

I tumori cistici del pancreas. Revisione della letteratura e proposta di un percorso diagnostico-terapeutico

M. CAPALDI, L. ALESSANDRONI, R. BERTOLINI, M. BARRECA, A. CAMPANELLI, G. d'AMATA, P. MARINI, R. MENCACCI, G. SORGI, R. TERSIGNI

RIASSUNTO: I tumori cistici del pancreas. Revisione della letteratura e proposta di un percorso diagnostico-terapeutico.

M. CAPALDI, L. ALESSANDRONI, R. BERTOLINI, M. BARRECA, A. CAMPANELLI, G. d'AMATA, P. MARINI, R. MENCACCI, G. SORGI, R. TERSIGNI

In questo lavoro, gli Autori esaminano gli aspetti epidemiologici, clinici, anatomo-patologici, morfologico-strumentali e chimico-fisici propri di ogni singolo tipo di lesione cistica del pancreas e li paragonano tra di loro in maniera critica. In tal modo riescono ad individuare per ogni singola categoria le caratteristiche più salienti.

Un percorso composto di quattro gruppi principali di esami strumentali e di laboratorio (ecografia addominale standard / EUS, TC, RM, FNA / biopsia / dosaggio di oncomarkers ed amilasi del contenuto cistico) è stato prescelto per l'acquisizione di tutti questi dati in virtù di precisi criteri di specificità, sensibilità ed accuratezza diagnostica forniti dalla letteratura scientifica internazionale. Per ogni sottogruppo di tumore cistico del pancreas viene proposto, infine, il piano terapeutico accreditato di miglior successo, sempre secondo la comune opinione scientifica internazionale

SUMMARY: Cystic pancreatic tumors. Review of literature and proposal of a diagnostic-therapeutic pathway.

M. CAPALDI, L. ALESSANDRONI, R. BERTOLINI, M. BARRECA, A. CAMPANELLI, G. d'AMATA, P. MARINI, R. MENCACCI, G. SORGI, R. TERSIGNI

In this paper the Authors consider the epidemiological, clinical, pathological, instrumental, chemical and physical findings of every type of pancreatic cystic lesions. They perform a critical examination of each of them. In this way, they can identify the most important features of every single class.

A pathway consisting in four main groups of instrumental and chemical tests (abdominal ultrasonography / EUS, CT, MR, FNA / biopsy/ assay of tumoral markers and amylase of cystic fluid) was chosen to know all these informations according to careful principles of specificity, sensitivity and diagnostic accuracy taken from international scientific literature. In each subgroup of cystic pancreatic tumor, at last, the most reliable therapeutic project is suggested according to the common international scientific agreement.

KEY WORDS: Tumori cistici - Pancreas - Diagnosi - Trattamento.
Cystic neoplasms - Pancreas - Diagnosis - Treatment.

Introduzione

Nel gruppo dei tumori cistici del pancreas è compresa una serie eterogenea di lesioni che vanno dalle semplici pseudocisti (80-90%) ai tumori cistici propriamente detti (10-20%), fino ad arrivare alle cisti di tipo acquisito e congenito (1-3). A queste aggiungiamo alcuni tumori pancreatici con aspetto di tipo cistico assunto in seguito a fenomeni post-necrotici. Tutte

queste lesioni non presentano particolarità dal punto di vista clinico-sintomatologico. Il comportamento generalmente indolente per quanto riguarda l'aspetto biologico, ci rende facilmente conto di come possa essere difficoltosa una diagnosi differenziale in questo gruppo così variegato di patologie. Diagnosi differenziale resa ancor più necessaria al fine di poter programmare un trattamento adeguato per lesioni che coprono un arco di possibilità che vanno dalla franca benignità fino alla manifesta malignità.

I tumori cistici del pancreas (CPT) vengono, infatti, classificati secondo il loro potenziale di malignità, che influenza sia la prognosi che la terapia. Le lesioni di tipo mucinoso (neoplasie cistiche mucinose e tumori pancreatici papillari intraduttali) vengono considerate premaligne o francamente maligne, quelle di ti-

A.O.R.N. "S. Camillo - Forlanini", Roma
Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica
UOC Chirurgia Generale ed Oncologica 1 "Flajani"
(Direttore: Prof. R. Tersigni)

© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

po non mucinoso (cistoadenoma sieroso e pseudocisti) sono, al contrario, benigne.

Il progresso tecnologico degli ultimi anni ha reso attuabili una serie di procedure di tipo laboratoristico e strumentale per stabilire un percorso diagnostico preciso ed affidabile utile allo scopo di discriminare ogni singola patologia di questo gruppo, selezionando così nella maniera più sicura possibile i pazienti candidati all'intervento chirurgico e quelli che necessitano di controllo periodico. Ciò alla luce anche del fatto che i CPT mostrano una prognosi migliore ed una percentuale di resezione curativa relativamente più alta rispetto all'adenocarcinoma duttale.

