

## Aspetti clinici, trattamento e prognosi della neoplasia papillare intraduttale mucosecernente



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 257-264

Marco Pericoli Ridolfini\*, Stavros Gourgiotis\*\*, Sergio Alfieri\*, Dario Di Miceli\*, Fabio Rotondi\*, Futura Limongelli\*, Giuseppe Quero\*, Alberto Larghi\*\*\*, Maria Teresa Cazzato\*\*\*\*, Nunzia Martella\*\*\*\*, Giovanni Battista Doglietto\*

\* Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Unità di Chirurgia Digestiva, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

\*\* Division of General Surgery and Oncology, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

\*\*\* Dipartimento di Scienze Chirurgiche Unità di Endoscopia Digestiva, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

\*\*\*\* Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università di Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

### Presentation, treatment and prognosis of intraductal papillary mucinous neoplasm

*Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) are rare tumours rising from the pancreatic duct epithelium. They are characterized by intraductal papillary growth and thick mucin secretion; mucin fills the Wirsung and/or branch pancreatic ducts and may cause ductal dilatation. IPMNs are classified into three types, according to the site of involvement: main duct type, branch duct type, and combined type. Most branch type IPMNs are benign, while the other two types are frequently malignant. Recent advances in diagnostic imaging have led to an increased frequency of diagnosis of IPMNs, but the clinical features of them can range broadly from benign, borderline, and malignant non-invasive to invasive lesions, and their management has not yet been clearly defined. The most of patients are asymptomatic. The possibility of malignancy is increased in cases which large mural nodules are presented. Presence of a large branch type IPMN and marked dilatation of the main duct indicate the existence of adenoma. Not infrequently, synchronous or metachronous malignancies may be developed in various organs. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), endoscopic ultrasonography (EUS), intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) are the most valuable imaging techniques for diagnosis of these lesions. Prognosis is excellent after complete resection of benign and non-invasive malignant IPMNs. Total pancreatectomy should be reserved for patients with resectable but extensive IPMN involving the whole pancreas; its benefits must be balanced against perioperative risks.*

KEY WORDS: Cystic neoplasm, Intraductal papillary mucinous neoplasm, Pancreatic tumor.

### Introduction

I primi casi di neoplasia papillare intraduttale mucosecernente (NPIM) sono stati riportati negli anni '70 e negli anni '80<sup>1,2</sup>. Negli anni '90 è stata classificata separatamente dalle altre neoplasie pancreatiche<sup>3</sup> e nel 2000<sup>4</sup> l'Organizzazione Mondiale della Sanità e la Armed Forces Institute of Pathology<sup>5</sup> hanno distinto le neoplasie pancreatiche secernenti mucina in due entità differenti: la neoplasia papillare intraduttale mucosecernente (NPIM) e la neoplasia cistica mucinosa (NCM). La NPIM è caratterizzata dalla dilatazione cistica del dotto pancreatico principale e/o dei suoi rami secondari, da proliferazioni papillari intraduttali e dalla produzione di

mucina. La neoplasia origina dall'epitelio dei dotti pancreatici e istologicamente può andare incontro a diversi passaggi evolutivi da displasia a carcinoma, potendosi evidenziare contemporaneamente anche nel contesto dello stesso tumore gradi diversi di displasia<sup>2,6-13</sup>. Generalmente ha una maggiore incidenza intorno alla sesta-settima decade di vita e colpisce prevalentemente il sesso maschile (65%)<sup>14-22</sup>.

La NPIM rappresenta lo 0.5% di tutte le neoplasie pancreatiche diagnosticate all'esame autoptico, il 7.5% delle neoplasie pancreatiche diagnosticate clinicamente e il 16.3% di tutte le neoplasie pancreatiche reseccate<sup>23</sup>. La sede più colpita è la testa del pancreas. Nonostante i recenti progressi dell'imaging ne hanno permesso un incremento della diagnosi<sup>14-17</sup>, le sue caratteristiche cliniche possono variare dalla forma benigna, alla forma borderline, alla forma maligna, sia non invasiva che invasiva, e pertanto quale sia il trattamento più adeguato rimane ancora argomento di discussione<sup>14,24-28</sup>. Essendo una neoplasia a lenta crescita e con una buona prognosi, la sua gestione va dalla semplice osservazione nel tem-

Pervenuto in Redazione Novembre 2006. Accettato per la pubblicazione Marzo 2007.

Per la corrispondenza: Dott. Marco Pericoli Ridolfini, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Istituto di Chirurgia Digestiva, Policlinico "A. Gemelli", 9° Piano, ala B, Largo A. Gemelli 8, 00168 Roma (e-mail: marcoprmed@libero.it).

po alla resezione chirurgica. Tuttavia è molto difficile distinguere una forma benigna da una maligna basandosi solamente sull'imaging preoperatorio.

D'altro canto la prognosi di una forma avanzata di NPIM con infiltrazione del parenchima pancreatico è infausta la resezione chirurgica della NPIM maligna risulta fondamentale<sup>15,16,19,29</sup>.

Questo lavoro si propone di eseguire un'attenta review sui punti focali di questa patologia ed in particolar modo sugli aspetti clinici, diagnostici, terapeutici e prognostici.

