

## La chirurgia dei tumori del pancreas

F. MINNI\*

La chirurgia del pancreas rappresenta un capitolo di particolare interesse, per la varietà delle patologie implicate, per le difficoltà correlate alla anatomia topografica della ghiandola, non ultimo per le novità tecniche emergenti. Accanto all'adenocarcinoma duttale, l'istotipo di gran lunga più frequente, si riconoscono, con crescente incidenza, tumori cistici e tumori endocrini (1, 2). La distinzione tra queste neoplasie è importante, in quanto il comportamento biologico, la storia naturale, nonché le caratteristiche cliniche e morfologiche sono diversi e tali da condizionare l'indicazione chirurgica, il trattamento e i risultati a distanza.

L'adenocarcinoma duttale è una neoplasia biologicamente molto aggressiva, che viene spesso diagnosticata in uno stadio avanzato. L'unica possibilità di cura è l'asportazione chirurgica. Le raccomandazioni dell'8° Congresso Mondiale sui Cancri Gastrointestinali (3) confermano che solo la resezione pancreatica può garantire una lunga sopravvivenza a distanza, anche se in una percentuale di casi inferiore al 20%. Il numero di tumori che può essere sottoposto a chirurgia resettiva è però ridotto, in quanto la gran parte dei casi si presenta in una fase localmente avanzata o metastatica.

Nella pratica clinica risulta di conseguenza importante stabilire quando un tumore sia "resecabile": ciò dipende dallo stadio ed anche dalla tipologia del paziente. L'estensione della malattia riconosce nella TC spirale multistrato e nell'ecoendoscopia (4) le metodiche di imaging con la migliore accuratezza diagnostica; la laparoscopia diagnostica viene utilizzata solo in casi selezionati, quali i tumori del corpo-coda o con elevati valori di Ca.19-9. Vengono considerati "resecabili" tutti i tumori localizzati al pancreas (T1-T3), senza interessamento del tripode celiaco, dell'arteria mesenterica superiore, con tronco mesenterico-portale pervio, senza metastasi a distanza (M0). I tumori localmente avanzati (T4M0) e quelli metastatici (TxM1) non vengono di regola sottoposti a resezione pancreatica, in quanto a prognosi comunque infausta, con una sopravvivenza molto breve (6-10 mesi per i localmente avanzati; 3-6 mesi per i metastatici). La tipologia del paziente da sottoporre ad intervento di resezione pancreatica è in relazione alla presenza o meno di comorbidità; l'età avanzata non è un fattore necessariamente discriminante (5-9) e non rappresenta da sola una controindicazione alla resezione; l'associazione dell'età avanzata con comorbidità, quali ad esempio la broncopneumopatia cronica ostruttiva o il diabete scompensato, può invece peggiorare i risultati di un intervento resettivo (10).

Le resezioni pancreatiche devono essere curative, cioè senza residuo tumorale (R0), poiché è stato osservato che le resezioni palliative (R1-R2) offrono gli stessi risultati a distanza di una derivazione bilio-digestiva, a fronte di peggiori risultati postoperatori (11). A parte sporadiche segnalazioni, la maggior parte degli autori propende per una linfadenectomia standard (asportazione di almeno 10 linfonodi): una recente metanalisi (12) ha infatti evidenziato che la linfadenectomia estesa non offre risultati migliori, ma è gravata da un maggior numero di complicanze postoperatorie.

Università degli Studi di Bologna  
Policlinico "S. Orsola-Malpighi"  
I Clinica Chirurgica  
\* Direttore Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale  
© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Per quanto riguarda il tipo di intervento, i tumori del corpo-coda necessitano di una spleno-pancreasectomia subtotale, con resezione pancreatica a destra del tronco mesenterico-portale. La sutura del moncone pancreatico può essere eseguita mediante suturatrice meccanica o manualmente, previa legatura separata del dotto di Wirsung (13). L'intervento indicato per i tumori della testa del pancreas è la duodenocefalopancreasectomia (DCP), che può essere eseguita con tecniche diverse. La conservazione del piloro e di circa 2-3 cm di duodeno garantisce la stessa radicalità del classico intervento di Whipple a fronte di una minore demolizione chirurgica e di ridotti tempi operatori. Una recente metanalisi (14) evidenzia come non vi siano sostanziali differenze in termini di mortalità e morbilità postoperatorie e di sopravvivenza a distanza tra le due metodiche. La maggior parte degli autori preferisce pertanto eseguire di routine la DCP con conservazione del piloro, riservando la Whipple a casi selezionati.

