



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche – Di.M.I.

*Dottorato di ricerca
in
emato-oncologia e medicina interna clinico-traslazionale
XXXIII ciclo*

Curriculum malattie dell'apparato digerente e del fegato

Tesi di dottorato

**Studio di comparazione tra EUS-FNA ed EUS-FNB 22G nella
caratterizzazione delle lesioni solide pancreatiche**

*Dott. Alessandro Moscatelli
Coordinatore: Ch.mo Prof. Edoardo Giovanni Giannini*

Indice

1. Il nodulo solido pancreatico	4
1.1 Introduzione	5
1.2 Il nodulo solido pancreatico: diagnosi differenziale	7
1.3 Adenocarcinoma pancreatico duttale	9
1.4 Neoplasia pancreatico neuroendocrina	15
1.5 Tumore pseudopapillare	16
1.6 Carcinoma a cellule acinari	17
1.7 Tumore periampullare	18
1.8 Metastasi a localizzazione pancreatico	19
1.9 Pancreatite cronica	20
1.10 Pancreatite autoimmune	21
2. L'ecoendoscopia nella diagnosi delle lesioni solide pancreatiche	22
2.1 Introduzione	23
2.2 Ruolo dell'ecoendoscopia nella diagnosi e stadiazione delle lesioni solide pancreatiche	25
2.3 Prerequisiti per l'esecuzione di un esame ecoendoscopico adeguato	27
2.4 Ecoendoscopia diagnostica: accuratezza e limiti della metodica	29

2.5	Valutazione della resecabilità chirurgica di una lesione pancreatica	31
2.6	L'ecoendoscopia con fine needle aspiration (FNA) e fine needle biopsy (FNB) nella diagnosi delle lesioni solide pancreatiche	38
3.	Studio di comparazione tra EUS-FNA ed EUS-FNB nella caratterizzazione delle lesioni solide pancreatiche	48
1.	Introduzione	49
1.1	Metodi	51
1.2	Scopo	54
1.3	Analisi statistica	55
2.	Risultati	56
2.1	Dati demografici	56
2.2	Caratteristiche delle lesioni	57
2.3	Aspetti tecnici	61
2.4	Accuratezza diagnostica	62
3.	Discussione	63
4.	Conclusioni	67
	Bibliografia	68

1. IL NODULO SOLIDO PANCREATICO

1.1 Introduzione

Nel paziente in cui si sia identificata una lesione solida pancreatica, una corretta valutazione diagnostica risulta indispensabile.

Una caratterizzazione cito-istologica del nodulo rappresenta sempre più frequentemente un requisito fondamentale, sul quale impostare un successivo adeguato iter terapeutico.

L'ecoendoscopia con prelievo per esame citologico o istologico rappresenta ad oggi una metodica sempre più utilizzata per la caratterizzazione delle lesioni solide pancreatiche, permettendo di affiancare all'atto diagnostico proprio della metodica anche una valutazione dinamica, che consente una precisa stadiazione loco-regionale, parametro fondamentale nella valutazione delle opzioni terapeutiche in tali pazienti.

La diagnosi differenziale di un nodulo solido pancreatico riconosce sostanzialmente due principali e differenti eziologie, quella neoplastica e quella infiammatoria, con conseguenti differenze di trattamento e prognosi per ogni specifica forma. Appare pertanto ovvio come una loro caratterizzazione sia di fatto imprescindibile, caratterizzazione che non sempre è attuabile con le sole metodiche di imaging tradizionale. L'ecoendoscopia, con o senza prelievo per lo studio anatomopatologico, va a colmare il gap diagnostico di tali metodiche radiologiche, fornendo inoltre con indicazioni indispensabili per un corretto trattamento, essendo in grado di valutare con accuratezza una eventuale invasione vascolare o l'eventuale presenza di linfadenomegalie o metastasi locoregionali.

Per quanto concerne i noduli di natura neoplastica, l'adenocarcinoma pancreatico duttale costituisce la forma più comune di tumore solido pancreatico, rappresentando sino all'80% delle diagnosi nei pazienti con nodulo pancreatico e sintomatologia associata. I sintomi più frequentemente

presenti al momento della diagnosi sono il calo ponderale, l'ittero, il dolore lombare o una diagnosi di diabete di nuova insorgenza.

1.2 Il nodulo solido pancreatico: diagnosi differenziale

Una diagnosi di malignità di un nodulo pancreatico è significativamente più frequente nel gruppo di pazienti con nodulo pancreatico e presenza di sintomatologia associata, rispetto ai pazienti con riscontro occasionale di nodulo pancreatico in assenza di una sintomatologia correlata. Una lesione pancreatico, se associata a sintomi quali ittero, perdita di peso o dolore lombare, suggerisce una diagnosi di malignità con un riscontro di carcinoma pancreatico duttale in circa l'80% di tali pazienti¹. Nei pazienti asintomatici con riscontro occasionale di nodulo pancreatico la diagnosi più frequente è invece rappresentata dalla neoplasia pancreatico neuroendocrina (23-42%), seguita dall'adenocarcinoma duttale pancreatico (31-34%), dal tumore solido pseudopapillare (3-15%) e dalla pancreatite cronica focale (0-11%)². Di seguito è riportata la classificazione vigente per quanto riguarda i tumori epiteliali maligni e i tumori di tipo neuroendocrino di pertinenza pancreatico.

Tumori epiteliali

Duct adenocarcinoma

- *Colloid carcinoma*
- *Poorly cohesive carcinoma*
- *Signet ring cell carcinoma*
- *Medullary carcinoma*
- *Adenosquamous carcinoma*
- *Epidermoid carcinoma*
- *Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype*
- *Carcinoma, undifferentiated*
- *Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells*

Acinar cell carcinoma

- *Acinar cell cystadenocarcinoma*
- *Mixed acinar-neuroendocrine carcinoma*
- *Mixed acinar-endocrine-ductal carcinoma*
- *Mixed acinar-ductal carcinoma*

Pancreatoblastoma

Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas

- *Solid pseudopapillary neoplasm with high grade dysplasia*

Neoplasie pancreatiche neuroendocrine

Pancreatic neuroendocrine microadenoma

Neuroendocrine tumor

- *Neuroendocrine tumor, grade 1*
- *Neuroendocrine tumor, grade 2*
- *Neuroendocrine tumor, grade 3*

Pancreatic neuroendocrine tumor, nonfunctioning

- *Oncocytic pancreatic neuroendocrine tumor, nonfunctioning*
- *Pleomorphic pancreatic neuroendocrine tumor, nonfunctioning*
- *Clear cell pancreatic neuroendocrine tumor, nonfunctioning*
- *Cystic pancreatic neuroendocrine tumor, nonfunctioning*

Functioning pancreatic neuroendocrine tumors

- *Insulinoma*
- *Gastrinoma*
- *VIPoma*
- *Glucagonoma*
- *Somatostatinoma*
- *ACTH producing tumor*
- *Enterochromaffin cell carcinoid*
- *Serotonin producing tumor*
- *Neuroendocrine carcinoma*
 - Large cell neuroendocrine carcinoma
 - Small cell neuroendocrine carcinoma
- *Mixed neuroendocrine – non neuroendocrine neoplasm (MiNEN)*
 - Mixed acinar-endocrine carcinoma
 - Mixed acinar-neuroendocrine carcinoma
 - Mixed acinar-endocrine-ductal carcinoma

1.3 Adenocarcinoma pancreatico duttale

L'adenocarcinoma pancreatico duttale rappresenta la forma più comune di tumore solido del pancreas, rappresentando circa l'80% delle diagnosi in pazienti con nodulo pancreatico e sintomi associati. Spesso la diagnosi viene posta in fase avanzata di malattia, con minimi prodromi o con la presenza di una sintomatologia aspecifica che può portare a procrastinare il momento della diagnosi. La sopravvivenza media stimata a 5 anni varia in diverse casistiche dal 2% al 9%, inserendo l'adenocarcinoma pancreatico tra i tumori con sopravvivenza più bassa^{3,4,5}.

Nel corso degli anni si sta assistendo ad un progressivo incremento dell'incidenza di tale neoplasia nei Paesi industrializzati, in relazione ad un incremento di fattori di rischio quali l'obesità ed il consumo di alcol^{6,7}.

L'adenocarcinoma del pancreas rappresenta una delle neoplasie maligne a maggior aggressività, già alla diagnosi solo due pazienti su dieci sono eleggibili ad un intervento chirurgico con intento curativo; i restanti otto, a causa dell'estensione neoplastica locale ed a distanza, vengono sottoposti a trattamenti palliativi con speranze di vita spesso inferiori ai 6 mesi. Nonostante la potenziale resecabilità iniziale, anche il gruppo di pazienti trattati con intento curativo, presenta una scarsa sopravvivenza, dovuta sia alla pressoché costante recidiva di malattia, sia alla elevata morbilità post-operatoria di questo tipo di interventi, in particolare per le localizzazioni alla regione della testa pancreatico, in cui si rende necessario un intervento di duodenocefalopancreasectomia, intervento ampiamente demolitivo viziato da elevata morbilità⁸.

A livello globale rappresenta il dodicesimo tumore più frequente, posizionandosi al settimo posto tra le cause di decesso tumore-correlate (fig. 1). Globocan ha calcolato a livello globale un numero di diagnosi di

adenocarcinoma pancreatico nel 2020 di oltre 490000 casi, con oltre 450000 decessi tumore-correlati (fig. 2). I tassi di incidenza a livello globale variano molto tra paesi industrializzati e Paesi in via di sviluppo con una incidenza massima nei Paesi Europei e Nord America, mentre la più bassa incidenza è rilevata in Africa e Cina del Sud (fig. 3)⁹.

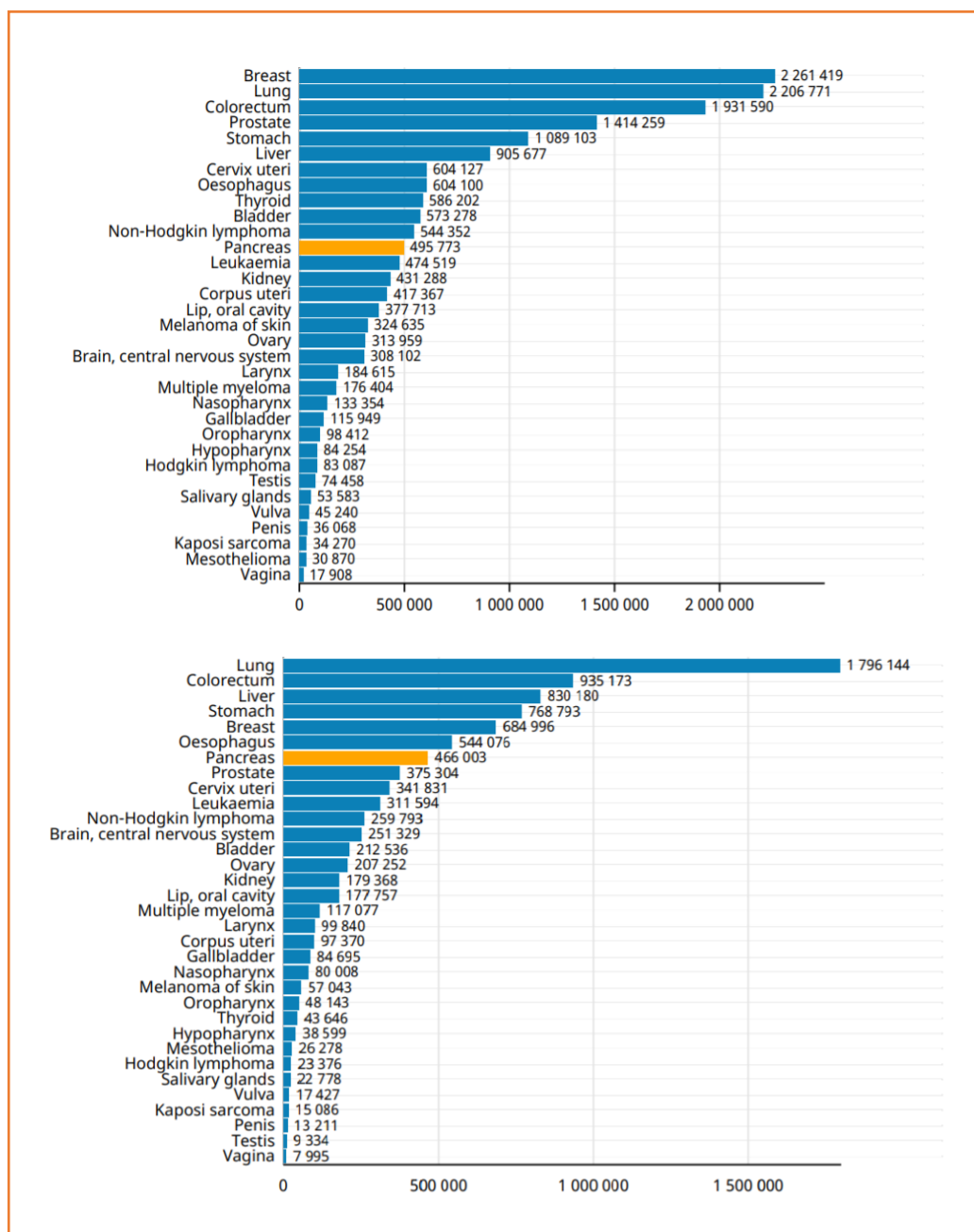


Figura 1: frequenza e mortalità a livello globale, entrambi i sessi, popolazione > 18 anni



Figura 2: andamento temporale dell'incidenza dell'adenocarcinoma pancreatico, 2020-2040

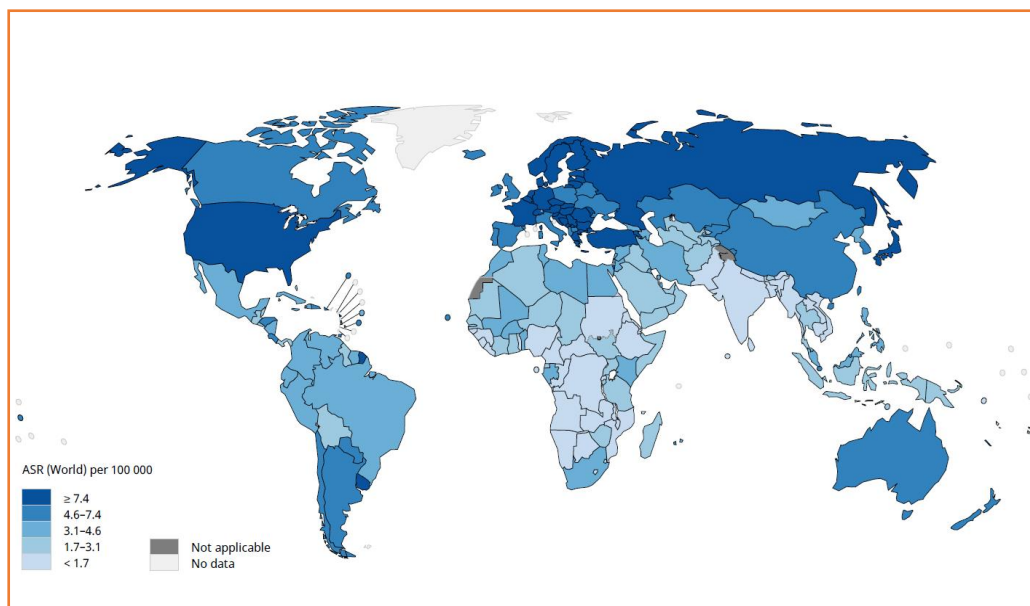


Figura 3: incidenza del carcinoma pancreatico a livello globale

Uno studio di Saad et Al¹⁰ basato sui dati del programma statunitense SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Result Program) ha riscontrato un aumento del tasso di incidenza standardizzata per età, dal 1973 al 2014, dell'1.03% annuo. Su tali dati si è stimato che nel 2030 il tumore pancreatico rappresenterà la 2^a causa di morte tumore-correlata negli USA. Nei prossimi decenni è previsto un significativo incremento dell'incidenza di tale neoplasia, con un numero di diagnosi totali nel 2040 che supererà gli 850.000 casi (fig. 2). Anche in Italia l'andamento temporale dell'incidenza

di tale neoplasia risulta in significativo incremento negli ultimi anni, con un netto gradiente di incidenza Nord-Sud nell'ambito delle regioni italiane¹¹.