## Aspetti clinici

Il paziente con NPIM si presenta spesso con manifestazioni cliniche riferibili ad una pancreatite cronica di lieve o moderata entità. Oltre il 70-80% dei pazienti lamenta sintomi quali dolore epigastrico, dolori dorso-lombari, perdita di peso, diabete, ittero e storia di numerosi episodi di iperamilasemia<sup>15,17,30-32</sup>. Il dolore è generalmente continuo, correlato ai pasti, localizzato ai quadranti superiori dell'addome e con irradiazione posteriore. Il calo ponderale potrebbe avere due meccanismi fisiopatologici differenti e dipendenti dalla fase della malattia. Nelle fasi iniziali l'iperproduzione di mucina provoca ostruzione duttale, impedendo la normale secrezione esocrina pancreatico, causando il dolore correlato con l'assunzione di cibo. I pazienti pertanto limiterebbero l'introito alimentare per ridurre il dolore. Nelle fasi più avanzate la perdita di peso sarebbe secondaria alla produzione di fattori neoplastici. L'ittero, importante campanello d'allarme per tutte le patologie cefalopancreatiche, può essere la conseguenza dell'ostruzione ampollare da tappi di mucina, della compressione neoplastica della via biliare, o del coinvolgimento diretto della via biliare o dell'ampolla da parte delle proliferazioni papillari. Un'occlusione permanente del dotto pancreatico principale da tappi di mucina può causare un'insufficienza pancreatico endocrina ed esocrina manifestandosi clinicamente con il diabete e la steatorrea. Tuttavia circa i 2/3 dei pazienti non mostra nessun sintomo per la bassa secrezione di mucina o per la differente sede della neoplasia (corpo o coda pancreatici).

In questi ultimi casi, alla diagnosi di NPIM si può giungere in corso di esami strumentali di routine o all'autopsia<sup>15,17</sup>.

## Classificazione

La NPIM può essere suddivisa in sottotipi istologici in base al grado di atipia: adenoma, borderline, carcinoma in situ (considerate forme non invasive) e carcinoma invasivo. È stato valutato che circa il 25-48% di queste neoplasie "nasconde" un carcinoma invasivo<sup>14-17,19-22,33</sup>. Come per il carcinoma coloretale, sono sempre più cre-

scenti le prove e le tesi che sostengono il modello di progressione adenoma-carcinoma anche per la neoplasia papillare intraduttale mucosecemente, nonostante i meccanismi molecolari di questa sequenza non siano ancora stati descritti<sup>16,34</sup>.

Si è oggi concordi sulla lenta progressione tumorale ma non si conosce con precisione né il tempo necessario per la degenerazione neoplastica, anche se alcuni autori hanno calcolato che sia mediamente di 3-6.4 anni, nè se tutte le forme di NPIM non invasive siano potenzialmente maligne<sup>15-17,19, 35-37</sup>.

In relazione all'estensione del coinvolgimento del sistema duttale la NPIM può essere distinta in tre sottotipi: NPIM *tipo dotto pancreatico principale*, NPIM *tipo branche secondarie* e NPIM *tipo misto*. La classificazione non ha soltanto un interesse descrittivo e morfologico, ma ha importanti implicazioni prognostiche. Infatti il *tipo dotto pancreatico principale* e il *tipo branche secondarie* hanno una significativa differenza di malignità oscillando, a seconda dei diversi Autori, da 57% a 92% e da 6% a 46% rispettivamente<sup>15,16,29,38-43</sup>.

### *Tipo dotto pancreatico principale*

È caratterizzato da una parziale o diffusa dilatazione del dotto pancreatico principale nel cui lume sono presenti grandi quantità di mucina e multiple lesioni polipoidi sessili o proiezioni papillari villose (Fig. 1). Si presenta prevalentemente a livello cefalopancreatico e solo occasionalmente nella coda. Episodi ostruttivi intermittenti ma di lunga durata del Wirsung causati dalle proliferazioni papillari o dai precipitati di mucina, possono portare ad una pancreatite cronica rendendo l'intero pancreas marcatamente fibrotico.

Il riscontro di una dilatazione del dotto pancreatico principale >1cm e di noduli papillari intraduttali di dimensioni >1cm sono spesso segni prognostici negativi in quanto indicano la presenza di una NPIM maligna<sup>30,44</sup>.

### *Tipo branche secondarie*

Interessa uno o più rami del dotto pancreatico principale che risultano pertanto dilatati e con formazioni papillari solitarie o multiple e tappi di mucina endolu-

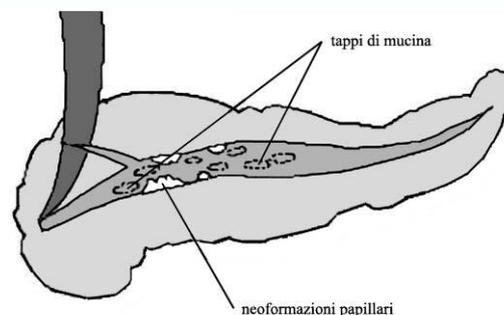


Fig. 1: NPIM tipo dotto pancreatico principale (Da Tanaka M. Pancreas 2004, modificata).

minali (Fig. 2). La presenza di papille di grandi dimensioni è indice di un'aumentata probabilità della natura maligna della lesione. Il Wirsung non è dilatato e non contiene papille aggettanti nel lume. È possibile però un suo coinvolgimento indiretto causato dalle dimensioni della neoplasia che stenotizza il lume e da cui ne consegue una pancreatite cronica ostruttiva. Questo tipo di NPIM è associato meno frequentemente al carcinoma invasivo rispetto al precedente, tuttavia non è ancora dimostrata una significativa differenza in termini di prognosi<sup>15,17,38,39,41</sup>.

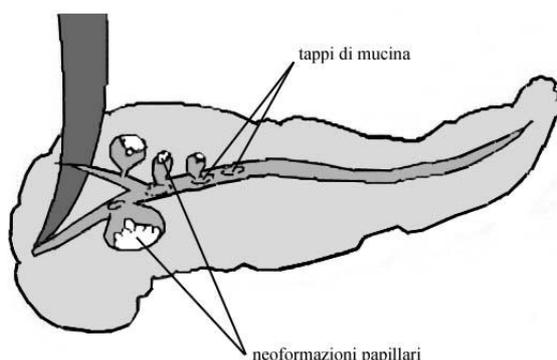


Fig. 2: NPIM tipo branche secondarie (Da Tanaka M. Pancreas 2004, modificata).

