

Allegato 3 : Standardizzazione dei protocolli di follow-up nel tumore del pancreas orientati alla qualità della vita

Gruppo di Lavoro:

Referente: Oncologia (Sperti)

Membri:

Gastroenterologia (Salacone)

Oncologia (De Filippis)

Oncologia (Bellotti)

Radiologia (Gallo)

Chirurgia (Calabrò)

Cure Palliative (Fiore)

Anno di pubblicazione 2025

Standardizzazione dei protocolli di follow-up nel tumore del pancreas orientati alla qualità di vita

La gestione multidisciplinare del tumore del pancreas in cui la resezione pancreatica è combinata a trattamenti sistemici neoadiuvanti e/o adiuvanti e la riduzione della morbilità e mortalità post-operatoria determinano migliori possibilità di sopravvivenza a lungo termine dei pazienti affetti da carcinoma del pancreas (PDAC). Tuttavia ancora molti pazienti sviluppano una recidiva di PDAC locale o a distanza entro pochi anni, contribuendo al basso tasso di sopravvivenza globale a 5 anni. Nonostante l'elevato rischio di ripresa di malattia, non è ancora chiaro se l'uso routinario di esami diagnostici di follow-up porti all'individuazione della recidiva in una fase più precoce e se ciò aumenti l'idoneità a ricevere un trattamento di prima linea o a prolungare la sopravvivenza.

Le linee guida della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) non raccomandano l'uso routinario della diagnostica durante il follow-up postoperatorio e la maggior parte delle linee guida nazionali aderisce a tali raccomandazioni.

Tuttavia il trattamento della recidiva di PDAC è in costante evoluzione. Le terapie sistemiche a più farmaci, la possibilità di eseguire più linee di chemioterapia, così come la combinazione con eventuali trattamenti locoregionale (radiofrequenze e radioterapia stereotassica) hanno dimostrato benefici in termini di sopravvivenza e di controllo/ritardo della comparsa di sintomi. Inoltre sono in corso numerosi studi sperimentali che valutano l'utilizzo di nuovi farmaci o di combinazioni di essi. Ipoteticamente, se la recidiva di PDAC venisse rilevata in una fase precoce, quando il carico tumorale è ancora basso e i pazienti hanno un buon *performance status*, un numero maggiore di pazienti potrebbe beneficiare delle terapie codificate e sperimentali.

In un recente studio prospettico internazionale, 333 pazienti sottoposti a resezione del PDAC, a cui è stata diagnosticata una recidiva di malattia sono stati stratificati in base alla strategia di follow-up postoperatorio: follow-up sintomatico (29%) o imaging di routine (71%). In questo studio il follow-up radiologico di routine dopo resezione pancreatica per PDAC è risultato un fattore predittivo indipendente per la ricezione di un trattamento per la recidiva e a un fattore prognostico positivo per la sopravvivenza globale.

Per tali motivazioni numerose linee guida, tra cui le linee guida AIOM-ISS consigliano l'uso di diagnostica di routine dopo resezione pancreatica per PDAC.

In considerazione del possibile beneficio in sopravvivenza e della possibilità di eseguire i trattamenti dimostratisi efficaci ed eventualmente partecipare a studi sperimentali, in assenza di nessun sicuro svantaggio, si ritiene consigliabile un follow-up comprensivo di esame clinico, CEA, CA19.9 e TC torace-addome-pelvi ogni 3-6 mesi per almeno i primi tre anni dopo la chirurgia.

I controlli di follow-up devono anche prevedere una attenzione alle tossicità a lungo termine e alla qualità della vita (QoL) dei pazienti. Diversi studi hanno valutato la funzione pancreatica e la qualità di vita dopo pancreasectomia, spesso però si tratta di studi retrospettivi, su un numero limitato di pazienti, con casistiche eterogenee, includendo tutte le patologie e i tipi di resezioni pancreatiche (il tipo di ricostruzione può infatti influenzare i risultati a lungo termine dopo la

duodenocefalopancreasectomia), con brevi follow-up, senza confronti con i livelli preoperatori/basali.

