



GRUPPO DI STUDIO
TUMORI DEL PANCREAS
E VIE BILIARI

PROSPETTIVE PER LA DIAGNOSI PRECOCE
DEL TUMORE DEL PANCREAS

Documento redatto da:

Dr. Paolo Massucco

Chirurgia Oncologica - IRCC - Candiolo

Scenario

Considerazioni epidemiologiche:

- L' adenocarcinoma duttale del pancreas continua ad essere il tumore solido a maggior letalità (95% circa).
- Il trend di incidenza è in aumento (incidenza attuale 20-22/100000 ab/anno).
- Lo stadio alla diagnosi è avanzato.
 - o In dettaglio: 20% resecabile, 40% localmente avanzato, 40% metastatico.
- La malattia è sistemica all' esordio in più del 90% dei casi.
 - o Il dato si evince dalla bassa sopravvivenza a distanza dei pazienti resecati con intento radicale (inferiore al 10% in assenza di terapia adiuvante).

Considerazioni per un programma di screening

Razionale:

La diagnosi precoce, in fase resecabile (o meglio pre-sistemica), consentirebbe di:

- aumentare la percentuale di pazienti passibili di terapia chirurgica;
- migliorare la sopravvivenza dei pazienti resecati radicalmente.

Presupposto teorico:

Tumori pancreatici molto iniziali hanno miglior prognosi. In particolare, i pazienti con tumore resecato allo stadio Ia (pT1N0M0) hanno una sopravvivenza a 5aa che si avvicina al 60%.

Punti critici per un programma di screening di massa:

- Incidenza non sufficiente (numero dei falsi positivi proibitivo).
- Mancanza di lesioni precancerose riconoscibili.
 - o Lesioni preinvasive (PanIn) sono presenti nella maggior parte degli adenocarcinomi duttali ma sono evidenziabili solo istologicamente.
- Precoce disseminazione metastatica.
 - o Si presentano in stadio Ia solo tumori molto piccoli (≤ 1 cm, c.d. minute pancreatic cancer), mentre i tumori ≤ 2 cm lo sono in meno del 20% dei casi e presentano metastasi linfonodali nel 40% circa.
- Mancanza di sintomi precoci specifici.
- Mancanza di test di screening non invasivi.

Possibili popolazioni target a maggior rischio

Esistono alcuni gruppi a rischio più elevato di adenocarcinoma pancreatico e pertanto teoricamente passibili di screening.

I dati di disponibili in letteratura riguardano:

- Persone a maggior rischio per predisposizione ereditaria.
- Persone con diabete di nuova insorgenza dopo i 50 anni.

Predisposizione ereditaria

La percentuale di tumori pancreatici di origine ereditaria è stimata attorno al 10-15% dei casi incidenti.

Le condizioni ereditarie associate ad un incremento del rischio di tumore pancreatico si possono suddividere in:

1) Sindromi neoplastiche ereditarie

Peutz-Jeghers syndrome (PJS)

Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM)

Familial adenomatous polyposis (FAP)

Hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC)

Familial breast and ovarian cancer syndrome (FBOC)

<i>Sindrome</i>	<i>Gene</i>	<i>Rischio rel.</i>
Familial Breast and Ovarian Cancer Syndrome (FBOC)	BRCA2 BRCA1	3.5-10 2.3
Hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC) or Lynch Syndrome II	MSH2 MLH1 MSH6 PMS PMS2	4.7
Familial adenomatous polyposis (FAP)	APC	4.5
Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM)	CDKN2A/P16	34-39
Peutz-Jeghers syndrome (PJS)	LKB1/STK11	132

Dal Registro Italiano Cancro Familiare del Pancreas

2) Sindromi ereditarie non neoplastiche

Pancreatite ereditaria

Fibrosi cistica

<i>Sindrome</i>	<i>Gene</i>	<i>Rischio rel.</i>
Hereditary pancreatitis (HP)	PRSS1	50-70
Cystic fibrosis (CF)	CFTR	5.3

Dal Registro Italiano Cancro Familiare del Pancreas

3) Tumore pancreatico familiare propriamente detto

Definizione: famiglie con almeno 3 soggetti (o 2 se di primo grado) con tumore pancreatico.

