

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E
GASTROENTEROLOGICHE - DISCOG

DIRETTORE: Chia.mo Prof. Umberto Cillo

TESI DI LAUREA

“CARCINOMA PANCREATICO BORDERLINE
RESECTABLE E LOCALMENTE AVANZATO:
RESECABILITÀ E SOPRAVVIVENZA DOPO TERAPIA
NEOADIUVANTE”

RELATORE: Chiar.mo Prof. Cosimo Sperti

CORRELATORE: Dott. Simone Serafini

LAUREANDA: Jenny Longhin

ANNO ACCADEMICO: 2023/2024



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E
GASTROENTEROLOGICHE - DISCOG

DIRETTORE: Chia.mo Prof. Umberto Cillo

TESI DI LAUREA

“CARCINOMA PANCREATICO BORDERLINE
RESECTABLE E LOCALMENTE AVANZATO:
RESECABILITÀ E SOPRAVVIVENZA DOPO TERAPIA
NEOADIUVANTE”

RELATORE: Chiar.mo Prof. Cosimo Sperti

CORRELATORE: Dott. Simone Serafini

LAUREANDA: Jenny Longhin

ANNO ACCADEMICO: 2023/2024

INDICE

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	5
1.1 ADENOCARCINOMA DUTTALE DEL PANCREAS	5
1.1.1 Epidemiologia	5
1.1.2 Fattori di rischio	7
1.1.3 Lesioni precancerose	13
1.1.4 Presentazione clinica	17
1.1.5 Screening	18
1.1.6 Diagnosi	20
1.1.7 Stadiazione	22
1.1.8 Criteri di resecabilità	25
1.2 TRATTAMENTO CARCINOMA PANCREATICO.	28
1.2.1 Trattamenti chirurgici	28
1.2.2 Resezioni pancreatiche	30
1.2.3 Resezioni vascolari	33
1.2.4 Terapia neoadiuvante.	36
1.2.5 Terapia adiuvante	38
1.2.6 Seconda linea di trattamento	39
1.2.7 Terapia nella malattia metastatica	40
1.2.8 Trattamenti delle complicanze e cure palliative	40
OBIETTIVO DELLO STUDIO	42
MATERIALI E METODI	43

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO.	43
3.2 DATI DELLO STUDIO	44
3.2.1 Stadiazione clinica e trattamento preoperatorio	44
3.2.2 Trattamento neoadiuvante	44
3.2.3 Trattamento chirurgico	45
3.2.4 Recupero e valutazione dei dati dei pazienti	46
3.2.5 Follow up	46
3.3 ANALISI STATISTICHE	47
3.3.1 Metodologia statistica	47
RISULTATI	48
4.1 ANALISI DELLO STUDIO DI COORTE	48
4.1.1 Selezione dei pazienti	48
4.1.2. Caratteristiche cliniche e demografiche	50
4.1.3 Regimi di trattamento neoadiuvante	54
4.1.4 Outcome chirurgico	57
4.1.5 Complicanze postoperatorie	59
4.1.6 Analisi della sopravvivenza	62
4.1.7 Fattori di rischio per mortalità cancro-correlata	64
DISCUSSIONE	65
CONCLUSIONE	79
BIBLIOGRAFIA	80

ABSTRACT

BACKGROUND

L'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) è la quarta causa di mortalità oncologica in Italia, con una sopravvivenza del 30-40% dopo 3 anni e del 20-30% dopo 5 anni anche dopo un intervento chirurgico radicale.

Tuttavia, solo il 20% dei pazienti è candidato alla chirurgia resettiva a causa della presenza di infiltrazione secondaria o vascolare dal momento della diagnosi.

L'introduzione di nuovi regimi chemioterapici e chemioterapici-radioterapici, in particolare FOLFIRINOX (FFN), gemcitabina-paclitaxel (GEMPAC) e PAXG, hanno portato risultati incoraggianti in termini di downstaging, conversione in resecabilità e sopravvivenza globale.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Valutare l'impatto della terapia neoadiuvante nel carcinoma pancreatico "borderline resecabile" e localmente avanzato.

MATERIALI E METODI

Da gennaio 2013 a dicembre 2023, una serie consecutiva di pazienti con PDAC borderline resecabile (BR) o localmente avanzato (LAC) è stata arruolata in uno studio prospettico di coorte.

Sono state analizzate le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti, i vari regimi di trattamento neoadiuvante utilizzati, l'esito chirurgico, le complicanze postoperatorie, la risposta alla terapia neoadiuvante e la prognosi in termini di sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da malattia (DFS).

I fattori di rischio del campione e il loro impatto sulla sopravvivenza sono stati studiati mediante regressione multivariata di Cox.

RISULTATI

Nello studio sono stati arruolati 157 pazienti. 10 (6,4%) di loro non erano candidati alla terapia neoadiuvante a causa delle cattive condizioni generali. I regimi chemioterapici somministrati sono stati principalmente FFN e GEMPAC rispettivamente nel 38,78% e nel 40,1% dei casi. Dopo chemioterapia neoadiuvante, il 35,0% è stato resecato con intento radicale con un DSF compreso tra $14,6 \pm 9,95$ mesi (range 6,6 - 26,5 mesi).

La sopravvivenza globale per i diversi gruppi è stata di $3,95 \pm 0,95$ mesi per i pazienti sottoposti a cure palliative (BSC); $18,57 \pm 4,17$ mesi per i pazienti progrediti (PRO); di $19,60 \pm 2,93$ mesi per il gruppo esplorato ma non resecato (ESP) e di $40,67 \pm 12,47$ mesi nel gruppo resecato (RES).

All'analisi univariata, la tossicità del trattamento neoadiuvante ($p < 0,001$) e i linfonodi positivi ($p < 0,02$) sono significativamente correlati con una prognosi sfavorevole.

L'analisi multivariata conferma che la tossicità del trattamento e lo stato linfonodale sono fattori prognostici indipendenti. Non è stata riscontrata una differenza significativa nella sopravvivenza dei pazienti con resezione R0 rispetto alla resezione R1.

CONCLUSIONE

La terapia neoadiuvante ha assunto un ruolo ben definito nel trattamento dei tumori del pancreas borderline resecabili e localmente avanzati. I risultati del nostro studio confermano che migliora la prognosi in termini di conversione in resecabilità, radicalità oncologica e migliore selezione dei pazienti.

La presenza di estensione linfonodale della malattia e lo sviluppo di tossicità da accumulo durante la chemio, sono fattori prognostici negativi indipendenti.

In futuro, sarà importante identificare nuovi biomarcatori dell'aggressività biologica della malattia e sviluppare nuovi farmaci più efficaci e meglio tollerati.

ABSTRACT

BACKGROUND

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the fourth leading cause of cancer-related mortality in Italy, with a survival of 30-40% after 3 years and 20-30% after 5 years even after radical surgery.

However, only 20% of patients are candidates for resectative surgery due to the presence of secondary or vascular infiltration from the time of diagnosis.

The introduction of new chemotherapy and chemotherapy-radiotherapy regimens, in particular FOLFIRINOX (FFN), gemcitabine-paclitaxel (GEMPAC), PAXG, have brought encouraging results in terms of downstaging, conversion to resectability and overall survival.

OBJECTIVE OF THE STUDY

To evaluate the impact of neoadjuvant therapy in "borderline resectable" and locally advanced adenocarcinoma of the pancreas.

MATERIALS AND METHODS

From January 2013 to December 2023, a consecutive series of patients with borderline resectable (BR) or locally advanced (LAC) PDAC were enrolled in a prospective cohort study.

Demographic and clinical characteristics of patients, the various neoadjuvant treatment regimens used, surgical outcome, postoperative complications, response to neoadjuvant therapy, and prognosis in terms of overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were analyzed.

The risk factors of the sample and their impact on survival were studied by multivariate Cox regression.

RESULTS

157 patients were enrolled in the study. 10 (6.4%) of them were not candidates for neoadjuvant therapy due to poor general condition. The chemotherapy regimens administered were mainly FFN and GEMPAC in 38.78% and 40.1% of cases, respectively. After neoadjuvant chemotherapy, 35.0% were resected with radical intent with a DSF of 14.6 ± 9.95 months (range 6.6 - 26.5 months).

The OS for the different groups was 3.95 ± 0.95 months for patients receiving palliative care (BSC); 18.57 ± 4.17 months for patients who progressed (PRO); of 19.60 ± 2.93 months for the explored but unresected (ESP) group and 40.67 ± 12.47 months in the resected group (RES).

On univariate analysis, neoadjuvant treatment toxicity ($p < 0.001$) and positive lymph nodes ($p < 0.02$) are significantly correlated with a poor prognosis.

Multivariate analysis confirms that treatment toxicity and lymph node status are independent prognostic factors. We did not find a significant difference in the survival of patients with R0 resection compared to R1 resection.

CONCLUSION

Neoadjuvant therapy has taken on a well-defined role in the treatment of borderline resectable and locally advanced pancreatic cancers. The results of our study confirm that it improves the prognosis in terms of conversion to resectability, oncological radicality and better patient selection.

The presence of lymph node extension of disease and the development of storage toxicity during chemo, are independent negative prognostic factors.

In the future, it will be important to identify new biomarkers of biological aggressiveness of the disease and to develop new drugs that are more effective and better tolerated.

INTRODUZIONE

1.1 ADENOCARCINOMA DUTTALE DEL PANCREAS

1.1.1 Epidemiologia

A livello mondiale, l'adenocarcinoma duttale del pancreas (PDAC) è il dodicesimo tumore più comune e la quarta causa di mortalità correlata al cancro negli Stati Uniti, con una stima di 42.500 nuovi casi e 35.000 decessi ogni anno¹.

L'incidenza standardizzata per età di PDAC è di 4,9 per 100.000 individui¹.

Ci sono variazioni significative nell'incidenza del PDAC tra le diverse aree geografiche: nei paesi ad alto reddito, l'incidenza del PDAC è molto più alta che nei paesi a basso reddito (11:3 per 100.000 individui)¹.

Il PDAC è al quinto posto dopo il cancro del colon-retto, il cancro gastrico, il cancro epatico e il cancro esofageo tra tutte le neoplasie gastrointestinali.

Nel corso del tempo, il tasso di mortalità per i maschi è diminuito dello 0,4% mentre il tasso di mortalità per le femmine è aumentato del 4,4%.

Più dell'80% dei PDAC viene diagnosticato in pazienti di età superiore ai 60 anni e quasi il 50% presenta metastasi a distanza al momento della presentazione clinica.

Gli uomini sono più frequentemente colpiti rispetto alle donne e gli individui di origine afroamericana sono a rischio più elevato rispetto ai caucasici.

Nonostante alcuni miglioramenti nella diagnosi precoce, nella terapia chirurgica, nella terapia neoadiuvante, nella terapia adiuvante e negli interventi palliativi, resta uno dei tumori con prognosi più infausta con una sopravvivenza a 5 anni dell'8,1%.

La sopravvivenza a 10 anni è pari al 3%.

In Italia, nel 2023, sono state stimate circa 14.800 nuove diagnosi e 14.900 decessi (uomini: 7000, donne: 7900).

La prevalenza corrisponde a 21200 (uomini: 11.000, donne: 10.100).

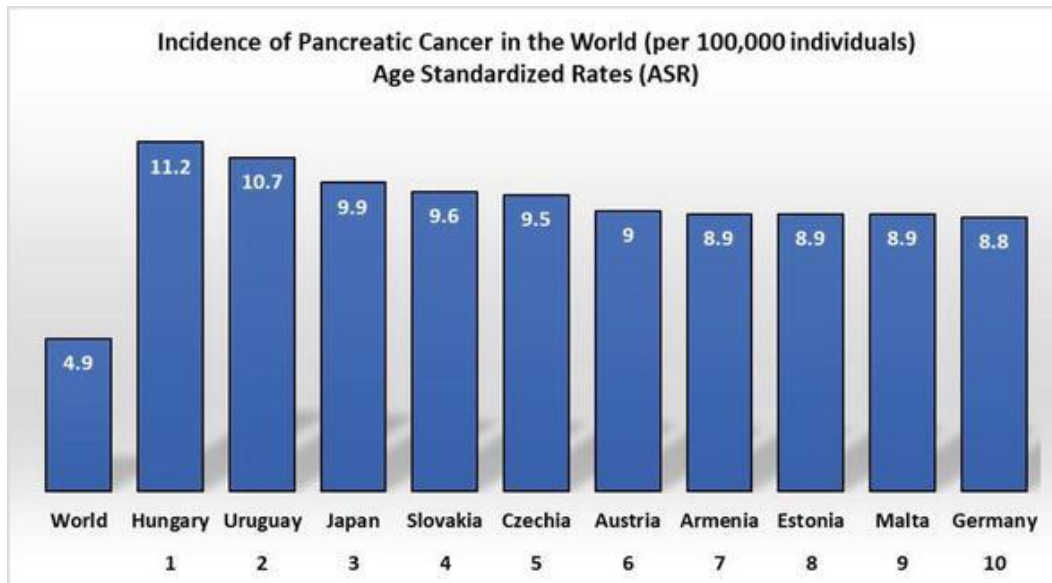


Figura 1. Incidenza standardizzata per età del cancro al pancreas nel mondo (4,9 per 100.000 individui) e in paesi selezionati con alta incidenza del tumore (dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità).

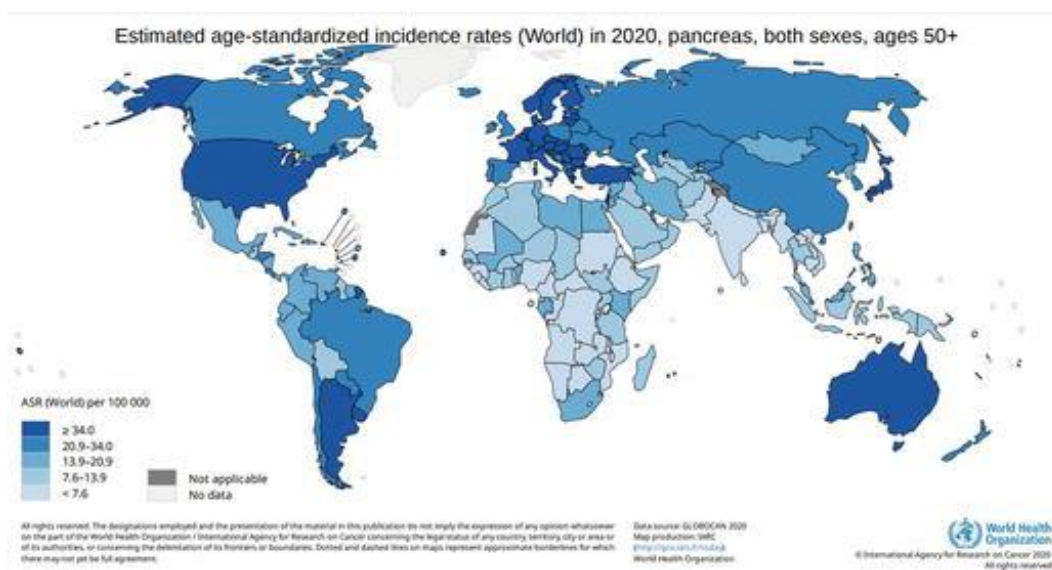


Figura 2. Incidenza standardizzata per età stimata del cancro al pancreas nel mondo per gli individui di età superiore ai 50 anni (dati del World Health).

1.1.2 Fattori di rischio

I fattori di rischio per lo sviluppo di PDAC vengono suddivisi in modificabili e non modificabili:

- Fattori di rischio non modificabili:

Età e sesso

A livello globale, i tassi di incidenza standardizzati per età di PDAC sono aumentati significativamente dal 1990 al 2024 e sono più alti tra i maschi che tra le femmine, in particolare nella fascia di età superiore ai 75 anni. Una diagnosi in età avanzata può essere associata a un lungo periodo di sviluppo della malattia prima che le lesioni nell'organo subiscano una progressione maligna.

Il cancro del pancreas si sviluppa meno frequentemente nelle persone di età inferiore ai 40 anni e, in questi casi, è solitamente associato a fattori genetici.

In sintesi, la vecchiaia è un fattore di rischio inevitabile per il PC e colpisce negativamente i maschi più delle femmine ^{1,3}.

È stata osservata anche una presentazione differenziale tra i due gruppi di genere, in cui il PDAC si è classificato al 10° posto per i maschi, all'8° per le femmine e al 4° per i nuovi decessi sia nei maschi che nelle femmine.

I meccanismi che influenzano le differenze sessuali non sono noti: potrebbero essere correlati allo stile di vita e a fattori ambientali, ad esempio un aumento del rischio quando esposti al nichel sul lavoro ^{2,3}.

Familiarità

Il cancro del pancreas familiare viene definito dalla presenza di due o più parenti di primo grado con PDAC come: un genitore, un fratello o un figlio.

Secondo vari studi, si ha un aumento del rischio di 6,79 volte superiore nelle famiglie con almeno un membro che ha avuto un tumore pancreatico.

Inoltre, se ci sono pazienti di età inferiore a 50 anni con PDAC nella stessa famiglia, il rapporto di rischio aumenta a 9,31 volte ¹.

La malattia è stata associata a mutazioni genetiche come: BRCA1/2, PALB2, CDKN2A, LKB1/STK11, PRSS1 e ATM.

Negli Stati Uniti è stato istituito un sistema di registrazione per il cancro al pancreas familiare e sono in corso studi prospettici e analisi genetiche³.

Genetica

Mutazioni germinali BRCA2 e CDKN2A sono state segnalate come responsabili della maggior parte delle mutazioni nel PDAC familiare. Inoltre, la ricerca ha dimostrato un rischio elevato di PDAC tra gli individui portatori di BRCA2 patogeno rispetto a quelli senza, e la mutazione BRCA2 da sola è stata significativamente associata a un'età più giovane alla diagnosi di PDAC.

La pancreatite ereditaria è una condizione genetica caratterizzata da episodi ricorrenti di pancreatite acuta che iniziano nell'infanzia. È associata a mutazioni nei geni PRSS1 e SPINK1. Secondo quanto riferito, il rischio di insorgenza di PDAC nei pazienti con pancreatite ereditaria aumenta di 60-87 volte con l'invecchiamento. Inoltre, secondo quanto riferito, il rischio di sviluppare PDAC è elevato in pazienti con malattie ereditarie, come il cancro coloretale ereditario non poliposico (sindrome di Lynch) con mutazioni di MSH2 e MLH1, la poliposi adenomatosa familiare (mutazione di APC), la sindrome di Peutz-Jeghers (mutazione di STK11/LKB1) e la sindrome da melanoma multiplo atipico familiare (mutazione di CDKN2A/P16).

È interessante notare che i gruppi sanguigni potrebbero anche influenzare il rischio di PC a causa dell'alterata attività della glicosiltransferasi ABO. Il gruppo sanguigno O ha mostrato un effetto protettivo, mentre circa il 15%-20% di tutti i PC potrebbe essere associato a gruppo sanguigno non-O (57,58)^{3,4}.

- Fattori di rischio modificabili:

Fumo

Il rischio di PDAC nei fumatori è al secondo posto dopo il cancro del polmone ed è proporzionale alla frequenza (≥ 30 sigarette al giorno), alla durata (≥ 50 anni) e alla dose cumulativa di fumo (≥ 40 pacchetti/anni).

I fumatori presentano un rischio di incidenza da doppio a triplo rispetto ai non fumatori e ben documentata è la diminuzione del rischio in rapporto alla cessazione del fumo, nonostante il rischio persista da 5 a 15 anni dopo la cessazione.

Il fumo di sigaretta contiene un insieme di agenti cancerogeni che, se inalati e assorbiti attraverso i capillari polmonari, potrebbero viaggiare attraverso il sangue e accumularsi nel pancreas.

Studi recenti non solo hanno riaffermato questa associazione, ma hanno svelato i meccanismi alla base dell'esposizione al tabacco e della carcinogenesi pancreaticca. Le varianti dei geni del metabolismo cancerogeno sono state associate in modo indipendente al rischio di PC e possono modificare il rischio rappresentato dal fumo. Una possibile spiegazione potrebbe essere la risposta infiammatoria causata dal tabacco coinvolto nella patogenesi di neoplasie maligne ^{1,4}.

Programmi efficaci per smettere di fumare potrebbero essere implementati con costi accettabili. Gli sforzi collaborativi di sensibilizzazione, farmaci e consulenze hanno raggiunto un tasso di cessazione dell'8,7% pur rientrando nella soglia di costo-efficacia. Le caratteristiche rapide, efficaci ed economiche dei programmi per smettere di fumare meritano maggiore.

Alcol

Il ruolo dell'alcol nella predisposizione al PDAC è controverso. Diversi studi hanno mostrato risultati incoerenti a causa di molteplici associazioni tra il consumo di alcol e altri fattori confondenti come il fumo di sigaretta, uno stato socioeconomico inferiore e una storia di pancreatite e diabete.

Secondo quanto riferito, il rischio di sviluppare PDAC aumenta di 1,22 volte nei forti bevitori (equivalente a etanolo di $\geq 37,5$ g / die) e aumenta significativamente nei bevitori moderati o in coloro che bevono quantità meno che moderate. Non è noto se l'aumento del rischio di insorgenza del PDAC sia un effetto diretto del consumo di alcol o della progressione secondaria alla pancreatite cronica.

Gli afroamericani sembrano avere un rischio significativamente più elevato di sviluppare PDAC dopo essersi adattati alle loro abitudini di consumo, suggerendo che le differenze razziali giocano un ruolo ¹.

Obesità e fattori metabolici

L'obesità e il sovrappeso, caratterizzati da un eccessivo accumulo di tessuto adiposo, sono emersi come una preoccupazione crescente che contribuisce al rischio di PDAC. Recenti indagini epidemiologiche hanno evidenziato il ruolo fondamentale dell'obesità e della sindrome metabolica nello sviluppo di questa neoplasia. L'indice di massa corporea (BMI) elevato e l'adiposità addominale sono stati costantemente associati a un rischio elevato di PC, dove un BMI ≥ 25 kg/m² è considerato sovrappeso e un BMI ≥ 30 kg/m² è considerato obeso.

L'aumento di peso dopo i 50 anni è stato particolarmente associato ad un aumentato rischio di PC. Si può tranquillamente dedurre che il mantenimento di un BMI di almeno 30 kg/m² tra la popolazione generale e soprattutto tra la popolazione anziana dovrebbe ridurre il rischio di PDAC ^{1,2}.

Diabete

L'incidenza del cancro nei pazienti con diabete di tipo 2 (T2DM) aumenta del 10% rispetto alla popolazione generale.

Molti pazienti con PDAC di nuova diagnosi riportano una recente insorgenza di DM o una storia di DM, suggerendo che da un lato, il DM potrebbe contribuire alla carcinogenesi del pancreas, mentre dall'altro, il malfunzionamento del pancreas a causa della sua attività cancerosa potrebbe presentarsi sotto forma di DM di nuova insorgenza.

Pertanto, un attento esame diagnostico del pancreas è raccomandato per i pazienti con diabete mellito di nuova insorgenza o improvviso scarso controllo glicemico.

I meccanismi che collegano il diabete di tipo 2 (T2DM) con il cancro del pancreas sono complessi. L'insulino-resistenza e il DM di tipo II (T2DM), spesso secondarie all'obesità, sono implicate come potenziali mediatori di aumento del rischio di PDAC. I ricercatori hanno identificato l'asse insulina-IGF-1 come un percorso meccanicistico plausibile che lega l'obesità all'insulino-resistenza e quindi alla carcinogenesi pancreatico ³.

È stato dimostrato che il trattamento del DM attraverso farmaci orali o iniezioni di insulina riduce il rischio di PDAC, testimoniando ulteriormente l'associazione.