Un recente studio di coorte prospettico ha evidenziato un importante carico sintomatologico fisico e psicologico nei pazienti e nei caregiver: più del 50% dei pazienti presentava sintomi quali diarrea, dispnea, nausea e vomito, con un impatto negativo sulla qualità di vita a nove mesi dopo la fine del trattamento. La diarrea era presente, come sintomo principale, nel 75% dei pazienti, nonostante che il 66% ricevesse un trattamento sostitutivo con enzimi pancreatici, i disturbi nutrizionali post-operatori erano presenti nel 69% dei pazienti. I dati scientifici disponibili evidenziano elevati livelli di ansia e vissuti negativi anche nei caregivers di queste persone. Da questi dati scientifici emerge chiaramente la necessità di uno screening sistematico del carico sintomatologico fisico e psicologico nei pazienti e nei caregiver durante il follow-up e l'importanza della gestione dei sintomi e degli esiti a lungo termine dei trattamenti eseguiti. Purtroppo nelle linee guida per la patologia pancreatica non vi sono chiare indicazioni circa modalità e tempistica della valutazione dei sintomi a lungo termine, mentre nelle linee guida per le persone lungoviventi mancano indicazioni specifiche per la sorveglianza dei pazienti operati per tumori del pancreas. Ciò nonostante dalla revisione dei dati di letteratura nei pazienti lungoviventi dopo tumori del pancreas **si ritiene indicata la sistematica valutazione degli aspetti nutrizionali, la puntuale gestione dell'insufficienza pancreatica esocrina, del diabete e delle complicanze tardive (infettive ed emorragiche) e una gestione pro-attiva dell'attività fisica. La gestione di tali sintomi potrebbe richiedere controlli clinici ed eventualmente strumentali più ravvicinati rispetto alle valutazioni previste dalle raccomandazioni di follow-up.**

Bibliografia:

- T. Conroy, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v56-68.
- Ansari D, et al. Nordic Pancreatic Cancer Network. Surveillance after surgery for pancreatic cancer: a global scoping review of guidelines and a nordic Survey of contemporary practice. *Scand J Gastroenterol.* 2024 Sep;59(9):1097-1104.
- Andel PCM, et al. European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association. Routine Imaging or Symptomatic Follow-Up After Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *JAMA Surg.* 2025 Jan 1;160(1):74-84. doi: 10.1001/jamasurg.2024.5024.
- Linee guida CARCINOMA DEL PANCREAS ESOCRINO AIOM. Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, Aggiornamento 14 giugno 2024
- Sarfraz A, et al. Prevalence and trends of cancer-related daily life limitations among gastrointestinal cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2025 May 24. doi: 10.1007/s11764-025-01833-1.
- Bauer MR, et al. Quality of Life in Patients With Pancreatic Cancer and Their Caregivers: A Systematic Review. *Pancreas.* 2018 Apr;47(4):368-375.

FOLLOW-UP NUTRIZIONALE

La malnutrizione è una caratteristica comune nei pazienti oncologici come conseguenza del tumore o dei trattamenti oncologici medici e chirurgici, ha un impatto negativo sulla qualità di vita specie nei pazienti sottoposti a trattamento dopo chirurgia. La nutrizione ha un ruolo essenziale nella cura multimodale dei tumori. Diversi dati confermano come gli aspetti nutrizionali debbano essere considerati sino dalla diagnosi, nell'ambito del percorso diagnostico terapeutico, proseguiti durante i trattamenti antineoplastici e successivamente nella fase di follow up.

Dopo intervento di DCP è importante la presa in carico del paziente dal punto di vista nutrizionale in ogni fase precedente e successiva all'intervento chirurgico. La DCP è un intervento complesso che necessita di equipe altamente specializzate. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che i rischi di gravi complicanze sono più alte nei centri con basso volume di chirurgia.

Le linee guida SINPE indicano che la nutrizione artificiale post operatoria non sia indicata nei pazienti bene nutriti, a meno che non vi sia stato un basso introito alimentare per almeno 10 giorni. L'apporto energetico dovrebbe essere di 28-30 Kcal non proteiche /Kg nei pazienti denutriti e di 25 Kcal nei pazienti nutriti adeguatamente. La quota lipidica dovrebbe rappresentare il 20-30% dell'apporto energetico. Importante è la ripresa precoce di assunzione di cibo; solo in caso di complicanze post operatorie o scarsa tolleranza del cibo, dopo la chirurgia dovrebbe essere avviata la nutrizione artificiale.