Numerosi sono i fattori di rischio ad oggi identificati per l'adenocarcinoma pancreatico. Questi vengono generalmente distinti in fattori non modificabili e fattori modificabili. Tra i primi si riconoscono l'età, il sesso, la razza, il gruppo sanguigno, la suscettibilità genetica e il diabete¹².

Tipicamente il tumore pancreatico interessa pazienti al di sopra dei 55 anni, manifestandosi prima di tale età solo nel 10% dei casi totali. La massima incidenza è compresa tra la settima e l'ottava decade di vita. L'incidenza globale è maggiore nel sesso maschile, sebbene ciò sia particolarmente evidente nei paesi industrializzati, ponendo l'accento su come fattori esterni siano implicati nell'eziopatogenesi della patologia¹³.

Negli Stati Uniti l'incidenza massima si registra in pazienti di etnia afro-americana, mentre risulta significativamente inferiore nei soggetti di origine asiatica. Tale differenza trova ragione sia in una maggiore esposizione ai noti fattori di rischio per neoplasia pancreatica, quali il consumo di alcol ed il fumo di sigaretta, sia in relazione ad una maggiore suscettibilità genetica presente in tale etnia¹⁴.

Diversi studi di coorte hanno dimostrato come i soggetti di gruppo sanguigno A o AB presentino un rischio significativamente aumentato rispetto a soggetti di gruppo 0. Il meccanismo proposto include una alterazione della specificità nella glicosiltransferasi ed una differenza nello stato infiammatorio presente nei diversi gruppi sanguigni¹⁵.

Il tumore pancreatico viene considerato familiare qualora due o più parenti di primo grado siano risultati affetti, tale condizione rappresenta circa il 10% dei tumori pancreatici. Le mutazioni più frequentemente riscontrate nei pazienti con forme familiari di tumore pancreatico sono a carico di

BRCA2, CDKN2A e PALB^{16,17}. Alcune sindromi ereditarie si associano ad una maggior incidenza di adenocarcinoma duttale pancreatico, quali la sindrome di Lynch e la sindrome di Peutz-Jeghers¹⁸.

Il diabete mellito rappresenta un fattore di rischio per neoplasia pancreaticata identificato in diverse metanalisi, sia per quanto concerne il diabete di tipo I, sia per il diabete di tipo II^{19,20,21}. E' sicuramente da considerare come il diabete possa essere il sintomo di esordio di una patologia neoplastica a carico della ghiandola pancreaticata, a tal proposito è stato proposto l'utilizzo dell'emoglobina glicata HbA1c quale potenziale marcatore per una diagnosi precoce di neoplasia pancreaticata²².

Tra i fattori di rischio modificabili, il fumo di sigaretta e l'alcol sono sicuramente considerati tra i più importanti, con una stretta associazione con il tumore pancreatico. Tale associazione risulta particolarmente evidente nei soggetti forti fumatori, con una lunga storia di fumo di sigaretta. Un consumo di alcol superiore ai 30 g/die coincide con un rischio significativamente aumentato, in particolare in quei soggetti in cui è predominante il consumo di superalcolici. E' da notare inoltre come un consumo elevato di alcol protratto nel tempo, sia esso stesso il principale fattore eziologico della pancreatite cronica, condizione che incrementa significativamente il rischio di neoplasia pancreaticata in tali soggetti rispetto alla popolazione sana. Nella pancreatite cronica una progressiva infiammazione porta ad una fibrosi con perdita di tessuto pancreatico. Circa il 5% di questi pazienti sviluppa una neoplasia pancreaticata nel corso della vita, con un rischio dalle dieci alle quindici volte maggiore rispetto alla popolazione generale^{23,24,25}.

Nei paesi industrializzati la prevalenza globale dell'obesità sta aumentando parallelamente all'incremento dei casi di tumore pancreatico (fig. 4). Diversi studi hanno dimostrato una correlazione tra BMI elevato e rischio

aumentato di neoplasia pancreaticata. E' stato stimato come ad ogni 5 punti di incremento del BMI corrisponda un aumento del rischio del 10%^{26,27,28}.

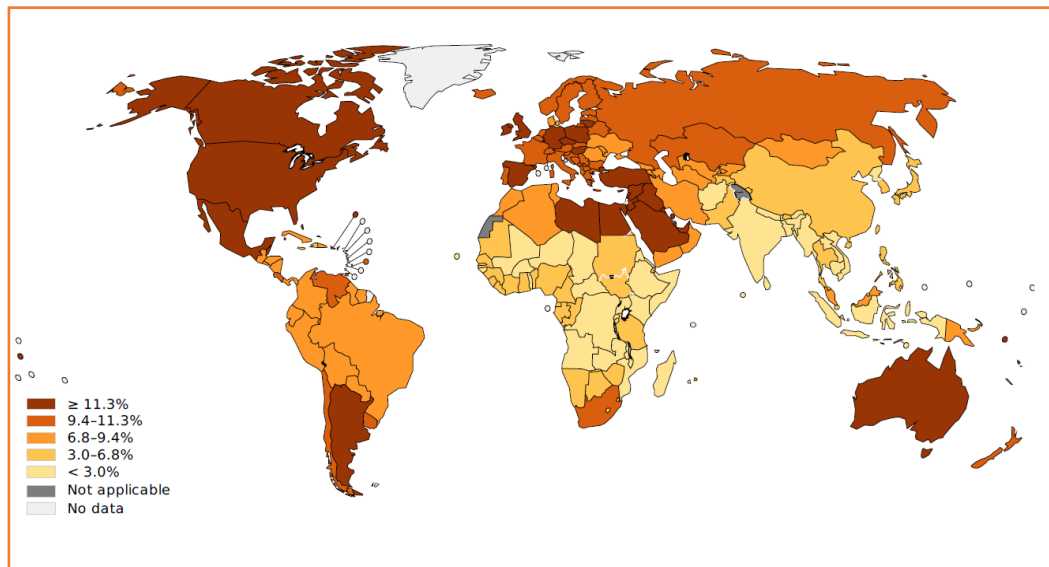


Figura 4: frazione di tutti i casi di tumori pancreatici attribuibili ad un eccesso di BMI

Analogamente al carcinoma del colon retto, un consumo elevato di carne rossa sembra essere associato ad un rischio aumentato di sviluppare una neoplasia pancreaticata, in relazione al potenziale danno del DNA conseguente alla formazione di carcinogeni²⁹.

E' sicuramente da sottolineare come attualmente non esistano test di screening volti ad identificare una diagnosi precoce di carcinoma pancreatico, risulta pertanto di primaria importanza una correzione dei fattori di rischio modificabili, attuando campagne di prevenzione primaria volte alla sensibilizzazione della popolazione circa i corretti stili di vita da perseguire, alla cessazione del fumo di sigaretta e del consumo incongruo di alcolici³⁰.

1.4 Neoplasia pancreatica neuroendocrina (panNEN)

La neoplasia pancreatica neuroendocrina (panNEN) rappresenta circa il 5% di tutti i tumori pancreatici e risulta spesso associata ad una aumentata secrezione di ormoni quali l'insulina, il glucagone, la gastrina, la somatostatina od il peptide intestinale vasoattivo. Nonostante ciò spesso i pazienti con neoplasia pancreatica neuroendocrina si presentano asintomatici o con sintomatologia aspecifica, non correlata alla secrezione aumentata di tali ormoni³¹.

Sebbene frequentemente il nodulo di panNEN si presenti ipervascolarizzato alle immagini di tomografia computerizzata o allo studio con risonanza magnetica, lo stesso può talora presentare un enhancement atipico rendendo difficoltosa una diagnosi differenziale con il nodulo di adenocarcinoma³².

Tra le forme di panNEN si riconosce il carcinoma neuroendocrino, forma aggressiva e caratterizzata da scarsa differenziazione, con frequente riscontro di aree di necrosi nel contesto. Tale forma può presentarsi all'imaging radiologico come un nodulo ipovascolarizzato, con difficoltà alla diagnosi differenziale rispetto all'adenocarcinoma duttale unicamente sulla base di parametri radiologici³³.

1.5 Tumore pseudopapillare

Il tumore pseudopapillare rappresenta una rara neoplasia pancreatica (circa il 2% di tutte le neoplasie esocrine del pancreas) che interessa in particolare soggetti giovani di sesso femminile. Frequentemente si tratta di lesioni di tipo benigno o a basso grado di malignità. Solitamente si presentano di dimensioni considerevoli, con aspetto capsulato e componente mista solidocistica ed emorragica³⁴.

Le forme di dimensioni più contenute, a predominante componente solida, possono mimare un quadro di adenocarcinoma duttale, mentre le forme a prevalente componente emorragica entrano in diagnosi differenziale con il tumore pancreatico neuroendocrino³⁵.

1.6 Carcinoma a cellule acinari

Il carcinoma a cellule acinari rappresenta un raro tumore pancreatico (1% dei tumori del pancreas esocrino) il quale viene definito come un carcinoma in grado di esibire una secrezione di enzimi pancreatici a livello delle cellule neoplastiche. Spesso presenta radiologicamente una area centrale ipodensa per la presenza di una componente cistica³⁶.

La frequente presenza di aree di necrosi e l'eventuale assenza della componente cistica centrale, possono rendere tuttavia non agevole una diagnosi differenziale con il carcinoma duttale sulla sola base dell'imaging radiologico³⁷.

1.7 Tumore periampullare

Le neoplasie della regione ampullare spesso entrano in diagnosi differenziale con le neoplasie pancreatiche. Esse includono le neoplasie della papilla, l'adenocarcinoma duodenale, i GIST e il colangiocarcinoma a localizzazione distale³⁸.

1.8 Metastasi a localizzazione pancreaticca

Le lesioni metastatiche localizzate al pancreas sono rare (2% delle lesioni pancreatiche) e possono presentarsi con caratteristiche cliniche e radiologiche variabili a seconda del sito primario di origine della neoplasia³⁹.

La neoplasia più frequentemente causa di metastasi pancreatiche è il carcinoma a cellule renali (60% del totale delle localizzazioni metastatiche pancreatiche). Altre neoplasie possibili causa di metastasi pancreatiche sono il tumore polmonare, il tumore della mammella, il sarcoma, il melanoma, il carcinoma del colon retto e meno frequentemente le neoplasie della tiroide e l'epatocarcinoma^{40,41}.

Spesso si tratta di riscontri sincroni alla diagnosi di neoplasia primitiva, facilitando dunque un loro inquadramento, sebbene talora sia possibile il riscontro di metastasi isolate con un primitivo occulto.

Anche patologie linfoproliferative possono riconoscere un interessamento pancreatico, in particolare il linfoma Non Hodgkin, sia con un interessamento per contiguità dai linfonodi limitrofi alla ghiandola pancreaticca, sia per un interessamento per via ematogena⁴².

1.9 Pancreatite cronica

La pancreatite cronica è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da un danno irreversibile della componente esocrina del pancreas con conseguente fibrosi d'organo.

L'incidenza a livello globale di tale condizione varia da 1 a 15 casi/100.000 abitanti/anno, con una variabilità analoga all'incidenza della neoplasia pancreaticca, trovando sovrapponibili fattori eziologici, quali il consumo di alcol e il fumo di sigaretta, ed essendo la pancreatite cronica essa stessa un fattore di rischio per lo sviluppo di adenocarcinoma pancreatico^{43,44}.

In un periodo di 20 anni di follow-up circa il 5% dei pazienti con pancreatite cronica svilupperanno un adenocarcinoma pancreatico, tali pazienti rappresentano pertanto una popolazione ad alto rischio di sviluppo di neoplasia maligna⁴⁵.

Le forme di pancreatite cronica possono sviluppare quadri di pancreatite pseudonodulare (groove pancreatitis), condizione che rientra nella diagnosi differenziale con il nodulo neoplastico e che sovente necessita di campionamento cito-istologico per una corretta caratterizzazione, al fine di evitare casi di resezione pancreaticca maggiore non necessari o di under-treatment di una lesione potenzialmente curabile⁴⁶.

1.10 Pancreatite autoimmune

La pancreatite autoimmune rappresenta una rara patologia pancreatica con una incidenza stimata di circa 0-5-1 caso/100.000 abitanti/anno. Rappresenta una forma distinta di pancreatite cronica che dal punto di vista istopatologico risulta caratterizzata da un infiltrato infiammatorio a localizzazione periduttale di tipo linfoplasmacellulare, dalla fibrosi periduttale e dalla atrofia acinare, con coinvolgimento vascolare. A ciò consegue, analogamente alle forme classiche di pancreatite cronica, una perdita di funzionalità dell'organo⁴⁷.

Se ne riconosce una forma sclerosante linfoplasmocitica caratterizzata da una infiltrazione di plasmacellule IgG4 positive (tipo I) ed una forma idiopatica non IgG4 correlata (tipo II).

La pancreatite autoimmune si associa frequentemente ad altre patologie di tipo autoimmunitario, più frequentemente del tratto gastrointestinale, ma anche sistemico.

La presentazione clinica e morfologica può essere quella di una pancreatite acuta o cronica, con aspetto radiologico di coinvolgimento diffuso del pancreas, o di una lesione isolata del pancreas, che pone problematiche di diagnosi differenziale con una neoplasia pancreatica^{48,49}.

Nelle forme focali l'iter diagnostico spesso prevede un campionamento della lesione, al fine di escludere una patologia di natura neoplastica⁵⁰.

2. L'ECOENDOSCOPIA NELLA DIAGNOSI DELLE LESIONI SOLIDE PANCREATICHE

2.1 Introduzione

L'introduzione di una sonda ecografica miniaturizzata nel tratto digestivo ha permesso di sfruttare un trasduttore ad alta frequenza, con un compromesso soddisfacente tra la possibilità di ottenere un'eccellente risoluzione dell'immagine e la scarsa penetrazione degli ultrasuoni che ne è la controparte.

L'ecoendoscopia è stata inizialmente introdotta a metà degli anni '70, ma solo dopo la metà degli anni '80 si è sviluppata a scopo diagnostico e di stadiazione in ambito oncologico, tanto da divenire al giorno d'oggi la metodica di scelta nella definizione della patologia neoplastica di parete del tratto digestivo.

L'ecoendoscopia si è inoltre affermata come metodica di riferimento nella definizione diagnostica dell'ostruzione delle vie biliari e nel bilancio delle patologie infiammatorie e neoplastiche del pancreas.

Inizialmente risultavano disponibili unicamente ecoendoscopi a scansione radiale, nei quali il piano di scansione ultrasonografico è perpendicolare all'asse maggiore dello strumento. Nell'ecoendoscopio radiale qualsiasi dispositivo introdotto nel canale operatore non risulta visualizzabile sul piano di scansione stesso.

L'introduzione della sonda ecoendoscopica lineare ha permesso di ovviare a tale limite. L'ecoendoscopio lineare presenta una sonda ecografica mini convex posizionata all'apice dello strumento, il cui piano di scansione è parallelo all'asse maggiore dello strumento stesso. Pertanto l'introduzione di un ago da biopsia nel canale operatore dello strumento viene a giacere sul piano di scansione degli ultrasuoni. L'ecoendoscopia lineare ha quindi permesso di associare all'elevata performance diagnostica della metodica,

la possibilità di eseguire agobiopsie per una caratterizzazione citologica o istologica delle lesioni.

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un ulteriore miglioramento tecnologico sul piano diagnostico, attraverso l'introduzione dell'elastografia e della possibilità di impiego del mezzo di contrasto e all'inarrestabile sviluppo dell'ecoendoscopia terapeutica, che attualmente abbatte costantemente nuove frontiere nell'ambito di una vera e propria "chirurgia endoscopica mini-invasiva".