Cistoadenoma sieroso

Il cistoadenoma sieroso (SCA) generalmente colpisce il sesso femminile (65-80%) nella 7^a decade di vita. Il dolore addominale è il sintomo più ricorrente che si presenta in circa la metà dei casi. La presenza di massa palpabile si verifica in circa un terzo dei casi dato che vi sono masse tumorali che possono raggiungere anche i 25 cm di diametro. Lesioni di tale grandezza possono provocare ittero ostruttivo, pancreatite e sintomi da ostruito transito gastrico. L'avvento delle tecniche radiologiche di "imaging" ad alta risoluzione ha permesso il riconoscimento precoce di lesioni di piccole dimensioni (25%) ancora non sintomatiche. Sulla localizzazione esistono pareri discordanti tra vari autori. Alcuni dichiarano prevalenza a carico del corpo-coda (50-70%) (3,4), altri hanno riscontrato la lesione specialmente nella regione della testa-collo del pancreas (63%) (5,6).

Alla tomografia computerizzata (TC) (Fig. 1) ed alla risonanza magnetica nucleare (RMN) lo SCA appare come una lesione ben demarcata, contenente microcisti multiple (1-2 cm) ripiene di fluido e sepa-

rate da spessi tralci fibrosi che conferiscono all'immagine il classico aspetto ad alveare (7, 8). Ciò in accordo anche con quanto generalmente rilevato dalla ecografia endoscopica (EUS). Possono essere osservate calcificazioni che sono patognomoniche del tipo di lesione, anche se presenti solo nel 10% dei casi (6). Varianti morfologiche meno comuni sono quella ad aspetto macrocistico (cisti > 2 cm) e quella solida contenente numerose microcisti, che si presenta all'esame ecografico come una massa omogenea ipoecogena facilmente confondibile con un adenocarcinoma duttale. La colangiopancreatografia endoscopica (ERCP) raramente mostra dislocazione dei dotti dovuta all'effetto massa (1). L'angiografia, raramente eseguita per questo genere di patologia, nella maggioranza dei casi dimostra una lesione ipervascolarizzata (1).

L'agoaspirazione del liquido intracistico dimostra bassa viscosità dello stesso e bassi livelli dei markers tumorali (1). L'esame istologico tipico dello SCA rivela cellule cuboidali ricche di glicogeno (9) (Fig. 2). È importante sottolineare però come tali metodiche risultino di bassa accuratezza diagnostica nello SCA, per le difficoltà tecniche legate a spessore della parete, ridotte dimensioni delle cavità cistiche e ipervascolarizzazione proprie della lesione (1).

Vista la scarsa possibilità di evoluzione verso la malignità, attualmente vi è pressoché totale accordo nel sorvegliare periodicamente l'evoluzione di tali lesioni e di riservare l'intervento chirurgico esclusivamente ai casi sintomatici ed in cui i reperti diagnostici risultino atipici per una sicura diagnosi di SCA (5, 10-12). Il dibattito attualmente in corso è sulla estensione della procedura chirurgica da effettuare: enucleoresezione della lesione o resezione pancreatica tipica. L'alto rischio perioperatorio della prima procedura sembra orientare l'opinione dei maggiori centri verso la seconda (4, 5, 10).

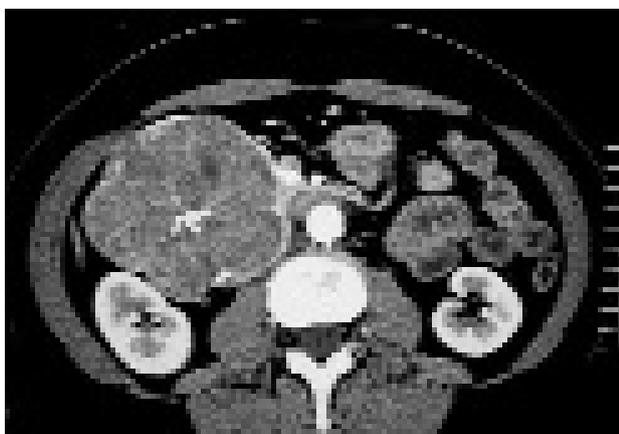


Fig. 1 - Cistoadenoma sieroso. Quadro radiologico alla TC.



Fig. 2 - Cistoadenoma sieroso. Quadro istologico.

Neoplasie cistiche mucinose

Le neoplasie cistiche mucinose (MCN) comunemente vengono suddivise in cistoadenoma mucinoso (MCA), lesione premaligna, e cistoadenocarcinoma mucinoso (MCAC), che rappresenta una lesione maligna franca (25% circa delle MCN) (10, 13). Gli MCA sono tipici del sesso femminile nella 5^a-6^a decade di vita. Gli MCAC vengono diagnosticati generalmente nella 7^a (13, 14). Le MCN sono prevalentemente localizzate nel corpo-coda pancreatico (66-75%) (13-15). Morfologicamente si presentano divise all'interno da setti di sottile spessore che delimitano cisti di 1-2 cm di diametro.