Dopo chirurgia indipendentemente dal tipo di intervento in tutti i pazienti deve essere monitorata la insufficienza pancreatica esocrina o endocrina; per evitare gravi squilibri nutrizionali. La terapia sostitutiva con enzimi pancreatici dovrebbe essere iniziata dopo DCP e nei pazienti con tumore localmente avanzato e proseguita per almeno 6 mesi in caso di chirurgia. Importante quindi nel post operatorio, la valutazione del rischio nutrizionale, l'adattamento della alimentazione alle nuove capacità funzionali del tratto gastrointestinale al fine di prevenire sintomatologie quali diarrea e steatorrea; importante la regolazione dell'apporto di carboidrati e la assunzione di alimenti o bevande zuccherate al fine del controllo glicemico.

Viene definita malnutrizione lo stato che risulta da carenza di assunzione o di assorbimento di nutrienti e che conduce ad una alterata composizione corporea con riduzione della massa magra e minore efficienza fisica e mentale.

Criteri diagnostici per definire uno stato di malnutrizione sono:

- BMI <18.5 Kg/m²;
- Calo ponderale non intenzionale > 10% in qualsiasi intervallo temporale o >5% in tre mesi ;
- Riduzione BMI < 20 Kg/m² se età inferiore a 70anni o 22Kg/m² se età maggiore a 70anni;
- Riduzione dell'indice di massa magra.

Una delle maggiori complicanze dopo DCP è il rallentato svuotamento gastrico, è stato dimostrato che avviene un assestamento della motilità gastrica solo dopo 6 mesi. Sintomi di ritardato svuotamento gastrico sono, nausea, vomito, meteorismo, sazietà precoce. Utile quindi un regime dietetico da gastroparesi, quale la assunzione di cibi morbidi e a piccoli boli, la limitazione di alimenti che rallentano lo svuotamento gastrico come fibre e lipidi, il movimento post prandiale, evitare alcol, bevande gasate e evitare il fumo di sigaretta.



Il paziente dovrebbe quindi fare pasti piccoli e frequenti con fabbisogno calorico di 25-35 Kcal/Kg e proteico di 1.2-1.5 g/Kg/die; in assenza di steatorrea non particolari restrizioni lipidiche; limitare l'assunzione di fibre; eventuale supplementazione con vitamine e micronutrienti. Quindi da sottolineare la necessità di follow up specialistico in fase precedente e successiva all'intervento chirurgico.

Scopo della terapia nutrizionale, il mantenimento di un buono stato nutrizionale e il controllo delle possibili complicanze specie nel periodo successivo alla chirurgia, specialmente nei pazienti dove presente una ridotta funzionalità d'organo una sorveglianza pluri-specialistica e monitoraggio nel tempo.

Il primo follow up ambulatoriale è previsto in doppia valutazione dietologico-dietistica con misurazione forza muscolare mediante dinamometro:

- Ripetizione di test di screening (MUST);
- Rilevazione parametri antropometrici, variazione ponderale ed alimentare.

I successivi controlli vengono man mano stabiliti a seconda delle necessità e del programma terapeutico indicativamente a cadenza mensile.


'Malnutrition Universal Screening Tool'

 (Strumento di screening universale della malnutrizione)

'MUST'
 Il 'MUST' è uno strumento di screening in cinque fasi per identificare **adulti** malnutriti, a rischio di malnutrizione (sottonutrizione) od obesi. Include anche linee guida gestionali che possono essere utilizzate per sviluppare un programma terapeutico.
 È adatto all'uso in ospedale, comunità e altre strutture assistenziali e può essere utilizzato da tutti gli operatori sanitari.

Questa guida contiene:

- Un diagramma di flusso che illustra le 5 fasi da seguire per lo screening e la gestione
- Il grafico IMC
- Tabelle del calo di peso
- Misure alternative quando non è possibile ottenere l'IMC misurando peso e altezza.

Le 5 fasi del 'MUST'

Fase 1
 Misurare altezza e peso per ottenere un punteggio di IMC usando il grafico fornito. *Se è impossibile ottenere l'altezza e il peso, usare le procedure alternative illustrate in questa guida.*

Fase 2
 Annotare il calo di peso percentuale non programmato e assegnarvi un punteggio usando le tabelle fornite.

Fase 3
 Stabilire l'effetto di malattie acute e assegnarvi un punteggio.

Fase 4
 Aggiungere i punteggi dei passaggi 1, 2 e 3 per ottenere il rischio globale di malnutrizione.

Fase 5
 Usare le linee guida gestionali e/o le politiche locali per sviluppare un programma terapeutico.

