

Il carcinoma pancreatico

MASSIMO FALCONI¹, DOMENICO TAMBURRINO², ELENA BUZZETTI³, STEFANO PARTELLI¹

¹Chirurgia del Pancreas, Pancreas Translational & Clinical Research Center, Ospedale San Raffaele, Università "Vita e Salute", Milano; ²HPB and Liver Transplant Surgery, Royal Free Hospital, NHS Foundation Trust, London (UK); ³UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital, NHS Foundation Trust, London (UK).

Pervenuto su invito il 6 maggio 2016.

Riassunto. Il tumore al pancreas è la quarta causa di morte per cancro nei Paesi occidentali. La chirurgia rimane il trattamento di scelta, nonostante quasi l'80% dei tumori non siano resecabili al momento della diagnosi a causa di metastasi epatiche. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati con la chirurgia è solo del 20%. Nel corso degli ultimi due decenni abbiamo assistito a un aumento della sopravvivenza, soprattutto grazie ai progressi nella terapia oncologica e al miglioramento della selezione dei pazienti per la chirurgia. La biologia della malattia è a oggi il fattore che guida il chirurgo nella selezione dei pazienti che possono realmente beneficiare dell'intervento. Criteri preoperatori specifici possono essere utilizzati con questo scopo, come la durata dei sintomi e i livelli ematici di CA 19-9. La terapia oncologica riveste un ruolo centrale nella gestione dei pazienti affetti da cancro del pancreas. Nei pazienti sottoposti a resezione chirurgica, la terapia adiuvante può aumentare la sopravvivenza globale e ridurre il tasso di recidiva precoce. I pazienti con carcinoma pancreatico localmente avanzato possono beneficiare del trattamento neoadiuvante. La chemioterapia da sola o in combinazione con radioterapia di solito viene utilizzata con lo scopo di rendere la malattia resecabile, ma attualmente non è ancora chiaro quale strategia o quali farmaci siano da preferire.

Parole chiave. Cancro del pancreas, chemioterapia del pancreas, chirurgia del pancreas, tumore del pancreas.

Pancreatic cancer.

Summary. Pancreatic cancer is the fourth leading cause of death for neoplasm in western countries. Surgery still remains the treatment of choice although almost 80% of patients are not resectable at diagnosis because of liver metastases and the 5-year overall survival of patients treated with surgery is only (20%). During the last two decades we have witnessed an overall improvement in terms of survival, mostly due to the advances in therapy and strategies for a more accurate patient selection for surgery. Specific preoperative criteria, mostly linked to the biological features of the tumour, have been proposed to better identify those patients who will benefit from surgical resection, such as duration of symptoms and serum level of CA19-9 in resectable disease. Oncological therapy plays a central role in the management of pancreatic cancer. In patients undergone surgical resection, adjuvant therapy might increase the overall survival and reduce the rate of early relapse. Patients with locally advanced pancreatic cancer can be treated with neoadjuvant treatment. Chemotherapy or chemoradiotherapy are usually used with the aim to downstage the disease but whether one specific strategy or drug is the treatment of choice is still under debate.

Key words. Pancreas surgery, pancreatic adenocarcinoma, pancreatic cancer.

Introduzione

Il tumore del pancreas rappresenta la quarta causa di morte per cancro nei Paesi occidentali e proiezioni epidemiologiche lo pongono, nell'arco di dieci anni, come la seconda causa di morte¹. Nonostante i progressi scientifici fatti circa il trattamento di questa neoplasia, in particolare in termini di trattamento farmacologico, a oggi la sopravvivenza a 5 anni nei pazienti resecati rimane, nonostante l'intento radicale, inferiore al 20%^{2,3}. La maggior parte dei pazienti presenta sintomi solo quando il tumore è già in fase avanzata e di questi solo il 20% può essere candidato a trattamento chirurgico³, che rimane a oggi l'unico trattamento curativo. Di conseguenza, c'è un urgente bisogno di approfondire le conoscenze sulla biologia molecolare e i meccanismi fisiopatologici alla base dello sviluppo del tumore pancreatico, in modo da identificare nuovi possibili bersagli terapeutici, proporre modelli curativi multi-step nonché identificare in modo più preciso i pazienti che maggiormente potrebbero beneficiare di diverse strategie terapeutiche.

La malattia resecabile

Nell'ultimo decennio la sopravvivenza del tumore del pancreas è pressoché rimasta invariata ovvero pari al 15-20% dopo duodenocefalopancreasectomia (DCP) e all'8-15% dopo splenopancreasectomia sinistra (SP)^{4,5}. Pochi o nulli sono stati i progressi fatti nella diagnosi precoce tanto che, al momento della diagnosi, ancora oggi molti pazienti hanno già una neoplasia localmente avanzata o metastasi a distanza. A ciò va aggiunto che molti dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale sviluppano precocemente una recidiva di malattia con tassi che variano in letteratura dal 40% fino all'80% a un anno dall'intervento⁶. Per una corretta gestione, un passo cruciale è rappresentato dalla definizione di malattia resecabile, borderline e localmente avanzata.

