

Anagrafica Ente

Codice Fiscale 92137710288

Denominazione ASSOCIAZIONE WIRSUNG - ONLUS

Link Rendiconto

Data Ultimo Aggiornamento
Link Rendiconto

Presentazione Ente

L'ASSOCIAZIONE WIRSUNG, ISCRITTA NEL REGISTRO UNICO NAZIONALE DEL TERZO SETTORE COME ASSOCIAZIONE WIRSUNG APS DAL 14 MARZO 2025, ESERCITA IN VIA ESCLUSIVA O PRINCIPALE UNA O PIÙ ATTIVITÀ DI INTERESSE GENERALE PER IL PERSEGUIMENTO, SENZA SCOPO DI LUCRO, DI FINALITÀ CIVICHE, SOLIDARISTICHE E DI UTILITÀ SOCIALE.

LE ATTIVITÀ CHE SI PROPONE DI SVOLGERE IN FAVORE DEI PROPRI ASSOCIATI, DI LORO FAMILIARI O DI TERZI, AVVALENDOSI IN MODO PREVALENTE DELL'ATTIVITÀ DI VOLONTARIATO DEI PROPRI ASSOCIATI SONO:

- INTERVENTI E PRESTAZIONI SANITARIE PER PRESTARE ASSISTENZA AL MALATO DI TUMORE AL PANCREAS, INTENDENDOSI PER ASSISTENZA NON SOLO QUELLA MATERIALE PER LE NECESSITÀ FISICHE IMMEDIATE, MA ANCHE QUELLA MORALE PER AFFRONTARE LE PROBLEMATICHE PSICOLOGICHE INERENTI LA MALATTIA;
- EDUCAZIONE, ISTRUZIONE E FORMAZIONE PROFESSIONALE E LE ATTIVITÀ CULTURALI DI INTERESSE SOCIALE CON FINALITÀ EDUCATIVA AL FINE DI FAVORIRE LA DIFFUSIONE DELLA CONOSCENZA AGGIORNATA DEI PROBLEMI PANCREATOLOGICI NELL'AMBITO DELLA POPOLAZIONE, ANALIZZANDO I FATTORI DI RISCHIO E PROPONENDO SOLUZIONI;
- RICERCA SCIENTIFICA PER FAVORIRE LO SVILUPPO DELLE CONOSCENZE E PER PROMUOVERE L'ATTIVITÀ DI RICERCA CLINICA E SPERIMENTALE IN CAMPO PANCREATOLOGICO.

A TITOLO ESEMPLIFICATIVO MA NON ESAUSTIVO LE AZIONI SI CONCRETIZZERANNO IN:

- PRESTARE ASSISTENZA AL MALATO DI TUMORE AL PANCREAS, INTENDENDOSI PER ASSISTENZA NON SOLO QUELLA MATERIALE PER LE NECESSITÀ FISICHE IMMEDIATE, MA ANCHE QUELLA MORALE PER AFFRONTARE LE PROBLEMATICHE PSICOLOGICHE INERENTI LA MALATTIA;
- FAVORIRE LA DIFFUSIONE DELLA CONOSCENZA AGGIORNATA DEI PROBLEMI PANCREATOLOGICI NELL'AMBITO DELLA POPOLAZIONE, ANALIZZANDO I FATTORI DI RISCHIO E PROPONENDO SOLUZIONI;
- RICERCA SCIENTIFICA PER FAVORIRE LO SVILUPPO DELLE CONOSCENZE E PER PROMUOVERE L'ATTIVITÀ DI RICERCA CLINICA E SPERIMENTALE IN CAMPO PANCREATOLOGICO.

Sede Legale

Provincia	PADOVA	Comune	PADOVA
Indirizzo	VIA GIUSTINIANI 2	CAP	35128
Telefono1	0498212259	Email1	WIRSUNGPADOVA@GMAIL.COM
Telefono2	0498212801	Email2	
Telefono3		Email3	
Pec	WIRSUNG@PEC.IT		

Sede Operativa Principale

Sede Operativa coincide con la sede legale

Dati Legale Rappresentante

Codice Fiscale	*****		
Data di Nascita	*****	Sesso	*****
Nome	DANIELA	Cognome	BASSO
Cittadinanza	*****	Stato di Nascita	*****
Comune	*****	Città	*****

Domicilio Elettivo

Provincia	*****	Comune	*****
Indirizzo	*****	CAP	*****
Telefono1	*****	Telefono2	*****
Telefono3	*****	Email	*****
Pec	*****		

Rendiconto Delle Spese

Anno Esercizio	2024	Importo Percepito	€20.856,96	Data Percezione	20-08-2025
----------------	------	-------------------	------------	-----------------	------------

Spese Da Rendicontare

Tipo Spesa	Erogazioni ad enti terzi	Importo	€20.856,96
------------	--------------------------	---------	------------

Relazione Illustrativa

I fondi della Quota Cinque Per Mille Anno 2024, pari a 20.856,96 €, sono stati accreditati sul conto corrente dell'Associazione il 20 Agosto 2025. Come riportato nel modello allegato per il rendiconto delle somme percepite in virtù del beneficio del "5 per mille dell'IRPEF" per l'anno finanziario 2024 i fondi ricevuti sono stati utilizzati per:

1. Co-finanziare un progetto di ricerca avente come oggetto l'identificazione di nuovi biomarcatori di malignità delle lesioni cistiche pancreatiche presso il Dipartimento di Medicina (DIMED) dell'Università degli Studi di Padova. Il finanziamento è interessato in particolare allo svolgimento del tema: "Multiparametric biomarkers for Risk Stratification of Pancreatic Cystic Lesions": 17.856,96 € pagati il 30/04/2026.
2. Co-finanziare un incarico di ricerca avente come oggetto lo studio delle neoplasie cistiche pancreatiche presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche (DiSCOG) dell'Università degli Studi di Padova. Il finanziamento è interessato in particolare allo svolgimento del tema: "Profilazione genetica e radiomica del rischio di degenerazione maligna delle neoplasie cistiche del pancreas, tra chirurgia oncologica e cessazione del follow-up": 3.000,00 € pagati il 12/07/2026.

L'attività dell'Associazione nel corso dell'anno successivo all'assegnazione dei fondi cinque per mille 2024 può essere così riassunta:

L'Associazione Wirsung APS si è fatta promotrice di un evento formativo e divulgativo aperto anche alla popolazione che si è tenuto a Padova il 22-23 Gennaio 2026.

L'obiettivo dell'evento, realizzato sia in forma residenziale che on line, è stato quello di favorire la conoscenza delle patologie pancreatiche e delle attività dell'Associazione garantendo altresì la partecipazione gratuita. E' stato registrato un numero complessivo di 395 partecipanti.

Si è proseguito nel prestare assistenza al malato di malattie pancreatiche soprattutto tumori al pancreas, intendendosi per assistenza non solo quella materiale per le necessità fisiche immediate, ma anche quella morale per affrontare le problematiche psicologiche inerenti alla malattia. Anche nel periodo 2025-2026 il sito internet (www.wirsung.org), facilmente consultabile anche tramite Smartphone e Tablets, ha consentito di ottenere informazioni sulle caratteristiche delle malattie pancreatiche oltre a fornire chiari riferimenti a chi avesse la necessità di consulenza specialistica, considerando anche la rarità di alcune di queste malattie. Inoltre, attraverso il recapito e-mail (wirsungpadova@gmail.com) è stata fornita un'assistenza pratica ai pazienti e/o ai loro familiari, per poter affrontare le diverse situazioni in cui vengono a trovarsi a seguito della diagnosi soprattutto di tumore del pancreas. Inoltre abbiamo risposto alle numerose richieste di aiuto pervenuteci per e-mail. Il costo del mantenimento del sito web è stato imputato sui fondi dell'Associazione, mentre l'assistenza e-mail non ha comportato spese per l'Associazione.

