

Dottorato di Ricerca in Oncologia XXIII Ciclo

GLI ITTERI NEOPLASTICI

Algoritmo diagnostico-terapeutico ed esperienza personale

Dott. Francesco Barbagallo

Relatore: Prof.ssa F. Stivala

Co-relatore: Prof. A. Licata

Tutor: Prof. Gaetano La Greca

INTRODUZIONE

Le patologie maligne del tratto bilio pancreatico sono essenzialmente rappresentate dai carcinomi delle vie biliari ed in particolare dal colangiocarcinoma e dai tumori del pancreas esocrino.

Il termine colangiocarcinoma andrebbe riservato, in accordo con la classificazione WHO¹ ai tumori che originano nei dotti biliari extraepatici, ma essendo le differenze cliniche e patologiche difficili da riscontrare rispetto ai tumori che originano dalle vie biliari intraepatiche, il termine viene comunemente utilizzato per definire tutte le neoplasie che originano dall'epitelio di rivestimento dei dotti biliari sia intra che extraepatici. Sono tumori rari, rappresentano meno del 10% delle neoplasie del distretto epatobiliare e circa il 2% di tutti i tumori. L'incidenza stimata è di circa 1 caso /100.000 abitanti². Il tumore presenta una leggera prevalenza per il sesso maschile e un picco di incidenza nei pazienti ultrasessantacinquenni. I colangiocarcinomi possono insorgere in qualunque sede del sistema biliare, quelli più frequenti si trovano in sede perilare (50-65%), e nel caso in cui coinvolgono la biforcazione del dotto epatico sono chiamati tumori di Klatskin, a questi si associano i tumori distali (20-30%) e quelli intraepatici (10%).

Istologicamente più del 95% dei colangiocarcinomi è rappresentato da adenocarcinomi, per la maggior parte scarsamente differenziati; nel caso di tumori a partenza dalle vie biliari extraepatiche, le forme indifferenziate costituiscono circa l'80%, mentre le forme papillari(10%) sono le più frequenti tra le forme differenziate, seguite dalla varietà mucinosa e da quella squamosa.

Il colangiocarcinoma intraepatico è spesso diagnosticato in fase tardiva e i tumori che interessano la confluenza hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli più distali e alla diagnosi già il 15-30% dei soggetti presenta lesioni ripetitive peritoneali e intraepatiche. I colangiocarcinomi delle vie biliari extraepatiche sono caratterizzati da una lenta evoluzione e la progressione avviene per invasione locale e diffusione per continuità e contiguità alle strutture vascolari e parenchimali vicine.

Per quanto riguarda il pancreas esocrino, l'adenocarcinoma del pancreas rappresenta il 2% di tutti i nuovi casi di neoplasie e la quarta causa di morte per cancro³. Il rischio è più elevato negli uomini e il picco di incidenza si dimostra tra la settima e l'ottava decade di vita.

La sede di insorgenza più comune è rappresentata dalla testa del pancreas dove si localizzano il 60-70% di tutte le neoplasie pancreatiche, seguite dal corpo della ghiandola (15%) e infine dai tumori della coda per circa il 10% dei casi.

Circa il 5-10% dei carcinomi pancreatici è dovuto all'azione di fattori genetici ai quali si associano la dieta, il fumo di sigarette e patologie quali il diabete mellito o la pancreatite cronica o condizioni quali la gastrectomia in pazienti precedentemente operati per motivi diversi. Studi recenti di biologia molecolare hanno permesso di evidenziare una correlazione tra l'insorgenza del Ca del pancreas con alcune alterazioni genetiche, quali l'inattivazione di tre geni oncosoppressori (p53, p16 e SMAD 4), e alcuni oncogeni K-ras⁴.

Negli anni la ricerca scientifica su queste patologie neoplastiche ha sicuramente dato i suoi frutti; le innovazioni nel campo della diagnostica strumentale preoperatoria hanno reso possibile una sensibilità ed una

specificità diagnostica impensabili fino ad un solo decennio fa, ma che ancora oggi, purtroppo, non raggiungono un'accuratezza soddisfacente, o comunque paragonabile a quella che gli stessi strumenti di diagnosi sono in grado di assicurare in caso di altre patologie tumorali e non consentono una diagnosi di certezza preoperatoria con conseguente ottimizzazione del trattamento.

Per entrambe le forme neoplastiche i risultati maggiori si ottengono con un trattamento chirurgico radicale, ma molto spesso risultano suscettibili solo di un trattamento palliativo, sia esso chirurgico che endoscopico o percutaneo. Risultati incoraggianti sono stati ottenuti con la chemioterapia adiuvante, ovvero eseguita a seguito di una terapia chirurgica resettiva e/o palliativa, essa aumenta considerevolmente la sopravvivenza di questi pazienti. Se con la sola chirurgia si ottengono percentuali di sopravvivenza intorno al 10-25% a 5 anni, l'associazione della stessa chirurgia con chemioterapia adiuvante (5-FU o Gemcitabine), riesce a raggiungere percentuali di sopravvivenza del 29% a 5 anni⁵.

ESPERIENZA PERSONALE

Tra Settembre 2005 e Settembre 2009 sono stati selezionati presso la Divisione di Chirurgia d'Urgenza 70 pazienti affetti da ittero neoplastico, di questi 38 erano affetti da adenocarcinoma del pancreas (rapporto M/F: 21/17), 10 pazienti da carcinoma della colecisti (rapporto M/F: 6/4) e i rimanenti 22 (rapporto M/F: da patologia 11/11) da patologia neoplastica a carico della via biliare intra o extraepatica.

L'età media di tutti i pazienti itterici è di 71,7 anni (range 32-93 anni), e in particolare 71 anni per i soggetti affetti da patologia pancreatica, 74.7 anni per quelli con patologia maligna a carico della colecisti e 71.5 anni per i pazienti affetti da carcinoma della via biliare intra ed extra-epatica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'ingresso ad ecografia addominale e ad esami di laboratorio che in prima battuta hanno permesso di ottenere una diagnosi o comunque un sospetto diagnostico e la valutazione dei valori di bilirubina sia essa totale che frazionata. Tra gli esami ematochimici sono stati effettuati anche i markers tumorali (Ca 19-9, Ca 125), ed il dosaggio di indici di flogosi quali VES e PCR. Quasi tutti i pazienti presi in carico nel nostro studio presentavano livelli di bilirubina superiori a 2,5 mg/mL con una media di valori di bilirubina totale pari a 10,97(0.75-30.56). Nell'84.2% dei soggetti i valori di Ca 19-9 (v.n fino a 37 U/ml) sono risultati superiori alla norma con picchi oltre 62.000 in pazienti affetti sia da Ca del pancreas che da colangiocarcinoma. Il controllo del Ca 125 (v.n fino a 35 U/ml) è invece risultato aumentato oltre la media solo nel 67% dei casi e solo nel 82% di questi con valori statisticamente significativi (<3x il v.n.).

