



**GRUPPO DI STUDIO**  
**TUMORI DEL PANCREAS**  
**E VIE BILIARI**

**Indicazioni per il PDTA**  
**delle lesioni cistiche pancreatiche**

**Documento redatto da:**

**Dr. S. Cirillo**

**Osp. Mauriziano - Torino**

**Dr. C. DeAngelis**

**Presidio Ospedaliero Molinette- Torino**

**Dr. P. Massucco**

**IRCC - Candiolo**

Dipartimento interaziendale ed interregionale  
Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta  
A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino.  
Presidio Ospedaliero Molinette  
C.so Bramante n. 88 - 10126 Torino  
Segreteria tel-fax 011/6336889 e-mail: ucr@reteoncologica.it

# Indicazioni per il PDTA delle lesioni cistiche pancreatiche

## Autori

Stefano Cirillo – Osp. Mauriziano Torino  
Claudio DeAngelis – Osp. S.G.Battista Torino  
Paolo Massucco – IRCC Candiolo

## Introduzione

Le lesioni cistiche pancreatiche sono oggetto di interesse clinico crescente per due ragioni:

- La loro osservazione è in costante aumento, a causa del sempre più frequente utilizzo e degli avanzamenti tecnologici delle metodiche di imaging.
- Comprendono alcune lesioni neoplastiche a potenziale evolutivo che, a differenza dell'adenocarcinoma duttale, sono passibili di terapia chirurgica in fase iniziale di malattia, con migliore prognosi a distanza.

## Epidemiologia

La prevalenza di lesioni cistiche pancreatiche in casistiche autoptiche è del 10-24%.

Una lesione cistica può essere riscontrata occasionalmente in una percentuale che varia dall'1-14% delle TC e/o RM addominali.

Da ampie e recenti casistiche monoistituzionali si evince che:

- La maggior parte dei pazienti sono asintomatici (riscontro occasionale)
- Le lesioni cistiche sono generalmente uniche e di piccolo diametro (<3cm)
- Presentano criteri radiologici di malignità in una minoranza di casi (10-20%)

Nella pratica clinica circa 1/3 dei casi è avviato a terapia chirurgica mentre il restante 2/3 è inserito in programmi di follow up.

## Classificazione clinica

Ai fini della strategia terapeutica, le lesioni cistiche pancreatiche possono essere divise in neoplastiche e non neoplastiche (Tab 1a e 1b).

L'incidenza relativa dei diversi istotipi è difficilmente stimabile. Tra le lesioni non neoplastiche quelle di più frequente riscontro sono le pseudocisti. Tra le lesioni neoplastiche, IPMN, MCN e SCN rappresentano circa il 90% dei casi, con gli IPMN come lesioni di più frequente riscontro.

Lesioni multiple possono essere riscontrate in caso di: IPMN tipo BD, ca acinare cistico, metastasi cistiche, cisti parassitarie, cisti semplici nell'ambito della policistosi pancreatica, SCN nell'ambito della sindrome di von Hippel Lindau.

