



PROSPETTIVE PER LA DIAGNOSI PRECOCE DEL TUMORE DEL PANCREAS

Gruppo di Studio sui Tumori del Pancreas Anno 2024

Coordinatori: Donata Campra, Serena Langella, Paolo Pochettino, Tiziana Viora

A cura del sottogruppo: A. Borsano, A. Mauriello

Documento approvato dal Gruppo di Studio



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.
 - In dettaglio: 20% resecabile, 40% localmente avanzato, 40% metastatico.
- La malattia è sistemica all'esordio in più del 90% dei casi.
 - Il dato si evince dalla bassa sopravvivenza a distanza dei pazienti resecati con intento radicale (inferiore al 10% in assenza di terapia adiuvante).

Il cancro al pancreas è attualmente la terza causa di morte per cancro, con una stima di 62.200 nuove diagnosi l'anno e con 48.800 decessi, negli Stati Uniti. Circa il 90% dei tumori del pancreas sono adenocarcinomi duttali del pancreas (PDAC).

La maggioranza dei soggetti colpiti (>80%) presenta una malattia in stadio avanzato, con un conseguente tasso di sopravvivenza a 5 anni di solo dell'11%. Solo il 15%-20% dei pazienti con PDAC presenta una malattia resecabile chirurgicamente, con una sopravvivenza significativamente migliore soprattutto per i pazienti con malattia in stadio I (il tasso di sopravvivenza a 5 anni è circa 80%) e per i pazienti con malattia nodale negativa che ottengono una risposta completa alla terapia neoadiuvante. Ciò rendendo la diagnosi precoce della neoplasia pancreatica un obiettivo importante, anche se impegnativo.

I tassi di incidenza variano considerevolmente da Paese a Paese, le tendenze globali suggeriscono che le diagnosi di PDAC sono in aumento, tanto che si prevede che presto diventerà la seconda causa di morte nei paesi occidentali. Nelle nazioni con un elevato indice di sviluppo umano, l'incidenza del PDAC è circa 5 volte superiore rispetto ai paesi in via di sviluppo:

- L'Europa occidentale e il Nord Europa occidentale e il Nord America hanno registrato 8,5 e 8,0 casi per 100.000, rispettivamente.
- Sud-Est asiatico ha registrato solo 1,3 casi per 100.000

L'età media della diagnosi di PDAC negli Stati Uniti è di 65 anni, sebbene l'allungamento della durata di vita dei residenti dei paesi sviluppati è stata proposta come spiegazione per l'aumento del PDAC, dati recenti suggeriscono che le diagnosi di PDAC sono in aumento tra i più giovani, con gli aumenti più drammatici osservati tra le giovani donne. L'aumento della prevalenza dell'obesità, del diabete e del consumo di alcol sono stati proposti come possibili cause associate all'aumento di PDAC di giovane insorgenza.

Considerazioni per un programma di screening

Razionale e premesse:

Il tumore del pancreas è associato ad una scarsa sopravvivenza con opzioni di trattamento limitate, poiché la maggior parte dei soggetti colpiti presentano una malattia in stadio avanzato. La diagnosi precoce della neoplasia pancreatica e l'identificazione di bersagli terapeutici molecolari offrono l'opportunità di estendere la sopravvivenza. Infatti si stima che gli stadi più precoci (stadio 0) della malattia si associano ad una sopravvivenza a 10 anni del 93%, con una sopravvivenza a 5 anni che cala drasticamente nello stadio I (34% al 39%)^{1,2}. Tuttavia, nel momento in cui i pazienti sviluppano i sintomi, quasi l'80% presenta una malattia in stadio avanzato e non operabile.³

Sebbene lo screening per il tumore del pancreas non è attualmente raccomandato per la popolazione generale, le evidenze emergenti indicano che la sorveglianza di soggetti appartenenti a determinati gruppi ad alto rischio può aumentare la loro sopravvivenza.