Il cambiamento reale che è avvenuto negli ultimi due decenni nell'approccio chirurgico al cancro del pancreas non riguarda tanto la tipologia delle procedure chirurgiche di per sé, bensì il processo che porta alla valutazione e alla scelta di tale approccio,

che, al giorno d'oggi, andrebbe sempre condiviso e discusso all'interno di un team multidisciplinare comprendente chirurgo, oncologo, radiologo e gastroenterologo. La diagnosi e la stadiazione di un paziente con neoplasia pancreaticata dovrebbero prevedere TC addome con protocollo specifico per il pancreas, che prevede quattro fasi (senza contrasto, arteriosa, venosa e tardiva), o RM addome con mezzo di contrasto. Le fasi arteriosa e venosa servono al radiologo e al chirurgo per individuare varianti anatomiche o presenza di coinvolgimento vascolare della neoplasia, mentre la presenza di lesioni epatiche sospette per secondarismi è valutabile nella fase tardiva. Il gruppo di Anderson et al. ha proposto nel 2006⁷ una classificazione radiologica, a oggi universalmente accettata, che consente di definire l'infiltrazione vascolare del tumore e quindi la sua resecabilità. Secondo tale classificazione, il tumore viene definito "borderline" se è presente un'invasione dell'arteria mesenterica superiore $\leq 180^\circ$ e/o una minima infiltrazione dell'arteria epatica comune (solitamente all'origine dell'arteria gastro-duodenale) e/o una minima infiltrazione della vena mesenterica superiore o della vena porta; "localmente avanzato" in caso di infiltrazione dell'arteria mesenterica superiore $>180^\circ$ e/o un'infiltrazione del tripode celiaco con impossibilità di ricostruzione in caso di resezione vascolare e/o un'infiltrazione della vena mesenterica superiore/vena porta con impossibilità di ricostruzione.

Oltre alla corretta indicazione chirurgica, che consente di selezionare quei pazienti che realmente possono beneficiare dell'intervento, altro fattore che può influenzare in modo positivo la prognosi dei pazienti con malattia localizzata è l'expertise del centro in cui viene eseguito l'intervento chirurgico. Tuttavia, anche nei casi in cui tali criteri vengono soddisfatti, il 30% dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico muore per recidiva di malattia a un anno dalla chirurgia⁸. In questo sottogruppo di pazienti la recidiva è precoce e la sopravvivenza è pressappoco sovrapponibile a quelle di pazienti sottoposti a trattamento oncologico a scopo palliativo⁹. Questo precoce fallimento della terapia chirurgica in pazienti tecnicamente resecabili alla diagnosi può essere attribuito alla diversa aggressività biologica della neoplasia nei singoli pazienti. Per questo motivo lo studio accurato del paziente e in particolare la definizione biologica della lesione neoplastica sono di fondamentale importanza per selezionare coloro che meglio risponderanno al trattamento chirurgico radicale. I parametri da considerare, oltre a quelli di resecabilità radiologica, sono la presenza di comorbidità, il valore di CA 19-9 e la concomitanza di sintomi.

Il valore di CA 19-9 alla diagnosi sembra essere anch'esso un fattore predittivo indipendente di risposta al trattamento chirurgico. Esso è normalmente utilizzato nella diagnosi, nella prognosi e nel follow-up dei pazienti con tumore del pancreas. Il valore preoperatorio di CA 19-9 è fortemente associato allo stadio del tumore¹⁰. Una riduzione di tale

marcatore tumorale dopo resezione chirurgica è il miglior indicatore di prognosi favorevole. In un lavoro pubblicato da Montgomery et al.¹¹, valori di CA 19-9 inferiori a 180 U/mL nei primi tre mesi dopo resezione chirurgica erano associati a una sopravvivenza maggiore. In un altro studio, in pazienti con malattia radiologicamente resecabile, il valore di CA 19-9 superiore a 200 U/mL era associato a un rischio più elevato di precoce recidiva post-operatoria¹⁰. Una marcata riduzione del CA 19-9 ($>90\%$) dopo chemioradioterapia (CRT) ha un impatto importante sulla sopravvivenza media del paziente¹², in particolare se scende al di sotto di 50 U/mL. Anche dopo terapia neoadiuvante i livelli di CA 19-9 sono fondamentali per valutare la risposta al trattamento e considerare l'opzione chirurgica.