#### Tipo misto

La neoplasia interessa sia il Wirsung sia le sue branche secondarie e può essere considerata una forma avanzata di uno dei due sottotipi precedenti. Nel *tipo misto* quindi, oltre alle caratteristiche presenti nel *tipo branche secondarie*, il dotto pancreatico principale presenta nel lume tappi di mucina e papille con differenti gradi di displasia (Fig. 3). Pertanto, se il Wirsung risulta solamente dilatato come conseguenza dei tappi di mucina ma in assenza di papille, questo non deve essere erroneamente incluso nel *tipo misto*.

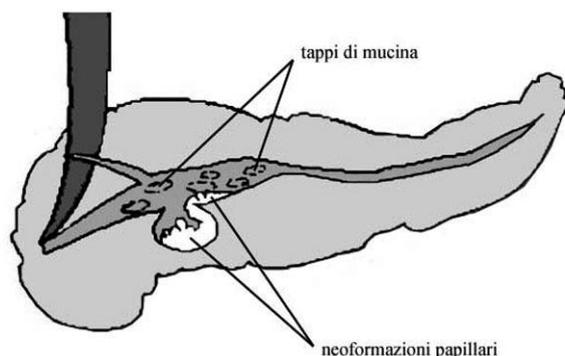


Fig. 3: NPIM tipo misto (Da Tanaka M. Pancreas 2004, modificata).

## Diagnosi

La diagnosi preoperatoria è spesso difficile nonostante si disponga oggi di numerose avanzate metodiche di imaging. Il dosaggio sierico del CEA e del CA 19-9 può essere aumentato ma questi markers non sono quasi mai diagnostici.

La TC può evidenziare una o più dilatazioni cistiche pancreatiche (tipo branche secondarie), una diffusa o segmentaria dilatazione del Wirsung (tipo dotto principale) con o senza lesioni polipoidi intraduttali, espressioni delle proiezioni papillari o dei tappi di muco<sup>45-49</sup>. Caratteristica è una lesione cistica uni o multiloculata nel contesto del processo uncinato ed in contiguità con il dotto pancreatico principale dilatato. La TC è inoltre un esame fondamentale nel follow-up per monitorare le eventuali recidive<sup>15,16,49</sup>.

La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) è considerata il gold standard per la diagnosi delle NPIM<sup>46,47</sup>. È in grado di identificare con grande accuratezza la dilatazione del dotto pancreatico principale e dei suoi rami secondari ed i difetti di riempimento dovuti alla presenza di papille o di mucina. Le lesioni cistiche risultano spesso in comunicazione con il Wirsung o con un ramo secondario<sup>50</sup>. Caratteristici alla CPRE sono il riscontro di una dilatazione del Wirsung e dell'ampolla di Vater dalla quale fuoriesce materiale mucosidico, il cui prelievo può essere utile per la diagnosi citologica<sup>7,44</sup>.

La colangi-Wirsung RMN sembra avere una maggiore sensibilità della CPRE senza sottovalutare inoltre che questa metodica non è invasiva e non è operatore-dipendente<sup>51-55</sup>. Un limite della CPRE è l'impossibilità di visualizzare in maniera completa il Wirsung e i suoi rami quando questi sono ostruiti (dalla mucina o dalle papille) e pertanto di conoscere con esattezza l'estensione della lesione più a monte. Questo limite è superato dalla RMN che non solo consente di visualizzare l'intero albero duttale ma anche di distinguere i tappi di mucina dalle neoformazioni papillari.

L'ecoendoscopia e l'ecografia intraduttale, mostrando la dilatazione del dotto pancreatico, il suo ispessimento parietale, le proiezioni nodulari iperecogene endoluminali ed un'eventuale atrofia pancreatica, possono solamente aggiungere informazioni e completare una valutazione che non può prescindere dagli esami precedenti<sup>13,56,57</sup>.

La pancreatoscopia, di recentissima introduzione, visualizza in modo diretto i noduli intraduttali con un caratteristico aspetto definito "fish egg", permettendone anche la biopsia<sup>58,59</sup>. Grandissimo limite di questa metodica è l'impossibilità tecnica di esplorare le branche secondarie, potendo quindi avere un valore diagnostico solo nelle forme in cui c'è un interessamento del Wirsung. Sono pertanto necessari ulteriori studi per definire con maggior precisione il ruolo e l'effettivo valore diagnostico della pancreatoscopia<sup>59,60</sup>.

## Diagnostica differenziale

La diagnosi differenziale deve essere posta dal punto di vista clinico in prima istanza con la pancreatite cronica, in quanto questi pazienti manifestano spesso una sintomatologia clinica riferibile ad essa e non è difficile cadere nell'errore di trattarla come tale. I dati demografici (sesso, età) e le abitudini di vita (abuso di alcol, fumo) possono essere utili per una corretta diagnosi differenziale tra pancreatite conica e NPIM. Lo sviluppo del diabete o la comparsa di ittero devono far protendere più per un sospetto di lesione neoplastica. Più difficoltosa è la diagnosi differenziale tra una NPIM e una neoplasia cistica mucinosa (NCM). Clinicamente le NPIM sono quasi sempre sintomatiche simulando un quadro di pancreatite cronica mentre la neoplasia cistica mucinosa difficilmente si manifesta dal punto di vista sintomatologico se non nelle forme più avanzate. Quest'ultima si presenta più frequentemente in donne giovani e la sua insorgenza in età avanzata è spesso indice di malignità. Importante è la sede della neoplasia in quanto le NPIM sono localizzate prevalentemente a livello del processo uncinato mentre il 95% delle NCM coinvolge il corpo e la coda del pancreas e non comunicano mai con l'albero duttale (Tab. I). Dal punto di vista istopatologico entrambe le neoplasie sono rivestite da un epitelio cilindrico muciparo con aree di displasia diffuse o a distribuzione focale, ma solamente nelle neoplasie cistiche mucinose si riscontra uno stroma di tipo ovarico che all'indagine immunoistochimica mostra positività per i recettori estrogenici e progestinici <sup>30,61</sup>.