Il diabete è una crescente preoccupazione per la salute globale, soprattutto tra la popolazione cinese. I dati raccolti nel 2020 hanno mostrato il 35,7% della prevalenza del prediabete e il 10,9% della prevalenza del diabete in Cina, la più grande epidemia al mondo. Il DM può essere trattato e ben gestito con costi ragionevoli, e quindi la sua prevalenza deve essere attentamente monitorata e avidamente controllata per ridurre ulteriormente il suo effetto a lungo termine che porta alla PDAC ¹.

Pancreatite cronica

La pancreatite cronica è stata segnalata come un fattore di rischio per lo sviluppo di PDAC di 3,3 volte maggiore.

Essendo l'alcol il principale contribuente all'insorgenza di pancreatite cronica, Questi risultati supportano l'astinenza dall'alcol come un fattore importante nella prevenzione del PDAC nei pazienti con pancreatite cronica.

Nuovi studi suggeriscono che la pancreatite acuta e la pancreatite acuta ricorrente rappresentino uno stadio del percorso verso la pancreatite cronica; quindi i pazienti con una storia pregressa di pancreatite acuta richiedono valutazioni particolarmente attente dal punto di vista della carcinogenesi pancreatica. ^{2,3}

Neoplasie mucinose papillari intraduttali (IPMN)

L'incidenza di PDAC nell'IPMN branch type è del 2%-10%.

L'incidenza della trasformazione maligna entro cinque anni è del 4,3%, di cui l'incidenza del cancro invasivo è del 2,4%, mentre il tasso di mortalità del PDAC nell'IPMN branch type è 15,8-26 volte superiore.

Alcuni pazienti sviluppano PDAC avanzato non resecabile anche se vengono seguiti periodicamente nel follow-up. Pertanto, è necessario identificare altri fattori che predicono la trasformazione maligna con elevata precisione ^{1,3}.

Microbiota

Essendo una parte essenziale dell'apparato digerente, lo stato del pancreas è strettamente legato al microbiota che risiede all'interno del tratto gastrointestinale,

che comprende il microbiota orale, il microbiota intestinale e il microbiota pancreatico. Non è un organo sterile ma abitato da numerosi ceppi microbici tra cui: *Lactobacillus*, *enterococcus faecalis* ed *escherichia coli* sono stati tutti trovati all'interno dei tessuti del pancreas e hanno presentato modelli distintivi nel pancreas sano, nella pancreatite e nel PDAC.

Una recente meta-analisi pubblicata nel 2023¹ ha dimostrato una stretta associazione tra PDAC e microbiota orale. *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) apparteneva a un ceppo di batteri orali trovato più comunemente non solo nei pazienti con PDAC rispetto ai volontari sani, ma anche in campioni di sangue pre-diagnostici di pazienti con PDAC, suggerendo che *P. gingivalis* fosse un potenziale indice di diagnosi precoce.

Neisseria elongate e *streptococcus mitis* erano due ceppi batterici orali che presentavano una residenza inferiore tra i pazienti con PDAC e potevano essere utilizzati collettivamente per distinguere soggetti sani e PDAC con elevata sensibilità e specificità.

Un'analisi del profilo microbico di Ren *et al.* ha studiato i microbi intestinali tra i pazienti cinesi con PDAC e ha rivelato un modello unico nella diversità e nella composizione microbica tra i pazienti rispetto ai controlli. Nonostante una significativa perdita di diversità e probiotici, l'ambiente intestinale nei pazienti con PC ha arricchito ceppi patogeni come i batteri produttori di lipopolisaccaridi^{1,3}.

Esposizioni professionali e ambientali

Rispetto agli individui sani, i pazienti con PDAC hanno riportato un'esposizione più regolare a pesticidi, amianto, benzene e idrocarburi clorurati. È stata trovata una correlazione positiva tra il rischio di PC e i livelli di piombo, nichel, selenio, cadmio e arsenico nei campioni di unghie dei piedi dei partecipanti. Anche l'urbanizzazione, l'inquinamento atmosferico e i contaminanti ambientali hanno mostrato associazioni intriganti con l'incidenza del PDAC che incoraggiano ulteriori indagini.

Altro

Secondo un recente studio, il rischio di PDAC aumenta di 1,74 volte nei pazienti con malattia peri-odontale/parodontite.

Diversi fattori dietetici sono stati segnalati come fattori di rischio per lo sviluppo di PDAC. storia di infezione da *Helicobacter pylori* o ulcera gastrica e infezione da virus dell'epatite B.

Anche il consumo di carne rossa può aumentare il rischio di sviluppare PDAC a causa dell'effetto di agenti cancerogeni nella carne rossa come nitrati o composti N-nitroso. Gli alimenti con alti indici glicemici, come le patate, sono stati segnalati come un fattore di rischio per lo sviluppo di PDAC.

1.1.3 Lesioni precancerose

Evoluzione da epitelio normale a cancro

C'è una sequenza di evoluzione dello sviluppo del carcinoma pancreatico: da epitelio normale → stati preneoplastici → neoplasia in situ → carcinoma infiltrante classificabile con il TNM e ci sono anche degli eventi che caratterizzano questa evoluzione.

Lesioni premaligne:

- Neoplasia pancreatico intraepiteliale di grado terzo (PanIN-3);
- Neoplasia mucinosa papillare intraduttale (IPMN) con basso o intermedio grado di displasia;
- Neoplasia mucinosa papillare intraduttale (IPMN) con alto grado di displasia;
- Neoplasia tubulopapillare intraduttale (ITPN);
- Neoplasia cistica mucinosa (MCN) con basso o intermedio grado di displasia;
- Neoplasia cistica mucinosa (MCN) con alto grado di displasia.

Il precursore del carcinoma pancreatico infiltrante più studiato è la neoplasia intraepiteliale pancreatico (PanIN) dei piccoli dotti, caratterizzata da epitelio colonnare frequentemente muco-secerente, piatto o con proliferazioni micropapillari che presentano un ampio ventaglio di modificazioni morfologiche

con diversi gradi di atipia citologica e di alterazioni architetturali, per cui si va dal grado 1 al 2 fino al 3, che indica quello con displasia grave.

La sequenza PanIN: carcinoma infiltrante è supportata dalle seguenti osservazioni evidence-based:

- le alterazioni genetiche ed epigenetiche individuate nella PanIN sono simili a quelle trovate nel carcinoma invasivo;
- la PanIN si trova spesso nel parenchima pancreatico adiacente al carcinoma infiltrante; si ha una co-presenza di lesioni precancerose e lesioni propriamente carcinomatose, da cui l'ipotesi che i due eventi non siano occasionali ma uno preceda l'altro;

Queste osservazioni però non implicano che tutti i PanIN progrediscano verso carcinomi infiltranti. In effetti, i PanIN di basso grado probabilmente progrediscono solo raramente, se non mai, in modo simile ai focolai aberranti delle cripte nel colon. Sono necessari ulteriori studi per determinare se specifici reperti morfologici o anomalie genetiche possano predire quali PanIN abbiano un rischio significativo di progressione ⁵.

Descrizione microscopica-istologica di PanIN

La classificazione in 2 livelli, basso grado e alto grado, è raccomandata rispetto alla precedente classificazione su 3 livelli per PanIN (1A, 1B, 2 e 3), neoplasia mucinosa papillare intraduttale e neoplasia mucinosa cistica.

In particolare, PanIN 1A, 1B e 2 sono state riassunte in un'unica categoria "di basso grado" mentre PanIN-3, di fatto l'unica considerata ad alto rischio, viene considerata di alto grado o addirittura carcinoma in situ ⁶.

Nelle lesioni di basso grado non sono presenti atipie citologiche e l'epitelio può avere un aspetto papillare o micropapillare con architettura pseudostratificata. L'unica cosa che può allarmare sono le rare mitosi riscontrabili nella PanIN-2, con lievi anomalie nucleari come la perdita di polarità e l'ingrandimento nucleare.

La PanIN-3 ha un'architettura predominantemente papillare o micropapillare, raramente piatta. Ha un pattern cribriforme con necrosi luminale.

Citologicamente queste lesioni sono sempre caratterizzate dalla perdita della polarità, cellule mucinose distrofiche, nuclei irregolari e ingranditi con nucleoli macroscopicamente prominenti. Le figure mitotiche sono numerose, aumentate, incluse le forme atipiche. Solo i tipi di lesione dette carcinoma in situ sono considerate PanIN-3/ alto grado.

Quindi, sebbene nel tempo si siano classificate le lesioni in diverse classi, la differenza sostanziale è tra tipo 3 ed il resto; in termini predittivi c'è poca differenza tra 1A, 1B, 2. La distinzione tra alto o basso grado semplifica, quindi, sia in termini di referto anatomopatologico della biopsia o resezione chirurgica, sia in termini di utilità per il clinico, in vista del trattamento medico o chirurgico ^{7,8}.

- **PanIN 1A / low grade:**
 - Earliest precursor lesion
 - Flat epithelium composed of tall columnar mucin producing cells with basally located small round to oval nuclei
 - Cells show essentially no cytologic atypia
- **PanIN 1B / low grade:**
 - Identical to PanIN 1A but epithelium shows papillary, micropapillary or basally pseudostratified architecture
- **PanIN 2 / low grade:**
 - Flat to papillary mucinous epithelial proliferations with focal or mild nuclear abnormalities, such as loss of polarity, nuclear enlargement, nuclear crowding, hyperchromatism and pseudostratification
 - Rare mitoses but not apical or atypical

Figura 3. Suddivisione gradi Pan-IN.

Modello della progressione da doti normali a carcinoma infiltrante attraverso la PanIN

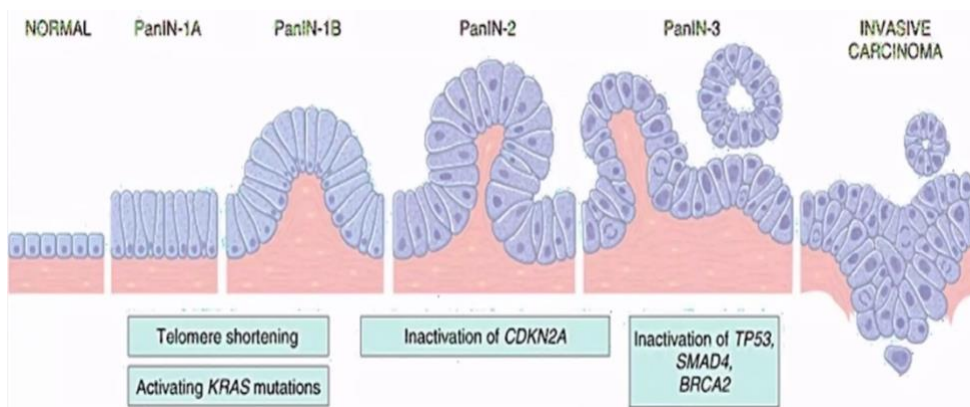


Figura 4. Modello di progressione carcinoma infiltrante.

Schema esemplificativo in cui si passa da dotti normali al carcinoma in situ, fino al carcinoma invasivo che invade lo stroma circostante. Si noti come la polarità venga progressivamente persa e come, nel PanIN-3, le cellule presentino nuclei prominenti con all'interno nucleoli altrettanto prominenti, non visibili in questo schema, dall'aspetto papillare o, addirittura, tubulare.

I diversi stadi sono accompagnati da diversi markers molecolari: l'accorciamento dei telomeri e le mutazioni di KRAS sono eventi precoci, già nelle fasi di PanIN 1A e 1B. L'inattivazione del gene soppressore CDKN2A che codifica per la proteina regolatrice del ciclo cellulare p16 si verifica nelle lesioni di grado intermedio (PanIN-2), mentre l'inattivazione di TP53, SMAD4 e BRCA2 si verifica nelle lesioni di alto grado (PanIN-3).

Seppure vi sia generalmente una sequenza temporale nell'accumulo delle mutazioni, è più importante l'accumulo stesso di mutazioni multiple che la loro comparsa in un ordine temporale specifico⁹.

Neoplasie intraduttali papillari mucinose, IPMN

Si tratta di neoplasie mucinose, frequentemente papillari, che si sviluppano nel dotto principale o nei dotti di secondo ordine, sempre associate ad ectasia duttale macroscopicamente visibile, >1 cm.

Tradizionalmente considerate lesioni rare, nell'attuale pratica clinica rappresentano il 20-30% di tutte le neoplasie pancreatiche reseccate. Il coinvolgimento della testa è presente nel 70-80% dei casi.

L'elemento distintivo di esse è rappresentato dalla crescita intraduttale con dilatazione diffusa o segmentaria del dotto principale e/o dei dotti di secondo ordine.

Le neoplasie IPMN si distinguono molecularmente dal carcinoma duttale per una ridotta incidenza di mutazioni di K-RAS, p53, p16, conservazione dell'espressione di DPC4 e per l'inattivazione, in un terzo dei pazienti, del gene STK1/LKB1⁹.

Cancerogenesi nel carcinoma pancreatico

- Mutazione di KRAS nel 90% dei casi (elemento più importante);

- P16 nel 90% dei casi;
- TP53 nel 75% dei casi;
- DPC4 nel 55% dei casi;
- Iperespressione di HER2 nel 50% dei casi.

1.1.4 Presentazione clinica

Il tumore del pancreas in fase precoce, essendo localizzato in loggia retro - peritoneale, non dà sintomatologia particolare e, anche quando sono presenti, si tratta di disturbi piuttosto vaghi, che possono essere interpretati in modo errato sia dai pazienti sia dai medici.

Per questi motivi la diagnosi spesso è tardiva, quando la malattia è già estesa.

Sintomi più chiari (variabili a seconda della porzione di pancreas dove ha sede la neoplasia) compaiono quando il tumore ha cominciato a diffondersi agli organi vicini o ha ostruito i dotti biliari.

Possono così manifestarsi perdita di peso (presente nel 90% dei pazienti) e di appetito, dispepsia, dolore medio-epigastrico irradiato posteriormente per infiltrazione del plesso nervoso splanchnico da parte del tumore. Sintomo frequente nei carcinomi della testa del pancreas è la comparsa di ittero indolore con feci acoliche, talvolta con materiale non digerito, urine ipercromiche, prurito. Una percentuale di malati che va dal 10 al 20 per cento può presentarsi con diabete di recente insorgenza o con scompenso di un diabete preesistente ¹⁰.

A causa della mancanza di sintomi precoci e dell'aggressività della malattia, la maggioranza dei pazienti si presenta con malattia localmente avanzata o metastatica.

Si stima che, al momento della diagnosi, solo il 20% dei pazienti sia candidabile ad intervento chirurgico a scopo curativo ¹⁰.

Anche la tromboflebite migrante (cioè il segno di Trousseau) e la trombosi venosa si verificano con maggiore frequenza nei pazienti con cancro del pancreas e possono esserne la prima presentazione. L'endocardite marantica può svilupparsi nel cancro del pancreas, talvolta confusa con l'endocardite batterica subacuta ^{11, 12}.

Esame fisico

I pazienti con ittero clinico possono presentare una cistifellea distesa e palpabile (segno di Courvasier-Terrier) e possono presentare escoriazioni cutanee dovute al prurito.

I pazienti che presentano o sviluppano una malattia intra-addominale avanzata possono presentare ascite, massa addominale palpabile, epatomegalia da metastasi epatiche o splenomegalia da ostruzione della vena porta.

Le metastasi sottocutanee (denominate nodulo o noduli di Suor Mary Joseph) nell'area paraombelicale indicano una malattia avanzata. Un nodo metastatico può essere palpabile dietro l'estremità mediale della clavicola sinistra (nodo di Virchow)¹².

1.1.5 Screening

Il ruolo dello screening per il PDAC non è raccomandato per gli individui asintomatici a rischio medio poiché si stima che genererebbe più danni che benefici. Le attuali linee guida raccomandano che solo gli individui sani con almeno il 5% o più di rischio di sviluppare PC dovrebbero essere presi in considerazione per i programmi di screening all'età di 50 anni o 10 anni in meno rispetto alla prima diagnosi di PC in famiglia. Questi individui devono avere due o più consanguinei con diagnosi di PC con almeno un parente di primo grado affetto.

Viene raccomandato a tutti gli individui con mutazioni germinali come BRCA1/2, FAMM o portatori di sindrome di Lynch.

Il biomarcatore approvato dalla FDA, l'antigene dei carboidrati 19-9 (CA19-9) è attualmente l'unico biomarcatore ampiamente utilizzato per la diagnosi, monitoraggio della risposta al trattamento e come marcatore di malattia ricorrente. Questo antigene è anche noto come Sialyl-LewisA e svolge un ruolo nella comunicazione cellulare. L'aumento dei livelli di CA19-9 suggerisce un progresso nel cancro del pancreas. Avendo una sensibilità del 70%-90%, e una specificità del 68%-91%, con scarso valore predittivo positivo sia nei pazienti asintomatici (0,9%) che sintomatici (72%), ci permette di escludere il suo ruolo nello screening di massa dei pazienti asintomatici. L'aumento dei falsi negativi è in parte dovuto al deficit di fucosiltransferasi un enzima chiave della biosintesi di CA19-9 che svolge un ruolo nella fucosilazione delle proteine. Infatti, anche in presenza di cancro il 20% della popolazione non esprime il Ca19.9.¹⁶

D'altra parte, livelli elevati di CA19-9, che hanno una correlazione con l'ostruzione del dotto biliare, l'infiammazione, la pancreatite e altri tumori digestivi e condizioni benigne, possono portare a un falso positivo per PDAC.

Altri biomarcatori che non sono approvati dalla FDA ma sono attualmente in fase di valutazione includono l'antigene tumorale 125 (CA-125), noto anche come MUC16, e l'antigene carcinoembrionale (CEA). Indipendentemente, CA-125 ha una sensibilità del 51% nel rilevare il cancro al pancreas e, se combinato con CEA, la sensibilità aumenta al 74% per la diagnosi.

L'alto tasso di mutazione genetica associato all'adenocarcinoma pancreatico ha anche portato allo studio del DNA libero e delle cellule tumorali in circolazione sistemica come test di screening o diagnostico, ma le concentrazioni di cellule tumorali circolanti o di DNA libero cellulare non presentano il livello richiesto di sensibilità o specificità per consentirne l'uso come test di screening.¹⁷

Anche la presenza di mutazioni del DNA nel succo pancreatico è stata un'area di studio. La presenza di p53 è stata trovata nel succo pancreatico di individui con PanIN 2-3, IPMN di grado intermedio e alto e neoplasie maligne invasive. Quando sono state utilizzate tecniche di sequenziamento di nuova generazione, il cancro del pancreas aveva maggiori probabilità di avere il DNA mutato nel succo pancreatico rispetto ai controlli sani.

Per stabilire nuovi metodi di screening non invasivi, i ricercatori hanno identificato le proteine nel sangue che aiuterebbero a rilevare le cellule tumorali durante la fase iniziale del PDAC. L'espressione di alcune proteine, come la glicoproteina alfa-2 I ricca di leucina (LRG1), l'inibitore tissutale della metalloproteinasi 1 (TIMP-1), il calcio e il legame 1 dell'integrina (CIB1) e la citochina inibitoria dei macrofagi 1 (MIC1), sono stati identificati come potenziali biomarcatori per la diagnosi precoce del cancro al pancreas.¹⁷

Purtroppo lo screening per biomarcatori a base di siero e altri biomarcatori liquidi nella clinica ha portato a un risultato trascurabile per quanto riguarda la diagnosi e la prognosi del PDAC. Una delle maggiori limitazioni è che la maggior parte di questi biomarcatori riportati sono stati testati in pazienti PDAC che avevano una malattia non resecabile.

1.1.6 Diagnosi

Anamnesi

Il medico ha il compito di chiedere informazioni riguardo la storia medica passata e presente del paziente e deve approfondire tutti i suoi eventuali sintomi.

Ha il compito anche di richiedere informazioni sui possibili fattori di rischio, tra cui il fumo di sigaretta e la sua storia familiare.

Imaging

L'ecografia è limitata dall'operatore dipendenza e dall'incapacità di distinguere il cancro dalla pancreatite cronica o autoimmune; pertanto, l'ecografia funge da ponte verso l'imaging TC.

Il gold standard delle metodiche di imaging per l'adenocarcinoma duttale del pancreas è la TC multistrato dell'addome con mezzo di contrasto. Questo esame permette anche di monitorare nel tempo la patologia e di identificare eventuali recidive dopo l'intervento chirurgico. Alla TC diretta l'immagine appare come una lesione solida mal definita, ipodensa rispetto al tessuto circostante mentre dopo iniezione del mezzo di contrasto, di solito la lesione appare ipodensa in fase arteriosa e isodensa in fase venosa. Nel protocollo TC è fondamentale lo studio del coinvolgimento vascolare poiché oltre a concorrere nella definizione di prognosi, è un parametro che definisce la resecabilità o meno della neoplasia. La TC inoltre permette di identificare già dall'inizio del percorso diagnostico la presenza di localizzazioni a distanza di malattia, definendo quindi assieme al grado di coinvolgimento vascolare la candidabilità ad intervento chirurgico del paziente ¹³.

La RM è equiparabile se non superiore a quella ottenuta con la TC con mdc.

La neoplasia in RM appare come una lesione infiltrante che determina atrofia pancreatica ed ostruzione duttale. Nelle sequenze pesate in T1 con soppressione del grasso la lesione appare ipointensa rispetto al tessuto ghiandolare circostante.

Le porzioni di tessuto pancreatico a monte delle ostruzioni duttali appaiono iperintense nelle sequenze pesate in T2 come conseguenza dell'edema indotto dalla pancreatite. Avendo una risoluzione di contrasto per i tessuti molli maggiore

rispetto alla tomografia, la risonanza, può svolgere un ruolo importante. Nel percorso diagnostico di questa patologia.

La RM facilita il riconoscimento di tumori occulti non deformanti e non visibili alla TC. Nel caso di lesioni complesse da identificare all'imaging, segni secondari di malattia quali la dilatazione del dotto pancreatico, una brusca interruzione oppure la presenza del double duct sign (contemporanea dilatazione del dotto pancreatico principale e del coledoco) possono essere indicatori di malattia.

Quindi la RM con l'utilizzo del mezzo di contrasto permette lo studio dell'estensione locale, del coinvolgimento vascolare e linfonodale della neoplasia; tuttavia rispetto alla TC ha una sensibilità maggiore nel riconoscimento delle metastasi epatiche, garantendo una stadiazione TMN più attendibile ¹³.

La PET fornisce delle immagini metaboliche con l'utilizzo del 18-Fluorodeossiglucosio come radio-tracciante in ambito oncologico.

Il problema del tracciante è che si accumula anche nelle sedi di infiammazione, determinando quindi falsi positivi e rendendo talvolta impossibile distinguere delle lesioni maligne da quelle benigne.

Le metodiche combinate PET/TC e PET/RM sono molto promettenti nella valutazione preoperatoria e nella valutazione di micrometastasi ¹⁴.

L'ecoendoscopia è l'esame utilizzato nel caso in cui le altre metodiche abbiano fallito e permette di visualizzare il pancreas attraverso la parete gastrica; ha una maggiore sensibilità per l'identificazione di lesioni pancreatiche. Rappresenta comunque una metodica utilissima per la definizione istologica della neoplasia (biopsia pancreatico) e per la valutazione di lesioni solide, inferiori a 2 cm, rispetto alla TC e alla RM ¹³.

La colangiopancreatografia endoscopica retrograda è una procedura endoscopica che permette lo studio del dotto pancreatico e del coledoco attraverso l'ampolla di Vater e consente mediante il brushing di ottenere un prelievo citologico di eventuali lesioni. L'utilità diagnostica della ERCP è stata attualmente soppiantata dalla RM, ne rimane l'insostituibile funzione di posizionamento di protesi biliari o pancreatiche ¹⁵.

L'ecografia è limitata dall'operatore dipendenza e dall'incapacità di distinguere il cancro dalla pancreatite cronica o autoimmune; pertanto, l'ecografia funge da ponte verso l'imaging TC.

La diagnosi di certezza di adenocarcinoma duttale del pancreas è sempre istologica. Vista la sua localizzazione, la biopsia è una procedura rischiosa non solo per le possibili complicanze intrinseche alla procedura, ma anche per l'elevato rischio di seeding che renderebbe inoperabile un paziente candidabile a chirurgia.

