

Le lesioni cistiche del pancreas

■ Le cisti del pancreas costituiscono un ampio spettro di entità sia benigne che maligne che spesso pongono un problema di diagnosi differenziale. Le ultime linee guida raccomandano un approccio multidisciplinare che integri le metodiche radiologiche (TC e RM) con l'esecuzione dell'agoaspirato ecoendoguidato per l'analisi citologica ed il dosaggio dei marcatori su liquido cistico.

■ Due to enhanced imaging modalities, pancreatic cystic lesions are being increasingly detected, often as an incidental finding. A multidisciplinary approach is suggested: cross-sectional imaging (CT and MRI) should be integrated by EUS-FNA with cytological analysis and cyst fluid tumoral markers levels.

■ Parole chiave: cisti, pancreas, ecoendoscopia

■ Key words: *pancreatic cysts, endoscopic ultrasound*

Silvia Carrara
Paolo Giorgio Arcidiacono

U.O. Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
Università Vita-Salute
IRCCS, Ospedale San Raffaele
di Milano

Le lesioni cistiche del pancreas, "A *Diagnostic and Management Dilemma*", come riportato nel sottotitolo di una recente review pubblicata da *Pancreatology* (1), e il termine dilemma (dal greco antico δι-λημμα "proposizione doppia", cioè un problema che offre un'alternativa fra due o più soluzioni, nessuna delle quali si rivela, in pratica, accettabile) rende l'idea di quanto l'argomento sia controverso.

Le cisti del pancreas costituiscono un ampio spettro di entità sia benigne che maligne. Nonostante sino agli anni '80 fossero ritenute piuttosto rare, la maggiore conoscenza della patologia pancreatica e l'avanzamento tecnologico delle metodiche di imaging, hanno portato ad un incremento della diagnosi di lesioni cistiche pancreatiche, sempre più spesso riscontrate in paziente asintomatici. Inizialmente, quando ancora non si conosceva la possibile natura tumorale delle **cisti pancreatiche**, come il **cistoadenoma sieroso** e **mucinoso**, e il **tumore intraduttale papillare mucinoso (IPMN)**, il riscontro di formazione cistica del pancreas veniva spesso etichettato come "pseudocisti" o "pancreatite cronica" seppur in assenza di eventi clinici che ne sostenessero la diagnosi. Oggi disponiamo di conoscenze e strumenti che ci aiutano a chiarire il quadro, tuttavia nella pratica quotidiana spesso si assiste ad una sovrapposizione di caratteristiche morfologiche che ci porta ad una diagnosi probabilistica.

Si stima che in generale circa l'1.2% dei pazienti di medicina ha una cisti pancreatica che richiede un follow-up (2,3).

Quindi, oltre al riconoscimento e alla descrizione morfologica di una lesione cistica del pancreas, si pone la questione del timing del follow-up e di quale metodica radiologica utilizzare per monitorare il paziente.

Nel 2006 dall'esperienza di un gruppo internazionale di esperti è stato redatto un algoritmo per cercare di standardizzare l'approccio pre-operatorio dei pazienti con IPMN (4).

Le linee guida raccomandano che l'approccio al paziente sia multidisciplinare, con un'integrazione fra informazioni cliniche e imaging, e propongono alcune caratteristiche che predicono l'assenza di malignità conclamata nelle lesioni cistiche con potenziale maligno:

