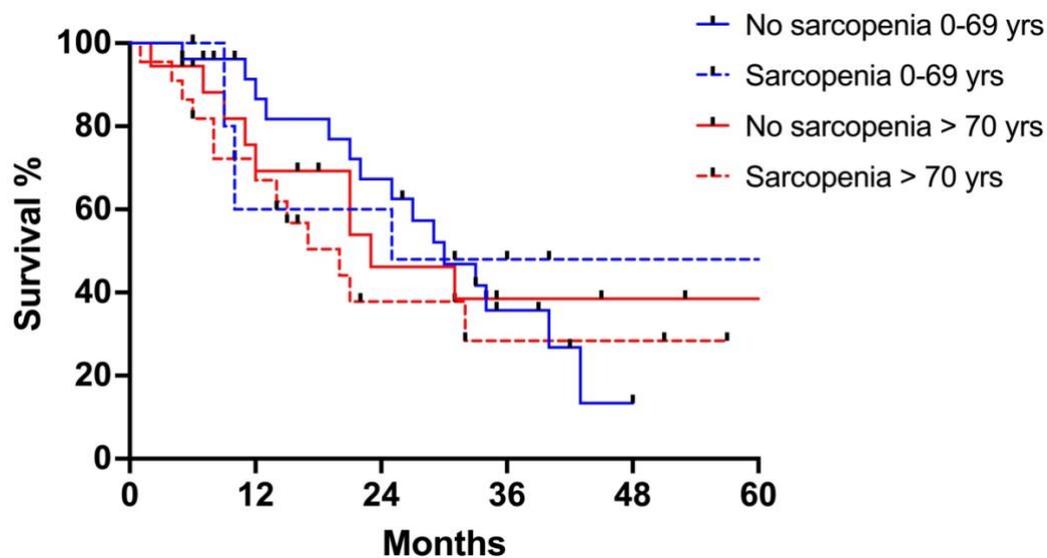


FIGURA 19: Sopravvivenza dell'intera popolazione divisa per classi di età e condizione di sarcopenia.

La seconda parte dello studio della sopravvivenza ha riguardato la sottopopolazione dei pazienti andati incontro a intervento resettivo a scopo curativo.

Tra di essi, sulla base del Log-rank (Mantel-Cox) e del Gehan-Breslow-Wilcoxon test, non si è rilevata una significativa differenza della sopravvivenza a 5 anni né sulla base dell'età, né sulla base della miosteatosi e della sarcopenia.

Tuttavia, come si può osservare dal diagramma di Kaplan-Meier nella figura 20, si evince una differenza tra le due curve di sopravvivenza, seppur non significativa, che suggerisce un'influenza della miosteatosi anche nella sopravvivenza di questo sottogruppo di pazienti.

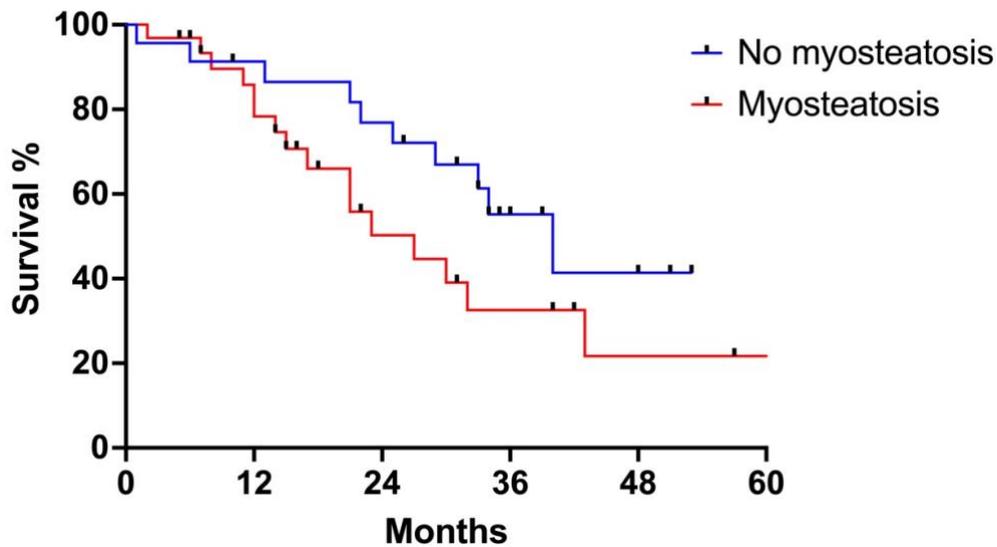


FIGURA 20. Sopravvivenza della popolazione sottoposta a resezione curativa divisa in pazienti con miosteatosi, in rosso, e senza miosteatosi, in blu.

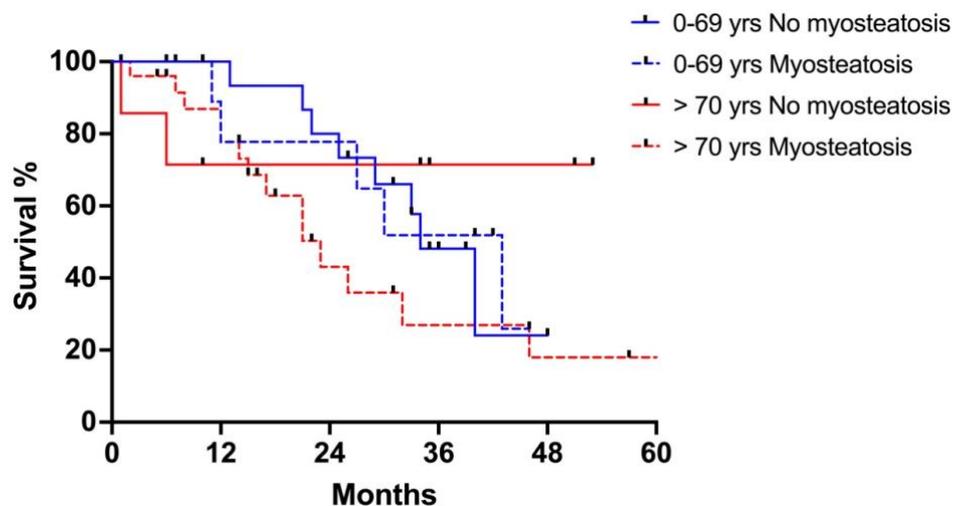


FIGURA 21: Sopravvivenza della popolazione sottoposta a resezione curativa, divisa per classi di età e condizione di miosteatosi.

## 7.7 Fattori di rischio

L'analisi univariata riguardante i fattori di rischio per la sopravvivenza sulla sopravvivenza a 1 anno svolti sull'intera coorte dei pazienti ha evidenziato che ECOG preoperatorio ( $p=0,0400$ ), il diabete mellito preoperatorio ( $p= 0,0485$ ), la perdita di peso preoperatoria ( $0,0123$ ), la presenza di invasione linfatica ( $p=0,0109$ ), perineurale ( $p=0,0097$ ) e vascolare ( $p=0,0264$ ) e la miosteatosi ( $p=0,016$ ) sono fattori di rischio statisticamente significativi.

All'analisi multivariata, la miosteatosi si conferma come fattore di rischio indipendente per la sopravvivenza ad un anno (OR 4.12 , 95% CI:0.94 -17.9,  $p=0,0445$ ).

## DISCUSSIONE

Il cancro al pancreas rappresenta una delle più complesse sfide della moderna scienza medica: l'adenocarcinoma duttale rappresenta la variante più comune ed è la patologia neoplastica associata alla peggiore mortalità, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni compreso tra il 2 e il 9%.<sup>207</sup>

La sua incidenza in aumento, in particolar modo tra i paesi ad alto indice di sviluppo umano, fa presagire che nonostante i miglioramenti delle tecniche di imaging esso potrà presto divenire la terza patologia oncologica più mortale a livello globale.