TABELLA I – Principali caratteristiche distintive tra NCM e NPIM.

	NCM	NPIM
Sesso femminile (%)	> 95%	~ 30%
Età	40-50	60-70
Localizzazione (% corpo-coda)	95%	~ 30%
Calcificazioni	SI	NO
Comunicazione Wirsung (può essere difficile dimostrarla)	NO	SI
Stroma ovarico	SI	NO

Da Tanaka et al. Pancreatology 2006, modificata (60)

## Fattori predittivi di malignità

Diversi studi hanno analizzato la presenza di alcune variabili preoperatorie (dimensioni della neoplasia, età, diabete, pancreatite, steatorrea, massa addominale, livelli sierici del CEA e del CA 19-9) nei pazienti con NPIM e tentato di correlarle con i risultati istologici e la sopravvivenza. Kawai <sup>62</sup> esaminando le dimensioni della neoplasia (>30 mm) e dei noduli intraduttali (>5mm)

mediante l'imaging preoperatorio ha mostrato una correlazione tra esse e il grado di malignità. Ha sottolineato inoltre come livelli di CEA >110ng/ml nelle secrezioni pancreatiche sono indice di una trasformazione maligna. Salvia <sup>15</sup> e Wiesenauer <sup>27</sup> considerano fattori prognostici negativi la presenza di ittero e di diabete mentre Kubo <sup>57</sup> analizzando i pazienti mediante l'ecodoscopia ha indicato come segni negativi una dilatazione del Wirsung  $\geq 10$  mm nel *tipo dotto pancreatico principale*, e una neoplasia di dimensioni >40mm con setti irregolari e proiezioni papillari >10mm nel *tipo branche secondarie*. Considerando la più recente letteratura a riguardo, le caratteristiche che più frequentemente vengono indicate come ad alto rischio di malignità sono: le dimensioni del tumore >30mm, il *sottotipo dotto pancreatico principale* (più della metà sono maligni) e la presenza di lesioni papillari <sup>14,17,40,63,64</sup>.

Altra caratteristica delle NPIM che può influenzare notevolmente la prognosi è la loro non infrequente associazione con neoplasie maligne sincrone o metacrone extra-pancreatiche (colon-retto, stomaco, vie biliari) che è stata stimata essere dal 23.6% al 32% <sup>50,65</sup>. I pazienti con NPIM potrebbero avere una predisposizione genetica allo sviluppo di più neoplasie ma, qualunque sia il fenomeno biochimico che sottintende a questa predisposizione, tuttora sconosciuto, bisogna aver sempre presente questa eventualità per poter meglio monitorare i pazienti sia nel pre che nel postoperatorio <sup>16,66</sup>.

## Trattamento

La neoplasia papillare intraduttale mucosecernente, che per frequenza è la terza neoplasia cistica del pancreas dopo la neoplasia cistica sierosa e la neoplasia cistica mucinosa, presenta non poche difficoltà non solo diagnostiche ma anche nella scelta terapeutica e nella gestione intraoperatoria. La resezione chirurgica è il trattamento di scelta sia perché è quello che dà i migliori risultati, sia perché non essendoci esami preoperatori in grado di identificarne la benignità, devono essere considerate neoplasie ad elevata potenzialità maligna <sup>11,14-17,19-22,67</sup>.

Per le NPIM con coinvolgimento dell'intera ghiandola, dovrebbe essere eseguita una pancreatectomia totale mentre ancora aperto è il dibattito sulla resezione pancreatica vs pancreatectomia totale in caso di malattia localizzata ad una sola regione ghiandolare (testa, corpo, coda) <sup>14-17,19-22</sup>. Teoricamente la pancreatectomia totale potrebbe risolvere il problema delle recidive pur considerando che si va incontro ad un totale deficit pancreatico esocrino ed endocrino spesso molto difficili da gestire <sup>14-17,19,21,22,33</sup>. Tuttavia, per le NPIM non invasive il tasso globale di recidiva è basso (1.3%-9.3%) con un'incidenza nel moncone pancreatico residuo di 1.3%-6.3% e di malattia disseminata di 0%-4.7% <sup>15-17,19,22</sup>. Nella maggior parte dei casi questi pazienti possono giovare di un'eventuale ulteriore resezione pancreatica con buoni risultati e

pertanto non sembra necessaria una pancreasectomia totale <sup>16</sup>. Nella NPIM invasiva il tasso di recidiva decisamente più alto (12%-68%) ha spinto molti chirurghi ad una pancreasectomia totale profilattica. Tuttavia i pazienti sottoposti a chirurgia curativa per la forma invasiva recidivano spesso con malattia diffusa (3.4%-44%) sviluppando metastasi a distanza (più frequentemente al fegato) e pertanto una pancreasectomia totale può non risolvere questo problema assicurando però al paziente l'elevata morbilità legata a questo intervento <sup>15-17,19,22</sup>. Sulla base dei dati in letteratura appare logico dedurre che sia più indicata una resezione pancreatica con sufficienti margini mentre la pancreasectomia totale andrebbe riservata ai pazienti con interessamento di tutto il pancreas <sup>15-17,19,22,68</sup>. A questo punto occorre però risolvere un altro difficile problema, ovvero quello della conoscenza dell'estensione tumorale per permettere una resezione pancreatica con margini liberi da infiltrazione neoplastica, riportata in letteratura dal 23% al 52% di casi <sup>15-17,19,22,69</sup>. L'ecografia intraoperatoria e la pancreatoscopia possono essere utili a questo scopo ma non sempre danno delle informazioni sicure <sup>70</sup>. Per questo motivo ci si dovrebbe sempre avvalere dell'ausilio dell'esame istologico estemporaneo anche se non fornisce i dettagli dell'esame istologico definitivo <sup>69,71</sup>.