Tutti i pazienti dopo l'ecografia sono stati sottoposti a TC spirale e di questi oltre il 50% è stato successivamente sottoposto a colangiogramma RMN.

I trattamenti, in accordo con i dati bibliografici, sono stati svolti sia nel caso di neoplasia della via biliare che in quello del pancreas. Tra i 36 pazienti giunti alla nostra osservazione ed affetti da carcinoma pancreatico, solo 15 hanno potuto beneficiare di un trattamento chirurgico ad intento curativo, ed in particolare 9 sono stati sottoposti a Duodenocefalopancreasectomia, 5 a derivazione biliodigestiva e su 1 paziente è stata eseguita una pancreasectomia totale. 2 pazienti hanno rifiutato qualunque tipo di trattamento, mentre i rimanenti 21 pazienti sono stati sottoposti a trattamenti palliativi quali il posizionamento di stent biliare in 3 casi, ed il posizionamento di un drenaggio biliare interno in 10 casi ed interno-esterno in 8 casi (2 di questi successivamente sottoposti a DCP). Tra i 10 pazienti affetti da carcinoma della colecisti, 2 sono stati sottoposti a colecistectomia, 2 a derivazione bilio-digestiva ed sui rimanenti 6 pazienti è stato posizionato un drenaggio biliare interno-esterno.

Per quanto riguarda i 22 pazienti affetti da carcinoma della vie biliari, 5 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico con scopo curativo (DCP in 3 casi e resezione en-block della neoplasia coinvolgente le vie biliari nei rimanenti 2 casi), 1 è stato sottoposto ad una ampullectomia endoscopica per ca coinvolgente solo l'ampolla del Vater, in 3 pazienti è stata eseguita una derivazione bilio-digestiva, 1 paziente ha rifiutato qualunque tipo di procedura e chiesto dimissioni volontarie, in 1 paziente è stato inserito uno stent biliare e sui rimanenti 11 pazienti è stato posizionato un drenaggio biliare (interno in 8 casi ed interno-esterno in 3 casi).

Purtroppo disponiamo di dati parziali riguardandi il follow-up di questi nostri pazienti, in quanto per molti di loro questo si limita ai primi 12 mesi di osservazione. Alla data odierna siamo comunque in grado di trarre alcune considerazioni dalla nostra esperienza.

La sopravvivenza totale stimata a 5 anni è dell'11,4%, ma varia fortemente in base alla localizzazione del tumore, raggiungendo il 50% in caso di ca ampollare, il 14% in caso di ca pancreatico, il 4.5% per il colangiocarcinoma e lo 0% in caso di ca della colecisti. Il 71.4% dei pazienti sottoposti a DCP è tutt'oggi vivo e tra questi l'80 ha beneficiato anche di chemioterapia adiuvante. Solo 13 pazienti sui 70 in esame hanno avuto una sopravvivenza superiore a 2 anni e tra questi, 10 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico ad intento curativo (DCP in 7 casi, ampullectomia endoscopica in 1 caso e resezione en-block in 2 casi), 1 paziente affetto da ca pancreas è stato sottoposto a derivazione biliodigestiva ed i restanti 2 pazienti sono portatori di stent biliare. Tra gli altri 5 pazienti sottoposti a DCP (4 pz con Ca pancreatico ed 1 con colangiocarcinoma) 2 sono deceduti nell'immediato post-operatorio e gli altri 3 pazienti sono sopravvissuti rispettivamente 8, 14 e 16 mesi dopo l'intervento). I risultati meno incoraggianti riguardano comunque il posizionamento di drenaggio biliare, che pur essendo una manovra spesso solo palliativa (quando non propedeutica al successivo intervento chirurgico), fa registrare una sopravvivenza che non supera mai i 20 mesi in caso di drenaggio biliare interno, ed i 12 in caso di drenaggio interno-esterno. I valori di bilirubina e dei markers tumorali all'ingresso non sembrano influenzare la sopravvivenza che appare sempre e solo condizionata dalle possibilità terapeutiche e dallo stadio della malattia alla diagnosi. L'età dei pazienti, pur avendo un effetto

favorevole sulla velocità di progressione della malattia, è spesso fattore condizionante le scelte terapeutiche e di conseguenza non può essere neanche considerato un importante o determinante fattore prognostico.

DISCUSSIONE

La diagnosi di lesione maligna biliopancreatica viene sospettata in caso di ittero ostruttivo con alti indici di colestasi, soprattutto in caso di colangiocarcinoma, non sempre associato ad altra sintomatologia e in assenza di fattori di rischio quali la colangite sclerosante. Tuttavia, possono essere effettuati diversi studi preoperatori al fine di ottenere una diagnosi di certezza, studi sia diretti che indiretti, invasivi e non invasivi.

Il primo step diagnostico è sicuramente rappresentato dagli esami ematochimici che dimostrano un aumento dei livelli sierici di bilirubina e fosfatasi alcalina. Si dosano, inoltre, i marcatori tumorali, in primis il Ca 19.9 che ha una sensibilità dell'89% ed una sensibilità dell'86% nella diagnosi di colangiocarcinoma, mentre meno sensibile è l'incremento del CEA che, tuttavia, risulta elevato nel 40-60% dei casi. Per quanto riguarda l'adenocarcinoma pancreatico, il ruolo dei marcatori è meno efficace nella diagnosi, mentre risulta utile nel monitoraggio dell'efficacia del trattamento e nel follow-up dei pazienti in apparente assenza di malattia⁶.