Risultati tanto scoraggianti riflettono le numerose caratteristiche che limitano le opzioni terapeutiche di questa patologia: l'unico trattamento potenzialmente curativo, la chirurgia resettiva, può essere eseguita in meno del 20% dei pazienti che ricevono la diagnosi di cancro al pancreas. La paucisintomaticità e l'aspecificità dei segni clinici, infatti, fanno sì che al momento dell'identificazione della malattia essa si trovi già in uno stato avanzato, aggredibile esclusivamente con la terapia sistemica o, in casi selezionati, con la radioterapia. I trattamenti sistemici sono capaci di prolungamenti moderati della mortalità, e la loro citotossicità li rende difficilmente tollerabili per via dei numerosi effetti collaterali che causano; le terapie a bersaglio molecolare, generalmente accompagnate da minori effetti collaterali, non hanno dimostrato un'efficacia soddisfacente sulla neoplasia pancreatica.<sup>208</sup>

L'identificazione precoce della malattia è l'unica opzione perché il trattamento possa avere intento curativo: la bassa incidenza e l'attuale mancanza di un test adeguato impediscono di mettere in atto un programma di screening sull'intera popolazione. Il biomarker CA19-9 è associato ad una sensibilità e specificità nella diagnosi dei pazienti sintomatici rispettivamente del 79–81% e dell'82–90%, ma non è adatto per lo screening della popolazione generale asintomatica

Numerosi studi si stanno impegnando nella ricerca di nuovi biomarker funzionali a una diagnosi precoce: in particolare, ci si è concentrati su esosomi, miRNAs, metaboliti proteici e lipidici misurabili nel plasma, nella saliva, nelle urine e nel succo pancreatico.

La sintomatologia riportata dai pazienti della nostra coorte ha avuto le seguenti caratteristiche: il 45% ha riportato dolore addominale o dorsale, il 15% ha riferito dispepsia e sintomi da alterato svuotamento gastrico, il 14% ha avuto episodi di colangiti. Il 42% dei pazienti ha richiesto drenaggio biliare preoperatorio.

Ciò è in linea con i dati riportati in letteratura secondo cui il dolore interessa il 40-60% dei soggetti, la dispepsia il 20% e l'ittero o l'alterazione degli indici di funzionalità epatica si osservano nel 30-50% dei pazienti.

Il 24% dei nostri pazienti erano sovrappeso al momento della diagnosi; il 7% era obeso. L'obesità rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo del cancro al pancreas. Non vi erano differenze significative tra la popolazione di età <70 anni e quella di età  $\geq 70$  anni.

Nella definizione di cancro al pancreas rientrano differenti istotipi maligni: l'adenocarcinoma duttale rappresenta circa l'85% del totale, mentre un 5% è rappresentato dalle sue varianti istologiche; il restante 10% è dato dall'insieme di tumori neuroendocrini (NET), IPMN di alto grado, neoplasie cistiche mucinose ed altri istotipi rari.<sup>6</sup>

Dal nostro studio sono emerse frequenze simili a quelle riportate in letteratura: nella nostra coorte l'89% dei tumori erano adenocarcinomi, il 7% erano varianti di adenocarcinoma di tipo adenosquamoso o mucinoso, il 3% erano IPMN ad alto grado di displasia e l'1% era rappresentato dalla presenza sincrona di un NET ed un adenocarcinoma.

Complessivamente, come la maggior parte delle neoplasie, è una patologia che interessa tipicamente l'anziano, con picchi di diagnosi tra la sesta e la settima decade di età; tuttavia, sono in aumento le diagnosi tra soggetti di età inferiore ai 50 anni.

Il paziente oncologico anziano è un paziente complesso: numerosi fattori possono agire in maniera sinergica con l'invecchiamento e determinare un quadro di fragilità, con una riduzione delle prestazioni fisiche che si riflette su una minore capacità di fronteggiare i vari aspetti della malattia oncologica.

L'età avanzata, lo stadio del cancro e la riduzione della performance fisica sono alcuni dei principali fattori associati allo sviluppo di una condizione di malnutrizione. La malnutrizione, vale a dire l'inadeguato apporto di nutrienti in

relazione alle necessità dell'organismo, è una condizione che ancora oggi viene spesso sottovalutata nel contesto clinico, nonostante il suo comprovato impatto sulla durata e la frequenza dei ricoveri, sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza globale. La proposta di varie linee guida emerse negli ultimi anni, come quelle redatte dall'ESPEN, nasce con il preciso intento di fornire ai professionisti un protocollo per l'ottimizzazione e la standardizzazione del trattamento dello stato di malnutrizione nel paziente oncologico.

Nel nostro studio, la coorte è stata suddivisa in due sottogruppi sulla base dell'età: un gruppo di pazienti è formato dai pazienti di età <70, e l'altro da quelli di età  $\geq 70$  anni, con lo scopo di confrontare lo status nutrizionale, la composizione corporea e le differenze di outcome chirurgico e clinico.

Tra i due gruppi sono risultate delle differenze statisticamente significative tra le comorbidità ed i fattori di rischio: il gruppo più anziano aveva una maggiore frequenza di scompenso cardiaco, ed anche l'insufficienza renale cronica è risultata più frequente, seppure non abbia raggiunto significatività statistica. Ciò è in linea con la fisiopatologia di entrambe le condizioni e con i dati presenti in letteratura.

Inaspettatamente, il gruppo più giovane aveva un numero significativamente superiore di pazienti affetti da BPCO: riteniamo che questo risultato sia da correlarsi ad una frequenza significativamente maggiore di fumatori tra i pazienti giovani, ma considerata la multifattorialità della BPCO e l'assenza di studi in letteratura che abbiano analizzato l'associazione col cancro al pancreas, riteniamo questo dato interessante e meritevole di approfondimenti in ulteriori studi.

Tutte le patologie di cui sopra devono essere tenute in considerazione nella valutazione nutrizionale e della composizione corporea dei pazienti oncologici, considerata la riconosciuta associazione con il riscontro di atrofia muscolare.

Il riscontro di un alterato stato nutrizionale nel contesto del cancro al pancreas è legato a numerosi fattori: innanzitutto, la presenza del tumore è responsabile di alterazioni metaboliche e pro-infiammatorie che rendono conto di uno stato catabolico, con danno tissutale diffuso e tendenza all'anoressia. La diminuzione dell'appetito è un fenomeno frequente nel corso della malattia: l'alterazione della stimolazione ormonale al centro della fame ipotalamico sembrerebbe essere

coinvolta. Un importante contributo nell'alterazione del senso del gusto e dell'appetito è apportato dalla chemioterapia sistemica, i cui effetti collaterali influiscono fortemente sullo stato generale e nutrizionale dei pazienti. Inoltre, i secreti del pancreas esocrino ed endocrino rivestono entrambi un ruolo di prim'ordine nel mantenimento di un adeguato stato nutrizionale: un quadro di insufficienza esocrina si associa a diminuzione della capacità di assorbimento dei nutrienti, mentre una disfunzione endocrina rende conto di importanti alterazioni del metabolismo glucidico.

Il NRI è uno score basato sui valori di albumina e la perdita di peso: nella nostra coorte, utilizzando questo score, il 56% dei pazienti di età <70 anni è risultato a rischio di malnutrizione, mentre tra i soggetti di età  $\geq 70$  anni la percentuale è stata del 67%. Ciò è perfettamente in linea con i dati presenti in letteratura, secondo cui il 63% dei pazienti con cancro al pancreas risulta a rischio di malnutrizione secondo il calcolo dell'NRI.