## Prognosi

La sopravvivenza globale a 5 anni va dal 36% al 77% <sup>14-17,19,22,33,72,73</sup>. La sopravvivenza a 5 anni dopo resezione chirurgica nelle forme non invasive è riportata del 77%-100% mentre nelle forme invasive del 27%-60% <sup>15-17,19,22,74</sup>. La diagnosi di carcinoma invasivo, la positività dei margini di resezione chirurgica e l'invasione vascolare e/o linfonodale, sono fattori postchirurgici che influenzano negativamente in maniera significativa la prognosi. <sup>15-17,19,22</sup>

È stato evidenziato da alcuni Autori che la NPIM maligna avrebbe una crescita aggressiva simile a quella dell'adenocarcinoma pancreatico una volta che esso invade il tessuto circostante <sup>75</sup>. Rispetto a quest'ultimo la NPIM è però associata ad una minore incidenza di metastasi linfonodali (22%) e ad una prognosi più favorevole <sup>2,6-13</sup>.

Non c'è evidenza in letteratura di quali siano le metodiche più adeguate e specifiche per il follow-up e con quale frequenza sottoporre i pazienti a questi controlli. Senza dubbio oggi le più utilizzate sono la TC e la RMN anche se un recente studio suggerisce una valutazione post-operatoria con controlli clinici seriati e di riservare l'imaging solo ai pazienti sintomatici <sup>19</sup>. Secondo Gigot <sup>71</sup> inoltre, un'anastomosi pancreatogastrica dopo duodenocefalopancreasectomia permetterebbe il monitoraggio mediante l'esame endoscopico ed il campionamento di succo pancreatico per l'esame citologico. Mentre nel *tipo dotto pancreatico principale* e nel *tipo misto* è indicato l'intervento chirurgico resettivo, nel *tipo branche secon-*

*darie* può essere seguito un atteggiamento di "attesa" con un attento e continuo monitoraggio della neoplasia. Quali sono però i controlli da eseguire? Qual'è il timing? In un recente lavoro in cui si tracciano alcune linee guida sulla NPIM, si consiglia una valutazione annuale per neoplasie < 10 mm, ogni 6-12 mesi se di 10-20 mm e ogni 3-6 mesi se > 20 mm. In caso di noduli parietali, dilatazione del Wirsung (> 6 mm), sintomatologia attribuibile alla neoplasia (come la pancreatite cronica) o dimensioni della neoplasia > 30 mm, si parla di indicazione assoluta all'intervento chirurgico (Fig. 4) <sup>60</sup>.

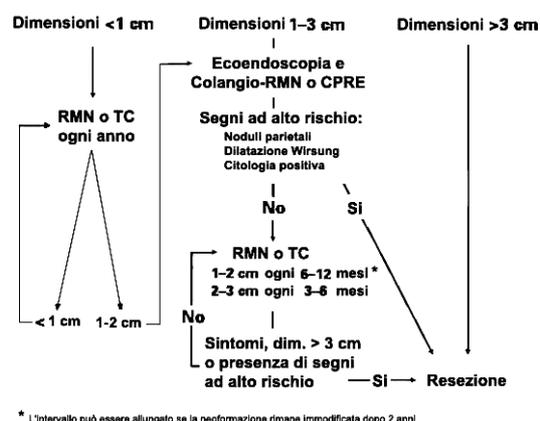


Fig. 4: Algoritmo per il management della NPIM tipo branche secondarie (Da Tanaka et al. Pancreatology 2006).

## Riassunto

Le neoplasie papillari intraduttali mucosecernenti (NPIM) sono rare neoplasie che prendono origine dall'epitelio dei dotti pancreatici. Sono caratterizzate dallo sviluppo di proliferazioni papillari intraduttali e dalla secrezione di abbondanti quantità di mucina; questa, all'interno del Wirsung e/o delle sue branche secondarie, può causarne la dilatazione. Le NPIM vengono classificate in tre tipi in base all'interessamento duttale: *tipo dotto pancreatico principale*, *tipo branche secondarie*, *tipo misto*. La maggior parte delle NPIM tipo branche secondarie sono benigne, mentre gli altri due sottotipi sono generalmente maligni. I recenti progressi nella diagnostica per immagini hanno permesso un incremento nella diagnosi delle NPIM, ma le loro caratteristiche possono oscillare ampiamente dalla forma benigna a quella borderline a quella maligna non invasiva o invasiva e la loro gestione non è stata ancora definita in maniera del tutto chiara.

La maggior parte dei pazienti è asintomatica. La possibilità che una lesione sia maligna aumenta con il riscontro di proliferazioni papillari di grandi dimensioni. La presenza di una NPIM *tipo branche secondarie* con mar-

cata dilatazione del dotto pancreatico principale sottintende spesso un lesione adenomatosa. Non è infrequente il riscontro di neoplasie maligne sincrone o metacrone in altri organi. La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE), l'ecoendoscopia, l'ecoendoscopia, e la colangio-Wirsung RMN sono le più attendibili tecniche diagnostiche di imaging per queste neoplasie. La prognosi è eccellente dopo completa resezione per le forme benigne e le forme maligne non-invasive. La pancreasectomia totale dovrebbe essere riservata ai pazienti resecabili ma con NPIM diffuso con coinvolgimento dell'intero pancreas. Questi benefici devono però essere bilanciati con i rischi perioperatori.