La diagnosi istologica viene quindi fatta sul pezzo operatorio di pazienti sottoposti a chirurgia con intento curativo.

Nei pazienti metastatici la biopsia viene effettuata su localizzazioni metastatiche più superficiali e facilmente aggredibili¹³.

1.1.7 Stadiazione

Per la stadiazione del carcinoma del pancreas si utilizza la stadiazione TNM 8^a edizione:

- T0 = tumore primitivo non evidenziabile;
- Tis = carcinoma in situ;
- T1a: 0,5 cm o meno. È rarissimo trovare un adenocarcinoma duttale di queste dimensioni, ciò avviene solo in maniera occasionale su reperti anatomopatologici indagati per altre ragioni. Questo perché un tumore di 5 mm è molto improbabile che dia segni di sé, a meno che non insorga in punti strategici;
- T1b: tumore da 0,5 a 1 cm;
- T1c: tumore tra 1 e 2 cm; è lo stadio che si vede con più frequenza tra i tumori T1. Grossomodo il potere risolutivo della TAC è di 5 mm; tuttavia, per queste masse poco distinguibili il tumore deve essere almeno tra 1 e 2 cm perché sia possibile una diagnosi preoperatoria.
- Ancora più frequenti sono i T2 (che nell'ottava edizione corrispondono a tumori tra 2 e 4 cm), che una volta diagnosticati sono per la gran parte resecabili. T3 rappresenta un tumore >4 cm. Infine T4 è un tumore che infiltra l'asse celiaco, l'arteria mesenterica superiore e/o l'arteria epatica.
- Inserimento di N2: è una grossa novità e riguarda la divisione tra N1 e N2 che non c'era nella precedente edizione; infatti, veniva definito N solamente sulla base della presenza o meno di metastasi nei linfonodi regionali.
- N1: fino a 3 linfonodi interessati dalla neoplasia;

- N2: > 3 linfonodi.
- Arricchimento dello stadio III: Per via dell'introduzione di N2 è cambiata anche la stadiazione e lo stadio III attuale comprende:
 - qualsiasi T inferiore a 4 cm con N2;
 - T4 con qualsiasi N.

Quindi la stadiazione attuale è la seguente:

- IA: T1, N0, M0;
- IB: T2, N0, M0;
- IIA: T3, N0, M0;
- IIB: T1 o T2 o T3, N1, M0: classe particolarmente ricca, la maggior parte dei tumori resecabili sono in questo stadio;
- III: T1 o T2 o T3, N2, M0: quindi i linfonodi colpiti sono più di 4;
- IV: qualsiasi M ovvero metastasi a distanza. La probabilità di sopravvivenza è pessima.

Details		Stage	T	N	M
T1	Maximum tumor diameter ≤ 2 cm	0	Tis	N0	M0
T2	Maximum tumor diameter >2 cm and ≤ 4 cm	IA	T1	N0	M0
T3	Maximum tumor diameter >4 cm	IB	T2	N0	M0
T4	Involvement of celiac axis or superior mesenteric artery (unresectable tumor)	IIA	T3	N0	M0
N0	No regional lymph node metastasis	IIB	T1~3	N0	M0
N1	Metastasis in 1–3 regional lymph				

Figura 5. TNM Staging of Pancreatic Cancer (8th Ed) – American Joint Committee of Cancer.

Grading tumorale

Il grado descrive quanto il tumore assomigli al tessuto normale al microscopio.

- G1 = sono tumori di origine pancreatico-biliare ben differenziati in cui c'è la mucina ancora intensa, le mitosi sono < 5 o l'atipia nucleare è modesta;

- G2 = moderatamente differenziato. La mucina è regolarmente presente, le mitosi iniziano ad aumentare (da 6 a 10) oppure l'atipia è moderata;
- G3 = tumore scarsamente differenziato in cui se c'è mucina si tratta di espressione abortiva e le mitosi sono più di 10. C'è una marcata atipia nucleare.

I tumori di basso grado (G1) tendono a crescere e diffondersi più lentamente rispetto ai tumori di alto grado (G3). Nella maggior parte dei casi, i tumori del pancreas di grado 3 tendono ad avere una prognosi infausta rispetto ai tumori di grado 1 o 2.

Queste quattro caratteristiche sono osservabili su una biopsia oppure su un altro materiale di scelta per l'indagine istologica. C'è da notare che, come per tutti i grading, l'intera neoplasia è classificata dal grado più elevato di uno qualunque dei quattro componenti. Ad esempio, se l'atipia è marcata anche solo in una piccola parte della neoplasia, ecco che il tumore, anche se sembra ben differenziato in generale, passa alla classe 3.

Grading Istologico del Ca PANCREAS				
Grado	Differenz. Ghiandol.	Mucina	Mitosi	Atipia Nucleare
1	bene	intensa	<5	modesta
2	moderat.	irregol.	6-10	moderata
3	scarsam.	abortiva	>10	marcata

NB: l'intera neoplasia è classificata dal grado più elevato di uno qualunque dei 4 componenti.

Figura 6. Grading istologico

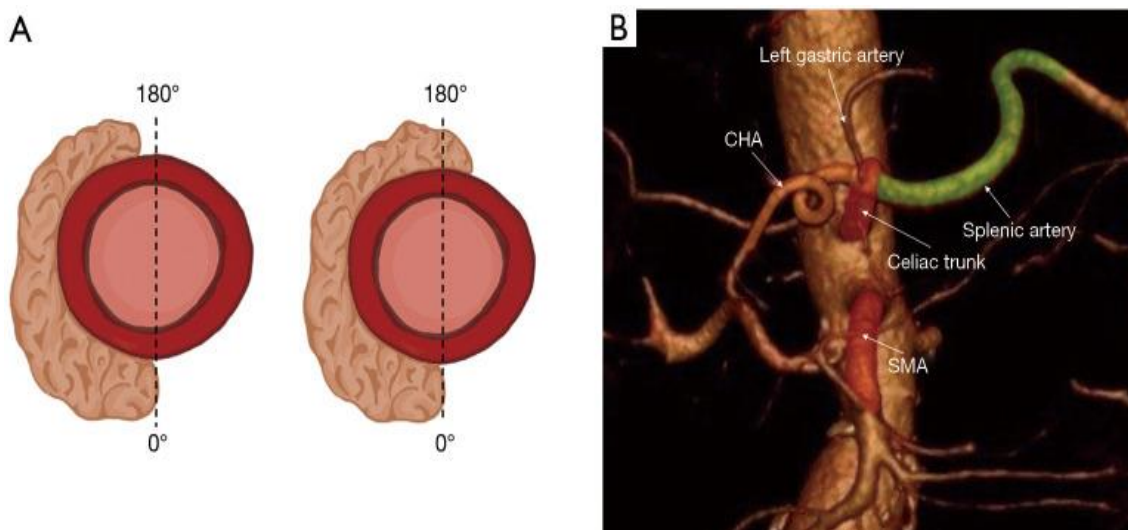
1.1.8 Criteri di resecabilità

Il sistema di stadiazione AJCC fornisce un riepilogo dettagliato del grado di diffusione tumorale.

Ciò che va valutato consiste in:

- Valutazione morfologica (dimensioni, aspetto, posizione, restringimento/cut-off brusco del dotto pancreatico con o senza dilatazione a monte, taglio brusco dell'albero biliare con o senza dilatazione a monte, distensione della colecisti);
- Valutazione arteriosa, compreso il contatto o l'adesione con l'asse celiaco, l'arteria epatica comune, l'arteria gastroduodenale, l'arteria splenica, l'arteria mesenterica superiore o le varianti arteriose o il coinvolgimento di queste sia $< 180^\circ$ senza adesione;
- Valutazione venosa, compreso il contatto, adesione o infiltrazione con la vena porta, la vena mesenterica superiore, la vena splenica e la vena cava inferiore e altri fattori (trombo all'interno della vena, collaterali venosi) o il coinvolgimento di queste sia comunque $< 180^\circ$ senza adesione;
- Valutazione extrapancreatica, comprese lesioni epatiche, noduli peritoneali o omentali, ascite, linfonodi sospetti e invasione di strutture adiacenti;
- Valutazione finale di resecabilità locale del tumore, contatto vascolare e presenza di metastasi.

Per quanto riguarda le metastasi epatiche, è stato riscontrato che la risonanza magnetica preoperatoria, evidenzia metastasi epatiche piccole sincrone che non



sono rilevabili con la TC standard in circa il 10-24% dei pazienti. Questo miglioramento nel rilevamento delle metastasi epatiche può cambiare la gestione del paziente con una diminuzione del tasso di laparotomia e pancreatocomia non necessarie.

Figura 7. Coinvolgimento arterioso come determinante della resecabilità del PC. (A) Coinvolgimento $\leq 180^\circ$ che descrive resecabilità borderline (a sinistra) e coinvolgimento $> 180^\circ$ che descrive PC localmente avanzato (a destra). (B) Coinvolgimento arterioso $> 180^\circ$ che descrive PC resecabile (verde), borderline (giallo) e localmente avanzato (rosso). CHA, arteria epatica comune; SMA, arteria mesenterica superiore.

Vari gruppi di studio internazionali hanno proposto differenti criteri radiologici di resecabilità. Ad oggi quello maggiormente utilizzato è quello suggerito dalla National Comprehensive Cancer Network (figura n 7) ¹⁸.

RESECTABILITY STATUS	ARTERIAL	VENOUS
RESECTABLE	<ul style="list-style-type: none"> No arterial tumor contact [celiac axis (CA), superior mesenteric artery (SMA), or common hepatic artery (CHA)] <p><u>Pancreatic head/uncinate process:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Solid tumor contact with CHA without extension to CA or hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction Solid tumor contact with the SMA of $\leq 180^\circ$ Solid tumor contact with the variant arterial anatomy (ex: accessory right hepatic artery, replaced right hepatic artery, replaced CHA, and the origin of replaced or accessory artery); the presence and degree of tumor contact should be noted if present, as it may affect surgical planning. 	<ul style="list-style-type: none"> No tumor contact with the superior mesenteric vein (SMV) or portal vein (PV) or $\leq 180^\circ$ contact without vein contour irregularity
BORDERLINE RESECTABLE ^A	<p><u>Pancreatic body/tail:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Solid tumor contact with the CA of $\leq 180^\circ$ Solid tumor contact with the CA of $> 180^\circ$ without involvement of the aorta and with intact and uninvolved gastroduodenal artery thereby permitting a modified Appleby procedure (some panel members prefer these criteria to be in the locally advanced category) <p><u>Pancreatic head/uncinate process:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Solid tumor contact with the SMA $> 180^\circ$ Solid tumor contact with the CA $> 180^\circ$ 	<ul style="list-style-type: none"> Solid tumor contact with SMV or PV of $> 180^\circ$, contact of $\leq 180^\circ$ with contour irregularity of the vein or thrombosis of the vein but with suitable vessel proximal and distal to the site of involvement allowing for safe and complete resection and vein reconstruction. Solid tumor contact with the inferior vena cava (IVC)
LOCALLY ADVANCED ^{A,B}	<p><u>Pancreatic body/tail:</u></p>	

Figura 8. Criteri di resecabilità per l'adenocarcinoma pancreatico. Tratto dalle linee guida del NCCN.

Altri fattori prognostici

Sebbene non facciano formalmente parte del sistema TNM, anche altri fattori sono importanti nel determinare la prognosi di un paziente con PDAC.

Estensione della resezione

Un importante fattore prognostico nei pazienti sottoposti a resezione chirurgica è la radicalità dell'intervento, ossia la possibilità di ottenere dei margini chirurgici indenni da malattia.

- La classificazione viene suddivisa:
- **R0:** Non vi sono residui né macroscopici o microscopici di malattia.
- **R1:** Presenza di cellule tumorali a meno di 1 mm dal margine di resezione.
- **R2:** Presenza di residui macroscopici di malattia. ¹⁹,

1.2 TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PANCREATICO

1.2.1 Trattamenti chirurgici

Sebbene l'intervento chirurgico rimanga fondamentale per i casi resecabili, le complessità storiche della procedura sono correlate con un'elevata mortalità e morbilità peri-operatoria.

Anatomia

Il pancreas è un organo retroperitoneale situato posteriormente allo stomaco ed è diviso arbitrariamente in testa, collo, corpo, coda e processi uncinati, con la testa situata all'interno dell'ansa C del duodeno.

La ghiandola riceve l'apporto arterioso dall'arteria mesenterica superiore e dall'asse celiaco. L'arteria gastroduodenale, ramo della divisione epatica comune dell'asse celiaco, nasce dal bordo superiore della testa pancreatica e decorre inferiormente dietro la testa pancreatica. Questa arteria dà origine alle arterie pancreaticoduodenale anteriore e posteriore superiore. Il ramo colico medio dell'arteria mesenterica superiore dà origine alle arterie pancreaticoduodenale anteriore e posteriore inferiore. Queste arterie pancreaticoduodenali irrorano la testa pancreatica e il processo uncinato e formano una ricca rete anastomotica all'interno della ghiandola, con rami dell'arteria splenica (arteria pancreatica dorsale, arteria pancreatica maggiore, arteria pancreatica trasversale e diversi rami senza nome) che irrorano il resto dell'arteria pancreatica. ghiandola.

Le vene pancreaticoduodenali seguono le arterie e drenano il pancreas prossimale nella vena mesenterica superiore o porta. Il collo, il corpo e la coda del pancreas hanno un drenaggio venoso nella vena splenica tramite piccoli affluenti. La testa del pancreas si trova anteriormente alla vena cava inferiore e alla vena renale sinistra. La vena porta, formata dalla confluenza delle vene splenica e mesenterica superiore, si trova posteriormente al collo pancreatico. La vena mesenterica superiore si trova a sinistra dell'arteria mesenterica superiore, anteriormente

all'aorta addominale. La tortuosa arteria splenica corre lungo il bordo superiore del pancreas; la vena splenica decorre posteriormente al corpo e alla coda del pancreas. Il drenaggio linfatico rispecchia l'apporto sanguigno, con linfonodi lungo i vasi indicati e nel tessuto peripancreatico e retropancreatico ²⁰

Le secrezioni pancreatiche esocrine si riversano nella seconda porzione del duodeno attraverso i dotti pancreatici. Il dotto principale inizia nella coda, corre per l'intera lunghezza del pancreas e si unisce al dotto biliare comune prima di aprirsi nel duodeno in corrispondenza della papilla maggiore attraverso l'ampolla di Vater. Il dotto biliare comune, che decorre posteriormente al duodeno, si unisce al dotto pancreatico principale all'interno del parenchima pancreatico. Il dotto pancreatico accessorio drena la porzione inferiore del pancreas e sbocca attraverso la papilla minore ²¹.

Ci sono diverse considerazioni anatomiche critiche nella chirurgia pancreaticata, la cui comprensione aiuta la dissezione chirurgica nel piano corretto. Il pancreas condivide lo stesso apporto sanguigno con l'ansa C del duodeno, rendendo necessaria la rimozione dell'ansa C del duodeno insieme al pancreas. Il processo uncinato, che nasce dalla parte inferiore della testa del pancreas, si estende superiormente e posteriormente dietro la vena mesenterica superiore fino al bordo laterale dell'arteria mesenterica superiore. La scheletrizzazione della vena mesenterica superiore e del bordo destro dell'arteria mesenterica superiore è fondamentale per completare la resezione. Il mesocolon trasverso è attaccato alla superficie anteriore del pancreas e deve essere sezionato per esporre il bordo inferiore della ghiandola. Il pancreas deve essere separato dalla vena mesenterica superiore/vena porta prima della resezione pancreaticata. Potrebbe essere necessaria una resezione della vena quando questo passaggio è impossibile. Una pancreaticoduodenectomia deve includere un'adeguata linfadenectomia quando eseguita per cancro.

Le variazioni nell'anatomia vascolare sono fondamentali da identificare prima dell'intervento. La sostituzione dell'arteria epatica destra derivante dall'arteria mesenterica superiore si verifica in circa il 12% della popolazione. La sostituzione dell'arteria epatica destra può essere problematica poiché spesso decorre dietro la testa del pancreas e il dotto biliare vicino alla ghiandola. Altre varianti includono le arterie epatiche accessorie destre, le arterie epatiche accessorie sinistre e molte altre varianti meno comuni ²¹.

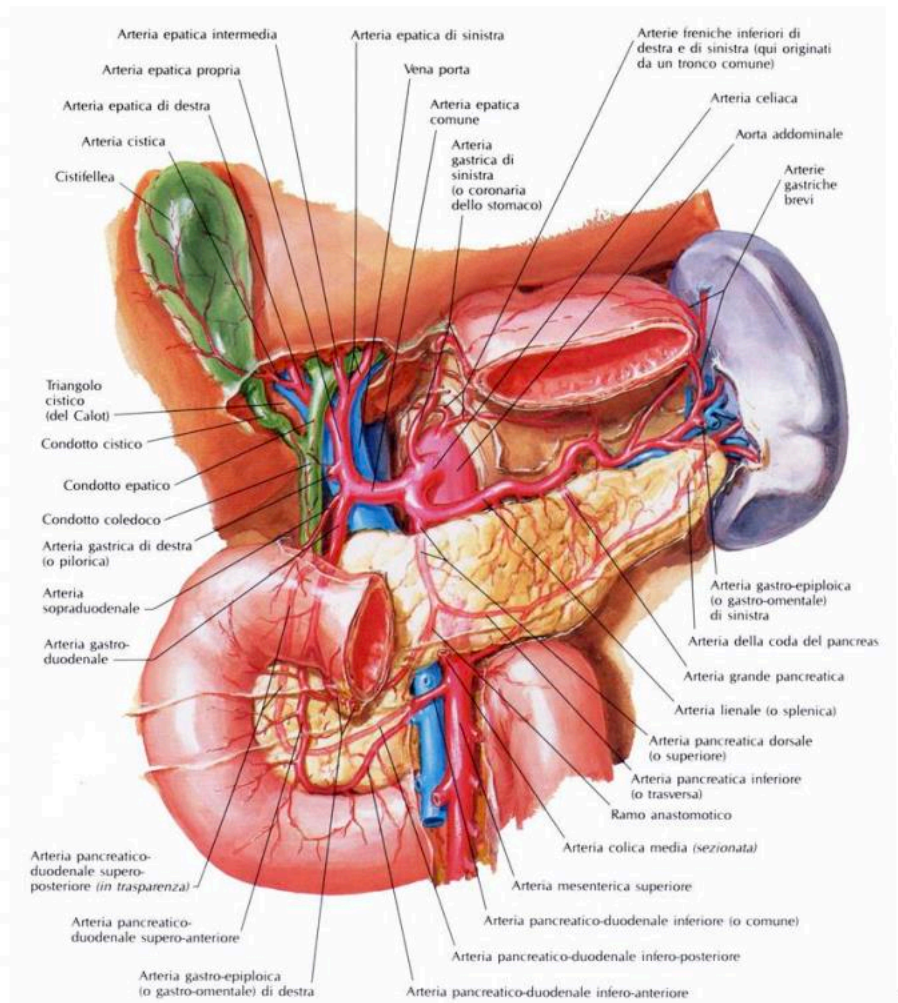


Figura 9. Anastasi, Giuseppe Pio, et al. Trattato di anatomia umana. Edi.Ermes.

1.2.2 Resezioni pancreatiche

Duodenocefalopancreasectomia (Procedura secondo Whipple)

La duodenocefalopancreasectomia rimuove la testa del pancreas, insieme alla parte dell'intestino tenue ad essa collegata (il duodeno). Poiché anche il dotto biliare comune attraversa la testa del pancreas e drena nel duodeno, vengono rimossi anche il dotto biliare e la colecisti. La procedura di Whipple si conclude anastomizzando il moncone pancreatico, il dotto biliare e lo stomaco (nell'ordine) all'intestino tenue precedentemente sezionato.

Una suturatrice lineare divide lo stomaco a livello dell'antro prossimale in una classica duodenectomia pancreatica.^{22, 23}

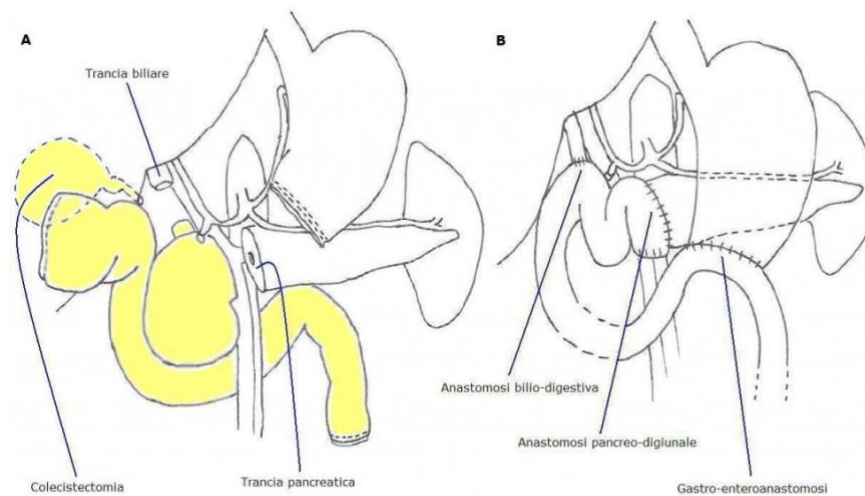


Figura 1. DCP secondo Kausch-Whipple: A. rappresentazione del tempo demolitivo, con area di exeresi in giallo; B. tempo ricostruttivo.

Figura 10. Procedura di Whipple

Duodenocefalopancreasectomia con conservazione del piloro (procedura di Traverso – Longmire)

In alternativa, una pancreaticoduodenectomia con conservazione del piloro preserva lo stomaco e i primi 2 cm di duodeno evitando i problemi legati alla gastroresezione. Tale intervento ha trovato consenso nella comunità chirurgica ed è attualmente l'intervento di scelta nel trattamento del carcinoma della testa del pancreas.

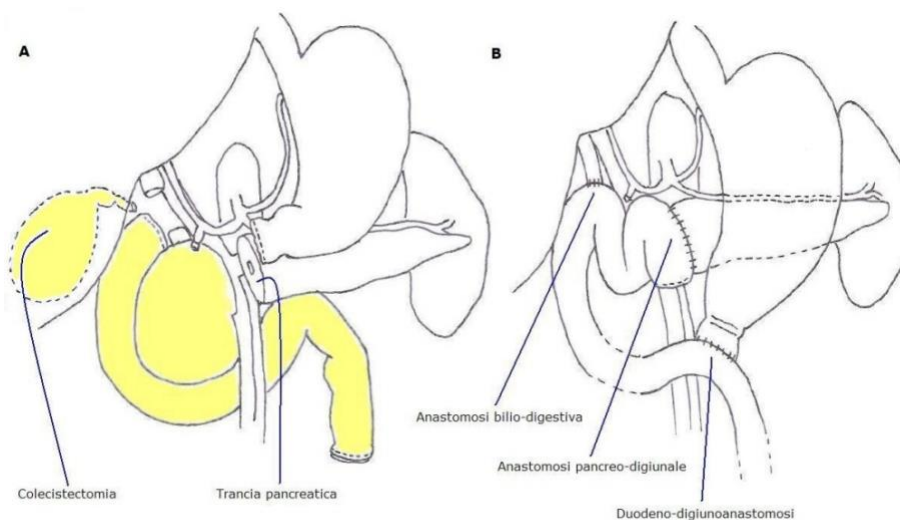


Figura 3. DCP secondo Longmire-Traverso: A. rappresentazione del tempo demolitivo, con conservazione del piloro. Area di exeresi in giallo; B. tempo ricostruttivo.

Figura 11. Procedura di Traverso-Longmire

Pancreatectomia distale: È l'intervento di scelta per le neoplasie maligne del corpo-coda del pancreas unitamente alla splenectomia. La sezione del pancreas cade sull'asse venoso porto-mesenterico.