Interpretazione del MUST

Eseguendo la somma dei singoli valori, gli scenari che si possono presentare sono i seguenti:

- Punteggio 0: basso rischio, rivalutazione settimanale;
- Punteggio 1: rischio medio, documentare l'apporto alimentare per 3 giorni e in seguito rivalutare. Se l'assunzione risulta valida rivalutare dopo una settimana, se non risulta valida provvedere con la segnalazione del rischio di malnutrizione alle figure competenti;
- Punteggio 2 o superiore: rischio alto, segnalare alle figure competenti il rischio di malnutrizione, verificare l'assunzione dei pasti e l'aderenza alla dieta prescritta. Eseguire rivalutazione periodica.

Bibliografia

- Linee guida ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)
- Linee guida della Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale (SINPE)

INSUFFICIENZA PANCREATICA ESOCRINA (IPE) NEI PAZIENTI AFFETTI DA ADENOCARCINOMA DUTTALE DEL PANCREAS (PDAC)

Nel PDAC lo sviluppo di insufficienza pancreatica esocrina (IPE) è un processo dinamico e progressivo che può variare in base alla sede di malattia, allo stadio, al tempo intercorso dalla diagnosi e dalle terapie concomitanti oncologiche e non. L'IPE ha eziologia multifattoriale:

- Cause pancreatiche: fibrosi, sostituzione parenchimale da parte del tumore, chirurgia resettiva, diabete mellito (atrofia cellule acinari) ed ostruzione duttale
- Cause extrapancreatiche: alterazione della motilità intestinale, ridotto pH intestinale (riduzione azione enzimatica), alterazioni anatomiche (chirurgia), alterata stimolazione/denervazione (chirurgia, farmaci, diabete)

Il 72% dei pazienti affetti da PDAC è affetto da IPE. Nei soggetti non sottoposti a chirurgia l'IPE è presente dal 60 al 92% con aumento di circa 10% al mese. Un'alta percentuale di insufficienza esocrina è presente anche nelle neoplasie del corpo-coda con percentuali che raggiungono anche il 40% in alcune casistiche.

Nelle casistiche di post duodenocefalopancreasectomia l'IPE è presente dal 40 al 100% dei pazienti con un modesto aumento di frequenza nella ricostruzione con pancreatico-gastro anastomosi. Nelle pancreasectomie distali d'altro canto, la percentuale può arrivare fino a più del 40% in caso di ostruzione del dotto principale da parte della neoplasia.

Per correggere l'IPE deve essere somministrata la terapia sostitutiva (PERT) con enzimi pancreatici (preparati in commercio di origine suina) con dosi crescenti partendo da 50.000-75.000 UI per pasto e 25.000-50.000 UI a spuntino o integrazione orale. La rivalutazione clinica del paziente andrebbe effettuata ogni due/tre settimane al fine di ottimizzare la terapia e compensare la steatorrea ed il malassorbimento. A tale terapia va affiancato un corretto counselling dietetico con dieta ipercalorica personalizzata (non ipolipidica) e supplementazioni vitaminiche (fondamentale quella di colecalciferolo) ed elettrolitiche. In assenza di gastrectomia totale gli estratti vanno assunti durante il pasto a capsule chiuse.

Una adeguata PERT impatta sull'outcome dei pazienti. E' dimostrato che la supplementazione pre-intervento chirurgico e precocemente nel post-operatorio alla ripresa dell'alimentazione orale è correlata ad una minor incidenza di fistola pancreatica e infezioni del sito chirurgico.

Inoltre, seppur con limiti legati a studi retrospettivi eterogenei e campioni limitati, iniziano ad esserci evidenze che un'adeguata PERT ed il compenso dell'IPE, aumentano l'aspettativa di vita del PDAC fino a quattro mesi. L'impatto sulla sopravvivenza sembra ancora più significativo nel PDAC localmente avanzato o metastatico con calo ponderale maggiore del 10% alla diagnosi, in associazione alla chemioterapia.

Nonostante emergano dati consistenti sull'importanza della PERT e della correzione dell'IPE nell'adenocarcinoma pancreatico, l'IPE stessa risulta sottostimata e soltanto nel 20% dei pazienti affetti da PDAC con malassorbimento viene prescritta PERT e solo nel 5.5% dei casi la prescrizione è a dosi adeguate.