## Bibliografia

- 1) Klöppel G: *Clinicopathologic view of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas*. Hepatogastroenterology 1998; 45:1981-985.
- 2) Itai Y, Ohhashi K, Nagai H, Murakami Y, Kokubo T, Makita K, Ohtomo K. 'Ductectatic' mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. Radiology, 1986; 161:697-700.
- 3) Sessa F, Solcia E, Capella C, Bonato M, Scarpa A, Zamboni G, Pellegata NS, Ranzani GN, Rickaert F, Klöppel G: *Intraductal papillary-mucinous tumours represent a distinct group of pancreatic neoplasms: an investigation of tumour cell differentiation and K-ras, p53 and c-erbB-2 abnormalities in 26 patients*. Virchows Arch, 1994; 425:357-67.
- 4) Longnecker DS, Adler G, Hruban RH, Klöppel G: *Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas*. In Hamilton SR, Aaltonen LA (eds): *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system*. Lyon: IARC Press; 2000, 237-41.
- 5) Solcia E, Capella C, Kloepfel G: *Tumors of the pancreas*. In: Rosai J (ed): *Atlas of tumor pathology*. Fascicle 20, 3<sup>rd</sup> series. Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology; 1997.
- 6) Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH, Solcia E: *Histological typing of tumours of the exocrine pancreas* 2<sup>nd</sup> edn. New York: Springer, 1996.
- 7) Ohashi K, Murakami Y, Maruyama M, Takekoshi T, Ohta H, Ohashi I: *Four cases of 'mucin-producing' cancer of the pancreas on specific findings of the papilla Vater*. Progress of Digestive Endoscopy 1982; 20:348-51.
- 8) Morohoshi T, Kanda M, Asanuma K, Klöppel G: *Intraductal papillary neoplasms of the pancreas. A clinicopathologic study of six patients*. Cancer, 1989; 64: 1329-335.
- 9) Rickaert F, Cremer M, Pancrea J, Tavares L, Lambilliotte JP, Schröder S, Wurbs D, Klöppel G: *Intraductal mucin-hypersecreting neoplasms of the pancreas. A clinicopathologic study of eight patients*. Gastroenterology, 1991; 101:512-19.
- 10) Milchgrub S, Campuzano M, Casillas J, Albores-Saavedra J: *Intraductal carcinoma of the pancreas*. Cancer, 1992; 69:651-56.
- 11) Loftus EV Jr, Olivares-Pakzad BA, Batts KP, Adkins MC, Stephens DH, Sarr MG, DiMaggio EP: *Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. Members of the Pancreas Clinic, and Pancreatic Surgeons of Mayo Clinic*. Gastroenterology, 1996; 110:1909-918.
- 12) Sugiyama M, Atomi Y, Kuroda A: *Two types of mucin-producing cystic tumors of the pancreas: diagnosis and treatment*. Surgery, 1997; 122:617-25.
- 13) Sugiyama M, Atomi Y: *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: imaging studies and treatment strategies*. Ann Surg, 1998; 228:685-91.
- 14) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH, Lillmoen KD: *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an increasingly recognized clinicopathologic entity*. Ann Surg, 2001; 234:313-21.
- 15) Salvia R, Fernandez-del Castillo 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; 239:678-87.
- 16) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, Lillmoen KD: *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience*. Ann Surg, 2004; 239:788-97.
- 17) 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; 239:400-08.
- 18) Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, Brennan MF, Klimstra DS: *Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients*. Cancer, 2002; 94:62-77.
- 19) Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMaggio EP, Miller LJ, Raimondo M, Clain JE, Norton IA, Pearson RK, Petersen BT, Wiersema MJ, Farnell MB, Sarr MG: *Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Gastroenterology, 2002; 123:1500-507.
- 20) Cuillerier E, Cellier C, Palazzo L, Deviere J, Wind P, Rickaert F, Cugnenc PH, Cremer M, Barbier JP: *Outcome after surgical resection of intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas*. Am J Gastroenterol, 2000; 95:441-45.
- 21) Falconi M, Salvia R, Bassi C, Zamboni G, Talamini G, Pederzoli P: *Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas*. Br J Surg, 2001; 88:376-81.
- 22) Wada K, Kozarek RA, William Traverso L: *Outcomes following resection of invasive and non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Am J Surg, 2005; 189:632-36.
- 23) Furuta K, Watanabe H, Ikeda S: *Differences between solid and duct-ectatic types of pancreatic ductal carcinomas*. Cancer 1992; 69:1327-333.
- 24) Zapiach M, Yadav D, Smyrk TC, Fletcher JG, Pearson RK, Clain JE, Farnell MB, Chari ST: *Calcifying obstructive pancreatitis: a study of intraductal papillary mucinous neoplasm associated with pancreatic calcification*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004; 2:57-63.
- 25) Adsay NV, Pierson C, Sarkar F, Abrams J, Weaver D, Conlon KC, Brennan MF, Klimstra DS: *Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas*. Am J Surg Pathol 2001; 25:26-42.
- 26) Stelow EB, Stanley MW, Bardales RH, Mallery S, Lai R, Linzie BM, Pambuccian SE: *Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. The findings and limitations of cytologic samples obtained*