Pancreatectomia totale: Intervento che rimuove l'intera ghiandola.

Ricostruzione

Dopo aver sezionato il duodeno al Treitz, l'ansa digiunale viene portata al residuo pancreatico attraverso una finestra mesocolica, garantendo l'assenza di tensione sull'ansa digiunale. Viene tipicamente eseguita un'anastomosi dotto-mucosa, assicurando che il dotto pancreatico sia direttamente avvicinato alla mucosa digiunale. La ricostruzione è seguita da un'epaticodigiunostomia termino-laterale, eseguita da 10 ai 15 cm distalmente alla pancreaticodigiunostomia. Viene quindi eseguita una gastrodigiunostomia (o duodenodigiunostomia nella pancreaticoduodenectomia con conservazione del piloro).

Una pancreaticoduodenectomia deve includere un'adeguata linfadenectomia (standard) quando eseguita per cancro (almeno 12 nel PDAC), mentre l'asportazione allargata di linfonodi rispetto allo standard non modifica la prognosi del paziente ²².

1.2.3 Resezioni Vascolari

In corso di DCP, la dissezione mediale della testa pancreaticca si ottiene dopo la mobilizzazione completa della vena porta (PV) e della vena sovra mesenterica (SMV) ²³.

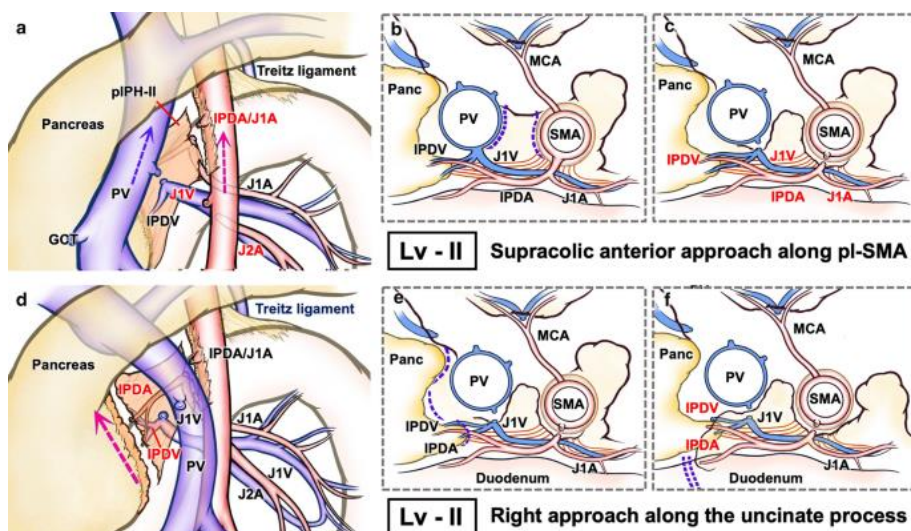


Figura 12. Rappresentazione schematica dei rapporti e dei piani chirurgici di dissezione. Immagine tratta da: "Pancreatoduodenectomy With Systematic Mesopancreas Dissection Using a Supracolic Anterior Artery-first Approach".²³

In mancanza di una franca invasione tumorale dei vasi all'imaging preoperatorio, la necessità di una resezione e ricostruzione venosa può essere sospettata ma non definibile fino al momento della sezione del collo pancreatico con esposizione di tutto l'asse venoso mesenterico. Lo scollamento della neoformazione dal piano vascolare, talvolta sede di intensa reazione fibrotica desmoplastica difficilmente distinguibile dal tessuto tumorale stesso, deve essere condotto con attenzione ed accuratezza per scongiurare lesioni vascolari.

Un atteggiamento chirurgico aggressivo nell'eseguire resezioni vascolari venose parziali o complete diretto ad ottenere una exeresi radicale del tumore è supportato da diverse casistiche internazionali che riportano dati sulla sopravvivenza comparabili a quelli di pazienti resecati senza interessamento vascolare.²⁴

In generale, la ricostruzione dell'asse venoso può essere eseguita con anastomosi diretta termino - terminale previa accurata dissezione dei monconi vascolari o dopo

manovre di mobilizzazione del blocco mesenterico intestinale (Manovra di Cattell – Braasch). Nei casi in cui la resezione sia particolarmente estesa da non permettere la ricostruzione diretta dell'asse venoso, possono essere utilizzati graft autologhi o sintetici che tuttavia aumentano modestamente il rischio di trombosi vascolare (figura n 12).

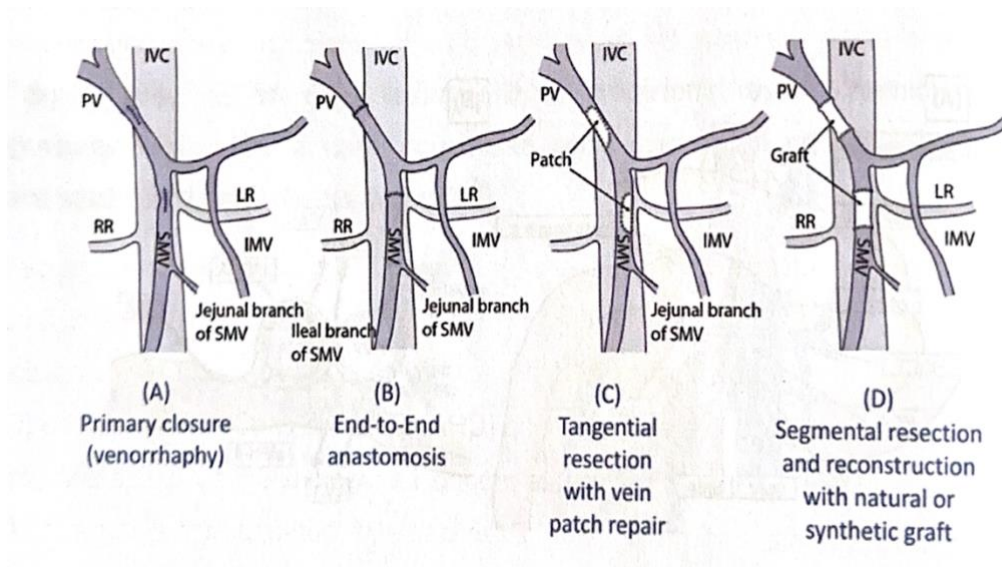


Figura 13. Diverse tecniche di resezione vascolare durante interventi per adenocarcinoma pancreatico IVC: Inferior vena cava; PV: Portal vein; SMV: Superior mesenteric vein; RR: Right renal vein; LR: Left renal vein; IMV: Inferior mesenteric vein.

Immagine tratta da Zaky AM et al.²⁵ Tumor-Vessel Relationships in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma at Multidetector CT: Different Classification Systems and Their Influence on Treatment Planning”.

Per escludere l'interessamento arterioso fin dalle prime fasi dell'intervento, negli ultimi anni è stata proposta la tecnica di dissezione “artery first” che schematizza sei differenti approcci chirurgici per il controllo dell'arteria mesenterica superiore (SMA) (figura n 14).

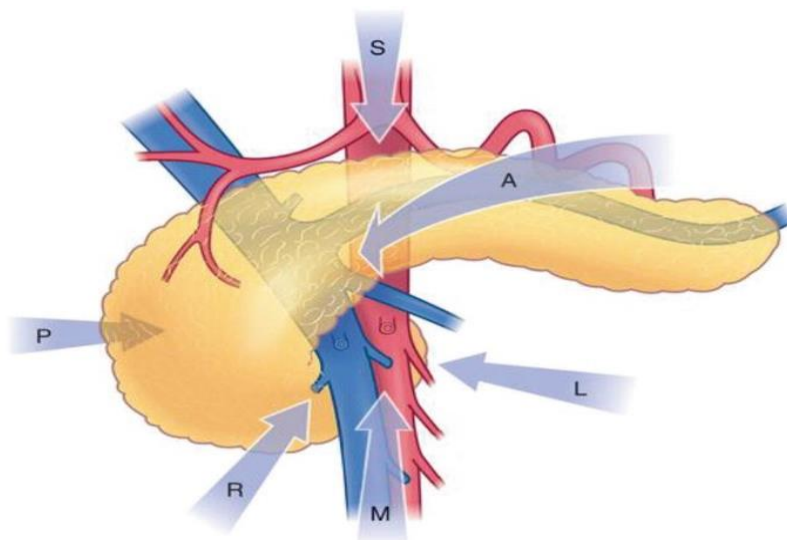


Figura 14: Diverse tecniche di approccio chirurgico all'arteria mesenterica superiore secondo la tecnica "Artery First". S: approccio superior; A: approccio anteriore; P:approccio posteriore; L: approccio posteriore sinistro; R: approccio destro-mediale al processo uncinato; M: Approccio mesenterico.

Immagine tratta da Sanjay P et al. 'Artery-first' approaches to pancreatoduodenectomy.²⁶

La dissezione dei tessuti peri-avventiziali lungo le strutture vascolari arteriose rappresenta un punto chiave nell'ottenimento di un margine radiale dello specimen adeguato. Alcuni autori suggeriscono un approccio aggressivo anche in caso di resezione e ricostruzione arteriosa della SMA, dell'arteria epatica comune (CHA) o resezione del tripode celiaco (CT) (intervento di Appleby modificato). Tuttavia, la prognosi a medio e lungo termine per questi pazienti rimane scadente. A fronte di morbilità e mortalità peri-operatorie notevolmente aumentate.^{27,28} Ad oggi, le resezioni vascolari arteriose per PDAC non sono lo standard di cura e dovrebbero essere prese in considerazione solo in casi altamente selezionati ed in centri ad altissimo volume.

Morbilità e mortalità post-operatorie

La DCP ha un tasso di mortalità a 90 giorni dall'intervento del 2,5% con un tasso di insorgenza di complicanze maggiori del 20%. Ciò è essenzialmente legato alle complicanze locali derivate dalla manipolazione/sezione/anastomosi pancreatiche. Tra queste troviamo: la fistola pancreatica 22,4%, il sanguinamento postoperatorio (13,4%), la fistola biliare o bilio-digestiva, gli ascessi e le raccolte addominali, ed

il ritardo di svuotamento gastrico (13,4%). Alle complicanze addominali si uniscono le complicanze sistemiche infettive o cardio-circolatorie, legate agli stati settici generali ^{29,30}.

1.2.4 Terapia neoadiuvante

I pazienti con PDAC hanno una prognosi sfavorevole a causa della chemio-resistenza intrinseca di questo tipo di tumore che dipende: (a) dalla presenza di un involucro fibrotico molto denso e scarsamente vascolarizzato che coinvolge l'area tumorale pancreatico, (b) dalla scarsa vascolarizzazione del pancreas, o (c) l'elevata espressione della glicoproteina P-170 legata alla membrana. Da un lato, questi fattori impediscono agli agenti chemioterapici sistemici di raggiungere le cellule tumorali in quantità sufficiente per essere efficaci e, dall'altro, il sistema enzimatico di efflusso del farmaco ATP-dipendente elimina rapidamente i farmaci chemioterapici dalle cellule tumorali, quindi le opzioni farmacologiche hanno un successo limitato nel PDAC ³¹.

Attualmente i protocolli chemioterapici di prima linea impiegati sono:

- FOLFIRINOX (Oxaliplatino, 5-FU, acido folinico ed irinotecano),
- gemcitabina in monoterapia o associata a nab-paclitaxel o cisplatino,
- PAX-G (cisplatino, nab-paclitaxel, capecitabina, gemcitabina),
- Olaparib (Parp-inibitore) utilizzato in presenza di mutazioni germinali BRCA1/2.

Sono stati pubblicati i primi risultati di un recente studio randomizzato (SWOG S1505) ³² che ha confrontato mFOLFIRINOX neoadiuvante rispetto a Gemcitabina/Nab-paclitaxel per il trattamento perioperatorio del PDAC resecabile, Questo studio ha mostrato risultati promettenti con un tasso del 33% di risposta patologica completa o quasi completa; tuttavia, ha evidenziato le sfide legate alla somministrazione di una terapia perioperatoria completa .

Nello stesso periodo di tempo, il ruolo preciso della RT è diventato sempre più controverso. Nella pratica odierna, poche istituzioni utilizzano abitualmente la RT e la maggior parte individua l'uso della RT adiuvante, neoadiuvante e definitiva in

Dopo la terapia neoadiuvante è raccomandata una ristadiazione al fine di valutare la risposta al trattamento, al fine di delineare la gestione ottimale del paziente ed eventualmente per pianificare una resezione chirurgica. La TC (multifasica) è il gold standard per il restaging, con VPP>90% e VPN tra 70-90%, ma devono essere valutati anche i livelli sierici di Ca19.9 (ad ittero risolto) ed il quadro clinico generale del paziente. Spesso la TC tende a sottostimare il down-staging per la presenza di edema e fibrosi conseguenti alla chemioterapia. La persistenza di tessuto intorno alle strutture vascolari non rappresenta una controindicazione all'esplorazione chirurgica. Inoltre, dovrebbe essere posta indicazione ad esplorazione chirurgica, previa discussione multidisciplinare, in presenza di stabilità di malattia e di decremento o stabilità del valore di CA 19-9, prendendo anche in considerazione il miglioramento delle condizioni cliniche del paziente. Si suggerisce pertanto l'esplorazione chirurgica in tutti i pazienti in cui non vi sia stata progressione di malattia.

I criteri RECIST sono quelli attualmente utilizzati per valutare la risposta del cancro alla terapia neoadiuvante. Una risposta completa (CR) è indicativa di scomparsa della lesione e di assenza di linfonodi patologici. Una risposta parziale (PR) corrisponde ad una diminuzione di almeno il 30% della somma dei diametri della lesione o ad una persistenza dei linfonodi patologici.³⁷ Una malattia progressiva (PD) corrisponde ad un aumento di almeno il 20% nella somma dei diametri della lesione o la comparsa di una o più nuove lesioni. Infine, una malattia stabile (SD) definisce una condizione non sufficiente per essere qualificata come PR o un aumento non sufficiente per essere qualificata come PD³⁸.

1.2.5 Terapia adiuvante

In tutti i pazienti dopo la chirurgia dovrebbe essere valutata l'indicazione a chemioterapia adiuvante della durata complessiva di 6 mesi scegliendo lo schema più appropriato in funzione delle caratteristiche cliniche (PS, età, comorbidità).

Per i pazienti con stadio Ia-III resecato in modo macroscopicamente radicale (R0-R1) e con Karnofsky di almeno 50 può essere considerata una chemioterapia di combinazione con gemcitabina e capecitabina³⁹.

In caso di neoplasia resecata R1 (< 1 mm dal margine di resezione) può essere valutato un trattamento radioterapico (frazionamento convenzionale con tecniche di radioterapia conformazionale in associazione a fluoropirimidina). La radioterapia/chemioradioterapia postoperatoria in caso di chirurgia R0 è proponibile solo nell'ambito di trials clinici ^{40,41}.

Attualmente mFOLFIRINOX è considerato il miglior trattamento sistemico in ambito adiuvante in casi di pazienti selezionati e idonei. D'altro canto, la monochemioterapia a base di gemcitabina o il regime GEMCAP potrebbero rappresentare un'opzione negli anziani e nei pazienti con ECOG PS 2 ⁴².

Recenti linee guida terapeutiche per la gestione del PDAC avanzato ora raccomandano di testare i deficit di riparazione del mismatch nonostante la sua bassa prevalenza, a causa del potenziale di remissione prolungata della malattia, e raccomandano pembrolizumab come trattamento di seconda linea nei pazienti che risultano positivi al deficit di MMR.

Nel frattempo, lo studio di fase III POLO ha mostrato l'efficacia di Olaparib, un inibitore di PARP, come terapia di mantenimento in pazienti che avevano una mutazione germinale BRCA1/2 (Di conseguenza, olaparib è attualmente sottoposto a revisione da parte della FDA come terapia di mantenimento in questo sottogruppo di pazienti. ^{43,44}

1.2.6 Seconda linea di trattamento

In pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo una prima linea di trattamento sistemico e con PS conservato, un trattamento chemioterapico di seconda linea può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.

In pazienti pretrattati con Gemcitabina e con PS conservato, un trattamento di seconda linea con Oxaliplatino/5-FU o Irinotecano/FP può essere preso in considerazione. ^{45, 46, 47}

1.2.7 Trattamento nella malattia metastatica

Per malattia metastatica si definisce un tumore al IV stadio non resecabile. L'obiettivo del trattamento nella malattia metastatica è il controllo dei sintomi, il ritardo della progressione e il miglioramento di durata e qualità della vita del paziente. In assenza di controindicazioni se il paziente ha un PS 0 - 1, il trattamento di scelta è una terapia di combinazione con schema Folfirinox, Gemcitabina-Nabpaclitaxel o PAXG; in caso contrario, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio, può essere proposta una monoterapia.⁴⁸

Il trattamento con l'utilizzo di Olaparib è indicato in pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico e concomitante presenza di mutazione germinale BRCA 1-2 in assenza di progressione dopo almeno 4 mesi di prima linea di chemioterapia con platino.^{49,50}

1.2.8 Trattamento delle complicanze e cure palliative

- Gestione dell'ittero nella malattia resecabile: il trattamento dell'ittero deve sempre seguire la fase diagnostica con definizione dello stato di resecabilità dopo valutazione collegiale. L'indicazione al drenaggio biliare preoperatorio in pazienti con tumore del pancreas non è di routine; è infatti dimostrato che il posizionamento di stent biliare preoperatorio, di per sé, aumenti il tasso di complicanze chirurgiche nei pazienti resecati. Il drenaggio va riservato in caso di colangite, ittero severo (bil tot > 15 mg/dl), condizioni cliniche compromesse, necessità di ritardare la chirurgia resettiva. L'approccio al drenaggio deve essere effettuato in prima battuta per via endoscopica. In caso di impossibilità al completamento di tale procedura, è indicato l'approccio radiologico interventistico mediante (PTC). In centri di III livello, il drenaggio per via ecoendoscopica può invece essere una valida alternativa al drenaggio percutaneo⁴³;
- Per la gestione dell'ittero nella malattia avanzata, la palliazione non chirurgica mediante posizionamento di stent biliare per via endoscopica è la procedura di scelta.
- Il trattamento palliativo delle stenosi maligne gastroduodenali necessita una discussione multidisciplinare per valutare la migliore strategia terapeutica che tenga conto del PS del paziente, dell'aspettativa di vita, della disponibilità di opzioni terapeutiche attive, dei rischi chirurgici e delle preferenze del paziente.

In questo scenario, l'endoscopia terapeutica può offrire approcci minimamente invasivi efficaci ⁴³.

Il controllo del dolore nei pazienti affetti da carcinoma pancreatico è un obiettivo prioritario e deve essere perseguito attraverso:

- Terapia farmacologica analgesica per via sistemica o spinale
- Chemioterapia sistemica e radioterapia
- Neurolisi del Plesso celiaco.

Anche l'occorrenza ripetuta di eventi acuti che richiedano l'accesso alle strutture di emergenza e/o il ricovero ospedaliero costituiscono indicatori importanti della necessità di presa in carico di cure palliative.

Nelle fasi più avanzate della malattia, qualora non vi sia più indicazione a trattamenti attivi, si raccomanda l'attivazione di una assistenza continuativa di Cure Palliative a domicilio o in struttura Residenziale dedicata. ⁴³

OBIETTIVO DELLO STUDIO

In questo studio abbiamo valutato la nostra esperienza di una serie di pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico borderline resectable (BR) o localmente avanzato (LAC) sottoposti a trattamento neoadiuvante e successiva rivalutazione chirurgica.

Si è valutato l'impatto della terapia in termini di conversione a resecabilità, la risposta al trattamento e l'*outcome* oncologico in termini di sopravvivenza complessiva e sopravvivenza libera da malattia.

Si è valutato l'*outcome* chirurgico in termini di, complicanze e mortalità post-operatorie nel sottogruppo dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica.

Tra gli obiettivi secondari, ci siamo prefissati di valutare l'accuratezza diagnostica degli strumenti di stadiazione e i potenziali fattori di rischio implicati nella mortalità legata al cancro.

MATERIALI E METODI

Abbiamo analizzato in maniera retrospettiva i dati di pazienti sottoposti precedentemente a terapia neoadiuvante con intento di procedere ad una successiva resezione chirurgica con intento curativo per i tumori definiti BR e LAC ricoverati dapprima presso l'Unità di Clinica Chirurgica 3 tra Gennaio 2013 fino a Dicembre 2022 e successivamente presso la Clinica Chirurgica 2 ad indirizzo epatobiliopancreatico e dei trapianti di fegato da Gennaio 2023 fino a Dicembre 2023 dell'Azienda Ospedaliera Università di Padova.

I dati demografici dei pazienti, i dati clinici e chirurgici, i dati post-operatori e gli esiti a lungo termine sono stati registrati in maniera prospettica in un apposito Database.

I pazienti sottoposti a chirurgia resettiva ma senza aver effettuato preventivamente un trattamento neoadiuvante sono stati esclusi dallo studio. I pazienti sottoposti a trattamento neoadiuvante ma che non sono risultati idonei alla resezione, quindi pazienti che sono stati solamente esplorati o pazienti che hanno presentato una progressione di malattia nonostante il trattamento, sono stati ugualmente inclusi nello studio.

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Sono stati valutati i dati riguardanti l'eventuale reseccabilità in pazienti PDAC BR e LAC e sottoposti a trattamento neoadiuvante.

Sono stati studiati e confrontati i dati preoperatori e postoperatori tra i pazienti trattati con terapia neoadiuvante e successivamente resecati, oppure solo esplorati o con progressione di malattia o non candidabili a chemioterapia.

Le differenze in termini di sopravvivenza globale (OS) e di sopravvivenza libera da malattia (DFS) sono state valutate sia per l'intera popolazione di studio che nei vari sottogruppi (resecati e non).

Sono state quindi eseguite analisi multivariate e univariate al fine di identificare i potenziali fattori di rischio per la mortalità legata al cancro nella popolazione studiata.

Tutte le procedure sono state eseguite in accordo con le linee guida etiche e di ricerca. Tutti i pazienti hanno fornito il proprio consenso scritto alla raccolta e alla conservazione dei dati personali per scopi di ricerca.

3.2 DATI DELLO STUDIO

3.2.1. Stadiazione clinica e trattamento preoperatorio

Le metodiche di stadiazione clinica utilizzate prevedono l'uso della colangiopancreatografia endoscopica retrograda, della tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto delle regioni toracica e addominale.

La valutazione è stata completata mediante l'uso della risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto che permette lo studio dell'estensione locale, del coinvolgimento vascolare e linfonodale della neoplasia; tuttavia rispetto alla TC ha una sensibilità maggiore nel riconoscimento delle metastasi epatiche, garantendo una stadiazione TMN più attendibile.

Si è inoltre utilizzato come esame diagnostico la tomografia ad emissione di positroni (PET) in caso di presenza di micro-lesioni sospette metastatiche.

Tutti i casi sono stati discussi singolarmente alle riunioni multidisciplinari oncologiche della nostra unità operativa. Il trattamento preoperatorio variava a seconda dei regimi terapeutici disponibili al momento della diagnosi e a seconda delle preferenze del medico curante.

3.2.2 Trattamento neoadiuvante

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti preventivamente ad una valutazione di tipo multidisciplinare, in seguito la terapia neoadiuvante è stata valutata singolarmente per ogni singolo paziente. I trattamenti preoperatori sono stati indicati in base alla stadiazione clinica, alla localizzazione della neoplasia, al tipo istologico, al *performance status* del paziente e alla presenza eventuale di comorbidità.

Dopo la terapia neoadiuvante, è stata eseguita una TC con mezzo di contrasto oppure una RM con mezzo di contrasto per valutare la risposta al trattamento.