Punti critici per un programma di screening di massa:

- **Incidenza non sufficiente** del cancro del pancreas, un test di screening di massa genererebbe un numero elevato dei falsi positivi.
- **Mancanza di lesioni precancerose riconoscibili all'imaging.**
Lesioni preinvasive che sono presenti nella maggior parte degli adenocarcinomi duttali sono: le neoplasie intraepiteliale pancreatiche (PanIn), sono però evidenziabili solo istologicamente, e non attraverso l'imaging.^(25, 26)
- **Precoce disseminazione metastatica:** 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

Secondo le ultime linee guida CAPS (Cancer of the Pancreas Screening Study) i gruppi di pazienti con rischio più elevato di adenocarcinoma pancreatico e pertanto passibili di sorveglianza sono:

- Pazienti con cancro familiare del pancreas;
- Pazienti portatori di varianti germinali patogene in alcuni geni suscettibili al cancro;
- Pazienti affetti da pancreatite ereditaria.

Patogenesi e Fattori di rischio:

La comprensione dei meccanismi di patogenesi del tumore del pancreas può aiutare non solo ad identificare chi è a maggior rischio di svilupparlo, ma anche a definirne i trattamenti più efficaci. Il tumore del pancreas si sviluppa come conseguenza della selezione clonale di aberrazioni genetiche somatiche favorevoli che si verificano nel corso della vita e che possono essere scatenate da lesioni tissutali e influenzate da varianti di rischio germinali, risposta immunitaria e altri fattori.

Le analisi genomiche del tumore del pancreas hanno identificato principalmente mutazioni di geni coinvolti nella riparazione del danno al DNA e la regolazione del ciclo cellulare. Infatti il 90% dei tumori pancreatici ospita mutazioni somatiche attivanti l'oncogene KRAS, ma anche mutazioni somatiche nei geni immunosoppressori tumorali come p16/CDKN2A, TP53 e SMAD4 sono rispettivamente presenti nel 90%, 75% e 50%.

Le lesioni neoplastiche precursori dell'adenocarcinoma duttale pancreatico includono:

- La neoplasia intraepiteliale pancreatica (PanIN),
- Le neoplasie mucinose intraduttali papillari (IPMN),
- Le neoplasie cistiche mucinose (MCN).

Con l'aumento dell'uso dell'imaging abbiamo imparato che le lesioni cistiche del pancreas sono comuni reperti accidentali e che la loro prevalenza aumenta con l'età. Tuttavia, solo un piccolo numero di queste lesioni andrà incontro a progressione da neoplasia epiteliale di basso grado a quella di alto grado. Pertanto, la sfida consiste non solo nell'identificare quali fattori influenzano la progressione neoplastica, ma anche nell'identificare le lesioni ad alto rischio su cui si è in tempo per intervenire. Inoltre, evidenze molecolari indicano che la maggior parte dei PDAC non si non si sviluppano da cisti, ma derivano da PanIN, che purtroppo non sono identificabili con le attuali modalità di imaging.

Sebbene il rischio di adenocarcinoma duttale pancreatico nell'arco della vita sia stimato nell'1,7% per un individuo, alcuni fattori sono associati a un aumento significativo del rischio di malattia⁽³³⁾:

- **Pancreatite.** Sia la pancreatite cronica che quella acuta sono state associate ad un rischio aumentato di cancro al pancreas. Nella pancreatite cronica (soprattutto se ereditaria e di lunga durata, con pancreatiti acute ricorrenti) si crea un danno infiammatorio tissutale cronico che dura decenni e che porta alla fibrosi e quindi al danno al DNA cellulare promuovendo lo sviluppo e la progressione neoplastica. Le evidenze più recenti indicano un rischio inferiore al 10% di sviluppare adenocarcinoma duttale pancreatico nell'arco della vita in pazienti con pancreatite cronica.

