

Neoplasie Intraduttali Papillari Mucinosi (IPMN): diagnosi, trattamento e prognosi

■ Gli IPMN vengono distinti in: IPMN del dotto principale (MD-IPMN), IPMN dei dotti periferici (BD-IPMN), e IPMN di tipo misto. L'esame diagnostico di prima scelta è la RM. L'EUS è importante nella diagnosi differenziale con altre neoplasie cistiche, per diagnosticare piccoli noduli intramurali, e per eseguire l'agoaspirato quando necessario. Il trattamento dei MD-IPMN è chirurgico, mentre per i BD-IPMN il trattamento chirurgico è necessario solo in presenza di alcuni criteri di rischio. La prognosi è peggiore nel MD-IPMN a causa della maggiore tendenza alla trasformazione maligna.

Introduzione

Descritte per la prima volta nel 1982, tradizionalmente considerate lesioni rare, le neoplasie intraduttali papillari mucinose (IPMN), rappresentano attualmente circa il 20-30% delle neoplasie pancreatiche sottoposte a resezione chirurgica. Presentano una modesta prevalenza nel sesso maschile e si manifestano mediamente intorno ai 64 anni di età. Queste neoplasie, localizzate più frequentemente a livello della testa e del processo uncinato del pancreas, sono caratterizzate dalla proliferazione delle cellule intraduttali con secrezione di abbondanti quantità di muco, causano la dilatazione diffusa o segmentaria del dotto pancreatico principale e/o dei dotti di secondo ordine. Gli IPMN sulla base della localizzazione della dilatazione vengono distinti in tre sottotipi:

- **IPMN del dotto principale (MD-IPMN):** in cui la dilatazione interessa il dotto pancreatico principale, con un coinvolgimento che può essere diffuso o segmentario.
- **IPMN dei dotti periferici (BD-IPMN):** in cui la dilatazione interessa i dotti pancreatici secondari, con un coinvolgimento che può essere uni- o multi-focale.
- **IPMN di tipo misto:** in cui la dilatazione interessa il dotto principale ed i dotti secondari.

Fabia Attili
Giuseppe Vanella
Giovanni Battista Paliani
Alberto Larghi

Unità di Endoscopia Digestiva
Chirurgica
Ospedale Policlinico "A. Gemelli"
Università Cattolica del Sacro Cuore
di Roma

Esiste come per il tumore del colon e per l'adenocarcinoma esofageo che si sviluppa nel contesto dell'esofago di Barrett, una sequenza carcinogenetica per cui le cellule coinvolte possono da iperplastiche trasformarsi in displastiche, con displasia da prima lieve e poi grave, fino ad arrivare alla trasformazione neoplastica vera e propria (carcinoma invasivo).

Nelle forme MD-IPMN la degenerazione carcinomatosa è osservata nel 35%-100% (mediamente intorno al 65%), mentre nelle forme periferiche BD-IPMN la percentuale di trasformazione varia dal 8% al 44% (mediamente intorno al 25%) (1).

Ciò impone quindi una corretta differenziazione tra forme con interessamento del dotto principale, da quelle puramente secondarie poiché l'approccio terapeutico è differente.

È inoltre importante distinguere gli MD-IPMN dalla pancreatite cronica con dilatazione del wirsung e ancora di più per la maggiore frequenza di nuovi casi diagnosticati come conseguenza dell'utilizzo sempre più comune di indagini di imaging radiologico come la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica, differenziare le forme BD-IPMN dalle altre lesioni cistiche di natura infiammatoria (pseudocisti), mucinosa (cistadenomi o cistadenocarcinomi mucinosi), o sierosa (cistadenomi sierosi).

Revisione della Letteratura
> rassegna biennale

Diagnosi

Una recente consensus di radiologi ha stabilito che l'esame di prima scelta per la valutazione dei MD-IPMN e delle cisti pancreatiche in generale ed in particolare in quelle di diametro superiore al centimetro è la risonanza magnetica (RM) con colangiopancreatografia (2).

Nei MD-IPMN, infatti, la RM può escludere altre cause di dilatazione e dare una stima accurata del diametro del wirsung importante per quantificare il sospetto di MD-IPMN. Infatti, secondo le nuove linee guida recentemente pubblicate (1), una dilatazione compresa tra 5 e 9 mm è giudicato un reperto suggestivo per MD-IPMN, mentre una dilatazione ≥ 10 mm un reperto altamente sospetto.