Per la ristadiazione è stata utilizzata la classificazione ycTNM del sistema di stadiazione AJCC (8^a edizione). La risposta alla terapia neoadiuvante è stata descritta utilizzando i criteri: ³⁸

- Risposta completa (CR): scomparsa della lesione e assenza di linfonodi patologici;
- Risposta parziale (PR): diminuzione di almeno il 30% nella somma dei diametri della lesione o persistenza di linfonodi patologici;
- Malattia progressiva (PD): aumento di almeno il 20% nella somma dei diametri della lesione o comparsa di una o più nuove lesioni;
- Malattia stabile (SD): contrazione non sufficiente a qualificare la PR o aumento non sufficiente a qualificare la PD.

Sia la risposta alla terapia neoadiuvante, sia l'indicazione chirurgica sono state oggetto di rivalutazione da parte del nostro team multidisciplinare.

3.2.3 Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico è consistito in un approccio laparotomico, laparoscopico o, negli ultimi anni, con l'introduzione di una chirurgia di robotica mininvasiva.

La classica duodenocefalopancreasectomia (DCP) con conservazione del piloro è stato l'intervento di scelta per il cancro della testa, la pancreasectomia totale nel caso in cui ci fossero state complicanze con il primario intervento di DCP e quindi si optava per la resezione completa del pancreas o in caso di elevato rischio di fistola pancreatica ed infine si sono effettuate anche pancreasectomia distali, in alcuni casi unitamente alla splenectomia.

In concomitanza di questi interventi, veniva svolta anche un'adeguata linfadenectomia regionale standard.

È sempre eseguita l'analisi patologica intra-operatoria della trancia di resezione biliare e della trancia di resezione pancreatico, per verificare che non siano coinvolte da malattia.

3.2.4. Recupero e valutazione dei dati dei pazienti

I dati demografici dei pazienti, i dati clinici e quelli relativi alle caratteristiche del tumore, sono stati raccolti con un metodo prospettico. Le condizioni preoperatorie complessive dei pazienti sono state valutate utilizzando il *Charlson Comorbidity Index*⁴¹ ed il *Karnofsky performance status* (KSF), mentre il rischio intraoperatorio è stato valutato utilizzando la classificazione dell'American Society of Anesthesiology (ASA).⁵¹

Infine, le complicanze post-operatorie a 90 giorni sono state stadiate secondo la classificazione *Clavien Dindo*.⁵²

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are drugs such as antiemetics, analgesics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for Grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic, or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complications (including CNS complications) ^a requiring IC/IUC management
Grade IVa	Single-organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffer from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication

Note: ^aBrain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoid bleeding, but excluding transient ischemic attacks.

Abbreviations: CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

Figura 16. Classificazione Clavien-Dindo ⁵²

3.2.5 Follow up

I controlli clinici del paziente sottoposto a trattamento curativo per il tumore del pancreas hanno l'obiettivo di diagnosticare eventuali recidive di malattia e la presenza di possibili effetti indesiderati anche tardivi.

Il follow up dovrebbe includere inoltre l'educazione del paziente al riconoscimento dei sintomi di rilevanza oncologica. Il follow up deve essere comprensivo di esame clinico, dosaggio di CEA e CA19.9, TC torace e addome.

3.3 ANALISI STATISTICHE

3.3.1 Metodologia statistica

I dati variabili continui sono stati espressi come mediana e range o come media e deviazione standard ove specificato, mentre le variabili discrete o nominali come valore assoluto o frequenza relativa. I test chi-quadro, t di Student e Mann-Whitney sono stati utilizzati per comparare differenze statisticamente significative tra diversi gruppi di variabili continue; mentre per le variabili discrete e nominali sono stati utilizzati il test chi-quadrato di Pearson o il test esatto di Fisher come appropriato. Valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi. I numeri continui sono stati approssimati alla seconda posizione decimale.

Le variabili sono mostrate come medie \pm deviazioni standard (S.D) o come mediane e minimomassimo o range interquartili, in accordo alla loro distribuzione.

La sopravvivenza complessiva (OS) è stata definita come l'intervallo di tempo dalla diagnosi all'exitus per qualsiasi causa. L' OS è stata analizzata utilizzando il metodo non parametrico di Kaplan-Meier. Differenze statisticamente significative tra curve di sopravvivenza in sottogruppi di pazienti sono state evidenziate tramite la funzione di Log-rank Test (Mantel – Cox), Breslow (generalizzato Wilcoxon) e Tarone.Ware.

L'intervallo libero di recidiva (DFS) è stato definito come l'intervallo di tempo dall'intervento alla diagnosi radiologica di recidiva di tumorale. Il DSF è stato analizzato utilizzando il metodo non parametrico di Kaplan-Meier.

I fattori di rischio del campione analizzato ed il loro impatto sulla sopravvivenza sono stati studiati tramite regressione multivariata secondo Cox.

L'analisi statistica è stata condotta con l'utilizzo del software SPSS (IBM Corp. Released 2024 IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 Armonk, NY: IBM Corp).

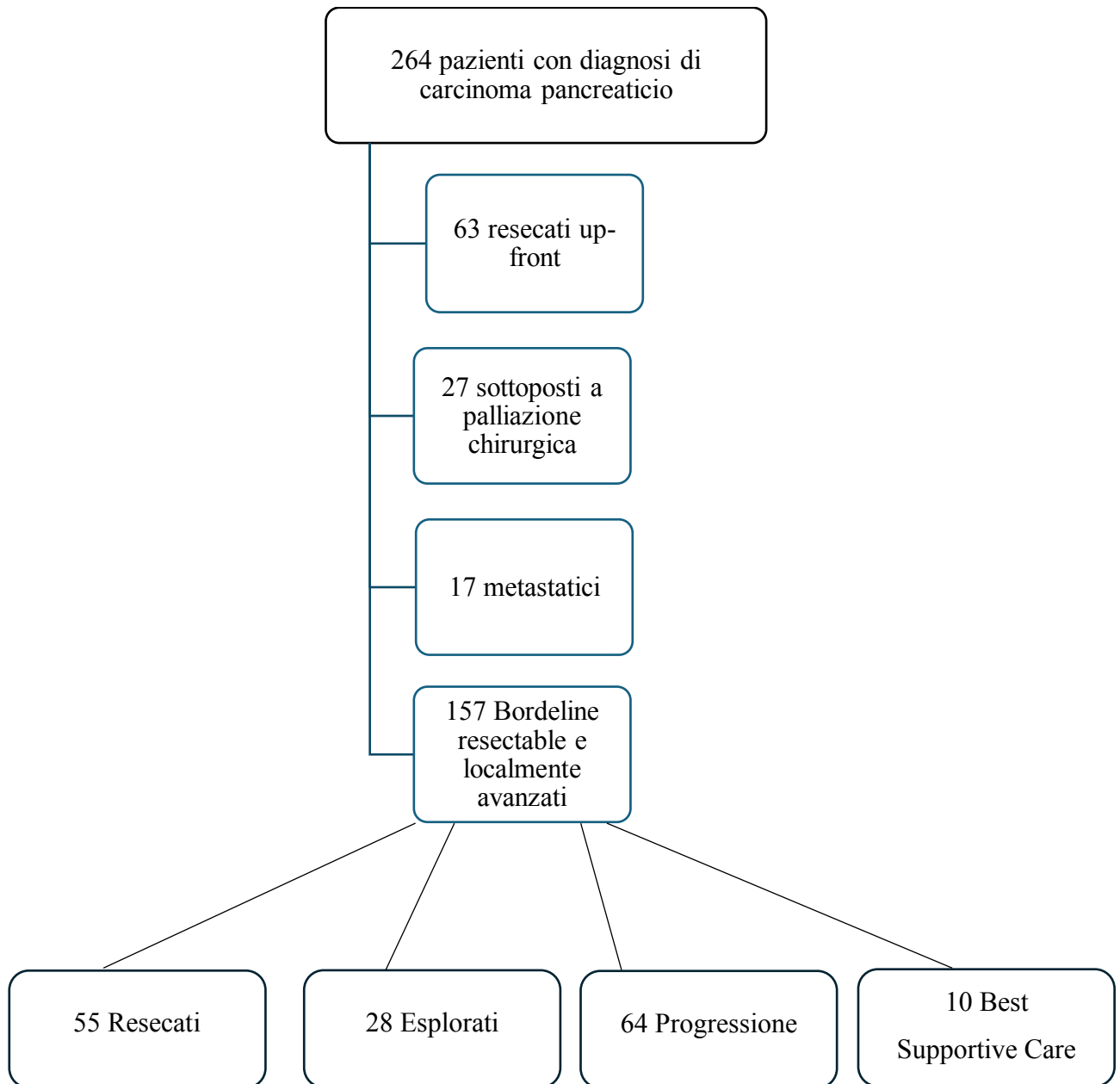
RISULTATI

4.1 ANALISI DELLO STUDIO DI COORTE

4.1.1 Selezione dei pazienti

Da gennaio 2013 a dicembre 2023, sono stati analizzati dati relativi a 264 pazienti con diagnosi di adenocarcinoma pancreatico afferenti all'Unità di Clinica Chirurgica 3 tra Gennaio 2013 fino a Dicembre 2022 e successivamente presso la Clinica Chirurgica 2 ad indirizzo Epato Bilio Pancreatico e dei Trapianti di Fegato da Gennaio 2023 fino a Dicembre 2023 dell'Azienda Ospedaliera Università di Padova.

All'interno della coorte di studio, dopo discussione multidisciplinare, 157 (59,5%) pazienti con diagnosi istologica di adenocarcinoma pancreatico "borderline resectable" o "localmente avanzato" sono stati sottoposti a trattamento neoadiuvante.



4.1.2 Caratteristiche cliniche e demografiche

La coorte è costituita da 70 (44,6%) femmine e 87 (55,4%) maschi con un'età media di 71,67 anni (49,38 - 93,20). In relazione alla somministrazione ed al risultato ottenuto dopo chemio-radioterapia, i pazienti sono stati suddivisi in 4 differenti sottogruppi:

- Resecati (RES): 55 (35,0%) pazienti in risposta radiologica e biochimica alla chemioradioterapia, sottoposti ad intervento resettivo;
- Esplorati (ESP): 28 (17,8%) pazienti con buona risposta alla chemioterapia, sottoposti ad esplorazione chirurgica ma non resecati per riscontro di metastasi o coinvolgimento vascolare non suscettibile di ricostruzione;
- Progressione (PRO): 64 (40,8%) pazienti in progressione, con assente risposta alla chemioterapia, non candidati ad intervento chirurgico esplorativo;
- Best Supportive Care (BSC): 10 (6,4%) pazienti non candidabili a trattamenti attivi per scarse condizioni cliniche generali.

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti appartenenti ai quattro gruppi di studio sono riassunte nella *tabella I e II*.

Tabella I. Caratteristiche demografiche del gruppo di studio					
Variabile	RES (N=55)	ESP (N=28)	PRO (N=64)	BSC (N=10)	Campione complessivo
Età (anni) (range)	69,48 (49,38-86,13)	72 (51,18-88,74)	73,09 (53,08- 89,39)	77,68 (54,15- 93,20)	71,67 (49,38-93,20)
Sesso M /F (%)	27 (49,1) / 28	15 (53,4) / 13	40 (62,5) / 24	5 (50) / 5	87 (55,4) / 70
PS <2 (%) / >_ 2	51 (92,7) / 4	16 (57,1) / 12	35 (54,7) / 29	9 (90) / 1	111 (70,7) / 49
Comorbidità n (%)	32 (58,2)	15 (51,7)	56 (87,5)	7 (70)	110 (69,6)
Diabete	11 (20)	10 (34,5)	22 (34,4)	4 (40)	
Cardiopatìa	12 (21,8)	10 (34,5)	29 (45,3)	6 (60)	
Pneumopatìa	4 (7,3)	1 (3,4)	1 (1,6)	0	
Nefropatìa	3 (5,5)	1 (3,4)	1 (1,6)	0	

Tabella I: Caratteristiche demografiche; BSC: Best Supportive Care, Performance status ECOG Eastern Cooperative Oncology Group¹⁹.

Le differenti caratteristiche tumorali in relazione al gruppo di appartenenza sono riportate in *tabella II*.

Tabella II. Caratteristiche cliniche e tumorali nei gruppi di studio			
Variabile	RES (n=55)	ESP (n=28)	PRO (n=64)
Stadio clinico_<2 (%) / >2	20 (36,4) / 35	12 (42,9) / 16	20 (30,3) / 46
BR / LAC (%)	36 (65,5) / 19	17 (60,7) / 11	31 (48,4) / 33
Coinvolgimento vascolare			
Venoso n (%)	25 (45,5)	10 (35,7)	23 (35,9)
Arterioso n (%)	13 (23,6)	5 (17,9)	18 (42,2)
Misto n (%)	6 (10,9)	4 (14,3)	15 (23,4)
Stent biliare n (%)	7 (12,7)	13 (46,4)	30 (48,4)
CA 19,9 basale KU/L (Range)	712,12 (15,4 – 4631)	3063,5 (2– 9270)	4443,86 (2– 20872)
CEA basale ng/mL (Range)	6,2 (0,8 – 31)	12,4 (0,8 – 31)	53,65 (1,3 – 1323)
Classificazione istologica			
Duttale	29 (52,7)	8 (27,5)	20 (31,3)
Acinare	0	0	5 (7,8)
Mista	1 (1,8)	0	2 (3,1)
Sede			
Testa	33 (60)	16 (57,1)	32 (50)
Istmo	2 (3,6)	3 (10,7)	4 (6,3)

Corpo coda	12 (21,8) 8 (14,5)	7 (25) 2 (7,1)	9 (14,1) 15 (23,4)
Dimensioni tumore (mm) (Range)	34,79 (10 – 70)	35,23 (18 – 65)	34,22 (15 – 60)
Dimensioni tumore (mm)	34,79 (10 – 70)	35,23 (18 – 65)	34,22 (15 – 60)
Status linfonodale N- (%) / N+	33 (60) / 22	13 (46,4) / 15	31 (48,4) ¹
Invasione perineurale	34 (61,8)	22 (78,6)	18 (28,1) ¹
Invasione linfovaskolare	42 (76,4)	25 (89,3)	22 (34,4) ¹
Grading G1 – 2 (%) / G3	37 (67,7) / 18	3 (60) / 20	7 (10,9) / 24 ¹

Tabella II: Caratteristiche cliniche e tumorali nei gruppi di studio.

Note: le variabili continue sono espresse come mediana (IQR); le variabili binarie sono espresse in frequenza assoluta (%).

¹ dati raccolti per 31 pazienti

RES: resecati; PRO: progressione; ESP: esplorati; AJCC: American Joint Committee on Cancer; BR: borderline resectable; LAC: localmente avanzato; CA: antigene carboidratico; CEA: antigene carcinoembrionario.

Fra i pazienti sottoposti a chemioterapia, in relazione allo stato di resecabilità definito dalle immagini radiologiche, 84 (53,5%) sono stati classificati come BR e 73 (47,7%) sono stato definiti come LAC secondo i suddetti criteri NCCN.

Nel 31,8% dei casi é stato necessario posizionare uno stent biliare prima di intraprendere le cure oncologiche per la presenza di ittero alla diagnosi.

4.1.3 Regimi di trattamento neoadiuvante

I regimi di CT maggiormente utilizzati a scopo neoadiuvante sono risultati essere Gemcitabina ed Abraxane (GEMPAC) e Folfirinox (FFN). Inoltre, alcuni pazienti sono stati trattati con altri schemi chemioterapici tra cui:

- Gemcitabina in monoterapia per i pazienti con Performance Status fragile,
- PAXG (Cisplatino, nab-paclitaxel, capecitabina e gemcitabina),
- Associazione di CT/RT con frazionamento 50,5 Gy,
- Ibrutinib nel contesto di uno studio clinico randomizzato.

L'analisi specifica dei regimi di trattamento neoadiuvante in relazione alla conversione di resecabilità sono riassunti nella *tabella III*.

Tabella III. Regimi di trattamento neoadiuvante			
Variabile	RES (N=55)	ESP (N=28)	PRO (N=64)
FFN (%)	21 (38,2)	8 (28,6)	28 (43,8)
GEMPAC (%)	21 (38,2)	14 (50)	24 (37,5)
PAX-G (%)	4 (7,3)	2 (7,1)	3 (4,7)
Altra (%)	9 (16,4)	3 (10,7)	9 (14,1)
CTRTR (%)	0	1 (3,6)	0
TOSSICITÀ G3-4 N (%)	3 (5,5)	8 (28,8)	10 (15,6)
CA 19,9 post CT KU/L	498,31 (<2 – 2625)	513, (<2 – 2549)	1243,49 (<2 - 11600)
CEA post CT ng/mL	5,87 (1,1 – 66,1)	11,52 (0,8 – 93,6)	147,79 (3,1 – 1840)
TRATTAMENTO ADIUVANTE	12 (21,8)		
CRITERI RECIST			
PD	0	6 (21,4)	46 (71,9)
SD	31 (56,4)	16 (57,1)	18 (28,1)
PR	22 (40)	6 (21,4)	0
CR	2 (3,6)	0	0

Tabella III: Regimi di trattamento neoadiuvante.

RES: resecati; PRO: progressione; ESP: esplorati; FFN: Folfirinox, GEMPAC: Gemcitabina-paclitaxel; PAXG: (cisplatino, nab-paclitaxel, capecitabina, gemcitabina); CA: antigene carboidratico; CEA: antigene carcinoembrionario, PD: Progressive disease, SD: Stable disease; PR: Partial response; CR: Complete response.

Il trattamento con FFN è stato eseguito nel 38,78% dei casi complessivi, (38,2% nel gruppo dei RES vs 28,6% nel gruppo ESP e 43,8% nel gruppo PRO).

Il trattamento GEMPAC è stato eseguito nel 40,1% dei casi complessivi, (38,2% nel gruppo dei RES vs 50% nel gruppo ESP e 37,5% nel gruppo PRO).

Sono state eseguite anche altre linee di trattamento (gemcitabina in monoterapia ed oxaliplatino) nel 14,3% del campione complessivo.

Infine il trattamento con PAX-G è stato eseguito nel 6,1% del campione complessivo (7,3% nel gruppo RES, 7,1% nel gruppo ESP e 4,7% nel gruppo PRO).

In una quota di pazienti, il 28,0%, sono stati sottoposti a trattamenti di seconda linea, prevalentemente (70,5%) nel gruppo dei PRO.

Sono state eseguite linee con FFN e GEMPAC.

Nel 25,5% dei pazienti del gruppo ESP e PRO è stata effettuata anche una terza linea.

Nei pazienti RES, è stato svolto un trattamento adiuvante nel 21,8% dei casi.

Reazione avverse di grado moderato e severo (soprattutto di natura ematologica con neutropenia e gastrointestinale con diarrea) associate alla necessità di ospedalizzazione, sono state segnalate in 21 pazienti (14,3%) e hanno richiesto la riduzione della dose o la sospensione del farmaco chemioterapico.

La risposta radiologica (regressione o stabilità tumorale) e biochimica (riduzione del CA 19.9) dopo somministrazione della terapia neo-adiuvante è stata riscontrata in 95 pazienti (64,6%) i quali sono stati candidati ad esplorazione chirurgica. Fra questi, è stato possibile eseguire la resezione in 55 pazienti (57,9%), ovvero nel 35,0% di tutti i pazienti sottoposti a terapia oncologica neoadiuvante.

4.1.4 Outcome chirurgico

I risultati postoperatori del gruppo dei pazienti resecati ed esplorati sono riassunti nella *tabella IV*.

Tabella IV. Analisi dei risultati			
Variabile	RES (N=55)	ESP (N=28)	PRO (N=64)
Tipi di intervento			
DCP	43 (78,2)		
Splenopancreasectomia distale	9 (16,4)		
Pancreasectomia totale	3 (5,5)		
Derivazione biliodigestiva o gastroenterica		8 (28,6)	0
Biopsia intraoperatoria		14 (50)	
Resezioni vascolari venose			
Tangenziale			
T-T	8 (14,5)	0	0
Graft eterologo	13 (23,6)		
Resezioni vascolari arteriose			
T-T	2 (3,6)		
Radicalità chirurgica			
R0	30 (54,5)	0	0
R1	25 (45,5)		
R2	0		
Intervento in laparoscopia (%)	4 (7,3)	3 (10,7)	

Tabella IV. Risultati dell'analisi Outcome chirurgico;

Una resezione chirurgica radicale (R0) è stata ottenuta nel 54,5 % dei casi del gruppo RES, mentre il 45,5 % presentava segni di malattia microscopica dopo resezione (margini close < 1 mm).

Nei pazienti sottoposti ad intervento resettivo, sono state eseguite 43 DCP (78,2%); 9 (16,4%) splenopancreasectomie distali e 3 (5,5%) pancreasectomie totali.

In 23 (41,8%) casi è stato necessario eseguire una ricostruzione venosa, mentre in 2 (3,6%) casi è stata eseguita una ricostruzione arteriosa.

In 8 casi (14,5%) è stato necessario eseguire una resezione venosa tangenziale della VMS, in 11 casi (20%) è stato necessario eseguire una ricostruzione con anastomosi diretta della VP, in 2 (3,6%) si è effettuata una ricostruzione con graft eterologo.

Sono state eseguite anche 2 (3,6%) resezioni arteriose con ricostruzione diretta T-T della CHA all'emergenza della GDA. Queste ultime due resezioni sono state associate a 2 (3,6%) resezioni venose con ricostruzione diretta T-T della VP.

Nel gruppo ESP sono state eseguiti 8 (28,6%) interventi di derivazione biliodigestive e gastroenterica per coinvolgimento vascolare non passibile di ricostruzione e 14 (50%) biopsie intraoperatorie per riscontro intraoperatorio di metastasi.

Gli interventi sono stati eseguiti prevalentemente in regime laparotomico, mentre 4 casi (7,3%) nel gruppo RES e 3 (10,7%) nel gruppo ESP sono stati eseguiti in modalità laparoscopica.

4.1.5 Complicanze postoperatorie

Tabella V. Complicanze post-operatorie	
Variabile	RES (N=55)
Complicanze Postoperatorie generiche (IVU; pneumonia; ISC (%)	17 (30,9)
Fistola pancreatica grado B/C (%)	9 (16,4)
Fistola biliare (%)	0
DGE (%)	3 (5,5)
Sanguinamento (%)	9 (16,4)
Emoperitoneo	4 (7,7)
Gastrico	1 (1,8)
Altro	4 (7,7)
Fistola chilosa (%)	0
Clavien Dindo	
< 3	11 (20)
>=3	6 (10,9)
Reintervento per complicanze	6 (10,9)
Mortalità postoperatoria a 90 giorni	3 (5,5)
Recidive (%)	37(67,3)
Epatica	13 (23,6)
Peritoneale	6 (10,9)
Locale	9 (16,4)
Altra	9 (16,4)

Tabella V. Complicanze postoperatorie

DGE: ritardo svuotamento gastrico

La morbilità complessiva post-operatoria si é osservata in 17 pazienti (30,9%).

La maggior parte delle complicanze rientrava nel grado 2 della classificazione Clavien-Dindo (11/17 [64,7%], seguito dal 3A (6/17 [35,3%]).

Tra le complicanze più lievi si sono riscontrati casi di versamenti e raccolte addominali, infezioni delle vie urinarie (IVU), polmoniti e infezioni del sito chirurgico.

Dei 7 pazienti con grado 3 A, 3 sono stati sottoposti a intervento per complicanze emorragiche, mentre gli altri 2 sono stati sottoposti a reintervento per complicanze fistolari.

9 pazienti (16,4%) hanno sviluppato una fistola pancreatica, 6 di questi di grado B che ha richiesto la permanenza prolungata di drenaggio sulla fistola, mentre 3 di grado C trattati con un intervento chirurgico di totalizzazione pancreatica.

Casi di fistola biliare non si sono verificati e nemmeno casi di fistole chilose.

Si sono verificati 9 episodi di sanguinamento post operatorio (16,4%), tre dei quali hanno necessitato di relaparotomia emergente.

Sono, anche, state riportate 3 (5,5%) sindromi da ritardato svuotamento gastrico trattati conservativamente.