Nella pancreatite acuta il rischio di sviluppare adenocarcinoma duttale pancreatico è massimo entro 1 anno dall'evento acuto. Ciò supporta la raccomandazione di eseguire l'imaging di follow-up dopo una pancreatite acuta risolta.

- **Fumo e alcol.** Numerosi studi epidemiologici hanno documentato che il fumo regolare di sigaretta è associato ad un rischio aumento di sviluppare cancro del pancreas del 11%-32%. Allo stesso modo, il consumo di alcol (di più di 3 drink al giorno) è associato a un modesto aumento del rischio di adenocarcinoma duttale pancreatico.
- **Obesità** Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato correlazione tra l'aumento dell'indice di massa corporea e il rischio di cancro al pancreas.
- **Diabete.** Il rischio di cancro al pancreas è circa 2 volte più alto per i soggetti con diabete mellito di tipo II rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, il rischio di cancro al pancreas è significativamente più alto entro 1-3 anni dall'insorgenza del diabete, in particolare nei primi 6 mesi (definito come diabete di nuova insorgenza). La prevalenza del diabete nei pazienti con nuova diagnosi di tumore al pancreas dipende dallo stadio al momento della diagnosi, ed aumenta con l'ingrossamento del tumore e l'atrofia della ghiandola.

Le seguenti osservazioni cliniche hanno indotto a considerare il diabete come potenziale target per la diagnosi precoce del tumore pancreatico:

1. È l'unico sintomo a precedere la diagnosi di tumore del pancreas;
2. La prevalenza di diabete o intolleranza glucidica è almeno del 50% tra i portatori di tumore pancreatico, indipendentemente dallo stadio;
3. La diagnosi di diabete può precedere quella di tumore pancreatico anche di 24 mesi.

Punti critici per lo screening nei diabetici:

1. 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%.

2. 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

Attualmente infatti non esistono programmi di screening per diabetici. Sono in corso studi su pazienti con tumore pancreatico per chiarire la patogenesi del diabete ed evidenziare marker sierici di diabete tumore-indotto⁽⁷⁻⁹⁾.

- **IPMN e MCN.** Rappresentano le lesioni premaligne nel pancreas, bersaglio per le strategie di diagnosi precoce. Tuttavia, bisogna considerare che esse sono precursori dell'adenocarcinoma duttale pancreatico solo in circa il 15% dei casi, giustificando una sorveglianza specializzata o la resezione chirurgica cioè quando sono presenti criteri preoccupanti basati sulle dimensioni, sulla morfologia della lesione.
- **Suscettibilità ereditaria.** Le varianti germinali patogene nei principali geni di suscettibilità al cancro si trovano nel 5% - 20% dei casi di adenocarcinoma duttale pancreatico. Anche se almeno la metà dei pazienti con adenocarcinoma duttale pancreatico e varianti germinali patogene non riporta alcuna anamnesi familiare di cancro di tumore al pancreas e/o non soddisfano i criteri clinici per la sindrome ereditaria corrispondente alla loro diagnosi genetica. A causa del potenziale impatto clinico che le varianti germinali patogene hanno per la gestione dei pazienti con

PDAC e dei loro familiari a rischio. Le linee guida cliniche raccomandano il test genetico per tutti i pazienti con PDAC, indipendentemente dall'anamnesi familiare, utilizzando un pannello multigenico (Tabella 1) per valutare le seguenti condizioni genetiche.