Il tumore pancreatico familiare rappresenta la quota più rilevante dei tumori pancreatici di origine ereditaria. Non sono ancora note le alterazioni genetiche responsabili della sindrome.

Numero consanguinei affetti	Gene	Rischio rel.
1	?	4.6
2	?	6.4
3	?	32

Dal Registro Italiano Cancro Familiare del Pancreas

Sono stati attivati **registri specifici per i tumori ereditari pancreatici**, tra cui:

- Registro Italiano Cancro Familiare del Pancreas (www.cancropancreas.org)

Promosso dall'AISP (Associazione Italiana Studio Pancreas).

Raccoglie dati, tramite un questionario on line, su pazienti con tumore pancreatico familiare o associato a sindromi ereditarie note.

- European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer EUROPAC

(www.europac-org.eu)

Coordinato dai centri di Liverpool (UK), Greifswald (Germany) e Clichy (France) e sostenuto dal National Institute of Health Research (NIHR) britannico.

Raccoglie dati e gestisce una biobanca di campioni di siero.

Propone un programma di screening basato su imaging, studio di K-ras su succo pancreatico e monitoraggio di compenso glicemico e CA19-9 su siero.

Secondo le indicazioni elaborate durante il Fourth International Symposium of Inherited Diseases of the Pancreas sono elegibili per programmi di screening i soggetti che rientrano nei seguenti criteri:

- ≥ 3 consanguinei di primo, secondo o terzo grado affetti da cancro del pancreas sulla stessa linea.
- Portatore di mutazioni per BRCA-2, BRCA-1, P16, associate ad almeno un consanguineo di primo o second grado affetto da cancro del pancreas.
- Portatori di mutazioni per la sindrome di Peutz-Jeghers.
- Due consanguinei affetti da cancro del pancreas sulla stessa linea di cui almeno uno sia di primo grado rispetto al candidato allo screening.
- Soggetti affetti da pancreatite cronica ereditaria.

Sono in atto studi clinici di valutazione di programmi di screening su soggetti a rischio sia in Europa che negli USA. La cadenza dello screening è generalmente annuale e l'indagine più utilizzata per lo studio del parenchima pancreatico è l'ecoendoscopia. L'ERCP è utilizzata in alcuni casi come indagine di seconda scelta per lo studio dell'albero duttale. Il programma di screening EUROPAC propone l'utilizzo della ERCP per la determinazione di K-ras sul succo pancreatico, in base allo stato del quale è decisa la frequenza dei controlli successivi. Sono in via di validazione il ruolo della RM con Wirsungrafia in alternativa alla ERCP e della PET, che sembra essere l'indagine più sensibile per l'identificazione di tumori di diametro <2cm.

I risultati finora pubblicati (in primis gli studi di Washington University, Johns Hopkins University e lo studio multicentrico olandese) riportano il riscontro di lesioni pancreatiche nel 10% dei soggetti arruolati, con diagnosi istologica prevalente di IPMN o PanIN. Non è noto l'impatto dello screening sulla sopravvivenza della popolazione in studio.

Diabete

Le seguenti osservazioni cliniche hanno indotto a considerare le alterazioni del metabolismo glucidico come potenziale target per la diagnosi precoce del tumore pancreatico:

- Il diabete è l'unico sintomo a precedere la diagnosi clinica.
- La prevalenza di diabete o intolleranza glucidica è almeno del 50% tra i portatori di tumore pancreatico, indipendentemente dallo stadio.
- La diagnosi di diabete può precedere la diagnosi clinica di tumore pancreatico anche di 24 mesi.

Il presupposto teorico dell'utilizzo del diabete come test di screening deriva dell'evidenza sperimentale che il tumore pancreatico sia in grado di indurre direttamente alterazioni dell'omeostasi glucidica.