Le principali problematiche della fase ricostruttiva riguardano il trattamento del pancreas residuo. Attualmente la maggior parte degli autori preferisce ricanalizzare il moncone pancreatico, mediante pancreaticodigiunostomia o pancreaticogastrostomia. Una recente metanalisi (15) sembrerebbe lievemente a favore della pancreaticogastrostomia in termini di morbilità postoperatoria, ma occorre sottolineare che si tratta di studi osservazionali e non randomizzati controllati. L'abbandono del moncone pancreatico va al contrario preso in considerazione solo in casi selezionati e comporta peggiori risultati rispetto alla ricanalizzazione. Personalmente non ho un atteggiamento preconcepito, ma baso la mia scelta sulle condizioni generali del paziente, sulla consistenza del pancreas, sul calibro del Wirsung e sul tipo di tumore. Una pancreatico(Wirsung)-digiunoanastomosi trova a mio parere indicazione in pazienti con tumore in fase apparentemente non avanzata, con diabete assente o di modica entità, con pancreas consistente; nei pazienti con pancreas soffice e Wirsung sottile è probabilmente più opportuna un'anastomosi tutorata, con la tecnica della doppia ansa digiunale o una pancreaticogastroanastomosi. Pazienti infine ad alto rischio chirurgico, già portatori di diabete severo, con ridotta aspettanza di vita e con pancreas friabile, potranno anche essere sottoposti all'abbandono del moncone (sutura o piombaggio), soprattutto da parte di chirurghi con basso volume di patologia trattata.

Per quanto riguarda le resezioni vascolari in corso di DCP, è ormai accettato (16, 17) che, in assenza di trombosi o di marcato interessamento della confluenza spleno-mesenterico-portale, una resezione venosa del tronco mesenterico-portale possa essere eseguita tutte le volte che sia possibile ottenere una resezione R0; al contrario essa è inutile nelle resezioni non radicali, in cui la prognosi è, a breve, infausta. L'interessamento dell'arteria mesenterica superiore o del tripode celiaco rappresenta ancora oggi una controindicazione all'intervento di resezione pancreatica.

La pancreasectomia totale (PT) deve essere riservata a casi selezionati, quando la neoplasia sia diffusa a tutto il pancreas, sia multipla o quando il margine di resezione risulti positivo per neoplasia. Tale considerazione suggerisce l'opportunità di un sistematico controllo istologico intraoperatorio della trancia di sezione pancreatica e di un corretto invio all'anatomo-patologo del pezzo asportato, segnalando con reperi diversificati tutti gli elementi chirurgici e in particolare la lamina retroportale.

Le strategie terapeutiche non possono però limitarsi alla sola chirurgia resettiva, in quanto i risultati a distanza sono tuttora mediocri (sopravvivenza media 18 mesi, a 2 anni 20-30%, a 5 anni 0.4-10%) (18-20). Per migliorare i risultati a distanza occorre in primo luogo aumentare la percentuale di diagnosi precoci, mediante il riconoscimento di lesioni iniziali e la selezione delle categorie a rischio. Il tempestivo riconoscimento ecografico di una dilatazione del dotto pancreatico principale o di piccole lesioni cistiche potrebbe ad esempio essere la spia di una sottostante patologia tumorale e rendere opportuna una TC o una colangiopancreatografia retrograda per via endoscopica con citologia del liquido di drenaggio. L'utilità di una "early detection" è suffragata dal recente riscontro, anche per l'adenocarcinoma duttale del pancreas, di una sequenza adenoma-carcinoma, con lesioni pre-neoplastiche (neoplasie pancreatiche intraepiteliali-PanIn) in grado di evolvere fino al cancro: ne deriva l'importanza di selezionare alcune categorie a rischio (parenti di pazienti con carcinoma del pancreas, pazienti affetti da sindrome di Peutz-Jeghers, pazienti con storia familiare di pancreatite, di cancro della mammella, di melanoma o di cancro coloretale ereditario), cui fare eseguire opportuni protocolli di screening.