E' stata confermata anche per il 2025-2026 e per gli anni successivi l'intenzione dell'Associazione Wirsung Onlus di perseguire gli obiettivi istituzionali di solidarietà sociale sostenendo i malati in difficoltà economiche anche tramite un contributo finanziario da utilizzare per coprire, almeno in parte, eventuali spese di assistenza infermieristica.

Perché i pazienti possano accedere a tale forma di sostegno l'assemblea dei soci ha definito i seguenti requisiti: a) essere ricoverati per una patologia pancreatica presso l'Azienda Ospedale Università Padova; b) necessità di assistenza infermieristica per la malattia del pancreas (es. post-intervento chirurgico oppure durante la degenza per terapia oncologica); c) avere i requisiti di reddito per i quali è prevista dal SSN l'esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria. Malgrado la capillare informazione messa in atto a livello dei capo-sala delle U.O. interessate, in modo da raggiungere tutti i pazienti che potenzialmente ne potessero usufruire, nell'ultimo anno non sono pervenute richieste di sostegno economico.

Sostegno all'attività di ricerca in campo pancreatico:

Titolo della Ricerca: "Impatto della stenosi dell'asse celiaco nei pazienti sottoposti a duodenopancreatectomia e pancreatectomia totale: studio multicentrico internazionale" L'obiettivo dello studio era valutare l'impatto della stenosi dell'asse celiaco (CAS) sugli esiti postoperatori dopo duodenopancreatectomia (PD) e pancreatectomia totale (TP), e descrivere le strategie terapeutiche in base alla gravità e all'eziologia della stenosi. La CAS asintomatica può compromettere la perfusione epatica e gastrica dopo PD e TP, aumentando potenzialmente la morbidità, mentre il ruolo della sua identificazione e

gestione preoperatoria rimane poco definito. È stato condotto uno studio retrospettivo internazionale in quattro centri ad alto volume in altrettanti paesi (2018–2024), rivalutando tutte le TC preoperatorie. Una stenosi >50% è stata classificata come grado B/C e considerata clinicamente rilevante; l'eziologia è stata suddivisa in aterosclerotica, correlata al legamento arcuato mediano (MAL) o mista. Gli esiti sono stati analizzati in relazione alla gravità, all'eziologia e al trattamento della CAS, identificando nel contempo i protocolli gestionali adottati nei vari centri. Tra 1.698 pazienti sottoposti a PD o TP, la CAS è stata individuata nel 16% dei casi (n=279). La stenosi di grado B/C (6,5%, n=111) è risultata associata in modo indipendente a complicanze severe (OR 2,20; p<0,001), fistola biliare (OR 2,67; p=0,007), insufficienza di perfusione epatica (OR 2,60; p<0,001) e ischemia gastrica (OR 11,29; p<0,001). Gli esiti variavano in base all'eziologia: la CAS aterosclerotica presentava un tasso significativamente più elevato di fistola biliare (22,7% vs 5,7%; p=0,018) rispetto a quella correlata al MAL. Inoltre, i centri che adottavano protocolli standardizzati identificavano e trattavano la CAS con maggiore frequenza. In conclusione, la stenosi dell'asse celiaco di grado B/C rappresenta un fattore di rischio sottostimato ma potenzialmente modificabile per complicanze severe dopo duodenopancreatectomia e pancreatectomia totale. L'identificazione preoperatoria della CAS di grado B/C, includendo la valutazione della sua eziologia, può consentire interventi mirati, sebbene siano necessari studi più ampi per definirne il ruolo ottimale.

Lo studio è stato accettato da parte della rivista *Annals of Surgery*: Guastella R, Perri G, van Delden OM, Willemsen JF, Dai Y, Stoop TF, Busch OR, Shu Y, Lin F, Ghorbani P, Lu Z, Sparrelid E, Jiang K, Cillo U, Besselink MG, Marchegiani G. Impact of Celiac Axis Stenosis in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy and Total Pancreatectomy: International Multicenter Study. *Ann Surg.* 2026 Jan 15. doi: 10.1097/SLA.0000000000007011.

Titolo della Ricerca: “Impatto prognostico dell'infiltrazione venosa confermata istologicamente nella pancreatectomia upfront: analisi multicentrica di sopravvivenza”
La pancreatectomia con resezione venosa (PVR) per adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) resecabile può essere pianificata preoperatoriamente oppure resa necessaria intraoperatoriamente in caso di sospetto coinvolgimento vascolare. L'impatto prognostico dell'infiltrazione venosa patologicamente confermata (PVI) nelle PVR eseguite upfront rimane poco definito. Questo studio ne valuta l'effetto sulla sopravvivenza globale (OS). I pazienti sottoposti a PVR upfront per PDAC sono stati identificati da database prospetticamente mantenuti in tre centri ad alto volume. Sono state raccolte variabili cliniche e patologiche, incluso lo stato di PVI, e gli esiti di sopravvivenza sono stati analizzati tramite modelli di regressione di Cox. In totale, 295 pazienti sono stati sottoposti a PVR upfront; la resezione segmentaria con anastomosi termino-terminale (Tipo III) è risultata l'approccio più comune (69%). L'infiltrazione venosa è stata confermata nel 66% dei casi. Il 69% dei pazienti ha ricevuto terapia adiuvante. La sopravvivenza mediana globale è risultata pari a 32 mesi nei pazienti PVI-negativi rispetto a 21,1 mesi nei pazienti PVI-positivi (HR 1,49; IC 95%: 1,02–2,17; p=0,037). I tassi di sopravvivenza a uno e tre anni erano significativamente inferiori nel gruppo PVI-positivo. Tra questi ultimi, la OS era di 7 mesi in assenza di terapia adiuvante e di 29,5 mesi nei pazienti trattati, risultando sovrapponibile agli esiti dei pazienti PVI-negativi che avevano ricevuto adiuvante (HR 1,51; p=0,104). I predittori indipendenti di OS includevano lo stato di PVI (HR 1,62), l'età 75 anni (HR 1,79), lo stato N2 (HR 1,94) e la terapia adiuvante (HR 0,35). In conclusione, oltre un terzo dei pazienti sottoposti a PVR upfront per sospetta infiltrazione venosa risulta sovratrattato, poiché non presenta un effettivo coinvolgimento del vaso alla valutazione patologica. Al contrario, nei casi con PVI confermata, la sopravvivenza risulta significativamente compromessa. La somministrazione efficace di chemioterapia adiuvante nei pazienti con PVI migliora gli esiti, rendendoli comparabili a quelli dei pazienti senza infiltrazione venosa.

Lo studio è stato accettato da parte della rivista *Updates in Surgery*: Paiella S, De Pastena M, Secchettin E, Partelli S, Napoli N, Capretti G, Alfieri S, Butturini G, Esposito A, Falconi M, Salvia R, Zerbi A, Boggi U; IGOMIPS Registry Study Group. A risk-based framework to support conversion decision-making during minimally invasive left pancreatectomy: results from a multicentre registry. *Updates Surg.* 2026 Mar 31. doi:10.1007/s13304-026-02632-8.