Il quadro sintomatologico si compone di dolore addominale (59-78%), diabete ed intolleranza al glucosio. Pancreatite e massa palpabile dell'addome si presentano con frequenza minore. Perdita di peso ed ittero ostruttivo possono sottintendere una lesione di tipo maligno (10, 13, 17).

Reperti tipici alla TC per gli MCA e gli MCAC sono quelli raffigurati rispettivamente nelle Figure 3 e 4. Loro caratteristica istologica è la presenza di stroma di tipo ovarico come tessuto di sostegno (Fig. 5). La parete è sottile e contiene calcificazioni in posizione eccentrica che, benché patognomoniche, sono presenti in circa il 15% dei casi (13, 16). L'ERCP può svelare stenosi e dislocazione dei dotti pancreatici nei casi di malignità (2). Raramente si vede comunicazione della cisti col sistema duttale a causa della localizzazione quasi sempre periferica della lesione (5, 19). L'angiografia mostra ipervascolarizzazione parietale (15).

Al contrario degli SCA, l'agoaspirazione condotta su pareti sottili e su cisti di diametro sufficientemente grande viene favorita. Unica controindicazione è rappresentata dalla viscosità del muco che può renderla difficoltosa. L'esame citologico dimostra epitelio di tipo colonnare di tipo mucinoso. Particolare attenzione deve essere prestata allorché tale esame venga condotto mediante EUS attraverso le pareti gastriche e duodenali, anch'esse composte di epitelio di tipo colonnare, per evitare false interpretazioni. Altra caratteristica istologica particolare di queste lesioni è la focalità dei reperti. All'interno della parete di una sola lesione possono coesistere vari gradi di atipia cellulare, dalla semplice displasia al carcinoma invasivo. Ciò riduce in misura considerevole la sensibilità della procedura (67%) ed attribuisce, di conseguenza, alla FNA eseguita come unico esame una bassa accuratezza diagnostica (18).

In considerazione del potenziale maligno di tutte le MCN, l'intervento chirurgico viene raccomandato per tutti i pazienti che non presentino controindicazioni assolute allo stesso (15). I livelli di CEA si presentano quasi sempre elevati. Gli MCA hanno percentuale di



Fig. 3 - Cistoadenoma mucinoso. Quadro radiologico alla TC.



Fig. 4 - Cistoadenocarcinoma mucinoso. Quadro radiologico alla TC.

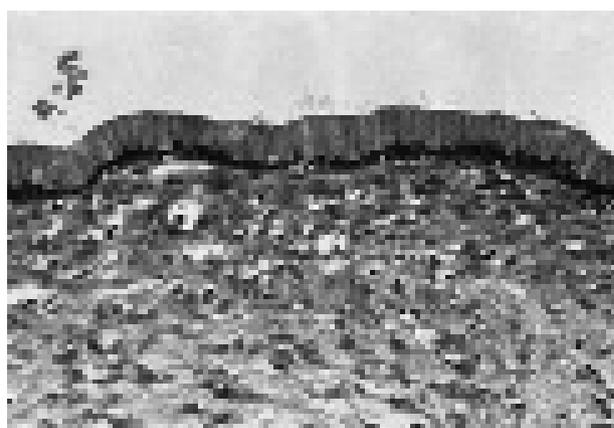


Fig. 5 - Neoplasia cistica mucinosa. Quadro istologico: caratteristica presenza di stroma di "tipo ovarico".

sopravvivenza a 5 anni > del 95% ed una sopravvivenza a lungo termine tra il 50 ed il 75% (10, 15). La sopravvivenza dopo resezione di MCAC invasivo varia tra i diversi studi. Wilentz et al. riportano una soprav-

vivenza a 10 anni del 50%, mentre Sarr et al. riferiscono di una percentuale di sopravvivenza a 5 anni del 17% (13, 17). In buona sostanza, però, la prognosi degli MCAC resecabili sembra tendere verso quella degli adenocarcinoma duttali dello stesso tipo (2).

Le resezioni pancreatiche tipiche sembrano, allo stato attuale, essere indicate come procedure di scelta al contrario dell'enucleoresezione che appare gravata da un'alta percentuale di recidiva locale di malattia, senza neanche un beneficio in termini di percentuale di comparsa di fistole pancreatiche (5, 10, 19).