Per lo studio dello status nutrizionale dei due sottogruppi, sono stati misurati i valori di albumina, prealbumina, transferrina, RBP e linfociti. Da essi sono stati ricavati, oltre all'NRI, gli indici NLR, mGPS ed il rapporto Albumina/PCR. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi, nonostante la maggiore tendenza alla malnutrizione nel gruppo di età maggiore, secondo tutti i parametri.

Complessivamente, nonostante l'assenza di risultati netti, possiamo ritenere l'analisi nutrizionale della nostra coorte in linea con quanto emerge in letteratura, vale a dire che tra i pazienti anziani la malnutrizione calorico-proteica è un problema comune e di importante impatto sulla qualità della vita e sulla gestione terapeutica e gli outcome possibili.

La combinazione dei marcatori circolanti dello stato nutrizionale e di quello infiammatorio consentono di elaborare degli score predittivi dell'outcome nei pazienti con cancro.

Nozoe et al. hanno riconosciuto una correlazione negativa tra il mGPS e la sopravvivenza globale a 10 anni<sup>209</sup>. Nel nostro studio non abbiamo riscontrato alcuna associazione tra lo score mGPS ed un aumento della mortalità a 1 o a 5 anni; allo stesso modo, tale associazione non è stata riscontrata tra il rapporto

Albumina/PCR e la sopravvivenza. Anche l'età non si è dimostrata un fattore determinante differenze significative.

In pazienti con malnutrizione di grado severo o calo ponderale >10% del peso corporeo è consigliato posporre la chirurgia ed iniziare un'intensa supplementazione nutrizionale; in pazienti con malnutrizione di grado moderato o perdita di peso tra il 5% e il 10%, prima dell'intervento, è altrettanto indicata la supplementazione nutrizionale.

Associata ad un'elevata mortalità, la malattia presenta anche tassi tra i più elevati di cachessia cancro-correlata: essa interessa fino all'85% dei soggetti nel corso della loro evoluzione clinica, e molto spesso si presenta fin dal momento della diagnosi.

Nel nostro studio il 64% dei pazienti era cachettico al momento della diagnosi: vale a dire che aveva riportato un calo ponderale di almeno il 5% nei sei mesi precedenti oppure di almeno il 2% se accompagnata da uno stato di sarcopenia o un BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>. Alcuni autori in letteratura hanno riportato una perdita del peso solo in poco più del 20% dei soggetti al momento della diagnosi di cancro pancreatico, ma il nostro risultato può dirsi in linea con i dati che sostengono che oltre l'85% dei pazienti attraversi almeno uno stadio della cachessia nel corso della malattia. Rispetto a quest'ultimo dato, la prevalenza più ridotta riscontrata nel nostro studio risulta in linea col fatto che una parte consistente dei pazienti che vi hanno partecipato non si trovava in uno stadio avanzato di malattia, il quale è fortemente associato con alterazioni del profilo nutrizionale.

In media, i pazienti della nostra coorte hanno registrato una perdita di peso del  $5,50 \pm 5,34$  % negli ultimi sei mesi rispetto al loro peso abituale.

Nel nostro studio è risaltato il ruolo della cachessia quale fattore di rischio per un aumento della mortalità a 1 anno. Ciò è in linea con quanto riscontrato da numerosi studi, che hanno riconosciuto nella cachessia uno dei principali fattori correlati all'aumento della morbilità e della mortalità, ad un peggioramento della qualità della vita e ad un aumento dei costi sanitari<sup>210</sup>.

La cachessia si associa a una riduzione del performance status.

Nel nostro studio, abbiamo riscontrato che valori più alti nella scala ECOG di valutazione del PS sono fattori di rischio per una maggiore mortalità a 1 anno.

Ciò è in linea con quanto si può trovare in letteratura circa l'aumentata mortalità in pazienti con basso performance status<sup>211</sup>.

Nel contesto del quadro cachettico è frequente il riscontro della patologia sarcopenica secondaria: essa consiste nella riduzione della massa e della funzionalità muscolare scheletrica legata a un processo patologico sottostante. Le scansioni TC a livello della terza vertebra lombare rappresentano il gold standard per l'analisi della composizione corporea nel contesto oncologico. I principali parametri studiati sono la superficie di tessuto muscolare alla sezione trasversale (L3-CSA, in cm<sup>2</sup>), la densità muscolare e le componenti di tessuto adiposo viscerale (VAT) e sottocutaneo (SAT).

Si è osservato che è la riduzione della massa magra, evento chiave nella definizione della sarcopenia, ad avere un impatto sul performance status, la qualità della vita, il risultato dei trattamenti e la sopravvivenza globale tra i pazienti oncologici.

A conferma dell'aumentata attenzione relativa all'impatto della sarcopenia sulla qualità di vita dei pazienti e sui risultati dei trattamenti, di recente (2016) essa è stata classificata come malattia, con codice di diagnosi ICD-10-MC.

Le alterazioni della massa muscolare scheletrica, in senso quantitativo o qualitativo, sono il risultato della combinazione di diversi fattori di rischio a cui si somma la presenza della malattia neoplastica.

Nella nostra coorte, su 80 pazienti analizzati abbiamo riscontrato che il 76% dei pazienti appartenenti al gruppo più anziano erano sarcopenici, mentre nel gruppo di età <70 anni lo era il 32% del totale. Nel confronto perioperatorio della composizione corporea sono emerse delle differenze significative tra i due sottogruppi.

La miosteatosi è risultata significativamente più frequente nei pazienti di età  $\geq 70$  anni. A conferma di ciò, il valore dell'attenuazione muscolare (MA) è risultato con valori significativamente differenti tra i due gruppi: i pazienti di età <70 anni riportavano una media di  $40,23 \pm 9,40$  HU, quelli di età  $\geq 70$  anni  $33,30 \pm 7,57$  HU.

Il valore medio dell'area della sezione trasversale è risultato significativamente diverso tra i due gruppi, così come lo è stato l'indice del muscolo scheletrico (SMI).

Tra i pazienti sottoposti a resezione curativa, i nostri dati hanno riportato differenze significative circa lo stato nutrizionale e della composizione corporea: la popolazione più anziana, in linea con la popolazione generale, ha avuto una frequenza significativamente maggiore di pazienti miosteatosici e sarcopenici, ed ha mostrato la stessa tendenza a riportare uno status di malnutrizione.

In essi si è riscontrata anche una maggiore tendenza a riportare alcuni tipi di complicanze: quelle di tipo respiratorio, insieme alle fistole pancreatiche sono state più frequenti nel gruppo più anziano.

Complessivamente, le complicanze più frequenti sono state quelle di tipo infettivo, verificatesi nel 40% dei pazienti resecati, leggermente superiore rispetto a quanto riportato da Okano et al., che a seconda del tipo di intervento ha riportato complicanze di natura infettiva tra il 25,2% ed il 35,2% dei pazienti<sup>212</sup>.

27 pazienti (28%) hanno riportato un quadro di insufficienza esocrina successiva all'intervento, in linea con la percentuale di 34,7% riportata da Adarsh et al. per gli interventi di duodenocefalopancreasectomia e pancreasectomia distale<sup>213</sup>.

Il 35% dei pazienti resecati ha riportato l'insorgenza di fistola pancreatica postoperatoria, mentre l'8% ha riportato l'insorgenza di fistola biliare: entrambi i dati sono in linea con i dati presenti in letteratura<sup>214,215</sup>.