Tabella 1. Suscettibilità genica al cancro del pancreas		
Gene	Sindrome genetica	Rischio medio di sviluppare cancro del pancreas %
ATM	Ataxia telangiectasia	5-10
BRCA2	Sindrome ereditaria del cancro al seno e all'ovaio	5-8
BRCA1	Sindrome ereditaria del cancro al seno e all'ovaio	3-5
CDKN2A	La sindrome del melanoma multiplo atipico familiare.	16-20
MLH1, MSH2, MSH6	Sindrome di Lynch	0.5-7
PALB2	Sindrome ereditaria del cancro al seno e all'ovaio	5-8
PRSS1	Pancreatite ereditaria	10
STK11	Sindrome di Peutz-Jeghers	11-32
TP53	Sindrome di Li-Fraumeni	Sconosciuto

- Sindrome ereditaria del cancro al seno e all'ovaio.** Le varianti germinali patogene associate ai geni BRCA1, BRCA2 e PALB2 si associano alla sindrome ereditaria del cancro al seno e all'ovaio, e sono state identificate in circa il 7% di pazienti con cancro al pancreas. La prevalenza nella popolazione delle varianti BRCA1 e BRCA2 è stimata a 1 su 286. Per i portatori di varianti BRCA2 si stima un rischio di sviluppare il cancro al pancreas nel corso della vita del 5%-8%, circa 4-6 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Per i portatori di varianti BRCA1 si stima un rischio del 3-5 %, circa da 2 a 2,5 volte superiore al rischio della popolazione generale.

Le varianti germinali patogene associate al gene PALB2, sono molto meno comuni, ma sembrano conferire rischi di cancro del pancreas simile a quello di BRCA2. Per tale ragione le LG dell'American Society for Gastrointestinal Endoscopy 2022 raccomandano lo screening del pancreas per gli individui con un rischio di cancro del pancreas >5% nel corso della vita, tra cui i portatori di varianti germinali in BRCA1, BRCA2 e PALB2, indipendentemente dall'anamnesi familiare.
- ATM.** È coinvolta nel complesso di riparazione del DNA e gli individui con alterazioni in entrambe le copie di ATM possono essere affetti da una condizione neurologica detta atassia telangiectasia. Le varianti germinali patogene in ATM sono relativamente comuni nella popolazione generale (frequenza di 1 su 100 - 244). Tuttavia, la prevalenza è più elevata tra i soggetti con cancro del pancreas, in particolare tra coloro che hanno anche una storia familiare. Attualmente, le linee guida suggeriscono che la sorveglianza del pancreas venga offerta anche ai soggetti con varianti germinali patogene in ATM se hanno anche un'anamnesi familiare di cancro del pancreas pancreatico in un parente di primo o secondo grado.