Neoplasie mucinose papillari intraduttali

Le neoplasie mucinose papillari intraduttali (IPMN) caratteristicamente si differenziano in due sottogruppi a seconda della loro origine topografica. Quelle che originano dall'epitelio del dotto pancreatico principale (47-75%) vengono denominati MDT-IPMN (main duct type-IPMN), quelle che si sviluppano dai dotti collaterali (25-39%) BDT-IPMN (branch duct type-IPMN). Nel 14% dei casi possono derivare da entrambi i dotti. Le prime presentano una netta prevalenza per il sesso maschile e come localizzazione prediligono la testa del pancreas. Le seconde non presentano prevalenza di sesso e sono pressoché ubiquitari (20,21). È stato suggerito che il comportamento biologico delle BDT-IPMN debba considerarsi meno aggressivo rispetto a quelli dei dotti principali, con minore frequenza di carcinoma "in situ" ed invasivo, e perciò potenzialmente suscettibili di sola osservazione non chirurgica o, nel caso di intervento, di resezione pancreaticata più economica (22). Entrambe le varianti si caratterizzano per la presenza di epitelio di tipo papillare, iperproduzione di mucina, dilatazione dei dotti e potenziale di malignità (1) (Fig. 6).

Alla diagnosi almeno un terzo dei pazienti si presenta asintomatico. I sintomi più comuni sono dolore addominale (56-100%) e pancreatite acuta (22-45%). Meno comuni sono perdita di peso, diabete, steatorrea ed ittero ostruttivo (20, 21, 23).

Il reperto radiologico rilevato a TC, RMN, ERCP ed anche all'EUS caratteristicamente dimostra dilatazione dei dotti periferici e/o principale generalmente con comunicazione tra dilatazione cistica e sistema duttale. Questo ultimo reperto, tuttavia, può non essere presente a causa della viscosità del secreto mucoso che può ostruire tale comunicazione, rendendo così esclusa la cavità cistica. Difetti di riempimento possono essere presenti a causa delle vegetazioni papillari dell'epitelio (24). Criteri che dal punto di vista radiologico possono suggerire aspetti di carcinoma di tipo invasivo sono: rottura del dotto pancreatico principale



Fig. 6 - Neoplasia mucinosa papillare intraduttale. Quadro istologico.

con disseminazione intrapancreatica del tumore, invasione del duodeno o della via biliare principale, linfoadenomegalia, disseminazione extrapancreatica o interessamento degli assi vascolari (23). L'ecografia intraduttale e la pancreatoscopia rappresentano i più recenti presidi che il progresso tecnologico ci mette a disposizione. Attraverso una minisonda ottica o ecografica di circa 2 mm di diametro introdotta da un duodenoscopia standard nel dotto pancreatico si possono ottenere informazioni preziose sulla localizzazione centrale e/o periferica della lesione nei dotti, sulla sua estensione longitudinale e sull'aspetto delle proiezioni papillari valutando in questo modo il rischio di degenerazione maligna (25).

Similmente alle MCN anche le IPMN possono contenere uno spettro istologico che va dalla semplice iperplasia al carcinoma di tipo invasivo. Al momento della diagnosi approssimativamente il 40% (range 15-100%) delle MDT-IPMN presentano un carcinoma invasivo. Ciò si verifica solo nello 0-15% delle BDT-IPMN e nel 5-33% delle MCN (23). Pertanto nelle IPMN dei dotti principali la resezione chirurgica è sempre raccomandata, anche se lo sviluppo neoplastico si rivela estremamente lento, la prognosi (25% di sopravvivenza a 2.5 anni nelle IPMN invasive) è migliore degli adenocarcinoma duttali e la recidiva rappresenta un evento tardivo che spesso sopravviene 3-6 anni dopo la resezione (15). Nelle MDT invasive la percentuale di recidiva è del 70% nei primi tre anni; in quelle non invasive si aggira intorno allo 0-12% per un follow up di 1-4 anni. Per le BDT la percentuale di recidiva non è stata ancora definita con certezza nei vari studi. Per quest'ultima categoria di tumori, con dimensioni < 2-3 cm ed in pazienti asintomatici si ribadisce l'opportunità della sola osservazione clinica e strumentale ravvicinata (22).

Il dibattito sulla estensione della resezione chirurgica in caso di intervento si snoda sull'opportunità di ese-

guire una pancreatectomia totale in alternativa ad una resezione parziale. Considerando che le percentuali di recidiva sono pressoché comparabili per le due opzioni chirurgiche sia nelle IPMN invasive che in quelle non invasive, e che una resezione parziale è in grado di evitare problemi di tipo metabolico maggiore preservando la funzione pancreaticca, attualmente la comunità scientifica internazionale sembra orientata a prediligere tale procedura (26-28). Al momento dell'intervento, però, rimane fondamentale la verifica di indennità dei margini di resezione controllata con esame istologico intraoperatorio. Si considera come margine di resezione chirurgica positivo il reperto di displasia (Pan 2) o di carcinoma in situ (Pan 3); negativo il reperto di iperplasia mucinosa (Pan 1A o 1B) (1, 26, 27, 29).

