

[© Maurizio Pianezza 2008 - Tutti i diritti riservati] **Cancro del pancreas**

Il mio comportamento

Diagnosi del cancro del pancreas

- ETG addome superiore
- Tc addome con mezzo di contrasto
- Gastrosopia con eco-endoscopia
- RMN addome con mezzo di contrasto per ragioni chirurgiche
- Video-laparoscopia
- ERCP di palliazione con ago-biopsia
- Markers tumorali Cea Ca 19.9 Ca 125
- Definizione istologica morfologica e molecolare (EGFR-IGFR-CgA-VEGFR-PDGFR-CD117), la mutazione di PTEN,
- Determinazione delle proteine citoplasmatiche IE-pAKT, p4EBP1, pS6K, p706SK

Terapia per il cancro del pancreas

La chirurgia resta la terapia di prima scelta e rimane ancora quella più efficace se la **patologia** viene evidenziata in stadio precoce o incidentalmente (il più spesso la diagnosi è tardiva) con dimensioni della

neoplasia

non superiori ai due/tre centimetri senza coinvolgimento delle strutture linfo-vascolari vicine (stadio 0-stadio I).

Al di là di questi limiti la chirurgia non rappresenta una opzione terapeutica con finalità di radicalizzazione bensì un debulkin chirurgico (ovviamente in assenza di **metastasi** a distanza) ovvero una tecnica per sopperire alle possibili complicanze legate alla ostruzione della via biliare o del coledoco.

ERCP con posizionamento di endoprotesi in plastica sostituibile o metallica definitiva. PTC con posizionamento di endoprotesi per drenaggio biliare interno-esterno ovvero per drenaggio biliare interno-interno - posizionamento di protesi duodenale per garantire il transito alimentare. Sia il trattamento chemioterapico che radioterapico manifestano un impatto terapeutico modesto per cui ritengo che questa patologia vada curata con **terapia medica** sulla scorta dello studio molecolare con un adeguato algoritmo di somministrazione.

Che cosa è il Cancro del Pancreas

Il **carcinoma del pancreas esocrino** rappresenta circa il 4% delle cause di morte per cancro indipendente dall'età. L'incidenza maggiore è nell'età compresa tra i 35 ed i 65 anni. Ha una incidenza minore di un punto percentuale nel sesso femminile

Fattori di rischio: le cause del cancro del pancreas

Dieta: è stata evidenziata una correlazione tra il consumo eccessivo di carni e di alimenti grassi e l'insorgenza di questa patologia. E' stato peraltro riscontrato un effetto protettivo di alimenti quali la frutta, le verdure ed i legumi

Alcol: controversa è la maggior incidenza di questa patologia nei forti bevitori

Fumo di tabacco: i nitroderivati presenti nel tabacco, provocando l'attivazione dell'oncogene K-ras, rappresentano il **carcinogeno** più chiaramente implicato nell'insorgenza di questa malattia

Fattori genetici: è uno dei fattori più correlabili alla malattia insieme al fumo di tabacco. Tra le condizioni correlate troviamo il cancro pancreatico familiare (FPC) a mutazione ancora ignota, la pancreatite familiare malattia autosomica dominante, la sindrome di Peutz-Jeghers, la poliposi del colon ed altre meno frequenti.

Fattori occupazionali: aumenta l'incidenza di questa patologia nei lavoratori del comparto chimico, del carbone, dei metalli, delle lavanderie, dei minatori. Tra le sostanze chimiche giudicate le più colpevoli vi sono i solventi, i derivati del petrolio, i pesticidi e la benzidina. Patologie pregresse: dubbio nesso causale è riconosciuto all'obesità ed al diabete mellito. Una maggior incidenza di questa patologia è stata riscontrata nei pazienti affetti da **pancreatite cronica** e nei pazienti sottoposti a resezione gastrica.

Diagnosi del cancro del pancreas

Nella maggior parte dei casi la malattia risulta diagnosticata tardivamente.

Epigastralgie (dolori allo stomaco) che vengono curati con terapia sintomatica possono nascondere questa patologia. Il permanere dei **sintomi** spesso porta all'esecuzione di una **gastr**
stroscopia

che ovviamente nelle fasi iniziali può risultare negativa. In caso quindi di dolori epigastrici resistenti alle terapie e che si prolungano nel tempo ed esami endoscopici negativi diventa imperativo l'esecuzione di esami finalizzati alla ricerca di una patologia pancreatica.