Una ulteriore speranza di migliorare i risultati a distanza si basa sugli approcci multiterapeutici: l'associazione con la chemio/radioterapia consente di migliorare i risultati a distanza, come dimostrato da studi randomizzati controllati (sopravvivenza media 23 mesi, a 2 anni 37-48%, a 5

anni 10-21%)(21). Traverso e coll. (22) hanno recentemente riportato risultati insperati associando alla resezione pancreatica la chemio/radioterapia e l' $\alpha$ -interferone, con una sopravvivenza a 2 anni del 64% e a 5 anni del 55%, ma tali risultati non hanno trovato conferme da parte di altri autori. Attualmente sono in essere alcuni studi (23) di chemio/radioterapia neoadiuvante nei pazienti con adenocarcinoma duttale resecabile, con le finalità di migliorare la selezione dei pazienti da sottoporre ad intervento resettivo, di accrescere le possibilità di una resezione R0 e, in ultima analisi, di potenziare la sopravvivenza a distanza. I dati non sono ancora disponibili, ma sarebbe auspicabile se tutti gli studi in corso (il nostro compreso) potessero convergere in un trial multicentrico, al fine di poter valutare i risultati su un numero sufficiente di casi trattati.

I **tumori cistici del pancreas** (1) si caratterizzano per una frequenza crescente. Talora la loro scoperta è incidentale, in seguito ad un'ecografia o una TC eseguite per motivi non legati alla patologia pancreatica. La diagnosi nel complesso è tardiva solo in pochi casi, per cui l'indice di resecabilità, al contrario di quanto accade per l'adenocarcinoma duttale, è molto elevato (> 95%) (24).

La strategia terapeutica varia a seconda del tumore e, vista la molteplicità degli istotipi, il primo problema è rappresentato dalla corretta diagnosi: non tutti i tumori cistici del pancreas necessitano infatti di intervento chirurgico.

I **tumori cistici sierosi** possono presentarsi in una forma microcistica, macrocistica, oligocistica o solida: si tratta di neoplasie benigne, che non evolvono verso la malignità. Se la diagnosi è certa (le forme microcistiche presentano caratteristiche morfologiche facilmente riconoscibili, quali la presenza di cisti piccole e multiple, una scar centrale e piccole calcificazioni) e, se il paziente è asintomatico, il trattamento chirurgico non è indicato e verrà riservato a quei pazienti che, nel corso del follow-up, diventeranno sintomatici o presenteranno significative modificazioni morfologiche. In presenza di una diagnosi dubbia, relativamente frequente nelle forme macrocistiche e solide, difficilmente differenziabili dai tumori mucinosi e da altre neoplasie solide del pancreas, l'indicazione chirurgica è mandatoria.

