



22 - 23 Novembre 2020

**Le evidenze correlate all'insorgenza di  
PATOLOGIA TUMORALI PANCREATICHE,  
gli interventi, le terapie che vengono  
poste in essere e le insorgenze delle  
tossicità cutanee**

## **Gianpaolo Balzano**

*Responsabile di Chirurgia Pancreatica*

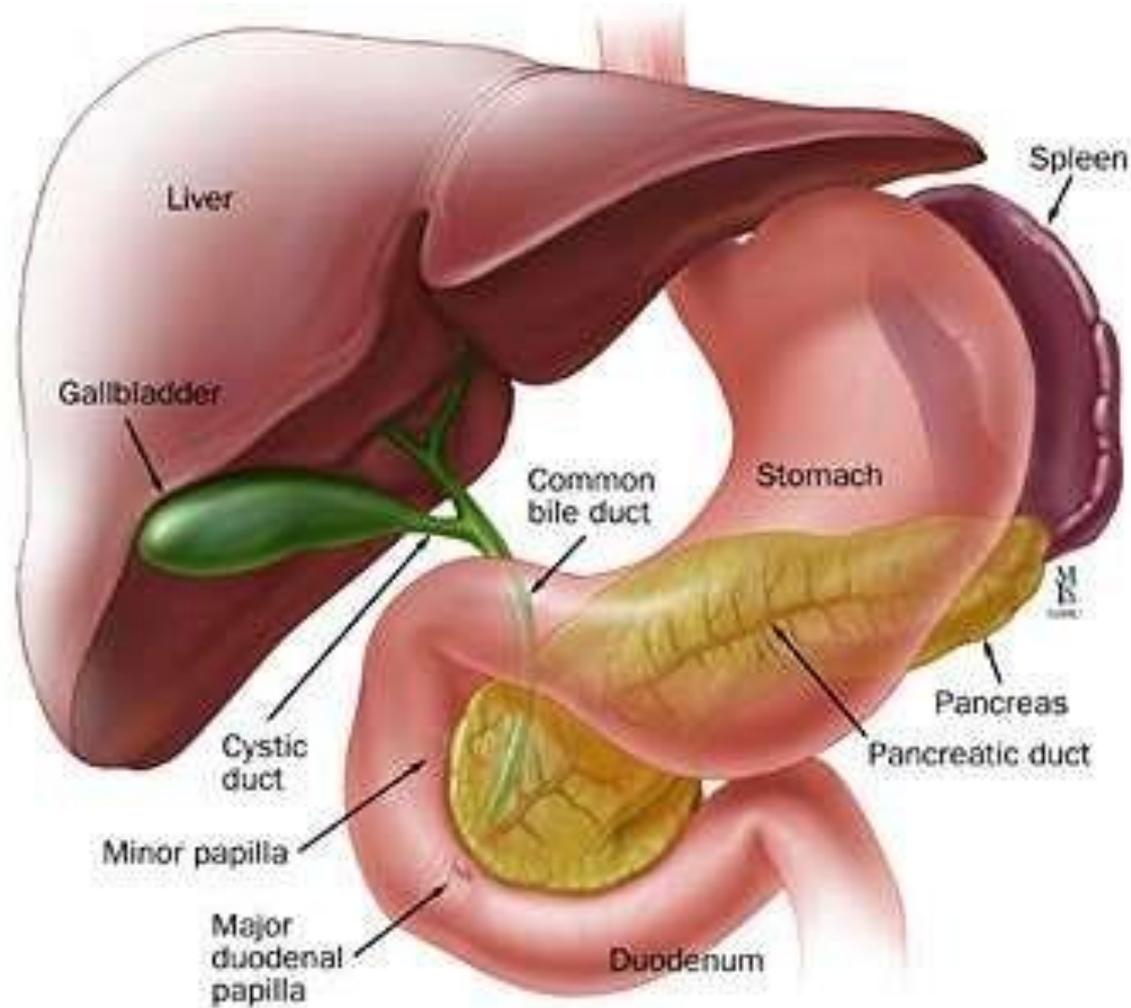
*Pancreas Clinical and Translational Research Center*