- by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol*, 2003; 120:398-404.
- 27) Wiesenauer CA, Schmidt CM, Cummings OW, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Goulet RJ Jr, McHenry L, Sherman S, Lehman GA, Cramer H, Madura JA: *Preoperative predictors of malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms*. *Arch Surg*, 2003; 138:610-17.
- 28) Paal E, Thompson LD, Przygodzki RM, Bratthauer GL, Heffess CS: *A clinicopathologic and immunohistochemical study of 22 intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas, with a review of the literature*. *Mod Pathol*, 1999; 12:518-28.
- 29) Kitagawa Y, Unger TA, Taylor S, Kozarek RA, Traverso LW: *Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas*. *J Gastrointest Surg*, 2003; 7:12-18.
- 30) Yamaguchi K, Ogawa Y, Chijiwa K, Tanaka M: *Mucin-hypersecreting tumors of the pancreas: assessing the grade of malignancy preoperatively*. *Am J Surg*, 1996; 171:427-31.
- 31) Obara T, Matuchi H, Saitoh Y, Ura H, Koike Y, Kitazawa S, Namiki M: *Mucin-producing tumor of the pancreas: a unique clinical entity*. *Am J Gastroenterol*, 1991; 86:1619-625.
- 32) Rogers PN, Seywright MM, Murray WR: *Diffuse villous adenoma of the pancreatic duct*. *Pancreas* 1987; 2:727-30.
- 33) Maire F, Hammel P, Terris B, Paye F, Scoazec JY, Pancrea C, Barther M, O'Toole D, Rufat P, Partensky C, Cuillerier E, Levy P, Belghiti J, Ruszniewski P: *Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma*. *Gut*, 2002; 51:717-22.
- 34) Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Compton C, Fukushima N, Furukawa T, Goggins M, Kato Y, Kloppel G, Longnecker DS, Luttges J, Maitra A, Offerhaus GJ, Shimizu M, Yonezawa S: *An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms*. *Am J Surg Pancre* 2004; 28:977-87.
- 35) Brat DJ, Lillemoe KD, Yeo CJ, Warfield PB, Hruban RH: *Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infiltrating adenocarcinoma of the pancreas*. *Am J Surg Pathol*, 1998; 22:163-69.
- 36) Longnecker DS: *Observations on the etiology and pathogenesis of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas*. *Hepatogastroenterology*, 1998; 45:1973-980.
- 37) Rivera JA, Fernandez-del Castillo C, Pins M, Compton CC, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL: *Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasms. A single malignant clinicopathologic entity*. *Ann Surg*, 1997; 225:637-44.
- 38) Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Takeda K, Matsuno S, Furukawa T: *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management*. *Arch Surg*, 1999; 134:1131-136.
- 39) Terris B, Ponsot P, Paye F, Hammel P, Sauvanet A, Molas G, Bernades P, Belghiti J, Ruszniewski P, Flejou JF: *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct*. *Am J Surg Pathol*, 2000; 24:1372-377.
- 40) Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y: *Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas*. *Br J Surg*, 2003; 90:1244-249.
- 41) Matsumoto T, Aramaki M, Yada K, Hirano S, Himeno Y, Shibata K, Kawano K, Kitano S: *Optimal management of the branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. *J Clin Gastroenterol*, 2003; 36:261-65.
- 42) Doi R, Fujimoto K, Wada M, Imamura M: *Surgical management of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas*. *Surgery*, 2002; 132:80-85.
- 43) Choi BS, Kim TK, Kim AY, Kim KW, Park SW, Kim PN, Ha HK, Lee MG, Kim SC: *Differential diagnosis of benign and malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: MR cholangio-pancreatography and MR angiography*. *Korean J Radiol*, 2003; 4:157-62.
- 44) Yamaguchi K, Tanaka M: *Mucin-hypersecreting tumor of the pancreas with mucin extrusion through enlarged papilla*. *Am J Gastroenterol*, 1991; 86:835-39.
- 45) Visser BC, Muthusamy R, Mulvihill SJ, Coakley F: *Diagnostic imaging of cystic pancreatic neoplasms*. *Surg Oncol*, 2004; 13:27-39.
- 46) Yamaguchi K, Tanaka M: *Radiologic imagings of cystic neoplasms of the pancreas*. *Pancreatology*, 2001; 1:633-36.
- 47) Fukukura Y, Fujiyoshi F, Sasaki M, Inoue H, Yonezawa S, Nakajo M: *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: thin-section helical CT findings*. *AJR Am J Roentgenol*, 2000; 174:441-47.
- 48) Taouli B, Vilgrain V, Vullierme MP, Terris B, Denys A, Sauvanet A, Hammel P, Menu Y: *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: helical CT with histopathologic correlation*. *Radiology*, 2000; 217:757-64.
- 49) Christensen JA, Fletcher JG, Fidler JL, Wold PB, Binstock AJ, Smyrk T, Harmsen SW, Crownhart BS, Chari S: *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: CT patterns of recurrence and multiobserver performance in detecting recurrent neoplasm after surgical resection*. *AJR Am J Roentgenol*, 2004; 183:1367-374.
- 50) Yamaguchi K, Tanaka M: *Atlas of cystic neoplasms of the pancreas*. Fukuoka: Kyushu University Press/Kager, 2000.
- 51) Koito K, Namieno T, Ichimura T, Yama N, Hareyama M, Morita K, Nishi M: *Mucin-producing pancreatic tumors: comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography*. *Radiology*, 1998; 208:231-37.
- 52) Fukukura Y, Fujiyoshi F, Sasaki M, Ichinari N, Kajiya Y, Nakajo M: *HASTE MR cholangiopancreatography in the evaluation of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas*. *J Comput Assist Tomogr*, 1999; 23:301-05.
- 53) Albert J, Schilling D, Breer H, Jungius KP, Riemann JF, Adamek HE: *Mucinous cystadenomas and intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas in magnetic resonance cholangiopancreatography*. *Endoscopy*, 2000; 32:472-76.
- 54) Irie H, Honda H, Aibe H, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Shinozaki K, Yamaguchi K, Shimada M, Masuda K: *MR cholangiopancreatographic differentiation of benign and malignant intraductal mucin-producing tumors of the pancreas*. *AJR Am J Roentgenol*, 2000; 174:1403-408.
- 55) Sugiyama M, Abe N, Tokuhara M, Masaki T, Mori T, Takahara T, Hachiya J, Atomi Y: *Magnetic resonance cholangiopan-*