2.2 Ruolo dell'ecoendoscopia nella diagnosi e stadiazione delle neoplasie pancreatiche

Il pancreas può essere sede di lesioni focali solide o cistiche, di carattere benigno o maligno. Tra le lesioni solide maligne l'adenocarcinoma esocrino rappresenta l'istotipo più frequente. L'espressione clinica piuttosto tardiva della malattia determina frequentemente un ritardo nella diagnosi con peggioramento della prognosi del paziente. A causa della sede anatomica profonda, retroperitoneale, unitamente al fatto che il pancreas è privo di una spessa capsula di rivestimento, la diffusione del carcinoma pancreatico è quasi inevitabile al momento in cui compaiono i primi sintomi, con frequente diffusione precoce ai linfonodi limitrofi¹. Da ciò ne consegue l'importanza di una corretta stadiazione della malattia, che trova nell'ecoendoscopia uno strumento indispensabile.^{2,3}

A quali domande può rispondere l'ecoendoscopia?

- definizione dell'estensione della neoplasia ad organi adiacenti al pancreas;
- definizione dell'invasione venosa (vena porta e vena mesenterica superiore per neoplasie cefalopancreatiche e vena splenica per neoplasie del corpo-coda);
- definizione dell'interessamento arterioso (arteria mesenterica superiore per neoplasie del processo uncinato, arteria celiaca per lesioni del corpo, arteria epatica per neoplasie istmo-cefaliche);
- identificazione di linfonodi loco-regionali eventuale sede di metastasi;

- identificazione di segni di carcinosi peritoneale;
- identificazione di metastasi epatiche (in particolare al lobo sinistro che risulta sempre esplorabile in toto);
- definizione della resecabilità chirurgica della lesione;
- eventuale caratterizzazione cito-istologica.

2.3 Prerequisiti per l'esecuzione di un esame ecoendoscopico adeguato

La performance dell'ecoendoscopia dipende da alcuni prerequisiti. L'esame è operatore-dipendente e l'accuratezza della metodica è influenzata dall'esperienza dell'endoscopista. La procedura deve essere svolta con un'adeguata sedazione in modo da consentire uno studio agevole dei distretti da valutare, minimizzando il fastidio per il paziente legato alla procedura stessa^{4,5}.

La presenza di stenosi piloriche, antrali o bulbari, possono ostacolare l'esecuzione dell'esame. Anche la presenza di esiti post-chirurgici, come una gastresezione con anastomosi gastro-digiunale o una gastrectomia totale, rappresentano un potenziale ostacolo ad un corretto e completo esame della ghiandola pancreatica. Il precedente posizionamento di una protesi biliare metallica può talora ostacolare la corretta valutazione della regione cefalica, generando artefatti nell'immagine ecoendoscopica, pertanto, qualora sia necessario il drenaggio della via biliare prima di poter eseguire l'ecoendoscopia di stadiazione, dovrebbe essere privilegiato il posizionamento di uno stent plastico.^{6,7}

Per lo studio del tratto digerente superiore il paziente deve essere a digiuno da almeno 6 ore, durante la procedura è posto in decubito laterale sinistro. Nell'ecoendoscopia del tratto digestivo inferiore sarà invece necessaria una preparazione intestinale sovrapponibile a quella prevista per la colonscopia.

In genere una procedura ecoendoscopica biliopancreatica ha una durata variabile tra i 30 ed i 45 minuti. In alcuni casi la tolleranza del paziente può essere ridotta, per questo è consigliabile l'assistenza anestesiologicala qualora si tratti di procedure operative o in caso di scarsa collaborazione da parte del paziente⁸.

L'esame, se eseguito correttamente da un endoscopista esperto, è rapido, sicuro e in grado di fornire informazioni diagnostiche talora indispensabili, di difficile derivabilità con altre metodiche.

2.4 Ecoendoscopia diagnostica: accuratezza e limiti della metodica

La sensibilità e il valore predittivo negativo (VPN) dell'ecoendoscopia per la diagnosi dei tumori del pancreas superano il 90%, anche nei casi di piccole neoplasie con diametro inferiore ai 2 cm⁹. Questi risultati appaiono superiori a quelli di altre tecniche di diagnostica per immagine, come la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) o la tomografia ad emissione di positroni (PET). In particolare, l'ecoendoscopia risulta superiore nell'identificazione delle piccole neoplasie neuroendocrine pancreatiche. Per questo motivo dovrebbe essere sempre eseguita come esame di riferimento, nel caso di sospetto clinico non documentato di neoplasia pancreaticca¹⁰.

L'ecoendoscopia può talora misconoscere una degenerazione carcinomatosa nel contesto di una pancreatite cronica, soprattutto se si tratta di una pancreatite cronica calcifica, ma può anche non diagnosticare la presenza di un piccolo tumore all'esordio di una pancreatite acuta severa, soprattutto se viene eseguita troppo precocemente in rapporto all'esordio del quadro acuto. In questi casi, se persiste il sospetto clinico, occorre ripetere l'ecoendoscopia a distanza di alcune settimane, a processo flogistico risolto¹¹.

La caratterizzazione di una lesione a sede pancreaticca, anche all'esame ecoendoscopico, presenta importanti implicazioni e problematiche circa la diagnosi differenziale del nodulo stesso. L'adenocarcinoma del pancreas si presenta all'ecoendoscopia come una massa ipoecogena e disomogenea, con bordi irregolari e scarsamente definiti, con presenza di spots iperecogeni nel suo contesto, chiaramente distinguibile rispetto alla struttura del circostante parenchima pancreatico sano. La presenza di una lesione poco ipoecogea o iperecogena, con rinforzo posteriore e margini ben definiti, depone invece per una lesione neuroendocrina. Tuttavia nessun

criterio è sufficientemente specifico per permettere una corretta definizione di natura delle lesioni, né per escludere con certezza la presenza di una lesione neoplastica benigna o di natura infiammatoria¹².

L'introduzione dell'elastografia e della ecoendoscopia con contrasto ha permesso l'unione di metodiche complementari allo studio ecografico, in grado di consentire un miglioramento della resa diagnostica, permettendo di orientarsi nello spettro delle possibili diagnosi differenziali¹³.

2.5 Valutazione della resecabilità chirurgica di una lesione pancreatica

L'ecoendoscopia è stata negli anni '90, l'esame di riferimento per definire la resecabilità di una lesione pancreatica, con particolare riferimento alla definizione dell'invasione venosa. La precisione diagnostica dell'ecoendoscopia nella definizione del parametro T (T staging) è di circa l'80%^{14,15}.

Nella tabella 1 è riportata la classificazione TNM per l'adenocarcinoma del pancreas e i corrispettivi stadi secondo la classificazione AJCC¹⁶.

L'invasione vascolare è probabilmente il parametro più importante nella valutazione della resecabilità del tumore pancreatico. Escludendo le metastasi a distanza, il reperto più comune che determina la non resecabilità del tumore, è rappresentato dall'invasione vascolare locale dei vasi mesenterici. La ricerca di criteri ecoendoscopici che predicano la resecabilità del tumore del pancreas deve prevedere non soltanto una valutazione dei rapporti del tumore con le strutture vascolari pancreatiche, ma anche le dimensioni e la sede della neoplasia. Per la valutazione ecoendoscopica dell'interessamento delle strutture vascolari peripancreatiche nel carcinoma del pancreas, le masse localizzate nell'istmo pancreatico possono essere visualizzate dal bulbo duodenale, mentre quelle del processo uncinato dalla seconda porzione duodenale. A tal scopo l'immagine ecoendoscopica ideale dovrebbe presentare il tumore e la vena vicina con un angolo di 90° rispetto al fascio ultrasonoro, evitando immagini tangenziali che correrebbero il rischio di fornire false impressioni di infiltrazione vascolare dovute alla sovrapposizione tra neoplasia e vaso nell'immagine generata^{17,18}.

Nel caso di esplorazione del carcinoma della testa pancreatica è raccomandabile, oltre allo studio delle strutture vascolari adiacenti alla

lesione, anche l'esplorazione delle branche vascolari mesenteriche. Le masse cefalopancreatiche adiacenti alla vena porta possono anche estendersi inferiormente andando ad interessare la vena mesenterica superiore, soltanto un'immagine mirata dei vasi mesenterici rivelerà tale coinvolgimento.

E' inoltre importante ricordare come la visualizzazione del tumore e delle vene debba avvenire nel medesimo piano di immagine, evitando in tal modo false immagini di sovrapposizione tra la massa e le pareti dei vasi.

L'evidenza di larghe vene collaterali associate alla presenza di un carcinoma del pancreas è un importante segno prognostico di non resecabilità del tumore. Il tumore può invadere ed occludere ciascuna delle tre branche della confluenza spleno-mesenterico-portale. Nel caso di ostruzione della vena porta le vene collaterali potranno visualizzarsi lungo la parete duodenale e coledocica in forma di varici gastroesofagee. Quando è la vena splenica ad essere ostruita, le collaterali appariranno lungo la parete gastrica e potranno dilatarsi fino ad assumere la forma di isolate varici fundiche^{19,20}.

La dimostrazione della diretta invasione della parete venosa da parte del tumore è il criterio più comunemente utilizzato per la diagnosi di infiltrazione vascolare. Yasuda²¹ fu il primo ad utilizzare e valutare questo criterio, definendolo come "irregolarità dei profili del vaso con compressione da parte del tumore". L'invasione della vena mesenterica superiore fu valutata per la prima volta da Rösch²² che utilizzò come criterio "lo stretto contatto del tumore con il vaso, la diretta visualizzazione della crescita infiltrativa e l'irregolarità dei contorni, con perdita dell'interfaccia iperecogena tra vaso e parenchima."

Palazzo²³ introdusse un terzo criterio di valutazione consistente nella "presenza del tumore nel lume del vaso e/o la mancata visualizzazione del

vaso". Tuttavia quest'ultimo elemento si rilevò un segno non sufficientemente attendibile.

Il tessuto adiposo perivascolare che circonda i vasi mesenterici appare ecoendoscopicamente come un'area iperecogena che circonda le arterie e, in forma più attenuata, le maggiori strutture venose. Due studi hanno valutato la perdita dell'interfaccia iperecogena come criterio di infiltrazione vascolare, evidenziandone tuttavia una bassa sensibilità (32% e 50%). Uno dei maggiori problemi è conseguente al fatto che l'interfaccia iperecogena tra vena porta e pancreas è molto sottile, limitandone il significato nella valutazione dell'infiltrazione del vaso. Viceversa il tessuto adiposo attorno all'arteria mesenterica superiore è facilmente identificabile e ha un diametro di circa 10 mm. Va infine sottolineato come l'irregolarità della parete della vena mesenterica superiore, della vena splenica e della vena porta abbiano una specificità del 100% nella valutazione dell'infiltrazione vascolare, ma con sensibilità decisamente inferiore^{24,25}.

Nel complesso possiamo dire che la capacità dell'ecoendoscopia di definire l'invasione venosa di una neoplasia pancreaticata si attesta intorno all'80% e può essere ostacolata dalla presenza di neoplasie voluminose che allontanano i vasi dal trasduttore ecografico. I segni ecografici che possiedono il maggiore valore predittivo positivo di invasione vascolare sono la trombosi endoluminale, la presenza di una circolazione collaterale o un interessamento della circonferenza del vaso da parte della neoplasia superiore al 50%²⁶.

Per i tumori che si sviluppano a livello della parte postero-superiore della testa pancreaticata, quando utilizziamo una sonda radiale, si può considerare che metà della circonferenza venosa sia coinvolta dalla neoplasia qualora si evidenzia aderenza all'asse mesenterico-portale contemporaneamente durante la progressione dello strumento dal ginocchio duodenale superiore

e durante la retrazione a livello del bulbo. In questo caso la neoplasia sarà difficilmente resecabile, a costo di un intervento chirurgico con ricostruzione vascolare, senza comprovato beneficio oncologico. D'altra parte, se è interessata meno della metà della circonferenza e se non è interessata la parte prossimale della vena mesenterica superiore, la perdita dell'interfaccia o un'irregolarità della parete sono segni sensibili ma non sempre specifici a causa di possibili alterazioni infiammatorie, che talora possono simulare un interessamento vascolare da parte della neoplasia. Nel 50% di tali riscontri non vi sarà invasione vascolare sul pezzo operatorio, fatto che spinge ad essere chirurgicamente aggressivi in tali casi. E' stato inoltre dimostrato che in tali pazienti, a discapito di un'aumentata morbilità perioperatoria, la sopravvivenza a 5 anni è compresa tra il 15% e 20%, come in assenza di estensione venosa in caso di resezione R0, a patto che il tumore resecato sia N0 sul pezzo operatorio²⁷.

L'accuratezza dell'ecoendoscopia nella valutazione dell'invasione arteriosa è generalmente considerata inferiore rispetto a quella dell'interessamento venoso. Ciò è particolarmente vero per lo studio dei rapporti di un tumore del processo uncinato con l'arteria mesenterica superiore, probabilmente in relazione al fatto che l'arteria è talvolta difficilmente visualizzabile con la sonda radiale o nel caso in cui una voluminosa neoplasia determini un'infiltrazione del ginocchio duodenale inferiore. Con l'ecoendoscopio radiale può accadere lo stesso per una voluminosa neoplasia dell'istmo o della parte destra del corpo nei confronti del tronco celiaco e dell'origine dell'arteria epatica. Ricordiamo tuttavia che la sonda lineare permette sempre di identificare l'arteria mesenterica superiore alla sua origine e lungo il suo decorso in rapporto all'istmo e al processo uncinato, per via transgastrica e/o transduodenale. Pertanto la combinazione dell'esame con ecoendoscopio radiale per lo studio dei tumori della testa pancreatico, in relazione allo studio dell'invasione venosa, e lineare per le neoplasie del processo uncinato e dell'istmo, per quello che concerne lo studio del

coinvolgimento arterioso, permette di valutare l'estensione vascolare della neoplasia pancreatica al pari della TC multistrato²⁸.

Per quello che concerne l'interessamento linfonodale in corso di neoplasia maligna pancreatica, l'accuratezza diagnostica dell'ecoendoscopia è imperfetta e raggiunge il 70%. I criteri di malignità comprendono una dimensione superiore ai 10 mm, un aspetto ipoecogeno ed un contorno ad aspetto nodulare²⁹.

Tabella 1: classificazione TNM, carcinoma pancreatico.

AJCC Stage	Stage grouping	Descrizione dello stadio
0	Tis N0 M0	La neoplasia è limitata agli strati superficiali delle cellule del dotto pancreatico e non ha invaso i tessuti più profondi. Non si è diffusa al di fuori del pancreas. Questi tumori sono a volte indicati come carcinoma in situ (Tis). Non si è diffusa ai linfonodi vicini (N0) o in siti distanti (M0).
IA	T1 N0 M0	La neoplasia è confinata al pancreas e non è più grande di 2 cm di diametro (T1). Non si è diffusa ai linfonodi vicini (N0) o in siti distanti (M0).
IB	T2 N0 M0	Il tumore è limitato al pancreas ed è più largo di 2 cm ma non di 4 cm di diametro (T2). Non si è diffusa ai linfonodi vicini (N0) o in siti distanti (M0).