Bibliografia

- Vujasinovic M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. *Nutrients* 2017

- de la Iglesia D. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *UEG Journal* 2020

- Roberts KJ, et al. Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: Results of a population based study. *Pancreatology* 2018

- Morris-Stiff G. Exocrine pancreatic insufficiency and fat malabsorption related to pancreatectomy and other gastrointestinal surgery: a narrative review. *Nutr Clin Pract.* 2024

- Phillips ME Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatology* 2015

- Gianotti L, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: a position paper of the International Study Group on pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2018

- Dominguez-Munoz JE Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2019

- Landers A, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) for malabsorption in patients with metastatic pancreatic cancer. *BMJ Support Palliat Care* 2016

- Dominguez-Munoz JE, et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis *BMC Cancer* 2018

- Roberts KJ, et al. Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: Results of a population based study. *Pancreatology* 2018

- Forsmark CE, et al. The use of pancreatic enzyme replacement therapy in patients with a diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer in the US is infrequent and inconsistent. *Aliment Pharmacol Ther* 2020

- Morris-Stiff G Exocrine pancreatic insufficiency and fat malabsorption related to pancreatectomy and other gastrointestinal surgery: A narrative review. *Nutr Clin Pract.* 2024

ATTIVITÀ FISICA NEL CARCINOMA PANCREATICO: DALLA PREVENZIONE PRIMARIA ALL'INTEGRAZIONE NEI PERCORSI ASSISTENZIALI

Introduzione

Il carcinoma pancreatico (PC) rappresenta una delle sfide più difficili dell'oncologia contemporanea, per la sua aggressività biologica, la diagnosi frequentemente tardiva e i limitati margini terapeutici. In un contesto in cui fattori non modificabili, come l'età e le predisposizioni genetiche, si combinano con determinanti di rischio modificabili (fumo, obesità, diabete mellito di tipo 2), l'attenzione ai comportamenti sedentari e, in parallelo, la promozione dell'attività fisica (AF) assumono un ruolo strategico. La letteratura documenta da un lato un'associazione tra livelli più elevati di AF e riduzione dell'incidenza di PC, e dall'altro il contributo dell'AF lungo l'intero percorso di cura (chemioterapia, fase perioperatoria e follow-up) nel mantenimento della funzionalità, della qualità di vita e dell'aderenza ai trattamenti. Parallelamente, si rafforza il razionale biologico che riconosce all'esercizio un effetto favorevole sul metabolismo glucidico-insulinico, sull'infiammazione cronica di basso grado, sull'immunosorveglianza e sul microambiente tumorale, con possibili ricadute anche sulla perfusione tissutale e sulla distribuzione dei farmaci.

Prevenzione primaria

Sul piano epidemiologico, una meta-analisi che ha incluso 25 studi (18 di coorte prospettici e 7 caso-controllo) ha documentato, nel confronto tra i livelli massimi e minimi di AF, un rischio relativo (RR) di 0,91 nelle coorti e un odds ratio (OR) di 0,75 nei caso-controllo. L'AF praticata prima della diagnosi non mostra invece un'associazione significativa con la mortalità specifica per PC (RR 1,03), suggerendo un beneficio limitato soprattutto alla riduzione dell'incidenza. Dati provenienti da coorti europee confermano questa tendenza, pur con effetti di entità contenuta (HR intorno a 0,8 per livelli moderato-alti di AF). All'opposto, una randomizzazione mendeliana condotta su 10.018 casi e 266.638 controlli ha evidenziato che ogni ora al giorno aggiuntiva trascorsa davanti al televisore, indicatore consolidato di sedentarietà, si associa a un aumento del rischio di PC (OR 1,52), effetto mediato dal BMI per circa il 54%. In coorti asiatiche ampie si osserva inoltre un chiaro gradiente dose-risposta con AF vigorosa, con massima protezione nei soggetti che svolgono esercizio intenso quasi quotidianamente [6]. In termini di salute pubblica, le principali raccomandazioni concordano su almeno 150–300 minuti a settimana di AF moderata o 75–150 minuti a settimana di AF vigorosa, associati ad almeno due sedute settimanali di rinforzo muscolare e a frequenti interruzioni dei periodi di inattività prolungata.