- **La sindrome del melanoma multiplo atipico familiare.** CDKN2A è un gene soppressore tumorale che codifica per la proteina p16, un regolatore del ciclo cellulare. I portatori di varianti germinali patogene in CDKN2A hanno un rischio maggiore di sviluppare il melanoma e il cancro del pancreas (con un rischio di svilupparlo nell'arco della vita di circa 16%-20%).
- **Sindrome di Lynch.** I geni di riparazione del DNA (mismatch repair genes) MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM associati alla Sindrome di Lynch conferiscono un rischio maggiore per diversi tipi di cancro. Il rischio di cancro del pancreas nel corso della vita nei portatori di varianti germinali patogene in MLH1, MSH2 e MSH6 è stato stimato tra lo 0,5% e il 7%, che è significativamente più elevato rispetto al rischio popolazione generale. Di conseguenza, le attuali raccomandazioni suggeriscono che i soggetti con S. Lynch e storia familiare di cancro del pancreas vengano sottoposti ad una sorveglianza pancreatica.
- **Pancreatite ereditaria.** È caratterizzata da episodi ricorrenti di pancreatite, spesso in giovane età, con conseguente lesione cronica del pancreas. Le alterazioni germinali in PRSS1 sono associate al tipo più grave di pancreatite ereditaria e a un rischio aumentato di cancro del pancreas nel corso della vita fino al 10%. Tuttavia, la pancreatite ereditaria associata alle varianti patogenetiche in SPINK1, CTSC e di rare varianti germinali in CPA1 e CPB1, sono state associate ad un rischio incerto di cancro del pancreas.
- **Sindrome di Peutz-Jeghers.** Varianti germinali patogene in STK11 conferiscono il rischio per la sindrome di Peutz-Jeghers, caratterizzata dallo sviluppo di amartomi gastrointestinali e da un aumento del rischio di diversi tipi di cancro (gastrointestinale, mammario, polmonare e genitourinario). I soggetti affetti dalla sindrome di Peutz-Jeghers sono tra quelli a maggior rischio di cancro al pancreas, ed un rischio di cancro del pancreas nell'arco della vita dell'11% - 32%.
- **Altre condizioni genetiche.** Dal pannello multigenico di soggetti affetti da cancro del pancreas, sono emerse varianti patogene germinali anche in altri geni di suscettibilità al cancro, come TP53 associato alla sindrome di Li-Fraumeni. Tuttavia l'entità dell'aumento di rischio associato a questi altri geni rimane incerta. Inoltre le varianti patogene germinali in APC, uno dei principali geni di supporto al tumore, sono associate a famiglie con poliposi adenomatosa familiare e allo sviluppo del colon-retto, duodenali e ampollari. Sebbene il cancro del pancreas non sia comunemente diagnosticato in pazienti con poliposi adenomatosa familiare, i tumori ampollari che si sviluppano nel pancreas possono essere difficili da distinguere dal tumore pancreatico primario.
- **Sindrome del Cancro familiare del pancreas (CPF).** 1 persona su 10 con diagnosi di adenocarcinoma duttale pancreatico riporta una storia familiare, che include 1 o più affetti. Il CPF, rappresenta la quota più rilevante di tumori o pancreatici, esso è definito come la presenza di 2 o più parenti di primo grado affetti da cancro del pancreas. Ricerche approfondite non hanno identificato alterazioni genetiche responsabili.

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.

Obietti dello screening?

L'obiettivo primario è aumentare la sopravvivenza e ridurre la mortalità dovuta al cancro del pancreas. Ciò è possibile identificandolo e quindi trattandolo negli stadi iniziali (0-I) oppure identificando e trattando le lesioni precursori (PanIN, IPMN con displasia di alto grado, MCN). L'imaging può essere utile nell'identificare l'IPMN con displasia di alto grado ed il MCN ma non vale lo stesso per la PanIN poiché non è identificabile né alla TC che alla RM.

(25, 26)

Lo screening per il cancro del pancreas allo stato attuale non è giustificato per la popolazione generale, stante la sua relativa bassa incidenza. Tuttavia, le linee guida CAPS (Cancer of the Pancreas Screening Study) suggeriscono l'utilità di una sorveglianza in soggetti con rischio aumentato di cancro del pancreas⁽³⁴⁾.

Sorveglianza per adenocarcinoma duttale pancreatico in pazienti con un aumentato rischio

Durante l'International CAPS (Cancer of the Pancreas Screening Study) Consortium riunitosi a Baltimora nell'aprile 2018 sono state aggiornare le raccomandazioni per lo screening nei soggetti con un rischio aumentato (>5%) di sviluppare cancro del pancreas nel corso della vita: ⁽¹⁰⁾ :

- Pazienti con Sindrome del Cancro Familiare del Pancreas;
- Portatori di mutazione BRCA2, BRCA1, PALB2, CDKN2A, STK11 indipendentemente dalla storia familiare;
- Portatori di mutazione ATM, TP53, MLH1, MSH2, MSH6 se presente almeno un parente affetto da tumore pancreatico (di primo o secondo grado);
- Soggetti affetti da pancreatite cronica ereditaria portatori della mutazione del gene

PRSS1⁽⁴⁻⁶⁾;

- Individui con IPMN > 10 mm e almeno un parente di primo grado affetto da tumore pancreatico.