*IRCCS Ospedale S. Raffaele, Milano*

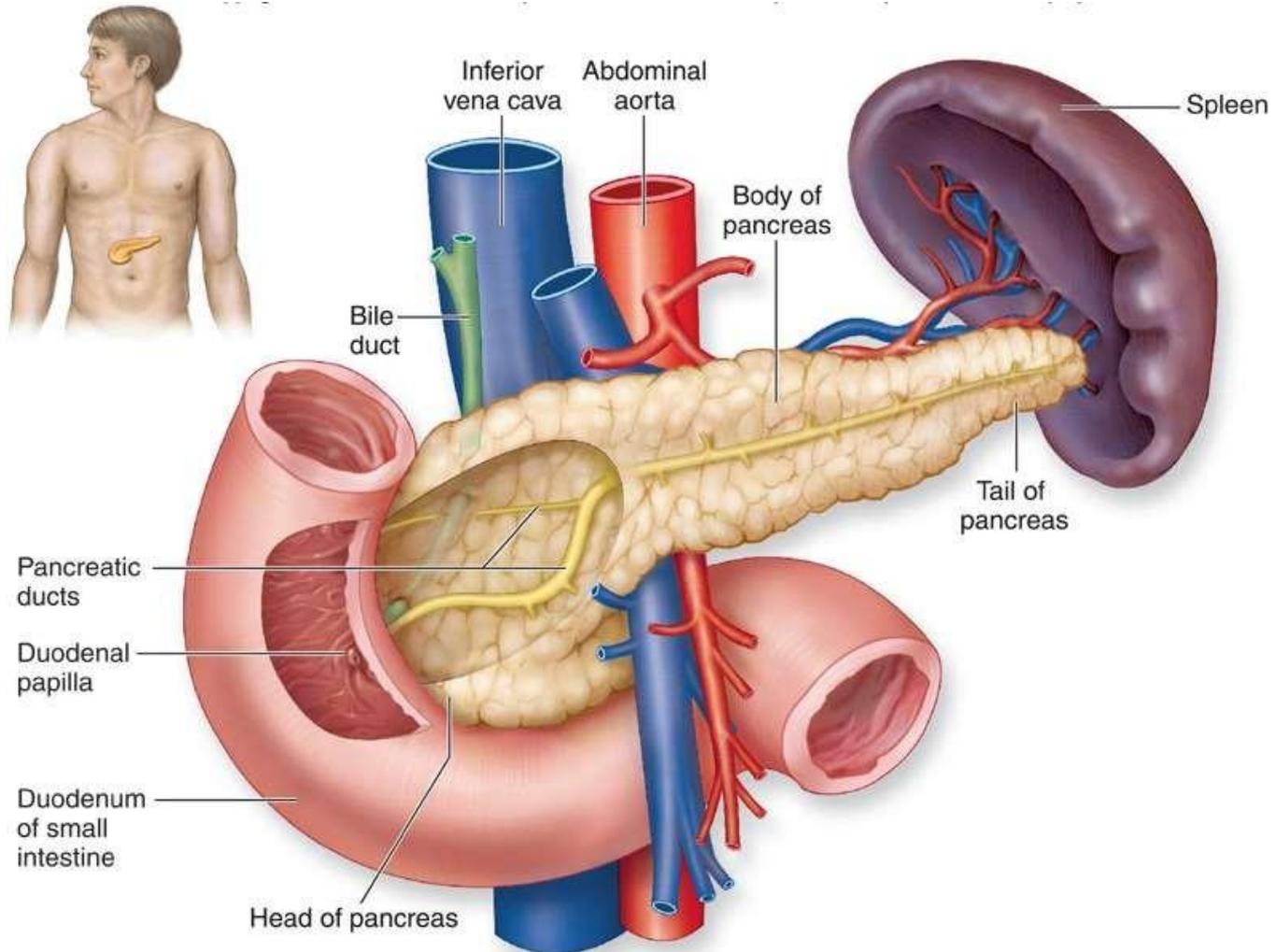


# COS'E' ILPANCREAS?

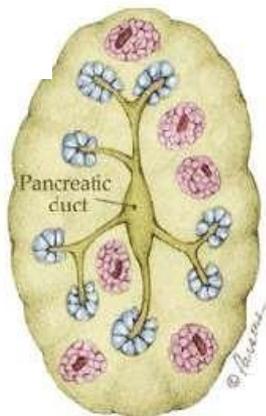
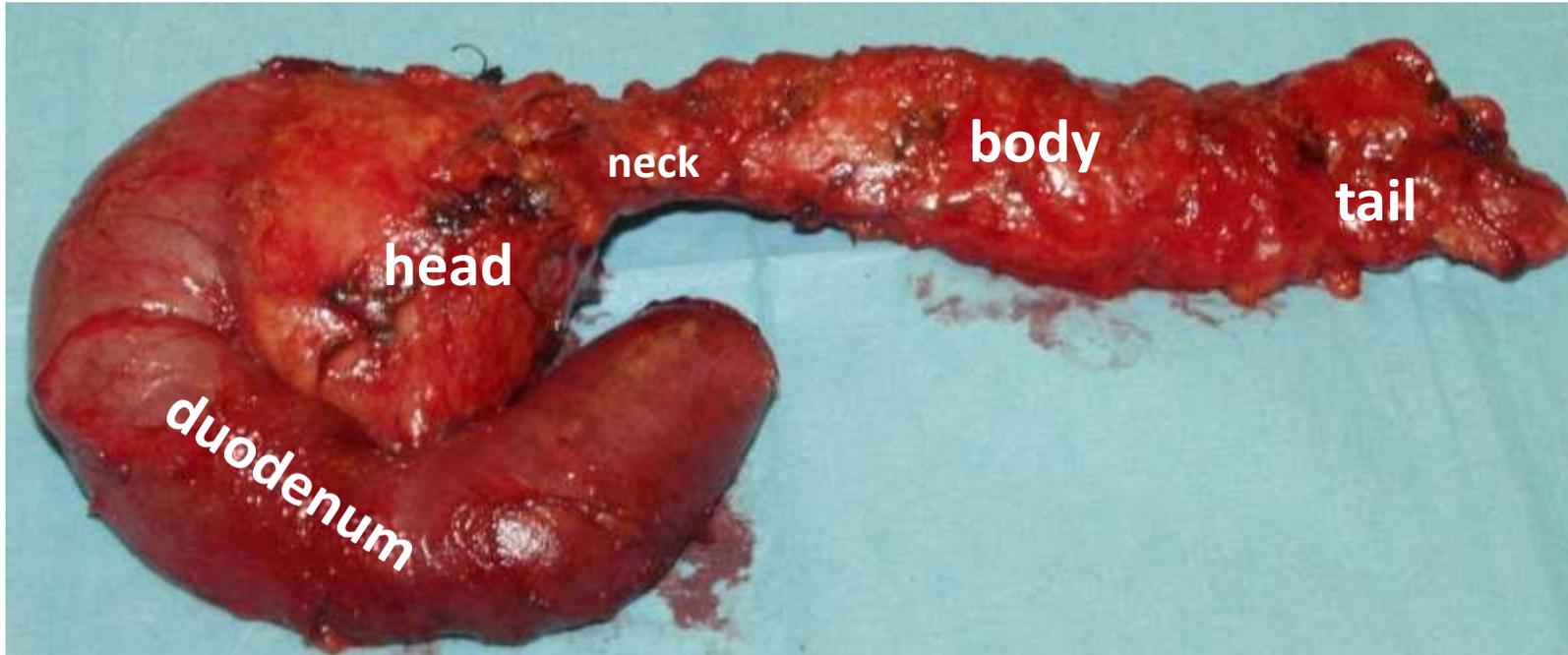
---



# ANATOMIA DEL PANCREAS



# FUNZIONI DEL PANCREAS



Exocrine (out)



Acinar cells secrete pancreatic enzymes into pancreatic duct

Endocrine (in)



Islets of Langerhans cells secrete hormones into blood vessels

**Exocrine function**



**Digestive juice**

**Endocrine function**



**Hormones**



# IL PANCREAS

---

Il pancreas è un bastardo  
sotto tutti i punti di vista:

- **Diagnostico**
- **Chirurgico**
- **Oncologico**

# MALATTIE DEL PANCREAS

---

- DIABETE
- MALATTIE INFIAMMATORIE
  - PANCREATITE ACUTA
  - PANCREATITE CRONICA
- TUMORI
  - ADENOCARCINOMA
  - TUMORI NEUROENDOCRINI
  - TUMORI CISTICI



# MALATTIE DEL PANCREAS

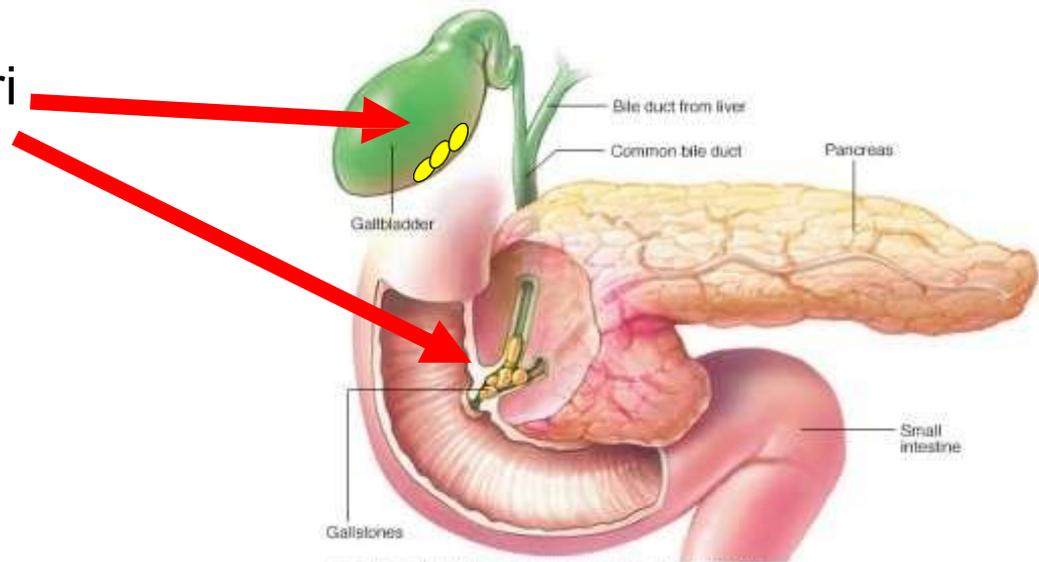
---

- MALATTIE INFIAMMATORIE

- PANCREATITE ACUTA

- Infiammazione acuta del pancreas per autodigestione da parte dei propri enzimi, che si attivano all'interno del pancreas.
    - Cause:

- Calcoli biliari



# MALATTIE DEL PANCREAS

---

- MALATTIE INFIAMMATORIE
  - PANCREATITE ACUTA
    - Infiammazione acuta del pancreas per autodigestione da parte dei propri enzimi, che si attivano all'interno del pancreas.
    - Cause:
      - Calcoli biliari
      - Eccesso di alcool
      - ... molte altre cause

# MALATTIE DEL PANCREAS

---

- MALATTIE INFIAMMATORIE

- PANCREATITE ACUTA

- Dolore addominale alto e dorsale fortissimo

- Evoluzione molto variabile

- 80% lievi

- Si curano con antidolorifici e digiuno (o dieta leggera)
      - Se causate da calcoli, sarà poi necessario rimuoverli

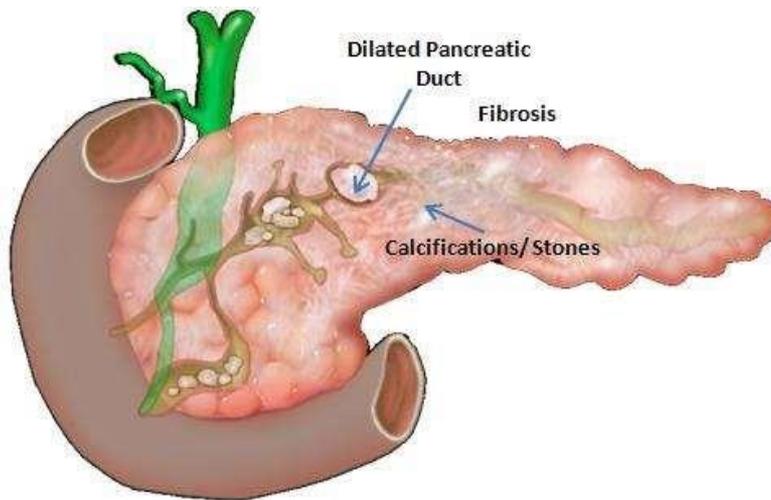
- 20% severe (mortalità 10-20%)

- Necrosi del pancreas, infezioni gravi
      - Necessaria terapia intensiva, a volte plurimi interventi di «pulizia»

# MALATTIE DEL PANCREAS

---

- MALATTIE INFIAMMATORIE
  - PANCREATITE CRONICA
    - Infiammazione cronica del pancreas spesso associata a calcificazioni e calcoli



## CAUSE

Alcool

Ostruzione allo scarico dei succhi pancreatici

Cause genetiche

Boh?