Pseudocisti

Tali lesioni sono caratteristiche degli esiti della pancreatite acuta di tipo post-alcolico (2, 30). Occasionalmente, però, possono coesistere con altre lesioni cistiche pancreatiche come le IPMN. Perciò è sempre consigliabile in presenza di tali reperti di sottoporre i pazienti a follow up al fine di controllare l'evoluzione della lesione e di non confonderla con un vero CPT (1).

La TC suggerisce la presenza di CPT piuttosto che di pseudocisti nel momento in cui è possibile visualizzare irregolarità della parete a tipo "colpo d'unghia", setti che dividono il cavo cistico, calcificazioni parietali, ispessimento focale della parete con componente solida (24) (Fig. 7). L'EUS caratterizza una lesione come pseudocisti quando essa si presenta con parete ispessita, il contenuto interno ha ecogenicità compatibile con materiale corpuscolato o sangue ed il parenchima pancreatico circostante appare interessato da fenomeni tipici della flogosi acuta o cronica (30). Come per le BDT-IPMN, la ERCP identifica comunicazione con i



Fig. 7 - Pseudocisti pancreaticca. Quadro radiologico alla TC.

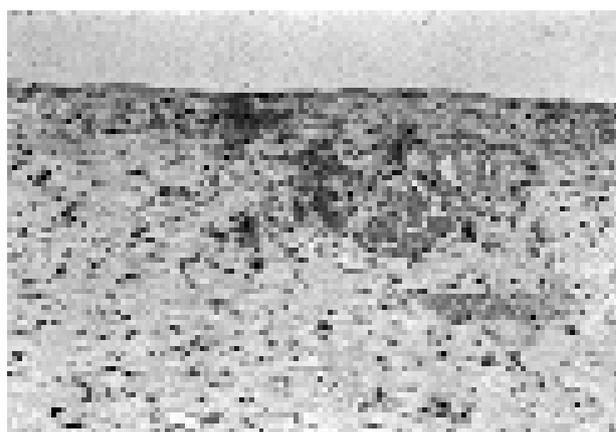


Fig. 8 - Pseudocisti pancreaticca. Quadro istologico.

dotti; caratteristica peraltro non comune nelle MCN e rara negli SCA (31). L'angiografia mostra ipovascolarizzazione della lesione, sebbene venga raramente eseguita. Il contenuto cistico generalmente non è di tipo mucinoso, ma spesso contiene liquido siero-corpuscolato o addirittura sangue. La concentrazione delle amilasi nel fluido si presenta alta, ma bassi appaiono i livelli dei markers tumorali. Mancando, poi, la pseudocisti di rivestimento epiteliale della parete, il prelievo citologico mostrerà esclusivamente linee cellulari post-infiammatorie del tipo dei macrofagi (31, 32) (Fig. 8).

Percorso diagnostico

A nostro avviso il protocollo diagnostico-terapeutico individuato nella Tabella 1 rappresenta l'opzione migliore per poter giungere ad una diagnosi conclusiva nei CPT. Questo prevede una collezione di varie informazioni ricavabili dalle metodiche di diagnostica strumentale considerate a tutt'oggi dalla letteratura internazionale come le più sensibili ed accurate per questo genere di patologia. La comparazione critica delle stesse ci ha permesso di tracciare un algoritmo di facile interpretazione utile, a nostro avviso, per l'orientamento immediato diagnostico-terapeutico dei CPT. Rimane ovvio come tra le possibilità previste dal nostro schema esistano ancora tutta una serie di "sfumature" clinico-interpretative che vanno elaborate alla luce della singola esperienza di ogni caso e del chirurgo che lo prende in esame.

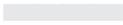
Ciò premesso, noi raccomandiamo sempre in primo luogo che il paziente con sospetto di lesione cistica del pancreas vada, comunque, accuratamente indagato dal punto di vista anamnestico ed obbiettivo. Le informazioni ricavabili da questi primi due passi sono di estrema importanza e fondamentali per tracciare il

percorso successivo. Il sesso, l'età, le modalità eventuali d'esordio sintomatologico sono discriminanti importanti e le loro variazioni a seconda del tipo di patologia sono esaustivamente riassunte nel diagramma proposto (Tab. 1) e nella precedente esposizione dei singoli gruppi di patologia.

Tra gli esami strumentali da noi selezionati riteniamo alcuni, come l'ecografia addominale standard e la TC, propedeutici per due ordini fondamentali di motivi. Sono questi, infatti, esami che meritano la nostra attenzione se non altro perché molto spesso, soprattutto nei casi asintomatici, la prima diagnosi di sospetto

TABELLA 1 - TUMORI CISTICI DEL PANCREAS.