Punti critici:

- La prevalenza di diabete nella popolazione generale è del 5%, cioè circa 5000 volte superiore a quella del tumore pancreatico. La prevalenza di tumore pancreatico tra i diabetici, limitatamente alla classe più a rischio (cioè diabete di recente insorgenza ed età >50 anni), è inferiore all'1%.
- Non è nota la patogenesi del diabete da tumore pancreatico. Non sono pertanto disponibili marker sierici per discriminare i soggetti con diabete di tipo 2 da quelli con diabete indotto da tumore pancreatico.

Non esistono programmi di screening per diabetici in atto. Sono in corso studi su pazienti con tumore pancreatico per chiarire la patogenesi del diabete ed evidenziare marker sierici di diabete tumore-indotto. A tale proposito, uno studio del gruppo di Heidelberg propone come test discriminante tra i 2 tipi di diabete il rapporto insulina/glucagone.

Possibili interventi a livello di Rete Oncologica

Non è proponibile allo stato attuale alcun programma di screening su soggetti a rischio al di fuori di studi clinici controllati.

Da valutare l'utilità di:

- Una campagna di sensibilizzazione presso la rete ospedaliera per identificare i soggetti appartenenti a famiglie con rischio di tumore pancreatico ereditario da avviare a consulenza genetica e programma di screening.
- Eventuale attivazione di un Registro Piemontese per il tumore pancreatico ereditario con programma di screening (ecoendoscopico?) e raccolta sieri per la ricerca di markers diagnostici di neoplasia iniziale.
- Un programma di educazione sul territorio per considerare come a rischio di tumore pancreatico i soggetti con diabete di recente insorgenza oltre i 50 anni. In questa popolazione, l'insorgenza di segni o sintomi quali peggioramento del controllo glicemico, calo ponderale o dolore addominale, dovrebbe indurre alla ricerca di lesioni pancreatiche.
 - o In caso di disponibilità di un marker sierico di diabete tumore-indotto, un programma di screening sui diabeti a rischio consentirebbe la diagnosi precoce in un numero di soggetti tale da impattare sulla sopravvivenza globale del tumore pancreatico.

Bibliografia

1. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Nakaizumi A, Uehara H, Kitamura T, Kuroda C. Minute carcinoma of the pancreas measuring 1 cm or less in diameter--collective review of Japanese case reports. *Hepatogastroenterology*. 1999 Jan-Feb;46(25):8-15.
2. Egawa S, Takeda K, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Matsuno S. Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer. **Pancreas**. 2004 Apr;28(3):235-40.
3. Okano K, Kakinoki K, Akamoto S, Hagiike M, Usuki H, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Suzuki Y. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of small pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2011 Jan 14;17(2):231-5.
4. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. Randall E Brand, Markus M Lerch, Wendy S Rubinstein, John P Neoptolemos, David C Whitcomb, Ralph H

- Hruban, Teresa A Brentnall, Henry T Lynch, Marcia I Canto, Participants of the Fourth International Symposium of Inherited Diseases of the Pancreas. *Gut* 2007;56:1460–1469.
5. Kimmey MB, Bronner MP, Byrd DR, Brentnall TA. Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(4 suppl): S82-86.
 6. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:766-781.
 7. Poley JW, Kluijdt I, Gouma DJ, et al. The yield of firsttime endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2175e81.
 8. Langer P, Kann PH, Fendrich V, Habbe N, Schneider M, Sina M, Slater EP, Heverhagen JT, Gress TM, Rothmund M, Bartsch DK. Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. *Gut* 2009; 58: 1410-1418.
 9. Pannala R, Basu A, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol.* 2009 Jan;10(1):88-95. Review.
 10. Kolb A, Rieder S, Born D, Giese NA, Giese T, Rudofsky G, Werner J, Büchler MW, Friess H, Esposito I, Kleeff J. Glucagon/insulin ratio as a potential biomarker for pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes mellitus. *Cancer Biol Ther.* 2009 Aug;8(16):1527-33.