I **tumori cistici mucinosi** e i **tumori papillari intraduttali mucosecarnenti (IPMN)**, sia pur con differenti modalità (25), hanno la tendenza ad evolvere verso la malignità, per cui necessitano di intervento chirurgico. L'IPMN in particolare è un tumore di sempre maggiore riscontro, che può presentarsi con aspetti diversi, che a loro volta condizionano differenti atteggiamenti terapeutici: può essere localizzato prevalentemente al dotto pancreatico principale (main duct type), che risulterà più o meno marcatamente dilatato; può essere limitato ai dotti pancreatici secondari (branch duct type), con l'aspetto di una lesione cistica più o meno grande, ma senza dilatazione del Wirsung; può infine interessare sia i dotti secondari che il dotto pancreatico principale (combined type) e presentare gli aspetti morfologici dei due tipi succitati. Mentre le forme "main duct" e "combined" sono maligne nel 50-70% dei casi, le forme "branch duct" evolvono raramente verso la malignità (15-25%). Per tale motivo le forme "main duct" e "combined" presentano una precisa indicazione chirurgica, mentre un'ipotesi conservativa può essere prevista per alcune forme "branch duct". Sono stati recentemente analizzati alcuni indicatori predittivi di malignità in corso di IPMN, clinici, laboratoristici, citologici e morfologici: in particolare, se la lesione cistica è asintomatica e di diametro <1 cm, sembra giustificato il suo monitoraggio annuale mediante colangio-Wirsung RM; se il diametro è compreso tra 1 e 2 cm, il follow-up deve essere più stretto, almeno ogni 6 mesi, utilizzando, in alternativa alla RM con secretina, l'ecoendoscopia; se la lesione è tra i 2 e i 3 cm, il follow-up si accorcia a tre mesi; se infine la lesione cistica è sintomatica e/o presenta un diametro >3 cm, o noduli e setti endocistici, l'indicazione è chirurgica anche per le forme periferiche (25).

La resezione chirurgica deve essere quanto più conservativa possibile nelle forme benigne e borderline: in quest'ottica, sia per gli IPMN che per le altre neoplasie cistiche, una valida e recente alternativa all'approccio laparotomico è la via laparoscopica, in grado di assicurare risultati altrettanto soddisfacenti, a fronte di un vantaggio cosmetico e di un ridotto dolore postoperatorio.

La chirurgia dei tumori cistici maligni è sovrapponibile a quella dell'adenocarcinoma duttale, ma è bene ricordare che gli IPMN si sviluppano e crescono in senso longitudinale, talora con "salti" lungo il decorso del Wirsung. Pertanto, in tali neoplasie, è fondamentale l'esame estemporaneo della trancia di resezione ed estendere nel caso la resezione fino alla PT; in caso di pancreasectomia parziale è altresì opportuno un attento monitoraggio del pancreas residuo, al fine di riconoscere precocemente una recidiva, evenienza possibile anche nelle forme benigne e borderline.

In quest'ottica, dopo DCP per IPMN, la pancreaticogastroanastomosi potrebbe rappresentare una soluzione ragionevole, in quanto garantirebbe un più agevole controllo endoscopico del moncone pancreatico residuo.

I **tumori endocrini del pancreas (TEP)** sono distinti in funzionanti e non funzionanti (i più frequenti): questi tumori non hanno un comportamento biologico aggressivo, pur se non è infrequente il riscontro di metastasi epatiche, sin dall'esordio clinico. La storia naturale è piuttosto lunga e la diagnosi, anche se tardiva, non preclude in genere un intervento chirurgico ad intento curativo. La classificazione OMS (2) distingue tali neoplasie in tumori ben differenziati (a comportamento benigno o incerto), in carcinomi ben differenziati e in carcinomi scarsamente differenziati, sulla base di alcuni parametri, quali il grado di differenziazione, le dimensioni del tumore, la presenza o meno di angioinvasione e l'attività proliferativa.

Il trattamento dei TEP prevede diverse opzioni e le strategie chirurgiche vanno diversificate in relazione alle differenti modalità di presentazione: se il tumore è funzionante o non funzionante, se è localizzato e resecabile o al contrario metastatico, se è isolato o nel contesto di una sindrome multiendocrina.

In caso di malattia localizzata e resecabile, la terapia chirurgica rappresenta una scelta obbligata: l'enucleoresezione viene riservata a neoplasie di modeste dimensioni (26) a verosimile comportamento benigno (insulinomi e piccoli TEP non funzionanti), senza rapporti di vicinanza con il dotto pancreatico principale. La resezione pancreatica (DCP, pancreasectomia distale con o senza conservazione della milza, PT) viene consigliata in presenza di una neoplasia voluminosa, maligna o sospetta per malignità (27). L'approccio mininvasivo videoassistito trova un'indicazione elettiva nei tumori di piccole dimensioni, in cui è possibile eseguire un'enucleoresezione, e nei tumori a sede corpo-caudale, trattabili con pancreasectomia sinistra con o senza splenectomia. La tecnica mininvasiva comporta infatti, nelle mani di chirurghi esperti in laparoscopia avanzata, ottimi risultati in termini di minore trauma, minore dolore postoperatorio, minore impiego di farmaci analgesici, ridotti tempi di degenza postoperatoria, rapida ripresa dell'attività lavorativa (28, 29) (Tab. 1).