# MALATTIE DEL PANCREAS

---

- MALATTIE INFIAMMATORIE

- PANCREATITE CRONICA

- sintomi:

- Dolore (20-30%)

- Insufficienza pancreatica

- endocrina -> diabete

- esocrina -> maldigestione

A volte il dolore cronico non permette una vita normale.

In questi casi si rimuove una parte o tutto il pancreas

Si può vivere senza il pancreas, abbastanza bene, con iniezioni di insulina e compresse di enzimi pancreatici durante i pasti

# MALATTIE DEL PANCREAS

---

## I TUMORI (MALIGNI E BENIGNI)

### ● L'ADENOCARCINOMA PANCREATICO (IL CANCRO DEL PANCREAS)

#### ● Tumori cistici

- Contenuto liquido
- Molto frequenti (1.000.000 di italiani hanno una cisti del pancreas, spesso senza saperlo)
- Raramente vanno incontro a degenerazione maligna
- Vanno sorvegliate periodicamente con RM o TC: con la sorveglianza delle cisti pancreatiche possiamo riconoscere la trasformazione maligna prima che avvenga, salvando il paziente dal cancro
- Vanno asportate solo quelle con caratteristiche pericolose (più o meno il 5%)

#### ● Tumori neuroendocrini (NET)

- Originano dalle cellule endocrine del pancreas
- Frequenti (500.000 italiani hanno un NET, spesso senza saperlo)
- Possono produrre ormoni in eccesso (insulina, gastrina, glucagone ecc)
- Possono essere maligni
- Vanno asportati se maggiori di 2cm o se producono ormoni in eccesso

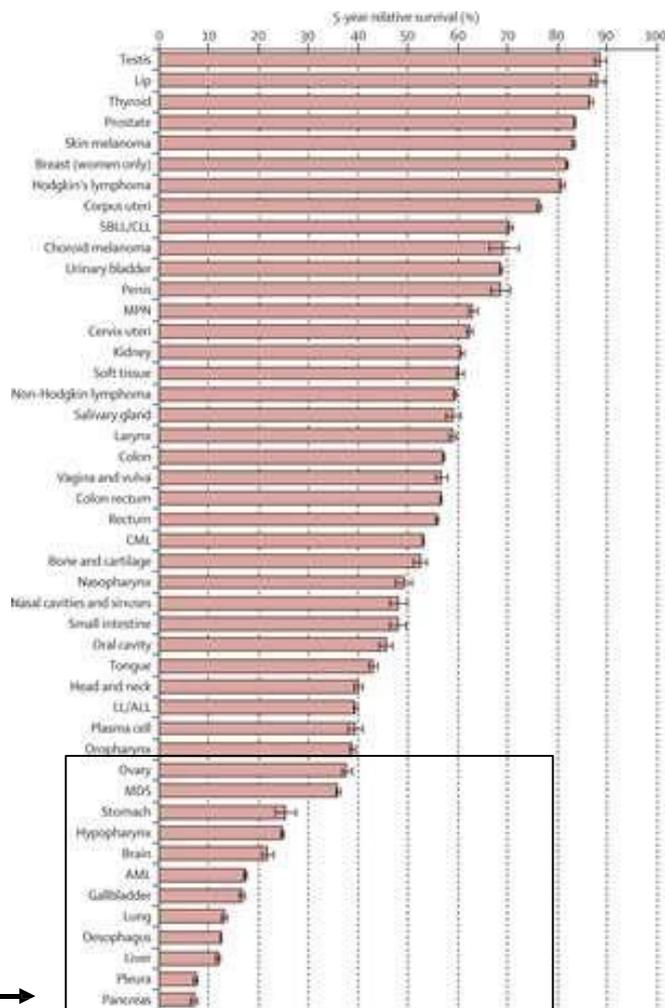
# ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

---

## IL «CANCRO DEL PANCREAS»



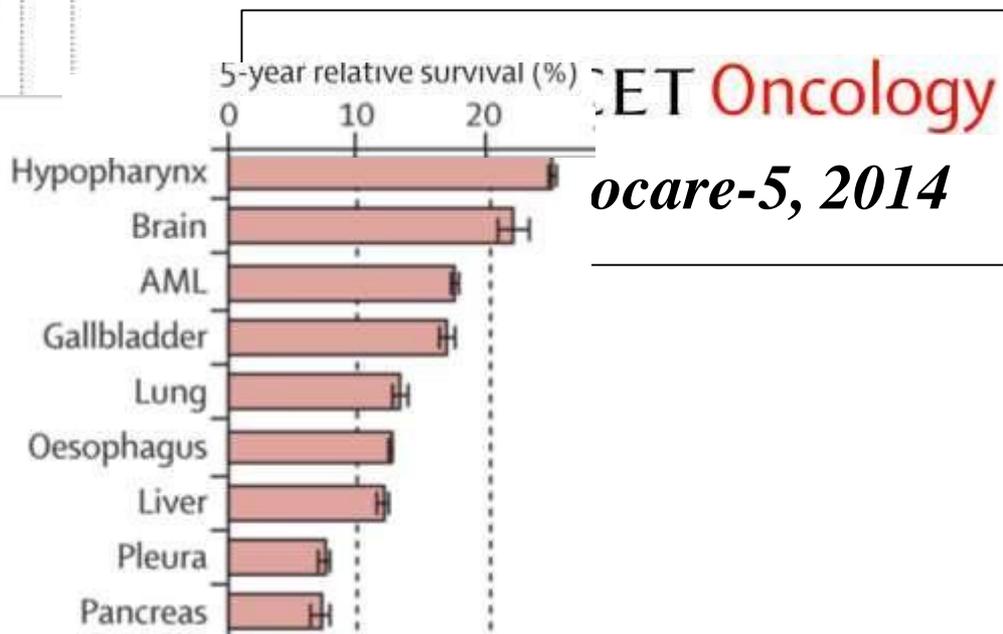
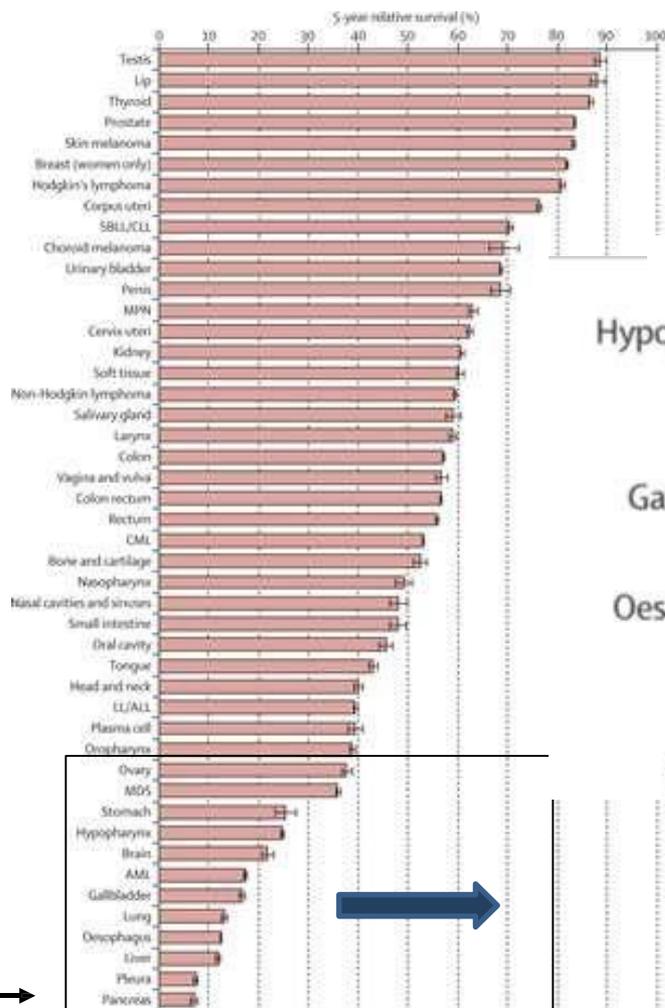
# SOPRAVVIVENZA A 5 AA PER 41 TIPI DI CANCRO IN EUROPA (%)