IIA	T3 N0 M0	Il tumore è confinato al pancreas ed è più grande di 4 cm di diametro (T3). Non si è diffusa ai linfonodi vicini (N0) o in siti distanti (M0).
IIB	T1 N1 M0	Il tumore è confinato al pancreas ed è non più grande di 2 cm di diametro (T1) e si è diffuso in non più di 3 linfonodi vicini (N1). Non si è diffuso in siti a distanza (M0).
	T2 N1 M0	Il tumore è limitato al pancreas ed è più grande di 2 cm ma non più di 4 cm di diametro (T2) e si è diffuso a non più di 3 linfonodi vicini (N1). Non si è diffuso in siti a distanza (M0).
	T3 N1 M0	Il tumore è confinato al pancreas ed è più grande di 4 cm di diametro (T3) e si è diffuso in non più di 3 linfonodi vicini (N1). Non si è diffuso in siti a distanza (M0).
III	T1 N2 M0	Il tumore è confinato al pancreas ed è non più grande di 2 cm di diametro (T1) e si è diffuso a 4 o più linfonodi vicini (N2). Non si è diffuso in siti a distanza (M0).
	Oppure	

	T2 N2 M0	Il tumore è limitato al pancreas ed è più grande di 2 cm ma non più di 4 cm di diametro (T2) e si è diffuso a 4 o più linfonodi vicini (N2). Non si è diffuso in siti a distanza (M0).
	Oppure	
	T3 N2 M0	Il tumore è confinato al pancreas ed è più grande di 4 cm di diametro (T3) e si è diffuso a 4 o più linfonodi vicini (N2). Non si è diffuso in siti a distanza (M0).
	Oppure	
	T4 Any N M0	Il tumore è esteso al di fuori del pancreas e ha coinvolto i principali vasi sanguigni adiacenti (T4). La neoplasia può o meno essere diffusa ai linfonodi vicini (qualsiasi N). Non si è diffuso in siti a distanza (M0).
IV	Any T Any N M1	Il tumore si è diffuso in siti a distanza (M1). Può essere di qualsiasi dimensione (qualsiasi T) e potrebbe o meno essersi diffuso ai linfonodi vicini (qualsiasi N).

2.6 L'ecoendoscopia con Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) e Fine Needle Biopsy (EUS-FNB) nella diagnosi delle lesioni solide pancreatiche

La biopsia con ago sottile (FNA) rappresenta un momento fondamentale nel corso dell'esame ecoendoscopico, indispensabile per una definizione citologica delle lesioni pancreatiche, andando così a potenziare il ruolo diagnostico dell'ecoendoscopia stessa. La sensibilità per l'EUS-FNA nella diagnosi di lesioni di natura maligna è compresa tra l'85% ed il 95% e la specificità è prossima al 100%. Il valore predittivo negativo per l'EUS-FNA risulta tuttavia meno significativo, pertanto un riscontro negativo non permette di escludere del tutto una possibile diagnosi di neoplasia. Va ricordato come l'ecoendoscopia debba essere coadiuvata nel raggiungimento della diagnosi dalle altre tecniche di diagnostica per immagine, con eventuale ripetizione dell'esame ecoendoscopico in caso di elevato sospetto clinico di lesione di natura neoplastica^{30,31}.

Prima della comparsa della biopsia sotto guida ecoendoscopica, la definizione della natura di una massa pancreatica poteva essere ottenuta solo attraverso una biopsia percutanea, per lesioni sufficientemente grandi, oppure per via laparoscopica, o ancora basarsi esclusivamente su criteri di diagnostica per immagine. E' ormai acquisito che tali criteri, sia per quanto concerne la TC o la RM, sia per l'ecoendoscopia, non siano sufficientemente specifici per discriminare con una accuratezza adeguata tra le differenti possibili diagnosi differenziali³².

Lo sviluppo dell'EUS-FNA ha permesso di superare tale problematica, permettendo infatti lo studio citologico anche di lesioni molto piccole, inferiori al centimetro. Rispetto alla puntura percutanea presenta inoltre una accuratezza diagnostica superiore, con un minor rischio di seeding della neoplasia³³.

L'EUS con prelievo rappresenta la tecnica standard per il campionamento di una lesione pancreatica. Le sue principali indicazioni sono:

- la diagnosi cito-istologica delle neoplasie del pancreas localmente avanzate non resecabili, allo scopo di ottimizzare la chemioterapia sulla base dell'istotipo;
- la diagnosi cito-istologica dei carcinomi pancreatici metastatici, qualora le metastasi non siano biopsiabili o il cui prelievo abbia dato esito inconclusivo;
- la diagnosi cito-istologica di neoplasie rivelate esclusivamente all'esame ecoendoscopico;
- la diagnosi cito-istologica delle neoplasie pancreatiche borderline resectable, al fine di permettere una chemioterapia neoadiuvante;
- la diagnosi cito-istologica di una lesione pancreatica per la quale si pone un dubbio di diagnosi differenziale tra lesione primitiva o secondaria a partenza da altro organo;
- la diagnosi cito-istologica di una lesione nodulare pancreatica potenzialmente resecabile, ma tuttavia di natura indeterminata, soprattutto in caso vi sia associata una pancreatite cronica o qualora il quadro clinico, biochimico e morfologico, sia atipico per una lesione tumorale (pancreatite autoimmune, cistoadenoma sieroso pseudo-solido).

Il prelievo è possibile attraverso l'impiego di un ecoendoscopio lineare dotato di un elevatore. Durante la scansione il tragitto dell'ago giace sul piano di scansione degli ultrasuoni, che è parallelo all'asse maggiore dell'ecoendoscopio, ed è ben visualizzabile dalla sua uscita dal canale

operatore fino alla lesione bersaglio. Per quanto concerne il posizionamento dell'ecoendoscopio possiamo fare le seguenti considerazioni³⁴:

- L'80% dei tumori cefalici si sviluppano nei 2/3 superiori della testa, pertanto sono suscettibili di un facile accesso posizionando l'ecoendoscopio in bulbo;
- I tumori del processo uncinato necessitano frequentemente di posizionarsi a livello della seconda porzione duodenale in retrazione, condizione che determina una maggior difficoltà nella fase di uscita della guaina dell'ago;
- i tumori dell'istmo sono spesso più difficoltosi da biopsiare, in quanto il tragitto dell'ago è frequentemente tangenziale rispetto alla parete del tratto digestivo (tratto verticale della piccola curvatura gastrica). Questo determina una scarsa forza di penetrazione dell'ago con possibilità di un effetto di spinta sull'endoscopio quando l'ago viene fatto avanzare oltre la parete. In tal caso è talvolta possibile eseguire la procedura per via transbulbare, mantenendo massima l'insufflazione del palloncino e retraendo l'endoscopio fino a circa 50 cm dall'arcata dentaria superiore. In questo caso l'ago uscirà sul versante antrale del canale pilorico, con una buona stabilità dello strumento, perpendicolare alla parete e con la possibilità di esercitare una buona penetrazione nella lesione. Nel caso tale manovra non sia possibile occorrerà raggiungere la lesione esercitando un avanzamento rapido e deciso dell'ago. Tale manovra spesso determina la perdita momentanea della visione sia dell'ago, sia del bersaglio. E' pertanto necessario studiare attentamente la posizione della lesione e la distanza dalla parete, posizionando eventualmente l'apposito blocco di uscita dell'ago su una misura che consenta di raggiungere la lesione senza superarla.

- I tumori del corpo-coda del pancreas sono in genere ben raggiungibili attraverso la finestra di esplorazione transgastrica.

Gli aghi da citologia più frequentemente utilizzati presentano un calibro di 22G e 25G. Non esistono differenze in termini di performance diagnostica, tuttavia l'ago da 25G sembra garantire una minor contaminazione ematica, utile per le lesioni pancreatiche molto vascolarizzate come i tumori neuroendocrini o le metastasi da carcinoma renale. Al contrario l'ago da 22G sembra superiore nell'ottenere un citoblocco per lo studio istologico.³⁵

Talvolta, in relazione al calibro di tali aghi, soprattutto per le lesioni di piccolo diametro del processo uncinato lontane dalla parete duodenale, è possibile che spingendo l'ago verso la lesione, questo si curvi leggermente allontanandosi dal percorso ideale per raggiungere il bersaglio. E' raro tuttavia dover utilizzare un ago di calibro maggiore (19G), se non in caso di un dubbio diagnostico per linfoma o per una diagnosi differenziale con pancreatite autoimmune. Occorre comunque ricordare che l'ago da 19G è di più difficile utilizzo per la sua rigidità, in particolare se utilizzato per via transduodenale, risultando quindi maggiormente impiegabile per lesioni del corpo-coda.^{36,37}

Il tasso di complicanze è estremamente basso e si aggira intorno all'1%. Le complicanze più frequenti sono rappresentate soprattutto dall'emorragia, dalla pancreatite, dalla perforazione e dall'infezione³⁸. Per quanto concerne lo sviluppo di infezione, tale rischio è sostanzialmente nullo per le lesioni solide pancreatiche, nelle quali non è indicata una profilassi antibiotica, a meno che nel contesto della lesione non siano presenti ampie aree di necrosi³⁹. Il rischio emorragico è basso e l'assunzione di aspirina non costituisce una controindicazione ad eseguire il prelievo bioptico⁴⁰.

La possibilità di ottenere un materiale bioptico valido per una diagnosi citologica è inferiore per il pancreas rispetto ad altri organi o ai linfonodi. I

fattori che determinano il risultato dipendono in parte dall'esperienza dell'operatore e in parte dalla disponibilità di un anatomopatologo con esperienza nel campo della citologia pancreatica. Il successo tecnico per l'EUS-FNA varia fra il 90% e il 98%, mentre la capacità di ottenere un prelievo idoneo si aggira tra l'80% e il 95%. Quando disponibile, l'EUS-FNA deve essere eseguita sotto sedazione profonda con l'assistenza di un anestesista^{41,42,43}.

La tecnica FNA comprende diverse fasi che sono di seguito riportate^{44,45}.

- Targeting della lesione: la posizione migliore per eseguire l'EUS-FNA è con la lesione target al centro dell'immagine ecoendoscopica, adiacente al trasduttore. La riduzione al minimo della distanza tra la lesione target e la punta dell'ecoendoscopio viene effettuata utilizzando la manopola up-down dell'endoscopio. Si procede quindi allo studio doppler della lesione e dei vasi limitrofi, per escludere la presenza di vasi interposti sul tragitto di introduzione dell'ago.
- Preparazione dell'ago: il gruppo ago-catetere viene introdotto attraverso il canale operativo dell'ecoendoscopio fino a quando il manipolo del sistema viene fissato all'estremità del canale. La guaina viene avanzata all'interno del canale di lavoro fino a quando la sua punta diventa visibile sullo schermo. Il fermo dell'ago sul manipolo del sistema viene quindi sbloccato per essere pronto per eseguire la FNA.
- Puntura della lesione: prima di far avanzare l'ago, per alcuni degli aghi calibro 19G e 25G disponibili in commercio, è necessario estrarre lo stiletto. L'ago viene quindi fatto avanzare sotto guida ecoendoscopica nella parte centrale della lesione target utilizzando una spinta rapida e decisa dell'impugnatura. Se lo stiletto è stato estratto come descritto sopra, è necessario spingerlo completamente

indietro per rimuovere i detriti eventualmente raccolti. Lo stiletto viene quindi completamente estratto e una siringa da 10-20 mL viene posta all'estremità del dispositivo dell'ago.

- Raccolta del campione: una volta all'interno della lesione, dopo aver applicato l'aspirazione a pressione negativa aprendo il dispositivo di blocco della siringa, l'ago viene spostato avanti e indietro da 10 a 20 volte sotto visione ecografica. La siringa di aspirazione viene quindi rilasciata, l'ago ritirato nel catetere e l'intero sistema rimosso dall'ecoendoscopio.
- Manipolazione del campione: il materiale nell'ago FNA è ottenuto spingendo aria da una siringa, viene quindi posto su vetrini pre-etichettati o in un contenitore con CytoLyt® (Hologic-Cytoc Co, Marlborough, Stati Uniti) per eseguire citologia a base liquida o contenitore con formalina per analisi istologiche o preparazione di blocchi cellulari. L'uso dell'una o dell'altra tecnica varia da centro a centro.
- Presenza del citopatologo in sala (rapid on-site evaluation, ROSE): l'eventuale presenza di un citopatologo in sala endoscopica durante l'esecuzione dell'esame, rappresenta un importante vantaggio per una valutazione estemporanea del campione, ma risulta spesso non praticabile in molti centri. Tale metodica permette una riduzione del numero di passaggi e conseguentemente delle complicanze procedura-correlate ed una riduzione del numero di campioni definiti come inadeguati. Qualora il citopatologo non sia disponibile dovrà essere eseguita una valutazione macroscopica di adeguatezza del materiale ottenuto (macroscopic on site Evaluation, MOSE,) da parte dallo stesso operatore, in modo da garantire un corretto numero di passaggi per fornire un materiale adeguato all'analisi citopatologica.

Un limite della FNA è dato dall'impossibilità di ottenere un prelievo adeguato per consentire una valutazione istologica, in particolare utile per alcune lesioni pancreatiche quali le forme focali di pancreatite autoimmune, condizione in cui una valutazione basata su un prelievo ottenuto con ago da FNA può avere un ruolo limitato.⁴⁶

Negli ultimi anni è sempre maggiore la necessità di ottenere un prelievo istologico durante la procedura ecoendoscopica per guidare l'oncologo nella scelta terapeutica più idonea⁴⁷. Si è pertanto resa necessaria la disponibilità di aghi in grado di fornire una adeguata acquisizione tissutale, portando quindi al concetto di Fine Needle Biopsy (FNB). Differenti aghi da FNB sono oggi disponibili in commercio, in diverse forme e configurazioni della porzione tagliente dell'ago e con calibro variabile (fig. 1).

Un prelievo con ago da FNB può non necessitare di un citopatologo in sala endoscopica, riducendo quindi il tempo della procedura, il numero di passaggi e i costi aggiunti di una eventuale ulteriore ecoendoscopia in caso di una diagnosi inconclusiva.⁴⁸

L'EUS-FNB permette l'ottenimento di un tessuto con una maggior concentrazione di acido nucleico, permettendo quindi anche applicazioni di tipo genomico, in grado di guidare verso nuove terapie orientate sullo studio del materiale genetico ottenuto⁴⁹.

Diversi aghi da acquisizione tissutale sono attualmente disponibili sebbene nessuno abbia dimostrato una superiorità significativa in trial prospettici controllati. L'utilizzo di aghi più sottili da 22G presenta una maggior facilità di manovra, in particolare nei casi di lesioni pancreatiche della testa pancreatica o a livello del processo uncinato^{50,51,52}.

Lo scopo del campionamento in corso di ecoendoscopia dovrebbe essere quello di ottenere un campione adeguato e diagnostico in più del 90% dei casi, permettendo anche l'utilizzo di eventuali tecniche di immunohistochimica e lo studio dei markers tumorali, per migliorare la resa diagnostica e garantire un trattamento oncologico appropriato e personalizzato per i differenti pazienti⁵³.



FNA	FNB		
			
differenti tipi disponibili	SharkCore™	Acquire™	ProCore®
19G-25G	19G, 22G, 25G	22G,25G	19G, 20G, 22G, 25G

Figura 1: aghi da FNA e da FNB

Ad oggi non esiste una tecnica standard per l'acquisizione tissutale in corso di FNA o FNB. La scelta di una differente tecnica di acquisizione può variare a seconda della dimensione della lesione pancreatica, della sua

localizzazione e della dimensione e tipo di ago scelto, nonché dalla disponibilità o meno del patologo in sala⁵⁴.

Differenti tecniche di acquisizione tissutale sono state descritte e vengono scelte sulla base dell'esperienza personale^{55,56,57}:

- tecnica “standard suction”: dopo che la punta dell'ago è posizionata dentro la lesione target, lo stiletto è represso completamente e una siringa con un'alta pressione negativa è montata all'apice dell'ago; la suzione indotta dalla pressione negativa facilita l'entrata del tessuto nell'ago. Tale metodica può causare danneggiamento alle strutture cellulari e causare contaminazione ematica del campione.
- Tecnica “slowpull”: a dei movimenti avanti-indietro della punta dell'ago a livello della lesione target, corrisponde una lenta rimozione del mandrino per creare una pressione negativa e facilitare l'ingresso del tessuto all'interno dell'ago. La bassa pressione negativa indotta da tale tecnica (circa il 5% della pressione generata dalla tecnica standard), sembra ridurre il danneggiamento del campione e la contaminazione ematica. La resa diagnostica e la cellularità ottenuta risultano tuttavia sovrapponibili alla tecnica standard.
- Tecnica “no suction”: dopo la puntura della lesione target, il mandrino è completamente represso e l'ago è libero di muoversi con movimenti avanti-indietro nella lesione, senza che sia esercitata una pressione negativa.
- Tecnica “wet suction”: tecnica di relativa recente introduzione che prevede l'irrigazione dell'ago con soluzione salina la quale, essendo un liquido, risulta meno comprimibile dell'aria, permettendo una adeguata trasmissione della pressione negativa alla punta dell'ago.