Sulla base dei nostri risultati, né l'età, né la miosteatosi né la sarcopenia si sono mostrati parametri statisticamente significativi per la sopravvivenza dei pazienti. Tuttavia, il p value per la miosteatosi ha raggiunto valori vicini alla significatività, in linea coi numerosi studi presenti in letteratura sull'argomento<sup>216</sup>.

Sorprendentemente, la sarcopenia non si è rivelato un fattore particolarmente impattante, come invece riportato in letteratura<sup>217</sup>.

Tra i fattori di rischio, è interessante il riscontro dell'associazione tra il diabete ed un aumento della mortalità, già osservato da Kadka et al<sup>218</sup>.

La relazione bidirezionale tra il diabete ed il cancro del pancreas può rappresentare un'osservazione degna di approfondimento, soprattutto alla luce

del riscontro da parte di Zhou et al. di un beneficio in termini di sopravvivenza tra i pazienti con neoplasia pancreaticata legato all'assunzione di metformina<sup>219</sup>.

La sopravvivenza mediana dell'intera coorte è stata di  $16 \pm 17,03$  mesi.

Lo studio della sopravvivenza a 5 anni si è focalizzato sull'impatto dell'età, della miosteatosi e della sarcopenia.

Nell'intera coorte, si è osservata una migliore sopravvivenza nei pazienti non affetti da miosteatosi; tuttavia, tale tendenza non è risultata statisticamente significativa.

La stessa analisi, effettuata per classi di età, non ha riportato un'influenza statisticamente significativa sulla sopravvivenza.

Per quanto riguarda i dati della sopravvivenza a 5 anni tra i pazienti andati incontro a intervento resettivo, non si sono riscontrate differenze significative né sulla base dell'età, né sulla presenza di sarcopenia.

Seppur in modo non significativo, lo stato di miosteatosi ha influenzato negativamente la sopravvivenza; inoltre, esso è risultato un fattore di rischio statisticamente significativo per una minore sopravvivenza a 1 anno.

Il principale limite del nostro studio è stata la ridotta numerosità campionaria a disposizione, considerata la relativa rarità delle neoplasie pancreatiche e la suddivisione della popolazione nelle due classi di età. Ciò ha limitato notevolmente la significatività dei nostri risultati, che comunque suggeriscono interessanti spunti circa l'influenza della miosteatosi sulla sopravvivenza. La suddivisione dei pazienti in un numero maggiore di classi di età potrebbe rappresentare una strategia di ricerca per una più precisa stratificazione dei rischi e del ruolo delle alterazioni nutrizionali e muscolari.

Sono senz'altro necessari studi su campioni di popolazione più ampi per una più adeguata caratterizzazione del ruolo di questi fattori sugli outcome.

## CONCLUSIONI

Dai risultati ottenuti nel nostro studio, l'età dei pazienti non sembra essere correlata né ad una maggiore morbidità post-operatoria, né ad una diminuzione della sopravvivenza dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per carcinoma pancreatico.

Si evince invece un ruolo della miosteatosi nella sopravvivenza dei pazienti, con una tendenza diminuzione della stessa nei pazienti con miosteatosi, sebbene tale risultato non raggiunga una significatività statistica.

Infine, dall'analisi univariata e multivariata dei fattori di rischio per sopravvivenza ad un anno, la miosteatosi risulta essere un fattore di rischio indipendente.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* **71**, 209–249 (2021).
2. Bray, F., Sankila, R., Ferlay, J. & Parkin, D. M. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur. J. Cancer* **38**, 99–166 (2002).
3. Arnold, M. *et al.* Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* **159**, 335-349.e15 (2020).
4. Ferlay, J., Partensky, C. & Bray, F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol.* **55**, 1158–1160 (2016).
5. Linee guida AIOM. CARCINOMA DEL PANCREAS ESOCRINO. 180 (2020).
6. Mizrahi, J. D., Surana, R., Valle, J. W. & Shroff, R. T. Pancreatic cancer. *The Lancet* **395**, 2008–2020 (2020).
7. McMenamin, Ú. C., McCain, S. & Kunzmann, A. T. Do smoking and alcohol behaviours influence GI cancer survival? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **31**, 569–577 (2017).
8. McGuigan, A. *et al.* Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J. Gastroenterol.* **24**, 4846–4861 (2018).
9. Arnold, L. D. *et al.* Are racial disparities in pancreatic cancer explained by smoking and overweight/obesity? *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* **18**, 2397–2405 (2009).
10. Wolpin, B. M. *et al.* ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **101**, 424–431 (2009).
11. Memba, R. *et al.* The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: A systematic review. *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. IAP AI* **17**, 867–874 (2017).
12. Hruban, R. H., Canto, M. I., Goggins, M., Schulick, R. & Klein, A. P. Update on familial pancreatic cancer. *Adv. Surg.* **44**, 293–311 (2010).

13. Becker, A. E., Hernandez, Y. G., Frucht, H. & Lucas, A. L. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J. Gastroenterol.* **20**, 11182–11198 (2014).
14. Permuth-Wey, J. & Egan, K. M. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Fam. Cancer* **8**, 109–117 (2009).
15. Straatman, J. *et al.* Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency after Gastrectomy for Cancer. *Dig. Surg.* **34**, 364–370 (2017).
16. Huxley, R., Ansary-Moghaddam, A., Berrington de González, A., Barzi, F. & Woodward, M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br. J. Cancer* **92**, 2076–2083 (2005).
17. Stevens, R. J., Roddam, A. W. & Beral, V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Cancer* **96**, 507–509 (2007).
18. Bosetti, C. *et al.* Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **23**, 1880–1888 (2012).
19. Pancreatic cancer statistics. *WCRF International* <https://www.wcrf.org/cancer-trends/pancreatic-cancer-statistics/>.
20. Guo, Y., Liu, W. & Wu, J. Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer risk: A meta-analysis. *J. Cancer Res. Ther.* **12**, C229–C232 (2016).
21. El-Serag, H. B. *et al.* Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans. *Hepatology. Baltim. Md* **49**, 116–123 (2009).
22. Medical gallery of Blausen Medical 2014. *WikiJournal Med.* **1**, (2014).
23. Skandalakis, L. J., Rowe, J. S., Gray, S. W. & Skandalakis, J. E. Surgical Embryology and Anatomy of the Pancreas. *Surg. Clin. North Am.* **73**, 661–697 (1993).
24. Saisho, Y. *et al.* Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin. Anat. N. Y. N* **20**, 933–942 (2007).

25. Wohlaer, M. V., McManus, M. C., Brauer, B., Hedges, J. & Gajdos, C. Synchronous presentation of ampullary adenocarcinoma and common bile duct cancer: report of a case and review of literature. *JOP J. Pancreas* **13**, 536–539 (2012).
26. Ahn, D. H. & Bekaii-Saab, T. Ampullary Cancer: An Overview. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 112–115 (2014) doi:10.14694/EdBook\_AM.2014.34.112.
27. Prasanna, L. C. Accessory Pancreatic Duct Patterns and Their Clinical Implications. *J. Clin. Diagn. Res.* (2015) doi:10.7860/JCDR/2015/11539.5660.
28. Van Hoe, L. & Claikens, B. The Pancreas: Normal Radiological Anatomy and Variants. in *Radiology of the Pancreas* (eds. Baert, A. L., Delorme, G. & Van Hoe, L.) 19–68 (Springer Berlin Heidelberg, 1999). doi:10.1007/978-3-642-58380-3\_3.
29. PhD, J. E. H. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. (Elsevier Health Sciences, 2015).
30. Bernard, P. H. Physiology of the Exocrine Pancreas. in *Radiology of the Pancreas* (eds. Baert, A. L., Delorme, G. & Van Hoe, L.) 9–18 (Springer Berlin Heidelberg, 1999). doi:10.1007/978-3-642-58380-3\_2.
31. Dubois, P. M. The Exocrine and Endocrine Pancreas: Embryology and Histology. in *Radiology of the Pancreas* (eds. Baert, A. L., Delorme, G. & Van Hoe, L.) 1–8 (Springer Berlin Heidelberg, 1999). doi:10.1007/978-3-642-58380-3\_1.
32. Langerhans, P. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse: Inaugural-Dissertaton, zur Erlangung der Doctorwürde in der Medicin und Chirurgie vorgelegt der Medicinischen Facultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin und öffentlich zu vertheidigen am 18. Februar 1869. (Buchdruckerei von Gustav Lange, 1869).
33. Tomita, T. New markers for pancreatic islets and islet cell tumors. *Pathol. Int.* **52**, 425–432 (2002).
34. Kim, S. S., Choi, G. C. & Jou, S. S. Pancreas Ductal Adenocarcinoma and its Mimics: Review of Cross-sectional Imaging Findings for Differential Diagnosis. *J. Belg. Soc. Radiol.* **102**, 71 (2018).