THE LANCET **Oncology**

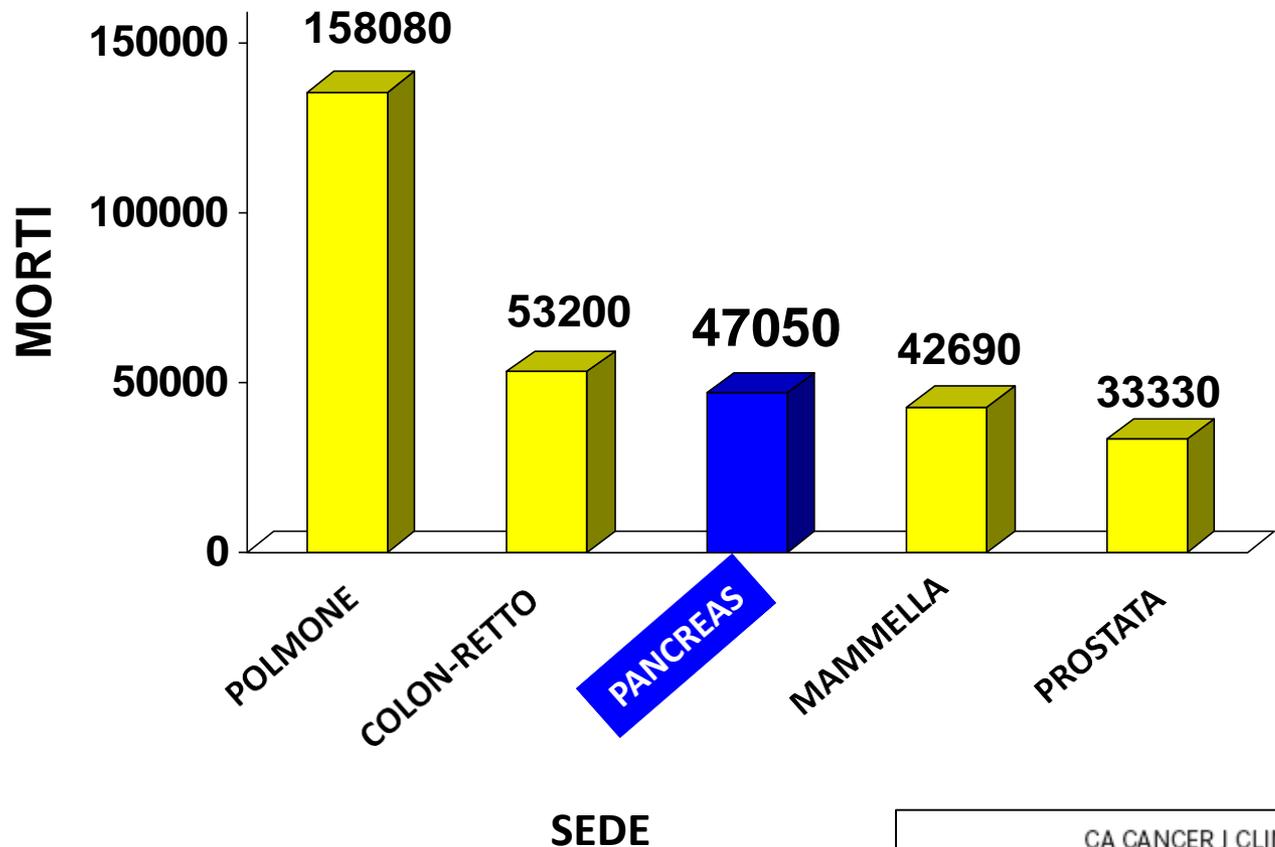
*Studio Eurocare-5, 2014*

# SOPRAVVIVENZA A 5 AA PER 41 TIPI DI CANCRO IN EUROPA (%)



6,9%

# ESTIMATED NEW CANCER DEATHS, USA, 2020



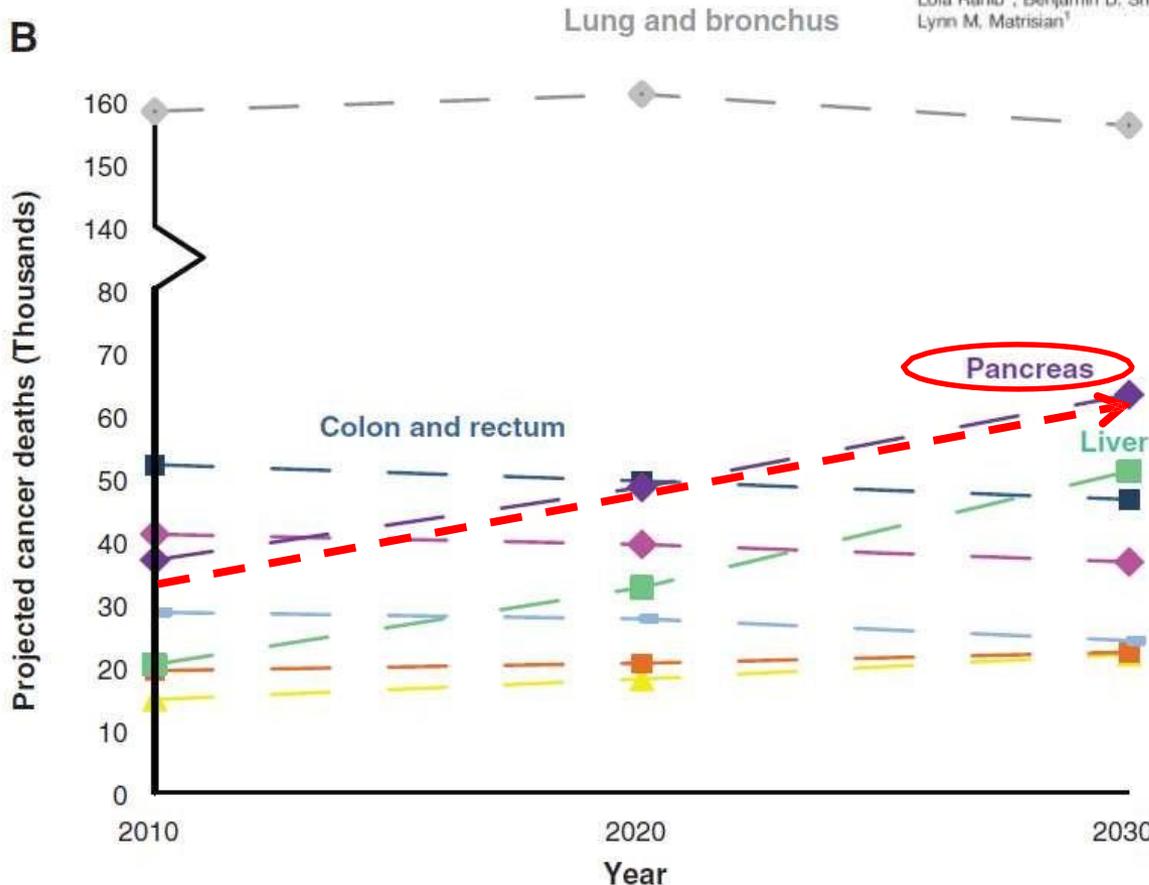
# IL CARCINOMA DEL PANCREAS: mortalità nel 2030

Perspective

## Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States

Lola Rahib<sup>1</sup>, Benjamin D. Smith<sup>2</sup>, Rhonda Aizenberg<sup>1</sup>, Allison B. Rosenzweig<sup>1</sup>, Julie M. Fleshman<sup>1</sup>, and Lynn M. Matrisian<sup>1</sup>