	ECO ADDOME STANDARD + EUS TC COLANGIO-RM FNA CON PRELIEVO BIOPTICO, DOSAGGIO AMILASI, CEA E CA 19.9			
Tipo	SCA	MCN (25% MCAC)	IPMN	PSEUDOCISTI
Sesso	M/F 1:3	F	MDT M/F 4:1 BDT M/F 1:1	M
Età	7 ^a decade	5 ^a -6 ^a decade 6 ^a -7 ^a decade (MCAC)	7 ^a decade	variabile
Aspetto	multiloculare	multiloculare	multiloculare	uniloculare
Istologia	benigni	pre maligni MCAC maligni	pre maligni	benigni
Sede	ovunque	corpo/coda	MDT testa BDT ubiquitario	testa
Calcificazioni	centrali stellate	periferiche curvilinee	assenti	assenti
Vascularizzazione	iper	MCA iper MCAC ipo	variabile	avascolare
Particolarità	depiazzano MPD	depiazzano MPD	secrezione muco papilla comunicazione MPD dilatazione MPD difetto riempimento MPD	
CEA	basso	alto	variabile	basso
CA 19.9	variabile	variabile	variabile	variabile
Amilasi	variabile	variabile	alta	alta
Viscosità	bassa	alta	alta	bassa

	Intervento chirurgico solo in presenza di complicazioni.
	Intervento chirurgico sempre raccomandato. Osservazione e sorveglianza solo nei pazienti con BDT-IPMN, asintomatici, con lesioni < di 3 cm, non idonei all'intervento chirurgico.

CEA elevato ≥ 400 ng/ml Amilasi elevata ≥ 5000 U/l	SCA = cistoadenomi sierosi IPMN = neoplasie mucinose papillari intraduttali MCN = neoplasie cistiche mucinose MCAC = cistoadenocarcinomi mucinosi	MDT = main duct type MPD = main pancreatic duct BDT = branch duct type
---	--	--

viene posta sulla base dei reperti grazie a loro acquisiti. In secondo luogo deve essere considerato come alcuni autori attribuiscono alla TC spirale una buona affidabilità nella localizzazione topografica specialmente delle IPMN. Meno affidabile si presenta, invece, la metodica per quanto attiene il coinvolgimento duttale e la diagnosi di neoplasia di tipo invasivo che si basa unicamente sulla descrizione morfologica di "effetto massa", di dilatazione duttale > 10 mm, di contenuto duttale con calcificazioni e di localizzazione multifocale (26). Per completare le varie possibilità attualmente offerte dalle metodiche di "imaging" occorre segnalare la RM con stimolo secretinico che è in grado di fornire una migliore definizione morfologica della localizzazione dei CPT, dei loro rapporti col sistema duttale e con le strutture anatomiche limitrofe. Particolare importanza, a nostro avviso, rivestono nel percorso diagnostico altre procedure di tipo strumentale, prima tra tutte la EUS. L'esame viene condotto mediante sonda ultrasonografica introdotta perendoscopicamente attraverso il duodeno (per le lesioni cistiche della testa del pancreas) o lo stomaco (per il corpo-coda). Questa fornisce informazioni dettagliate circa le caratteristiche della parete, come spessore, irregolarità focali, proiezioni papillari, e del contenuto, come presenza di setti, qualità del fluido (ecogenicità di tipo mucoso, sieroso, corpuscolato). Il limite della metodica è rappresentato dalla scarsa accuratezza nel definire la malignità della lesione quando pochi di questi parametri possono essere con sicurezza determinati (33, 34). Un ulteriore limite è dato dalla limitata profondità di immagine che riduce l'accuratezza diagnostica nelle lesioni > 6 cm di diametro. In tal caso la TC, l'ecografia transaddominale e la RM tornano ad essere di nuovo particolarmente utili in questo sottogruppo di pazienti con lesioni più estese (1).

Strettamente collegata con l'EUS, vi è un'altra procedura strumentale su cui in modo particolare la nostra attenzione si è soffermata: l'aspirazione con ago sottile (FNA, fine needle aspiration). Può essere condotta anche per via ecoguidata percutanea, ma nella stragrande maggioranza dei casi è preferibile che venga condotta su guida EUS al fine di evitare il rischio, seppur teorico, di disseminazione di cellule neoplastiche durante l'esecuzione dell'esame. Altro vantaggio risulta essere quello di poter individuare con maggior precisione attraverso l'EUS l'area da pungere. In alternativa a queste due vie d'accesso, la nostra personale proposta è quella di un ulteriore approccio: la biopsia condotta per via ecoguidata laparoscopica. Tale via, sempre a nostro parere, grazie alla magnificazione ottica ed alla possibilità di utilizzo di sonde ecografiche lineari, unite alla relativa facilità d'esecuzione in mani esperte, consentirebbe l'individuazione topografica precisa della zona da biopsizzare, a fronte di un basso indice d'in-