Titolo della Ricerca: "Le complicanze dopo pancreatectomia upfront con resezione venosa non compromettono la somministrazione della chemioterapia adiuvante né la sopravvivenza nel carcinoma pancreatico"

Il peso combinato delle resezioni vascolari e delle complicanze specifiche pancreatiche può teoricamente impedire o ritardare la chemioterapia adiuvante, compromettendo così la sopravvivenza. In questo studio è stato valutato l'effetto delle complicanze sulla somministrazione della terapia adiuvante e sulla sopravvivenza dopo pancreatectomia upfront con resezione venosa (PVR). I pazienti sottoposti a PVR upfront sono stati identificati da un database prospettico di due centri ad alto volume. L'incidenza e la gravità delle complicanze sono state correlate alla somministrazione della chemioterapia adiuvante e alla sopravvivenza globale. Complessivamente, 280 pazienti sono stati sottoposti a PVR upfront: il 75% (n=210) a duodenopancreatectomia (PD), il 15% (n=41) a pancreatectomia distale (DP) e il 10% (n=29) a pancreatectomia totale (TP). La morbidità maggiore si è verificata nel 34% dei pazienti (n=96), con una mortalità a 90 giorni del 4% (n=12). Le incidenze complessive di fistola pancreatica postoperatoria (POPF), emorragia post-pancreatectomia (PPH) e ritardato svuotamento gastrico (DGE) sono state rispettivamente del 22%, 15% e 18%. La mortalità è risultata più elevata nelle resezioni venose di tipo IV (14%; $p=0,028$). La DP è risultata associata a una maggiore morbidità ma a una mortalità simile rispetto a PD e TP. L'unico fattore indipendentemente associato alla somministrazione della chemioterapia adiuvante, erogata in 196 pazienti (70%), è risultato l'ASA <3 ($p=0,003$). I fattori associati a una sopravvivenza globale peggiore erano età >75 anni, TP, stadiazione patologica $pT>2$, stato linfonodale $pN2$ e mancata somministrazione della chemioterapia adiuvante. In conclusione, la PVR upfront presenta un profilo di rischio accettabile e offre risultati oncologici favorevoli quando la chemioterapia adiuvante viene effettivamente somministrata. Né la sopravvivenza né la possibilità di eseguire la terapia adiuvante sembrano essere negativamente influenzate dalle complicanze.

Lo studio è stato accettato per pubblicazione dalla rivista *Langenbeck's Archives of Surgery*: Perri G, Guastella R, Liu M, Antelmi E, Canitano N, Lin J, Pellegrini R, Grandi S, Lu Z, Mastrangelo L, Bassi D, Jovine E, Jiang K, Cillo U, Marchegiani G. Prognostic impact of pathologically confirmed venous infiltration during upfront pancreatectomy: multicenter survival analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2026 Apr 9;411(1):141. doi: 10.1007/s00423-026-04041-2.

Titolo della Ricerca: "Chirurgia di conversione vs standard di cura nel carcinoma pancreatico oligometastatico al fegato. (SONAR: Surgery in Oligometastatic paNcreatic cAncer) Trial randomizzato controllato"

Il carcinoma pancreatico oligometastatico al fegato rappresenta un sottogruppo specifico di malattia avanzata, caratterizzato dalla presenza di un numero limitato di metastasi in un unico sito. La chemioterapia di prima linea costituisce lo standard di cura, sebbene la prognosi complessiva rimanga sfavorevole. Tuttavia, la strategia ottimale per i pazienti oligometastatici che mostrano risposta o stabilità dopo il trattamento non è ancora definita. In selezionati casi, la resezione chirurgica è stata associata a una sopravvivenza prolungata secondo serie retrospettive. L'obiettivo di questo trial clinico randomizzato è confrontare l'efficacia e la sicurezza della chirurgia rispetto all'osservazione o alla prosecuzione della chemioterapia in pazienti con carcinoma pancreatico resecabile oligometastatico al fegato e con malattia stabile o in risposta dopo chemioterapia di prima linea. Si tratta di uno studio di fase 2, multicentrico e randomizzato con rapporto di allocazione 1:1. Pazienti con diagnosi di carcinoma pancreatico e un numero limitato (fino a 3) di metastasi epatiche, senza evidenza di malattia extraepatica, trattati inizialmente con chemioterapia sistemica e con risposta o stabilità dopo terapia saranno considerati eleggibili. I pazienti verranno randomizzati al braccio A (chirurgia) o al braccio B (osservazione o prosecuzione della chemioterapia). L'endpoint primario sarà la sopravvivenza globale a due anni, mentre endpoint secondari includeranno la sopravvivenza libera da progressione, gli eventi avversi correlati al trattamento, la qualità di vita e analisi traslazionali. Questo studio randomizzato valuterà dunque il ruolo della chirurgia nel carcinoma pancreatico oligometastatico al fegato dopo risposta o stabilità alla chemioterapia di prima linea. Sebbene la terapia sistemica rimanga lo standard di cura, pazienti selezionati potrebbero trarre beneficio dalla resezione chirurgica. Confrontando la chirurgia con l'osservazione o la prosecuzione della chemioterapia, lo studio SONAR mira a colmare un'importante lacuna nelle strategie terapeutiche e a potenzialmente migliorare la

gestione di questa complessa patologia. Lo studio è registrato su ClinicalTrials.gov dal 15/11/2024 prima dell'inclusione del primo paziente (NCT06690528). Lo studio è stato ufficialmente accettato per pubblicazione sulla rivista BMC Cancer: Guastella R, Perri G, Bassi D, Canitano N, Padoan V, Grandi S, Pellegrini R, Procaccio L, Bergamo F, Lonardi S, Carandina R, Gringeri E, Marchegiani G, Cillo U. Conversion surgery vs. standard of care in pancreatic cancer oligometastatic to the liver (SONAR: Surgery in Oligometastatic pancreatic cAncer) a randomized controlled trial. BMC Cancer. 2026 Jan 12;26(1):44. doi:10.1186/s12885-025-15183-9.

Titolo della Ricerca: "Interruzione della sorveglianza in pazienti con branch-duct IPMN triviale stabile da 5 anni (TRIVIAL): studio internazionale prospettico multicentrico a braccio singolo"