Per le cisti parenchimali, invece, la RM è ritenuta l'indagine più accurata per la migliore capacità di evidenziare setti, noduli murali, e la comunicazione con il dotto principale fattore importante per porre la diagnosi di BD-IPMN.

Inoltre nei pazienti in cui si decide di sottoporre la cisti ad un follow-up clinico senza intervenire, la RM ha il vantaggio rispetto al tomografia computerizzata di evitare l'esposizione ripetuta a radiazioni. Nei pazienti con BD-IPMN questo ha un valore aggiuntivo perché potrebbe favorire il riconoscimento di lesioni precoci di adenocarcinomi distinte dagli IPMN che sono state descritte accadere con elevata frequenza, fino all'8% dei pazienti, in casistiche giapponesi (3).

Il ruolo diagnostico dell'EUS per differenziare le cisti mucinose da quelle non mucinose, e per la valutazione degli IPMN sia MD che BD si è modificato nel tempo soprattutto sulla base di nuovi studi che hanno evidenziato come il valore e l'interpretazione della determinazione della concentrazione intracistica dell'antigene carcinoembrionale (CEA) sia complesso e non sempre utile (4). La sua utilizzazione con l'esecuzione dell'agoaspirato va riservato a quei pazienti in cui questa informazione ha un impatto significativo sulle decisioni terapeutiche. Nei BD-IPMN in cui la diagnosi è altamente suggestiva sulla base dalle caratteristiche morfologiche alla RM, l'esecuzione dell'agoaspirato dovrebbe essere riservata soltanto ai pazienti con cisti di diametro ≥ 3 cm senza noduli murali e deve essere effettuata in centri di riferimento con un expertise sia per l'ecoendoscopia che per la citologia. In questi pazienti più che la determinazione dei livelli intracistici di CEA che non si sono dimostrati in grado di differenziare forme benigne e forme maligne (5), è importante l'esecuzione di un esame cito-

logico per determinare l'eventuale presenza di displasia grave. Questo parametro aiuta, soprattutto in pazienti in età avanzata e quindi con un rischio operatorio superiore, a selezionare quelli da indirizzare all'intervento chirurgico e quelli che invece possono essere seguiti nel tempo con un follow-up clinico (6). Infine è auspicabile che linee di ricerca attuale riescano a determinare nuovi marcatori identificabili nel liquido cistico capaci di indicare i pazienti a più elevato rischio di trasformazione neoplastica da sottoporre quindi ad intervento chirurgico più precocemente.

Tra questi marcatori uno studio ha evidenziato come il processo di carcinogenesi negli IPMN sia associato a cambiamenti nei proteomi presenti nel muco, con picchi caratteristici che potrebbero eventualmente diventare dei potenziali marcatori biologici indicativi del rischio di trasformazione maligna (7).

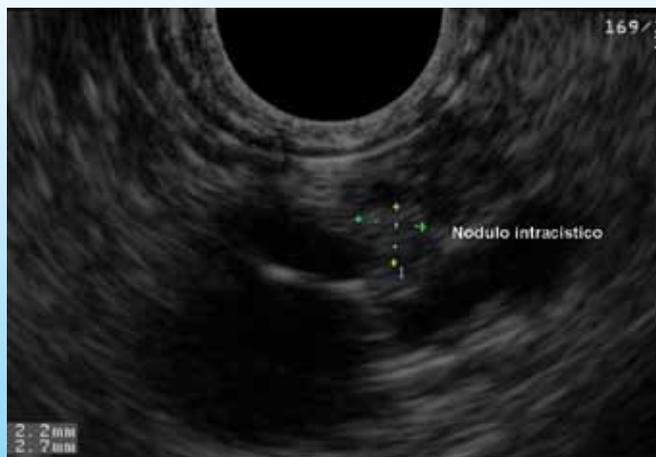
Tuttavia ulteriori studi sono necessari per stabilire la validità di questi dati preliminari.

È tuttavia raccomandabile eseguire un'ecoendoscopia basale in pazienti con BD-IPMN a partire da 2 cm di diametro per l'aumentata capacità dell'ecoendoscopia rispetto alla RM di determinare la presenza di noduli murali o componenti solide intracistiche millimetriche (figura 1).

Tali reperti infatti indicano un inizio di trasformazione maligna e di conseguenza la necessità di eseguire l'intervento chirurgico.