Meccanismi biologici

La plausibilità biologica dell'effetto protettivo dell'AF sul pancreas è multifattoriale. L'esercizio migliora la sensibilità insulinica (incremento della traslocazione di GLUT-4, riduzione dell'insulinemia e della quota bioattiva di IGF-1), riduce l'adiposità viscerale (tessuto a elevata attività pro-infiammatoria) e attenua l'infiammazione cronica (riduzione di IL-6, TNF- α), tutte condizioni che favoriscono la carcinogenesi. Sul piano immunitario, l'AF stimola la mobilitazione e l'attività di cellule NK e linfociti T citotossici, incrementando la sorveglianza immunitaria; nei modelli preclinici è stata inoltre osservata una "normalizzazione" del microcircolo, con miglioramento della perfusione e potenziale incremento della penetrazione dei farmaci. In modelli

murini predisposti a PDAC, protocolli aerobici hanno determinato una riduzione di circa il 50% dell'incidenza di carcinoma invasivo e del 25% del carico tumorale, con un maggiore infiltrato linfocitario CD8+. Analogamente, in campioni umani ottenuti nell'ambito di programmi di preabilitazione, è stato documentato un aumento dei linfociti citotossici intratumorali e un segnale favorevole sugli outcome a medio termine.

Attività fisica durante la chemioterapia

Nei pazienti in trattamento, l'AF combinata (aerobica e di rinforzo muscolare), personalizzata e supervisionata, si è dimostrata sicura e fattibile durante la chemioterapia neoadiuvante, adiuvante e palliativa. Una meta-analisi di 6 RCT specifici per PC ha documentato incrementi significativi della forza ai quattro arti e un miglioramento della qualità di vita fisica (EORTC QLQ-C30) nel gruppo sottoposto ad AF rispetto al controllo, con risultati coerenti anche negli studi prospettici. Un risultato di particolare rilievo riguarda l'aderenza al trattamento adiuvante: in uno studio prospettico di fase II, condotto in pazienti resecati candidati a S-1 (tegafur + gimeracil + oteracil), l'integrazione di AF supervisionata ha portato a un completion rate del 93% (vs. 50–60% atteso), a una intensità relativa di dose mediana del 100%, al miglioramento degli indici di fragilità (Kihon, G8) e a variazioni favorevoli della composizione corporea, senza eventi avversi seri attribuibili all'AF. Un capitolo particolarmente rilevante è la prevenzione della neuropatia periferica indotta da chemioterapia (CIPN), cruciale nei regimi contenenti oxaliplatino. Un RCT multicentrico a tre bracci (n=158) ha confrontato sensorimotor training (SMT), whole-body vibration (WBV) e standard care. L'incidenza di CIPN clinica è risultata del 30% (SMT) e del 41,2% (WBV) rispetto al 70,6% del gruppo di controllo. Sono stati inoltre osservati miglioramenti dell'equilibrio posturale, della sensibilità vibratoria e della forza degli arti inferiori, con minori riduzioni di dose. Anche nei pazienti in fase avanzata/metastatica l'AF è risultata praticabile e utile: nel trial P-MOVE (randomizzato; n=41; PC/colangiocarcinoma in seconda o successiva linea), 8 settimane di programma (1 sessione settimanale supervisionata di forza + 2 sessioni domiciliari personalizzate) si sono dimostrate sicure e hanno prodotto miglioramenti significativi rispetto al controllo nei test di forza (leg press, bench press, sit-to-stand, crunch), con riduzione della fatigue e stabilizzazione/miglioramento della qualità di vita. Queste evidenze, insieme a revisioni e serie in adiuvante che hanno documentato la prevenzione del declino atteso di fitness, forza e qualità di vita durante la chemioterapia, consolidano un cambio di paradigma: evitare l'inattività e garantire un programma di esercizio adattato allo stato clinico diventa parte integrante della buona pratica clinica.

Fase peri-operatoria (preabilitazione e riabilitazione)

La chirurgia pancreatica maggiore interessa spesso pazienti fragili e con sarcopenia; in questo contesto la preabilitazione multimodale (attività fisica, supporto nutrizionale e psico-comportamentale, correzione di anemia, iperglicemia e comorbilità) mira ad aumentare la riserva funzionale pre-operatoria. Un'analisi con propensity score di un percorso personalizzato su sei domini, condotta in pazienti candidati a duodenocefalopancreasectomia, ha mostrato una significativa riduzione delle complicanze cardiopolmonari (9,2% vs 23,3%), senza variazioni negli altri esiti chirurgici. Un RCT (n=40) con 5 sedute supervisionate da 60 minuti di training fisico-respiratorio integrate da un protocollo domiciliare (comprensivo di supporto nutrizionale e controllo glicemico) non ha modificato l'incidenza globale delle complicanze, ma ha ridotto significativamente il ritardato svuotamento gastrico (delayed gastric emptying, DGE: 5,6% vs 40,9%) e ha determinato un miglioramento del 16–21% nei test funzionali pre-operatori. Nel