I pazienti con neoplasia intraduttale mucinosa papillare del pancreas di tipo branch-duct (BD-IPMN) triviale, rimasta stabile per cinque anni, non presentano un rischio aumentato di sviluppare carcinoma pancreatico (PC) rispetto alla popolazione generale secondo dati riportati. In questa categoria di pazienti, l'interruzione della sorveglianza sembra quindi una strategia potenzialmente adeguata, ma mancano studi prospettici che ne confermino la sicurezza. L'obiettivo del presente studio è valutare se le attuali strategie di follow-up per BD-IPMN triviale e stabile possano essere interrotte in sicurezza dopo cinque anni. TRIVIAL è uno studio internazionale, prospettico, multicentrico a braccio singolo che esplora la sospensione della sorveglianza in pazienti con BD-IPMN triviale stabile per almeno 5 anni. Lo studio prevede l'inclusione di 394 pazienti adulti di almeno 70 anni, con BD-IPMN 30 mm e senza worrisome features né high-risk stigmata per tutta la durata dei cinque anni di stabilità. L'endpoint primario è rappresentato dal tasso di carcinoma pancreatico e di chirurgia futile (ossia intervento per IPMN a bassa displasia o per altra patologia non maligna) durante i cinque anni di follow-up, con un target predefinito dell'1% e un limite massimo accettabile del 3%. Il trial presenta diversi punti di forza: il carico per i partecipanti è minimo, poiché viene richiesto solo di compilare questionari digitali annuali; i benefici potenziali includono la riduzione dell'impatto psicologico derivante da una sorveglianza forse non necessaria e l'eliminazione del burden socio-economico legato a esami di imaging ripetuti. Inoltre, lo studio fornirà dati utili allo sviluppo di nuove strategie di sorveglianza basate sull'evidenza. Al termine del follow-up, i pazienti effettueranno una MRCP per valutare l'evoluzione della malattia, compresa l'eventuale comparsa di worrisome features, high-risk stigmata o carcinoma pancreatico. La principale limitazione riguarda il rischio intrinseco di sviluppare carcinoma pancreatico nei pazienti con IPMN: tale rischio non viene completamente eliminato dai criteri di eleggibilità del trial, poiché i partecipanti mantengono un rischio simile alla popolazione generale, rendendo necessaria una corretta informazione pre-inclusione. La pianificazione dello studio prevede la finalizzazione del protocollo nell'ottobre 2024, l'ottenimento dell'approvazione etica nel febbraio 2025, l'inclusione dei pazienti da aprile a dicembre 2025, la conclusione prevista nel febbraio 2031 e il primo draft del manoscritto nell'ottobre 2031. Lo studio è ancora in corso.

Titolo della Ricerca: "ESPRESSO IPMN: Exposoma e morfologia dinamica della progressione degli IPMN nei pazienti in sorveglianza e sottoposti a chirurgia. Studio multicentrico retrospettivo"

Il carcinoma pancreatico è destinato a diventare una delle principali cause di morte per cancro nel prossimo decennio, e le neoplasie mucinose papillari intraduttali del pancreas (IPMN) sono riconosciute come lesioni precursori rilevanti. L'ampia diffusione dell'imaging ha aumentato la prevalenza delle cisti pancreatiche asintomatiche, rendendo fondamentale identificare i soggetti a maggiore rischio di progressione maligna. Sebbene molti fattori di rischio per carcinoma pancreatico—come diabete, pancreatite cronica, storia familiare e abitudine al fumo—possano essere condivisi dagli IPMN, l'impatto di specifici fattori ambientali, clinici, comportamentali e farmacologici sulla progressione degli IPMN è stato finora indagato solo marginalmente. Il concetto di exposome, che comprende l'insieme delle esposizioni ambientali e dei loro effetti biologici, rappresenta un'opportunità per comprendere meglio quali fattori possano influenzare l'evoluzione degli IPMN e informare politiche di sorveglianza personalizzate. Parallelamente, la storia naturale dinamica degli IPMN rimane ancora poco caratterizzata: le attuali linee guida, basate su worrisome features e high-risk stigmata, presentano elevata sensibilità ma bassa specificità nel predire la progressione maligna,

mentre numerose serie osservative soffrono dell'assenza di conferma istologica. Le evidenze più recenti sottolineano l'importanza di analizzare congiuntamente l'evoluzione clinico-radiologica delle lesioni e i dati patologici dei pazienti che passano dalla sorveglianza alla chirurgia.

Lo studio ESPRESSO IPMN è uno studio multicentrico retrospettivo che raccoglierà i dati di tutti i pazienti sottoposti a resezione chirurgica per IPMN nei centri partecipanti, integrando informazioni cliniche, radiologiche e patologiche al momento della diagnosi (T0), durante la sorveglianza (Ts) e alla chirurgia (Tx). L'obiettivo principale è valutare la presenza di malignità alla patologia finale, includendo displasia di alto grado o carcinoma invasivo. Gli obiettivi secondari comprendono la valutazione dei fattori di rischio ambientali, familiari, clinici e farmacologici, l'analisi dei tassi di crescita delle lesioni, lo sviluppo di worrisome features e high-risk stigmata nel tempo, il sottotipo istologico dell'IPMN e le caratteristiche dell'eventuale invasione. Saranno inoltre esaminate le variazioni dinamiche di dimensioni, diametro del dotto pancreatico, noduli murali, spessore delle pareti cistiche e markers sierologici come il CA 19-9. Tutti i pazienti dovranno avere dati radiologici ottenuti con la stessa metodica e almeno due valutazioni nel periodo di sorveglianza, mentre i tassi di crescita saranno calcolati come variazione dimensionale annuale. La raccolta dati, prevista per il 2024–2025, utilizzerà database prospettici istituzionali, con l'obiettivo di includere almeno 1.000 pazienti. I dati saranno anonimizzati secondo le normative vigenti e analizzati tramite metodiche statistiche appropriate, incluse analisi di sopravvivenza e modelli di regressione. Lo studio si propone di fornire nuove evidenze sull'interazione tra exposoma, evoluzione morfologica delle lesioni e rischio di progressione maligna, contribuendo a definire strategie di sorveglianza più precise e personalizzate per i pazienti con IPMN.

Lo studio è ancora in corso.

Titolo della Ricerca: "Chirurgia di "conversione" per carcinoma pancreatico localmente non resecabile: studio osservazionale internazionale multicentrico (ROBIN)"

Il carcinoma pancreatico presenta un'incidenza in aumento ed è caratterizzato da una prognosi particolarmente sfavorevole, con una sopravvivenza a 5 anni intorno all'11% e solo il 4% dei pazienti vivi a 10 anni. Circa un terzo dei pazienti riceve una diagnosi di tumore localmente avanzato (LAPC), considerato non resecabile in assenza di metastasi a causa dell'esteso coinvolgimento vascolare e trattato tradizionalmente con chemioterapia palliativa. Negli ultimi anni, tuttavia, l'introduzione di regimi di chemioterapia d'induzione moderni—come (m)FOLFIRINOX e gemcitabina nab-paclitaxel—ha migliorato la prognosi, rendendo possibile in una quota selezionata di pazienti la resezione chirurgica dopo risposta o stabilità di malattia. Nonostante la natura complessa e talora controversa di questi interventi, la chirurgia post-chemioterapia nei centri ad alto volume ha mostrato risultati incoraggianti, con mediane di sopravvivenza globale comprese tra 20 e 40 mesi e sopravvivenze a 5 anni attorno al 20%.

Tuttavia, l'evidenza disponibile deriva quasi esclusivamente da studi retrospettivi con marcato bias di selezione e senza reale analisi intention-to-treat. Inoltre, pochi studi distinguono accuratamente tra borderline e localmente avanzati, oppure analizzano l'impatto delle resezioni arteriose secondo la sede e l'estensione. Le procedure aggressive possono comportare conseguenze significative, incluse morbidità perioperatoria, mortalità e sequele permanenti quali diarrea per denervazione o diabete, soprattutto quando è necessaria la pancreatectomia totale.

Il trial ROBIN è concepito per valutare sopravvivenza e qualità di vita (QoL) in pazienti con LAPC considerati non resecabili alla diagnosi, che non mostrano progressione dopo almeno quattro mesi di chemioterapia d'induzione e che vengono selezionati da centri esperti per esplorazione chirurgica e resezione radicale. Si tratta di uno studio osservazionale multicentrico non randomizzato di fase 2, condotto esclusivamente in centri ad alto volume. I pazienti eleggibili presenteranno diagnosi istologica di adenocarcinoma pancreatico, criteri LAPC secondo NCCN, risposta stabile o parziale secondo RECIST, e saranno giudicati resecabili da un panel multidisciplinare. L'intervento potrà includere pancreatectomia con o senza resezioni vascolari avanzate, divestment arterioso o ricostruzioni vascolari complesse, secondo l'esperienza del centro.

