

---

## Patologie pancreatiche: dalla diagnosi alla terapia

Moderatori: Giuseppe Maria Ettore, Virginia Cotticelli

### Trattamento multimodale delle recidive di tumore pancreatico

**V. Cotticelli\***, **D. Santini\*\***, **E. Faiella\*\*\***

In Italia l'adenocarcinoma pancreatico rientra tra le prime cinque cause di morte per tumore nel sesso maschile ed occupa il quarto posto nelle donne<sup>1</sup>. E' una delle neoplasie a prognosi più infausta con solo il 7% degli uomini ed il 9% delle donne che sopravvivono a 5 anni dalla diagnosi senza sensibili scostamenti di prognosi negli ultimi 20 anni<sup>2</sup>. La terapia chirurgica è l'unico trattamento potenzialmente curativo con una sopravvivenza media dopo resezione chirurgica di 12.6 mesi, anche se molti pazienti presentano alla diagnosi tumore non resecabile o malattia metastatica<sup>3</sup>. Inoltre, nonostante una resezione R0 (assenza di tumore residuo macroscopico e microscopico), la maggior parte dei pazienti presenterà nei primi 2 anni dalla resezione chirurgica una recidiva con metastasi locali o a distanza ed una sopravvivenza di solo il 27%<sup>4</sup>. In tale scenario, sebbene non esistano linee guida *evidence-based*, e dato il ruolo limitato della chirurgia, riveste notevole importanza il follow-up postchirurgico, che prevede un esame clinico, il dosaggio del CA 19-9, e indagini radiologiche. Nonostante la validità del follow-up nell'identificazione precoce delle recidive ed il suo impatto sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita dei pazienti non siano stati chiaramente definiti, le linee guida del National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) raccomandano: valutazione clinica, dosaggio del CA 19-9 ed esame TC addome e pelvi ogni 3-6 per i primi 2 anni ed in seguito annualmente<sup>5</sup>.

Il CA 19-9 è l'unico biomarker approvato dalla FDA per l'adenocarcinoma pancreatico con una sensibilità e specificità rispettivamente del 71%-81% e del 83%-90% (cut-off 37U/mL)<sup>6</sup>. Recenti studi ne hanno confermato non solo l'utilità diagnostica, ma hanno anche dimostrato il ruolo predittivo del CA 19-9 nell'identificazione delle recidive postchirurgiche: valori postoperatori aumentati precedono di 2-6 mesi evidenze cliniche/radiologiche di recidiva<sup>7</sup>. L'utilità del CA 19-9 è tuttavia limitata poiché non è espresso nel 5%-10% della popolazione e può risultare elevato in corso di ostruzione biliare<sup>8</sup>. Recentemente alcuni Autori<sup>9</sup>, basandosi sul ruolo di MicroRNA nella carcinogenesi, ne hanno ipotizzato un possibile utilizzo nell'adenocarcinoma pancreatico. Sebbene ad oggi non vi siano applicazioni cliniche e siano necessari ulteriori studi, alcune osservazioni precliniche lasciano presupporre un potenziale ruolo diagnostico, prognostico e terapeutico di questo biomarker<sup>10</sup>.

L'indagine radiologica standard nel follow-up dopo resezione pancreatica è la TC con mezzo di contrasto; tuttavia la differenziazione tra recidiva postoperatoria o tumore residuo e tessuto fibrotico od alterazioni postchirurgiche è difficile con un singolo studio TC<sup>11</sup>. Alcuni Autori hanno dimostrato l'utilità della PET/TC rispetto alla TC nell'individuazione non solo di recidive, ma anche di metastasi linfonodali e peritoneali con una sensibilità rispettivamente di 83.3%, 87.5% e 83.3%<sup>12</sup>.

La resezione chirurgica, eccetto che per il trattamento di ostruzioni gastrointestinali o biliari, riveste, invece, un ruolo marginale nella terapia delle recidive postoperatorie a causa dell'elevata mortalità ed il minimo beneficio per i pazienti. Esistono, tuttavia, dati che indicano un potenziale miglioramento della sopravvivenza in casi selezionati<sup>13</sup>, in particolare per pazienti con recidiva asintomatica, con un buon performance status, con singola localizzazione chirurgicamente resecabile.

La chemioradioterapia può essere un'efficace opzione nel trattamento delle recidive postoperatorie. Recentemente un trial clinico di fase III ha dimostrato l'efficacia dell'associazione di nab-paclitaxel con gemcitabina nel migliorare la sopravvivenza, sebbene la notevole tossicità (neutropenia, trombocitopenia, neuropatia) ne limiti l'utilizzo<sup>14</sup>. Le linee guida NCCN raccomandano la chemioradioterapia solo per le recidive locali, mentre per i pazienti con metastasi: l'iter decisionale dipende dall'intervallo di tempo intercorso tra la fine della terapia adiuvante e la diagnosi delle metastasi<sup>15</sup>.

I limiti della radioterapia convenzionale sono stati superati dal sistema cyberknife che con l'assistenza PET o TC riduce l'impatto del trattamento sui tessuti circostanti<sup>16</sup>.

Concludendo, nel trattamento delle recidive postoperatorie di adenocarcinoma pancreatico, nonostante in Letteratura siano presenti pochi dati e siano necessarie ulteriori indagini, è auspicabile un approccio multidisciplinare che possa offrire una buona palliazione in una percentuale sempre maggiore di pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Workog Group. I numeri del cancro in Italia 2015: pancreas esocrino. 2015; 111-4.
2. Yeo TP. Demographics, epidemiology and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015; 42: 8-18.
3. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 1083-93.
4. Ferrone CR, Kattan MW, Tomlinson JS, et al. Validation of postresection pancreatic adenocarcinoma nomogram for disease-specific survival. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7529-35.

5. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 703-13.
6. Bhat K, Wang F, Ma Q, et al. Advances in biomarker research for pancreatic cancer. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 2439-51.
7. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: an evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 105-19.
8. Lamerz R. Role of tumour biomarkers, cytogenetics. *Ann Oncol* 1999; 10 suppl 4: 145-9.
9. Brunetti O, Russo A, Scarpa A, et al. MicroRNA in pancreatic adenocarcinoma: predictive/prognostic biomarkers or therapeutic targets? *Oncotarget* 2015; 6: 23323-41.
10. Liu J, Gao J, Du Y, et al. Combination of plasma MicroRNAs with serum CA 19-9 for early detection of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 683-91.
11. Furukawa H, Kosuge T, Shimada K, et al. Helical CT of the abdomen after pancreaticoduodenectomy: usefulness for detecting postoperative complications. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 849-55.
12. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast enhanced CT in the diagnosis of recurrent pancreatic cancer: comparison with integrated FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Mol Imaging Biol* 2010; 12: 452-9.
13. Kleeff J, Reiser C, Hinz U, et al. Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007; 245: 566-72.
14. Goldstain D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: DJU413.
15. National Comprehensive Cancer Network (2013). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Pancreatic adenocarcinoma (Version 1.2013). <https://www.nccn.org>.
16. Cantore M, Girelli R, Mambrini A, et al. Combined modality treatment for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2012; 99: 1083-8.

\*Dott.ssa Virginia Cotticelli, Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Aurelia Hospital, Roma

\*\*Prof. Daniele Santini, Responsabile UOS Day-Hospital di Oncologia Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

\*\*\*Dott. Eliodoro Faiella, Diagnostica per Immagini, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Per la corrispondenza: [virginiacott@libero.it](mailto:virginiacott@libero.it)