Dal punto di vista strumentale, il primo esame diagnostico è rappresentato dall'ultrasonografia, essa rappresenta la tecnica di scelta per confermare un ittero ostruttivo, infatti riesce a determinare la dilatazione dell'albero biliare sia intra che extraepatico. Inoltre, riesce a dare un supporto all'indicazione chirurgica con una diagnosi di reseccabilità dell'80-94%. All'ecografia in caso di colangiocarcinoma ilare il fascio ultrasonografico dimostra la presenza di una massa ilare ipoecogena che risale lungo il sistema biliare con conseguente dilatazione del tratto sovrastante. Nel caso di neoplasia pancreatico, specialmente quando questa dà come primo segno di sé l'ittero ostruttivo, l'ecografia dimostra la

presenza della tumefazione che ha caratteri di ipoecogenicità responsabile dell'amputazione del coledoco, del dotto di Wirsung o di entrambi. Il limite della metodica è a tutt'oggi rappresentato dall'esperienza dell'operatore, oltre che da fattori costituzionali del paziente (pannicolo adiposo, meteorismo, finestra acustica) e dalla posizione retro peritoneale dell'organo. L'introduzione dell'utilizzo dei mezzi di contrasto ha incrementato l'accuratezza diagnostica della metodica, difatti le varie fasi dell'uptake vascolare, permettono di identificare meglio le lesioni ilari⁷. In caso di neoplasia pancreatica o periampollare un valido supporto è dato dall'utilizzo combinato dell'endoscopia, difatti all'ecoendoscopia la neoplasia si presenta come una formazione rotondeggiante o fusiforme che avvolge la parete del dotto o il tessuto circostante. L'ecoendoscopia dimostra una sensibilità pari a quella della colangiopancreatografia retrograda (ERCP) e superiore alla semplice ecografia trans addominale e alla TC nell'identificazione dei piccoli tumori⁸. Un ulteriore passo in avanti rispetto all'ecoendoscopia semplice è rappresentata dalla possibilità di effettuare la fine needle aspiration(FNA) che ci permette di ottenere una diagnosi istologica in pazienti con stenosi dubbia o citologia post-ERCP negativa. Alcuni studi recenti dimostrano rispettivamente un'alta sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica pari a 89, 100 e 91% per il primo studio e i 77, 100 e 79% per lo studio di De Witt⁹. Ancora presente in pochissimi centri asiatici un ulteriore superamento della metodica è rappresentato dall'ultrasonografia intraduttale che può essere effettuata sia per via percutanea che endoscopica e che offre maggiori vantaggi nell'esplorazione del tratto biliare prossimale con un risultato superiore in termini di

diagnosi e staging, e lo stesso vale per lo studio del pancreas.

Altro step diagnostico è rappresentato dalla tomografia computerizzata spirale (TC) che è attualmente l'indagine di scelta sia per la diagnosi che per la stadiazione del Ca del pancreas, essa dimostra un'elevata accuratezza diagnostica, la fase contrastografica arteriosa permette una diagnosi nel 100% dei casi. Lo studio precontrastografico consente di avere una diagnosi differenziale con la pancreatite cronica, escludendo la presenza di calcificazioni. In caso di neoplasia pancreaticca, nella fase arteriosa o pancreatica si verifica la massima differenza di contrasto tra il parenchima sano iperdenso e il focolaio neoplastico ipodenso e sempre nella stessa fase si hanno le maggiori informazioni circa l'invasione vascolare^{10,11}. Per quanto riguarda lo studio delle vie biliari la TC multislice permette la completa visualizzazione dell'albero biliare durante le 3 fasi dell'iniezione del contrasto ma la sua validità rispetto allo studio del pancreas è minore.

Per lo studio delle vie biliari un ruolo principe spetta alla risonanza magnetica nucleare (RMN) che nella sequenza T2 permette l'acquisizione di immagini che presentano un basso segnale per i tessuti solidi e il sangue circolante e un alto segnale per i fluidi statici quali bile succo pancreatico. Questo fa sì che la colangiogramia RMN possa essere effettuata senza m.d.c e anche nei pazienti che hanno subito precedenti interventi sul tratto digestivo alto. La RMN risulta superiore all'ERCP nel riconoscere l'estensione prossimale del tumore e ha un'accuratezza molto simile a quella che si ottiene con le tecniche colangiografiche (ERCP, PTC)^{12,13}. Altri esami quali ERCP, PTC e recentemente PET vengono utilizzati al fine di

valutare l'opzione terapeutica più valida, ossia una vera e propria stadiazione preoperatoria.

A seguito dell'integrazione degli esami diagnostici si procede ad un'attenta disamina dei dati al fine di ottimizzare il trattamento chirurgico sia esso palliativo o definitivo. L'unico trattamento chirurgico a lungo termine del colangiocarcinoma è rappresentato dalla resezione con intento curativo, ciò che ci si aspetta dalla batteria di esami strumentali eseguiti è, essenzialmente, la definizione dell'anatomia ilare, l'estensione del tumore lungo i dotti biliari, specialmente quelli di secondo ordine, i rapporti vascolari con l'arteria epatica, la vena porta, l'eventuale atrofia parenchimale e l'eventuale volume epatico residuo al fine di programmare la strategia più valida.

Considerato che uno dei più importanti fattori di morbilità del colangiocarcinoma è l'ittero colestatico, il primo passo da compiere prima di ogni altro trattamento è ridurre i livelli di bilirubina circolante, difatti, nei pazienti con ittero ostruttivo da tumore periampollare (pancreas, papilla o dotto biliare distale) così come per i tumori di Klatskin il rischio postoperatorio è maggiore nei pazienti itterici rispetto a quelli non itterici. La riduzione del livello di bilirubina si ottiene tramite l'impiego del drenaggio percutaneo o il posizionamento di stents per via endoscopica. A seguito dell'introduzione del drenaggio percutaneo ed endoscopico ERCP/PTC si è molto discusso sui vantaggi di un sistema piuttosto che dell'altro, infatti il drenaggio interno biliare incrementa la funzionalità epatica e lo stato nutrizionale, riducendo l'endotossiemia e il rilascio di citochine (TNF, IL 6), con successivo aumento delle risposte immunitarie in modelli sperimentali. Tuttavia, gli studi clinici, seppur molteplici, non determinano una linea guida precisa. Belghiti, ha

osservato che il drenaggio biliare percutaneo transepatico (PTBD), in mani esperte incrementa il tasso di reseccabilità.