Recentemente, inoltre è stato evidenziato come la capacità di determinare la presenza di noduli murali anche molto piccoli può essere aumentata dall'esecuzione dell'ecoendoscopia con armonica dopo iniezione di mezzo di contrasto (8).

figura 1: immagine ecoendoscopica di BD-IPMN di 2 cm con all'interno un nodulo murale di 2.2x2.7mm. L'analisi istologica del pezzo operatorio ha dimostrato la presenza di carcinoma in situ



Trattamento

In virtù delle percentuali di trasformazione maligna sopra riportate, in tutti i pazienti con MD-IPMN che non hanno controindicazioni all'intervento, il trattamento di scelta è la resezione chirurgica (**tabella 1**) (9). Il tipo di resezione da eseguire dipende dalla localizzazione e dall'estensione dell'interessamento del dotto pancreatico principale. Nelle forme con dilatazione diffusa che interessa tutta la ghiandola, la pancreasectomia totale con linfoadenectomia è considerato l'intervento chirurgico di prima scelta (9). Nei pazienti, invece, con patologia limitata a tratti del wirsung contigui o non contigui, l'approccio è quello di limitare il più possibile la quantità di parenchima pancreatico che viene asportato. La scelta quindi dell'intervento si baserà innanzitutto sull'estensione della malattia come individuato dalle indagini radiologiche, strategia che poi può essere modificata durante l'intervento sulla base della valutazione intraoperatoria dei margini di resezione. Infatti, la presenza di malattia sui margini di resezione all'esame estemporaneo determina la necessità di ampliare la resezione ed in alcuni si giunge addirittura fino alla pancreasectomia totale (9). Di interesse la possibilità di eseguire intraoperatoriamente una pancreatoscopia con narrow banding imaging per una migliore valutazione dell'estensione della malattia e per decidere l'entità dell'intervento chirurgico (10).

La frequenza media di malignità nei BD-IPMN è di circa il 25%, con una frequenza di carcinomi invasivi di circa il 18%. Poiché queste lesioni sono più frequenti in soggetti anziani e la percentuale di evoluzione maligna è di circa il 2-3% annuo, la decisione se eseguire o meno la resezione chirurgica va attentamente misurata. In generale in pazienti anziani è possibile eseguire un follow-up clinico e riservare la chirurgia a quelli con criteri di rischio indicanti una propensione della malattia verso l'evoluzione maligna (**tabella 1**). L'utilità dei criteri di rischio riportati nella precedente consensus è stata successivamente validata, ed a questi sono stati aggiunti altri 2 criteri: un rapido incremento delle dimensioni della cisti e la presenza all'agoaspirato di atipie cellulari di alto grado, anziché il riscontro di citologia positiva (1). In pazienti più giovani (< 65 anni), invece, l'approccio può essere differente ed alcuni centri propongono la resezione per cisti di dimensioni > 2 cm. Tale approccio è tuttavia controverso e la scelta terapeutica varia sempre più da paziente a paziente in base, all'età, alle condizioni generali, e alla localizzazione della cisti. In generale, i fattori indicativi di progressione più importanti sono la presenza di noduli murali e la presenza di atipie cellulari, per cui pazienti con BD-IPMN di diametro > 3 cm senza questi segni possono essere seguiti nel tempo soprattutto se di età avanzata. Il trattamento standard nei pazienti con significativa componente invasiva è, a seconda dell'e-

tabella 1: criteri di rischio associati ad un aumentata probabilità di degenerazione maligna ed indicativi della necessità di eseguire l'intervento chirurgico

IPMN del dotto principale	Dovrebbe essere sempre resecato
IPMN dei dotti secondari	Diametro > 3cm Presenza di noduli murali Dotto pancreatico principale dilatato (> 6mm) Rapido incremento delle dimensioni della cisti Atipie cellulari di alto grado nell'agoaspirato

stensione della malattia, la pancreatoduodenotomia, la pancreasectomia distale o la pancreasectomia totale con linfoadenectomia. Per i BD-IPMN senza segni di sospetta trasformazione maligna è possibile eseguire resezioni limitate o resezioni focali non anatomiche (escissione, enucleazione, uncinectomia) (11), con tuttavia un rischio elevato di formazione di fistole e di ricorrenza a causa di residui lasciati in loco (9). Inoltre possono essere associate a colatura di muco e formazione di pseudomixomi peritoneali per cui viene attualmente preferita la chirurgia laparoscopica quando possibile dalla sede della cisti (12). Per gli IPMN multifocali la scelta dell'intervento dipende da fattori individuali e varia dalla resezione limitata alla pancreasectomia totale. Quest'ultima opzione deve considerata di prima scelta in pazienti con una forte familiarità per adenocarcinoma del pancreas data l'elevata prevalenze di lesioni con displasia grave (13).