La mortalità postoperatoria complessiva a 90 giorni dal trattamento chirurgico è stata del 5,5%.

Infine 12 pazienti (21,8%) sono stati sottoposti a trattamento chemioterapico adiuvante post-chirurgico.

Successivamente all'intervento si sono verificati 37 (67,3 %) episodi di recidiva di malattia. 13 (23,3 %) di questi con recidiva epatica, 6 (10,9%) con recidiva

peritoneale, 9 (16,4 %) con recidiva locale e 9 (16,4%) con recidiva cerebrale, polmonare, mediastinica e su moncone pancreatico.

4.1.6 Analisi della sopravvivenza

Nel corso del follow-up, dei pazienti sottoposti a resezione pancreaticca 37 (67,3 %) episodi di recidiva di malattia. 13 (23,3 %) di questi con recidiva epatica, 6 (10,9%) con recidiva peritoneale, 9 (16,4 %) con recidiva locale e 9 (16,4%) con recidiva cerebrale, polmonare, mediastinica e su moncone pancreatico.

Il paziente con recidiva sul moncone pancreatico è stato sottoposto a pancreasectomia totale di completamento ed è attualmente vivente e libero da malattia a 2 anni dal reintervento.

La mediana di sopravvivenza libera da malattia è risultata di 14,6 mesi (intervallo 6,6 – 26,5 mesi) (Fig 17).

Non vi è stata una differenza significativa del DFS in relazione ai differenti regimi chemioterapici, anche se abbiamo registrato una tendenza ad una migliore sopravvivenza libera da malattia nel gruppo dei pazienti sottoposti a FOLFIRINOX.

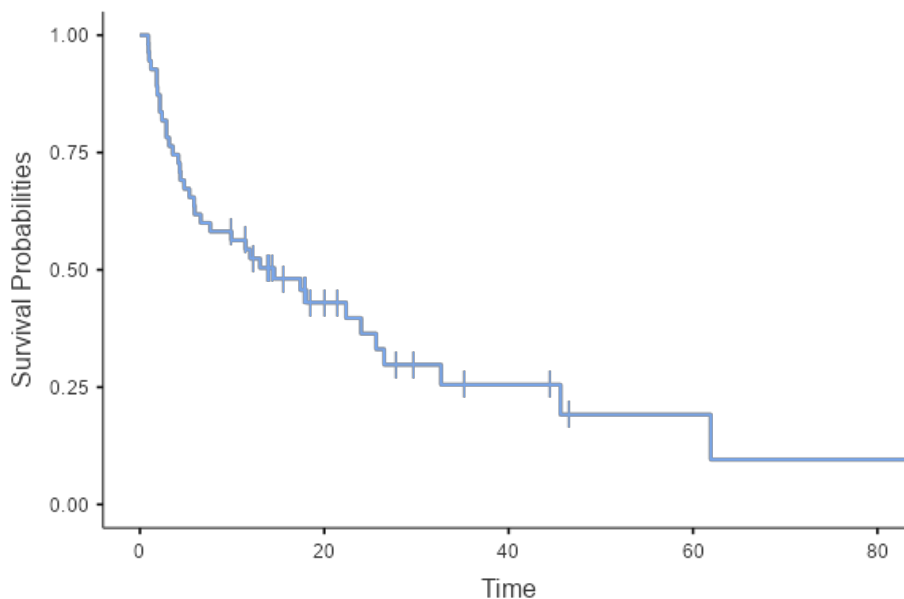


Figura 17. Sopravvivenza complessiva del campione stimata con il metodo Kaplan Maier.

L'Overall survival relativa ai differenti gruppi é risultata del $3,95 \pm 0,95$ mesi per i pazienti sottoposti a cure palliative (BSC); di $18,57 \pm 4,17$ mesi per i pazienti andati in progressione (PRO); di $19,60 \pm 2,93$ mesi per il gruppo degli esplorati ma non resecati (ESP) e $40,67 \pm 12,47$ mesi nel gruppo dei resecati (RES). (Fig.18).

Quindi la mediana di sopravvivenza globale nei pazienti sottoposti a resezione pancreatica presenta una differenza statisticamente significativa rispetto agli altri gruppi di pazienti ($p < 0,001$).

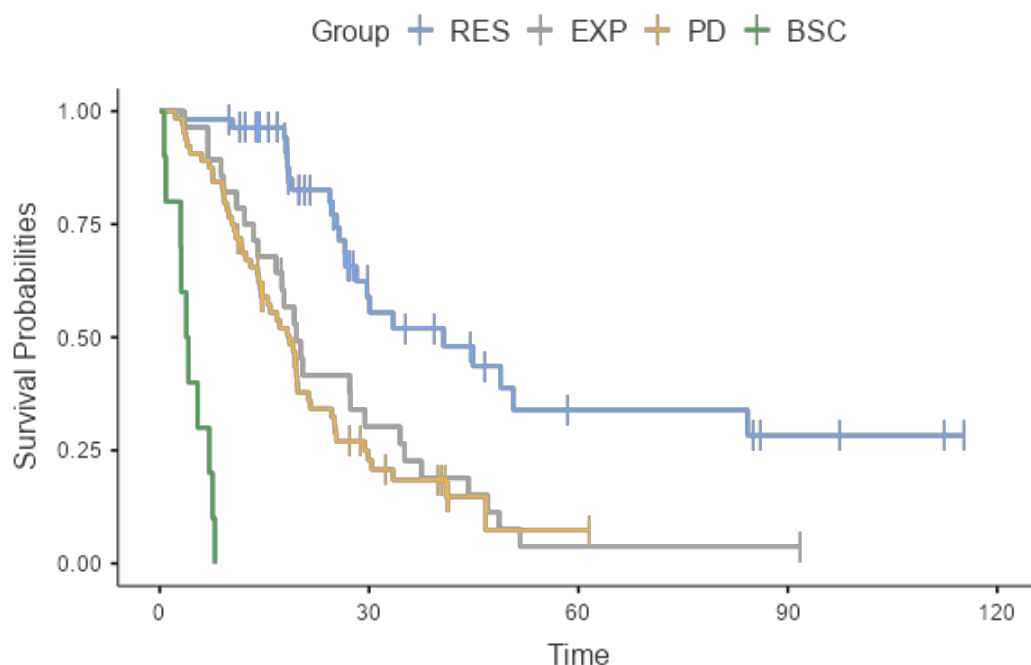


Figura 18. Sopravvivenza del campione dei singoli gruppi suddivisi per risposta alla terapia neoadiuvante stimata con il metodo Kaplan-Maier.

Pairwise Comparisons

		Test	v	SE	z	p
RES	EXP	Log-rank	11.77	3.165	3.719	< .001
RES	PD	Log-rank	19.66	4.120	4.772	< .001
RES	BSC	Log-rank	9.01	0.941	9.576	< .001
EXP	PD	Log-rank	2.78	4.134	0.674	0.501
EXP	BSC	Log-rank	8.01	1.274	6.284	< .001
PD	BSC	Log-rank	8.52	1.158	7.360	< .001

Tabella VI. Significatività statistica della curva di sopravvivenza per gruppo di appartenenza. P-value statisticamente significativi ($p\text{-value} < 0,005$). RES: resecati; PRO: progressione; ESP: esplorati; BSC: Best Supportive Care.

4.1.7 Fattori di rischio per mortalità cancro-correlata

All'analisi univariata, la tossicità del trattamento neoadiuvante ($p < 0,001$) e i linfonodi positivi ($p < 0,02$) sono significativamente correlati ad una prognosi sfavorevole.

L'analisi multivariata conferma che la tossicità del trattamento e lo stato linfonodale sono fattori prognostici indipendenti. (Tab VII).

Non abbiamo riscontrato una differenza significativa nella sopravvivenza dei pazienti con resezione R0 rispetto agli R1.

Dependent: Surv(mytime, myoutcome)	all	HR (univariable)	HR (multivariable)
Comorbidity	0 (42.1)	-	-
	1 (57.9)	0.89 (0.41-1.93, p=0.769)	1.16 (0.49-2.76, p=0.734)
Stage	0 (52.6)	-	-
	1 (47.4)	0.73 (0.33-1.60, p=0.430)	0.70 (0.26-1.86, p=0.472)
Tox	0 (71.1)	-	-
	1 (28.9)	5.00 (2.08-12.03, p<0.001)	4.91 (1.82-13.26, p=0.002)
InVasc	0 (23.7)	-	-
	1 (76.3)	0.68 (0.27-1.74, p=0.423)	1.28 (0.40-4.13, p=0.680)
InPN	0 (34.2)	-	-
	1 (65.8)	1.22 (0.53-2.82, p=0.637)	1.00 (0.39-2.57, p=1.000)
LFN	0 (28.9)	-	-
	1 (71.1)	3.94 (1.34-11.56, p=0.012)	3.81 (1.22-11.88, p=0.021)

Tabella VII. Regressione sec. Cox dei fattori prognostici correlati con la sopravvivenza.

DISCUSSIONE

L'adenocarcinoma pancreatico é noto per avere una precoce ed aggressiva invasione locale che, associata ad una ritardata presentazione clinica e all'alto potenziale metastatico, ne fanno una neoplasia a prognosi generalmente infausta.

Il tumore pancreatico sembra avere tratto ben poco beneficio dai progressi effettuati in campo oncologico: ha una mortalità paragonabile alla sua incidenza che è rimasta essenzialmente costante negli ultimi 10 anni ^{1,2}. I marcatori molecolari potrebbero mettere in evidenza i pazienti a rischio prima che si manifesti la neoplasia, ma il loro impatto nella pratica clinica ancora oggi é oggetto di ricerca. Tutt'oggi c'è la necessità di migliorare i risultati del trattamento del carcinoma pancreatico sia in termini diagnostici che di controllo della malattia.

La chirurgia seguita dal trattamento adiuvante rappresenta ancora oggi il trattamento di scelta per il carcinoma pancreatico resecabile. Sfortunatamente la sopravvivenza a 5 anni rimane bassa, circa il 20%, anche dopo resezione chirurgica. Al contrario, risultati più incoraggianti sono stati riportati nel trattamento dei tumori border-line resectable (BR) o localmente avanzati (LAC) con l'introduzione della terapia neoadiuvante (NAT). Al momento, la NAT seguita dalla chirurgia costituisce lo standard di cura per i pazienti con carcinoma pancreatico BR e LAC. L'utilizzo di chemioterapia neoadiuvante aumenterebbe le possibilità di resezione per tumori LAC e BR, oltre che trattare precocemente la malattia micro-metastatica locale e/o a distanza, selezionare i pazienti affetti da malattia rapidamente progressiva, valutazione della riduzione della tossicità rispetto alla terapia adiuvante, la chemioresponsività in vivo valutando la risposta biochimica e patologica e il rapporto costo-efficacia ⁵³.

Tra gli svantaggi si annoverano un rischio più elevato di complicanze in caso di procedure invasive multiple, un basso tasso di risposta patologica completa e rilevante tossicità sistemica e progressione del tumore durante il trattamento.

In questo studio si sono valutati gli effetti e l'efficacia della terapia neoadiuvante in termini di resecalità e non, nei pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico BR e LAC.

Precedentemente, a questi pazienti venivano offerti trattamenti monochimioterapici generalmente con Gemcitabina e palliativi di prima linea, nel tentativo di ottenere il controllo della malattia e preservare la qualità di vita residua. L'aspettativa di vita si attestava a qualche mese con, generalmente, prognosi infausta.

Oggigiorno il trattamento in monoterapia è riservato ai pazienti che presentano comorbidità significative ed in età avanzata, che non possono essere sottoposti a trattamenti polichimioterapici.

Attualmente sono in corso diverse analisi per valutare l'utilità di chemioradioterapia preoperatorie in pazienti BR e LAC.

Secondo lo studio PRODIGE 24 di fase III ⁵⁴, nei pazienti metastatici sottoposti a chemioterapia con FOLFIRINOX modificato rispetto a gemcitabina, la sopravvivenza libera da malattia mediana è stata di 21,4 mesi vs 12,8 mesi nei pazienti non sottoposti a tale trattamento e la sopravvivenza globale mediana è stata di 53,5 mesi vs 35,5 mesi. I risultati finali a 5 anni dello studio clinico randomizzato PRODIGE 24 indicano che il trattamento adiuvante con FOLFIRINOX modificato produce una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto alla gemcitabina in pazienti con adenocarcinoma duttale pancreatico resecato.

Grazie all'efficacia provata in caso di PDAC avanzato e metastatico, il FFN è stato utilizzato anche in setting neoadiuvante in caso di tumore BR e LAC.

Lo studio PREOPANC ⁵⁵ ha mostrato risultati significativi a favore della NAT nei BR. Di fatto, nel gruppo operabile borderline, OS, DFS e tasso di resezione R0 erano significativamente aumentati dopo NAT (OS: NAT 17,6 mesi vs intervento chirurgico immediato 13,2 mesi; $P = 0,029$; DFS: NAT 6,3 mesi vs intervento chirurgico immediato 6,2 mesi; $P = 0,013$; tasso R0: NAT 79% rispetto alla chirurgia immediata 13%. Poiché il raggiungimento di una resezione R0 rappresenta il fattore prognostico più importante per questo tipo di tumore, il fatto

che la terapia neoadiuvante sembri essere in grado di ridurre le resezioni con margine positivo è di estrema importanza.

La resezione dei BR generalmente comporta un rischio maggiore di recidiva locale, motivo per cui è stata suggerita la NAT per attenuare questo rischio.⁵⁶ Il pretrattamento con NAT nei BR comporta un rischio inferiore di invasione della vena mesenterica superiore o porta, invasione linfatica, invasione venosa e metastasi linfonodali. Il beneficio della NAT si è evoluto e amplificato nel corso degli anni, insieme alla disponibilità di chemioterapici più potenti ed è stato dimostrato che migliora la sopravvivenza globale: mediana di 25,7 contro 19,0 mesi.⁵⁶

FOLFIRINOX sembra essere la chemioterapia in grado di portare il maggior numero di pazienti alla resezione e mostra una sopravvivenza prevista a 5 anni fino al 40%.⁵⁷ La chirurgia, tuttavia, sembra apportare benefici in termini di sopravvivenza anche se vengono utilizzati altri regimi di combinazione più tollerabili o dopo riduzioni della dose del potente FOLFIRINOX, aumentando così il pool di pazienti che possono beneficiare del trattamento multimodale.^{58,59}

Il LAC è storicamente considerato non idoneo alla resezione chirurgica data la biologia del tumore generalmente aggressiva e l'estrema difficoltà ad ottenere una resezione completa. In questo contesto le possibili opzioni terapeutiche sono la chemioterapia palliativa con le migliori cure di supporto oppure la chemioterapia e/o la radioterapia con l'intento di successiva resezione chirurgica. Meno del 40% dei pazienti LAC sottoposti a trattamento neoadiuvante alla fine diventa resecabile⁶⁰; tuttavia, la possibilità della resezione chirurgica offre un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alle cure palliative in pazienti selezionati, come riportato da Gurusamy et al. in una meta - analisi del 2014 di due studi randomizzati.⁶¹ Le linee guida del NCCN raccomandano il trattamento chirurgico dopo NAT nei pazienti con LAC con un buon performance status (definito come ECOG 0-1) (guarda i nostri risultati) e senza segni di progressione della malattia. Poiché le evidenze di alta qualità a sostegno della resezione chirurgica dopo NAT rispetto alla terapia sistemica nel LAC sono ancora scarse, in ambito clinico è fondamentale selezionare attentamente i pazienti da sottoporre a intervento chirurgico.⁶²

Negli ultimi anni sono state pubblicate diverse meta-analisi sulla terapia neoadiuvante a base di FOLFIRINOX per PDAC LAC. Petrelli et al.⁶³ hanno raccolto 13 studi per un totale di 253 pazienti. Dopo il trattamento, il 43% dei pazienti è stato sottoposto a resezione con il 39% di resezioni R0. Il tempo di sopravvivenza mediano è stato riportato solo in 3 studi e variava da 13,7 a 24,2 mesi.

Una vasta esperienza di singolo centro sull'utilizzo del FFN in pazienti affetti da PDAC LAC, ha riportato un tasso di reseccabilità del 50,8% (292/575 pazienti) con un tempo di sopravvivenza mediano di 15,3 mesi. La metanalisi di Suker et al.⁶⁴ includevano 11 studi e riportavano esiti di sopravvivenza di 315 pazienti. Il tasso di reseccabilità variava dallo 0% al 43%, la resezione R0 dal 50% al 100% e il tempo di sopravvivenza mediano era di 24,2 mesi.

Con l'attuale NAT, il problema con i PDAC LAC resecati, non sembra più essere locale, ma come controllare la recidiva a distanza, che è molto più comunemente osservata.⁶⁵ La recidiva in siti distanti è stata osservata nel 73-80% dei pazienti con BR / LAC dopo la resezione, mentre la recidiva locale è stata osservata nel 20-24%. Come selezionare chi resecare dopo NAT, con un minor rischio di recidiva a distanza, è la domanda più difficile.⁶⁵ Apparentemente, esistono una serie di dati in continua accumulazione, che mostrano la prova del concetto: i pazienti con LAC, in cui la progressione sistemica può essere controllata, possono essere resecati e hanno una possibilità di cura a lungo termine.⁶⁶

Tra i predittori di recidiva precoce vi sono elevati livelli sierici di CA19-9, indice di comorbilità di Charlson-Deyo, diametro del tumore, grado di differenziazione, rapporto linfonodale, il primo dei quali è disponibile per essere preso in considerazione già nel contesto preoperatorio.⁶⁷ Quindi occorre un'accurata conoscenza preoperatoria della probabilità di risposta al trattamento NAT, in quanto pu fornire decisioni informate sui tempi e sull'impatto dell'intervento chirurgico sui risultati a lungo termine.

Il CA 19,9 può essere aumentato a causa dell'ittero ostruttivo e dell'iperbilirubinemia e fino ad un 30% i pazienti possono presentare il marcatore basso e un 10% Lewis negativo.

Il livello del marcatore guida la terapia, riducendo la tossicità e i costi derivanti da una terapia farmacologica inefficace.

Le analisi volumetriche sulla TC invece, possono essere più accurate della valutazione RECIST. Cambiamenti nel metabolismo del tumore all'FDG PET/MRI e nella morfologia del tumore alla TC sono associati alla risposta al trattamento patologico e alla sopravvivenza dei pazienti sottoposti ad intervento per BR / LA dopo NAT.⁶⁸

In parallelo rispetto allo sviluppo ed all'utilizzo del FFN, un altro schema polichemioterapico ha dimostrato risultati simili per l'efficacia nel controllo della malattia e nel beneficio in termini di sopravvivenza complessiva.

Nel 2013, Von Hoff ha pubblicato i risultati dello studio MPAC,⁶⁹ in cui la terapia di associazione GEMPAC offriva OS più lunga nei pazienti con PDAC metastatico (8,5 mesi con GEMPAC rispetto a 6,7 mesi con la sola gemcitabina). Più recentemente questo regime ha iniziato ad essere utilizzato in ambito neoadiuvante. 39 pazienti sono stati trattati con GEMPAC in uno studio di Montes e colleghi.⁷⁰ con una sopravvivenza libera da progressione di 9 mesi ed OS di 15 mesi. Peterson e colleghi⁷¹ nel 2018 hanno pubblicato un'analisi retrospettiva di 32 pazienti trattati con GEMPAC con intento neoadiuvante, di cui 10 erano LAC: due hanno ottenuto una resezione RO, con un OS di 10,4 mesi. Uno studio di fase I è stato condotto in Giappone⁷², dove sono stati arruolati solo pazienti LAC: ai pazienti è stato offerto GEMPAC con la somministrazione settimanale di 800 mg/m² di gemcitabina e 100 mg/m² di nab-paclitaxel con RT concomitante (50,4 Gy). Sei dei 12 (50%) dei pazienti arruolati hanno avuto beneficio dalla terapia e sono stati sottoposti all'intervento chirurgico, tuttavia non sono stati pubblicati dati sulla sopravvivenza a lungo termine di questa coorte.

Uno studio simile di fase I è stato condotto da Shabason e colleghi,⁷³ in cui due regimi posologici sono stati confrontati in una strategia di escalation della dose: cinque pazienti LAC sono stati trattati con nab-paclitaxel 100 mg/mq o 125 mg/mq di cui due sono stati sottoposti a resezione R0 chirurgica. Lo studio ha dimostrato la sicurezza e la tollerabilità di questi regimi chemioterapici anche a dose completa. Una piccola analisi retrospettiva è stata pubblicata nel 2017,⁷⁴ in cui 7 pazienti con

LAC sono stati trattati con GEMPAC, di cui due sottoposti a resezione R0, con una sopravvivenza mediana per tutti i pazienti di 13,3 mesi.

Un ulteriore studio di fase II PACTA-19,⁷⁵ in cui si valutava l'efficacia dello schema PAXG nei pazienti con tumore metastatico pancreatico è stato condotto tra il 2014 e il 2016. 83 pazienti sono stati randomizzati: 42 pazienti hanno ricevuto lo schema PAXG e 41 pazienti nab-paclitaxel più gemcitabina. A 6 mesi, 31 (74%, IC 95% 58-86) su 42 pazienti nel gruppo PAXG erano vivi e liberi da progressione della malattia rispetto a 19 (46%, 31-63) su 41 pazienti nel gruppo nab-paclitaxel gemcitabina. Nonostante la piccola dimensione del campione, i risultati suggeriscono che il regime PAXG merita ulteriori indagini in uno studio di fase 3 in pazienti con adenocarcinoma duttale pancreatico metastatico.

Attualmente è in corso lo studio PACT-21 che valuterà l'efficacia dello schema PAXG come trattamento neoadiuvante in tumori BR e LAC.

Sono state pubblicate in letteratura anche diverse analisi retrospettive che valutano i benefici della chemioterapia neoadiuvante nei pazienti affetti da tumori BR e LAC.

I risultati ottenuti sono spesso variabili in considerazione dell'eterogeneità dei pazienti e della diversa stadiazione prognostica iniziale che rende difficoltosa, se non impossibile, un'accurata comparazione e standardizzazione dei trattamenti. Takahashi et al.⁷⁶, in uno studio sulla chemio-radioterapia a base di gemcitabina per i pazienti BR, ha riportato un tasso di resezione del 54%. Risultati analoghi sono stati riportati da Reni et al.⁷⁷ che hanno riscontrato un tasso di resezione del 55,6% nei pazienti con BR e del 13,9% in pazienti con LAC trattati con GEMPAC. Uno studio francese su 77 pazienti affetti da PDAC LAC trattati con FFN ha mostrato un tasso di resezione del 36%.⁷⁸ Infine, uno studio prospettico pubblicato da Maggino et al.⁷⁹ ha evidenziato una percentuale di conversione a resecabilità del 15,1% (più specificatamente del 24,1% per pazienti BR e del 9,0% in caso di pazienti affetti da tumore LAC) con una sopravvivenza complessiva di 12,8 (95% CI, 11,7 – 13,9) mesi.

Sebbene efficaci dal punto di vista della conversione a resecabilità e del beneficio prognostico in termini di sopravvivenza, sia FFN che il GEMPAC sono schemi

polichemioterapici gravati da importanti reazioni avverse, con un'incidenza significativa di drop-out o necessità di riduzione delle dosi durante la somministrazione delle terapie. In una revisione della letteratura pubblicata da Tang et al.⁸⁰ i pazienti trattati con FFN e GEMPAC hanno avuto reazioni avverse di grado moderato o severo in percentuale variabile dal 30 al 53%.