La via endoscopica è la procedura di scelta per il trattamento delle ostruzioni del tratto medio e distale¹³ dell'albero biliare con una percentuale di successo che raggiunge il 95%, mentre tale percentuale si abbassa in caso di ostruzione prossimale. Il trattamento endoscopico, inoltre, trova indicazione nello stage I e in alcuni casi II di Bismuth-Corlett, mentre il drenaggio percutaneo biliare transepatico (PTBD) è il trattamento di scelta negli stadi III- IV¹⁴. L'impiego del drenaggio, tuttavia, secondo studi recenti, non va usato routinariamente, ma nei pazienti con tumore pancreatico avanzato, nel caso in cui la prognosi risulta superiore ai 6 mesi andrebbe infatti valutata l'opzione chirurgica o a resezione palliativa. Il drenaggio biliare può essere effettuato anche chirurgicamente tramite bypass biliare e i risultati a breve termine sono paragonabili a quelli per via percutanea. I drenaggi utilizzati possono essere in plastica o metallici, i primi sono poco costosi, si posizionano facilmente e possono rimanere in sede fino a 3 mesi, tuttavia sono di piccolo calibro (10 F) il che spesso determina un'ulteriore ostruzione, con conseguente colangite^{15,16}. Gli stents metallici, invece, hanno un calibro maggiore (30 F) e quindi garantiscono un risultato a lungo termine che spesso copre tutta la restante vita dei pazienti, non presentando rischi di ostruzione, tuttavia sono costosi e non possono essere rimossi dopo il posizionamento. Studi controllati dimostrano che i benefici degli stents metallici in termini di durata, ridotta percentuale di colangiti e occlusione tardiva, alla fine comportano un ridotto impiego di

farmaci, una riduzione dei tempi di degenza con una conclusiva riduzione di costi totali^{17,18}.

Riguardo il drenaggio biliare preoperatorio in pazienti itterici, in caso di tumore delle vie biliari, attualmente vi sono 2 linee di pensiero, una euro-americana e una asiatica^{19,20}; la prima ritiene che i vantaggi teorici del drenaggio preoperatorio sono annullati dalle alte percentuali di complicanze e il rischio di recidiva lungo il percorso del drenaggio possono compromettere il risultato di una resezione con intento curativo, pertanto il drenaggio diventa una procedura da effettuare solo in pazienti selezionati in cui vi sono stati di malnutrizione con ipoalbuminemia e colangite. La scuola asiatica, invece, utilizza regolarmente singoli o multipli PTBD, e questa differenza rispecchia anche il tipo di trattamento chirurgico che è sicuramente più aggressivo nel gruppo asiatico piuttosto che il quello euro-americano. Makuuchi²⁰, in un recente articolo, detta alcune linee guida per il trattamento dei colangiocarcinoma sostenendo che il drenaggio biliare va posizionato in tutti i soggetti candidati a resezione epato-biliare, questo deve essere selettivo o essere rappresentato dal PTBD esterno del fegato rimanente, lo stent va sostituito ogni 15 giorni e la resezione epatica va riservata solo ai pazienti con funzionalità epatica conservata.

Un problema fortemente dibattuto è legato al tipo di drenaggio da effettuare, interno o esterno, quando l'albero biliare è drenato per via endoscopica il drenaggio è sempre interno ed è aggravato da un alto tasso di infezioni biliari, mentre quello percutaneo trans epatico può essere sia interno che esterno. Quello interno riporta il flusso biliare verso il duodeno e presenta diversi vantaggi rispetto a quello esterno, l'altro, invece, permette una decompressione del sistema biliare prossimalmente

alla stenosi riducendo il rischio di contaminazione ascendente. Per alcuni autori, quali Brown²¹, risulta preferibile posizionare la punta del catetere nel dotto epatico comune al fine di preservare la funzione sfinterica. Makuuchi ritiene²⁰, che in caso di drenaggio esterno, la bile andrebbe reintrodotta per os attraverso il SNG o attraverso una digiunostomia prima e dopo l'esecuzione di una resezione epatica al fine di aumentare la rigenerazione epatica e mantenere la funzione di barriera intestinale.

L'ultimo atto diagnostico e talvolta il primo atto terapeutico è rappresentato dalla laparoscopia che sia per i tumori della via biliare che per quelli pancreatici permette di valutare l'eventuale presenza di lesioni ripetitive peritoneali, omentali o epatiche^{22,23}. In caso di tumore pancreatico circa il 20% di soggetti alla laparoscopia risulta inoperabile con intento di radicalità oncologica.

Il trattamento chirurgico razionale richiede la conoscenza dello stadio TNM. I criteri di reseccabilità differiscono dal passato in quanto l'infiltrazione portale e/o arteriosa non rappresentano più una controindicazione assoluta alla resezione. In passato il colangiocarcinoma ilare era trattato con una resezione del tratto biliare e una resezione epatica limitata. I dati della letteratura hanno mostrato che la resezione epatica allargata incrementa il tasso di resezione R0, con maggiori risultati a lungo termine²⁴. In merito al trattamento chirurgico del tumore del pancreas vanno esclusi dal trattamento tutti quei pazienti con metastasi ematogene o linfonodali (escluse le stazioni peripancreatiche) o di carcinosi peritoneale, assenza di occlusione, stenosi o ispessimento semicircolare dei vasi peripancreatici (tripode celiaco, AMS, asse porto-mesenterico), assenza di invasione

extrapancreatica con esclusione del duodeno e della via biliare principale. L'infiltrazione marginale della vena porta o del confluente mesenterico-portale possono non essere considerati un criterio di non resecabilità, così come non è criterio di non resecabilità l'infiltrazione della vena e/o arteria splenica ad almeno 1 cm dal tripode celiaco.

Gli interventi ad intento di radicalità che vengono generalmente effettuati sono rappresentati dalla pancreasectomia totale che è il più demolitivo degli interventi in quanto prevede l'asportazione del settore destro e sinistro della ghiandola, la splenectomia e l'asportazione del duodeno. Essa trova indicazione in caso di neoplasia multifocale o nei casi in cui viene dimostrata una infiltrazione del margine di resezione all'esame estemporaneo.

Per le localizzazioni alla testa, l'intervento più corretto risulta a tutt'ora la duodenocefalopancreasectomia (classica sec. Whipple o con conservazione del piloro secondo Traverso-Longmire). La splenopancreasectomia distale è indicata per le localizzazioni del corpo e della coda. A tali interventi può essere associata anche una linfadenectomia che però secondo studi recenti non deve essere considerata allargata di routine.

La chirurgia palliativa viene riservata a quei pazienti in cui viene confermata laparotomicamente la non resecabilità, in questi casi si procede alla derivazione biliare e gastrica per i tumori della testa del pancreas, ed alla derivazione della sola via digestiva per quelli del corpo e della coda: il drenaggio biliare dovrebbe essere realizzato mediante epato-digiunoanastomosi su ansa esclusa alla Roux, mentre la derivazione della via digestiva richiede l'effettuazione di una gastro-entero-

anastomosi classica o con trasposizione transmesocolica dello stomaco.

Nel nostro studio abbiamo considerato nel caso di cancro del pancreas un punto ancora molto dibattuto ossia la valutazione dei margini di resezione.