B

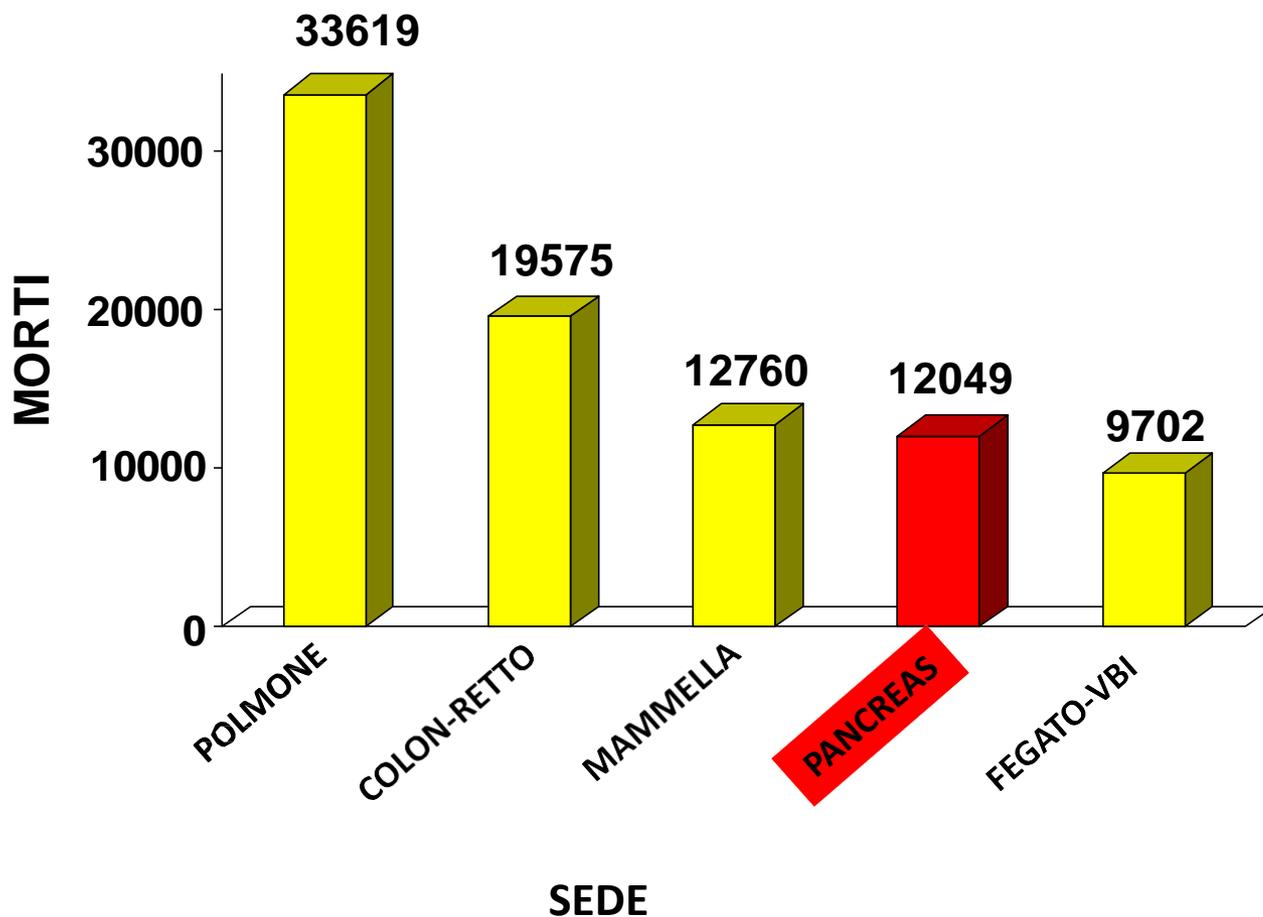




I.Stat

il tuo accesso diretto  
alla statistica italiana

# ***MORTI PER CANCRO IN ITALIA (ANNO 2016)***



# ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

---

## CAUSE

**Fumo** **30%**

**Familiarità** **10%**

Stili di vita:

- **Obesità**
- **Sedentarietà**
- **Dieta ricca di grassi saturi**

**Diabete**

**Pancreatite cronica**

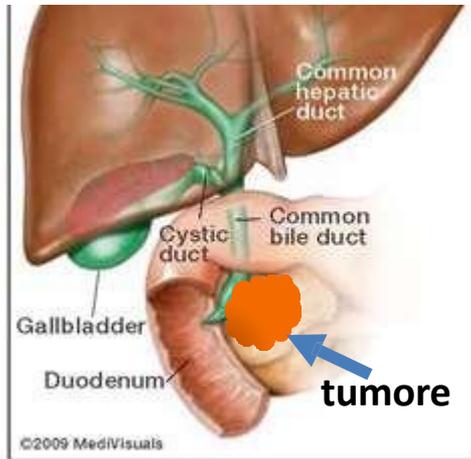
**Sfiga** **50%**

# ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

## COME SI MANIFESTA (sintomi e segni)

«The silent killer»

- ITTERO



- DOLORE
- MALDIGESTIONE (diarrea- steatorrea)
- DIABETE
- RISCONTRO OCCASIONALE

# ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

---

## COME SI FA LA DIAGNOSI

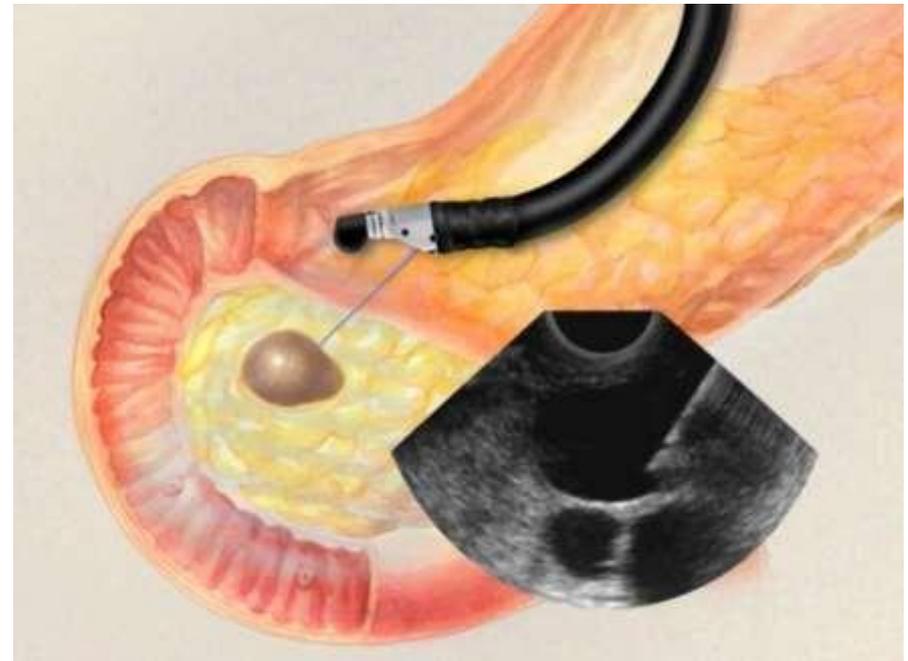
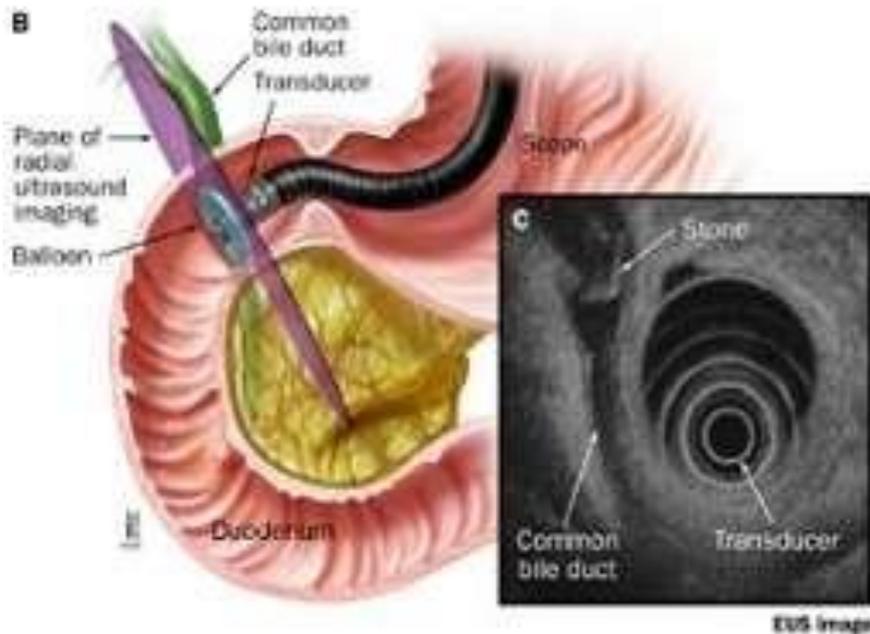
### ESAMI PER STUDIARE IL PANCREAS