Inoltre è stata definita l'età alla quale è opportuno iniziare tale sorveglianza:

- Pazienti con Sindrome del CPF a partire dai 50 anni⁽¹¹⁾;
- Pazienti portatori delle seguenti mutazione BRCA2, BRCA1, PALB2, ATM, TP53, MLH1, MSH2, MSH6 a partire dai 50 anni;
- Pazienti portatori delle seguenti mutazioni CDKN2A, STK11 a partire rispettivamente dai 40 e 35 anni;
- Paziente affetti da Pancreatite cronica ereditaria (mutazione di PRSS1) a partire dai 40 anni.⁽¹²⁾

Nella tabella di seguito riportata si può osservare, in maniera schematica, quanto detto.

Criteri per la sorveglianza in pazienti con alto rischio di cancro del pancreas (rischio di svilupparlo nel corso della vita > 5 %)	
Criterio per sorveglianza pancreaticata	Età per iniziare la sorveglianza
Pazienti con Sindrome del CPF	50 anni (oppure 10 anni prima dell'insorgenza di cancro del pancreas nel parente più giovane)
Portatori di mutazioni di BRCA2, BRCA1, PALB2	50 anni (oppure 10 anni prima dell'insorgenza di cancro del pancreas nel parente più giovane)
Portatori di mutazioni di CDKN2A, STK11	40 e 35 anni rispettivamente (oppure 10 anni prima dell'insorgenza di cancro del pancreas nel parente più giovane)
Portatori di mutazioni di ATM, TP53, MLH1, MSH2, MSH6	50 anni (oppure 10 anni prima dell'insorgenza di cancro del pancreas nel parente più giovane)
Pancreatite cronica ereditaria (mutazione di PRSS1)	40 anni (oppure 10 anni prima dell'insorgenza di cancro del pancreas nel parente più giovane)
IPMN > 10 mm e almeno un parente di primo grado affetto da tumore pancreatico	Non applicabile

L'obiettivo di tale sorveglianza nei pazienti ad alto rischio di sviluppare cancro del pancreas è diagnosticare e trattare i pazienti appartenenti allo Stadio I oppure identificare le lesioni

preneoplastiche (PanIN, IPMN MCN) in modo da prevenire la progressione neoplastica.

Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta Anno 2024



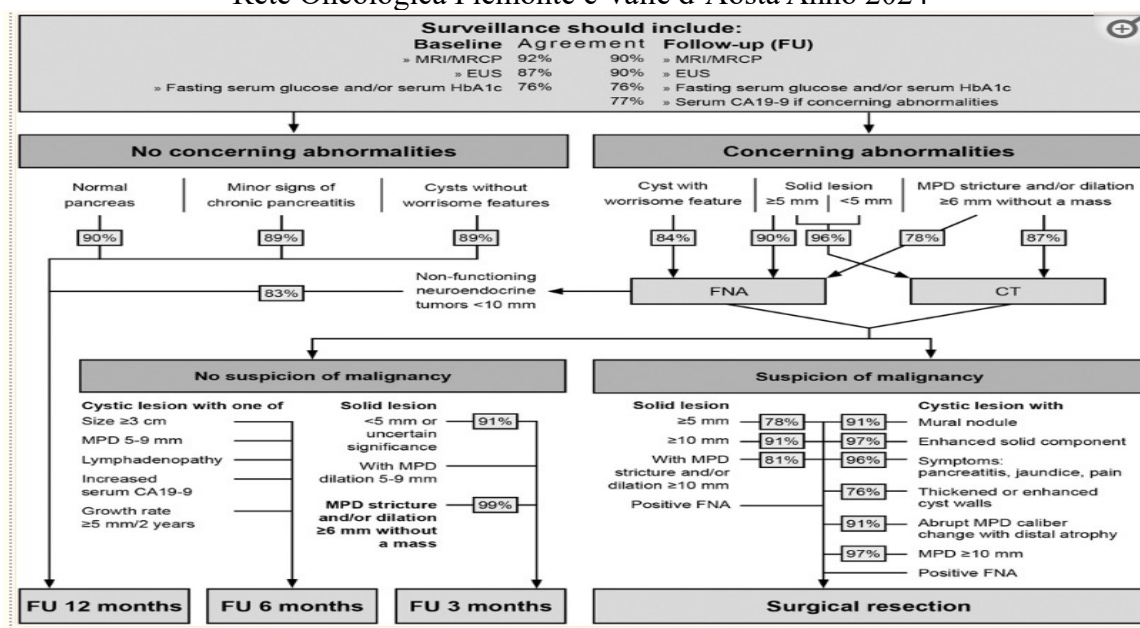
Quale imaging utilizzare per lo screening?