- creatography for postoperative follow up of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Am J Surg*, 2003; 185:251-55.
- 56) Cellier C, Cuillerier E, Palazzo L, Rickaert F, Flejou JF, Napoleon B, Van Gansbeke D, Bely N, Ponsot P, Partensky C, Cugnenc PH, Barbier JP, Deviere J, Cremer M: *Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and long-term outcome in a large surgical series*. *Gastrointest Endosc*, 1998; 47:42-49.
- 57) Kubo H, Chijiwa Y, Kazuya A, Hamada S, Harada N, Sumii T, Takashima M, Nawata H: *Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography*. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96:1429-434.
- 58) Jung M, Zipf A, Shoonbroodt D, Hermann G, Caspary WF: *Is pancreatoscopy of any benefit in clarifying the diagnosis of pancreatic duct lesions?* *Endoscopy*, 1998; 30:274-80.
- 59) Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Kondo K, Asano T, Saisho Y: *Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography*. *Gastroenterology*, 2002; 122:34-43.
- 60) Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S: *International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasm and mucinous cystic neoplasm of the pancreas*. *Pancreatol*, 2006; 6:17-32.
- 61) Izumo A, Yamaguchi K, Eguchi T, Nishiyama K, Yamamoto H, Yonemasu H, Yao T, Tanaka M, Tsuneyoshi M: *Mucinous cystic tumor of the pancreas: immunohistochemical assessment of 'ovarian-type stroma'*. *Oncol Rep*, 2003; 10:515-25.
- 62) Kawai M, Uchiyama K, Tani M, Onishi H, Kinoshita H, Ueno M, Hama T, Yamaue H: *Clinicopathological features of malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the differential diagnosis from benign entities*. *Arch Surg*, 2004; 139:188-92.
- 63) Wakabayashi T, Kawaura Y, Morimoto H, Watanabe K, Taya D, Asada Y, Satomura Y, Watanabe H, Okai T, Sawabu N: *Clinical management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas based on imaging findings*. *Pancreas*, 2001; 22:370-77.
- 64) Bernard P, Scoazec JY, Joubert M, Kahn X, Le Borgne J, Berger F, Partensky C: *Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: predictive criteria of malignancy according to pathological examination of 53 cases*. *Arch Surg*, 2002; 137:1274-278.
- 65) Sugiyama M, Atomi Y: *Extrapancreatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas*. *Am J Gastroenterol*, 1999; 94:470-73.
- 66) Yamaguchi K, Nakamura K, Yokohata K, Shimizu S, Chijiwa K, Tanaka M: *Pancreatic cyst as a sentinel of in situ carcinoma of the pancreas: report of two cases*. *Int J Pancreatol*, 1997; 22:227-31.
- 67) Yeo CJ: *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. *Adv Surg*, 2002; 36: 15-38.
- 68) Zamora C, Sahel J, Cantu DG, Heyries L, Bernard JP, Bastid C, Payan MJ, Sielezneff I, Familiari L, Sastre B, Barthet M: *Intraductal papillary or mucinous tumors (IPMT) of the pancreas: report of a case series and review of the literature*. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96:1441-447.
- 69) Paye F, Sauvanet A, Terris B, Ponsot P, Vilgrain V, Hammel P, Bernades P, Ruszniewski P, Belghiti J: *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: pancreatic resections guided by preoperative morphological assessment and intra-operative frozen section examination*. *Surgery*, 2000; 127:536-44.
- 70) Kaneko T, Nakao A, Inoue S, Sugimoto H, Hatsuno T, Ito A, Hirooka Y, Nagasaka T, Nakashima N: *Intraoperative ultrasonography by high-resolution annular array transducer for intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas*. *Surgery*, 2001; 129:55-65.
- 71) Gigot JF, Deprez P, Sempoux C, Descamps C, Metairie S, Glineur D, Gianello P: *Surgical management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the role of routine frozen section of the surgical margin, intra-operative endoscopic staged biopsies of the Wirsung duct, and pancreaticogastric anastomosis*. *Arch Surg*, 2001; 136:1256-262.
- 72) Yamaguchi K, Chijiwa K, Shimizu S, Yokohata K, Morisaki T, Yonemasu H, Tanaka M: *Intraductal papillary neoplasm of the pancreas: a clinical review of 13 benign and four malignant tumours*. *Eur J Surg*, 1999; 165:223-29.
- 73) Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, Isaji S, Inui K, Kimura W, Sunamura M, Furukawa T, Yanagisawa A, Ariyama J, Takada T, Watanabe H, Suda K: *Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor*. *Pancreas*, 2004; 28:241-46.
- 74) Tenner S, Carr-Locke DL, Banks PA, Brooks DC, Van Dam J, Farraye FA, Turner JR, Lichtenstein DR: *Intraductal mucin-hypersecreting neoplasm 'mucinous ductal ectasia': endoscopic recognition and management*. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2548-554.
- 75) Seki M, Yanagisawa A, Ohta H, Ninomiya Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Ninomiya E, Takano K, Aruga A, Yamada K, Sasaki K, Kato Y: *Surgical treatment of intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT) of the pancreas: operative indications based on surgico-pathologic study focusing on invasive carcinoma derived from IPMT*. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003; 10:147-55.