vasività chirurgica. Ci riserviamo, quindi, di comunicare in seguito i risultati di fattibilità e di affidabilità diagnostica di questa nostra particolare proposta. Il liquido ottenuto durante la puntura può essere inviato per l'esame citologico, per l'esame chimico-fisico, per la determinazione dei livelli di markers oncologici e dell'amilasi (33, 34). Controindicazioni della metodica sono il rischio di sanguinamento, l'infezione del contenuto cistico e la pancreatite, che complessivamente si presentano con una frequenza fino al 4% dei casi trattati (1). Per quanto riguarda la sensibilità diagnostica della citologia, la questione allo stato attuale si presenta in questi termini. Vi sono studi che la riportano intorno al 95% (35), altri intorno al 64% (33, 36). Di contro, la specificità si attesta in maniera pressoché unanime al 100%. Ciò si spiega col fatto che molto spesso le aree d'atipia cellulare non sono uniformemente distribuite su tutta la parete della cisti, per cui il prelievo può cadere su una zona focale non interessata. Ne consegue l'alto numero di falsi negativi. Quando alla sola citologia vengono aggiunte le determinazioni degli oncomarkers, della amilasi e dell'esame chimico del fluido, l'accuratezza diagnostica aumenta all'80-90% (35, 36). Allo stesso modo controverso è il ruolo del dosaggio dei markers tumorali. Gli unici che sembrano al momento poter giocare un ruolo nella diagnosi sono il CEA ed il CA 19.9. Il dosaggio di altri markers testati, come il CA 15.3 e il CA 72.4, rimane utile solo a fini speculativi e per protocolli di ricerca (1). In conclusione solo la combinazione delle informazioni provenienti dal dosaggio di questi con l'amilasi e la citologia è, a nostro avviso, in grado di rendere l'approccio diagnostico più accurato.

Conclusioni

I pazienti affetti da lesioni cistiche del pancreas sono molto impegnativi per il clinico dal punto di vista diagnostico. Oggi abbiamo a disposizione una serie molto ampia di dati ed informazioni che ci giungono dalla diagnostica strumentale e di laboratorio, ma non ancora linee guida sicure ed affidabili utili per una diagnosi differenziale tra i singoli tipi di CPT e tra questi e le pseudocisti. Questo molto spesso disorienta il chirurgo nella formulazione di una corretta diagnosi e, quindi, nella programmazione di un adeguato piano terapeutico.

Noi proponiamo un algoritmo diagnostico che, partendo dai dati fondamentali ricavati dall'anamnesi, paragonandoli a quelli conosciuti dagli studi epidemiologici e collegando tutto questo a precise caratteristiche morfologiche e biochimiche descritte nei reperti degli esami strumentali, possa ridurre al minimo la possibilità di confusione diagnostica. Abbiamo ristret-

to il campo di tali procedure a quattro gruppi fondamentali: a) tecniche ultrasonografiche (ecografia transaddominale standard – EUS); b) CT, RM, meglio se con stimolo secretinico; c, d) FNA con prelievo biotico e dosaggio dell'amilasi, CEA e CA 19.9 intracistici. Questi, a nostro avviso, sono risultati essere gli esami che, in termini di sensibilità, accuratezza diagnostica e specificità, i dati della letteratura internazionale ci hanno segnalato come i più affidabili. In tal modo potremo essere in grado di discriminare, innanzitutto, le pseudocisti dai veri CPT e di seguire un percorso dia-

gnostico sempre più preciso al punto da riuscire ad individuare quelli che presentano chiari segni di malignità. L'obbiettivo finale è quello di evitare il ritardo o, addirittura, la perdita d'opportunità di trattamento per ogni singolo tipo istologico. Per quanto riguarda l'esecuzione della FNA con biopsia delle lesioni, abbiamo infine proposto una via d'accesso alternativa a quelle ecoguidate sia per-cutanea che mediante EUS: la via ecoguidata laparoscopica. Uno studio di fattibilità ed affidabilità è, però, necessario per validare tale proposta.