**TAB 1a**

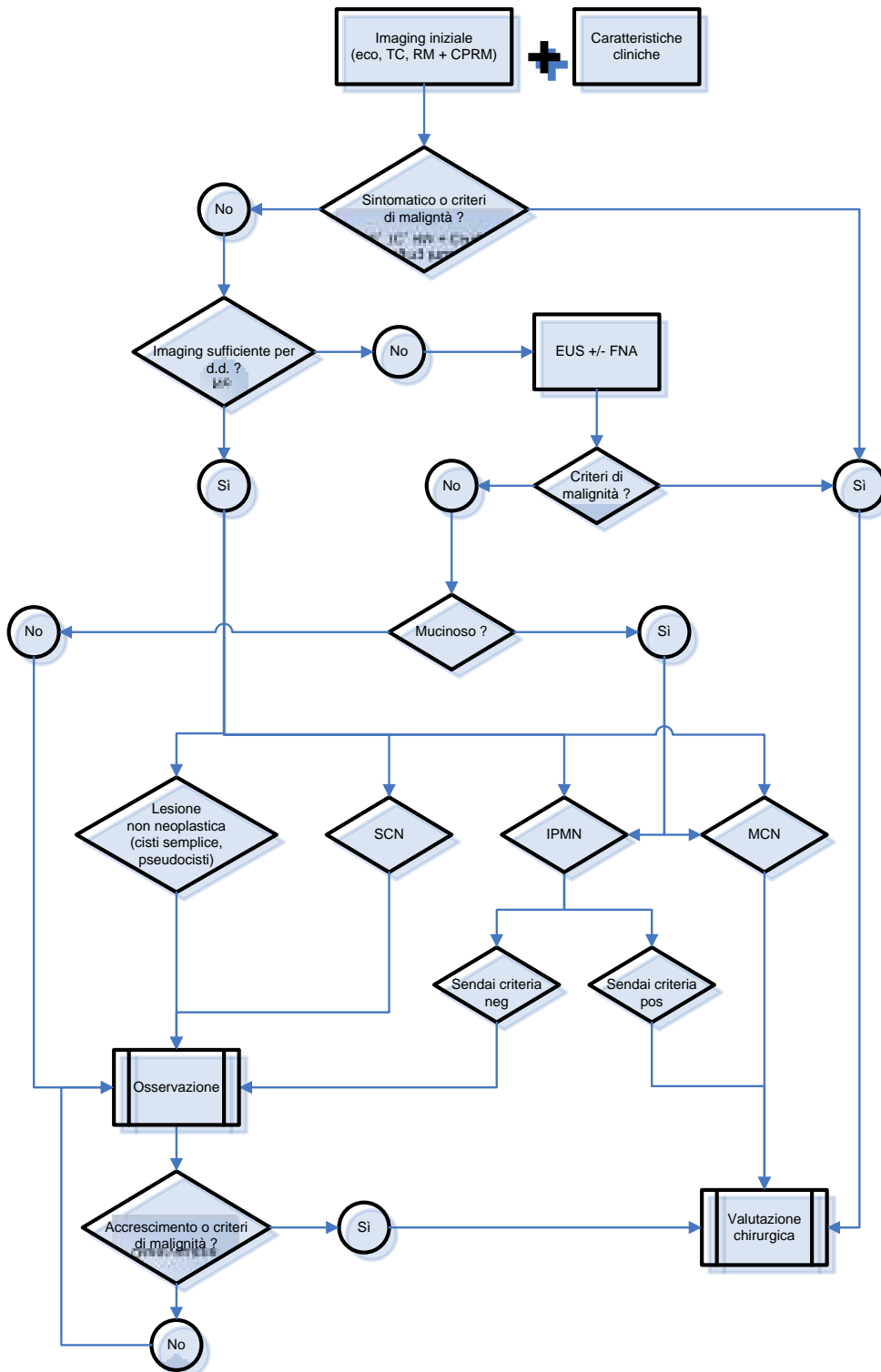
LESIONI CISTICHE NEOPLASTICHE				
<i>Più frequenti</i>				
	<b>F/M</b>	<b>decade</b>	<b>Sede</b>	<b>% ca invasivo alla diagnosi</b>
<b>IPMN</b> (neoplasia mucinosa papillifera intraduttale)	MD >M BD >F	6°-7°	BD: testa 2/3	MD: ~ 70% BD: <20%
<b>MCN</b> (neoplasia cistica mucinosa)	20/1	5°-6°	corpo-coda 95%	~ 15%
<b>SCN</b> (neoplasia cistica sierosa)	3/1	6°-7°	> testa	estremamente raro
<b>Neoplasia pseudopapillifera cistica</b> (o tumore di Franz)	10/1	3°-4°	corpo-coda > testa	~ 10%
<i>Più rare</i>				
<b>Linfangioma</b>	-	-	-	<1%
<b>Ca endocrino cistico</b>	-	-	-	variabile
<b>Altri rari</b>	-	-	-	
				<b>Ca acinare cistico</b> 100%
				<b>Ca duttale cistico</b> 100%
				<b>Metastasi cistica</b> 100%