Gli esami da praticare per il cancro del pancreas sono:

- **Ecografia addominale:** questa può mettere in evidenza grossolane formazioni pancreatiche, rappresenta quindi un esame di valutazione di massima. Una ecografia con mezzo di contrasto, eseguita da operatore esperto e con apparecchiatura di ultima generazione, può considerarsi, in termini di affidabilità diagnostica, come la Tc. L'eco-endoscopia rappresenta un altro efficace presidio diagnostico.
- **Tc multislice:** consente di evidenziare calcificazioni pancreatiche che indirizzano più su una diagnosi di pancreatite cronica. In fase contrastografica consente una valutazione della dimensione della lesione primitiva, dei rapporti della lesione con i principali vasi vicini, la possibile presenza di coinvolgimento del duodeno e del peritoneo ovvero metastasi a distanza. Tutti questi rilievi devono confortare il giudizio di eventuale operabilità.
- **Angiografia:** consente di identificare la presenza di infiltrazione neoplastica dell'arteria mesenterica superiore e della vena porta ma presenta il limite di falsi positivi e falsi negativi per cui nel tempo è stata limitata come diagnostica, questo grazie anche alla miglior tecnologia offerta dalla Tc e dalla RMN.
- **Risonanza magnetica nucleare:** rappresenta l'indagine, assieme alla Tc multislice, che per sensibilità, specificità ed accuratezza meglio si presta per dare un corretto giudizio di operabilità. Soprattutto questo vale per valutare l'eventuale infiltrazione peripancreatica. E' anche possibile attraverso un programma praticare la colangio RM che meglio può definire i rapporti anatomici tra la lesione pancreaticata e le strutture vicine.
- **PET-Tc:** è questo un esame morfo-funzionale poco utile per determinare l'eventuale resecabilità della **neoplasia**. Può risultare invece utile nella valutazione di follow up per valutare il risultato terapeutico. Il limite di questa metodica, per questa malattia, sta nei falsi negativi e falsi positivi.
- **ERCP:** (colangiopancreatografia retrograda endoscopica) non è più considerato un esame diagnostico bensì una procedura operativa di diagnostica e di palliazione.
- **Laparoscopia:** consente la visione diretta per una valutazione di operabilità nei casi dubbi in cui gli altri accertamenti non sono stati del tutto dirimenti. E' possibile nell'ambito di questa metodica praticare una **biopsia**.
- **Biopsia:** necessaria per una corretta diagnosi specie nei casi di potenziale resecabilità. La si può effettuare sotto guida ecografia, Tc guidata o ecoendoscopica.
- **Marcatore biologico:** il marcatore tumorale di maggior ausilio è il Ca 19.9 (CIGA) che risulta positivo nell'80% dei casi.

Stadiazione del cancro del pancreas.

- Stadio 0: limitato alle cellule di rivestimento del **pancreas** – definito **carcinoma** in situ
- Stadio I: circoscritto al pancreas e non diffuso ad altri organi – stadio IA il cancro ha una dimensione inferiore o pari a due centimetri – stadio IB il cancro ha una dimensione superiore ai due centimetri.
- Stadio II: diffuso ai tessuti o ai linfonodi adiacenti – stadio IIA il **cancro** è diffuso ai tessuti adiacenti ma non ha invaso i linfonodi – stadio IIB il cancro si è diffuso ai linfonodi con

interessamento probabile dei tessuti adiacenti.

- Stadio III: diffuso ai principali vasi sanguigni peripancreatici ed ai linfonodi adiacenti.
- Stadio IV: di qualsiasi dimensione con invasione delle strutture vascolari, linfonodali e dei tessuti adiacenti con **metastasi epatiche**, polmonari, peritoneali o retroperitoneali.

Terapia per il cancro del pancreas

Chirurgica: se la malattia viene diagnosticata precocemente o incidentalmente ed ha un volume non superiore ai due-tre centimetri senza apparente interessamento di altre strutture può avvalersi della chirurgia quale radicalizzazione macroscopica.

Questi aspetti subiscono alcune variabili rappresentate da:

- esperienza dell'operatore e della sua equipe
- dalla possibilità di realizzare una resezione R0
- dall'inutilità di praticare la linfadenectomia

In caso di malattia più avanzata l'atto chirurgico radicale è spesso inutile e rischioso.

Si possono attuare i seguenti tipi d'intervento chirurgico:

duodenocefalopancreasectomia
Trattamento chirurgico: se la malattia viene diagnosticata precocemente o incidentalmente ed ha un volume non superiore ai due-tre centimetri senza apparente interessamento di altre strutture può avvalersi della chirurgia quale radicalizzazione macroscopica.