Nei TEP estesi alle strutture limitrofe (es., stomaco, colon, asse venoso mesenterico-portale) possono trovare indicazione le resezioni allargate, in considerazione di una buona sopravvivenza a distanza (65 mesi), anche se metastasi epatiche vengono riportate in circa 2/3 dei casi, nel corso del follow-up (30). Le metastasi epatiche sincrone (dal 10 all'80% in relazione all'istotipo) non controindicano, al contrario di quanto avviene per l'adenocarcinoma duttale, un intervento resettivo, ma l'estensione della malattia comporta ovvie implicazioni in termini prognostici (31). Il significato delle metastasi nei gastrinomi è stato ben documentato da Norton (32): la sopravvivenza a 20 anni risulta infatti > 90% nei pazienti M-negativi; essa scende al 15% a 10 anni nei casi con metastasi diffuse e bilobarie, ma occorre precisare che è comunque discreta (60% a 15 anni) nei pazienti portatori di una singola metastasi o di meno di cinque metastasi in entrambi i lobi. Nei TEP non funzionanti con metastasi epatiche la prognosi è peggiore (31, 33) (M-negativi: 70% vs. M-positivi: 15% a 10 anni), ma negli studi condotti non viene presa in considerazione l'entità dell'interessamento epatico. Al momento non sono disponibili studi randomizzati prospettici in grado di chiarire il ruolo della chirurgia nei pazienti metastatici: la maggior parte degli autori ritiene la chirurgia utile solo in casi selezionati, riservando alla gran parte dei casi terapie non chirurgiche, quali la chemioembolizzazione dell'arteria epatica, l'ablazione con radiofrequenza, la chemioterapia, la terapia antiormonale, la terapia radiometabolica.

La strategia chirurgica può comprendere resezioni radicali e palliative. Per resezioni R0 si intendono gli interventi in cui si asportano, senza residui di malattia, il tumore primitivo e tutte le metastasi epatiche: tali interventi, pari al 5-15% dei casi (30, 32), a fronte di una bassa mortalità operatoria, presentano una confortante sopravvivenza a 5 anni (dal 47 al 100%) (34); la sopravvivenza mediana risulta maggiore nei pazienti in cui le metastasi siano state asportate completamente (6.3-7.5 vs. 1.7-3.1 anni) (30), a dispetto di un'incidenza di ricorrenze a 5 anni pari all'80% (34). Le resezioni palliative o di debulking comprendono due situazioni distinte: 1) resezione del tumore primitivo e di almeno il 90% della malattia epatica (32); 2) resezione del tumore primitivo seguita da terapie complementari per le metastasi epatiche (35). Le finalità di tali resezioni sono di controllare i sintomi da ipersecrezione, soprattutto in quei tumori in cui la terapia medica risulti insoddisfacente, e di trattare una minor massa residua con terapie loco-regionali, ma il reale significato di questa chirurgia è ancora dibattuto, in quanto la maggior parte delle

TABELLA 1 - CHIRURGIA LAPAROSCOPICA DEL PANCREAS: ESPERIENZA PERSONALE.