35. Schawkat, K., Manning, M. A., Glickman, J. N. & Mortelet, K. J. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants: Pearls and Perils. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* **40**, 1219–1239 (2020).
36. Pelosi, E., Castelli, G. & Testa, U. Pancreatic Cancer: Molecular Characterization, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells. *Biomedicines* **5**, 65 (2017).
37. Cornish, T. C. & Hruban, R. H. Pancreatic Intraepithelial Neoplasia. *Surg. Pathol. Clin.* **4**, 523–535 (2011).
38. Hruban, R. H. *et al.* Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am. J. Surg. Pathol.* **25**, 579–586 (2001).
39. Guerra, C. *et al.* Pancreatitis-Induced Inflammation Contributes to Pancreatic Cancer by Inhibiting Oncogene-Induced Senescence. *Cancer Cell* **19**, 728–739 (2011).
40. Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative *et al.* Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* **531**, 47–52 (2016).
41. Sakorafas, G. H., Smyrniotis, V., Reid-Lombardo, K. M. & Sarr, M. G. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part III. Intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surg. Oncol.* **20**, e109–e118 (2011).
42. Zhou, C. *et al.* Prognostic Analysis of Different Metastatic Patterns in Invasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, 4350417 (2021).
43. Warshaw, A. L., Compton, C. C., Lewandrowski, K., Cardenosa, G. & Mueller, P. R. Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann. Surg.* **212**, 432–443; discussion 444–445 (1990).
44. Silvestris, N. *et al.* Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up of Exocrine Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Evidence Evaluation and Recommendations by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Cancers* **12**, E1681 (2020).
45. Schmidt-Hansen, M., Berendse, S. & Hamilton, W. Symptoms of Pancreatic Cancer in Primary Care: A Systematic Review. *Pancreas* **45**, 814–818 (2016).
46. Koulouris, A. I., Banim, P. & Hart, A. R. Pain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments. *Dig. Dis. Sci.* **62**, 861–870 (2017).

47. Valls, C. *et al.* Dual-Phase Helical CT of Pancreatic Adenocarcinoma: Assessment of Resectability Before Surgery. *Am. J. Roentgenol.* **178**, 821–826 (2002).
48. Al-Hawary, M. M. *et al.* Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Radiology Reporting Template: Consensus Statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology* **270**, 248–260 (2014).
49. Vachiranubhap, B., Kim, Y. H., Balci, N. C. & Semelka, R. C. Magnetic Resonance Imaging of Adenocarcinoma of the Pancreas. *Top. Magn. Reson. Imaging* **20**, 3–9 (2009).
50. Puli, S. R., Singh, S., Hagedorn, C. H., Reddy, J. & Olyae, M. Diagnostic accuracy of EUS for vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest. Endosc.* **65**, 788–797 (2007).
51. DeWitt, J. *et al.* Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann. Intern. Med.* **141**, 753–763 (2004).
52. Niederau, C. & Grendell, J. H. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* **7**, 66–86 (1992).
53. Ballehaninna, U. K. & Chamberlain, R. S. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J. Gastrointest. Oncol.* **3**, 105–119 (2012).
54. Kim, J.-E. *et al.* Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **19**, 182–186 (2004).
55. Pelzer, U. *et al.* Value of carbohydrate antigen 19-9 in predicting response and therapy control in patients with metastatic pancreatic cancer undergoing first-line therapy. *Front. Oncol.* **3**, 155 (2013).
56. Wong, D. *et al.* Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy. *Pancreas* **37**, 269–274 (2008).

57. Tzeng, C.-W. D. *et al.* Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB* **16**, 430–438 (2014).
58. Bauer, T. M. *et al.* Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer* **119**, 285–292 (2013).
59. Hartwig, W. *et al.* CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann. Surg. Oncol.* **20**, 2188–2196 (2013).
60. Mann, D. V., Edwards, R., Ho, S., Lau, W. Y. & Glazer, G. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **26**, 474–479 (2000).
61. Haglund, C., Kuusela, P. & Roberts, P. J. Tumour markers in pancreatic cancer. *Ann. Chir. Gynaecol.* **78**, 41–53 (1989).
62. Kanda, M. *et al.* Mutant TP53 in duodenal samples of pancreatic juice from patients with pancreatic cancer or high-grade dysplasia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **11**, 719-730.e5 (2013).
63. Mizrahi, J. D., Surana, R., Valle, J. W. & Shroff, R. T. Pancreatic cancer. *Lancet Lond. Engl.* **395**, 2008–2020 (2020).
64. Shin, D. W. & Kim, J. The American Joint Committee on Cancer 8th edition staging system for the pancreatic ductal adenocarcinoma: is it better than the 7th edition? *Hepatobiliary Surg. Nutr.* **9**, 98–100 (2020).
65. Roalsø, M., Aunan, J. R. & Søreide, K. Refined TNM-staging for pancreatic adenocarcinoma – Real progress or much ado about nothing? *Eur. J. Surg. Oncol.* **46**, 1554–1557 (2020).
66. Inoue, Y. *et al.* Pancreatoduodenectomy With Systematic Mesopancreas Dissection Using a Supracolic Anterior Artery-first Approach. *Ann. Surg.* **262**, 1092–1101 (2015).
67. Panni, R. Z., Liu, J., Fields, R. C., Hawkins, W. G. & Hammill, C. Defining “high volume center” for pancreaticoduodenectomy. *HPB* **21**, S65–S66 (2019).
68. Gagner, M. & Palermo, M. Laparoscopic Whipple procedure: review of the literature. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* **16**, 726–730 (2009).

