



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

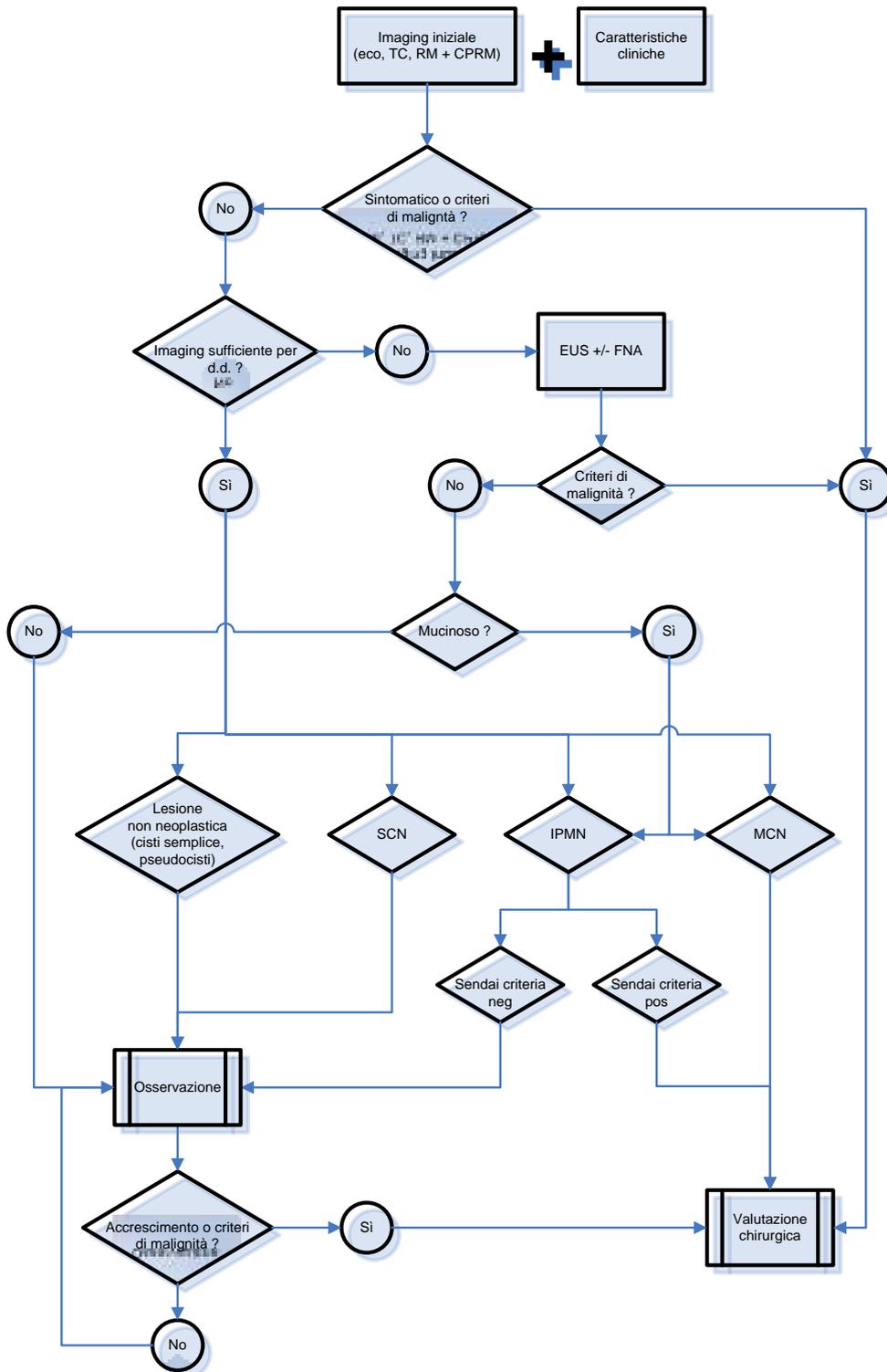
LESIONI CISTICHE NEOPLASTICHE				
<i>Più frequenti</i>				
	F/M	decade	Sede	% ca invasivo alla diagnosi
IPMN (neoplasia mucinosa papillifera intraduttale)	MD >M BD >F	6°-7°	BD: testa 2/3	MD: ~ 70% BD: <20%
MCN (neoplasia cistica mucinosa)	20/1	5°-6°	corpo-coda 95%	~ 15%
SCN (neoplasia cistica sierosa)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

MD: tipo main duct; BD: tipo branch duct

TAB 1b

LESIONI CISTICHE NON NEOPLASTICHE			
<i>Più frequenti</i>			
	F/M	Decade	Sede
Pseudocisti	>M	variabile	>testa
Cisti semplice (c.d. cisti congenita)	-	-	-
Cisti linfoepiteliale	1/4	-	-
Cisti da ritenzione	-	-	-
<i>Più rare</i>			
Cisti parassitarie	-	-	-
Cisti endometrioidiche	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
Neop. mucinosa						
- 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	
Neop. sierosa	Limpido	Cuboidali, con glicogeno	No	Normali	<5	GICA basso
T. Franz	Corpuscolato / ematico	Cilindriche o cuboidali, in papille	No	Normali	Nn	
Neop. endocrina		Cellule cromogranina pos	No	Normali	Nn	Cromogranina A alta nel liquido cistico
Linfangioma		Endoteliali/ linfociti	No	Normali	Nn	materiale proteico
Pseudocisti	Corpuscolato	Infiammatorie (istiociti)	No	Elevate	Variabile	materiale proteico, GICA spesso alto
Cisti linfoepiteliale		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.