MD: tipo main duct; BD: tipo branch duct

**TAB 1b**

LESIONI CISTICHE NON NEOPLASTICHE			
<i>Più frequenti</i>			
	<b>F/M</b>	<b>Decade</b>	<b>Sede</b>
<b>Pseudocisti</b>	>M	variabile	>testa
<b>Cisti semplice (c.d. cisti congenita)</b>	-	-	-
<b>Cisti linfoepiteliale</b>	1/4	-	-
<b>Cisti da ritenzione</b>	-	-	-
<i>Più rare</i>			
<b>Cisti parassitarie</b>	-	-	-
<b>Cisti endometrioidiche</b>	solo F	-	-

## Algoritmo diagnostico-terapeutico



### Indagini diagnostiche

Obiettivo dell'imaging radiologico è:

- Descrivere gli elementi utili per la diagnosi differenziale (tab 2)
- Identificare la presenza di segni di malignità (tab 3)

## **ECO/TC**

La TC (oppure l'ecografia) è generalmente la prima indagine rivelatrice della lesione cistica.

Una TC multibanco con contrasto può talora essere sufficiente per formulare una diagnosi differenziale.

## **RM**

La RM con colangiopancreatografia (CPRM) può consentire di descrivere più accuratamente l'architettura interna della lesione cistica, evidenziare l'anatomia dei dotti pancreatici e la presenza di una comunicazione tra la lesione cistica e il sistema duttale. A differenza della TC, non è in grado di descrivere presenza e sede di eventuali calcificazioni. La CPRM con secretina può migliorare la visualizzazione dei dotti e della comunicazione cisti-dotti ma il suo utilizzo è attualmente limitato dal costo e dal fatto che raramente fornisce informazioni aggiuntive utili alla definizione del percorso terapeutico.

Nel complesso, TC e RM hanno un'accuratezza del 40-60% nel definire la corretta diagnosi istologica delle lesioni cistiche e del 75-90% nel differenziare lesioni non-aggressive da quelle maligne.

## **EUS**

Nonostante i notevoli avanzamenti tecnologici di RM e TC multibanco, l'ecoendoscopia resta la metodica in grado di fornire immagini del pancreas a risoluzione più elevata. E' in grado di rivelare caratteristiche morfologiche indicative di malignità (Tab. 3) e di studiare con accuratezza le caratteristiche del parenchima pancreatico circostante (segni di pancreatite cronica e comunicazione cisti-dotti).

Nel complesso, tuttavia, l'accuratezza morfologica dell'EUS non è superiore a quella di TC e RM (intorno al 50%) mentre l'accuratezza nel differenziare lesioni maligne da quelle non-maligne varia tra il 43 ed il 93%, ma con un interobserver agreement di solo il 50%.

L'FNA EUS-guidata può fornire maggiori informazioni: citologia, viscosità del liquido aspirato, livelli di amilasi, CEA, altri marcatori e analisi molecolari. L'EUS-FNA è procedura relativamente sicura, con un 2.2% di complicanze (per lo più pancreatiti). Ha una sensibilità nel complesso del 49-62%, con una sensibilità per la diagnosi di carcinoma del 67-71%, e un'accuratezza nella diagnosi differenziale mucinoso vs non-mucinoso del 59%.

L'EUS è un'indagine di II livello. E' indicata qualora i dati clinici (Tab 1) e di imaging radiologico (Tab 2-3) non consentano di definire la strategia terapeutica.

L'appropriatezza dell'indicazione alla EUS, e all'eventuale FNA, deve essere preventivamente discussa con lo specialista endoscopista. Talora l'indicazione all'esecuzione dell'FNA può essere posta dall'operatore stesso durante la procedura ecoendoscopica.