69. Traverso, L. W. & Longmire, W. P. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation. *Ann. Surg.* **192**, 306–310 (1980).
70. Kleeff, J. *et al.* Distal Pancreatectomy: Risk Factors for Surgical Failure in 302 Consecutive Cases. *Ann. Surg.* **245**, 573–582 (2007).
71. Heidt, D. G., Burant, C. & Simeone, D. M. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and postoperative sequelae. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract* **11**, 209–216 (2007).
72. Miyasaka, Y., Ohtsuka, T. & Nakamura, M. Minimally invasive surgery for pancreatic cancer. *Surg. Today* **51**, 194–203 (2021).
73. Arrington, A. K., Price, E. T., Golisch, K. & Riall, T. S. Pancreatic Cancer Lymph Node Resection Revisited: A Novel Calculation of Number of Lymph Nodes Required. *J. Am. Coll. Surg.* **228**, 662–669 (2019).
74. Kaltenmeier, C. *et al.* Impact of Resection Margin Status in Patients with Pancreatic Cancer: a National Cohort Study. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract* **25**, 2307–2316 (2021).
75. Fuhrman, G. M. *et al.* Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. *Ann. Surg.* **223**, 154–162 (1996).
76. Zaky, A. M. *et al.* Tumor-Vessel Relationships in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma at Multidetector CT: Different Classification Systems and Their Influence on Treatment Planning. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* **37**, 93–112 (2017).
77. Sanjay, P., Takaori, K., Govil, S., Shrikhande, S. V. & Windsor, J. A. ‘Artery-first’ approaches to pancreatoduodenectomy. *Br. J. Surg.* **99**, 1027–1035 (2012).
78. Mollberg, N. *et al.* Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* **254**, 882–893 (2011).
79. Heinrich, S. & Lang, H. Neoadjuvant Therapy of Pancreatic Cancer: Definitions and Benefits. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, E1622 (2017).

80. Gillen, S., Schuster, T., Meyer Zum Büschenfelde, C., Friess, H. & Kleeff, J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* **7**, e1000267 (2010).
81. Assifi, M. M. *et al.* Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery* **150**, 466–473 (2011).
82. Mornex, F., Girard, N., Delpero, J.-R. & Partensky, C. Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer--part I: neoadjuvant treatment. *Semin. Radiat. Oncol.* **15**, 226–234 (2005).
83. Palmer, D. H. *et al.* A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann. Surg. Oncol.* **14**, 2088–2096 (2007).
84. Roth, M. T. & Berlin, J. D. Current Concepts in the Treatment of Resectable Pancreatic Cancer. *Curr. Oncol. Rep.* **20**, 39 (2018).
85. Iyengar, S., Nevala-Plagemann, C. & Garrido-Laguna, I. Updates on adjuvant and neoadjuvant treatment strategies for surgically resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **13**, 17588359211045860 (2021).
86. Cloyd, J. M. *et al.* Impact of hypofractionated and standard fractionated chemoradiation before pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* **122**, 2671–2679 (2016).
87. White, R. R. *et al.* Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann. Surg. Oncol.* **8**, 758–765 (2001).
88. Le Scodan, R. *et al.* Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **20**, 1387–1396 (2009).
89. Springfield, C. *et al.* Chemotherapy for pancreatic cancer. *Presse Medicale Paris Fr.* **1983** **48**, e159–e174 (2019).
90. Neoptolemos, J. P. *et al.* A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* **350**, 1200–1210 (2004).

91. Neoptolemos, J. P. *et al.* Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* **304**, 1073–1081 (2010).
92. Ducreux, M. *et al.* Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **26 Suppl 5**, v56-68 (2015).
93. Conroy, T. *et al.* FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N. Engl. J. Med.* **379**, 2395–2406 (2018).
94. Ma, S. J. *et al.* Association of Timing of Adjuvant Therapy With Survival in Patients With Resected Stage I to II Pancreatic Cancer. *JAMA Netw. Open* **2**, e199126 (2019).
95. Wang, Y., Camateros, P. & Cheung, W. Y. A Real-World Comparison of FOLFIRINOX, Gemcitabine Plus nab-Paclitaxel, and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancers. *J. Gastrointest. Cancer* **50**, 62–68 (2019).
96. Chan, K. K. W. *et al.* Real-world outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer: A population-based propensity score-weighted analysis. *Cancer Med.* **9**, 160–169 (2020).
97. Conroy, T. *et al.* FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1817–1825 (2011).
98. Zimmermann, F. B. *et al.* Dose escalation of concurrent hypofractionated radiotherapy and continuous infusion 5-FU-chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology.* **52**, 246–250 (2005).
99. Sohal, D. P. S. *et al.* Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* **34**, 2784–2796 (2016).
100. Jacobson, G. *et al.* Coeliac plexus radiosurgery for pain management in patients with advanced cancer : study protocol for a phase II clinical trial. *BMJ Open* **12**, e050169 (2022).
101. Alabiso, I. *et al.* TRATTAMENTO DELLA NEOPLASIA PANCREATICA METASTATICA. **6** (2018).

102. Lahoud, M. J., Kourie, H. R., Antoun, J., El Osta, L. & Ghosn, M. Road map for pain management in pancreatic cancer: A review. *World J. Gastrointest. Oncol.* **8**, 599–606 (2016).
103. Wong, G. Y. *et al.* Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* **291**, 1092–1099 (2004).
104. Arcidiacono, P. G., Calori, G., Carrara, S., McNicol, E. D. & Testoni, P. A. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007519 (2011) doi:10.1002/14651858.CD007519.pub2.
105. Moss, A. C., Morris, E., Leyden, J. & MacMathuna, P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat. Rev.* **33**, 213–221 (2007).
106. Lamarca, A., Rigby, C., McNamara, M. G., Hubner, R. A. & Valle, J. W. Impact of biliary stent-related events in patients diagnosed with advanced pancreatobiliary tumours receiving palliative chemotherapy. *World J. Gastroenterol.* **22**, 6065–6075 (2016).
107. Barrera, R. Nutritional support in cancer patients. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* **26**, S63-71 (2002).
108. Allison, S. P. Malnutrition, disease, and outcome. *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif* **16**, 590–593 (2000).
109. Planas, M. *et al.* Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support. Care Cancer Off. J. Multinatl. Assoc. Support. Care Cancer* **24**, 429–435 (2016).
110. Attar, A. *et al.* Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr. Cancer* **64**, 535–542 (2012).
111. Arends, J. *et al.* ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* **36**, 1187–1196 (2017).

112. Bauer, J., Capra, S. & Ferguson, M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur. J. Clin. Nutr.* **56**, 779–785 (2002).
113. Gabrielson, D. K. *et al.* Use of an abridged scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (abPG-SGA) as a nutritional screening tool for cancer patients in an outpatient setting. *Nutr. Cancer* **65**, 234–239 (2013).
114. Isenring, E., Cross, G., Kellett, E., Koczwara, B. & Daniels, L. Nutritional status and information needs of medical oncology patients receiving treatment at an Australian public hospital. *Nutr. Cancer* **62**, 220–228 (2010).
115. Isenring, E. & Elia, M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif* **31**, 594–597 (2015).
116. Abd Aziz, N. A. S., Teng, N. I. M. F., Abdul Hamid, M. R. & Ismail, N. H. Assessing the nutritional status of hospitalized elderly. *Clin. Interv. Aging* **12**, 1615–1625 (2017).
117. Fearon, K., Arends, J. & Baracos, V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **10**, 90–99 (2013).
118. Yavuzsen, T., Davis, M. P., Walsh, D., LeGrand, S. & Lagman, R. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 8500–8511 (2005).
119. Cederholm, T. *et al.* ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* **36**, 49–64 (2017).
120. Fearon, K. *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* **12**, 489–495 (2011).
121. Muscaritoli, M. *et al.* Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) ‘cachexia-anorexia in chronic wasting diseases’ and ‘nutrition in geriatrics’. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* **29**, 154–159 (2010).
122. Ryan, A. M. *et al.* Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc. Nutr. Soc.* **75**, 199–211 (2016).
123. Prado, C. M., Cushen, S. J., Orsso, C. E. & Ryan, A. M. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. *Proc. Nutr. Soc.* **75**, 188–198 (2016).