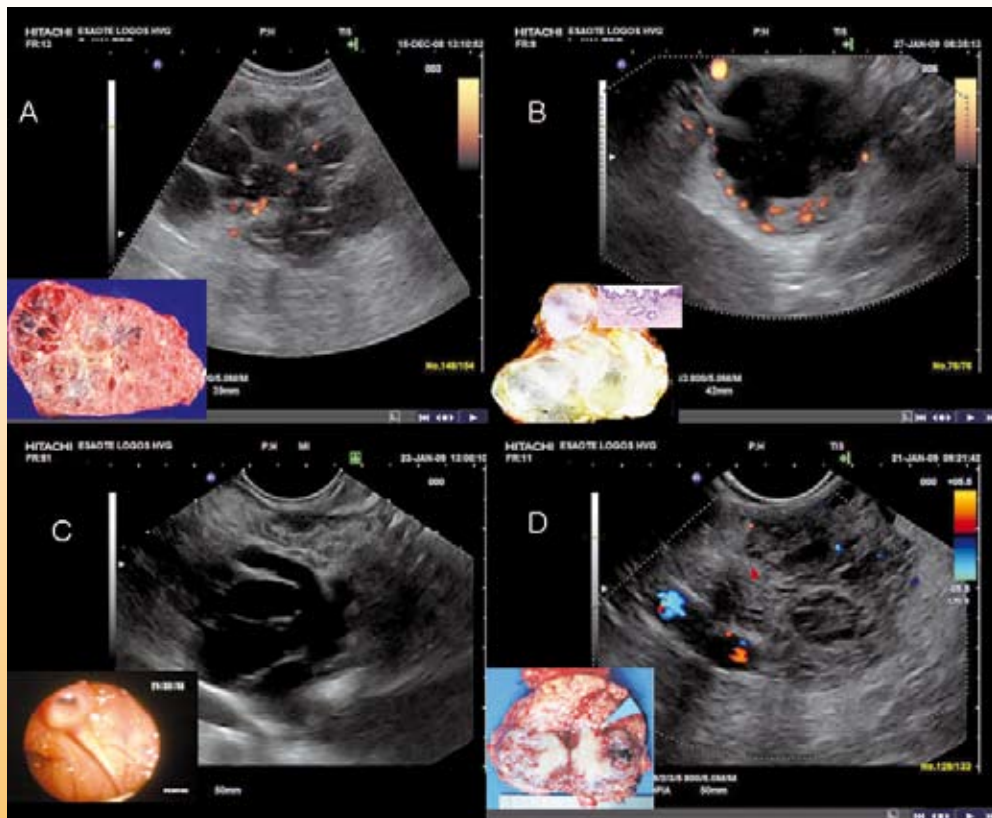
- dimensioni <3 cm;
- assenza di sintomatologia;
- assenza di noduli di parete;
- diametro del dotto pancreatico principale <6 mm;
- citologia negativa sul fluido aspirato dalla cisti.

Seppur di una certa utilità, queste linee guida spesso hanno un valore più empirico che reale, e non raggiungono un soddisfacente valore predittivo positivo preoperatorio (5,6). È quindi necessario avere a disposizione ulteriori mezzi per affinare la diagnosi.

La TC e la RM hanno sicuramente fatto degli enormi passi avanti giungendo a una elevata risoluzione delle immagini.

L'ecoendoscopia (EUS) offre, oltre ad una accurata definizione dell'immagine, la possibilità di eseguire un agoaspirato con ago sottile da 22 o 25 Gauge o con ago di maggiore calibro (19 G) sia per un'analisi citologica che per il dosaggio di marcatori tumorali sul fluido cistico. Il CEA ha mostrato la più elevata accuratezza nel differenziare fra **lesioni mucinose (IPMN e cistoadenoma mucinoso) e non mucinose (cistoadenoma sieroso, pseudocisti)**, con una sensibilità del 73% ed una specificità dell'84% (7). Limite di tale marcatore è tuttavia la scarsa accuratezza nel distinguere forme francamente maligne da forme potenzialmente maligne ma al momento della diagnosi prive di aree degenerate.

fig. 1: aspetti ecoendoscopici delle principali neoplasie cistiche pancreatiche



- A) cistoadenoma sieroso: tipico quadro "a nido d'ape" con setti ipervascolarizzati e con cicatrice centrale;
 B) neoplasia cistica mucinosa con nodulo di parete ipervascolarizzato (segno di evoluzione maligna);
 C) IPMN misto di dotti collaterali e del dotto principale; in basso visione endoscopica di fuoriuscita di muco dalla papilla di Vater;
 D) tumore pseudopapillare solido: massa ben capsulata con componenti solide e cistiche.