Sul liquido aspirato dovrebbero essere considerati i seguenti dati:

- Descrizione aspetto

- Ricerca mucine (sensibilità 35%, PPV alto, NPV incerto)
- Dosaggio amilasi
- Dosaggio CEA
- Altri marcatori (GICA, CA72-4)
- Esame citologico

Per la loro interpretazione vedi Tab 4.

### **Indicazioni chirurgiche**

L'indicazione alla resezione chirurgica dovrebbe essere valutata in un centro con adeguata esperienza (centro hub per la patologia pancreaticata).

La resezione chirurgica è indicata per:

- Pazienti sintomatici
- Lesioni cistiche neoplastiche, tranne:
  - o Linfangioma
  - o SCN
  - o IPMN tipo BD

In quest'ultimo caso si applicano i criteri stabiliti dalle International Consensus Guidelines (Sendai criteria) del 2006. In particolare, è passibile di follow up l'IPMN tipo BD se <3cm, senza segni di malignità all'imaging o atipie all'esame citologico.

Tali criteri sono oggetto di discussione e saranno in futuro oggetto di revisione, soprattutto per quanto riguarda il criterio dimensionale delle BD-IPMN.

Il tumore di Franz può essere trattato chirurgicamente anche se metastatico.

Nei pazienti con lesioni a potenziale maligno ma non 'fit for surgery' è in studio il ruolo dell'alcolizzazione +/- paclitaxel sotto guida EUS, per ora da proporre solo nell'ambito di studi clinici controllati.

### **Osservazione**

I pazienti con lesioni cistiche 'indeterminate' dovrebbero essere inseriti in un programma di follow up radiologico.

L'indagine di scelta per il follow up, nei potenziali candidati a chirurgia, è la RM. In pazienti con finestra acustica favorevole, specie se difficilmente candidabili a chirurgia o con lesioni già definite come a basso potenziale di malignità e stabili nel tempo, può essere sufficiente la sola ecografia.

L'intervallo temporale dei controlli (generalmente 6-12 mesi) varia in base alla diagnosi presunta, delle dimensioni delle cisti e della cinetica di accrescimento stimata dal confronto fra due indagini successive. Se la cisti cambia (caratteristiche morfologiche e/o dimensioni) tra due valutazioni RM successive e non vi sono chiari segni di malignità è utile inserire nel follow-up un'EUS con eventuale FNA. Una recente analisi di

costo-efficacia per le neoplasie cistiche del pancreas solitarie, asintomatiche, scoperte incidentalmente, ha dimostrato come l'approccio più "cost-effective" per pianificare la strategia terapeutica sia la stratificazione del rischio di potenziale maligno per mezzo di EUS-FNA e analisi del liquido cistico.

Una valutazione chirurgica è richiesta in caso di:

- comparsa segni di malignità
- incremento dimensionale dopo valutazione con EUS/FNA che dimostri elementi di alto rischio per degenerazione maligna

L'utilità del follow up in un paziente non candidabile a chirurgia è opinabile.

**TAB 2**

	Comunicaz Wirsung	Elementi di d.d.
IPMN	S	MD: Wirsung > 1cm BD: Cyst by cyst (a grappolo), può essere multicentrico (30%)
MCN	rara	Contorno regolare (rare cisti satelliti) Cyst in cyst (<6 cisti, diam >2cm) Calcificazioni periferiche (20%) Solitamente unifocale
SCN	N	Contorno polilobulato - policistico 70% (>6 cisti, diam <2cm) - honeycomb 20% (TC: solido, RM: iperint T2) - oligocistico 10%-20% Cicatrice centrale o calcificazione a stella (<25%)
Tumore papillifero cistico	N	Capsulato Oligo o multiloculare con componenti solide Calcificazioni 30%
Tumore endocrino cistico	N	Uniloculare Componenti solide con segnale da ca endocrino
Tumore acinare cistico	N	Uni o multiloculare Può essere multicentrico
Linfangioma	-	Multiloculare con fini setti
Pseudocisti	S	Reazione infiammatoria pericistica Segni di pancreatite nel restante parenchima
Cisti semplice	-	Uniloculare con contorno sottile
Cisti linfoepiteliale	-	Uni o multiloculare (RM: ipoint in T2) Esofittica (protrude dal parenchima)
Cisti da ritenzione	N	Possono essere associate a neoplasie solide (cisti 'sentinella')