Come ben noto, i sintomi del tumore del pancreas dipendono dalla localizzazione della lesione tumorale. In caso di neoplasia della testa pancreaticata, circa l'80% dei pazienti si presenta alla diagnosi con ittero ostruttivo. Lesioni del corpo e coda, viceversa, compaiono tipicamente con dolore a barra dovuto a un'invasione del tessuto nervoso retroperitoneale. Si è osservato che una durata della sintomatologia alla diagnosi superiore a 40 giorni è associata a una più precoce ricorrenza di malattia dopo resezione chirurgica¹³.

La terapia adiuvante nella malattia resecabile

Sebbene la chirurgia rappresenti l'unica possibilità di cura per il carcinoma del pancreas, gli studi condotti negli ultimi decenni hanno dimostrato come la chemioterapia (CT) adiuvante aggiunga un beneficio in termini di ritardo della recidiva e maggiore sopravvivenza globale. La terapia standard nei pazienti resecati radicalmente attualmente prevede un trattamento chemioterapico di sei mesi a base di gemcitabina o 5-fluoro-uracile (5-FU). Il trattamento normalmente viene iniziato dopo circa due mesi dall'intervento chirurgico, tuttavia un ritardo nell'inizio della terapia adiuvante non influenza la sopravvivenza purché vengano completati i sei mesi di terapia¹⁴.

La malattia localmente avanzata

La CRT o la sola CT sono a oggi i trattamenti utilizzati nei pazienti affetti da malattia localmente avanzata non resecabile del pancreas (locally advanced pancreatic cancer - LAPC) anche se ancora non è stato definito uno standard terapeutico. Non si hanno al momento dati precisi relativi alla sopravvivenza media in tale sottogruppo di pazienti in quanto in letteratura vengono solitamente considerate popolazioni comprendenti sia pazienti con LAPC sia con malattia metastatica. Tuttavia, il diverso comportamento biologico della LAPC e la diversa prognosi dei pazienti affetti suggeriscono che tale sottogruppo debba essere analizzato separatamente¹⁵.

Per quanto riguarda la CRT neoadiuvante, al momento vengono riportate conclusioni discordanti. In uno studio comprendente 119 pazienti affetti da LAPC, in cui veniva confrontata la CRT con la sola CT, si evidenziava come la sopravvivenza globale fosse inferiore nel gruppo trattato con CRT, a spese di un maggior numero di effetti collaterali¹⁶. Tale dato non è stato confermato in uno studio recente comprendente 43 pazienti di cui 25 affetti da LAPC e 18 da neoplasia borderline, in cui è stato invece evidenziato un vantaggio nella somministrazione della radioterapia (RT) dopo CT a base di FOLFIRINOX (5-fluorouracile, irinotecan e oxaliplatino). Il 60% dei pazienti è stato sottoposto a RT dopo CT di induzione, e al termine, il 44% di tali pazienti è stato sottoposto a trattamento chirurgico resettivo. L'analisi istopatologica del pezzo operatorio ha evidenziato una negatività del margine di resezione nel 91% dei casi¹⁷.

La strategia terapeutica maggiormente utilizzata oggi nei pazienti affetti da LAPC prevede l'utilizzo di CT di induzione per un periodo minimo di tre-sei mesi e, in caso di mancata progressione di malattia comprovata con esami radiologici e di laboratorio, successivo trattamento con RT. Tale strategia permette di selezionare i pazienti che realmente necessitano di tale trattamento dopo la CT e che potranno in futuro essere riconsiderati per intervento chirurgico resettivo.

In caso il paziente affetto da LAPC presenti caratteristiche cliniche che lo rendano non qualificabile al trattamento CRT (scarso performance status, multiple comorbilità o avanzato stadio di malattia), la CT sistemica diventa il trattamento di scelta.

La gemcitabina è stata considerata il trattamento standard per LAPC negli ultimi venti anni¹⁸, dimostrando non soltanto un vantaggio terapeutico, ma anche palliativo in termini di controllo del dolore. Successivamente la combinazione di gemcitabina e altri chemioterapici, quali derivati del platino, irinotecan, e capecitabina è stata valutata in diversi studi senza tuttavia dimostrare significativi miglioramenti in termini di sopravvivenza¹⁹.

La malattia metastatica

Nell'80% dei casi il tumore del pancreas si presenta alla diagnosi con metastasi a distanza che rendono la malattia non passibile di trattamento chirurgico resettivo. In questo sottogruppo di pazienti gli obiettivi primari sono volti a garantire un controllo della sintomatologia dolorosa e una soddisfacente qualità di vita al paziente.

