

## Cancro del pancreas

Il cancro 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. Con analoghe prerogative riconosce una incidenza minore di un punto percentuale nel sesso femminile

### Fattori di rischio

- **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

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 gastroscopia 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 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 l'evidenziazione di 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 pancreatica 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 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 ( CIG A ) che risulta positivo nell'80% dei casi.

### Terapia

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 R0
- dall'inutilità di praticare la linfadenectomia

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

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.

### Terapia adiuvante

Il trattamento standard è rappresentato dalla chemioterapia sistemica. I farmaci utilizzati sono il fluorouracile, la gemcitabina, l'oxaliplatino e la capecitabina somministrati secondo schedule validate. I primi due farmaci sono rivolti di regola alla prima linea di trattamento, gli altri alle seconde linee

Il trattamento chemioterapico di prima linea deve iniziare entro 6-8 settimane e deve avere una durata di sei mesi.

La chemioterapia si è rivelata scarsamente efficace a fronte di importanti eventi avversi.

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

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 farmacologia 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, p70S6K) determinanti per ricondurre all'mTOR il meccanismo prevalente di crescita tumorale.

(Vedi su schemi terapeutici PICURO le modalità di applicazione della mia terapia - Picuro10)