Paziente sesso/età (anni)	Intervento	Durata intervento (minuti)	Perdite ematiche (cc)	Istologia	Morbidity	Degenza Postop. (giorni)
V.M. F, 60	Pancreasectomia sinistra. + splenectomia	240	< 200	TEP (Ins.)	No	6
Z.M. F, 59	Enucleoresezione	330	< 200	TEP (non funz.).	Fistola	9
I.C. F, 60	Pancreasectomia sinistra. + splenectomia	225	< 200	TCM	No	7
E.S. M, 58	Pancreasectomia sinistra spleen preserving	165	< 200	IPMN	No	6
C.M. F, 32	Pancreasectomia corpo-caudale + splenectomia	240	< 200	TCM	No	9
M.R. F, 82	Pancreasectomia corpo-caudale + splenectomia	255	< 400	TCS	No	7
E.M. F, 57	Pancreasectomia sinistra spleen preserving	205	< 300	IPMN	Pseudocisti	11
R.R. F, 52	Enucleoresezione	75	< 200	TEP (Ins.)	No	6
R.D. F, 48	Pancreasectomia sinistra spleen preserving	205	< 400	TCM	No	6
S. G. M, 27	Pancreasectomia sinistra spleen preserving	140	< 300	TCS	No	6
D.G.I. M, 56	Pancreasectomia sinistra spleen preserving	160	< 200	TEP (Ins.)	No	11
L. E. F, 68	Pancreasectomia sinistra + splenectomia	140	< 500	TEP (Ins.)	No	6
B.L. F, 46	Enucleoresezione	130	< 200	TEP (Ins.)	Fistola	11
M.F. F, 38	Pancreasectomia sinistra spleen preserving	145	< 200	TEP (Ins.)	No	7
N. W. M, 63	Splenopancreasectomia totale (Tempo sinistro laparoscopico)	320	< 700	IPMN	No	12
D.P. M, 56	Splenopancreasectomia + resezione colon e stomaco	310	<300	Ascesso	No	8
T.T. M, 43	Pancreasectomia sinistra + splenectomia	190	<300	IPMN	No	9

casistiche non evidenzia un miglioramento della sopravvivenza. Norton (32) ritiene che la malattia metastatica non suscettibile di resezione radicale possa andare incontro ad una resezione palliativa solo se positiva alla scintigrafia, in quanto indice di tumore ben differenziato o comunque sensibile alla terapia con analoghi della somatostatina. In caso di scintigrafia negativa, l'autore consiglia di orientarsi verso un trattamento chemioterapico. Falconi (35) propone un algoritmo che valuti la biologia del tumore, considerando il grado di differenziazione e l'indice proliferativo: se il tumore è scarsamente differenziato, o ben differenziato con Ki 67 $\geq$ 10%, la chirurgia è controindicata; se è ben differenziato, con Ki 67<10%, la chirurgia è possibile. Meno di 150 ca-

si di trapianto di fegato per metastasi da TEP sono riportati in letteratura (36) e i dati testimoniano di un basso numero di pazienti vivi e liberi da malattia a 5 anni. Un recente studio di Rose-nau (37) evidenzia il ruolo importante della caratterizzazione biologica del tumore: in particolare l'espressione del Ki 67 e della E-caderina potrebbero in futuro rappresentare utili parametri per una selettiva indicazione al trapianto di fegato nei pazienti con TEP metastatico.

Il trattamento dei TEP in corso di MEN 1 deve tenere in considerazione che, pur presentando questi pazienti una confortante sopravvivenza (64% a 20 anni) (38), la principale causa di morte è rappresentata dalla insorgenza di metastasi epatiche (39). Le principali problematiche sono di conseguenza rappresentate dal timing chirurgico, volto ad evitare l'insorgenza di tali metastasi, e dal tipo di resezione chirurgica da eseguire al fine di evitare le recidive che, nell'arco di 10 anni (40), possono raggiungere anche il 70%. Nei TEP funzionanti e con scarsa risposta alla terapia medica (es., insulinomi), la chirurgia va attuata non appena la neoplasia venga identificata (41). Nei gastrinomi al contrario la chirurgia è discussa, sia perché la terapia medica è efficace, sia perché si tratta di tumori molto piccoli, multipli e difficili da localizzare. Alcuni Autori (41, 42) ritengono giustificato intervenire solo in caso di tumore >3 cm, altri al contrario (43-46) propugnano l'intervento in presenza di una semplice diagnosi biochimica.