Prognosi

I pazienti con resezioni pancreatiche parziali devono continuare ad essere osservati nel tempo, anche se non esistono linee guida precise. Lesioni ricorrenti o metacrone sono state osservate fino al 13% dei pazienti con IPMN non invasivi e nel 28-60% dei pazienti con IPMN invasivi. Sulla base di queste percentuali è raccomandato un follow-up annuale per i primi pazienti e semestrale per i secondi. La prognosi dipende chiaramente dal tipo di IPMN essendo peggiore nel MD-IPMN a causa della maggiore frequenza di trasformazione maligna. La prognosi invece per i pazienti con BD-IPMN non invasivi è molto buona con una sopravvivenza a 5 anni tra l'80-100%, mentre questa percentuale diminuisce al 40-60% per quelli invasivi. Particolare attenzione deve essere posta anche alla possibile insorgenza di adenocarcinomi duttali sincroni e di neoplasie extra-pancreatiche, in particolare quelli del colon. Infine, anche le caratteristiche anatomopatologiche morfologiche influenzano la prognosi, essendo il sottotipo gastrico quello a prognosi più benigna rispetto a quelli intestinale, pancreaticobiliare e oncocitico (14).

Conclusioni

L'incidenza degli IPMN nella popolazione generale è in incremento grazie a strumenti diagnostici sempre più sensibili. La RM e L'EUS giocano un ruolo fondamentale nella loro identificazione e nella determinazione del potenziale maligno. Il trattamento e la prognosi dipendono dal tipo di IPMN e delle caratteristiche anatomicopatologiche.

Effettuare una corretta diagnosi ed individuare il potenziale maligno delle lesioni, secondo le indicazioni stabilite dalle recenti consensus, è quindi fondamentale ai fini delle strategie terapeutiche.

Corrispondenza

Alberto Larghi
Unità di Endoscopia Digestiva Chirurgica
Ospedale Policlinico "A. Gemelli"
Università Cattolica del Sacro Cuore
Largo A. Gemelli, 8 - 00168 Roma
Tel. + 39 06 30156580
Fax + 39 06 30156581
e-mail: albertolarghi@yahoo.it

Bibliografia

1. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012;12:183-197.
2. Berland LL, Silverman SG, Gore RM et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2010;7:754-773.
3. Maguchi H, Tanno S, Mizuno N et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011;40:364-370.
4. de Jong K, Poley JW, van Hooft JE et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study. *Endoscopy* 2011;43:585-590.
5. Kucera S, Centeno BA, Springett G et al. Cyst fluid carcinoembryonic antigen level is not predictive of invasive cancer in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *JOP* 2012;13:409-413.
6. Pitman MB, Genevay M, Yaeger K et al. High-grade atypical epithelial cells in pancreatic mucinous cysts are a more accurate predictor of malignancy than "positive" cytology. *Cancer Cytopathol* 2010;118:434-440.
7. Corcos O, Couvelard A, Dargère D et al. Proteomic assessment of markers for malignancy in the mucus of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas* 2012;41:169-174.
8. Ohno E, Itoh A, Kawashima H et al. Malignant transformation of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on contrast-enhanced endoscopic ultrasonography morphological changes: focus on malignant transformation of intraductal papillary mucinous neoplasm itself. *Pancreas* 2012;41:855-862.
9. Crippa S, Partelli S, Falconi M. Extent of surgical resections for intraductal papillary mucinous neoplasms. *World J Gastrointest Surg* 2010;2:347-51.
10. Yelamali A, Mansard MJ, Dama R et al. Intraoperative pancreatoscopy with narrow band imaging: a novel method for assessment of resection margins in case of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Surg Endosc* 2012;26:3682-3685.
11. Turini O, Schmidt CM, Pitt HA et al. Side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreatic head/uncinate: resection or enucleation? *HPB (Oxford)* 2011;13:126-131.
12. Kuroki T, Adachi T, Okamoto T et al. Laparoscopic single-branch resection of the pancreas for intraductal papillary mucinous neoplasm. *Hepatogastroenterology* 2012;59:997-999.
13. Bartsch DK, Dietzel K, Bargello M et al. Multiple small "imaging" branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) in familial pancreatic cancer: indicator for concomitant high grade pancreatic intraepithelial neoplasia? *Fam Cancer*. 2013 Mar;12(1):89-96.
14. Furukawa T, Hatori T, Fujita I et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011;60:509-516.