- EUS è risultata essere migliore nell'individuare piccoli tumori, anche se l'evidenza è basata su piccoli studi. Infatti tramite l'EUS si potrebbero indentificare piccole anomalie parenchimali aspecifiche che in paziente ad alto rischio potrebbero rappresentare delle PanIN. Uno degli aspetti a cui bisogna prestare attenzione è che è un esame altamente operatore-dipendente quindi dev'essere eseguita in centri di riferimento. ⁽¹³⁻¹⁶⁾
- TC e RMN: la TC è sovrapponibile alla RMN nel diagnosticare i segni di tumore/dislasi di alto grado associate a IPMN. Inoltre può essere impiegata nell'analisi e nella quantificazione del grasso addominale/massa muscolare lombare reperto che recentemente è stato dimostrato come probabile precursore dell'evoluzione neoplastica. Infatti in alcuni studi prospettici si sta valutando la correlazione tra questa variazione dei tessuti e la diagnosi precoce di neoplasia del pancreas. ⁽¹⁷⁻²⁰⁾
- Dosaggio Ca19.9: approvato dall'FDA come il solo biomarker per il tumore del pancreas, come fattore prognostico per la risposta alla terapia. Il suo dosaggio viene rutinariamente eseguito, inoltre, in caso di riscontro di reperti imaging pancreatici sospetti. Numerosi studi evidenziano la sua ottimale sensibilità e specificità nell'identificare lesioni in stadio iniziale. Esso può essere quindi considerato come un'arma in più nei casi sospetti. Considerando sempre che può risultare falsamente positivo in caso di colestasi.
- Test del DNA tumorale circolante (ctDNA): è un test biochimico emergente negli ultimi anni ma sono ancora necessari ulteriori studi per il suo utilizzo come screening nei pazienti a rischio. ^(21,34)
- Test del glucosio (glucosio a digiuno o HbA1C): studi epidemiologici hanno dimostrato che lo 0,4%-0,8% dei pazienti con diabete di nuova insorgenza di età >50 verrà diagnostico un tumore del pancreas entro tre anni ⁽²²⁻²⁴⁾.

Timing dello screenig?

In generale la sorveglianza dovrebbe essere a cadenza annuale salvo in alcuni casi specifici come riportato nella tabella sottostante.

Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta Anno 2024



Decision flow-chart for the management of pancreatic abnormalities found during surveillance. EUS, endoscopic ultrasound; FNA, fine-needle aspiration; MPD, main pancreatic duct; MRCP, magnetic retrograde cholangiopancreatography.

Uno sguardo al futuro

Non è proponibile allo stato attuale alcun programma di screening sulla popolazione generale. In futuro sarà 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 e raccolta sierica per la ricerca di markers diagnostici di neoplasia iniziale.
- Un programma di educazione sul territorio per considerare il diabete di recente insorgenza oltre i 50 anni come un importante fattore di rischio per lo sviluppo tumore pancreatico. 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.
- Tecnologie emergenti come per esempio la valutazione TC della variazione tessuto adiposo/muscolare lombare, il test del glucosio a digiuno ed il test del DNA circolante devono ancora essere validate.