L'endpoint primario è la HRQoL deterioration-free survival, definita come il tempo dalla chirurgia fino al deterioramento definitivo dei punteggi QoL, includendo il decesso come

evento. La qualità di vita sarà valutata longitudinalmente mediante questionari EORTC QLQ-C30, PAN26 ed EQ-5D. Gli endpoint secondari includono sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia, esiti QoL specifici per tumore pancreatico, morbidità e mortalità, tasso di resezioni R0/R1, risposta patologica, complicanze chirurgiche maggiori e sequele legate alla resezione o alla denervazione. Il follow-up durerà due anni dalla chirurgia, con possibilità di estensione fino a cinque anni per analisi di outcome a lungo termine.

Il registro sarà aperto dal 2024 al 2026 e raccoglierà l'attività chirurgica dei centri partecipanti nel trattamento del LAPC dopo terapia di induzione. I dati saranno anonimizzati e gestiti tramite RedCap. Attraverso una prospettiva multicentrica e standardizzata, il trial ROBIN mira a fornire chiare evidenze sull'efficacia, la sicurezza e l'impatto sulla qualità di vita della chirurgia di conversione per il carcinoma pancreatico localmente avanzato, colmando un'importante lacuna nella letteratura attuale. Lo studio è ancora in corso.

Titolo della Ricerca: Analisi dei costi dell'implementazione della pancreatoduodenectomia robot-assistita rispetto alla tecnica open. L'obiettivo dello studio è valutare i costi associati all'implementazione della pancreatoduodenectomia robot-assistita (RPD) in un centro ad alto volume. Sebbene molti centri stiano adottando la RPD come alternativa alla pancreatoduodenectomia open (OPD), le persistenti preoccupazioni riguardo ai maggiori costi della procedura robotica non sono state adeguatamente affrontate da studi di grandi dimensioni. È stata condotta un'analisi post-hoc dei costi in pazienti consecutivi sottoposti a RPD o OPD in un singolo centro ad alto volume (gennaio 2015 – maggio 2024). Per minimizzare il bias di selezione, i criteri di eleggibilità utilizzati per la RPD (assenza di contatto vascolare, assenza di pancreatite cronica o necrotizzante e BMI <35 kg/m²) sono stati applicati anche ai pazienti sottoposti a OPD. Gli esiti principali erano i costi ospedalieri totali e la durata complessiva della degenza. Analisi di sensibilità hanno escluso la prima metà dell'esperienza RPD.

Complessivamente, sono stati inclusi 588 pazienti (214 RPD, 374 OPD). La degenza ospedaliera era più breve dopo RPD (10 [6–17] vs 12 [8–21] giorni; P=0,001). I costi ospedalieri medi totali erano superiori per RPD, con un incremento di €4.804 rispetto a OPD (€27.307 vs €22.503; P=0,010). I risultati miglioravano nella seconda metà dell'esperienza RPD (n=107), con riduzione della degenza (da 12 [7–23] a 9 [6–15] giorni; P<0,001), della fistola pancreatica (48,6% vs 31,8%; P=0,012), del ritardato svuotamento gastrico (33,6% vs 15,0%; P=0,001) e del tempo operatorio (da 373 [341–411] a 310 [272–352] minuti; P<0,001). Parallelamente, i costi per singola procedura RPD diminuivano di €11.058 (da €32.836 a €21.778; P=0,001). I costi della OPD nella seconda metà dell'esperienza rimanevano stabili (€24.025 vs €21.013; P=0,210). Di conseguenza, nella fase più avanzata dell'esperienza chirurgica, i costi complessivi di RPD e OPD risultavano comparabili (€21.778 vs €21.013; P=0,644). In conclusione, l'introduzione della RPD è inizialmente associata a costi significativamente maggiori rispetto alla OPD. Tuttavia, con l'aumentare dell'esperienza, sia gli esiti clinici sia l'efficienza economica della RPD migliorano sensibilmente, con una riduzione dei costi di circa un terzo, fino a raggiungere valori simili alla OPD. Studi randomizzati su larga scala saranno necessari per confermare questi risultati. Lo studio è pubblicato sulla rivista *Annals of Surgery*: Menso JE, Francken MFG, de Graaf N, Bonomi AM, Guastella R, Balaban D, Ali M, Bonjer J, van Dieren S, Dijkgraaf MGW, van Hilst J, Pilz da Cunha G, Erdmann J, Kazemier G, Swijnenburg RJ, Zonderhuis BM, Daams F, Festen S, Busch OR, Besselink MG; for HPB-Amsterdam. Cost-analysis of Implementing Robot-assisted Versus Open Pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2026 Aug 1;284(2):353-362. doi: 10.1097/SLA.0000000000006665.

Titolo della ricerca: Health related Quality of Life nei pazienti operati per NET pancreatico. Studio Osservazionale. Studio concluso con pubblicazione Ottobre 2025. Dopo lo studio pubblicato nel 2023 (Milanetto A.C. et al. *Younger Age and Parenchyma-Sparing Surgery.* *J Clin Med* 12:6529, 2023 doi:10.3390/jcm12206529) con la valutazione della QoL usando questionari EORTC su 104 pazienti operati di NET pancreatico, nel maggio nello stesso anno l'EORTC emanava 2 nuovi questionari specifici per i NET pancreatici (da validare), il P-NET -15 e il P-NET 19, ideati per specificamente per Insulinomi e uno per Tumori non funzionanti e gastrinomi,

rispettivamente. Quindi da Gennaio 2024 abbiamo arruolato 100 pazienti operati di NET pancreatico ai quali abbiamo somministrato il questionario QLQ30 e quello nuovo specifico per patologia (P.-NET 15 o P-NET 19) Abbiamo completato a Settembre 2024 l'arruolamento dei pazienti e a Dicembre 2024 l'analisi statistica. I primi risultati inviati per il Congresso ENETS a Marzo 2025

-Milanetto A. C., Armellin C., Veronese E., Lorenzoni G, Pasquali C: Long-Term Quality of life after Pancreatic Surgery for Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: outcomes of 100 patients evaluated with new EORTC questionnaires. 22nd Annual ENETS Conference, 5-7 March,2025, Krakow. J Neuroendocrinology 37: (Suppl 1) 284, 2025 doi: 10.1111/jne.70018

e in forma definitiva comunicati a Maggio 2025 al Congress ESES (Ismir).

-Milanetto A.C., Armellin C., Veronese E., Lorenzoni G., Pasquali C: Quality of life after Pancreatic Surgery for Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: Long-term outcomes of 100 patients evaluated with new EORTC questionnaires. 11th Conference of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) in Izmir, 22-24 May, 2025. Br J Surgery, 112, (Suppl 8), 2025. znaf096.035, <https://doi.org/10.1093/bjs/znaf096.035>

In sintesi una buona QoL globale è stata rilevata con questi questionari nei NET a distanza dall'intervento con lungo F.U. L'età avanzata le resezioni pancreatiche standard, il diabete, e la diagnosi di gastrinoma o Non funzionante sono significativamente correlati a un peggiore QoL nei suoi determinanti di funzioni fisiche e sociali.