124. Miljkovic, I. & Zmuda, J. M. Epidemiology of myosteatorosis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **13**, 260–264 (2010).
125. Aubrey, J. *et al.* Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* **210**, 489–497 (2014).
126. McMillan, D. C. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat. Rev.* **39**, 534–540 (2013).
127. Fu, W. *et al.* Prognostic Significance of the Modified Glasgow Prognostic Score in Patients With Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Dose-Response Publ. Int. Hormesis Soc.* **18**, 1559325820942065 (2020).
128. Wu, D., Wang, X., Shi, G., Sun, H. & Ge, G. Prognostic and clinical significance of modified glasgow prognostic score in pancreatic cancer: a meta-analysis of 4,629 patients. *Aging* **13**, 1410–1421 (2021).
129. Xie, Q., Wang, L. & Zheng, S. Prognostic and Clinicopathological Significance of C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Patients With Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Dose-Response Publ. Int. Hormesis Soc.* **18**, 1559325820931290 (2020).
130. Karnofsky, D. A., Abelmann, W. H., Craver, L. F. & Burchenal, J. H. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* **1**, 634–656 (1948).
131. Oken, M. M. *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* **5**, 649–655 (1982).
132. Baracos, V. E., Martin, L., Korc, M., Guttridge, D. C. & Fearon, K. C. H. Cancer-associated cachexia. *Nat. Rev. Dis. Primer* **4**, 17105 (2018).
133. Kazemi-Bajestani, S. M. R., Mazurak, V. C. & Baracos, V. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. *Semin. Cell Dev. Biol.* **54**, 2–10 (2016).
134. Aoyagi, T., Terracina, K. P., Raza, A., Matsubara, H. & Takabe, K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J. Gastrointest. Oncol.* **7**, 17–29 (2015).

135. Op den Kamp, C. M. *et al.* Pre-cachexia in patients with stages I-III non-small cell lung cancer: systemic inflammation and functional impairment without activation of skeletal muscle ubiquitin proteasome system. *Lung Cancer Amst. Neth.* **76**, 112–117 (2012).
136. Rosenberg, I. H. Summary comments. *Am. J. Clin. Nutr.* **50**, 1231–1233 (1989).
137. Roubenoff, R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can. J. Appl. Physiol. Rev. Can. Physiol. Appl.* **26**, 78–89 (2001).
138. Cruz-Jentoft, A. J. *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* **48**, 16–31 (2019).
139. Sayer, A. A. *et al.* The developmental origins of sarcopenia. *J. Nutr. Health Aging* **12**, 427–432 (2008).
140. Tracy, B. L. *et al.* Muscle quality. II. Effects Of strength training in 65- to 75-yr-old men and women. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **86**, 195–201 (1999).
141. Mijnders, D. M. *et al.* Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES-Reykjavik Study. *Age Ageing* **45**, 614–620 (2016).
142. Zhou, X. *et al.* Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell* **142**, 531–543 (2010).
143. Martin, L. *et al.* Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 1539–1547 (2013).
144. Yip, C. *et al.* Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights Imaging* **6**, 489–497 (2015).
145. Prado, C. M. M. *et al.* Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* **9**, 629–635 (2008).
146. Kalinkovich, A. & Livshits, G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res. Rev.* **35**, 200–221 (2017).

147. Mourtzakis, M. *et al.* A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appl. Nutr. Metab.* **33**, 997–1006 (2008).
148. Kim, D. W. *et al.* Reliability of Skeletal Muscle Area Measurement on CT with Different Parameters: A Phantom Study. *Korean J. Radiol.* **22**, 624–633 (2021).
149. Ewaschuk, J. B., Almasud, A. & Mazurak, V. C. Role of n-3 fatty acids in muscle loss and myosteatosis. *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appl. Nutr. Metab.* **39**, 654–662 (2014).
150. Rollins, K. E. *et al.* The impact of sarcopenia and myosteatosis on outcomes of unresectable pancreatic cancer or distal cholangiocarcinoma. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* **35**, 1103–1109 (2016).
151. Antoun, S. *et al.* Skeletal muscle density predicts prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies. *Cancer* **119**, 3377–3384 (2013).
152. Okumura, S. *et al.* Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. *Surgery* **157**, 1088–1098 (2015).
153. Cruz-Jentoft, A. J. *et al.* Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* **43**, 748–759 (2014).
154. Xiao, J. *et al.* Associations of pre-existing co-morbidities with skeletal muscle mass and radiodensity in patients with non-metastatic colorectal cancer. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **9**, 654–663 (2018).
155. Zhuang, C.-L. *et al.* Sarcopenia is an Independent Predictor of Severe Postoperative Complications and Long-Term Survival After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: Analysis from a Large-Scale Cohort. *Medicine (Baltimore)* **95**, e3164 (2016).
156. Bonaldo, P. & Sandri, M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis. Model. Mech.* **6**, 25–39 (2013).
157. Schiaffino, S., Dyar, K. A., Ciciliot, S., Blaauw, B. & Sandri, M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J.* **280**, 4294–4314 (2013).
158. Levine, B. & Kroemer, G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* **132**, 27–42 (2008).

159. Mathew, R., Karantza-Wadsworth, V. & White, E. Role of autophagy in cancer. *Nat. Rev. Cancer* **7**, 961–967 (2007).
160. Sandri, M. Protein breakdown in cancer cachexia. *Semin. Cell Dev. Biol.* **54**, 11–19 (2016).
161. Gilliland, T. M. *et al.* Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. *Nutrients* **9**, E243 (2017).
162. Argilés, J. M. Cancer-associated malnutrition. *Eur. J. Oncol. Nurs. Off. J. Eur. Oncol. Nurs. Soc.* **9 Suppl 2**, S39-50 (2005).
163. Poulia, K. A. *et al.* Pancreatic Cancer and Cachexia-Metabolic Mechanisms and Novel Insights. *Nutrients* **12**, E1543 (2020).
164. Sur, M. D. *et al.* Radiographic Sarcopenia and Self-reported Exhaustion Independently Predict NSQIP Serious Complications After Pancreaticoduodenectomy in Older Adults. *Ann. Surg. Oncol.* **22**, 3897–3904 (2015).
165. Choi, Y. *et al.* Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS One* **10**, e0139749 (2015).
166. Ageing, WHO [https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1).
167. Søreide, K. & Wijnhoven, B. P. L. Surgery for an ageing population. *Br. J. Surg.* **103**, e7–e9 (2016).
168. Deiner, S., Westlake, B. & Dutton, R. P. Patterns of surgical care and complications in elderly adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **62**, 829–835 (2014).
169. Hutchins, L. F., Unger, J. M., Crowley, J. J., Coltman, C. A. & Albain, K. S. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N. Engl. J. Med.* **341**, 2061–2067 (1999).
170. Bloom, D. E. *et al.* Macroeconomic implications of population ageing and selected policy responses. *Lancet Lond. Engl.* **385**, 649–657 (2015).
171. Terranova, C. *et al.* Ethical and medico-legal implications of capacity of patients in geriatric surgery. *Med. Sci. Law* **53**, 166–171 (2013).
172. Steptoe, A., Deaton, A. & Stone, A. A. Subjective wellbeing, health, and ageing. *Lancet Lond. Engl.* **385**, 640–648 (2015).