La maggior parte degli autori sembrano concordi nel considerare un margine di resezione oncologicamente "accettabile" la distanza di 1 mm tra la neoplasia microscopicamente evidenziata e la superficie di taglio (Tabella 1). Tale valore non è ubiquitariamente accettato e riguarda comunque solo la superficie di taglio (resezione) del pancreas e non la ghiandola nella sua interezza. Secondo Hisa et al, *Pancreatology* 2007, la distanza necessaria tra neoplasia e superficie di taglio aumenta fino a 25 mm in caso di carcinoma duttale invasivo²⁵. Sulla base di questi valori, i lavori di Esposito²⁶ e Verbeke^{27,28} puntano molto l'attenzione sulla necessita di una precisa classificazione R0-1-2 delle resezioni, utilizzando un

TABELLA 1: DISTANZA DELLA NEOPLASIA DAL MARGINE DI SEZIONE, TALE DA DEFINIRE LA RESEZIONE STESSA R0.

| RIVISTA | ANNO | AUTORE | DISTANZA DELLA NEOPLASIA DAL MARGINE: RESEZIONE R0 | CASI PARTICOLARI |
|----------------|------|--------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Ann Surg | 2008 | Esposito ²⁶ | 1mm | |
| BMC Cancer | 2008 | Westegaard ³⁰ | 1mm | |
| Histopathology | 2008 | Verbeke ²⁷ | 1mm | 0mm sulla sup. anteriore |
| Pancreatology | 2007 | Hisa ²⁵ | | 25mm in caso di IDC ductal (invasiva carcinoma) |
| Br J Surg | 2006 | Verbeke ²⁸ | 1mm | |
| HPB | 2006 | Adham ³¹ | 1mm | |
| Ann Surg | 2003 | Ishikawa ³² | 5mm | |

protocollo di esame istopatologico standardizzato. Così facendo ed esaminando non solo la trancia di sezione ma anche i margini di superficie dell'organo asportato (anteriore e posteriore) ed il margine mediale (l'impronta della VMS), disponendo quindi in tal modo del cosiddetto

“margine circonferenziale”, le resezioni R1 superano di gran lunga le R0 e sovvertono completamente i più comuni dati statistici ma non standardizzati ai quali siamo abituati. Una rapida occhiata alla Tabella 2 mostra una enorme incongruenza tra i valori percentuali riportati dai diversi Autori in merito alle resezioni R0, R1 da essi effettuate. Verbeke riporta la presenza di 22 resezioni pancreatiche R1 sulle 26 totali effettuate: di queste 22, soltanto in 2 casi il margine non indenne risultava essere quello della trancia di sezione, mentre in tutti gli altri casi il margine “incriminato” era rappresentato o dalle superfici

| TABELLA 2: RESEZIONI R0-R1 (MARGINI INDENNI- MARGINI NON INDENNI) NELLA CHIRURGIA AD INTENTO CURATIVO DEL CARCINOMA PANCREATICO | | | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|---------|-------------|-----------|---------|---------------|--------------|
| RIVISTA | ANNO | AUTORE | N° CASI | R0 | R1 | R2 | CH. ALLIATIVA | NO CHIRURGIA |
| J Surg Res | 2008 | Shah ³⁶ | 30 | 25 (83%) | 2 (7%) | 1 (3%) | - | 2 (7%) |
| Eur J Surg Oncol | 2008 | Fusai ³⁷ | 99 | 27 (27%) | 40 (40%) | - | 32 (32%) | - |
| Ann Surg Oncol | 2008 | Esposito ²⁶ | 111 | 27 (24%) | 84 (76%) | - | - | - |
| Arch Surg | 2008 | Butturini ³⁸ | 875 | 591 (67.5%) | 278 (32%) | 6(0.5%) | - | - |
| Ann Surg | 2007 | Raut ³⁹ | 360 | 300 (83%) | 60 (17%) | - | - | - |
| Br J Surg | 2006 | Verbeke ²⁷ | 26 | 4(15%) | 22 (85%) | - | - | - |
| Zentralbl Chir | 2005 | Ridwelski ⁴⁰ | 110 | 94 (85%) | 10 (9%) | 6 (5%) | - | - |
| Ann Surg | 2003 | Ishikawa ³² | 65 | 58 (89%) | 4 (6%) | 3 (5%) | - | - |
| Ann Surg | 2001 | Neoptolemos ⁴¹ | 541 | 440 (81%) | 101 (19%) | - | - | - |
| SUMMARY | | | 2217 | 1566 (71%) | 601 (27%) | 10 | 32 | 2 |

del pezzo chirurgico (anteriore o posteriore) o dal letto della VMS. Grande attenzione viene posta altresì alle metodiche di taglio del pezzo chirurgico per la preparazione all'esame istopatologico: sezioni assiali del pezzo nella sua interezza vengono vivamente consigliate in quanto permettono di stabilire con certezza le reali dimensioni del tumore, la sua posizione, l'eventuale coinvolgimento di tutti i margini di resezione e di evidenziare la presenza di "Jump Lesions" anche a distanza dalla lesione stessa. Questi accorgimenti consentono una stima molto più attenta e dettagliata della "reale" assenza o meno di malattia sul margine di resezione e portano inevitabilmente ad un grande aumento delle resezioni R1 rispetto alle R0. Data l'enorme difficoltà, se non l'impossibilità per il chirurgo, di valutare la reale assenza microscopica di patologia sull'organo o sui tessuti circostanti risparmiati, spesso anche a seguito di un esame istopatologico estemporaneo sul pezzo asportato, l'aumento d'incidenza delle resezioni R1 rispetto alle R0, non dovrebbe affatto essere considerato un fallimento per il chirurgo ma, semmai, un successo per l'anatomopatologo che diventa in grado di effettuare diagnosi che, con metodologia non standardizzata o meno accurata sarebbe stata di certo sottostimata. Al-Ghnaniem²⁹ suggerisce il confronto istopatologico estemporaneo dei margini di sezioni con la lesione stessa: da ciò deriverebbe, secondo il suo studio, un aumento della sensibilità dell'es. estemporaneo dal 70 al 90%, e della specificità dall'87.5 al 92.5%. Anche il numero di diagnosi incerte e rimandate all'es. definitivo subirebbe una drastica riduzione, dal 17 al 7%. Altro interessante aspetto riguardante le incertezze sul margine di resezione si riferisce all'incidenza del carcinoma cosiddetto "diffuso", che varia nelle diverse casistiche. Pochi sono i lavori presenti in letteratura che si riferiscono a questo tipo di