tab. 1: cisti del pancreas

Cisti non neoplastiche	Pseudocisti Cisti da ritenzione Cisti congenite Cisti endometrioidiche
Neoplasie cistiche non epiteliali	Linfangioma Emangioma
Neoplasie cistiche epiteliali	
Cistoadenoma sieroso Microcistico Macroscistico	
Neoplasia cistica mucinosa Con displasia a basso grado Con displasia di grado moderato Con displasia ad alto grado (CIS, carcinoma in situ) Carcinoma invasivo	
Neoplasia Mucinoso Intraduttale Papillare (IPMN) IPMN con displasia a basso grado IPMN con displasia di grado moderato IPMN con displasia ad alto grado (CIS) IPMN con carcinoma invasivo	
Miscellanea	Cisti linfoepiteliale Cisti epitelioide in milza ectopica intrapancreatica Cisti in secondarismi primitivamente solidi Tumore solido pseudopapillare Adenocarcinoma duttale con aspetti cistici Tumore endocrino cistico Neoplasia a cellule giganti

Modificato da: Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. *Tumors of the Pancreas. Atlas of Tumor Pathology. 4th Series. Fascicle 6. Washington, DC: American Registry of Pathology, Armed Forces Institutes of Pathology; 2007*

La diagnostica sul **fluido intracistico** è stata oggetto di un recente studio della Mayo Clinic di Rochester che ha mostrato una sensibilità, specificità, ed accuratezza diagnostica di valori di CEA ≥ 200 ng/ml rispettivamente del 60%, 93% e 72% nella diagnosi di lesioni cistiche mucinose, mentre livelli di amilasi erano maggiori nelle pseudocisti che nelle lesioni non pseudocistiche ($p = 0.009$) (8). Le cisti di natura neoplastica rientrano essenzialmente in 3 grandi categorie (**figura 1**):

- i tumori sierosi;
- i tumori mucinosi (incluso il cistoadenoma e il cistoadenocarcinoma mucinoso e l'IPMN);
- i tumori solidi pseudopapillari (SPT).

La maggior parte di questi tumori sono a lenta crescita e pertanto spesso asintomatici o legati a vaga sintomatologia addominale, sino a quando danno segni di sé per effetto massa su strutture adiacenti. Nella **tabella 1** sono riportati i tipi di lesione cistica del pancreas in base all'origine tissutale.

Cistoadenoma sieroso

Il cistoadenoma sieroso è una neoplasia epiteliale che interessa soprattutto il sesso femminile, con una lieve predominanza nella testa pancreatica. Presenta un rivestimento costituito da cellule uniformi, cuboidali, ricche di glicogeno (reazione PAS positiva) ed è in genere composto da numerose piccole cisti che danno un aspetto a "nido d'ape" (variante microcistica), con sottili setti e talvolta con cicatrice centrale. In alcuni casi le cisti possono assumere dimensioni maggiori di 2 cm o essere costituite da una o poche cisti voluminose (adenoma oligocistico o macrocistico) ponendo problemi di diagnosi differenziale con le neoplasie mucinose. Il cistoadenoma sieroso è quasi sempre benigno, anche se sono stati riportati casi sporadici di malignità (9). È stata inoltre descritta una associazione con la sindrome di von *Hippel-Lindau* (10).

La variante microcistica può talvolta apparire all'ecografia transaddominale o alla TC come una neoplasia solida e, in presenza di setti riccamente vascolarizzati, porsi in diagnosi differenziale con un tumore neuroendocrino. All'ecoendoscopia è ben evidente l'aspetto a nido d'ape con cisti dell'ordine anche di 2-3 mm, e nel dubbio la diagnosi di certezza può essere raggiunta attraverso un agoaspirato sotto guida ecoendoscopica, eventualmente con ago da 19 Gauge, per ottenere un frustolo di tessuto per l'analisi istologica che mostra un pavimento di cellule cuboidali, uniformi, PAS+.

Nelle varianti macrocistiche l'agoaspirato consente il dosaggio dei marcatori tumorali: un valore di CEA molto basso (<5 ng/ml) depone per una lesione di natura benigna, sierosa. Il fluido intracistico è limpido, trasparente come acqua (11).