Questi aspetti subiscono alcune variabili rappresentate da:

- esperienza dell'operatore e della sua equipe
- dalla possibilità di realizzare una resezione di Whipple (intervento di Whipple): consiste nella resezione della testa del pancreas, della cistifellea, di una porzione dello stomaco e di una porzione dell'intestino tenue e del dotto biliare. La porzione residua del pancreas sarà sufficiente per continuare a produrre i succhi digestivi e l'insulina - **pancresectomia** totale: è l'intervento demolitore con cui si asportano tutto il pancreas, una porzione dell'intestino tenue, parte dello stomaco, il dotto biliare comune, la cistifellea, la milza e i linfonodi regionali - pancreasectomia distale: consiste nella resezione del corpo e della coda del pancreas e, generalmente, anche della milza.

E' condivisibile un approccio chirurgico palliativo finalizzato alla pervietà della via biliare tramite una derivazione biliodigestiva ed una gastro-entero-anastomosi finalizzata al mantenimento della canalizzazione alimentare.

Il paziente può essere anche trattato con posizionamento di endoprotesi per via endoscopica (ERCP) e con protesi duodenale in caso di stenosi del duodeno, può beneficiare, per impossibilità delle precedenti manovre terapeutiche, della PTC (colangiografia trans-epatica percutanea) con posizionamento di endoprotesi per via percutanea.

Chemioterapia per il cancro del pancreas

Il trattamento standard è rappresentato dalla **chemioterapia** sistemica. I farmaci utilizzati sono la gemcitabina, l'oxaliplatino, il fluorouracile e la capecitabina somministrati secondo protocolli validati. I primi due farmaci sono utilizzati nella prima linea di trattamento, gli altri nelle seconde linee chemioterapiche.

Il **trattamento chemioterapico** di prima linea deve iniziare entro 6-8 settimane. Sono applicati dei trattamenti chemioterapici loco-regionali intra-arteriosi o intracavitari (esempio cavità addominale).

La chemioterapia sistemica e la chemioterapia loco-regionale si sono rivelati scarsamente efficaci a fronte di importanti eventi avversi.

Radioterapia. Esistono due tipi di radioterapia praticabili: la radioterapia esterna e la radioterapia interna o intracavitaria in cui la sostanza radioattiva (radioisotopo) viene immessa direttamente nella lesione o vicino ad essa. La modalità di attuazione della radioterapia dipende dal tipo e dallo stadio del tumore.

La radioterapia trova indicazione nei casi di radicalità chirurgica non completa (R1) associata alla **chemioterapia**.

Si può quindi riassumere un comportamento terapeutico in base allo stadio di malattia:

Stadio I: chirurgia - chirurgia seguita da chemioterapia e radioterapia.

Stadio IIA - IIB- III: chirurgia seguita da chemioterapia e radioterapia - radioterapia associata a chemioterapia - chirurgia palliativa per bypassare le ostruzioni del coledoco o del duodeno

Stadio IV: chemioterapia - terapia palliativa per il controllo del dolore (blocco nervoso e altre terapie mediche di supporto) - chirurgia palliativa o posizionamento di uno stent per aggirare l'ostruzione del coledoco o del duodeno.

Oggi sono stati valutati tutta una serie di approcci terapeutici multimodali che prevedono l'utilizzo di farmaci target come il bevacizumab ed il cetuximab abbinati a chemioterapia.

Ritengo che un buon approccio dovrebbe essere quello di una preventiva valutazione recettoriale associata al gene profile con conseguente azione farmacologica sulla scorta dei dati ottenuti.

La **biopsia**, in questo caso, deve essere praticata in modo da avere un prelievo di tessuto sufficiente per un esame istologico ed immunoistochimico.

L'esame immunistoichimico deve comprendere i recettori EGF, IGF, VEGF, PDGF, FGF che sono al momento valutabili. Sarebbe utile studiare la mutazione di PTEN per le implicazioni terapeutiche conseguenti e note. Successivamente poter determinare l'espressione di quattro proteine citoplasmatiche (IE-pAKT, p4EBP1, pS6K, p706SK) determinanti per ricondurre all'mTOR il meccanismo prevalente di crescita tumorale.

Deve quindi essere a mio parere messo in campo un algoritmo terapeutico sulla base di questi studi integrato successivamente da altre molecole, che limitatamente a quanto conosciuto, intercettino la [cellula staminale cancerosa](#) .