contesto neoadiuvante, lo studio randomizzato PancFit (n=151), che ha confrontato esercizio aerobico+resistenza home-based con una gestione usuale potenziata (counseling + activity tracker), non ha raggiunto l'endpoint primario verosimilmente per la scarsa supervisione e la conseguente ridotta aderenza. Sono stati comunque confermati sicurezza e buona accettabilità. Una pubblicazione successiva ha sottolineato i limiti metodologici ma anche il valore di fattibilità del protocollo. Attualmente sono in fase di sperimentazione modelli ibridi (tele-coaching integrato a momenti supervisionati in presenza o in video) per migliorare la compliance ai programmi. Nel post-operatorio, la mobilitazione molto precoce (entro 24–48 ore) integrata con esercizi respiratori, deambulazione assistita e progressione graduale del carico funzionale favorisce la ripresa della funzione gastrointestinale, riduce le complicanze respiratorie, abbrevia la degenza e facilita l'avvio tempestivo del trattamento adiuvante. L'utilizzo di contapassi e di obiettivi giornalieri, sia in reparto che al domicilio, contribuisce a incrementare i livelli reali di attività. Nel complesso, le evidenze indicano che la preabilitazione può ridurre l'incidenza di complicanze post-operatorie, in particolare quelle cardiopolmonari e il DGE, risultato confermato anche da revisioni narrative di sintesi che ne sottolineano la rilevanza clinica e organizzativa.

Recidiva e sopravvivenza dopo trattamento curativo

Le evidenze disponibili non dimostrano, ad oggi, che l'AF riduca direttamente il rischio di recidiva nel carcinoma pancreatico. La meta-analisi che ha mostrato un beneficio sull'incidenza non ha evidenziato effetti significativi dell'AF pre-diagnosi sulla mortalità, e i trial in malattia avanzata non hanno documentato differenze di sopravvivenza globale tra i gruppi, anche perché non disegnati con potenza statistica per questo endpoint. Esistono tuttavia segnali indiretti: l'AF sostiene la tolleranza e la completezza dei trattamenti adiuvanti, preserva la massa e la forza muscolare e riduce la fragilità, con un impatto plausibile sull'intensità relativa di dose e sulla possibilità di completare i cicli in modo ottimale. In ambito preclinico e traslazionale, l'esercizio si associa a un rimodellamento del microambiente tumorale (incremento dei linfociti CD8+, normalizzazione vascolare), con potenziali implicazioni anche sugli esiti a medio termine. Studi prospettici in corso, anche con l'impiego di biomarcatori circolanti come il DNA tumorale circolante (ctDNA), chiariranno se e in quale misura l'AF influenzi la sopravvivenza libera da malattia e le dinamiche della recidiva.

Implicazioni cliniche e prospettive future

Le linee guida internazionali concordano su indicazioni quantitative e qualitative sovrapponibili a quelle per la popolazione generale: almeno 150–300 minuti a settimana di attività fisica moderata oppure 75–150 minuti a settimana di attività vigorosa, con due sedute settimanali di rinforzo muscolare multi-articolare e frequenti interruzioni della sedentarietà. In oncologia, tuttavia, la prescrizione deve essere adattata alle caratteristiche del singolo paziente, considerando performance status, tossicità in corso (neutropenia, anemia sintomatica, piastrinopenia, neuropatia periferica), comorbilità e obiettivi terapeutici, mantenendo il principio cardine di "evitare l'inattività". In Italia, documenti istituzionali (Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità) e materiali AIOM riconoscono l'Attività Fisica Adattata (AFA) come strumento terapeutico nei pazienti oncologici fragili, promuovendo l'integrazione di figure specializzate (chinesiologo clinico, tecnico AFA) e reti territoriali come le "palestre della salute". Nel carcinoma pancreatico, l'attività fisica assume quindi un ruolo concreto e multifattoriale. In prevenzione primaria riduce in modo modesto ma significativo l'incidenza della malattia (RR 0,91 nelle coorti; OR 0,75 nei caso-