Bibliografia

1. Levy MJ, Clain JE. Evaluation and management of cystic pancreatic tumors: emphasis on the role of EUS FNA. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 639-653.
2. Fernandez del Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 1001-1016.
3. Re Mine SG, Frey D, Rossi RL, Munson JL, Braasch JW. Cystic neoplasms of the pancreas. *Arch Surg* 1987; 122: 443-446.
4. Pyke CM, van Heerden JA, Colby TV, Sarr MG, Weaver AL. The spectrum of serous cistoadenoma of the pancreas. Clinical, pathologic and surgical aspects. *Ann Surg* 1992; 215: 132-139.
5. Siech M, Tripp K, Schmidt-Rohlfing B, Mattfeldt T, Widmaier U, Gansauge F, Gorich J, Beger HG. Cystic tumors of the pancreas. Diagnostic accuracy, pathologic observations and surgical consequences. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 56-61.
6. Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB. Cystic neoplasms of the pancreas. Benign to malignant epithelial neoplasms. *Surg Clin N Am* 2001; 81: 497-509.
7. Mathieu D, Guigui B, Valette PJ, Dao TH, Bruneton JN, Bruel JM, Pringot J, Vasile N. Pancreatic cystic neoplasms. *Radiol Clin N Am* 1989; 27: 163-176.
8. Albores- Saavedra J, Gould EW, Angeles-Angeles A, Henson DE. Cystic tumors of the pancreas. *Pathol Ann* 1990; 25: 19-50.
9. Carlson SK, Johnson CD, Brandt KR, Batts KP, Salomao DR. pancreatic cystic neoplasms. The role and sensitivity of needle aspiration and biopsy. *Abdom Imaging* 1998; 23: 387-393.
10. Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystoadenomas and cystoadenocarcinomas of the pancreas: a multinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association. *Ann Surg* 1999, 230: 152-161.
11. Katoh H, Rossi RL, Braasch JW, Munson JL, Shimozawa E, Tanabe T. Cystoadenoma end cystoadenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 1989; 36: 424-430.
12. Bassi C, Salvia R, Molinari E, Biasutti C, Falconi M, Pederzoli P. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystoadenoma. Wait for symptoms and see at imaging or vice versa? *World J Surg* 2003; 27: 319-323.
13. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, Di Magno EP. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg* 2000; 231: 205-212.
14. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, Sessa F, Capella C, Solcia E, Rickaert F, Marlucci GM, Kloppel G. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 410-422.
15. Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, Adair CF, Heffes CS. Mucinous cystic neoplasms (mucinous cystoadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas. A clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1-16.
16. Scott J, Martin I, Redhead D, Hammond P, Garden OG. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Imaging features and diagnostic difficulties. *Clin Radiol* 2000; 55: 187-192.
17. Wilentz RE, Albores- Saavedra J, Hruban RH. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 2000, 17: 31-42.
18. Compton CC. Serous cystic tumors of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 2000, 17: 43-45.
19. Talamini MA, Moesinger R, Yeo CJ, Poulouse B, Hruban RH, Cameron JL, Pitt HA. Cystoadenomas of the pancreas: is enucleation an adequate operation? *Ann Surg* 1998; 227: 896-903.
20. Yamaguchi K, Tanaka M. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: A historical review of the nomenclature and recent controversy. *Pancreas* 2001; 23: 12-19.
21. Sugiyama M, Atomi Y, Saito M. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 164-171.
22. Kimura W, Makuuchi M. Operative indication for cystic lesions of the pancreas with malignant potential – our experience. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 483-491.
23. Cellier C, Cuillerier E, Palazzo L, Rickaert F, Flejou JF, Napoleon B, Van Gansbeke D, Bely N, Ponsot P, Partensky C, Cugnenc PH, Barbier JP, Deviere J, Cremer M. Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and long-term outcome in a large surgical series. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 42-49.
24. Taouli B, Vilgrain V, Vullierme MP, Terris B, Denys A, Sauvanet A, Hammel P, Menu Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: helical CT with histopathologic correla-

- tion. *Radiology* 2000; 217: 757-764.
25. Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Kondo F, Kato K, Asano T, Saisho H. Diagnosis and patient management of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology* 2002; 122: 34-43.
 26. Paye F, Sauvanet A, Terris B, Ponsot P, Vilgrain V, Hammel P, Bernades P, Ruszniewski P, Belghiti J. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: pancreatic resections guided by preoperative morphological assessment and intraoperative frozen section examination. *Surgery* 2000; 127: 536-544.
 27. Traverso LW, Peralta EA, Ryan JA jr., Kozarek RA. Intraductal neoplasms of the pancreas. *Am J Surg* 1998; 175: 426-432.
 28. Falconi M, Salvia R, Bassi C, Zamboni G, Talamini G, Pedrazzoli P. Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Br J Surg* 2001; 88: 376-381.
 29. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH, Lillmoen KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an increasingly recognized clinicopathologic entity. *Ann Surg* 2001; 234: 313-322.
 30. Martin I, Hammond P, Scott J, Redhead D, Carter DC, Garden OJ. Cystic tumors of the pancreas. *Br J Surg* 1998; 85: 1484-1486A.
 31. Hashimoto L, Walsh RM, Vogt D, Henderson JM, Mayes J, Hermann R. Presentation and management of cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 504-508.
 32. Sperti C, Pasquali C, Guolo P, Polverosi R, Liessi G, Pedrazzoli S. Serum tumor markers and cyst fluid analysis are useful for the diagnosis of pancreatic cystic tumors. *Cancer* 1996; 78: 237-243.
 33. Sedlack R, Affi A, Vasquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 543-547.
 34. Brugge W, Slatzman J, Scheinman R. Diagnosis of cystic neoplasms of the pancreas: the report of the Cooperative Pancreatic Cyst study. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: AB16.
 35. Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldan M, Giostra E, Spahr L, Hadengue A, Fabre M. Performance of endosonography guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1516-1524.
 36. Pinto MM, Meriano FV. Diagnosis of cystic pancreatic lesions by cytologic examination and carcinoembryonic antigen and amylase assays of cyst content. *Acta Cytol* 1991; 35: 456-463.
-