Vari studi hanno dimostrato la superiorità della CT rispetto alla sola terapia di supporto nel trattamento del carcinoma pancreatico metastatico, in termini di allungamento della sopravvivenza. Di recente è stato pubblicato un lavoro condotto su 342 pazienti in cui veniva confrontato il regime FOLFIRINOX con la sola gemcitabina: i risultati mostrano come ci sia un beneficio in termini di sopravvivenza globale nel

gruppo FOLFIRINOX (11,1 mesi vs 6,8 mesi). In questo gruppo di pazienti veniva oltretutto evidenziata una risposta al trattamento chemioterapico nel 31,6% dei casi contro il 9,4% dei pazienti trattati con gemcitabina²⁰.

Dal 2013, inoltre, dopo la pubblicazione di dati che ne mostrano un migliore effetto sulla sopravvivenza media rispetto all'utilizzo della sola gemcitabina, il trattamento combinato digemcitabina e nabpaclitaxel è entrato a far parte della pratica clinica nei pazienti con malattia metastatica²¹.

Prospettive

Il carcinoma del pancreas rimane a oggi una delle neoplasie con prognosi peggiore e con una sopravvivenza media di circa 12-18 mesi dopo la diagnosi. La chirurgia sembra rappresentare il gold-standard nel trattamento delle lesioni reseccabili chirurgicamente, tuttavia al caro prezzo di un elevato tasso di recidive precoci dopo intervento e un elevato tasso di complicanze post-operatorie.

Il peso della chirurgia, inteso come morbilità e mortalità, supera di gran lunga i benefici della stessa suggerendo che la sola resezione non è sufficiente per trattare in modo definitivo queste neoplasie.

Sulla base di tali premesse prende sempre più forza l'ipotesi del trattamento neoadiuvante anche nel paziente con malattia reseccabile. Il razionale di questo trattamento risiede nella possibilità di ottenere un margine chirurgico libero da malattia in una percentuale di casi maggiore, ma anche di evitare laparotomie esplorative per riscontro di metastasi epatiche di piccole dimensioni non visualizzate durante gli esami pre-operatori. Tale approccio neoadiuvante permetterebbe di selezionare i pazienti per i quali la chirurgia demolitiva rappresenta un reale beneficio. Circa il 60% dei pazienti sottoposti a trattamento neoadiuvante va incontro a progressione di malattia, denotando un'aggressività biologica differente della neoplasia stessa. In questo gruppo di pazienti la chirurgia risulterebbe dannosa in quanto la depressione immunitaria indotta dall'intervento potrebbe contribuire a una precoce recidiva²².

È verosimile pertanto pensare che nei prossimi decenni il trattamento del cancro del pancreas possa avvicinarsi sempre di più a quello della neoplasia del colon-retto, in cui la terapia neoadiuvante rappresenta il trattamento iniziale.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74: 2913-21.

2. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1199-210.
3. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 567-79.
4. Picozzi VJ, Pisters PW, Vickers SM, Strasberg SM. Strength of the evidence: adjuvant therapy for resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 657-61.
5. Takamori H, Hiraoka T, Kanemitsu K, Tsuji T, Hamada C, Baba H. Identification of prognostic factors associated with early mortality after surgical resection for pancreatic cancer-under-analysis of cumulative survival curve. *World J Surg* 2006; 30: 213-8.
6. Jamieson NB, Foulis AK, Oien KA, et al. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatico-duodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2010; 251: 1003-10.
7. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1035-46.
8. Kennedy EP, Yeo CJ. The case for routine use of adjuvant therapy in pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2007; 95: 597-603.
9. Burris HA. Recent updates on the role of chemotherapy in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2005; 32: S1-S3.
10. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw AL. Perioperative CA 19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2897-902.
11. Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, Rogatko A, Ridge JA, Eisenberg BL. Prediction of recurrence and survival by post-resection CA 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 551-6.
12. Yang GY, Malik NK, Chandrasekhar R, et al. Change in CA 19-9 levels after chemoradiotherapy predicts survival in patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4: 361-9.
13. Barugola G, Partelli S, Marcucci S, et al. Resectable pancreatic cancer: who really benefits from resection? *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3316-22.
14. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 504-12.
15. Philip PA, Mooney M, Jaffe D, et al. Consensus report of the national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5660-9.
16. Barhoumi M, Mornex F, Bonnetain F, et al. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: induction chemoradiotherapy followed by maintenance gemcitabine versus gemcitabine alone: definitive results of the 2000-2001 FFCO/SFRO phase III trial. *Cancer Radiother* 2011; 15: 182-91.
17. Blazer M, Wu C, Goldberg RM, et al. Neoadjuvant modified (m) FOLFIRINOX for locally advanced unresectable (LAPC) and borderline resectable (BRPC) adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1153-9.
18. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-13.
19. Heinemann V, Haas M, Boeck S. Systemic treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 843-53.
20. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.; Groupe Tumeurs Digestives de Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
21. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-703.
22. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3496-502.