I TEP non funzionanti in corso di MEN 1 sono maligni nel 64-92%: alcuni Autori preferiscono intervenire precocemente, non appena il tumore risulti evidente con le metodiche di imaging (41), altri pongono l'indicazione chirurgica per tumori di dimensioni maggiori (1, 2 o 3 cm di diametro). Il tipo di resezione pancreatica comprende la tecnica di Thompson, la DCP e la PT.

Ancor oggi non è raro (5-15% dei casi) (42) rinvenire pazienti con una sindrome ormonale, nei quali non si riesce a reperire, con le metodiche di imaging, la neoplasia pancreatica scernente: la terapia chirurgica può essere procrastinata sino al momento in cui la neoplasia diventerà evidente in quei casi in cui la terapia medica si dimostri efficace; nei TEP *non responders* alla terapia medica si dovrà invece eseguire una laparotomia diagnostica, con accurata esplorazione manuale ed ecografica dell'addome e della ghiandola pancreatica in toto. Un'ampia duodenotomia longitudinale, con esplorazione diretta o mediante transilluminazione endoscopica del lume duodenale, può essere utile in caso di sindrome di Zollinger-Ellison, vista la sempre maggiore evidenza di piccole localizzazioni duodenali rispetto ad un recente passato. In caso di mancato reperimento della neoplasia, il trattamento si limiterà alla laparotomia esplorativa, in quanto non trovano più giustificazioni le resezioni pancreatiche "alla cieca".

Al termine di queste considerazioni, credo sia giusto sottolineare la necessità che la chirurgia dei tumori del pancreas, per le molteplici implicazioni e per la sua difficoltà, venga eseguita in ambienti dedicati, cioè in centri ad elevato volume di patologia: numerosi studi hanno infatti evidenziato come, ad un maggiore volume di resezioni pancreatiche eseguite, corrispondano una minore mortalità e morbilità postoperatorie e migliori risultati a breve e lungo termine (47,48), espressioni evidenti di una migliore conoscenza della patologia, di una migliore selezione dei pazienti, di un migliore supporto perioperatorio e della dimestichezza con una tecnica chirurgica standardizzata.

## Bibliografia

1. Kloppel G et al. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. New York-Berlin, 1996.
2. Solcia E et al. Histological typing of endocrine tumours. New York-Berlin: Springer 2000.
3. Verslype C et al. The management of pancreatic cancer. Current expert opinion and recommendations derived from the 8<sup>th</sup> World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2006. *Ann Oncol*, 2007;18 (Supplement): VII 1-VII 10.
4. Pancreatic section of the British Society of Gastroenterology, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, Royal College of Pathologists, Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut*. 2005; 54: 1-16
5. Bottger TC et al. Is age a risk factor for major pancreatic surgery? Analysis of 300 resections. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46: 2589-98.
6. Hodul P. Age is not a contraindication to pancreaticoduodenectomy. *Am Surg*.2001; 67: 270-5
7. Richter A et al. Resection for cancers of the pancreatic head in patients aged 70 years or over. *Eur J Surg*. 2002; 168: 339-44.