Un trial randomizzato di Lee *et al* ⁵⁸ in cui sono stati arruolati 50 pazienti con sospetta lesione maligna pancreatica sottoposti a FNB con ago ProCore® da 22G ha dimostrato una migliore cellularità per il campione

ottenuto con tecnica slow-pull-back rispetto alla standard suction ed alla tecnica no-suction (72% vs 60% vs 50%, $p = 0.049$). Una contaminazione ematica è risultata invece prevalente nel gruppo standard suction, mentre non si è assistito a differenze statisticamente significative per quanto concerne l'adeguatezza del campione nei tre differenti gruppi.

3. STUDIO DI COMPARAZIONE TRA
EUS-FNA ED EUS-FNB 22G NELLA
CARATTERIZZAZIONE DELLE LESIONI
SOLIDE PANCREATICHE.

1. Introduzione

La FNA (fine-needle aspiration) è la metodica di scelta per la valutazione e campionamento delle lesioni solide pancreatiche¹. L'ecoendoscopia (EUS) presenta una sensibilità maggiore rispetto alla tomografia computerizzata (TC), risulta essere un metodo accurato, sicuro e con elevato rapporto costo-efficacia per la diagnosi di neoplasia pancreatica^{2,3}.

Attualmente non vi è parere unanime riguardo la dimensione e tipologia ottimale dell'ago, il numero di passaggi da eseguire per procedura o la necessità della presenza in sala del citopatologo per una valutazione estemporanea del campione (rapid on-site evaluation, ROSE). La ROSE e l'esecuzione dell'esame da parte di un operatore esperto sembrano tuttavia essere i fattori in grado di influenzare maggiormente la resa diagnostica della FNA^{4,5,6}.

Negli anni recenti sono stati introdotti in commercio aghi da biopsia (FNB, fine-needle biopsy) con punta modificata, in grado di permettere l'acquisizione di materiale senza la modificazione dell'architettura e morfologia tissutale⁷, quali Procore® (Cook Medical Inc., Winston-Salem, North Carolina, United States), Acquire™ (Boston Scientific, Natick, MA, USA) e Sharkcore™ (Medtronic, Dublin, Ireland). Acquire™ rappresenta un tipo di ago Franseen a tre punte in cromo-cobalto, costituito da tre uncini elettrolucidati, a cui corrispondono tre superfici di taglio simmetriche.

Gli aghi da FNB hanno dimostrato una eccellente accuratezza diagnostica associata ad una maneggevolezza comparabile agli aghi standard da FNA. Nel contesto delle lesioni pancreatiche, dove generalmente già la citologia permette una diagnosi di malignità, alcuni studi hanno dimostrato come l'EUS-FNB sia in grado di ridurre il numero di passaggi dell'ago necessari per l'ottenimento della diagnosi, vicariando la non sempre disponibilità del

patologo in sala. A tali riscontri conseguono procedure di durata inferiore, con minor dispendio di risorse umane e con una ottimizzazione dei costi per procedura^{8,9}.

1.1 Metodi

Uno studio retrospettivo volto all'acquisizione dei dati delle procedure ecoendoscopiche con prelievo per esame citologico o istologico è stato condotto nel nostro centro, analizzando i dati relativi alle procedure ecoendoscopiche eseguite da Novembre 2019 a Settembre 2020.

Sono stati inclusi nello studio unicamente i pazienti con riscontro ecoendoscopico di lesione solida pancreaticata. In tutti i casi l'esame era stato eseguito in relazione alla presenza di segni o sintomi quali calo ponderale, dolore, ittero e/o per la presenza di un riscontro radiologico di lesione solida pancreaticata.

I criteri di esclusione identificati preliminarmente all'estrapolazione della coorte di pazienti sono stati:

- presenza di una lesione di tipo cistico, definita tale qualora la componente cistica interessasse oltre il 50% della lesione alla valutazione ecoendoscopica;
- lesioni non a sede pancreaticata;
- procedure ecoendoscopiche durante le quali non si rendeva necessario un prelievo per l'analisi cito-istologica.

Complessivamente sono stati inclusi nello studio 60 pazienti valutati consecutivamente con ecoendoscopia e sottoposti, nel corso della stessa seduta endoscopica, a prelievo per una caratterizzazione anatomopatologica della lesione riscontrata.

Il numero di passaggi per ogni prelievo non è stato definito preliminarmente, la scelta risultava sempre demandata alla discrezione dell'operatore, così come la scelta del tipo e calibro dell'ago utilizzato.

Sono state analizzate 60 procedure EUS, di cui 45 con prelievo FNA e 15 con prelievo FNB. In nessuno dei casi, al momento della procedura, risultava presente in sala endoscopica un patologo per la valutazione estemporanea di adeguatezza del campione prelevato (ROSE), mentre è stata sempre eseguita una valutazione visiva di adeguatezza del campione da parte del medico endoscopista (macroscopic on-site evaluation, MOSE).

Tutte le procedure FNB sono state eseguite con ago Acquire™ 22G (Boston Scientific, Natick, MA, USA), mentre le procedure FNA sono state eseguite con ago Expect Slimline™ da 22G o 25G (Boston Scientific, Natick, MA, USA).

Le procedure sono state eseguite con paziente in decubito laterale sinistro, in sedazione cosciente o con assistenza anestesiológica quando indicato, utilizzando un ecoendoscopio lineare (GF-UCT180, Olympus, Tokyo, Japan).

Per ogni paziente sono stati registrati i dati relativi a sesso, età, sede della lesione a livello pancreatico, dimensione della lesione, espressa come valore del diametro maggiore, eventuale presenza di una componente cistica nel contesto del nodulo solido, la sede anatomica di esecuzione del prelievo (transgastrica, trasbulbare, transdudodenale), il numero di passaggi, il calibro e tipo dell'ago utilizzato e i risultati dell'analisi anatomopatologica desunta dal prelievo.

E' stato inoltre specificato se l'endoscopista che ha eseguito la procedura fosse un operatore esperto o in training, quest'ultimo definito come un endoscopista con esperienza in ecoendoscopia inferiore ai 2 anni.

La comparsa o meno di eventuali eventi avversi è stata registrata per ogni paziente, specificando entità e tipo di evento avverso occorso. Le complicanze sono state distinte in maggiori e minori, sulla base della necessità o meno di terapia medica o trattamenti endoscopici.

Tutti i campioni prelevati sono stati valutati da un citopatologo esperto in patologia pancreatica.

1.2 Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è stato quello di comparare sensibilità, specificità, accuratezza diagnostica, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo tra prelievo con ago da FNB 22G e prelievo con ago da FNA (22G o 25G). Sono stati inoltre valutati l'impatto del grado di esperienza dell'operatore e il tasso di complicanze tra i differenti tipi di ago.

L'accuratezza diagnostica è stata analizzata confrontando l'esito del prelievo in corso di esame ecoendoscopico con l'esito dell'esame istologico su pezzo operatorio, qualora disponibile, o sulla base di criteri di follow-up clinico-radiologici ad almeno 6 mesi dal primo riscontro.

1.3 Analisi statistica

I dati relativi alle frequenze assolute e percentuali, gli indici di tendenza centrale e di dispersione, sono stati calcolati utilizzando il software statistico IBM-SPSS® (*IBM Corp., Armonk, NY, USA*). Per le analisi di comparazione è stato utilizzato il software statistico MedCalc® (*MedCalc Software, Ostend, Belgium*), utilizzando come test di significatività il test del Chi quadro o il test di Fisher come opportuno. Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard o come mediana con 25° e 75° percentile. E' stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Spearman per le analisi di correlazione lineare. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

2. Risultati

2.1 Dati demografici

L'età dei pazienti è risultata compresa tra 49 e 85 anni, con un'età media della popolazione oggetto di studio di 69 ± 9 anni, con omogenea distribuzione nei due gruppi (FNA 69 ± 10 anni, FNB 69 ± 8 anni, $p > 0.05$).

La percentuale di pazienti di sesso maschile è risultata pari al 41.7% (25/60). Anche in questo caso la distribuzione nell'ambito dei due gruppi è risultata omogenea (M: FNA 44.4%, FNB 33.3%, $p > 0.05$).

I dati demografici sono riportati nella tabella 1.

Tabella 1: dati demografici

	FNA (N = 45)	FNB (N = 15)	Totale (N = 60)	Valore di p
N° pazienti	75	25	100	-
Genere maschile	44.4	33.3	41.7	0.450
Età media	69 ± 10	69 ± 8	69 ± 9	0.644

2.2 Caratteristiche delle lesioni

La procedura ecoendoscopica con prelievo per FNA o FNB è risultata tecnicamente fattibile nella totalità dei pazienti (100%, 60/60). Le caratteristiche delle lesioni riscontrate e gli aspetti tecnici sono riassunti nella tabella 2.

Tabella 2: caratteristiche delle lesioni ed aspetti tecnici

	FNA (N = 45)	FNB (N = 15)	Totale (N = 60)	Valore di p
Dimensione media della lesione (mm)	31.71 ± 11.7	35.7 ± 14.6	32.7 ± 12.5	0.308
Procedura eseguita da operatore esperto	71.1	60.0	68.3	0.423
Esecuzione di ERCP o altra metodica endoscopica nel corso della stessa seduta	40.0	26.7	36.7	0.537
Ripetizione EUS	8.9	6.7	8.3	-
Numero di passaggi	3 [2;3]	2 [2;3]	3 [2;3]	0.019
Complicanze				
Maggiori	0	0	0	-
Minori	0	13.3	97.0	0.059
Tipo di lesione				
Lesione solida	80.0	80.0	80.0	-
Lesione mista	20.0	20.0	20.0	-
Aspetto ecografico della lesione				
Ipoecogena	66.7	66.7	66.7	-
Isoecogena	4.4	6.7	5.0	-

<i>Iperecogena</i>	0	6.7	1.7	0.250
<i>Ecogenicità mista</i>	28.9	20.0	26.7	0.738
Sede della lesione pancreatica				
<i>Testa</i>	64.4	40.0	58.3	0.096
<i>Uncinato</i>	11.1	26.7	15.0	0.208
<i>Corpo</i>	13.3	6.7	11.7	0.668
<i>Coda</i>	6.7	13.3	8.3	0.591
<i>Istmo</i>	4.4	13.3	6.7	0.258
Sede della biopsia				
<i>Gastrica</i>	28.9	33.3	30.0	0.745
<i>Bulbo duodenale</i>	55.6	33.3	50.0	0.136
<i>Duodeno</i>	15.6	33.3	20.0	0.136
Calibro dell'ago utilizzato				
<i>22 Gauge</i>	62.2	100	71.6	0.006
<i>25 Gauge</i>	37.8	-	28.4	-
Diagnosi ottenuta				
<i>Adenocarcinoma</i>	71.1	66.7	70.0	0.745
<i>T. Neuroendocrino</i>	4.4	13.3	6.7	0.258
<i>Lesioni benigne</i>	4.4	6.7	5.0	-
<i>Metastasi</i>	4.4	0	3.3	-
<i>T. solido pseudopapillare</i>	0	6.7	1.7	0.250
<i>Non conclusivo</i>	15.6	6.7	13.3	0.666

La sede più frequente di localizzazione è risultata essere la testa pancreatica, seguita da processo uncinato, corpo, coda ed istmo pancreatico (58.3% vs 15.0% vs 11.7% vs 8.3% vs 6.7%).

Nell'80% dei casi (48/60) la lesione studiata è risultata di natura solida, mentre nel 20% (12/60) dei casi la stessa presentava una componente minoritaria di tipo cistico nel contesto del nodulo solido. In entrambi i gruppi veniva rilevata una eguale proporzione di lesioni di tipo solido (FNA 36/45, 80%; FNB 12/15, 80%).

La dimensione media delle lesioni analizzate, considerando come parametro il diametro maggiore tra quelli rilevati, è risultata 32.7 ± 12.5 mm (FNA 31.7 ± 11.7 ; FNB 35.7 ± 14.6 , $p > 0.05$).

La diagnosi di adenocarcinoma pancreatico è risultata la più frequente in entrambi i gruppi, seguita rispettivamente dalle diagnosi di tumore neuroendocrino, lesione benigna, lesione di natura secondaria e da un caso di tumore solido pseudopapillare (70.0%, 6.7%, 5.0%, 3.3%, 1.7%). Nel 13.3% dei casi la diagnosi non è risultata conclusiva (8/60).

Analizzando i risultati emersi nei due gruppi, nel gruppo FNA la diagnosi di adenocarcinoma è pari al 71.1%, le diagnosi di tumore neuroendocrino, di benignità e di localizzazione metastatica sono risultate tutte del 4.4%. Le diagnosi non conclusive nel gruppo FNA sono pari al 15.6% (7/45). Nel gruppo FNB una diagnosi di adenocarcinoma è risultata nel 66.7% dei casi, una diagnosi di tumore neuroendocrino nel 13.3%, una diagnosi di benignità e di tumore solido pseudopapillare entrambe nel 6.7% dei casi. Le diagnosi non conclusive nel gruppo FNB sono risultate pari al 6.7% (1/15) dei casi analizzati.

In relazione alle diagnosi ottenute non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nell'ambito dei due gruppi ($p > 0.05$).

In nessun caso si è verificata una complicanza maggiore. In 2 casi è stato registrato un minimo sanguinamento endoluminale a livello del sito di accesso dell'ago, autorisoltosi senza necessità di terapia medica o endoscopica. Entrambi i casi sono stati registrati nel gruppo FNB ($p = 0.05$).

In entrambi i gruppi la maggioranza delle procedure è stata eseguita da un operatore esperto, rispettivamente nel 71.1% (32/45) del gruppo FNA e nel 60.0% (9/15) del gruppo FNB. Nel gruppo FNA è emersa una correlazione statisticamente significativa tra diagnosi ottenuta ed esecuzione dell'esame da parte di un operatore esperto ($p < 0.01$). Tale correlazione non è emersa nel gruppo FNB ($p > 0.05$).

I dati sono riportati in tabella 3.

Tabella 3: correlazioni

	Coefficiente r di Spearman	Valore di p
FNA eseguita da operatore esperto		
<i>Diagnosi ottenuta</i>	0.403	0.006
FNB eseguita da operatore esperto		
<i>Diagnosi ottenuta</i>	0.080	0.777
Complicanze minori		
<i>FNB con ago 22 G</i>	0.323	0.012

2.3 Aspetti tecnici

Nel gruppo FNA sono stati utilizzati aghi da 22G nel 62.2% dei casi mentre nel restante 37.8% sono stati utilizzati aghi da 25G (Expect™, Boston Scientific, Natick, MA, USA).

Il gruppo di pazienti FNB è stato sottoposto a prelievo con ago da 22G (Acquire™ Boston Scientific, Natick, MA, USA) nella totalità dei casi.

Analizzando il numero di passaggi nei due gruppi è emersa una mediana di 3 (2;3) per il gruppo FNA e una mediana di 2 (2;3) nel gruppo FNB ($p < 0.05$).

2.4 Accuratezza diagnostica

I dati relativi alla performance diagnostiche sono riportati in tabella 4.

In nessuno dei casi la procedura è risultata tecnicamente non eseguibile.

Nel gruppo FNA sono emersi 7 falsi negativi mentre nel gruppo FNB è stato riscontrato 1 falso negativo (7/45, 15.56% vs 1/15, 6.67%, $p > 0.05$).

I valori di specificità, sensibilità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo sono risultati rispettivamente 100%, 83.72%, 100%, 22.22% nel gruppo FNA e 100%, 92.86%, 100%, 50% nel gruppo FNB ($p > 0.05$ per tutte le variabili).

L'accuratezza diagnostica delle due metodiche è risultata rispettivamente dell'84.44% nel gruppo FNA e del 93.33% nel gruppo FNB ($p > 0.05$).