Il cistoadenoma sieroso è tipicamente asintomatico, eccetto rari casi in cui, per la posizione e le dimensioni (descritti casi di diametro >20 cm) crea un effetto massa su strutture adiacenti come la via biliare, con conseguente ittero ostruttivo.

In tali casi si rende necessario l'intervento chirurgico, altrimenti viene consigliato un follow-up radiologico, anche con ecografia transcutanea.

Neoplasia cistica mucinosa (NCM)

La neoplasia cistica mucinosa è rivestita da cellule producenti mucina che tappezzano anche eventuali setti interni. La presenza di uno stroma ovarico è una caratteristica tipica di questo tumore. Le cellule epiteliali neoplastiche delimitano una o più cisti contenenti un fluido viscoso, ricco di muco, tipicamente non comunicanti con il dotto pancreatico principale. Colpisce principalmente il sesso femminile, con età media di 40 anni, ed è in genere localizzata nel corpo-coda pancreatico. Questa neoplasia può essere benigna, o può presentare vari gradi di displasia, dalla displasia lieve e moderata sino alla displasia severa e al carcinoma invasivo (12,13).

La presenza di calcificazioni periferiche, di una parete spessa, e di vegetazioni intramurali ipervascolarizzate, sono suggestive di malignità (14).

La mutazione dell'oncogene k-ras2 localizzato sul cromosoma 12p è una delle alterazioni genetiche più precoci nella NCM e viene riscontrata sino nel 20% degli adenomi, e nell'89% delle NCM carcinoma in situ (15). La resezione chirurgica è considerata curativa a condizione che non ci siano dei foci di invasione oltre la capsula della neoplasia, che possono essere osservati in circa 1/3 dei pazienti con carcinoma in situ.

Neoplasia Intraduttale Papillare Mucinoso (IPMN)

Descritta per la prima volta nel 1982, origina da cellule mucosecarnenti che rivestono i dotti pancreatici. L'eccessiva produzione di muco porta ad ectasie cistiche del dotto principale, dei collaterali, o di entrambi, e talvolta è possibile documentare endoscopicamente il muco mentre fuoriesce dalla papilla di Vater che presenta un orificio pancreatico dilatato. Circa il 20-30% degli IPMN è multifocale e il 5-10% può coinvolgere l'intera ghiandola (16), tanto che nel 15% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico si rende necessaria una pancreasectomia totale in seguito alla quale viene comunque consigliato uno stretto follow-up visto il rischio di recidiva seppur in presenza di margini di resezione indenni. In soggetti asintomatici, anziani, e/o ad alto rischio chirurgico, e quando sono interessati solo i dotti collaterali, è consigliabile un atteggiamento di wait and see con un follow-up annuale. Un simile atteggiamento è consigliato anche in pazienti giovani con IPMN dei dotti collaterali di dimensioni <2 cm, senza noduli di parete e senza sintomi. In letteratura è descritto un aumento significativo dell'incidenza di tumori maligni extrapancreatici nei pazienti con IPMN. Dagli studi sinora condotti è consigliabile sottoporre i pazienti a una colonscopia e ad uno screening per tumore della mammella e della prostata (17).

tab. 2: linee guida ASGE (19)

Le lesioni cistiche del pancreas, anche quando riscontrate occasionalmente, indipendentemente dalle dimensioni, richiedono una corretta diagnosi, poiché possono rappresentare neoplasie maligne o pre-maligne.

Una caratterizzazione ecoendoscopica da sola non è sufficientemente accurata per una diagnosi definitiva.

Nonostante l'analisi citologica sul fluido cistico ottenuto attraverso un agoaspirato ecoendo-guidato manchi di un'elevata sensibilità, ha un'alta specificità in caso di neoplasia cistica mucinosa e lesioni maligne.

L'analisi del fluido cistico dovrebbe includere uno studio del pattern di espressione delle mucine.

Il dosaggio di amilasi, lipasi, e marcatori tumorali (in particolare il CEA) su liquido cistico può offrire informazioni aggiuntive, tuttavia non garantisce una diagnosi di certezza.