Pubblicato poi definitivamente in Ottobre 2025 su Cancers

-Milanetto A.C., Armellin C., Gasparini D., Lorenzoni G, Pasquali C: Quality of life after Pancreatic Surgery for Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: Observational Study of Long-Term Outcomes. Cancers 17:3205, 2025. Doi:10.3390/cancers17193205

Titolo della ricerca: Tumori rari e NET pancreatici

Abbiamo fatto uno studio retrospettivo del trattamento chirurgico e i risultati a distanza nei NET pancreatici "Sporadici" sopra i 75 anni; Arruolati 49/431 pazienti con NET sporadico degli ultimi 45 anni che costituiscono l' 11%. Solo 7 erano funzionanti , e pur con età media > 79 anni 21 sono stati operati con bassa morbidità (14%). Dopo 10 anni dall'intervento il 43% sono vivi .

Comunicazioni portate all' ENETS (Cracovia 2026) e EPC (2026)

Milanetto A.C., De Carlo E., Fassan M., Pasquali C.: Sporadic pancreatic neuroendocrine neoplasms in patients with age 75 years – Surgery or surveillance? 23rd Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease, Krakow, March 4-6th,2026. J Neuroendocrinology 38: (Suppl 1) Abs. G12 p.139, 2026. doi:10.1111/jne.70163

Abbiamo presentato all'ENETS (Cracovia 2026) un lavoro retrospettivo sulle metastasi pancreatiche in soggetti con carcinoide del piccolo intestino: 7 casi/ 83 pazienti con S.I. NET (8%)

Milanetto A.C., De Carlo E., Fassan M., Pasquali C.: Pancreatic neoplastic involvement in small intestinal neuroendocrine neoplasms. 23rd Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease, Krakow, March 4-6th,2026. J Neuroendocrinology 38: (Suppl 1) Abs. G11 p.139, 2026. doi:10.1111/jne.70163

Abbiamo partecipato a un lavoro retrospettivo collaborativo multicentrico dell'ENETS sulle caratteristiche dei NET pancreatici sporadici nei giovani (159 pazienti arruolati in 20 centri tra i 18 e 40 anni), pubblicato sul Eur J Endocrinology

Malczewska-Herman A et al.: Clinical presentation and outcomes of sporadic neuroendocrine neoplasms in young adults. Eur J Endocrinol. 2026 Jul 1;195(1):111-122. doi: 10.1093/ejendo/lvag100.

Abbiamo presentato all'ESES 2026 e all'EPC 2026 un lavoro retrospettivo sui NET duodenali (51 di cui 23 con ZES) e il loro trattamento chirurgico che oltre che un escissione locale in duodenotomia (27 casi) ha richiesto una DCP in 14 casi una pancreasectomia totale in 1 e due ampullectomie. Il 37% aveva metastasi linfonodali. OS a 10 anni era del 78.4%.

Milanetto A.C., De Carlo E., Fassan M., David A., Pasquali C.: Surgical treatment of duodenal Neuroendocrine neoplasms. Long-term results. 11th Biennial Congress of the EUROPEAN SOCIETY OF ENDOCRINE SURGEONS, Geneva, May 20-23,2026 Abstract Book. Abs P230 p 146, 2026

Sempre nel campo delle neoplasie NET duodenali/ampollari abbiamo collaborato in uno studio anatomo-patologico sulle caratteristiche di questi tumori, arrivato a pubblicazione:

Vanoli A. et al: Clinicopathological Correlates of Hormone Expression-Based Subtypes of Non-Functioning Duodenal/Ampullary Neuroendocrine Tumors: A Multicenter Study of 151 Cases.

Endocr Pathol. 2025 May 10;36(1):18. doi: 10.1007/s12022-025-09861-4.

Sono stati intrapresi studi retrospettivi sui gastrinomi e sulle enucleazioni pancreatiche nei NET pancreatici che sono state presentate a congressi internazionali (ENETS 2025 Krakow ed ESES 2025 e SIC 2025 Bari) come comunicazione

Milanetto A.C., Veronese E., De Carlo E., Pasquali C.: Gastrinomas: surgical management and long-term results. 11th Conference of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) in Izmir, 22-24 May, 2025. Br J Surgery, 112, (Suppl 8), 2025. , znaf096.021, <https://doi.org/10.1093/bjs/znaf096.021> ed è attualmente in valutazione alla rivista UPIS.

Il lavoro sulle enucleazioni pancreatiche di NET (già presentato come comunicazione all'ESES 2025) è stato pubblicato su Endocrine Oncology

Milanetto A.C., De Carlo E., Gasparini D., Fassan M., Pasquali C.: Enucleation for pancreatic neuroendocrine tumors: short- and long-term outcomes in a forty-year single-center experience. Endocrine Oncology 5(1):e250035, 2025. Doi:10.1530/EO-25-0035

Titolo della ricerca: Tumori familiari del pancreas

Dal Febbraio 2022 abbiamo aperto come ambulatorio specialistico un ambulatorio settimanale (Dr.ssa Milanetto) riservato ai tumori digestivi rari e familiari, nel quale abbiamo iniziato il progetto patrocinato dall'AISP e collegato al registro Nazionale IRFARCP per il cancro pancreatico familiare. Abbiamo quindi retrospettivamente e ora prospettivamente iniziato a identificare i soggetti con familiarità di cancro del pancreas; a una prima intervista segue la iscrizione al registro Nazionale e un eventuale counseling genetico. Dopo una prima pubblicazione nel 2024:

-Paiella S., et al: Outcomes of a 3-year prospective surveillance in individuals at high-risk for pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 119(4):739-747, 2024
doi:10.14309/ajg.0000000000002546

Dal Giugno 2024 è stato reso disponibile gratuitamente uno screening multigenico. In ambito nazionale siamo al 4/5 posto per arruolamenti (oltre 50 individui con familiarità inseriti) e anche per soggetti scrinati dal punto di vista genetico (36 da Giugno a Ottobre 2024) con un kit che valuta oltre 40 siti genici associati a cancro, di cui ora i risultati sono stati pubblicati:

Paiella S., Secchettin E., Archibugi L., De Luca R., Bonifacio C., Laghi L., Lionetto G., Milanetto A.C., Sereni G., Coluccio C., Lauri G., Dal Buono A., Patruno M., Gabriel G., Sassatelli R., Binda B., Bonvissuto D., Uliana V., Malleo G., Cavestro G.M., Terrin M., Martino S., PASQUALI C., De Pastena M., De Cobelli F., Poletti V., Venturini E., Puzzone M., Zerbi A., Arcidiacono P.G., Salvia R., Falconi M., Capurso G., Carrara S.: Discovering Hereditary Risk Through Surveillance: A Prospective Genetic Analysis of Individuals With Familial Pancreatic Cancer. United European Gastroenterology Journal 14:e70187 1-12, 2026 doi:10.1002/ueg2.70187

Prosegue inoltre lo studio collaborativo internazionale multicentrico coordinato dal Centro per il Cancro di Heidelberg, (progetto Pandora) uno studio di biologia molecolare sul cancro del pancreas e sui tumori neuroendocrini per valutare l'associazione di polimorfismi nella sequenza genica e la presenza del carcinoma pancreatico. I risultati, riguardanti il rischio poligenico e multifattoriale di predizione di cancro associato a particolari locus di suscettibilità comuni all'adenocarcinoma pancreatico sono stati riportati in letteratura. Nel 2025 sono stati prodotti:

-Gentiluomo M., et al.: Preliminary results from a Genome-Wide Association Study of pancreatic neuroendocrine neoplasms identify novel susceptibility loci. 57th E.P.C. Meeting, July 3-5th, 2025 Dusseldorf (D). Pancreatology 25: (7) 1226-7, 2025.