Tabella 4: performance diagnostica

	FNA (%)	IC 95%	FNB (%)	IC 95%	Valore di p
Sensibilità	83.7	69.3-93.2	92.9	66.1-99.8	0.664
Specificità	100	15.81-100	100	2.5-100	-
Valore predittivo positivo	100	-	100	-	-
Valore predittivo negativo	22.2	12.7-36.0	50.0	13.1-86.9	0.490
Accuratezza diagnostica	84.4	70.5-93.5	93.3	68.1-99.8	0.665

3. Discussione

Attualmente l'EUS-FNA è considerata il gold standard per il campionamento delle lesioni pancreatiche, sebbene presenti alcune limitazioni.

I prelievi eseguiti permettono di ottenere una quota di materiale relativamente limitato, non potendo fornire campioni con architettura tissutale conservata, condizione essenziale per una diagnosi istologica. L'analisi citologica può non essere sufficiente per la diagnosi in alcune forme neoplastiche.

L'accuratezza diagnostica della FNA sembra inoltre correlare con l'esperienza dell'operatore e con la disponibilità di un citopatologo in sala endoscopica per una valutazione di adeguatezza del campione^{10,11,12}.

Al fine di superare tali limitazioni e incrementare la resa diagnostica, è stata sviluppata la EUS-FNB, metodica che consente una acquisizione tissutale in grado di permettere una diagnosi istologica delle lesioni sottoposte a biopsia¹³.

Nel nostro studio FNA e FNB hanno dimostrato performance diagnostiche sovrapponibili nella diagnosi delle lesioni solide pancreatiche, con una accuratezza diagnostica per la FNB 22G del 93.33% e per la FNA del 84.4% ($p>0.05$). Tali riscontri risultano in linea con recenti pubblicazioni volte a confrontare aghi da FNA e da FNB^{14,15,16}.

Diversi studi hanno dimostrato come l'ecoendoscopia con prelievo sia una metodica affidabile nella diagnosi di malignità delle lesioni solide pancreatiche, mostrando valori di sensibilità comprese tra 70% e 92 % per la FNA e tra il 90% e il 98% per la FNB. Anche i valori di specificità riportati in letteratura appaiono elevati, essendo compresi tra 80% e 100%^{17,18}.

Una metanalisi di Khan et al¹⁹ ha confrontato l'accuratezza diagnostica di EUS-FNA e di EUS-FNB. Analogamente ai nostri risultati, non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Una recente metanalisi di Wang et al²⁰ ha comparato EUS-FNA e EUS-FNB nel campionamento delle lesioni pancreatiche, anche in questo caso l'accuratezza diagnostica è risultata sovrapponibile.

A fronte di tali riscontri, come evidenziato dal nostro studio, esiste tuttavia in letteratura un trend a favore della FNB, la quale sembrerebbe mostrare valori di accuratezza maggiori, in particolare se comparata alla FNA senza ROSE²¹. Nel nostro studio, sebbene senza significatività statistica, l'accuratezza diagnostica è risultata maggiore nel gruppo FNB; il relativo limitato numero di pazienti esaminati per il gruppo FNB può spiegare come tale comparazione non sia risultata statisticamente significativa a fronte di una considerevole differenza in valore assoluto.

Uno studio di Tian L. et al²² su di una coorte di 36 pazienti ha evidenziato come, per ottenere una diagnosi, nel gruppo sottoposto a prelievo con ago da FNB sia necessario un numero minore di passaggi rispetto ai prelievi eseguiti con ago da FNA. Nell'80% dei pazienti EUS-FNB con una diagnosi di malignità, la stessa risultava evidente già dopo un primo prelievo, rispetto al 66.7% del gruppo EUS-FNA ($p = 0.019$). Tali riscontri supportano i risultati del nostro studio dove la mediana del numero di passaggi è risultata 2 per il gruppo FNB, rispetto ad una mediana di 3 per il gruppo FNA, con una correlazione statisticamente significativa tra i due dati ($p < 0.05$). Dopo ogni prelievo il campione ottenuto è stato valutato nelle sue caratteristiche macroscopiche per definirne l'adeguatezza. Ciò ha permesso verosimilmente di ridurre il numero di passaggi nel gruppo FNB, in quanto il prelievo risultava apparentemente idoneo già ai primi passaggi.

E' interessante notare come nel gruppo FNA del nostro studio sia emersa una correlazione statisticamente significativa tra esecuzione dell'esame da parte di un operatore esperto e diagnosi ottenuta ($p < 0.05$); tale associazione non appare invece evidente nel gruppo FNB. Questo dato trova verosimilmente ragione nella capacità da parte dell'operatore esperto di meglio campionare la lesione target, andando ad ottenere prelievi diagnostici anche con l'utilizzo dell'ago da FNA. L'ago da FNB, consentendo l'ottenimento di una quota di materiale maggiore per lo studio istologico, può andare a vicariare le limitazioni legate all'esperienza dell'operatore.

Entrambe le metodiche mostrano in letteratura^{23,24}, analogamente ai dati da noi ottenuti, tassi estremamente bassi di complicanze. Nella nostra casistica non si sono verificate complicanze maggiori, mentre sono riportati due casi di minimo sanguinamento endoluminale a livello del sito di accesso dell'ago. Tali eventi si sono verificati entrambi nel gruppo FNB ($p < 0.05$). Viene pertanto confermato ulteriormente l'elevato profilo di sicurezza di queste metodiche diagnostiche.

I valori di sensibilità e specificità (FNA 83.72% - 100%, FNB 92.86% - 100%) da noi ottenuti appaiono in linea con quanto segnalato in letteratura^{25,26}, dimostrando come entrambe le metodiche presentino una eccellente capacità diagnostica. Il valore predittivo positivo del 100% nei due gruppi enfatizza l'elevata capacità, per entrambe le metodiche, di ottenere una diagnosi corretta di malignità.

Come noto, tali procedure presentano scarso valore predittivo negativo, il quale nella nostra casistica è risultato rispettivamente del 22% nel gruppo FNA e del 50% nel gruppo FNB. Questi dati indicando ulteriormente come l'EUS-FNA/FNB presentino entrambi una ottima capacità di identificare i pazienti "veri positivi" a fronte di una quota significativa di pazienti "falsi

negativi”. Appare perciò evidente come di fronte ad un esito negativo, in particolare qualora presente una clinica o radiologia coerente con patologia neoplastica, sia assolutamente da porre in discussione l’esito ottenuto, considerando una eventuale ripetizione dell’esame^{27,28}.

4. Conclusioni

La EUS-FNA e la EUS-FNB presentano entrambe una elevata accuratezza diagnostica con un tasso di complicanze trascurabile, ricoprendo sempre più un ruolo fondamentale nel percorso diagnostico del paziente con nodulo pancreatico.

Nel nostro studio non si è dimostrata una differenza statisticamente significativa tra le due metodiche per quanto concerne sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica, sebbene si sia confermata la percezione attuale di un trend a favore della FNB.

L'esperienza dell'endoscopista appare il parametro in grado di influenzare maggiormente la resa diagnostica nel gruppo sottoposto a prelievo con ago da FNA, mentre tale correlazione non si è evidenziata nel gruppo FNB.

E' prevedibile che negli anni futuri l'utilizzo degli aghi da FNB sarà sempre maggiore, anche in relazione alla crescente necessità di valutazioni di tipo genomico sul prelievo ottenuto e alla auspicabile crescente disponibilità di terapie mirate, specifiche per ogni paziente.

Bibliografia

CAPITOLO 1

1. Flanders TY, Foulkes WD. Pancreatic adenocarcinoma: epidemiology and genetics. *J Med Genet.* 1996 Nov;33(11):889-98. doi: 10.1136/jmg.33.11.889. PMID: 8950667; PMCID: PMC1050781.
2. Santo E, Bar-Yishay I. Pancreatic solid incidentalomas. *Endosc Ultrasound.* 2017 Dec;6(Suppl 3):S99-S103. doi: 10.4103/eus.eus_72_17. PMID: 29387702; PMCID: PMC5774085.
3. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018 Nov 21;24(43):4846-4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846. PMID: 30487695; PMCID: PMC6250924.
4. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011 Aug 13;378(9791):607-20. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0. Epub 2011 May 26. PMID: 21620466; PMCID: PMC3062508.
5. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 28;22(44):9694-9705. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694. PMID: 27956793; PMCID: PMC5124974.
6. Korc M, Jeon CY, Edderkaoui M, Pandol SJ, Petrov MS; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017 Oct;31(5):529-536. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.001. Epub 2017 Sep 6. PMID: 29195672; PMCID: PMC5747325.
7. Rawla P, Thandra KC, Sunkara T. Pancreatic cancer and obesity: epidemiology, mechanism, and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol.* 2019 Aug;12(4):285-291. doi: 10.1007/s12328-019-00953-3. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30788774.
8. Clancy TE. Surgery for Pancreatic Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015 Aug;29(4):701-16. doi: 10.1016/j.hoc.2015.04.001. Epub 2015 May 30. PMID: 26226905.
9. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global Cancer Observatory 2020. <https://gco.iarc.fr/>
10. Saad AM, Turk T, Al-Husseini MJ, Abdel-Rahman O. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades; a SEER-based study. *BMC Cancer.* 2018 Jun 25;18(1):688. doi: 10.1186/s12885-018-4610-4. PMID: 29940910; PMCID: PMC6020186.
11. Maisonneuve P. Epidemiology and burden of pancreatic cancer. *Presse Med.* 2019 Mar;48(3 Pt 2):e113-e123. doi: 10.1016/j.lpm.2019.02.030. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30878335.

12. Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Lett.* 2016 Oct 10;381(1):269-77. doi: 10.1016/j.canlet.2016.07.022. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27461582.
13. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018 Nov 21;24(43):4846-4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846. PMID: 30487695; PMCID: PMC6250924.
14. Ma J, Siegel R, Jemal A. Pancreatic cancer death rates by race among US men and women, 1970-2009. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Nov 20;105(22):1694-700. doi: 10.1093/jnci/djt292. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24203988.
15. Egawa N, Lin Y, Tabata T, Kuruma S, Hara S, Kubota K, Kamisawa T. ABO blood type, long-standing diabetes, and the risk of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2013 Apr 28;19(16):2537-42. doi: 10.3748/wjg.v19.i16.2537. PMID: 23674856; PMCID: PMC3646145.
16. Rahman AU, Zahid E, Khan MT, Naeem A, Ali S, Rashid MU, Ahmad S. Familial Pancreatic Cancer: A Critical Review. *Crit Rev Oncog.* 2019;24(2):149-156. doi: 10.1615/CritRevOncog.2019031637. PMID: 31679210.
17. Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, Maguchi H, Mizuma M, Takahashi H, Wada K, Hosoi H, Yachida S, Suzuki M, Usui R, Furukawa T, Furuse J, Sato T, Ueno M, Kiyozumi Y, Hijioka S, Mizuno N, Terashima T, Mizumoto M, Kodama Y, Torishima M, Kawaguchi T, Ashida R, Kitano M, Hanada K, Furukawa M, Kawabe K, Majima Y, Shimosegawa T. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol.* 2017 Feb 14;23(6):935-948. doi: 10.3748/wjg.v23.i6.935. PMID: 28246467; PMCID: PMC5311103.
18. Matsubayashi H. Familial pancreatic cancer and hereditary syndromes: screening strategy for high-risk individuals. *J Gastroenterol.* 2011 Nov;46(11):1249-59. doi: 10.1007/s00535-011-0457-z. Epub 2011 Aug 17. PMID: 21847571.
19. Liao WC, Tu YK, Wu MS, Lin JT, Wang HP, Chien KL. Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer: systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ.* 2015 Jan 2;350:g7371. doi: 10.1136/bmj.g7371. Erratum in: *BMJ.* 2016 Jul 22;354:i4089. PMID: 25556126; PMCID: PMC4282179.
20. Khadka R, Tian W, Hao X, Koirala R. Risk factor, early diagnosis and overall survival on outcome of association between pancreatic cancer and diabetes mellitus: Changes and advances, a review. *Int J Surg.* 2018 Apr;52:342-346. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.058. Epub 2018 Mar 10. PMID: 29535016.
21. Pizzato M, Turati F, Rosato V, La Vecchia C. Exploring the link between diabetes and pancreatic cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019 Aug;19(8):681-687. doi: 10.1080/14737140.2019.1642109. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31287962.
22. Hope C, Robertshaw A, Cheung KL, Idris I, English E. Relationship between HbA1c and cancer in people with or without diabetes: a systematic review.

Diabet Med. 2016 Aug;33(8):1013-25. doi: 10.1111/dme.13031. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26577885.

23. Schulte A, Pandeya N, Tran B, Fawcett J, Fritschi L, Risch HA, Webb PM, Whiteman DC, Neale RE; Queensland Pancreatic Cancer Study Group. Cigarette smoking and pancreatic cancer risk: more to the story than just pack-years. *Eur J Cancer*. 2014 Mar;50(5):997-1003. doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.014. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24461200.

24. Pandol SJ, Apte MV, Wilson JS, Gukovskaya AS, Edderkaoui M. The burning question: why is smoking a risk factor for pancreatic cancer? *Pancreatology*. 2012 Jul-Aug;12(4):344-9. doi: 10.1016/j.pan.2012.06.002. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22898636; PMCID: PMC3956306.

25. Duell EJ. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Mol Carcinog*. 2012 Jan;51(1):40-52. doi: 10.1002/mc.20786. PMID: 22162230.

26. WCRFI Pancreatic cancer statistics. World Cancer Research Fund International 2015 <http://wcrf.org/>

27. Rawla P, Thandra KC, Sunkara T. Pancreatic cancer and obesity: epidemiology, mechanism, and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol*. 2019 Aug;12(4):285-291. doi: 10.1007/s12328-019-00953-3. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30788774.

28. Zhou B, Wu D, Liu H, Du LT, Wang YS, Xu JW, Qiu FB, Hu SY, Zhan HX. Obesity and pancreatic cancer: An update of epidemiological evidence and molecular mechanisms. *Pancreatology*. 2019 Oct;19(7):941-950. doi: 10.1016/j.pan.2019.08.008. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31447281.

29. Zhao Z, Yin Z, Pu Z, Zhao Q. Association Between Consumption of Red and Processed Meat and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;15(4):486-493.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.143. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27693521.

30. Cooperman AM, Iskandar ME, Wayne MG, Steele JG. Prevention and Early Detection of Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*. 2018 Feb;98(1):1-12. doi: 10.1016/j.suc.2017.09.001. PMID: 29191267.

31. Perri G, Prakash LR, Katz MHG. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019 Sep;35(5):468-477. doi: 10.1097/MOG.0000000000000571. PMID: 31306159.

32. Gandhi NS, Feldman MK, Le O, Morris-Stiff G. Imaging mimics of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Feb;43(2):273-284. doi: 10.1007/s00261-017-1330-1. PMID: 29038855.

33. Guo C, Zhuge X, Wang Q, Xiao W, Wang Z, Wang Z, Feng Z, Chen X. The differentiation of pancreatic neuroendocrine carcinoma from pancreatic ductal adenocarcinoma: the values of CT imaging features and texture analysis. *Cancer*

Imaging. 2018 Oct 17;18(1):37. doi: 10.1186/s40644-018-0170-8. PMID: 30333055; PMCID: PMC6192319.

34. Antoniou EA, Damaskos C, Garpis N, Salakos C, Margonis GA, Kontzoglou K, Lahanis S, Spartalis E, Patsouras D, Kykalos S, Garmpi A, Andreatos N, Pawlik TM, Kouraklis G. Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: A Single-center Experience and Review of the Literature. *In Vivo*. 2017 Jul-Aug;31(4):501-510. doi: 10.21873/invivo.11089. PMID: 28652415; PMCID: PMC5566898.

35. Kim SY, Park SH, Hong N, Kim JH, Hong SM. Primary solid pancreatic tumors: recent imaging findings updates with pathology correlation. *Abdom Imaging*. 2013 Oct;38(5):1091-105. doi: 10.1007/s00261-013-0004-x. PMID: 23640523.

36. Xing-Mao Z, Hong-Juan Z, Qing L, Qiang H. Pancreatic acinar cell carcinoma-case report and literature review. *BMC Cancer*. 2018 Nov 8;18(1):1083. doi: 10.1186/s12885-018-5008-z. PMID: 30409114; PMCID: PMC6225569.