Il riscontro endoscopico di muco che fuoriesce dalla papilla di Vater ectasica è specifico ma non sensibile per IPMN.

Tumore pseudopapillare solido

È un tumore raro, colpisce abitualmente il sesso femminile con picco d'incidenza tra i 20 ed i 30 anni, e presenta in genere una bassa aggressività biologica. La diagnosi non è sempre facile per la variabilità morfologica che può presentare. I classici aspetti radiologici ed ecoendoscopici del tumore pseudopapillare solido sono quelli di una grande massa ben capsulata con diverse componenti solide e cistiche, queste ultime a volte a contenuto corpuscolato a causa di fenomeni emorragici. Calcificazioni e masse solide dotate di enhancement sono presenti alla periferia della massa. Il trattamento di scelta è chirurgico e consiste nella resezione pancreatica con asportazione radicale della neoplasia. In un piccolo numero di pazienti è possibile riscontrare, al momento della diagnosi, un quadro di invasione locale o la presenza di metastasi a distanza (18).

Conclusioni

L'ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) ha stabilito le linee guida per l'utilizzo dell'EUS e dell'ERCP nella gestione delle lesioni cistiche del pancreas (19), **tabella 2**. Sulla base di queste linee guida la recente revisione pubblicata su *Pancreatology* (1) propone un algoritmo che valuti ogni lesione cistica del pancreas all'interno di un quadro multidisciplinare che integri le metodiche radiologiche (TC e RM) con l'esecuzione dell'agoaspirato ecoendo-guidato per l'analisi citologica ed il dosaggio dei marcatori su liquido cistico.

Corrispondenza

Silvia Carrara
U.O. Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
Università Vita-Salute
Ospedale San Raffaele
Via Olgettina 60 - 20132 Milano
Tel. + 39 02 26432145
Fax + 39 02 26432559
e-mail: carrara.silvia@hsr.it

Bibliografia

1. Garcea S.L, Ong A, Rajesh C.P et al. Cystic Lesions of the Pancreas. *Pancreatology* 2008;8:236-251.
2. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D et al. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004;351:1218-1226.
3. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004;239:651-657; discussion 57-59.
4. Tanaka M, Chari S, Adsay V et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006;6:17-32.
5. Correa-Gallego C, Ferrone CR, Thayer SP et al. Incidental pancreatic cysts: do we really know what we are watching? *Pancreatology* 2010;10:144-50.
6. Palaez-Luna M, Chari ST, Smyrk TC et al. Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1759-64.
7. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330-6.
8. Park WG, Mascarenhas R, Palaez-Luna M et al. Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts. *Pancreas* 2011 Jan;40(1):42-5.
9. Strobbel O, Z'Graggen K, Schmitz-Winnenthal FH et al: Risk of malignancy in serous cystic neoplasms of the pancreas. *Digestion* 2003;68:24-33.
10. Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. *French Surgical Association. Ann Surg* 1999;230:152-61.
11. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330-6.
12. Salvia R, Festa I, Butturini G et al: Pancreatic cystic tumours. *Minerva Chir* 2004;59:185-207.
13. Adsay NV. Cystic lesions of the pancreas. *Mod Pathol* 2007;20:S71-S93.
14. Goh BK, Tan Y, Yap YM et al: Pancreatic serous oligocystic adenomas: clinicopathologic features and a comparison with serous microcystic adenomas and mucinous cystic neoplasms. *World J Surg* 2006;30:1553-1559.
15. Singh M, Maitra A: Precursor lesions of pancreatic cancer: molecular pathology and clinical implications. *Pancreatology* 2007;7:9-19.
16. Campbell F, Azadeh B: Cystic neoplasms of the exocrine pancreas. *Histopathology* 2008;52:539-551.
17. Benarroch-Gampel J, Riall TS. Extrapancreatic malignancies and intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg.* 2010 Oct 27;2(10):363-7.
18. Tipton SG, Smyrk TC, Sarr MG et al. Malignant potential of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Br J Surg* 2006;93:733-737.
19. Vega C. New guidelines on management of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005;61:363-370.