**TAB 3**

**Criteri di malignità o di alto rischio di degenerazione maligna**

- M+ o N+ clinico
- Atteggimento invasivo verso le strutture limitrofe
  - o Segni di infiltrazione vascolare, dilatazione della via biliare e del Wirsung (> 5mm)
- Componenti solide con presa di contrasto
  - o Extracistiche o intracistiche. Sono caratteristiche delle lesioni cistiche che originano dalla degenerazione di tumori solidi (tumore pseudopapillifero cistico, tumori duttali, endocrini o acinari cistici, metastasi cistiche) o dei tumori solidi associati a cisti da ritenzione per ostruzione di dotti periferici.
- Inspessimento eccentrico della capsula e dei setti con presa di contrasto
- Inspessimento del Wirsung con presa di contrasto negli IPMN tipo MD
- Noduli murali
  - o Se subcentimetrici sono valutabili meglio in EUS
- Dilatazione Wirsung (> 5mm)
- Calcificazioni parietali
  - o Possono essere presenti anche in lesioni benigne (pseudocisti)
- Atipia cellulare alla citologia su FNA

**TAB 4. Interpretazione dei risultati dell’FNA**

	Liquido	Cellule	Mucina	Amilasi	CEA	Altro
<b>Neop. mucinosa</b>						
- IPMN	Viscoso	Cilindriche, con muco, in papille	Sì	Elevate	>800	GICA alto (>50.000 U/ml)
- MCN	Viscoso	Cilindriche, con muco, rare papille	Sì	Normali	>800	
<b>Neop. sierosa</b>	Limpido	Cuboidali, con glicogeno	No	Normali	<5	GICA basso
<b>T. Franz</b>	Corpuscolato / ematico	Cilindriche o cuboidali, in papille	No	Normali	Nn	
<b>Neop. endocrina</b>		Cellule cromogranina pos	No	Normali	Nn	Cromogranina A alta nel liquido cistico
<b>Linfangioma</b>		Endoteliali/ linfociti	No	Normali	Nn	materiale proteico
<b>Pseudocisti</b>	Corpuscolato	Infiammatorie (istiociti)	No	Elevate	Variabile	materiale proteico, GICA spesso alto
<b>Cisti linfoepiteliale</b>		Squamose	No	Normali	Nn	keratina, cristalli colesterolo



## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Matthaei H, Schulick RD, Hruban RH, Maitra A.  
Cystic precursors to invasive pancreatic cancer.  
Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011 Mar;8(3):141-50. Review.

Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG.  
Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I: serous cystic neoplasms.  
Surg Oncol. 2011 Jun;20(2):e84-92. Review.

Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG.  
Primary pancreatic cystic neoplasms revisited: part II. Mucinous cystic neoplasms.  
Surg Oncol. 2011 Jun;20(2):e93-101. Review.

Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG.  
Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part III. Intraductal papillary mucinous neoplasms.  
Surg Oncol. 2011 Jun;20(2):e109-18. Review.

Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG.  
Primary pancreatic cystic neoplasms of the pancreas revisited. Part IV: Rare cystic neoplasms.  
Surg Oncol. 2011 Aug 2(2). Review. [Epub ahead of print]

Walsh RM, Vogt DP, Henderson JM, Hirose K, Mason T, Bencsath K, Hammel J, Brown N.  
Management of suspected pancreatic cystic neoplasms based on cyst size.  
Surgery. 2008 Oct;144(4):677-84.