37. Jornet D, Soyer P, Terris B, Hoeffel C, Oudjit A, Legmann P, Gaujoux S, Barret M, Dohan A. MR imaging features of pancreatic acinar cell carcinoma. *Diagn Interv Imaging*. 2019 Jul-Aug;100(7-8):427-435. doi: 10.1016/j.diii.2019.02.003. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30846400.

38. Wang FB, Ni JM, Zhang ZY, Zhang L, Wu WJ, Wang D, Ji Y, Gong L. Differential diagnosis of periampullary carcinomas: comparison of CT with negative-contrast CT cholangiopancreatography versus MRI with MR cholangiopancreatography. *Abdom Imaging*. 2014 Jun;39(3):506-17. doi: 10.1007/s00261-014-0085-1. PMID: 24519564.

39. Sellner F. Isolated pancreatic metastases from renal cell carcinoma: an outcome of a special metastatic pathway or of specific tumor cell selection? *Clin Exp Metastasis*. 2018 Mar;35(3):91-102. doi: 10.1007/s10585-018-9910-1. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29948649.

40. Olson MT, Wakely PE Jr, Ali SZ. Metastases to the pancreas diagnosed by fine-needle aspiration. *Acta Cytol*. 2013;57(5):473-80. doi: 10.1159/000352006. Epub 2013 Sep 7. PMID: 24021904.

41. Antoniou EA, Damaskos C, Garpis N, Salakos C, Margonis GA, Kontzoglou K, Lahanis S, Spartalis E, Patsouras D, Kykalos S, Garmpi A, Andreatos N, Pawlik TM, Kouraklis G. Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: A Single-center Experience and Review of the Literature. *In Vivo*. 2017 Jul-Aug;31(4):501-510. doi: 10.21873/invivo.11089. PMID: 28652415; PMCID: PMC5566898.

42. Rock J, Bloomston M, Lozanski G, Frankel WL. The spectrum of hematologic malignancies involving the pancreas: potential clinical mimics of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2012 Mar;137(3):414-22. doi: 10.1309/AJCPXW7QUG9EFTO. PMID: 22338053.

43. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2422-2434. doi: 10.1001/jama.2019.19411. PMID: 31860051.

44. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020 Mar;115(3):322-339. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535. PMID: 32022720.
45. Syed A, Babich O, Thakkar P, Patel A, Abdul-Baki H, Farah K, Morrissey S, Mitre M, Dhawan M, Kochhar G, Kulkarni A, Thakkar S. Defining Pancreatitis as a Risk Factor for Pancreatic Cancer: The Role, Incidence, and Timeline of Development. *Pancreas*. 2019 Sep;48(8):1098-1101. doi: 10.1097/MPA.0000000000001367. PMID: 31404017.
46. Tezuka K, Makino T, Hirai I, Kimura W. Groove pancreatitis. *Dig Surg*. 2010;27(2):149-52. doi: 10.1159/000289099. Epub 2010 Jun 10. PMID: 20551662.
47. Madhani K, Farrell JJ. Autoimmune Pancreatitis: An Update on Diagnosis and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 Mar;45(1):29-43. doi: 10.1016/j.gtc.2015.10.005. PMID: 26895679.
48. Sandrasegaran K, Menias CO. Imaging in Autoimmune Pancreatitis and Immunoglobulin G4-Related Disease of the Abdomen. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018 Sep;47(3):603-619. doi: 10.1016/j.gtc.2018.04.007. Epub 2018 Jul 7. PMID: 30115440.
49. Nagpal SJS, Sharma A, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2018 Sep;113(9):1301. doi: 10.1038/s41395-018-0146-0. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29910463.
50. Lopes Vendrami C, Shin JS, Hammond NA, Kothari K, Mittal PK, Miller FH. Differentiation of focal autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 May;45(5):1371-1386. doi: 10.1007/s00261-019-02210-0. PMID: 31493022.

CAPITOLO 2

1. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1252-61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068. PMID: 23622135; PMCID: PMC3662544.
2. Murr MM, Sarr MG, Oishi AJ, van Heerden JA. Pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*. 1994 Sep-Oct;44(5):304-18. doi: 10.3322/canjclin.44.5.304. PMID: 7521272.
3. Rosenthal MH, Lee A, Jajoo K. Imaging and Endoscopic Approaches to Pancreatic Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Aug;29(4):675-99. doi: 10.1016/j.hoc.2015.04.008. PMID: 26226904.
4. Bekkali NL, Johnson GJ. Training in ERCP and EUS in the UK anno 2017. *Frontline Gastroenterol*. 2017 Apr;8(2):124-128. doi: 10.1136/flgastro-2016-100771. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28839896; PMCID: PMC5369444.
5. Dietrich CF, Arcidiacono PG, Braden B, Burmeister S, Carrara S, Cui X, Di Leo M, Dong Y, Fusaroli P, Gilja OH, Healey AJ, Hocke M, Hollerbach S, Garcia JI, Ignee A, Jürgensen C, Kahaleh M, Kitano M, Kunda R, Larghi A, Möller K, Napoleon B, Oppong KW, Petrone MC, Saftoiu A, Puri R, Sahai AV, Santo E, Sharma M, Soweid A, Sun S, Teoh AYB, Vilmann P, Jenssen C. What should be known prior to performing EUS? *Endosc Ultrasound*. 2019 Jan-Feb;8(1):3-16. doi: 10.4103/eus.eus_54_18. PMID: 30777940; PMCID: PMC6400085.
6. Brozzi L, Petrone MC, Poley JW, Carrara S, Barresi L, Fabbri C, Rimbasi M, De Angelis C, Arcidiacono PG, Signoretti M, Lamonaca L, Barbuscio I, Binda C, Gheorghe A, Rizza S, Gabbriellini A, Crinò SF. Outcomes of biliopancreatic EUS in patients with surgically altered upper gastrointestinal anatomy: a multicenter study. *Endosc Int Open*. 2020 Jul;8(7):E869-E876. doi: 10.1055/a-1161-8713. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32617391; PMCID: PMC7297615.
7. Ahmad NA, Lewis JD, Siegelman ES, Rosato EF, Ginsberg GG, Kochman ML. Role of endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging in the preoperative staging of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):1926-31. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02245.x. PMID: 10950037.
8. Cheriyan DG, Byrne MF. Propofol use in endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5171-6. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5171. PMID: 24833847; PMCID: PMC4017032.
9. Kahl S, Glasbrenner B, Zimmermann S, Malfertheiner P. Endoscopic ultrasound in pancreatic diseases. *Dig Dis*. 2002;20(2):120-6. doi: 10.1159/000067481. PMID: 12566614.
10. Lu X, Zhang S, Ma C, Peng C, Lv Y, Zou X. The diagnostic value of EUS in pancreatic cystic neoplasms compared with CT and MRI. *Endosc Ultrasound*. 2015 Oct-Dec;4(4):324-9. doi: 10.4103/2303-9027.170425. PMID: 26643701; PMCID: PMC4672591.

11. Pereira R, Eslick G, Cox M. Endoscopic Ultrasound for Routine Assessment in Idiopathic Acute Pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2019 Aug;23(8):1694-1700. doi: 10.1007/s11605-019-04272-3. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31197695.
12. Sofuni A, Tsuchiya T, Itoi T. Ultrasound diagnosis of pancreatic solid tumors. *J Med Ultrason (2001).* 2020 Jul;47(3):359-376. doi: 10.1007/s10396-019-00968-w. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31420821.
13. Lisotti A, Serrani M, Caletti G, Fusaroli P. Combining contrast harmonic and elastography during EUS examination of pancreatic tumors increases diagnostic accuracy. *Dig Liver Dis.* 2017 Nov;49(11):1286-1287. doi: 10.1016/j.dld.2017.08.021. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28864309.
14. Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, Rosato EF, Morris JB, Kochman ML. EUS in preoperative staging of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc.* 2000 Oct;52(4):463-8. doi: 10.1067/mge.2000.107725. PMID: 11023561.
15. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, Sherman S, Wiersema M, Lehman GA. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc.* 1999 Dec;50(6):786-91. doi: 10.1016/s0016-5107(99)70159-8. PMID: 10570337.
16. American Joint Committee on Cancer. Exocrine pancreas. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition, New York, NY. Springer; 2017: 337.
17. Moutinho-Ribeiro P, Iglesias-Garcia J, Gaspar R, Macedo G. Early pancreatic cancer - The role of endoscopic ultrasound with or without tissue acquisition in diagnosis and staging. *Dig Liver Dis.* 2019 Jan;51(1):4-9. doi: 10.1016/j.dld.2018.09.027. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30337098.
18. Aslanian H, Salem R, Lee J, Andersen D, Robert M, Topazian M. EUS diagnosis of vascular invasion in pancreatic cancer: surgical and histologic correlates. *Am J Gastroenterol.* 2005 Jun;100(6):1381-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41675.x. PMID: 15929774.
19. Nakata B, Nishino H, Ogawa Y, Yokomatsu H, Kawasaki F, Kosaka K, Wada T, Suto R, Montani A, Hirakawa K. Prognostic predictive value of endoscopic ultrasound findings for invasive ductal carcinomas of pancreatic head. *Pancreas.* 2005 Apr;30(3):200-5. doi: 10.1097/00006676-200504000-00002. PMID: 15782094.
20. Snady H, Bruckner H, Siegel J, Cooperman A, Neff R, Kiefer L. Endoscopic ultrasonographic criteria of vascular invasion by potentially resectable pancreatic tumors. *Gastrointest Endosc.* 1994 May-Jun;40(3):326-33. doi: 10.1016/s0016-5107(94)70065-6. PMID: 8056236.
21. Yasuda K, Mukai H, Fujimoto S, Nakajima M, Kawai K. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc.* 1988 Jan-Feb;34(1):1-8. doi: 10.1016/s0016-5107(88)71220-1. PMID: 3280392.

22. Rösch T, Braig C, Gain T, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, Classen M. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *Gastroenterology*. 1992 Jan;102(1):188-99. doi: 10.1016/0016-5085(92)91800-j. PMID: 1727753.
23. Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fékéte F, Paolaggi JA. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy*. 1993 Feb;25(2):143-50. doi: 10.1055/s-2007-1010273. PMID: 8491130.
24. Snady H, Bruckner H, Siegel J, Cooperman A, Neff R, Kiefer L. Endoscopic ultrasonographic criteria of vascular invasion by potentially resectable pancreatic tumors. *Gastrointest Endosc*. 1994 May-Jun;40(3):326-33. doi: 10.1016/s0016-5107(94)70065-6. PMID: 8056236.
25. Brugge WR, Lee MJ, Kelsey PB, Schapiro RH, Warshaw AL. The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 1996 Jun;43(6):561-7. doi: 10.1016/s0016-5107(96)70191-8. PMID: 8781933.
26. Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Ginès MA, Real MI, Gilabert R, Quintó L, Trilla A, Feu F, Montanyà X, Fernández-Cruz L, Navarro S. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol*. 2004 Mar;99(3):492-501. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04087.x. PMID: 15056091.
27. Kahl S, Malfertheiner P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of patients with solid pancreatic masses. *Dig Dis*. 2004;22(1):26-31. doi: 10.1159/000078732. PMID: 15292692.
28. Yamato M, Mikata R, Yasui S, Iino Y, Shingyoji A, Kusakabe Y, Ohyama H, Sugiyama H, Sakai Y, Tsuyuguchi T, Yoshitomi H, Ohtsuka M, Kishimoto T, Kato N. Endoscopic Ultrasound Criteria for Arterial Invasion in Pancreatic Cancer of the Body and Tail. *Pancreas*. 2020 Apr;49(4):561-567. doi: 10.1097/MPA.0000000000001523. PMID: 32282770.
29. Du T, Bill KA, Ford J, Barawi M, Hayward RD, Alame A, Berri RN. The diagnosis and staging of pancreatic cancer: A comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography with pancreas protocol. *Am J Surg*. 2018 Mar;215(3):472-475. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.11.021. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29174773.
30. Chen G, Liu S, Zhao Y, Dai M, Zhang T. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatol*. 2013 May-Jun;13(3):298-304. doi: 10.1016/j.pan.2013.01.013. Epub 2013 Feb 10. PMID: 23719604.

31. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2004 May;99(5):844-50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04177.x. PMID: 15128348.
32. Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, Tamura T, Hatamaru K, Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* 2019 Jan;54(1):19-32. doi: 10.1007/s00535-018-1519-2. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30406288; PMCID: PMC6314985.
33. Sato N, Takano S, Yoshitomi H, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Suzuki D, Sakai N, Kagawa S, Mishima T, Nakadai E, Mikata R, Kato N, Ohtsuka M. Needle tract seeding recurrence of pancreatic cancer in the gastric wall with paragastric lymph node metastasis after endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration followed by pancreatectomy: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jan 15;20(1):13. doi: 10.1186/s12876-020-1159-x. PMID: 31941458; PMCID: PMC6964060.
34. Palazzo L. *Echo-endoscopie digestive* Springer-Verlage France, 2012
35. Imazu H, Uchiyama Y, Kakutani H, Ikeda K, Sumiyama K, Kaise M, Omar S, Ang TL, Tajiri H. A prospective comparison of EUS-guided FNA using 25-gauge and 22-gauge needles. *Gastroenterol Res Pract.* 2009;2009:546390. doi: 10.1155/2009/546390. Epub 2009 Nov 17. PMID: 19997511; PMCID: PMC2786003.
36. Kanno A, Masamune A, Fujishima F, Iwashita T, Kodama Y, Katanuma A, Ohara H, Kitano M, Inoue H, Itoi T, Mizuno N, Miyakawa H, Mikata R, Irisawa A, Sato S, Notohara K, Shimosegawa T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-guided FNA using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2016 Nov;84(5):797-804.e1. doi: 10.1016/j.gie.2016.03.1511. Epub 2016 Apr 9. PMID: 27068878.
37. Yoon SB, Moon SH, Song TJ, Kim JH, Kim MH. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration versus biopsy for diagnosis of autoimmune pancreatitis: Systematic review and comparative meta-analysis. *Dig Endosc.* 2020 Oct 8. doi: 10.1111/den.13866. Epub ahead of print. PMID: 33030283.
38. Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S, Wilcox CM. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc.* 2006 Apr;63(4):622-9. doi: 10.1016/j.gie.2005.05.024. PMID: 16564863
39. O'Toole D, Palazzo L, Arotçarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, Amaris J, Ruszniewski P. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc.* 2001 Apr;53(4):470-4. doi: 10.1067/mge.2001.112839. PMID: 11275888.
40. Polmanee P, Hara K, Mizuno N, Hijioka S, Kuwahara T, Okuno N, Iwaya H, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Hirayama Y, Ohnishi S, Toriyama K, Bhanthomkomol P, Ito A, Kuraoka N, Matsumoto S, Niwa Y. Outcomes of EUS-

FNA in patients receiving antithrombotic therapy. *Endosc Int Open*. 2019 Jan;7(1):E15-E25. doi: 10.1055/a-0735-9107. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30648135; PMCID: PMC6327718.

41. Lai JH, Lin HH, Lin CC. Factors affecting cytological results of endoscopic ultrasound guided-fine needle aspiration during learning. *Diagn Pathol*. 2020 Feb 15;15(1):17. doi: 10.1186/s13000-020-00938-8. PMID: 32061261; PMCID: PMC7023765.

42. Ootaki C, Stevens T, Vargo J, You J, Shiba A, Foss J, Borkowski R, Maurer W. Does general anesthesia increase the diagnostic yield of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses? *Anesthesiology*. 2012 Nov;117(5):1044-50. doi: 10.1097/ALN.0b013e31826e0590. PMID: 23042221.

43. Vilmann P, Seicean A, Săftoiu A. Tips to overcome technical challenges in EUS-guided tissue acquisition. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014 Jan;24(1):109-24. doi: 10.1016/j.giec.2013.08.009. PMID: 24215763.

44. Paquin SC, Sahai AV. Techniques for EUS-guided FNA cytology. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014 Jan;24(1):71-81. doi: 10.1016/j.giec.2013.08.007. PMID: 24215761.

45. Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, Carrara S, Deprez P, Gines A, Fernández-Esparrach G, Eisendrath P, Aithal GP, Arcidiacono P, Barthet M, Bastos P, Fornelli A, Napoleon B, Iglesias-Garcia J, Seicean A, Larghi A, Hassan C, van Hooft JE, Dumonceau JM. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline - March 2017. *Endoscopy*. 2017 Oct;49(10):989-1006. doi: 10.1055/s-0043-119219. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28898917.

46. Chhoda A, Rustagi T. EUS-guided needle biopsy for autoimmune pancreatitis. *Clin J Gastroenterol*. 2020 Oct;13(5):669-677. doi: 10.1007/s12328-020-01153-0. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32519311.

47. Tiriach H, Bucobo JC, Tzimas D, Grewel S, Lacombe JF, Rowehl LM, Nagula S, Wu M, Kim J, Sasson A, Vignesh S, Martello L, Munoz-Sagastibelza M, Somma J, Tuveson DA, Li E, Buscaglia JM. Successful creation of pancreatic cancer organoids by means of EUS-guided fine-needle biopsy sampling for personalized cancer treatment. *Gastrointest Endosc*. 2018 Jun;87(6):1474-1480. doi: 10.1016/j.gie.2017.12.032. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29325707; PMCID: PMC6143289.

48. de Moura DTH, McCarty TR, Jirapinyo P, Ribeiro IB, Hathorn KE, Madruga-Neto AC, Lee LS, Thompson CC. Evaluation of endoscopic ultrasound fine-needle aspiration versus fine-needle biopsy and impact of rapid on-site evaluation for pancreatic masses. *Endosc Int Open*. 2020 Jun;8(6):E738-E747. doi: 10.1055/a-1122-8674. Epub 2020 May 25. PMID: 32490158; PMCID: PMC7247894.

49. Asokkumar R, Yung Ka C, Loh T, Kah Ling L, Gek San T, Ying H, Tan D, Khor C, Lim T, Soetikno R. Comparison of tissue and molecular yield between fine-needle biopsy (FNB) and fine-needle aspiration (FNA): a randomized study. *Endosc Int*

Open. 2019 Aug;7(8):E955-E963. doi: 10.1055/a-0903-2565. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31367675; PMCID: PMC6656554.

50. Ayres LR, Kmiotek EK, Lam E, Telford JJ. A Comparison of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration and Fine-Needle Biopsy in the Diagnosis of Solid Pancreatic Lesions. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr 19;2018:1415062. doi: 10.1155/2018/1415062. PMID: 29850451; PMCID: PMC5933021.

51. Nagula S, Pourmand K, Aslanian H, Bucobo JC, Gonda TA, Gonzalez S, Goodman A, Gross SA, Ho S, DiMaio CJ, Kim MK, Pais S, Poneris JM, Robbins DH, Schnoll-Sussman F, Sethi A, Buscaglia JM; New York Endoscopic Research Outcomes Group (NYERO). Comparison of Endoscopic Ultrasound-Fine-Needle Aspiration and Endoscopic Ultrasound-Fine-Needle Biopsy for Solid Lesions in a Multicenter, Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;16(8):1307-1313.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.013. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28624647.

52. Park SW, Chung MJ, Lee SH, Lee HS, Lee HJ, Park JY, Park SW, Song SY, Kim H, Chung JB, Bang S. Prospective Study for Comparison of Endoscopic Ultrasound-Guided Tissue Acquisition Using 25- and 22-Gauge Core Biopsy Needles in Solid Pancreatic Masses. *PLoS One*. 2016 May 5;11(5):e0154401. doi: 10.1371/journal.pone.0154401. PMID: 27149404; PMCID: PMC4858215.

53. Gleeson FC, Levy MJ, Jackson RA, Murphy SJ, Halling KC, Kipp BR, Graham RP, Zhang L. Endoscopic ultrasound may be used to deliver gene expression signatures using digital mRNA detection methods to immunophenotype pancreatic ductal adenocarcinoma to facilitate personalized immunotherapy. *Pancreatol*. 2020 Mar;20(2):229-238. doi: 10.1016/j.pan.2019.12.002. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31831392.

54. Li SY, Zhou W, Shi L, Ding Z, Yao J, Jiang YP, Gao L, Jiang H, Jin ZD, Wang KX. Diagnostic efficacy of three suction techniques for endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of solid pancreatic lesions: protocol for a multicenter randomized cross-over clinical trial. *Dig Liver Dis*. 2020 Jul;52(7):734-739. doi: 10.1016/j.dld.2020.03.026. Epub 2020 May 17. PMID: 32430272.

55. Saxena P, El Zein M, Stevens T, Abdelgelil A, Besharati S, Messallam A, Kumbhari V, Azola A, Brainard J, Shin EJ, Lennon AM, Canto MI, Singh VK, Khashab MA. Stylet slow-pull versus standard suction for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic lesions: a multicenter randomized trial. *Endoscopy*. 2018 May;50(5):497-504. doi: 10.1055/s-0043-122381. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29272906; PMCID: PMC6441969.

56. Bor R, Vasas B, Fábíán A, Bálint A, Farkas K, Milassin Á, Czakó L, Rutka M, Molnár T, Szűcs M, Tiszlavicz L, Kaizer L, Hamar S, Szepes Z. Prospective comparison of slow-pull and standard suction techniques of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic cancer. *BMC Gastroenterol*. 2019 Jan 9;19(1):6. doi: 10.1186/s12876-018-0921-9. PMID: 30626331; PMCID: PMC6327397.

57. Villa NA, Berzosa M, Wallace MB, Raijman I. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: The wet suction technique. *Endosc Ultrasound*. 2016 Jan-Feb;5(1):17-20. doi: 10.4103/2303-9027.175877. PMID: 26879162; PMCID: PMC4770617.

58. Lee KY, Cho HD, Hwangbo Y, Yang JK, Han SJ, Choi HJ, Lee YN, Cha SW, Moon JH, Cho YD, Park SH, Lee TH. Efficacy of 3 fine-needle biopsy techniques for suspected pancreatic malignancies in the absence of an on-site cytopathologist. *Gastrointest Endosc*. 2019 Apr;89(4):825-831.e1. doi: 10.1016/j.gie.2018.10.042. Epub 2018 Nov 4. PMID: 30403966.

CAPITOLO 3

1. . Othman MO, Wallace MB. The role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012 Mar;41(1):179-88. doi: 10.1016/j.gtc.2011.12.014. Epub 2012 Jan 16. PMID: 22341257.

2. Horwhat JD, Paulson EK, McGrath K, Branch MS, Baillie J, Tyler D, Pappas T, Enns R, Robuck G, Stiffler H, Jowell P. A randomized comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. *Gastrointest Endosc*. 2006 Jun;63(7):966-75. doi: 10.1016/j.gie.2005.09.028. PMID: 16733111.

3. Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A, Vilmann P, Giovannini M, Frossard JL, Heresbach D, Pujol B, Fernández-Esparrach G, Vazquez-Sequeiros E, Ginès A; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2011 Oct;43(10):897-912. doi: 10.1055/s-0030-1256754. Epub 2011 Aug 12. PMID: 21842456.

4. Conti CB, Cereatti F, Grassia R. Endoscopic ultrasound-guided sampling of solid pancreatic masses: the fine needle aspiration or fine needle biopsy dilemma. Is the best needle yet to come? *World J Gastrointest Endosc*. 2019 Aug 16;11(8):454-471. doi: 10.4253/wjge.v11.i8.454. PMID: 31523377; PMCID: PMC6715568.

5. Houry T, Kadah A, Farraj M, Barhoum M, Livoff A, Mari A, Mahamid M, Sbeit W. The role of rapid on-site evaluation on diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound fine needle aspiration for pancreatic, submucosal upper gastrointestinal tract and adjacent lesions. *Cytopathology*. 2019 Sep;30(5):499-503. doi: 10.1111/cyt.12712. Epub 2019 May 21. PMID: 31034112.

6. Lai JH, Lin HH, Lin CC. Factors affecting cytological results of endoscopic ultrasound guided-fine needle aspiration during learning. *Diagn Pathol.* 2020 Feb 15;15(1):17. doi: 10.1186/s13000-020-00938-8. PMID: 32061261; PMCID: PMC7023765.
7. James TW, Baron TH. A comprehensive review of endoscopic ultrasound core biopsy needles. *Expert Rev Med Devices.* 2018 Feb;15(2):127-135. doi: 10.1080/17434440.2018.1425137. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29334842.
8. Temnykh LM, Rahal MA, Zia Z, Al-Haddad MA. An exclusive fine-needle biopsy approach to sampling solid lesions under EUS guidance: a prospective cohort study. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2020 Apr 15;8(5):349-354. doi: 10.1093/gastro/goaa012. PMID: 33163189; PMCID: PMC7603869.
9. Hucl T, Wee E, Anuradha S, Gupta R, Ramchandani M, Rakesh K, Shrestha R, Reddy DN, Lakhtakia S. Feasibility and efficiency of a new 22G core needle: a prospective comparison study. *Endoscopy.* 2013 Oct;45(10):792-8. doi: 10.1055/s-0033-1344217. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24068588.
10. Asokkumar R, Yung Ka C, Loh T, Kah Ling L, Gek San T, Ying H, Tan D, Khor C, Lim T, Soetikno R. Comparison of tissue and molecular yield between fine-needle biopsy (FNB) and fine-needle aspiration (FNA): a randomized study. *Endosc Int Open.* 2019 Aug;7(8):E955-E963. doi: 10.1055/a-0903-2565. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31367675; PMCID: PMC6656554.
11. Jiang H, Guo J, Wang K, Zhu H, Chen J, Xu C, Wang D, Jin Z. 22-Gauge biopsy needles have a better histological diagnostic yield in the discrimination of specific pancreatic solid neoplasms. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Jan;54(1):101-107. doi: 10.1080/00365521.2018.1564362. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30731044.
12. Oh D, Seo DW, Hong SM, Song TJ, Park DH, Lee SS, Lee SK, Kim MH. The impact of macroscopic on-site evaluation using filter paper in EUS-guided fine-needle biopsy. *Endosc Ultrasound.* 2019 Sep-Oct;8(5):342-347. doi: 10.4103/eus.eus_34_19. PMID: 31268010; PMCID: PMC6791110.
13. Yang Y, Li L, Qu C, Liang S, Zeng B, Luo Z. Endoscopic ultrasound-guided fine needle core biopsy for the diagnosis of pancreatic malignant lesions: a systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2016 Mar 10;6:22978. doi: 10.1038/srep22978. PMID: 26960914; PMCID: PMC4785370.
14. Alatawi A, Beuvon F, Grabar S, Leblanc S, Chaussade S, Terris B, Barret M, Prat F. Comparison of 22G reverse-beveled versus standard needle for endoscopic ultrasound-guided sampling of solid pancreatic lesions. *United European Gastroenterol J.* 2015 Aug;3(4):343-52. doi: 10.1177/2050640615577533. PMID: 26279842; PMCID: PMC4528208.
15. Strand DS, Jeffus SK, Sauer BG, Wang AY, Stelow EB, Shami VM. EUS-guided 22-gauge fine-needle aspiration versus core biopsy needle in the evaluation of solid pancreatic neoplasms. *Diagn Cytopathol.* 2014 Sep;42(9):751-8. doi: 10.1002/dc.23116. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24550162.

16. Lee YN, Moon JH, Kim HK, Choi HJ, Choi MH, Kim DC, Lee TH, Cha SW, Cho YD, Park SH. Core biopsy needle versus standard aspiration needle for endoscopic ultrasound-guided sampling of solid pancreatic masses: a randomized parallel-group study. *Endoscopy*. 2014 Dec;46(12):1056-62. doi: 10.1055/s-0034-1377558. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25098611.
17. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012 Feb;75(2):319-31. doi: 10.1016/j.gie.2011.08.049. PMID: 22248600.
18. Facciorusso A, Bajwa HS, Menon K, Buccino VR, Muscatiello N. Comparison between 22G aspiration and 22G biopsy needles for EUS-guided sampling of pancreatic lesions: A meta-analysis. *Endosc Ultrasound*. 2020 May-Jun;9(3):167-174. doi: 10.4103/eus.eus_4_19. PMID: 31031330; PMCID: PMC7430907.
19. Khan MA, Grimm IS, Ali B, Nollan R, Tombazzi C, Ismail MK, Baron TH. A meta-analysis of endoscopic ultrasound-fine-needle aspiration compared to endoscopic ultrasound-fine-needle biopsy: diagnostic yield and the value of onsite cytopathological assessment. *Endosc Int Open*. 2017 May;5(5):E363-E375. doi: 10.1055/s-0043-101693. PMID: 28497108; PMCID: PMC5425293.
20. Wang J, Zhao S, Chen Y, Jia R, Zhang X. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration versus endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy in sampling pancreatic masses: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(28):e7452. doi: 10.1097/MD.00000000000007452. PMID: 28700483; PMCID: PMC5515755.
21. Matynia AP, Schmidt RL, Barraza G, Layfield LJ, Siddiqui AA, Adler DG. Impact of rapid on-site evaluation on the adequacy of endoscopic-ultrasound guided fine-needle aspiration of solid pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Apr;29(4):697-705. doi: 10.1111/jgh.12431. PMID: 24783248.
22. Tian L, Tang AL, Zhang L, Liu XW, Li JB, Wang F, Shen SR, Wang XY. Evaluation of 22G fine-needle aspiration (FNA) versus fine-needle biopsy (FNB) for endoscopic ultrasound-guided sampling of pancreatic lesions: a prospective comparison study. *Surg Endosc*. 2018 Aug;32(8):3533-3539. doi: 10.1007/s00464-018-6075-6. Epub 2018 Feb 5. Erratum in: *Surg Endosc*. 2018 Nov;32(11):4706. PMID: 29404729; PMCID: PMC6061052.
23. Lakhtakia S. Complications of diagnostic and therapeutic Endoscopic Ultrasound. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Oct;30(5):807-823. doi: 10.1016/j.bpg.2016.10.008. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27931638.
24. Jenssen C, Alvarez-Sánchez MV, Napoléon B, Faiss S. Diagnostic endoscopic ultrasonography: assessment of safety and prevention of complications. *World J Gastroenterol*. 2012 Sep 14;18(34):4659-76. doi: 10.3748/wjg.v18.i34.4659. PMID: 23002335; PMCID: PMC3442204.

25. Noh DH, Choi K, Gu S, Cho J, Jang KT, Woo YS, Lee KT, Lee JK, Lee KH. Comparison of 22-gauge standard fine needle versus core biopsy needle for endoscopic ultrasound-guided sampling of suspected pancreatic cancer: a randomized crossover trial. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Jan;53(1):94-99. doi: 10.1080/00365521.2017.1390597. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29065734.
26. Crinò SF, Manfrin E, Scarpa A, Baldaque-Silva F, Carrara S, De Nucci G, Di Mitri R, Ginés A, Iglesias-Garcia J, Itoi T, Kitano M, Nguyen NQ, Deprez PH, Poley JW, Shami VM, Tarantino I, Larghi A. EUS-FNB with or without on-site evaluation for the diagnosis of solid pancreatic lesions (FROSENO): Protocol for a multicenter randomized non-inferiority trial. *Dig Liver Dis*. 2019 Jun;51(6):901-906. doi: 10.1016/j.dld.2019.03.008. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30975612.
27. Lisotti A, Frazzoni L, Fuccio L, Serrani M, Cominardi A, Bazzoli F, Fusaroli P. Repeat EUS-FNA of pancreatic masses after nondiagnostic or inconclusive results: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2020 Jun;91(6):1234-1241.e4. doi: 10.1016/j.gie.2020.01.034. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32006546.
28. Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, Aithal GP, Arcidiacono PG, Bastos P, Carrara S, Czako L, Fernández-Esparrach G, Fockens P, Ginès À, Havre RF, Hassan C, Vilman P, van Hooft JE, Polkowski M. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy*. 2017 Jul;49(7):695-714. doi: 10.1055/s-0043-109021. Epub 2017 May 16. PMID: 28511234.