-Galvez-Montosa F. et al: Polymorphisms within autophagy-related genes as susceptibility biomarkers for pancreatic cancer: A meta-analysis of three large European

cohorts and functional characterization. *Int J Cancer*. 156(2):339-352, 2025 doi: 10.1002/ijc.35196.

Titolo della ricerca: Ricerca di biomarcatori per la diagnosi di malignità delle lesioni cistiche del pancreas (AOP0718)

È proseguito lo studio sulle lesioni cistiche del pancreas, intrapreso nel corso del 2021-2022. Le cisti del pancreas costituiscono un ampio spettro di patologie, comprendente lesioni benigne e maligne. All'avanzamento tecnologico delle metodiche di imaging è conseguito un significativo aumento del numero di diagnosi di lesioni cistiche pancreatiche, che sono spesso identificate incidentalmente in pazienti asintomatici. La prevalenza di lesioni cistiche pancreatiche incidentali nella popolazione adulta è elevata, variando dal 2,6 al 19,6%. Studi autoptici segnalano un aumento della loro prevalenza con l'età: 8% nei soggetti di età inferiore a 70 anni e 18%, 30% e 35% nelle fasce di età di 70-79, 80-89 e > 90 anni. Fino al decennio scorso, le lesioni cistiche pancreatiche erano prevalentemente definite come "pseudocisti" o "lesioni cistiche in pancreatite cronica". Le attuali conoscenze consentono di distinguere due principali categorie di cisti neoplastiche del pancreas: i tumori cistici sierosi e quelli mucinosi. Nella grande maggioranza dei casi, i tumori cistici sierosi sono benigni mentre i tumori mucinosi possono evolvere in forme maligne (cisto-adenocarcinomi, carcinomi intraduttali papillari-mucinosi: IPMN) e pertanto richiedono la resezione chirurgica o un programma di follow-up (RMN o ecoendoscopia). Le basi molecolari della trasformazione maligna delle lesioni cistiche mucinose sono tuttora solo parzialmente note e non si conoscono marcatori biomolecolari in grado di caratterizzare le cisti pancreatiche in senso diagnostico e prognostico. L'identificazione di nuovi marcatori diagnostici/prognostici consentirebbe un approccio diagnostico-terapeutico personalizzato (paziente-specifico), potenzialmente utile nella pratica clinica.

Da Gennaio 2026 ad oggi sono stati arruolati complessivamente 16 pazienti con indicazione all'esame ecoendoscopico per il riscontro all'imaging di lesioni cistiche del pancreas, per un totale di 78 pazienti reclutati dall'inizio dello studio. Il siero dei pazienti ed il liquido cistico residuo ottenuto mediante aspirazione della lesione cistica a scopo diagnostico (esame dell'aspirato per striscio e/o cito-incluso) sono stati utilizzati per intraprendere la ricerca di nuovi biomarcatori.

Oltre alla concentrazione dei marcatori tumorali tradizionalmente utilizzati nella pratica clinica (CEA e CA19-9), nel liquido cistico e nel siero dei pazienti arruolati è stata misurata anche la concentrazione di alcune citochine (IL-6, IL-8, IL-1, TNF, TGFb) mediante la piattaforma automatizzata ELLA (Biotechne, Minneapolis, USA), che consente l'analisi multiplex di fino a 8 analiti in meno di 90 minuti, utilizzando soltanto 25 µl di campione. Nel liquido cistico, il CEA si conferma il marcatore con la migliore capacità discriminativa tra soggetti ad alto rischio e basso rischio, con un'AUC pari a 0,903 ed un cut-off ottimale di 47,3 µg/L, significativamente inferiore rispetto a quello proposto dalle linee guida (192 µg/L). Non è emersa alcuna correlazione tra CEA sierico e CEA nel liquido cistico. Il CA19-9 sierico è risultato significativamente più elevato nei pazienti ad alto rischio ($p < 0.014$; AUC: 0,714), con un cut-off ottimale di 26 kU/L e una specificità del 100%, mentre il CA 19-9 nel liquido cistico non ha mostrato differenze significative tra i gruppi. È attualmente in corso anche la validazione analitica della determinazione del CEA e dell'amilasi pancreatica nel liquido cistico. Sebbene questi analiti siano comunemente richiesti e utilizzati nella pratica clinica, i metodi attualmente disponibili non risultano infatti validati per questa specifica matrice biologica.

Tra le citochine analizzate, l'IL-8 nel liquido cistico è risultata l'unica in grado di discriminare significativamente i soggetti ad alto rischio da quelli a basso rischio, con un cut-off ottimale di 28 ng/L ($p < 0.020$; AUC: 0,785) ed una sensibilità dell'86,7%. Il noto ruolo angiogenico e pro-infiammatorio dell'IL-8 potrebbe supportare il suo coinvolgimento nella progressione neoplastica di queste cisti.

In aggiunta, sono state valutate altre mucine, in particolare MUC2 e MUC5AC, proposte come possibili marcatori complementari nelle neoplasie cistiche pancreatiche. Nel nostro studio preliminare, le mucine nel liquido cistico hanno mostrato un'elevata variabilità e assenza di correlazione con il grado istologico (AUC < 0,5), con frequente discordanza rispetto al CEA (45% per MUC5AC e 66% per MUC2). Al contrario, le mucine sieriche hanno evidenziato una migliore capacità discriminativa: MUC5AC ha mostrato un'AUC pari a 0,778 (sensibilità 78%; specificità 82%), mentre MUC2 ha raggiunto un'AUC di 0,783 (sensibilità 100%; specificità 50%), superando le performance del CA19 9 sierico. Questi risultati suggeriscono che le mucine, pur non

essendo informative nel liquido cistico, potrebbero rappresentare biomarcatori complementari utili nel contesto sierico, cogliendo aspetti biologici non rilevati dai marcatori convenzionali.

Parallelamente, nell'ottica di individuare un indicatore complessivo del contenuto pan-mucinico della cisti è stato esplorato l'utilizzo della spettroscopia infrarossa (IR) su campioni di liquido cistico essiccato, quale metodica rapida, priva di reagenti/consumabili (in linea con i principi di sostenibilità di laboratorio) e potenzialmente in grado di fornire un'impronta biochimica globale del campione, più robusta e standardizzabile rispetto alla valutazione macroscopica della viscosità (string sign). Su 18 campioni con MUC5AC disponibile, un'area spettrale attribuibile a stiramenti O-H/N-H (3280-3576 cm⁻¹) ha discriminato i campioni con MUC5AC superiori o inferiori alla mediana con un'AUC pari a 0,89 (rho di Spearman 0,63; p FDR 0,035), indipendentemente dal contenuto proteico totale (rho parziale 0,62). Lo stesso pattern non è stato riscontrato per la MUC2, coerentemente con la sua espressione più ristretta al sottotipo intestinale delle IPMN rispetto a MUC5AC. È stata inoltre osservata una concordante riduzione dell'area lipidica IR nei campioni ad alto contenuto di MUC5AC, in linea con quanto già riportato dal nostro gruppo relativamente alla riduzione di colesterolo LDL e acilcarnitine a catena medio-lunga nel liquido cistico delle IPMN considerate ad alto rischio di evoluzione maligna.