variante ma anche in questi la diagnosi di carcinoma diffuso è quasi sempre una diagnosi definitiva. Lo studio istopatologico estemporaneo allargato, accurato e standardizzato del pezzo asportato di certo determinerebbe un significativo aumento nei dati relativi all'incidenza reale di questo tipo di patologia. Ad oggi alcune tra le percentuali di carcinoma diffuso riportate in letteratura sono: 21%³³; 18%³⁴ ; 19%³⁵. Riguardo l'incidenza di recidive locali e a distanza successive a terapia chirurgica demolitiva sul pancreas, com'è noto i dati sono quasi sempre sconcertanti. La prognosi del carcinoma pancreatico è pessima e le percentuali di recidiva riportate dai diversi autori sono sempre molto alte. Come mostrato in Tabella 3, con l'eccezione di una percentuale di recidiva totale del 54% riportata da Hsu et al e del 76% riportato da Raut et al³⁹, la maggior parte degli altri autori registrano un'incidenza di recidiva totale che supera sempre il 90%, raggiungendo il 100% in molti casi. A tal proposito però bisogna notare che i lavori più recenti presenti in letteratura (nonché quelli che riguardano il campione più numeroso), riportano valori leggermente più ottimistici in quanto ad incidenza di recidiva totale, e che questi stessi studi riportano quasi sempre un'incidenza di recidive a distanza maggiore rispetto alle recidive locali, a differenza di quanto riportato da studi meno recenti e che si basano su un campione più modesto. Tale incongruenza potrebbe testimoniare il miglioramento delle tecniche chirurgiche e dell'accuratezza istopatologica ottenuto negli ultimi anni ma a tal proposito un'analisi sull'effettiva significatività statistica di queste differenze sarebbe necessaria.

| TABELLA 3: PERCENTUALI DI RECIDIVE LOCALI E A DISTANZA NELLA CHIRURGIA DEMOLITIVA/CURATIVA DEL CARCINOMA DEL PANCREAS | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------|-------------|----|---------------------|---------------------|-------------------------|
| RIVISTA | ANNO | AUTORE | N° TRATTATI | PZ | RECIDIVE TOTALI (%) | RECIDIVE LOCALI (%) | RECIDIVE A DISTANZA (%) |
| Ann Surgery | 2007 | Raut ³⁹ | 360 | | 274 (76%) | 58 (16%) | 184 (51%) |
| J Formos Med Ass | 2007 | Hsu ⁴² | 127 | | 69 (54%) | 34 (27%) | 79 (62%) |
| J Gastrointest Surg | 2006 | Hishinuma ⁴³ | 24 | | 22 (92%) | 18 (75%) | 12 (50%) |
| World J Surh | 1997 | Sperti ⁴⁴ | 78 | | 76 (97%) | 56 (72%) | 48 (62%) |
| World J Surg | 1995 | Takihashi ⁴⁵ | 25 | | 25 (100%) | 25 (100%) | 20 (80%) |
| Hepatogastroenterol | 1993 | Westerdahl ⁴⁶ | 74 | | 74 (100%) | 60 (81%) | 68 (92%) |
| SUMMARY | | | 688 | | 540 (78%) | 251 (36%) | 411 (60%) |

L'ultima variabile da noi presa in considerazione in questa breve analisi, riguarda le indicazioni e le controindicazioni alla chirurgia curativa del pancreas. Esiste un certo consenso mai ufficializzato e mai standardizzato tra i diversi autori nel limitare la chirurgia demolitiva ad intento curativo del carcinoma pancreatico agli stadi T1 e T2 della classificazione TNM anche se in molti si spingono a resezioni "ottimistiche" anche allo stadio T3. Lo stesso generale consenso esiste anche in caso di infiltrazione dei tessuti limitrofi, con le limitazioni dovute al fatto che si tratta spesso di tecniche chirurgiche molto delicate e non certo alla portata di tutti. Di seguito vengono riportati alcuni importanti pareri sull'infiltrazione della VMS della VP e del plesso celiaco che, a differenza di quanto accadeva in passato, oggi, grazie agli enormi passi avanti fatti anche da un punto di vista prettamente chirurgico, non rappresentano più una controindicazione alla chirurgia demolitiva con scopo curativo del carcinoma pancreatico.

TABELLA 4: SITI D'INFILTRAZIONE CHE CONTROINDICANO \ NON CONTROINDICANO L'ESECUZIONE DI UNA CHIRURGIA CON FINALITA' CURATIVA DEL CARCINOMA DEL PANCREAS

| RIVISTA | ANNO | AUTORE | Contro indicazioni assolute alla chirurgia curativa del cancro pancreatico | Non controindicazione alla chirurgia curativa del carcinoma del pancreas. |
|-----------------------|------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Ann Surg Oncol | 2008 | Esposito ²⁷ | Infiltraz. Ams Infiltraz. Plesso celiaco | VMS VP |
| Recent Results Cancer | 2008 | Bahra ⁴⁸ | Metastasi Epatiche Metastasi Peritoneali Infiltrazione Arteriosa | |
| Am J Surg | 2006 | Gagandeep ⁴⁹ | | Plesso Celiaco |
| World J Surg | 2006 | Carrère ⁵⁰ | | VMS VP |
| Med Arch | 2006 | Tanovic ⁵¹ | Albumina <30 gr/L Ittero Ascite | |
| J Gastrointest Surg | 2005 | Makary ⁵² | | Plesso Celiaco |
| Hepatogastroenterol | 2004 | Shimada ⁵³ | | Fegato |
| Ann Surg | 2000 | Baulieux ⁵⁴ | Metastasi Retroperitoneali | Linf. Regionali VMS VP |
| Int J Surg Investig | 1999 | Nakatsuka ⁵⁵ | Citologia Lavaggio Peritoneale | |

CONCLUSIONE

L'algoritmo diagnostico nei tumori delle vie biliari prevede esami invasivi solo in caso di colangite e quando l'ittero è superiore a 19mg/Dl. Il primo step diagnostico è rappresentato dall'ecografia, seguita dalla colangio RMN che nelle forme di tumore extraepatico dimostra grande affidabilità per quanto riguarda la valutazione della sede della stenosi tanto che la PTC e L'ERCP possono essere considerati mezzi diagnostici di seconda istanza riservati a manovre preoperatorie o terapeutiche (decompressione in caso di colangite, drenaggio preoperatorio e trattamento palliativo in caso di irresecabilità). Alla risonanza segue l'angio TC spirale che fornisce informazioni sul paramentro T, sull'invasione del parenchima epatico e sul coinvolgimento delle strutture vascolari (vena porta e arteria epatica). L'algoritmo varia se si tratta di tumori del terzo superiore o del III medio e inferiore, nel primo caso si procede con la PTC e il drenaggio biliare, mentre in quelli del III medio e inferiore si procede all'ERCP e ancor più con l'ecoendoscopia, a tali step segue il trattamento chirurgico laparoscopico e laparotomico o solo laparotomico.