In letteratura sono riportate evidenze limitate a supporto della radioterapia (RT) nel contesto della terapia neoadiuvante per tumori BR e LAC. I dati suggeriscono che i vantaggi dell'associazione della RT alla chemioterapia possono intervenire su due fronti: incrementare la percentuale di resezioni R0 "ripulendo" i tessuti perivascolari e fornire un controllo locale della malattia prevenendo o ritardando la progressione tumorale⁸¹; quindi i dati suggeriscono che l'aggiunta della radioterapia può aumentare il tasso di downstaging, ma non influenza la sopravvivenza globale.... Prima della somministrazione della RT, è necessario escludere l'invasione tumorale duodenale o gastrica che rappresenta una controindicazione assoluta per il rischio aumentato di perforazione intestinale. Le dosi somministrate a tal scopo in letteratura sono variabili e vanno da 36 Gy fino a 45 - 54 Gy mentre il timing della resezione chirurgica è solitamente riportato in 4 - 8 settimane dopo la fine del trattamento radiante. L'intervento chirurgico può essere posticipato anche a dopo le 8 settimane, ma va considerato che la fibrosi indotta dalla RT può rendere la dissezione più difficoltosa.

È da sottolineare che, secondo studi retrospettivi^{82,83}, la risposta radiologica non è sempre correlata a quella patologica: l'esplorazione chirurgica dovrebbe essere eseguita dopo terapia neoadiuvante anche nei casi in cui, in assenza di progressione extra-pancreatica di malattia, il tumore primitivo apparentemente non è regredito.

In tal senso un importante aiuto potrebbe essere fornito dalla valutazione della risposta metabolica del tumore alla terapia neoadiuvante. La valutazione con PET/TC sebbene non sia utilizzata di routine, trova impiego in pazienti selezionati, sia per la valutazione di eventuali secondarismi, sia la valutazione dell'effettiva attività tumorale perivascolare in caso di PDAC BR e LAC.⁸⁴

Nonostante le moderne tecniche di imaging e l'adozione diffusa di criteri standardizzati per la definizione di resecabilità, circa il 30% dei pazienti risulta essere affetto da malattia avanzata non resecabile diagnosticata in corso di

laparotomia. Diversi studi hanno sottolineato i benefici della laparoscopia di stadiazione per nei casi di PDAC BR o LAC nella valutazione dell'effettiva resecabilità sia prima che dopo terapia neoadiuvante. L'obiettivo della laparoscopia di stadiazione è di ridurre al minimo il numero di laparotomie non necessarie identificando con maggiore sensibilità rispetto alle tecniche radiologiche convenzionali piccole metastasi occulte o il coinvolgimento vascolare non resecabile. In termini di assistenza ai pazienti, ciò si tradurrebbe in una diminuzione della morbilità e mortalità perioperatoria, riduzione della degenza ospedaliera, migliore qualità della vita e minori costi ospedalieri.^{84,85}

I risultati ottenuti dall'analisi della nostra casistica, sono in linea con quelli descritti della letteratura internazionale. Dei 157 pazienti affetti da BR o LAC, 147 sono stati indirizzati a cure chemioterapiche. Gli schemi terapeutici utilizzati sono stati principalmente il FFN, GEMPAC e PAX-G, rispettivamente nel 38,78% e nel 40,1% e 6,1% dei casi. In relazione a comorbidità, performance status ed età del paziente, nel 14,3% dei casi sono stati utilizzati altri schemi (oxaliplatino, gemcitabina, carboplatino, CTRT), caratterizzati da minore tossicità ed effetti collaterali, ma con efficacia in termini di sopravvivenza statisticamente inferiore a GEMPAC (p-value < 0,05). Reazioni avverse di grado moderato o severo sono state evidenziate complessivamente nel 14,3% dei casi.

La risposta terapeutica dopo somministrazione della terapia neo-adiuvante è stata riscontrata nel 64,6 % dei pazienti i quali sono stati candidati ad esplorazione chirurgica. Fra questi, è stato possibile eseguire la resezione nel 57,9%, ovvero nel 35,0% di tutti i pazienti sottoposti a terapia oncologica, con una proporzione di exeresi R0 nel 54,5%.

A fronte di una morbilità e mortalità accettabili, non dissimili da quelle registrate nella chirurgia up-front del carcinoma pancreatico resecabile, i pazienti sottoposti a resezione hanno avuto una mediana di sopravvivenza di oltre 40 mesi, ovviamente significativamente di più nei confronti dei pazienti non resecati. Non vi è stata una differenza significativa nella sopravvivenza dei pazienti sottoposti a resezione R0 rispetto alla resezione R1 sottolineando l'importanza di sottoporre ad intervento chirurgico a scopo demolitivo tutti i pazienti che non progrediscono in corso di terapia neoadiuvante.

L'analisi dei fattori prognostici in grado di influenzare la sopravvivenza dei pazienti con carcinoma pancreatico evidenzia il ruolo ben noto del coinvolgimento linfonodale e quello della tossicità del trattamento riscontrata nella nostra casistica nel 14,3% dei casi. Questa evenienza innegabilmente complica il trattamento e può rendere impossibile continuare la chemioterapia con le inevitabili ripercussioni sugli effetti della terapia oncologica. Comunque, l'avvento di nuovi e più efficaci regimi terapeutici ha indubbiamente dato un grande slancio al trattamento perioperatorio dei tumori pancreatici.

Nel 23,6% dei casi è stato necessario eseguire una resezione vascolare. La proporzione di tale evenienza è altamente variabile in relazione alle casistiche pubblicate in letteratura dal 17 al 28%.^{86,78}

È interessante notare questo dato che evidenzia l'eterogeneità nella valutazione e nella categorizzazione del coinvolgimento vascolare sulla base dell'imaging preoperatorio. Possibili incongruenze possono scaturire anche dalla difficile differenziazione radiologica della fibrosi reattiva desmoplastica perivascolare che può sostituire il pregresso tessuto tumorale ed alterare i piani di clivaggio in seguito al trattamento neoadiuvante.

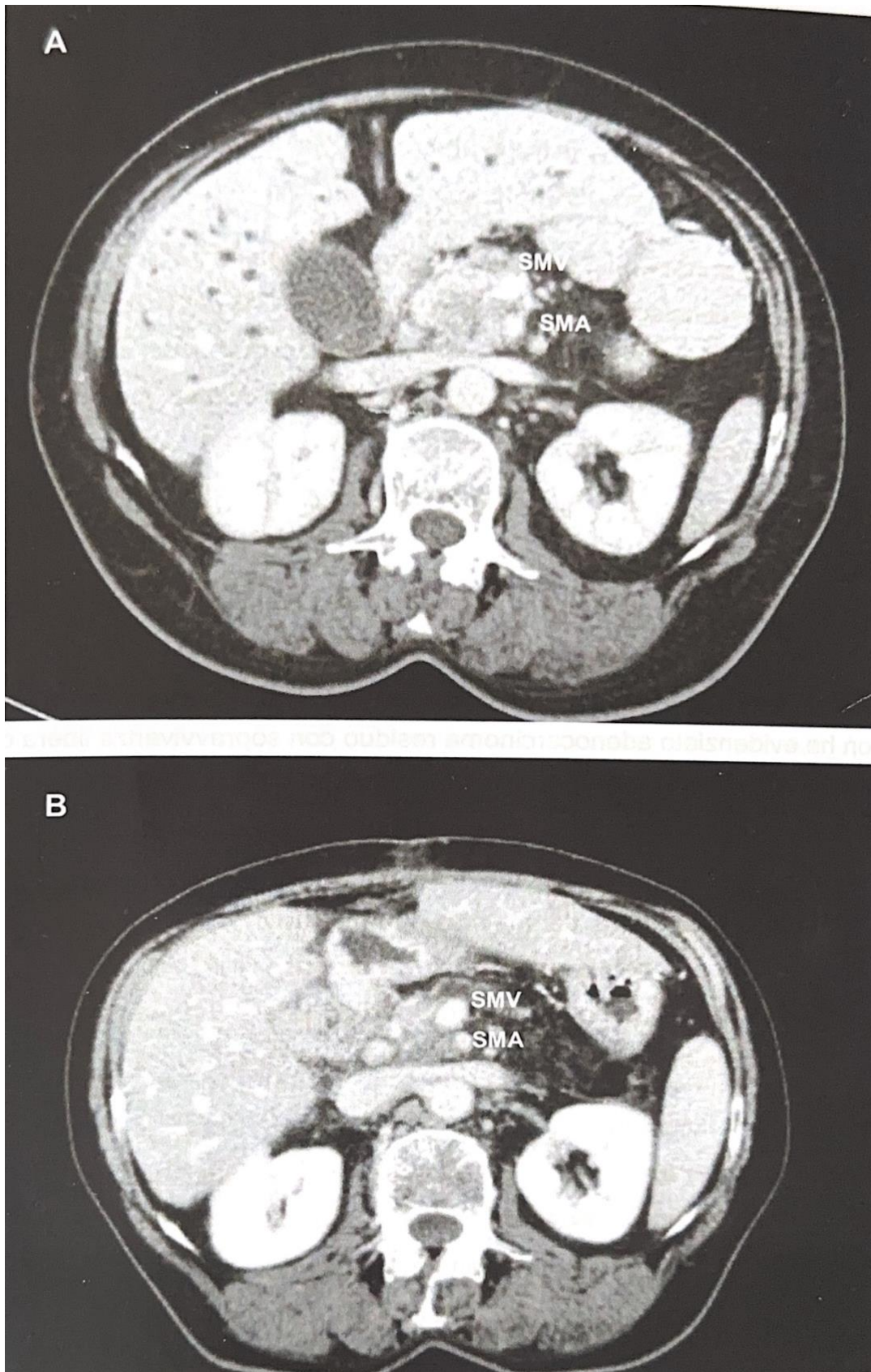


Figura 19. Risposta radiologica di un adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato prima (A) e dopo (B) chemioterapia neoadiuvante. Si noti la regressione del tumore primitivo e del coinvolgimento vascolare.

SMV: vena mesenterica superiore; SMA: arteria mesenterica superiore.

I dati riportano che, nei casi in cui l'intervento demolitivo pancreatico richieda la resezione vascolare, l'esame istologico definitivo ha confermato l'effettiva infiltrazione tumorale solo nel 60 - 70% dei casi. Inoltre, anche in caso di resezione vascolare, la percentuale di resezioni R1 rimane comunque elevata (intorno al 10 - 30%) a discapito di un incremento significativo della complessità e del rischio operatorio ^{87,88}.

L'accurata selezione dei pazienti, l'approccio ed aggressività chirurgica risultano essere le variabili principali che definiscono la necessità di resezioni e ricostruzione vascolare. La prognosi dei pazienti con interessamento tumorale dell'asse venoso, resecati con intento curativo, non è dissimile da quelli senza interessamento vascolare, giustificando quindi un atteggiamento chirurgico aggressivo.

La risposta patologica completa dopo la terapia neoadiuvante in caso di PDAC BR e LAC è rara. Rombouts et al.⁸⁹ hanno pubblicato una casistica di (7%) pazienti con risposta patologica completa in 85 campioni resecati, ma i risultati a lungo termine sulla sopravvivenza di questi pazienti non sono riportati. Gostimir et al. ⁹⁰ hanno descritto un caso di paziente trattato con FFN per tumore BR. Dopo la DCP, l'analisi istopatologica definitiva non ha evidenziato adenocarcinoma residuo con sopravvivenza libera da malattia (DSF) di 15 mesi dopo l'intervento chirurgico. Hartlapp et al. ⁹¹ hanno riportato un caso di risposta completa di un tumore LAC (trattato con 4 cicli di FFN in setting neoadiuvante e successivi tre mesi di GEMPAC dopo la resezione), riportando una sopravvivenza di 25 mesi libera da malattia. Turner et al. ⁹² ha descritto una risposta radiologica completa dopo chemio-radioterapia di un caso di PDAC LAC senza segni di recidiva dopo 6 mesi dalla fine del trattamento. Valeri et al. ⁹³ hanno riportato un caso di risposta patologica completa dopo 8 cicli di FFN con una DSF di 14 mesi dopo l'intervento chirurgico.

Nella nostra casistica 2 pazienti (3,6%) hanno avuto una risposta radiologica completa dopo rispettivamente 5 e 9 cicli di FFN. Nello specifico, il work up preoperatorio mostrava nel primo caso una neoformazione del processo uncinato di 30x20 mm con linfonodi inter-aortocavali di volume aumentato e CA 19,9 di 144 U/mL. Nel secondo caso invece la neoformazione si trovava al corpo pancreatico

con dimensione maggiore di 35 mm e livelli di CA 19,9 e CEA rispettivamente di 2 U/ML e 4,8 Ug/L.

Dopo chemioterapia sistemica si é osservata una risposta radiologica e biochimica con riduzione dimensionale delle neoformazioni e dei linfonodi con concomitante negativizzazione dei marcatori (CA 19,9 di 4,4 U/mL nel primo caso, CA 19,9 <2 e CEA di 3,5 nel secondo caso).

L'esame estemporaneo intraoperatorio dei linfonodi inter-aorto cavali é risultato negativo nel primo caso mentre nel secondo caso non erano coinvolti linfonodi, e quindi i pazienti sono stati poi sottoposti ad intervento di DCP a decorso regolare. Dopo stadiazione istopatologica ypT0N0M0, non é stata somministrata alcuna terapia adiuvante.

Il successivo follow up é risultato negativo nel secondo paziente e tutt'ora il paziente é in vita, mentre nel primo caso il follow up é risultato negativo fino a 16 mesi dopo l'intervento quando la paziente ha accusato sintomatologia neurologica ed un esame TC dell'encefalo ha evidenziato la presenza di una lesione ipodensa in regione frontale suggestiva di lesione ripetitiva. Una TC toraco addominale non ha dimostrato altri segni di recidiva per cui la paziente veniva sottoposta ad intervento di neurochirurgia resettiva della neoformazione con conferma istopatologica di adenocarcinoma scarsamente differenziato di origine pancreatico. Dopo 30 giorni dall'intervento all'encefalo, sono state evidenziate altre lesioni cerebrali multiple per le quali la paziente é stata trattata con radioterapia stereotassica. L'exitus si é verificato 32,12 mesi dopo la diagnosi.

Le metastasi cerebrali dopo resezione per PDAC come singolo di recidiva sono molto rare. Nel 2004, El Kamar et al. ⁹⁴ hanno riportato un paziente con PDAC in stadio IV che ha sviluppato metastasi cerebrali e raccolto 40 casi simili dalla letteratura: solo 13 dei quali sono stati diagnosticati ante mortem. Più recentemente, gli autori giapponesi ⁹⁵ hanno riportato un caso di paziente con PDAC in stadio IV che inizialmente ha risposto alla terapia con FFN, ma successivamente é progredito con più metastasi cerebrali ed é deceduto 7 mesi dopo la prima diagnosi.

Il nostro studio di coorte prospettico ha dei punti di forza rispetto ad altri studi di fase I e II pubblicati fino ad ora. Un adeguato numero di pazienti é stato arruolato

in un intervallo di tempo relativamente breve, garantendo la medesima classificazione BR e LAC per tutti i pazienti.

I limiti invece rispecchiano principalmente la diversa stadiazione prognostica iniziale che rendono il campione poco omogeneo. Infatti la scelta della somministrazione della chemioterapia con intento neoadiuvante é esclusivamente dipendente dalle caratteristiche di resecabilità del tumore e non dallo stadio di malattia.

Questa distinzione tra malattia resecabile e non, basata sulla valutazione soggettiva delle immagini radiologiche e dei rapporti presunti del cancro con le strutture anatomiche vascolari adiacenti, é rimasta invariata negli anni. Nonostante il miglioramento dei macchinari e l'ottenimento di immagini sempre più dettagliate, ancora oggi é presente una discrepanza non trascurabile tra la valutazione radiologica ed il riscontro intraoperatorio dell'interessamento vascolare.

Un tentativo nel migliorare l'attendibilità della stadiazione e stratificazione prognostica é stato proposto da un consensus statement internazionale ⁹⁶ⁱ che si rifà ai criteri già proposti dal MD Anderson Cancer Center integrando l'aspetto radiologico con il performance status del paziente e con dei fattori che caratterizzano biologicamente l'aggressività del tumore (in particolare CA 19,9 > 500 U/mL ed interessamento linfonodale provato da biopsia o PET).

In questa direzione, nuovi sviluppi sono attesi dalla caratterizzazione genica tumorale ottenuta tramite biopsia liquida. La ricerca di cellule tumorali, acidi nucleici o ribonucleici circolanti può rappresentare un importante arma diagnostica non invasiva. Alcuni studi suggeriscono un possibile utilizzo clinico al fine di una diagnosi precoce e stratificazione prognostica del PDAC ^{98,99}. Inoltre la possibilità di seguire nel tempo l'efficacia o la resistenza terapeutica del tumore tramite l'analisi seriata del materiale circolante, potrebbe fornire indicazioni precoci sulla strategia di trattamento ottimale per il singolo paziente.

Altri promettenti biomarker recentemente indagati da Dimitrakopoulos et al. ¹⁰⁰ sono rappresentati da polimorfismi del genoma su singolo nucleotide funzionale (SNPs). Sono stati identificati 2 SNPs in regioni funzionali non codificanti di geni

che regolano la progressione, l'invasione e la metastatizzazione del cancro (CHI3L2 SNP rs684559 e CD44 SNP rs353630). Il polimorfismo di questi geni é associato alla sopravvivenza dopo resezione per adenocarcinoma pancreatico. Nello specifico i pazienti portatori degli alleli a rischio in uno dei due SNP loci hanno un rischio aumentato di 2,63 volte di morte tumore specifica rispetto a quelli con genotipi protettivi (hazard ratio per OS di 0,38 [IC 95% 0,27 – 0,53]; P = 1,0 x 1,8).

I polimorfismi identificati potrebbero fungere da biomarcatori per la stratificazione prognostica dei pazienti già al momento della diagnosi di AP indipendentemente dalla stadiazione radiologica attuale. Quest'aspetto può essere indagato per identificare un sottogruppo di pazienti ad alto rischio con prognosi scadente da candidare in principio a studi clinici randomizzati per la ricerca di nuove strategie terapeutiche, inclusi i protocolli di chemioterapia neoadiuvanti nel tumore resecabile cosa ad oggi molto dibattuta.

CONCLUSIONE

Il carcinoma pancreatico rimane una delle neoplasie con più alta mortalità. Sebbene l'unica opzione terapeutica potenzialmente curativa sia rappresentata dalla chirurgia, la maggior parte dei pazienti non è candidato ad intervento chirurgico resettivo a causa di uno stadio di malattia avanzato fin dalla diagnosi.

I risultati del nostro studio confermano che la terapia neoadiuvante ha assunto un ruolo ben definito nel trattamento dei tumori pancreatici BR e LAC. Pertanto è auspicabile un miglioramento dello staging preoperatorio per meglio identificare i PDAC allo stadio realmente precoce da quello anatomicamente precoce ma biologicamente avanzato e i marcatori tumorali possono essere di aiuto in tal senso.

Lo sviluppo di nuovi farmaci chemioterapici o di nuovi schemi di radioterapia sono i cardini dei risultati ottenuti negli ultimi anni. La terapia neoadiuvante mostra una mortalità a 90 giorni e una sopravvivenza globale soddisfacente difficilmente raggiungibile dalla sola chirurgia. La possibilità di una resezione R0 dopo trattamento neoadiuvante è raggiungibile in circa la metà dei pazienti ma la sopravvivenza a distanza è simile anche dopo resezione R1.

La presenza di estensione linfonodale di malattia e lo sviluppo di tossicità da accumulo durante la chemio,, invece, sono fattori prognostici negativi indipendenti.

In definitiva, la terapia neoadiuvante migliora la prognosi dei pazienti con PDAC facilitando la selezione chirurgica di quei pazienti con malattia meno aggressiva biologicamente sia a livello locale che a distanza. Ovviamente è essenziale per ottenere maggiori risultati, come l'identificazione di nuovi biomarkers di aggressività biologica della malattia e la ricerca di nuovi farmaci sempre più efficaci e con maggiore tollerabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Molinari M, Liu H, Kaltenmeier C. Epidemiology and Risk Factors of Pancreatic Cancer. *Pancreatic Cancer- Updates in Pathogenesis, Diagnosis and Therapies*. IntechOpen; 2023.
2. Luo W, Wang J, Chen H, Ye L, Qiu J, Liu Y, Wang R, Weng G, Liu T, Su D, Tao J, Ding C, You L, Zhang T. Epidemiology of pancreatic cancer: New version, new vision. *Chin J Cancer Res* 2023
3. Partyka, O.; Pajewska, M.; Kwaśniewska, D.; Czerw, A.; Deptała, A.; Budzik, M.; Cipora, E.; Gąska, I.; Gazdowicz, L.; Mielnik, A.; et al. Overview of Pancreatic Cancer Epidemiology in Europe and Recommendations for Screening in High-Risk Populations. *Cancers* 2023,
4. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018 Nov 21;24(43):4846-4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846. PMID: 30487695; PMCID: PMC6250924.
5. Hruban, Ralph H., et al. "Progression model for pancreatic cancer." *Clinical cancer research* 6.8 (2000): 2969-2972.
Hruban, R. H., Goggins, M., Parsons, J., & Kern, S. E. (2000). Progression model for pancreatic cancer. *Clinical cancer research*, 6(8), 2969-2972.
6. D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2004 Mar 27;363(9414):1049-57. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15841-8. PMID: 15051286.
7. <https://pathology.jhu.edu/pancreas/medical-professionals/duct-lesions>
8. Peters MLB, Eckel A, Mueller PP, Tramontano AC, Weaver DT, Lietz A, Hur C, Kong CY, Pandharipande PV. Progression to pancreatic ductal adenocarcinoma from pancreatic intraepithelial neoplasia: Results of a simulation model. *Pancreatology*. 2018 Dec;18(8):928-934. doi: 10.1016/j.pan.2018.07.009. Epub 2018 Jul 29. PMID: 30143405; PMCID: PMC9201992.
9. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2018 May 21;24(19):2047-2060. doi: 10.3748/wjg.v24.i19.2047. PMID: 29785074; PMCID: PMC5960811.
10. Dimagno, E. P. (1999). Pancreatic cancer: clinical presentation, pitfalls and early clues. *Annals of oncology*, 10, S140-S142

11. Chu, Linda C. MD*; Goggins, Michael G. MBBCh, MD†; Fishman, Elliot K. MD*. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *The Cancer Journal* 23(6):p 333-342, 11/12 2017. | DOI: 10.1097/PPO.0000000000000290
12. G.Fradà; *Semeiotica medica*; Ed1°, Padova, Piccin Nuova Libreria; 1983; Cap.2°, pp. 27-28
13. allak N, Hope TA, Guimaraes AR. PET/MR Imaging of the Pancreas. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2018 Aug;26(3):345-362.
14. Sanjay P et al., Takaori K, Govil S, Shrikhande SV, Windsor JA. 'Artery-first' approaches to pancreatoduodenectomy. *Br J Surg.* 2012 Aug;99(8):1027-35. doi: 10.1002/bjs.8763. Epub 2012 May 9. PMID: 22569924.
15. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2018 May 21;24(19):2047-2060. doi: 10.3748/wjg.v24.i19.2047. PMID: 29785074; PMCID: PMC5960811.
16. Coppola, A.; La Vaccara, V.; Farolfi, T.; Fiore, M.; Cammarata, R.; Ramella, S.; Coppola, R.; Caputo, D. Role of CA 19.9 in the Management of Resectable Pancreatic Cancer: State of the Art and Future Perspectives. *Biomedicines* **2022**, *10*, 2091.
17. Liou GY, Byrd CJ. Diagnostic Bioliquid Markers for Pancreatic Cancer: What We Have vs. What We Need. *Cancers (Basel).* 2023 Apr 25;15(9):2446. doi: 10.3390/cancers15092446. PMID: 37173913; PMCID: PMC10177101.
18. Interventional Radiology in the Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma: Present and Future Perspectives - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Definition-of-resectability-according-to-NCCS-guidelines_tbl1_369411444 [accessed 2 Jun, 2024]
19. Bockorn m, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic m, sandberg AA, et al. Border-line resectable Pancreatic Cancer: A consensus statement by the international Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014, 155: 977-988).
20. Anastasi, Giuseppe Pio, et al. *Trattato di anatomia umana*. Edi.Ermes.
21. bukuro, K. Vascular anatomy of the pancreas and clinical applications. *Int J Gastrointest Canc* **30**, 87–104 (2001)
22. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Coleman J, Sauter PK, Hruban RH, Pitt HA, Lillemoe KD. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg.*