Bose D, Tamm E, Liu J, Marcal L, Balachandran A, Bhosale P, Fleming JB, Lee JE, Evans DB, Hwang RF.  
Multidisciplinary management strategy for incidental cystic lesions of the pancreas.  
J Am Coll Surg. 2010 Aug;211(2):205-15.

Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M, D'Angelica MI, DeMatteo R, Fong Y, Schattner M, DiMaio C, Janakos M, Jarnagin WR, Allen PJ.  
Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1,424 patients at a single institution over a 15-year time period.  
J Am Coll Surg. 2011 Apr;212(4):590-600.

Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al.  
The diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: A report of the cooperative pancreatic cyst (CPC) study.  
Gastroenterology 2004;126:1330-6.

Khalid A, Brugge W.  
ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts.  
Am J Gastroenterol. 2007 Oct;102(10):2339-49.

van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ.  
Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis.  
Gastrointest Endosc. 2005 Sep;62(3):383-9.

Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, Lillemoe KD.  
Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience.  
Ann Surg. 2004 Jun;239(6):788-97; discussion 797-9.

D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, Klimstra D, Conlon KC.  
Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome.  
Ann Surg. 2004 Mar;239(3):400-8.

Salvia R, Fernández-delCastillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, Pederzoli P, Warshaw AL.  
Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection.  
Ann Surg. 2004 May;239(5):678-85

Salvia R, Crippa S, Falconi M, Bassi C, Guarise A, Scarpa A, Pederzoli P.  
Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate?  
Gut. 2007 Aug;56(8):1086-90.

Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Zamboni G, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Capelli P, Pederzoli P, Castillo CF.  
Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. Ann Surg. 2008 Apr;247(4):571-9.

Crippa S, Fernández-Del Castillo C, Salvia R, Finkelstein D, Bassi C, Domínguez I, Muzikansky A, Thayer SP, Falconi M, Mino-Kenudson M, Capelli P, Lauwers GY, Partelli S, Pederzoli P, Warshaw AL.  
Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Feb;8(2):213-9.

Malleo G, Bassi C, Rossini R, Manfredi R, Butturini G, Massignani M, Paini M, Pederzoli P, Salvia R.  
Growth pattern of serous cystic neoplasms of the pancreas: observational study with long-term magnetic resonance surveillance and recommendations for treatment.  
Gut. 2011 Sep 22. [Epub ahead of print]

Reddy S, Cameron JL, Scudiere J, Hruban RH, Fishman EK, Ahuja N, Pawlik TM, Edil BH, Schulick RD, Wolfgang CL.  
Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi tumors): a large single-institutional series.  
J Am Coll Surg. 2009 May;208(5):950-7; discussion 957-9.

Kawamoto S, Lawler LP, Horton KM, Eng J, Hruban RH, Fishman EK.  
MDCT of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: evaluation of features predictive of invasive carcinoma.  
AJR Am J Roentgenol. 2006 Mar;186(3):687-95.

Chaudhari VV, Raman SS, Vuong NL, Zimmerman P, Farrell J, Reber H, Sayre J, Lu DS.  
Pancreatic cystic lesions: discrimination accuracy based on clinical data and high resolution CT features.  
J Comput Assist Tomogr. 2007 Nov-Dec;31(6):860-7.

Sainani NI, Saokar A, Deshpande V, Fernández-del Castillo C, Hahn P, Sahani DV.  
Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts.  
AJR Am J Roentgenol. 2009 Sep;193(3):722-31.

Kalb B, Sarmiento JM, Kooby DA, Adsay NV, Martin DR.  
MR imaging of cystic lesions of the pancreas.  
Radiographics. 2009 Oct;29(6):1749-65.

Sahani DV, Sainani NI, Blake MA, Crippa S, Mino-Kenudson M, del-Castillo CF.  
Prospective evaluation of reader performance on MDCT in characterization of cystic pancreatic lesions and prediction of cyst biologic aggressiveness.  
AJR Am J Roentgenol. 2011 Jul;197(1):W53-61.