Per il tumore del pancreas esocrino ai fini diagnostico/studiativi si raccomanda di eseguire un'ecografia addominale, seguita da una TC multislice ed eventualmente in casi selezionati da una colangio RMN, la valutazione dei valori di Ca 19-9, l'esecuzione di una biopsia o meglio di un agoaspirato eco o TC guidati, nei casi ritenuti non resecabili, e una laparoscopia in quelli resecabili sulla scorta dell'imaging ma con elevati valori di Ca 19-9 (almeno 5 volte i valori normali). Il trattamento chirurgico è determinato dall'esperienza dell'equipe

chirurgica in termini di riduzione di mortalità e complicanze postoperatorie, la pancreatectomia totale o parziale è raccomandata nei casi in cui sia possibile intervenire con intento esclusivamente radicale cioè con l'obiettivo di una resezione R0, mentre la linfadenectomia allargata, non trova consenso. A tale trattamento si associa il trattamento adiuvante con chemioterapia sistemica per una durata di 6 mesi e con inizio del trattamento entro 6-8 settimane dall'intervento, le opzioni chemioterapiche da impiegare sono ad oggi Fluorouracile o Gemcitabina; l'associazione alla radioterapia è proponibile in caso di margini R1.

La sostanziale differenza consiste nel fatto che la sola chemioterapia (non in associazione alla chirurgia) sembra non aver valore terapeutico sufficiente a giustificarne l'impiego, mentre la chirurgia, anche da sola, migliora comunque la prognosi di questi pazienti. La radioterapia, infine, non ha mostrato fino ad oggi una reale utilità nel trattamento di questa patologia, se non in caso di carcinoma localmente avanzato⁵⁶; ma nonostante la grande quantità di studi fatti sull'argomento, non vi sono ancora indicazioni certe ed universalmente accettate sulla reale efficacia della radioterapia in questi pazienti⁵⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of digestive system:WHO classification of tumours. 2000. IARC Press, Lyon
2. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics,2004. CA Cancer J Clin 54:8-29
- 3.Saif MW. Controversies in the adjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma. JOP. 2007 Sep 7;8:545-52. PMID: 17873458
- 4.Vimalachandran D, Ghaneh P, Costello E, et al. Genetics and prevention of pancreatic cancer. Cancer Control, 1:6-12,2004
- 5.Picozzi VJ, Pisters PW, Vickers SM, Strasberg SM. Strength of the evidence: adjuvant therapy for resected pancreatic cancer. J Gastrointest Surg. 2008 Apr;12:657-61.PMID: 18157582
- 6.Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA19-9) as biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol 2007;33:266
- 7.Schuessler G, Ignee A, Hirche T, Dietrich CF. Improved detection and characterisation of liver tumours with echo-enhanced ultrasound. Gastroenterol Z.2003 41(12): 1167-1176

8. Sugiyama M, Atomi Y, Wada N et al. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush cytology. *Am J Gastroenterol.* 91 (3):465-467

9. De Witt J, Misra VL, Leblanc JK et al. EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. *Gastrointest Endosc.* 2006 Mar; 64: 325-333

10. Lim JH. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Mar; 181:819-827

11. Han JK, Choi BI, Kim AY et al. Cholangiocarcinoma: pictorial essay of CT and cholangiographic findings. *Radiographics* 2002 Jan; 22:173-187

12. Manfredi R, Masselli G, Maresca G et al. MR imaging and MRCP of hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2003. Mar; 28:319-325

13. Lopera JE, Soto JA, Munera F. Malignant hilar and perihilar biliary obstruction: use of MR cholangiography to define the extent of biliary ductal involvement and plan percutaneous interventions. *Radiology* 2001. 220:90-96

14. Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S et al. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2005. Mar;92:356-361
15. Gerhards MF, van Gulik TM, Gonzalez Gonzalez D et al. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2003. Feb ;27:173-179
16. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S et al. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 2001. Jun ;53:547-553
17. Kaassis M, Boyer J, Dumas R et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003. Feb ;57:178-182
18. Cheng JL, Bruno MJ, Bergman JJ et al. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic Wallstents. *Gastrointest Endosc* 2002. Jan;56:33-39
19. Ishizawa T, Hasegawa K, Sano et al, Selective vs.total biliary drainage for obstructive jaundice caused

by a hepatobiliary malignancy. *Am J Surg* 2007. Feb;193:149-154

20. Seyama Y, Makuuchi M. Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol* 2007. Oct;13:1505-1515

21. Brown KT. Interventional radiologic techniques in hilar and intrahepatic biliary tumours. In: Blumgart LH (ed) *Surgery of the liver, biliary tract and pancreas*. 4 edn. Saunders Elsevir, Philadelphia, pp 814-822.

22. Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD et al. Utility of staging laparoscopy in subset of peripancreatic and biliary malignancies. *Ann Surg* 2002. Jan;235:1-7

23. Connor S, Barron E, Wigmore SJ et al. The utility of laparoscopic assessment in the preoperative staging of suspected hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2005. Apr;9: 476-480

24. Otto G. Diagnostic and surgical approach in hilar cholangiocarcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2007. Feb;22:101-108

25. Hisa T, Suda K, Nobukawa B, Ohkubo H, Shiozawa S, Ishigame H, Yamao K, Yatabe Y. Distribution of intraductal lesions in small invasive ductal carcinoma of the Pancreas. *Pancreatology*. 2007;7:341-6. PMID: 17703080

26. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P, Büchler MW. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jun;15:1651-60. PMID: 18351300
27. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthony A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2006 Oct;93:1232-7. PMID: 16804874
28. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet? *Histopathology*. 2008 Jun;52:787-96. PMID: 18081813
29. Al-Ghnaniem R, Camprodon RA, Kocher HM, Portmann B, Al-Nawab M, Shaikh H, Sohail M, Patel AG. Strategy to reduce the risk of positive pancreatic resection margin at pancreatoco-duodenectomy. *ANZ J Surg*. 2008 Apr;78:237-9. PMID: 18366392
30. Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, Cvancarova M, Eide TJ, Mathisen O, Clausen OP, Gladhaug IP. Resectable adenocarcinomas in the pancreatic head: the retroperitoneal resection margin is an independent prognostic factor. *BMC Cancer*. 2008 Jan 14;8:5. PMID: 18194510
31. Adham M, Mirza DF, Chapuis F, Mayer AD, Bramhall SR, Coldham C, Baulieux J, Buckels J. Results of vascular resections during pancreatotomy from two European centres: an analysis of survival and disease-

free survival explicative factors. *HPB* (Oxford). 2006;8:465-73. PMID: 18333103

32. Ishikawa O, Wada H, Ohigashi H, Doki Y, Yokoyama S, Noura S, Yamada T, Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai T, Matsunaga T, Takenaka A, Nakaizumi A. Postoperative cytology for drained fluid from the pancreatic bed after "curative" resection of pancreatic cancers: does it predict both the patient's prognosis and the site of cancer recurrence? *Ann Surg*. 2003 Jul;238:103-10. PMID: 12832972

33. Kaneko T, Nakao A, Nomoto S, Furukawa T, Hirooka Y, Nakashima N, Nagasaka T. Intraoperative pancreatoscopy with the ultrathin pancreatoscope for mucin-producing tumors of the pancreas. *Arch Surg*. 1998 Mar;133:263-7. PMID: 9517737

34. Yamao K, Ohashi K, Nakamura T, Suzuki T, Shimizu Y, Nakamura Y, Horibe Y, Yanagisawa A, Nakao A, Nimura Y, Naito Y, Hayakawa T. The prognosis of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Hepatogastroenterology*. 2000 Jul-Aug;47:1129-34. PMID: 11020896

35. Eguchi H, Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, Yamada T, Nakaizumi A, Uehara H, Takenaka A, Kasugai T, Imaoka S. Role of intraoperative cytology combined with histology in detecting continuous and skip type intraductal cancer existence for intraductal papillary mucinous carcinoma of the pancreas. *Cancer*. 2006 Dec 1;107:2567-75. PMID: 17054109

36. Shah D, Fisher WE, Hodges SE, Wu MF, Hilsenbeck SG, Charles Brunnicardi F. Preoperative prediction of complete resection in pancreatic cancer. *J Surg Res.* 2008 Jun 15;147:216-20. Epub 2008 Mar 26. PMID: 18498873

37. Fusai G, Warnaar N, Sabin CA, Archibong S, Davidson BR. Outcome of R1 resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Mar 4. PMID: 18325723

38. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H, Klinkenbijl JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Dervenis C, Bassi C, Büchler MW, Neoptolemos JP; Pancreatic Cancer Meta-Analysis Group. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg.* 2008 Jan;143:75-83. PMID: 18209156

39. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, Hwang R, Vauthey JN, Abdalla EK, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2007 Jul;246:52-60. PMID: 17592291

40. Ridwelski K, Meyer F, Schmidt U, Lippert H. Results of surgical treatment in ampullary and

pancreatic carcinoma and its prognostic parameters after R0-resection. *Zentralbl Chir.* 2005 Aug;130:353-61. PMID: 16103961

41. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P, Bassi C, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Buckels J, Deakin M, Adab FA, Sutton R, Imrie C, Ihse I, Tihanyi T, Olah A, Pedrazzoli S, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2001 Dec;234:758-68. PMID: 11729382

42. Hsu HP, Shan YS, Hsieh YH, Yang TM, Lin PW. Predictors of recurrence after pancreaticoduodenectomy in ampullary cancer: comparison between non-, early and late recurrence. *J Formos Med Assoc.* 2007 Jun;106:432-43. PMID: 17588836

43. Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I, Hirabayashi K, Igarashi S. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. *J Gastrointest Surg.* 2006 Apr;10:511-8. PMID: 16627216

44. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg.* 1997 Feb;21:195-200. PMID: 8995078

45. Takahashi S, Ogata Y, Miyazaki H, Maeda D, Murai S, Yamataka K, Tsuzuki T. Aggressive surgery for pancreatic duct cell cancer: feasibility, validity, limitations. *World J Surg.* 1995 Jul-Aug;19:653-9; discussion 660. PMID: 7676716

46. Westerdahl J, Andrén-Sandberg A, Ihse I. Recurrence of exocrine pancreatic cancer--local or hepatic? *Hepatogastroenterology.* 1993 Aug;40:384-7. PMID: 8406311

47. Bahra M, Neumann U. Surgical techniques for resectable pancreatic cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2008;177:29-38. PMID: 18084944

48. Gagandeep S, Artinyan A, Jabbour N, Mateo R, Matsuoka L, Sher L, Genyk Y, Selby R. Extended pancreatectomy with resection of the celiac axis: the modified Appleby operation. *Am J Surg.* 2006 Sep;192:330-5. PMID: 16920427

49. Carrère N, Sauvanet A, Goere D, Kianmanesh R, Vullierme MP, Couvelard A, Ruszniewski P, Belghiti J. Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head. *World J Surg.* 2006 Aug;30:1526-35. PMID: 16855797

50. Tanović H, Jurčić R, Aksamija G, Sabanović J, Muhović S, Mulabdić A. Broad indications for cephalic

duodenopancreatotomy. *Med Arh.* 2006;60:34-6. PMID: 18172977

51. Makary MA, Fishman EK, Cameron JL. Resection of the celiac axis for invasive pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2005 Apr;9:503-7. PMID: 15797231

52. Shimada K, Kosuge T, Yamamoto J, Yamasaki S, Sakamoto M. Successful outcome after resection of pancreatic cancer with a solitary hepatic metastasis. *Hepatogastroenterology.* 2004 Mar-Apr;51:603-5. PMID: 15086214

53. Baulieux J, Delpero JR. Surgical treatment of pancreatic cancer: curative resections. *Ann Chir.* 2000 Sep;125:609-17. PMID: 11051689

54. Nakatsuka A, Yamaguchi K, Shimizu S, Yokohata K, Morisaki T, Chijiwa K, Tanaka M. Positive washing cytology in patients with pancreatic cancer indicates a contraindication of pancreatectomy. *Int J Surg Investig.* 1999;1:311-7. PMID: 12774455

55. Ghaneh P, Smith R, Tudor-Smith C, Raraty M, Neoptolemos JP. Neoadjuvant and adjuvant strategies for pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Mar;34:297-305. PMID: 17936564

56. Kleeff J, Michalski CW, Friess H, Büchler MW. Surgical treatment of pancreatic cancer: the role of

adjuvant and multimodal therapies. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Sep;33:817-23. PMID: 17331695

57. Oettle H, Neuhaus P. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: a critical appraisal. *Drugs.* 2007;67:2293-310. PMID: 17983252