- Marcatori tumorali (Ca19.9 – CEA)
- ecografia
- **TC (tomografia computerizzata, «TAC»)**
- RM (Risonanza Magnetica)
- **ECOENDOSCOPIA (con biopsia)**

# ECOENDOSCOPIA (EUS)

---

Valutazione morfologica + Agoaspirato (FNA)



# ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

---

## COME SI CURA?

- **CHIRURGIA**
- **CHEMIOTERAPIA**
- **RADIOTERAPIA**

# ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

---

## COME SI CURA?

- **CHIRURGIA e CHEMIOTERAPIA** Se il tumore è asportabile e non ha metastasi evidenti
- **CHEMIOTERAPIA e RADIOTERAPIA** Se il tumore NON è asportabile e non ha metastasi evidenti
- **CHEMIOTERAPIA** Se il tumore ha metastasi evidenti



# ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

---

## QUAL E' LA SOPRAVVIVENZA?

- **CHIRURGIA e CHEMIOTERAPIA**  
24-30 mesi (media) - 25% a 5 anni - 10-15% a 10 anni  
Se il tumore è asportabile e non ha metastasi evidenti
- **CHEMIOTERAPIA e RADIOTERAPIA**  
18 mesi (media) - 10% a 3 anni - 3% a 5 anni  
Se il tumore NON è asportabile e non ha metastasi evidenti
- **CHEMIOTERAPIA**  
10-12 mesi (media) - 5% a 3 anni  
Se il tumore ha metastasi evidenti

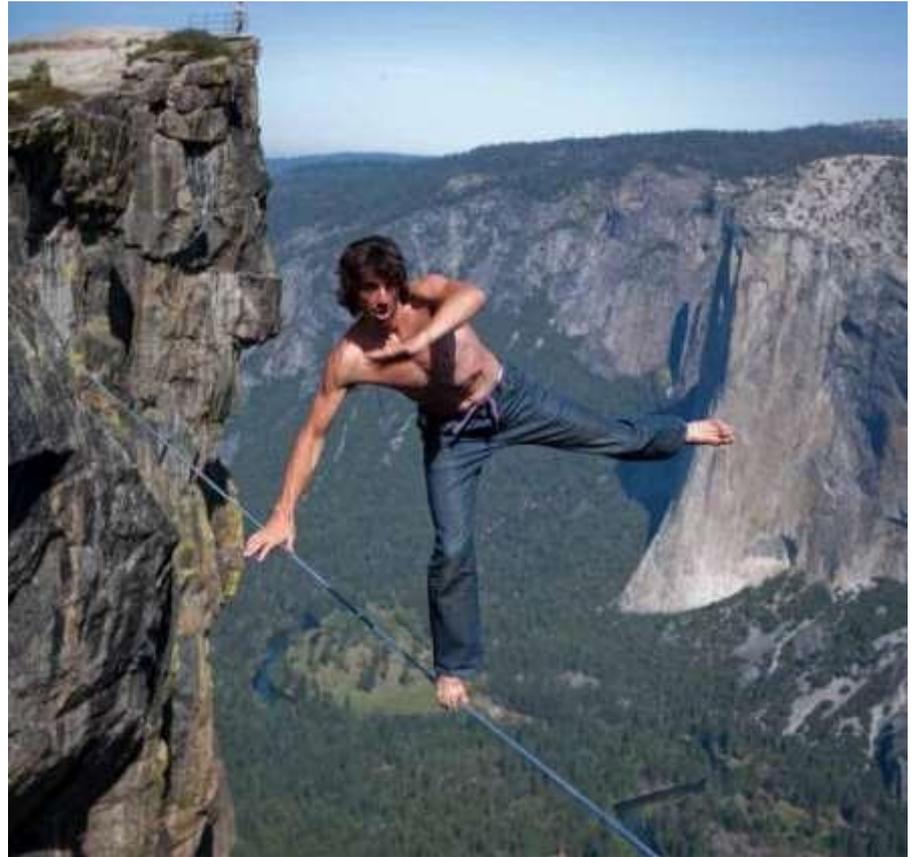
# ***IL RUOLO DELLA CHIRURGIA NEL TUMORE DEL PANCREAS***

## **LE ASPETTATIVE DEL PAZIENTE**



**LA CHIRURGIA E' L'UNICA POSSIBILITA' DI  
CURA PER IL CANCRO DEL PANCREAS !**

## **LA REALTA'**



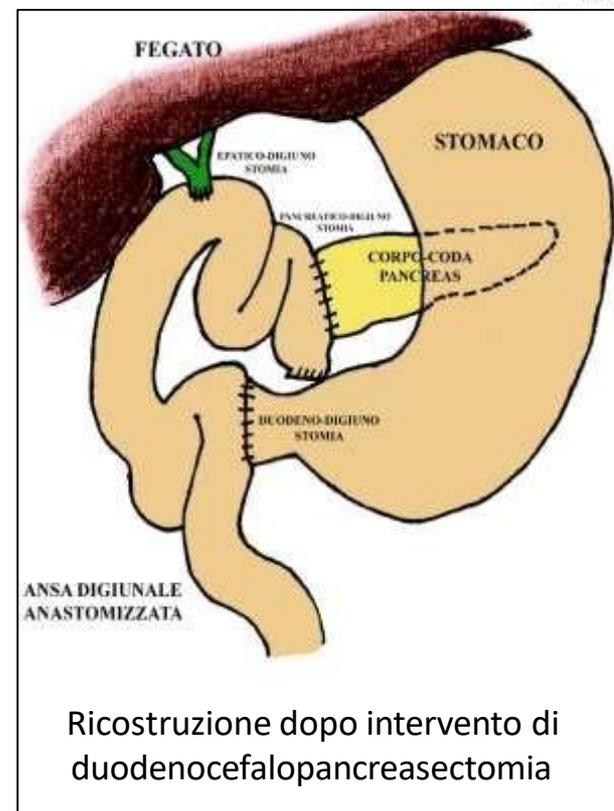
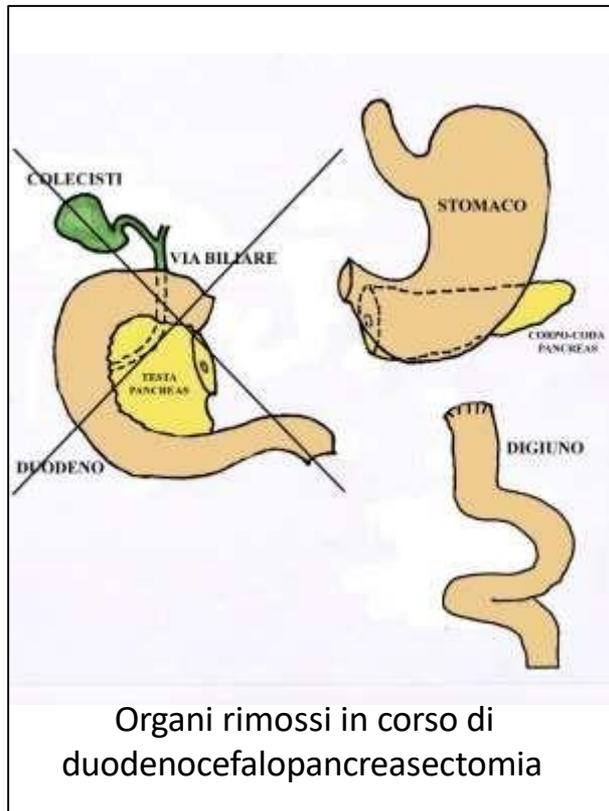
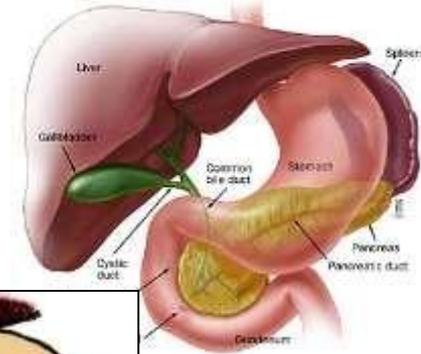
**LA CHIRURGIA PER CANCRO DEL  
PANCREAS E' UN DIFFICILE EQUILIBRIO  
TRA DANNO E BENEFICIO**

# ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

## LA CHIRURGIA

GLI INTERVENTI CHIRURGICI PIU' FREQUENTI

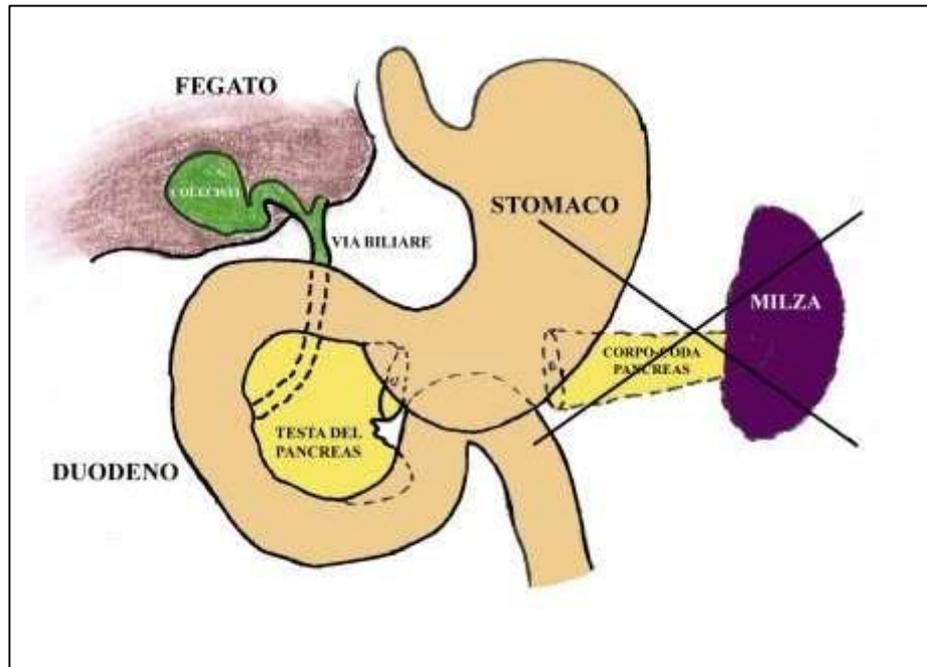
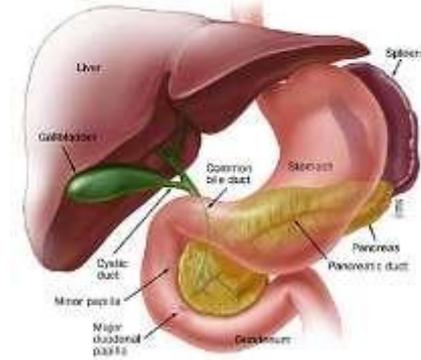
Duodenocefalopancreasectomia (60%)



# ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

## LA CHIRURGIA

GLI INTERVENTI CHIRURGICI PIU' FREQUENTI  
PANCREASECTOMIA SINISTRA (e splenectomia) (30%)



# ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

---

## LA QUALITA' DI VITA DOPO CHIRURGIA

**Dopo la convalescenza dalla chirurgia (1-2 mesi se va tutto bene)  
la qualità di vita è abbastanza buona**

- **Può comparire il diabete (20-30%)**
- **Può essere necessario qualche cambio della dieta e bisogna prendere le cp di enzimi pancreatici ai pasti**

# ***I LIMITI DELLA CHIRURGIA***

---

## **1. Limitati benefici oncologici**

- Il tumore viene asportato solo nel 15-20% dei casi
- Dopo l'asportazione il tumore ricidiva frequentemente

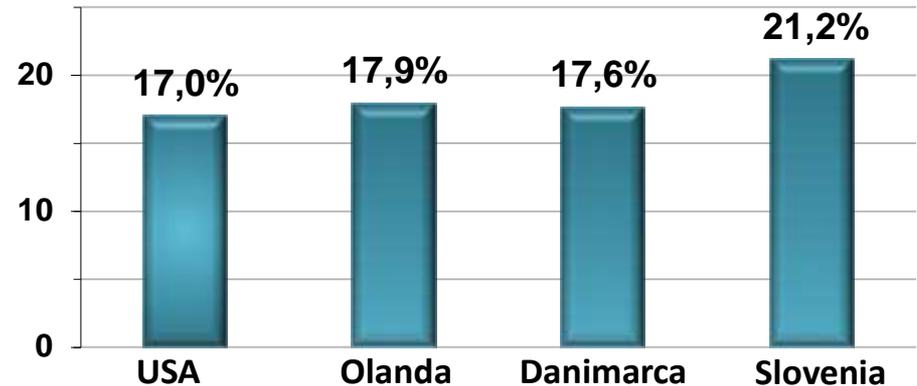
## **2. Alto rischio di complicanze e mortalità**

- Le operazioni al pancreas sono le più complesse della chirurgia addominale

# I LIMITATI BENEFICI ONCOLOGICI DELLA CHIRURGIA

Periodo 2013-2014: 150.000 pazienti  
(dati da registri nazionali tumori)

**Il tumore viene asportato solo nel 15-20% dei casi**



Huang L, et al. Gut 2019

## Cause:

**Già in fasi precoci le cellule tumorali si diffondono in altri organi o nei tessuti peripancreatici**

**Il 55% dei pazienti ha già metastasi alla diagnosi**

**Il 28% dei pazienti non ha metastasi ma il tumore ha invaso vene e arterie e non può essere asportato in modo radicale**



Van der Geest LGM, et al. BJS 2017

# I LIMITATI BENEFICI ONCOLOGICI DELLA CHIRURGIA

## Il tumore recidiva dopo la chirurgia

- Sopravvivenza mediana: 25 mesi
- Intervallo tra operazione e recidiva: 12 mesi
- Recidiva entro 6 mesi nel 20% dei pazienti

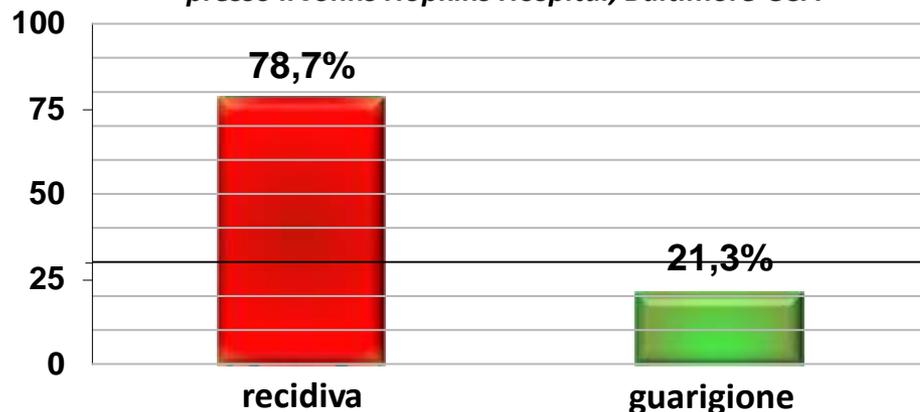
## Cause della recidiva:

Al momento dell'intervento il tumore è in realtà più avanzato di quanto pensiamo, a causa di micrometastasi al di fuori del pancreas, troppo piccole per essere identificate dai nostri esami