8. Lightner AM et al. Pancreatic resection in the elderly. *Am Coll Surg.* 2004;198: 697-706
9. Brozzetti S et al. Surgical treatment of pancreatic head carcinoma in elderly patients. *Arch Surg.* 2006 Feb;141(2): 137-42.
10. Casadei R et al. Prognostic factors in periampullary and pancreatic tumor resection in elderly patients. *World J Surg.* 2006;30:1992-2001
11. Schniewind et al. Bypass surgery versus palliative pancreaticoduodenectomy in patients with advanced ductal adenocarcinoma of the pancreatic head, with an emphasis on quality of life analyses. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 1403-11.
12. Michalski CW et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2007; 94: 265-273.
13. Knaebel HP et al. Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. *Br J Surg.* 2005; 92: 539-546.
14. Diener MK et al. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg.* 2007; 245: 187-200.
15. McKay A et al. Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2006; 93: 929-936.
16. Wente NM et al. The role of estende resection in pancreatic adenocarcinoma: is there good evidence-based justification? *Pancreatology.* 2004; 4: 561-566.
17. Tseng JF et al. Venous resection in pancreatic cancer surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20: 349-364.
18. Winter JM et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointestinal Surg.* 2006;10: 1199-1211.
19. Baxter NN et al. Trends in the treatment and outcome of pancreatic cancer in the United States. *Ann Surg Oncol.* 2007;10: 240-250.
20. Michalski CW et al. Surgery insight: surgical management of pancreatic cancer. *Nature Clinical Practice Oncology.* 2007;4: 526-535.
21. Kleef J et al. Surgical treatment of pancreatic cancer: the role of adjuvant and multimodal therapies. Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
22. Picozzi VJ et al. Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2003;185: 476-480.
23. Brunner TB et al. Primary resection versus neoadjuvant chemoradiation followed by resection for locally resectable or potentially resectable pancreatic carcinoma without distant metastasis. A multi-centre prospectively randomised phase II-study of the Interdisciplinary Working Group Gastrointestinal Tumours (AIO, ARO, and CAO). *BMC cancer* 2007; 7: 1-9.
24. Hardacre JM et al. An aggressive surgical approach is warranted in the management of cystic pancreatic neoplasms. *Am J Surg.* 2007; 193: 374-379.
25. Tanaka M. et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; 6: 17-32.
26. Norton JA et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med.* 1999; 341: 635-644
27. Wiedenmann B et al. Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 1998; 22: 309-318.
28. Edwin B et al. Laparoscopic resection of the pancreas. *Surg Endosc.* 2004;18: 407-411.
29. Velanovich V. Case-control comparison of laparoscopic versus open distal pancreatectomy. *J Gastrointestinal Surg.* 2006;10: 95-98
30. Fjallskog ML et al. Treatment of endocrine pancreatic tumors. *Acta Oncol.* 2005; 44: 329-338.
31. Gullo L et al. Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: a multicenter clinical study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2435-2439.
32. Norton JA. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Practice & Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19: 577-583.
33. Tomassetti P et al. Endocrine pancreatic tumours: factors correlated with survival. *Ann Oncol.* 2005; 16: 1806-1810.
34. Sarmiento JM et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg.* 2003; 197: 29-37.
35. Falconi M et al. Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *JOP.* 2006; 7:150-156.
36. Pascher A et al. Transplantation in the management of metastatic endocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2005; 19: 637-648.
37. Rosenau J et al. Ki 67, E-cadherin and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation.* 2002; 73: 386-394.

38. Dean PG et al. Are patients with multiple endocrine neoplasia type I prone to premature death? *World J Surg.* 2000; 24: 1437-1441.
  39. Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1. *J Surg Oncol* 2005; 89:143-150
  40. Hausmann MS et al. The surgical management of MEN I pancreaticoduodenal neuroendocrine disease. *Surgery* 2004; 136: 1205-1211.
  41. Brandi ML et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5658-5671.
  42. Norton JA et al. Surgery for gastrinomas and insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006; 4: 148-153.
  43. Tonelli F et al. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann Surg.* 2006; 244: 61-70
  44. Thompson NW. Surgical treatment of the endocrine pancreas and Zollinger-Ellison syndrome in the MEN 1 syndrome. *Henry Ford Hosp Med J.* 1992; 40: 195-198.
  45. Marrano D et al. Tumori neuroendocrini non funzionanti dell'apparato digerente. *Atti della Società Italiana di Chirurgia-102° Congresso Nazionale, Roma 15-16 ottobre 2000- Roma: Edizioni L. Pozzi, 2000; vol I, 7-40.*
  46. Minni F et al. Tumori neuroendocrini non funzionanti del pancreas. *Atti della Società Italiana di Chirurgia-105° Congresso Nazionale, Napoli 5-8 ottobre 2003- Roma: Edizioni L. Pozzi, 2003; vol II, 280-291.*
  47. Alexakis N et al. Current standards of surgery for pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2004; 91: 1410-1427.
  48. van Heek NT et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann Surg.* 2005; 242: 718-729
-