173. Hulzebos, E. H. J. & van Meeteren, N. L. U. Making the elderly fit for surgery. *Br. J. Surg.* **103**, e12-15 (2016).
174. Lally, F. & Crome, P. Understanding frailty. *Postgrad. Med. J.* **83**, 16–20 (2007).
175. Eamer, G. *et al.* Review of risk assessment tools to predict morbidity and mortality in elderly surgical patients. *Am. J. Surg.* **216**, 585–594 (2018).
176. Xue, Q.-L. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin. Geriatr. Med.* **27**, 1–15 (2011).
177. Walston, J. *et al.* Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* **162**, 2333–2341 (2002).
178. Ferrucci, L. *et al.* Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J. Am. Geriatr. Soc.* **50**, 1947–1954 (2002).
179. Roy, C. N. Anemia in frailty. *Clin. Geriatr. Med.* **27**, 67–78 (2011).
180. Cappola, A. R., Xue, Q.-L. & Fried, L. P. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **64**, 243–248 (2009).
181. Varadhan, R. *et al.* Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **63**, 190–195 (2008).
182. Barzilay, J. I. *et al.* Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* **167**, 635–641 (2007).
183. Yao, X., Li, H. & Leng, S. X. Inflammation and immune system alterations in frailty. *Clin. Geriatr. Med.* **27**, 79–87 (2011).
184. Semba, R. D. *et al.* Oxidative stress and severe walking disability among older women. *Am. J. Med.* **120**, 1084–1089 (2007).
185. Makary, M. A. *et al.* Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J. Am. Coll. Surg.* **210**, 901–908 (2010).

186. Carpenter, G. I., Bernabei, R., Hirdes, J. P., Mor, V. & Steel, K. Building evidence on chronic disease in old age. Standardised assessments and databases offer one way of building the evidence. *BMJ* **320**, 528–529 (2000).
187. Conwell, Y., Forbes, N. T., Cox, C. & Caine, E. D. Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the Cumulative Illness Rating Scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* **41**, 38–41 (1993).
188. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* **40**, 373–383 (1987).
189. Anagnostis, P. *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif. Tissue Int.* **107**, 453–463 (2020).
190. Trierweiler, H. *et al.* Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.* **10**, 25 (2018).
191. Souza, V. A. de *et al.* Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. *PloS One* **12**, e0176230 (2017).
192. Di Bari, M. *et al.* Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the Health, Aging and Body Composition Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **52**, 961–966 (2004).
193. Bouitbir, J. *et al.* Statins Trigger Mitochondrial Reactive Oxygen Species-Induced Apoptosis in Glycolytic Skeletal Muscle. *Antioxid. Redox Signal.* **24**, 84–98 (2016).
194. Derbre, F. *et al.* Inhibition of xanthine oxidase by allopurinol prevents skeletal muscle atrophy: role of p38 MAPKinase and E3 ubiquitin ligases. *PloS One* **7**, e46668 (2012).
195. Ferrari, U. *et al.* Longitudinal association of type 2 diabetes and insulin therapy with muscle parameters in the KORA-Age study. *Acta Diabetol.* **57**, 1057–1063 (2020).
196. Malin, S. K. & Kashyap, S. R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* **21**, 323–329 (2014).
197. Bloise, F. F., Oliveira, T. S., Cordeiro, A. & Ortiga-Carvalho, T. M. Thyroid Hormones Play Role in Sarcopenia and Myopathies. *Front. Physiol.* **9**, 560 (2018).

198. Liu, S. Z. *et al.* Prostaglandin E2/cyclooxygenase pathway in human skeletal muscle: influence of muscle fiber type and age. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 **120**, 546–551 (2016).
199. Bodine, S. C. & Furlow, J. D. Glucocorticoids and Skeletal Muscle. *Adv. Exp. Med. Biol.* **872**, 145–176 (2015).
200. Vuong, C., Van Uum, S. H. M., O'Dell, L. E., Lutfy, K. & Friedman, T. C. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr. Rev.* **31**, 98–132 (2010).
202. Proctor, M. J. *et al.* An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br. J. Cancer* **104**, 726–734 (2011).
203. Templeton, A. J. *et al.* Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* **106**, dju124 (2014).
204. Buzby, G. P. *et al.* A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *Am. J. Clin. Nutr.* **47**, 357–365 (1988).
205. MacDonald, A. J., Greig, C. A. & Baracos, V. The advantages and limitations of cross-sectional body composition analysis. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* **5**, 342–349 (2011).
206. Heymsfield, S. B., Gallagher, D., Visser, M., Nuñez, C. & Wang, Z. M. Measurement of skeletal muscle: laboratory and epidemiological methods. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **50 Spec No**, 23–29 (1995).
207. Ilic, M., & Ilic, I. (2016). Epidemiology of pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology*, 22(44), 9694–9705. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i44.9694>
208. Rocha F. G. (2021). Landmark Series: Immunotherapy and Targeted Therapy for Pancreatic Cancer. *Annals of surgical oncology*, 28(3), 1400–1406. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09367-9>
209. Nozoe, T., Matono, R., Ijichi, H., Ohga, T., & Ezaki, T. (2014). Glasgow Prognostic Score (GPS) can be a useful indicator to determine prognosis of patients with colorectal

carcinoma. *International surgery*, 99(5), 512–517. <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-13-00118.1>

210. Poulia, K. A., Sarantis, P., Antoniadou, D., Koustas, E., Papadimitropoulou, A., Papavassiliou, A. G., & Karamouzis, M. V. (2020). Pancreatic Cancer and Cachexia-Metabolic Mechanisms and Novel Insights. *Nutrients*, 12(6), 1543. <https://doi.org/10.3390/nu12061543>

211. van der Zee, E. N., Noordhuis, L. M., Epker, J. L., van Leeuwen, N., Wijnhoven, B., Benoit, D. D., Bakker, J., & Kompanje, E. (2021). Assessment of mortality and performance status in critically ill cancer patients: A retrospective cohort study. *PloS one*, 16(6), e0252771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252771>

212. Okano, K., Hirao, T., Unno, M., Fujii, T., Yoshitomi, H., Suzuki, S., Satoi, S., Takahashi, S., Kainuma, O., & Suzuki, Y. (2015). Postoperative infectious complications after pancreatic resection. *The British journal of surgery*, 102(12), 1551–1560. <https://doi.org/10.1002/bjs.9919>

213. Chaudhary, A., Domínguez-Muñoz, J. E., Layer, P., & Lerch, M. M. (2020). Pancreatic Exocrine Insufficiency as a Complication of Gastrointestinal Surgery and the Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 38(1), 53–68. <https://doi.org/10.1159/000501675>

214. Hackert, T., Werner, J., & Büchler, M. W. (2011). Postoperative pancreatic fistula. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 9(4), 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2010.10.011>

215. Maatman, T. K., Loncharich, A. J., Flick, K. F., Simpson, R. E., Ceppa, E. P., Nakeeb, A., Nguyen, T. K., Schmidt, C. M., Zyromski, N. J., & House, M. G. (2021). Transient Biliary Fistula After Pancreatoduodenectomy Increases Risk of Biliary Anastomotic Stricture. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 25(1), 169–177. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04727-y>

216. Wang, Y., Tian, G., Chen, S., & Li, N. (2021). Myosteatorsis reduces overall survival in patients with digestive system malignancies: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 94, 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.08.003>

217. Pessia, B., Giuliani, A., Romano, L., Bruno, F., Carlei, F., Vicentini, V., & Schietroma, M. (2021). The role of sarcopenia in the pancreatic adenocarcinoma. *European review for medical and pharmacological sciences*, 25(10), 3670–3678. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202105\\_2593](https://doi.org/10.26355/eurrev_202105_2593)
218. Khadka, R., Tian, W., Hao, X., & Koirala, R. (2018). Risk factor, early diagnosis and overall survival on outcome of association between pancreatic cancer and diabetes mellitus: Changes and advances, a review. *International journal of surgery (London, England)*, 52, 342–346. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.02.058>
219. Zhou, P. T., Li, B., Liu, F. R., Zhang, M. C., Wang, Q., Li, Y. Y., Xu, C., Liu, Y. H., Yao, Y., & Li, D. (2017). Metformin is associated with survival benefit in pancreatic cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(15), 25242–25250. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15692>