Infine, è stato avviato lo studio della componente cellulare del liquido, con l'obiettivo di rilevare eventuali cellule tumorali presenti nel campione, superando i limiti di sensibilità della citologia convenzionale. A tale scopo è in corso di valutazione l'utilizzo della piattaforma analitica DropH (Lighthouse Biotech), un sistema di biopsia liquida metabolica sviluppato per identificare, isolare ed estrarre cellule tumorali circolanti (CTC) vive e metabolicamente attive a partire da un campione biologico. Il sistema sfrutta l'effetto Warburg, monitorando l'acidificazione prodotta dal metabolismo delle cellule tumorali per distinguerle dalle cellule sane, e richiede pertanto che le cellule analizzate siano vitali e metabolicamente attive al momento dell'analisi. La principale sfida nell'applicazione di questa metodica al liquido cistico è rappresentata dalla natura viscosa del campione, quindi alla necessità di ridurre l'interferenza analitica dovuta alla presenza di muco. Per questo motivo, sono in corso prove sia su liquidi cistici che su linee cellulari per individuare il protocollo ottimale di fluidificazione, al fine di garantire la completa solubilizzazione del campione in tempi brevi, preservando al contempo la vitalità e l'attività metabolica cellulare. Gli esperimenti finora condotti indicano che l'impiego di N-acetilcisteina, aggiunta al campione in rapporto 1:1 (v/v) a una concentrazione finale di 10mM, consente di ottenere una buona fluidificazione del campione in 15-30 minuti a temperatura ambiente. I test di stimolazione in vitro hanno dimostrato che tale concentrazione non è associata a una riduzione della vitalità cellulare dopo 24 e 48 ore di incubazione mentre una lieve riduzione si osserva dopo 72 ore; al contrario, l'impiego della concentrazione di 20 mM, suggerita per campioni particolarmente viscosi, determina una riduzione della vitalità cellulare già alle 24 post-incubazione, suggerendo un possibile effetto tossico a questa concentrazione.

Un ulteriore filone di ricerca è stato dedicato allo studio del coinvolgimento del sistema nervoso nella progressione delle lesioni cistiche pancreatiche, mediante la determinazione nel liquido cistico dei biomarcatori neuronali Neurofilament Light Chain (NFL) e proteina Tau totale (tTau) e lo sviluppo di modelli sperimentali in vitro. Entrambi i biomarcatori sono risultati dosabili nel liquido cistico; pur in assenza di differenze statisticamente significative tra pazienti ad alto e basso rischio, i casi con conferma istologica di displasia di alto grado e adenocarcinoma duttale pancreatico hanno mostrato elevate concentrazioni di NFL. Inoltre, nei pazienti ad alto rischio, i livelli di NFL e tTau sono risultati positivamente correlati con la percentuale di linfociti Natural Killer circolanti, suggerendo un possibile coinvolgimento delle interazioni neuro-immunitarie nella progressione della malattia.

Parallelamente, studi in vitro hanno dimostrato che i terreni condizionati derivati da linee cellulari di carcinoma pancreatico inducono un significativo incremento della proliferazione e della capacità migratoria delle cellule di Schwann, confermando l'esistenza di un dialogo funzionale tra cellule tumorali e sistema nervoso periferico. L'inibizione della via di segnalazione ERK1/2 non ha modificato tale effetto proliferativo, ma ha determinato una riduzione dose-dipendente della secrezione di IL-8 e, nella linea BxPC-3, anche di IL-6, indicando un ruolo di questa via nella regolazione del microambiente infiammatorio. La stimolazione diretta delle cellule di Schwann con IL-8 non ha invece influenzato la proliferazione cellulare, suggerendo che gli effetti osservati

siano mediati dall'azione combinata di diversi fattori secreti dalle cellule tumorali. Complessivamente, i dati ottenuti, integrando marcatori tumorali, citochine, mucine e profilo metabolico, confermano il contributo del rimodellamento immuno metabolico nella progressione delle lesioni cistiche pancreatiche e ampliano il ventaglio di approcci disponibili per la loro caratterizzazione. Il liquido cistico dei pazienti con IPMN si dimostra una matrice altamente informativa, capace di riflettere la firma molecolare del microambiente fisiopatologico in misura decisamente maggiore rispetto al siero per alcuni marcatori (CEA, IL-8, spettro IR), mentre le mucine sieriche emergono come potenziali marcatori aggiuntivi da validare in coorti più ampie. Risulta quindi fondamentale proseguire l'arruolamento per aumentare la numerosità del campione, completare la validazione analitica e definire cut-off specifici per siero e liquido cistico, oltre a identificare biomarcatori in grado di distinguere con precisione i soggetti ad alto rischio da quelli a basso rischio. L'obiettivo è completare queste analisi in tutti i pazienti, al fine di definire un profilo molecolare di rischio di malignità per le lesioni cistiche, anche mediante l'integrazione multivariata dei diversi livelli di informazione raccolti (biochimico, immunologico, metabolico-spettroscopico e cellulare).

Questi risultati saranno presentati in occasione di:

-50° Congresso Nazionale AISP (10-11 Settembre 2026; Bergamo), con due abstract:

1) Mucins as complementary biomarkers to CEA and CA19-9 in pancreatic cystic neoplasms. Evelyn Nordi, Stefania Moz, Paola Galozzi, Alessandro Borsato, Giovanni Marchegiani, Ada Aita, Martina Montagnana; 2) Infrared spectral correlates of cyst fluid mucin content in pancreatic cystic neoplasms. Evelyn Nordi, Paola Galozzi, Stefania Moz, Alessandro Borsato, Giovanni Marchegiani, Ada Aita, Martina Montagnana.

-VIII Convegno DIMED: From Innovation to Impact: Integrating Clinical, Translational and Basic Research (15 Dicembre 2026, Padova)

Questi risultati sono stati accettati per la pubblicazione su Biochimica Clinica:

Biomarcatori del fluido cistico per la stratificazione del rischio di trasformazione maligna nelle lesioni cistiche pancreatiche. Evelyn Nordi, Ada Aita, Nicole Contran, Stefania Moz, Paola Galozzi, Virgilio Carnielli, Paola Cogo, Manuela Simonato, Alessandra Falda, Paola Fogar, Giovanni Marchegiani, Matteo Ghisa, Alessandro Borsato, Samuele Grandi, Umberto Cillo, Martina Montagnana.

Accantonamento

Niente da Accantonare

Restituzione Spontanea

Niente da Restituire

Allegati

File allegato	Lista-giustificativi-di-spesa-Wirsung-2026.pdf
---------------	--

Dichiarazioni

Il rappresentante legale, con la sottoscrizione del presente rendiconto:

Dichiara che le spese inserite non siano già state imputate ad altri contributi pubblici o privati (c.d. divieto di doppio finanziamento a valere sulla stessa spesa), se non per la parte residua.

Attesta l'autenticità delle informazioni contenute nel presente documento e la loro integrale rispondenza con quanto riportato nelle scritture contabili dell'organizzazione, consapevole che, ai sensi degli articoli 47 e 76 del d.P.R. n. 445/2000, chiunque rilasci dichiarazioni mendaci, formi atti falsi ovvero ne faccia uso è punito ai sensi del codice penale e dalle leggi speciali in materia.

Dichiara di aver letto e compreso l'informativa sulla privacy

Totale

Totale	€20.856,96
--------	------------

Dati Invio

Identificativo	RND752346571915678590		
Data Invio	28-07-2026	Stato	Inviato