Bibliografia

1. S. van Roessel, G.G. Kasumova, J. Verheij, et al. International validation of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system in patients with resected pancreatic cancer JAMA Surg, 153 (2018), Article e183617
2. S. van Roessel, G.G. Kasumova, J. Verheij, et al. International validation of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system in patients with resected pancreatic cancer JAMA Surg, 153 (2018), Article e183617
3. N.B. Henrikson, E.J.A. Bowles, P.R. Blasi, et al. U.S. Preventive Services Task Force evidence syntheses, formerly systematic evidence reviews. Screening for pancreatic cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD (2019)
4. Goggins M, Schutte M, Lu J, et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. Cancer Res 1996;56:5360–4.
5. Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. Cancer Discov 2012;2:41–6.
6. Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. Science 2009;324:217.
7. Siu AL U S Preventive Services Task Force. Screening for abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: U.S. preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med 2015;163:861–8.
8. Chari S, Leibson C, Rabe K, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. Gastroenterology 2005;129:504–11.
9. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer–associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. Gastroenterology 2008;134:95–101.
10. Goggins M, Overbeek KA, Brand r, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. Gut 202;69:7-17
11. Brune KA, Lau B, Palmisano E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. J Natl Cancer Inst 2010;102:119–26.
12. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:766–81
13. Harinck F, Konings ICAW, Kluijdt I, et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. Gut 2016;65:1505–13.
14. Topazian M, Enders F, Kimmey M, et al. Interobserver agreement for EUS findings in familial pancreatic-cancer kindreds. Gastrointest Endosc 2007;66:62–7.
15. Brune K, Abe T, Canto M, et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. Am J Surg Pathol 2006;30:1067–76.

16. 60. Thiruvengadam SS, Chuang J, Huang R, et al. Chronic pancreatitis changes in high-risk individuals for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastrointestinal endoscopy* 2018.
17. Sah RP, Sharma A, Nagpal S, et al. Phases of metabolic and soft tissue changes in months preceding a diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2019;156:1742–52.
18. Danai LV, Babic A, Rosenthal MH, et al. Altered exocrine function can drive adipose wasting in early pancreatic cancer. *Nature* 2018;558:600–4.
19. Lugo-Fagundo C, Vogelstein B, Yuille A, et al. Deep learning in radiology: now the real work begins. *J Am Coll Radiol* 2018;15:364–7.
20. Chu LC, Park S, Kawamoto S, et al. Utility of CT Radiomics features in differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from normal pancreatic tissue. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:349–57.
21. Groot VP, Riel SL, Javed AA, et al. Detection of recurrent pancreatic cancer with circulating tumor DNA in a clinical laboratory improvement amendments (CLIA) laboratory setting. *Clin Cancer Res* 2019;25:4973–84.
22. Chari S, Leibson C, Rabe K, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:504–11.
23. 74. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer–associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008;134:95–101.
24. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, et al. Pancreatic cancer following incident diabetes in African Americans and Latinos: the multiethnic cohort. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:27–33
25. Yu J, Sadakari Y, Shindo K, et al. Digital next-generation sequencing identifies low-abundance mutations in pancreatic juice samples collected from the duodenum of patients with pancreatic cancer and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut* 2017;66:1677–87. 105.
26. Felsenstein M, Noë M, Masica DL, et al. Ipmns with co-occurring invasive cancers: neighbours but not always relatives. *Gut* 2018;67:1652–62. 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.
27. Kimmey MB, Bronner MP, Byrd DR, Brentnall TA. Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(4 suppl): S82-86.
28. 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.
29. Poley JW, Kluijt 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.
30. 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.

31. 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.

32. 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.
33. M. Stoffel E., Randall E.B., Goggin M. Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention. *Gastroenterology* 2023;164:752–765.
34. Wood L. D., Canto M.I., Jaffee E.M., Simeone D. M. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology* 2022; 163:386–402
35. Jinshou Yang, Ruiyuan Xu, Chengcheng Wang, Jiangdong Qiu Bo Ren, Lei You. Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review *ccer Communications.* 2021; 41:1257–1274.