- 1999 May;229(5):613-22; discussion 622-4. doi: 10.1097/00000658-199905000-00003. PMID: 10235519; PMCID: PMC1420805. 15).
23. Inoue, Yosuke MD, PhD; Saiura, Akio MD, PhD; Yoshioka, Ryuji MD; Ono, Yoshihiro MD, PhD; Takahashi, Michiro MD, PhD; Arita, Junichi MD, PhD; Takahashi, Yu MD, PhD; Koga, Rintaro MD. Pancreatoduodenectomy With Systematic Mesopancreas Dissection Using a Supracolic Anterior Artery-first Approach. *Annals of Surgery* 262(6):p 1092-1101, December 2015. | DOI: 10.1097/SLA.0000000000001065.
 24. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, Cleary KR, Lowy AM, Fenoglio CJ, Pisters PW, Evans DB. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg*. 1998 May;85(5):611-7. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00641.x. PMID: 9635805.
 25. Zaky AM, Wolfgang CL, Weiss MJ, Javed AA, Fishman EK, Zaheer A. Tumor-Vessel Relationships in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma at Multidetector CT: Different Classification Systems and Their Influence on Treatment Planning. *Radiographics*. 2017 Jan-Feb;37(1):93-112. doi: 10.1148/rg.2017160054. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27885893.
 26. Sanjay P et al., Takaori K, Govil S, Shrikhande SV, Windsor JA. 'Artery-first' approaches to pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2012 Aug;99(8):1027-35. doi: 10.1002/bjs.8763. Epub 2012 May 9. PMID: 22569924.
 27. Klompmaker, S., Peters, N.A., van Hilst, J. *et al.* Outcomes and Risk Score for Distal Pancreatectomy with Celiac Axis Resection (DP-CAR): An International Multicenter Analysis. *Ann Surg Oncol* **26**, 772–781 (2019).
 28. Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, Kagan SA, Cohen SJ, Konski AA, Hoffman JP. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2008 May;15(5):1399-406. doi: 10.1245/s10434-008-9844-y. Epub 2008 Mar 5. PMID: 18320285.
 - 29 24 19. Miedema BW, Sarr MG, van Heerden JA, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D. Complications following pancreaticoduodenectomy. Current management. *Arch Surg* 1992; 127:945–50 20
 - 30 Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, Wan Y, Hanson T, Rettammel R, et al. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2126–35. 21. Schmidt CM, Turrini O, Parikh P, et al. Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience. *Arch Surg* 2010;145:634–640

- 31 Kinoshita M, Watanabe S, Mizojiri G, Sada A, Kai H, Masuike Y, Nagasawa Y, Maruyama K, Lee K, Ohata M, Ishikawa O, Oka H. Impact of pathological complete response following neoadjuvant chemotherapy (gemcitabine, nab-paclitaxel, S-1) and radiation for borderline resectable pancreatic cancer: a case report and review of literature. *Surg Case Rep.* 2022 Sep 14;8(1):169. doi: 10.1186/s40792-022-01529-z. PMID: 36103018; PMCID: PMC9474757.
- 32 Hall WA, Erickson B, Crane CH. Evolving Concepts Regarding Radiation Therapy for Pancreatic Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2021 Oct;30(4):719-730. doi: 10.1016/j.soc.2021.06.009. PMID: 34511192; PMCID: PMC8462521.
- 33 Aileen Deng, Chun Wang, Steven J. Cohen et al Prognosis of resectable pancreatic cancer based on systemic therapy sequence and regimen: An NCDB analysis *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 4120).
- 34 Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, Benson AB 3rd, Binder E, Cardin DB, Cha C, Chiorean EG, Chung V, Czito B, Dillhoff M, Dotan E, Ferrone CR, Hardacre J, Hawkins WG, Herman J, Ko AH, Komanduri S, Koong A, LoConte N, Lowy AM, Moravek C, Nakakura EK, O'Reilly EM, Obando J, Reddy S, Scaife C, Thayer S, Weekes CD, Wolff RA, Wolpin BM, Burns J, Darlow S. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 Aug;15(8):1028-1061. doi: 10.6004/jnccn.2017.0131. PMID: 28784865.
- 35 Zhan HX, Xu JW, Wu D, Wu ZY, Wang L, Hu SY, Zhang GY. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Med.* 2017 Jun;6(6):1201-1219. doi: 10.1002/cam4.1071. Epub 2017 May 23. PMID: 28544758; PMCID: PMC5463082
- 36 Gugenheim J, Crovetto A, Petrucciani N. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Updates Surg.* 2022 Feb;74(1):35-42. doi: 10.1007/s13304-021-01186-1. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34628591; PMCID: PMC8502083.
- 37 Neoptolemos, John P., et al. "Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial." *The Lancet* 389.10073 (2017): 1011-1024.
- 38 Yang, P., Mao, K., Gao, Y. et al. Tumor size measurements of pancreatic cancer with neoadjuvant therapy based on RECIST guidelines: is MRI as effective as CT?. *Cancer Imaging* 23, 8 (2023).
- 39 Regine, William F., et al. "Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the US Intergroup/RTOG 9704 phase III trial." *Annals of surgical oncology* 18 (2011): 1319-1326.
- 40 Abrams, Ross A., et al. "Failure to adhere to protocol specified radiation therapy guidelines was associated with decreased survival in RTOG 9704—a phase III trial of adjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy for patients with

- resected adenocarcinoma of the pancreas." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 82.2 (2012): 809-816.
- 41 Conroy, Thierry, et al. "FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer." *New England Journal of Medicine* 379.25 (2018): 2395-2406.
 - 42 Ahmad SA, Duong M, Sohal DPS, Gandhi NS, Beg MS, Wang-Gillam A, Wade JL 3rd, Chiorean EG, Guthrie KA, Lowy AM, Philip PA, Hochster HS. Surgical Outcome Results From SWOG S1505: A Randomized Clinical Trial of mFOLFIRINOX Versus Gemcitabine/Nab-paclitaxel for Perioperative Treatment of Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2020 Sep 1;272(3):481-486. doi: 10.1097/SLA.0000000000004155. PMID: 32740235; PMCID: PMC7856053.
 - 43 http://www.reteoncologica.it/images/stories/PDTA_/PSDTA_2024/GASTROINTESTINALI/psdta_pancreas_.pdf
 - 44 Sujuan Peng, Hongxiang Huang, Xie Zhu, Jinhong Chen, Xinjing Ding, Fen Wang, Li Chen, Zhihui Lu, Anlotinib plus tislelizumab for recurrent metastatic pancreas ductal adenocarcinoma with germline BRCA2 mutation: A case report, *Experimental and Therapeutic Medicine*, **27**, 5, (2024).
 - 45 Citterio C, Baccini M, Orlandi E, Di Nunzio C, Cavanna L. Second-line chemotherapy for the treatment of metastatic pancreatic cancer after first-line gemcitabine-based chemotherapy: a network meta-analysis. *Oncotarget.* 2018 Jul 3;9(51):29801-29809. doi: 10.18632/oncotarget.25639. PMID: 30038721; PMCID: PMC6049864.
 - 46 Imperial R, Mosalem O, Majeed U, Tran NH, Borad MJ, Babiker H. Second-Line Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma: Shedding Light on New Opportunities and Key Talking Points from Clinical Trials. *Clin Exp Gastroenterol.* 2024 Apr 18;17:121-134. doi: 10.2147/CEG.S390655. PMID: 38650920; PMCID: PMC11034511.
 - 47 Chiorean EG, Von Hoff DD, Tabernero J, El-Maraghi R, Ma WW, Reni M, Harris M, Whorf R, Liu H, Li JS, Manax V, Romano A, Lu B, Goldstein D. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2016 Jul 12;115(2):188-94. doi: 10.1038/bjc.2016.185. Epub 2016 Jun 28. Erratum in: *Br J Cancer.* 2016 Oct 25;115(9):e13. PMID: 27351217; PMCID: PMC4947701.
 - 48 Zhong J, Switchenko J, Behera M, Kooby D, Maithel SK, McDonald MW, Lin JY, Cassidy RJ, El-Rayes B, Landry J, Patel PR. Chemotherapy with or Without Definitive Radiation Therapy in Inoperable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018 Apr;25(4):1026-1033. doi: 10.1245/s10434-017-6322-4. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29327180; PMCID: PMC5951381.

- 49 Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31157963; PMCID: PMC6810605.
- 50 Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691-703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24131140; PMCID: PMC4631139.
- 51 Balazs Horvath, Benjamin Kloesel, Michael M. Todd, Daniel J. Cole, Richard C. Prielipp; The Evolution, Current Value, and Future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. *Anesthesiology* 2021; 135:904–919
- 52 Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. PMID: 15273542; PMCID: PMC1360123.
- 53 O'Shea AE, Bohan PMK, Carpenter EL, McCarthy PM, Adams AM, Chick RC, Bader JO, Krell RW, Peoples GE, Clifton GT, Nelson DW, Vreeland TJ. Downstaging of Pancreatic Adenocarcinoma With Either Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy Improves Survival. *Ann Surg Oncol*. 2022 Sep;29(9):6015-6028. doi: 10.1245/s10434-022-11800-0. Epub 2022 May 18. PMID: 35583691.
- 54 51. Blazer M, Wu C, Goldberg RM, et al. Neoadjuvant modified (m) FOLFIRINOX for locally advanced unresectable (LAPC) and borderline resectable (BRPC) adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1153-9. 10.1245/s10434-014-4225-1
- 55 Kluger MD, Rashid MF, Rosario VL, Schrope BA, Steinman JA, Hecht EM, et al. Resezione del carcinoma pancreatico localmente avanzato senza regressione del rivestimento arterioso dopo terapia neoadiuvante dell'era moderna. *J Chirurgia gastrointestinale*. 2018; 22 :235–241. doi: 10.1007/s11605-017-3556-1.
- 56 88. Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, et al. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Pancreas* 2013;42:1004-10. 10.1097/MPA.0b013e31827b2d7c

- 57 Rangelova E, Wefer A, Persson S, et al. Surgery Improves Survival After Neoadjuvant Therapy for Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Single Institution Experience. *Ann Surg* 2021;273:579-86. 10.1097/SLA.0000000000003301
- 58 Truty MJ, Thomas RM, Katz MH, et al. Multimodality therapy offers a chance for cure in patients with pancreatic adenocarcinoma deemed unresectable at first operative exploration. *J Am Coll Surg* 2012;215:41-51; discussion 51-2. 10.1016/j.jamcollsurg.2012.03.024
- 59 Katz MH, Shi Q, Ahmad SA, Herman JM, Marsh Rde W, Collisson E, Schwartz L, Frankel W, Martin R, Conway W, Truty M, Kindler H, Lowy AM, Bekaii-Saab T, Philip P, Talamonti M, Cardin D, LoConte N, Shen P, Hoffman JP, Venook AP. Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg*. 2016 Aug 17;151(8):e161137. doi: 10.1001/jamasurg.2016.1137. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27275632; PMCID: PMC5210022.
- 60 Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR, Fusai G. Resezione rispetto ad altri trattamenti per il cancro del pancreas localmente avanzato. *Sistema database Cochrane Rev*. 2014; 2 :CD010244. doi: 10.1002/14651858.CD010244.pub2.
- 61 Gugenheim J, Crovetto A, Petrucciani N. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Updates Surg*. 2022 Feb;74(1):35-42. doi: 10.1007/s13304-021-01186-1. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34628591; PMCID: PMC8502083.
- 62 Rangelova E, Wefer A, Persson S, et al. Surgery Improves Survival After Neoadjuvant Therapy for Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Single Institution Experience. *Ann Surg* 2021;273:579-86. 10.1097/SLA.0000000000003301
- 63 Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, Strobel O, Jäger D, Ulrich A, Büchler MW. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann Surg*. 2016 Sep;264(3):457-63. doi: 10.1097/SLA.0000000000001850. PMID: 27355262.
- 64 Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, El-Rayes BF, Wang-Gillam A, Lacy J, Hosein PJ, Moorcraft SY, Conroy T, Hohla F, Allen P, Taieb J, Hong TS, Shridhar R, Chau I, van Eijck CH, Koerkamp BG. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):801-810. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00172-8. Epub 2016 May 6. PMID: 27160474; PMCID: PMC5527756.
- 65 Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR, et al. Resection versus other treatments for locally advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2):CD010244. 10.1002/14651858.CD010244.pub2

- 66 . A, Garg I, Truty MJ, Kline TL, Johnson MP, Ehman EC, Suman G, Anaam DA, Kemp BJ, Johnson GB, Halfdanarson TR, Venkatesh SK, Fidler JL, Goenka AH. Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer: FDG PET/MRI and CT Tumor Metrics for Assessment of Pathologic Response to Neoadjuvant Therapy and Prediction of Survival. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Sep;217(3):730-740. doi: 10.2214/AJR.20.24567. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33084382.
- 67 Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, et al. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Pancreas* 2013;42:1004-10. 10.1097/MPA.0b013e31827b2d7c
- 68 Oba A, Croce C, Hosokawa P, et al. Prognosis Based Definition of Resectability in Pancreatic Cancer: A Road Map to New Guidelines. *Ann Surg* 2020. [Epub ahead of print]. 10.1097/SLA.0000000000003859
- 69 Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691-703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24131140; PMCID: PMC4631139.
- 70 Peterson SL, Husnain M, Pollack T, Pimentel A, Loaiza-Bonilla A, Westendorf-Overley C, Ratermann K, Anthony L, Desimone P, Goel G, Kudrimoti M, Dineen S, Tzeng CD, Hosein PJ. Neoadjuvant *Nab*-paclitaxel and Gemcitabine in Borderline Resectable or Locally Advanced Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma in Patients Who Are Ineligible for FOLFIRINOX. *Anticancer Res*. 2018 Jul;38(7):4035-4039. doi: 10.21873/anticancer.12692. PMID: 29970528; PMCID: PMC9375526.
- 71 Yamada S, Fujii T, Yokoyama Y, Kawashima H, Maeda O, Suzuki K, Okada T, Ono E, Yamaguchi J, Takano N, Takami H, Hayashi M, Niwa Y, Hirooka Y, Ito Y, Naganawa S, Ando Y, Nagino M, Goto H, Kodera Y. Phase I study of chemoradiotherapy using gemcitabine plus nab-paclitaxel for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 May;81(5):815-821. doi: 10.1007/s00280-018-3554-3. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29502139.
- 72 Shabason JE, Chen J, Apisarnthanarax S, Damjanov N, Giantonio B, Loaiza-Bonilla A, O'Dwyer PJ, O'Hara M, Reiss KA, Teitelbaum U, Wissel P, Drebin JA, Vollmer C, Kochman M, Mick R, Vergara N, Jhala N, Doucette A, Lukens JN, Plastaras JP, Metz JM, Ben-Josef E. A phase I dose escalation trial of nab-paclitaxel and fixed dose radiation in patients with unresectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 Mar;81(3):609-614. doi: 10.1007/s00280-018-3519-6. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29362902.

- 73 Saito T, Ishido K, Kudo D, Kimura N, Wakiya T, Nakayama Y, Hakamada K. Combination therapy with gemcitabine and nab-paclitaxel for locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017 Jun;6(6):963-967. doi: 10.3892/mco.2017.1251. Epub 2017 May 8. PMID: 28588798; PMCID: PMC5451866.
- 74 Reni M, Zanon S, Peretti U, Chiaravalli M, Barone D, Pircher C, Balzano G, Macchini M, Romi S, Gritti E, Mazza E, Nicoletti R, Doglioni C, Falconi M, Gianni L. Nab-paclitaxel plus gemcitabine with or without capecitabine and cisplatin in metastatic pancreatic adenocarcinoma (PACT-19): a randomised phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct;3(10):691-697. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30196-1. Epub 2018 Jul 7. PMID: 30220407.
- 75 Takahashi, Hidenori MD; Akita, Hirofumi MD; Tomokuni, Akira MD; Kobayashi, Shogo MD; Ohigashi, Hiroaki MD; Fujiwara, Yoshiyuki MD; Yano, Masahiko MD; Sakon, Masato MD; Ishikawa, Osamu MD. Preoperative Gemcitabine-based Chemoradiation Therapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Impact of Venous and Arterial Involvement Status on Surgical Outcome and Pattern of Recurrence. *Annals of Surgery* 264(6):p 1091-1097, December 2016. | DOI: 10.1097/SLA.0000000000001547
- 76 Reni M, Zanon S, Balzano G, Nobile S, Pircher CC, Chiaravalli M, Passoni P, Arcidiacono PG, Nicoletti R, Crippa S, Slim N, Doglioni C, Falconi M, Gianni L. Selecting patients for resection after primary chemotherapy for non-metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2786-2792. doi: 10.1093/annonc/mdx495. PMID: 28945895.
- 77 Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, Gauthier M, Cueff A, Francois E, Trouilloud I, Malka D, Bachet JB, Coriat R, Terreboune E, De La Fouchardière C, Manfredi S, Solub D, Lécaillon C, Thiot Bidault A, Carbonnel F, Taieb J. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):295-301. doi: 10.1245/s10434-014-3898-9. Epub 2014 Jul 19. PMID: 25037971.
- 78 Maggino, Laura, et al. "Outcomes of primary chemotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma." *JAMA surgery* 154.10 (2019): 932-942.
- 79 Tang K, Lu W, Qin W, Wu Y. Neoadjuvant therapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *Pancreatol*. 2016 Jan-Feb;16(1):28-37. doi: 10.1016/j.pan.2015.11.007. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26687001.
- 80 Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, Malafa MP, Chuong MD, Shridhar R. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol*. 2015 Jul;54(7):979-85. doi: 10.3109/0284186X.2015.1004367. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25734581.

- 81 Dholakia, Avani S., et al. "Resection of borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiation does not depend on improved radiographic appearance of tumor–vessel relationships." *Journal of radiation oncology* 2 (2013): 413-425.
- 82 Katz MH, Fleming JB, Bhosale P, Varadhachary G, Lee JE, Wolff R, Wang H, Abbruzzese J, Pisters PW, Vauthey JN, Charnsangavej C, Tamm E, Crane CH, Balachandran A. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer*. 2012 Dec 1;118(23):5749-56. doi: 10.1002/cncr.27636. Epub 2012 May 17. PMID: 22605518.
- 83 Asagi A, Ohta K, Nasu J, Tanada M, Nadano S, Nishimura R, Teramoto N, Yamamoto K, Inoue T, Iguchi H. Utility of contrast-enhanced FDG-PET/CT in the clinical management of pancreatic cancer: impact on diagnosis, staging, evaluation of treatment response, and detection of recurrence. *Pancreas*. 2013 Jan;42(1):11-9. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182550d77. PMID: 22699206.
- 84 Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Kalia A, Davidson BR. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 6;7(7):CD009323. doi: 10.1002/14651858.CD009323.pub3. PMID: 27383694; PMCID: PMC6458011,
- 85 Peng JS, Mino J, Monteiro R, Morris-Stiff G, Ali NS, Wey J, El-Hayek KM, Walsh RM, Chalikonda S. Diagnostic Laparoscopy Prior to Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer Is High Yield: an Analysis of Outcomes and Costs. *J Gastrointest Surg*. 2017 Sep;21(9):1420-1427. doi: 10.1007/s11605-017-3470-6. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28597320.
- 86 Miyasaka Y, Ohtsuka T, Kimura R, Matsuda R, Mori Y, Nakata K, Kakihara D, Fujimori N, Ohno T, Oda Y, Nakamura M. Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel for Borderline Resectable Pancreatic Cancer Potentially Improves Survival and Facilitates Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019 May;26(5):1528-1534. doi: 10.1245/s10434-019-07309-8. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30868514.
- 87 Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? *Ann Surg*. 1996 Sep;224(3):342-7; discussion 347-9. doi: 10.1097/00000658-199609000-00010. PMID: 8813262; PMCID: PMC1235378.
- 88 Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, Gomez HF, Sun CC, Crane CH, Wolff RA, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg*. 2004 Dec;8(8):935-49; discussion 949-50. doi: 10.1016/j.gassur.2004.09.046. PMID: 15585381.

- 89 Rombouts SJ, Walma MS, Vogel JA, van Rijssen LB, Wilmink JW, Mohammad NH, van Santvoort HC, Molenaar IQ, Besselink MG. Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec;23(13):4352-4360. doi: 10.1245/s10434-016-5373-2. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27370653; PMCID: PMC5090009.
- 90 Gostimir M, Bennett S, Moyana T, Sekhon H, Martel G. Complete pathological response following neoadjuvant FOLFIRINOX in borderline resectable pancreatic cancer - a case report and review. *BMC Cancer*. 2016 Oct 10;16(1):786. doi: 10.1186/s12885-016-2821-0. PMID: 27724927; PMCID: PMC5057443.
- 91 Hartlapp I, Müller J, Kenn W, Steger U, Isbert C, Scheurlen M, Germer CT, Einsele H, Kunzmann V. Complete pathological remission of locally advanced, unresectable pancreatic cancer (LAPC) after intensified neoadjuvant chemotherapy. *Onkologie*. 2013;36(3):123-5. doi: 10.1159/000348527. Epub 2013 Feb 25. PMID: 23486001.
- 92 Turner, Kathleen, et al. "Complete radiological response of an initially locally advanced unresectable pancreatic cancer to chemoradiotherapy using FOLFIRINOX regimen: report of a case." *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 39.2 (2015): e29-e31.
- 93 Valeri, S., et al. "Complete pathological response after FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer. The beginning of a new era? Case report and review of the literature." *Pancreatology* 14.5 (2014): 425-430.
- 94 Matsumoto, Hiroaki, and Yasuhisa Yoshida. "Brain metastasis from pancreatic cancer: a case report and literature review." *Asian Journal of Neurosurgery* 10.01 (2015): 35-39.
- 95 Miura T, Nakamura N, Kurihara Y, Yonekura K, Watanabe Y, Sanada T, Kuwabara H, Goseki N. [A Case of Brain Metastases from Pancreatic Cancer That Had Been Treated Effectively with FOLFIRINOX]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2015 Nov;42(12):2357-9. Japanese. PMID: 26805363.
- 96 Isaji, Shuji, et al. "International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017." *Pancreatology* 18.1 (2018): 2-11.
- 97 Katz, Matthew HG, et al. "Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease." *Journal of the American College of Surgeons* 206.5 (2008): 833-846.

- 98 Yadav DK, Bai X, Yadav RK, Singh A, Li G, Ma T, Chen W, Liang T. Liquid biopsy in pancreatic cancer: the beginning of a new era. *Oncotarget*. 2018 Jun 1;9(42):26900-26933. doi: 10.18632/oncotarget.24809. PMID: 29928492; PMCID: PMC6003564.
- 99 Qi ZH, Xu HX, Zhang SR, Xu JZ, Li S, Gao HL, Jin W, Wang WQ, Wu CT, Ni QX, Yu XJ, Liu L. The Significance of Liquid Biopsy in Pancreatic Cancer. *J Cancer*. 2018 Sep 8;9(18):3417-3426. doi: 10.7150/jca.24591. PMID: 30271504; PMCID: PMC6160675.
- 100 Dimitrakopoulos C, Vrugt B, Flury R, Schraml P, Knippschild U, Wild P, Hoerstrup S, Henne-Bruns D, Wuerl P, Graf R, Breitenstein S, Bond G, Beerenwinkel N, Grochola LF. Identification and Validation of a Biomarker Signature in Patients With Resectable Pancreatic Cancer via Genome-Wide Screening for Functional Genetic Variants. *JAMA Surg*. 2019 Jun 1;154(6):e190484. doi: 10.1001/jamasurg.2019.0484. Epub 2019 Jun 19. PMID: 30942874; PMCID: PMC6583393.