controllo), mentre la sedentarietà, in particolare il tempo prolungato davanti alla televisione, si associa a un rischio aumentato (OR 1,5 per ora/giorno), in larga parte mediato dal BMI. Nei pazienti in trattamento, l'AF è sicura e fattibile, migliora forza muscolare e performance fisica, favorendo l'aderenza e l'intensità relativa di dose. Nel contesto perioperatorio, la preabilitazione multimodale riduce le complicanze cardiopolmonari e la riabilitazione precoce accelera il recupero funzionale, facilitando l'avvio del trattamento adiuvante. Ad oggi mancano prove conclusive che l'AF riduca direttamente il rischio di recidiva o migliori la sopravvivenza globale nel carcinoma pancreatico; tuttavia, sono plausibili effetti indiretti, mediati da una migliore tolleranza e completamento dei trattamenti e da modificazioni favorevoli del microambiente tumorale. Queste evidenze rendono l'attività fisica una componente imprescindibile dei Percorsi Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali (PDTA) dedicati al carcinoma pancreatico, da prescrivere e monitorare come parte integrante della terapia di supporto. La sfida futura sarà implementarne l'integrazione sistematica, sviluppando modelli organizzativi sostenibili e trasferibili a livello di Rete Oncologica, per tradurre le prove scientifiche in beneficio clinico misurabile .

Bibliografia

- Bos MD, et al. Association Between Physical Activity and Pancreatic Cancer Risk and Mortality: Systematic Review and Meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2024;16:3594.
- Hsueh HY, et al. A review of physical activity in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Formos Med Assoc*. 2022;121:2222-2231.
- Sekino M, et al. Effects of exercise therapy in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud Adv*. 2025;9:100398.
- Rosebrock K, et al. Exercise training and patient-specific outcomes in pancreatic cancer: systematic review. *Cancers (Basel)*. 2023;15:5899.
- Gentiluomo M, et al. Physical Activity, Sedentary Behavior, and Pancreatic Cancer Risk: A Mendelian Randomization Study. *J Endocr Soc*. 2024;8(4):bvae017.
- Park SK, et al. Daily vigorous-intensity physical activity and its preventive effect on pancreatic cancer. *Cancer Res Treat*. 2021;53:1141-1152.
- Kurz E, et al. Exercise-induced immune remodeling in pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 2022;40(7):720-737.
- World Health Organization. Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. Geneva: WHO; 2020.
- Schmitz KH, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: ACSM International Multidisciplinary Roundtable Consensus. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51:2375-2390.
- Rock CL, et al. Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors. *CA Cancer J Clin*. 2022;72:230-262.
- Okada KI, et al. Supervised Exercise Therapy and Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Cancer: A Prospective Phase II Study (S-1 = tegafur + gimeracil + oteracil). *J Am Coll Surg*. 2022;235:848-858.
- Streckmann F, et al. Preventive Effect of Neuromuscular Training on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2024;184:1046-1053.
- De Lazzari N, et al. P-MOVE: randomized trial of exercise in advanced pancreatic or biliary tract cancer receiving chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2024;32:437.

- Wijma AG, et al. Personalized multimodal prehabilitation reduces postoperative complications after pancreatoduodenectomy: propensity score analysis. *HPB (Oxf)*. 2023;25:1429-1437.
- Ausania F, et al. Prehabilitation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111:603-608.
- Ngo-Huang AT, et al. PancFit RCT: Pragmatic Home-Based Exercise During Neoadjuvant Therapy. *Ann Surg*. 2023;278:22-30.
- Ngo-Huang AT, et al. Response to Comment on PancFit. *Ann Surg Open*. 2024;4:e359.
- ClinicalTrials.gov. Tele-PancFit Trial. NCT05836870.
- MD Anderson Cancer Center. Tele-PancFit trial protocol. 2023.
- Nakajima H, et al. Preoperative exercise and nutritional support in hepato-pancreato-biliary surgeries. *J Clin Biochem Nutr*. 2019;65:161-167.
- Refaat M, et al. Can we “prehabilitate” pancreatic cancer patients prior to surgery? A critical appraisal of the literature. *Clin Nutr ESPEN*. 2024;63(5):845-855.
- AIOM; ISS. I numeri del cancro in Italia. Edizioni 2023-2024.
- Ministero della Salute. Linee di indirizzo sull’attività fisica. Accordo Stato-Regioni 2019; aggiorn. 2021.
- Chang PJ, Hendifar AE, Gresham G, Ngo-Huang A, Oberstein PE, Parker N, Coveler AL. Exercise Guidelines in Pancreatic Cancer Based on the Dietz Model. *Cancers (Basel)*. 2025;17(4):630.