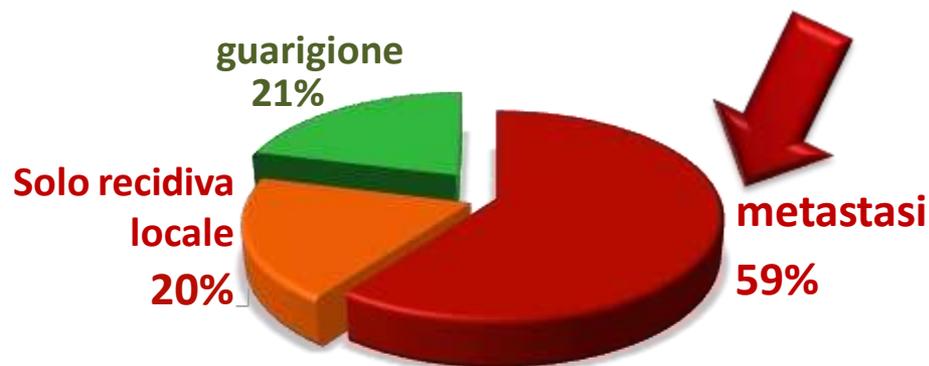
Il 59% dei pazienti svilupperà metastasi a distanza

Il 20% dei pazienti svilupperà una recidiva locale (nei linfonodi o vicino alle arterie) senza metastasi

957 pazienti sottoposti a resezione dal 2000 al 2013 presso il Johns Hopkins Hospital, Baltimore USA

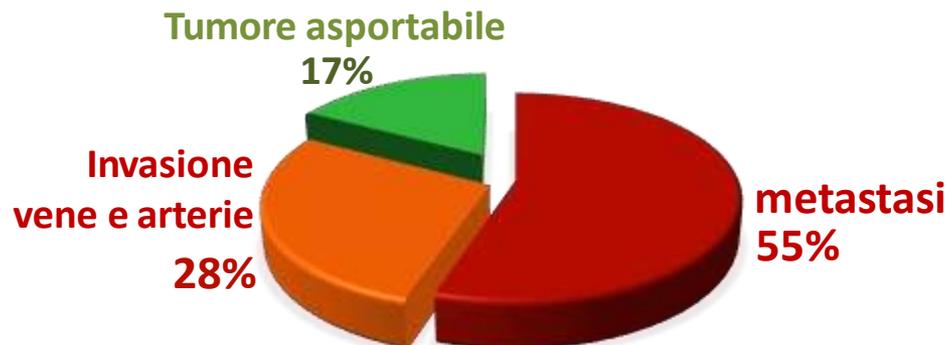


## Dopo l'asportazione



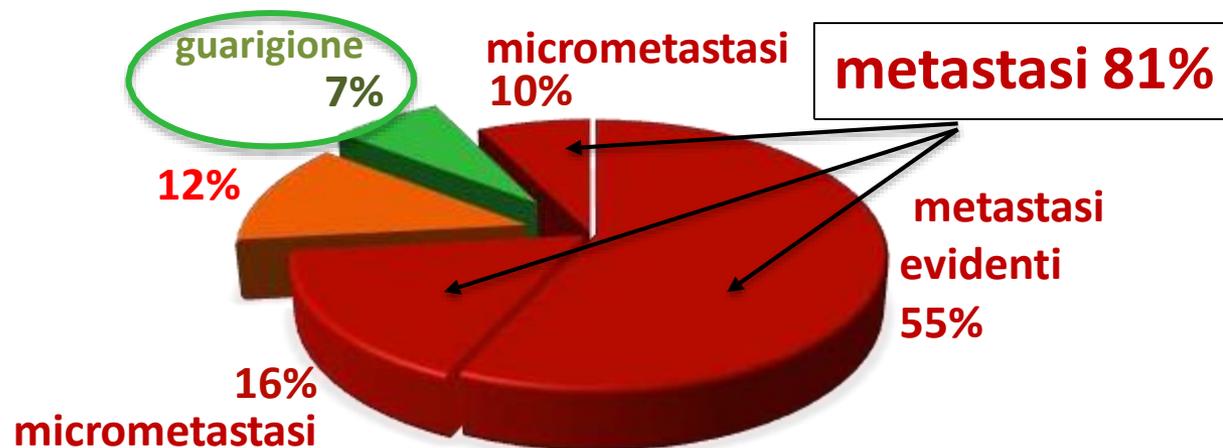
# I LIMITATI BENEFICI ONCOLOGICI DELLA CHIRURGIA

Stadio apparente alla diagnosi



*Van der Geest LGM, et al. BJS 2017*

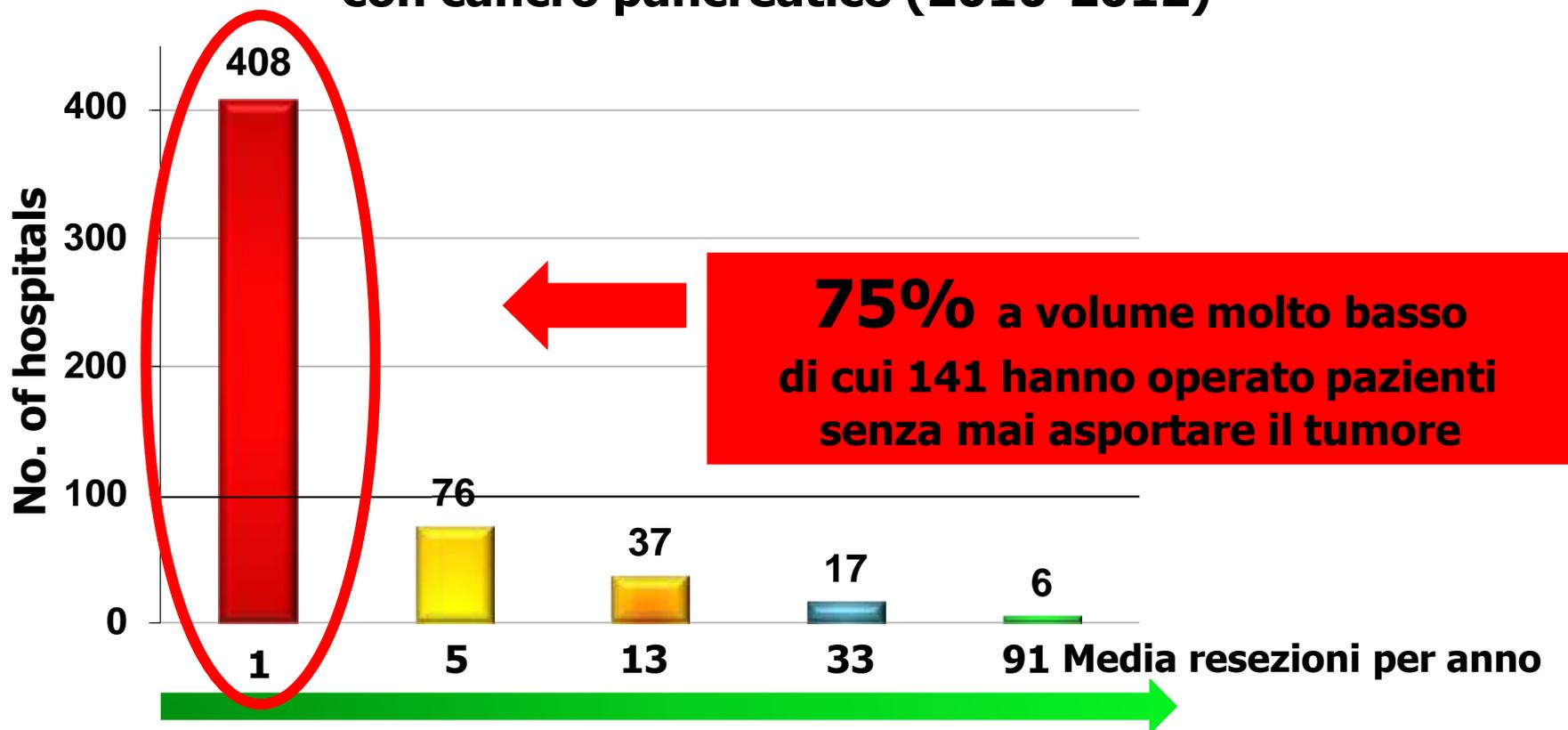
Stadio reale alla diagnosi



## 2° PROBLEMA: LA QUALITA' DELLA CHIRURGIA

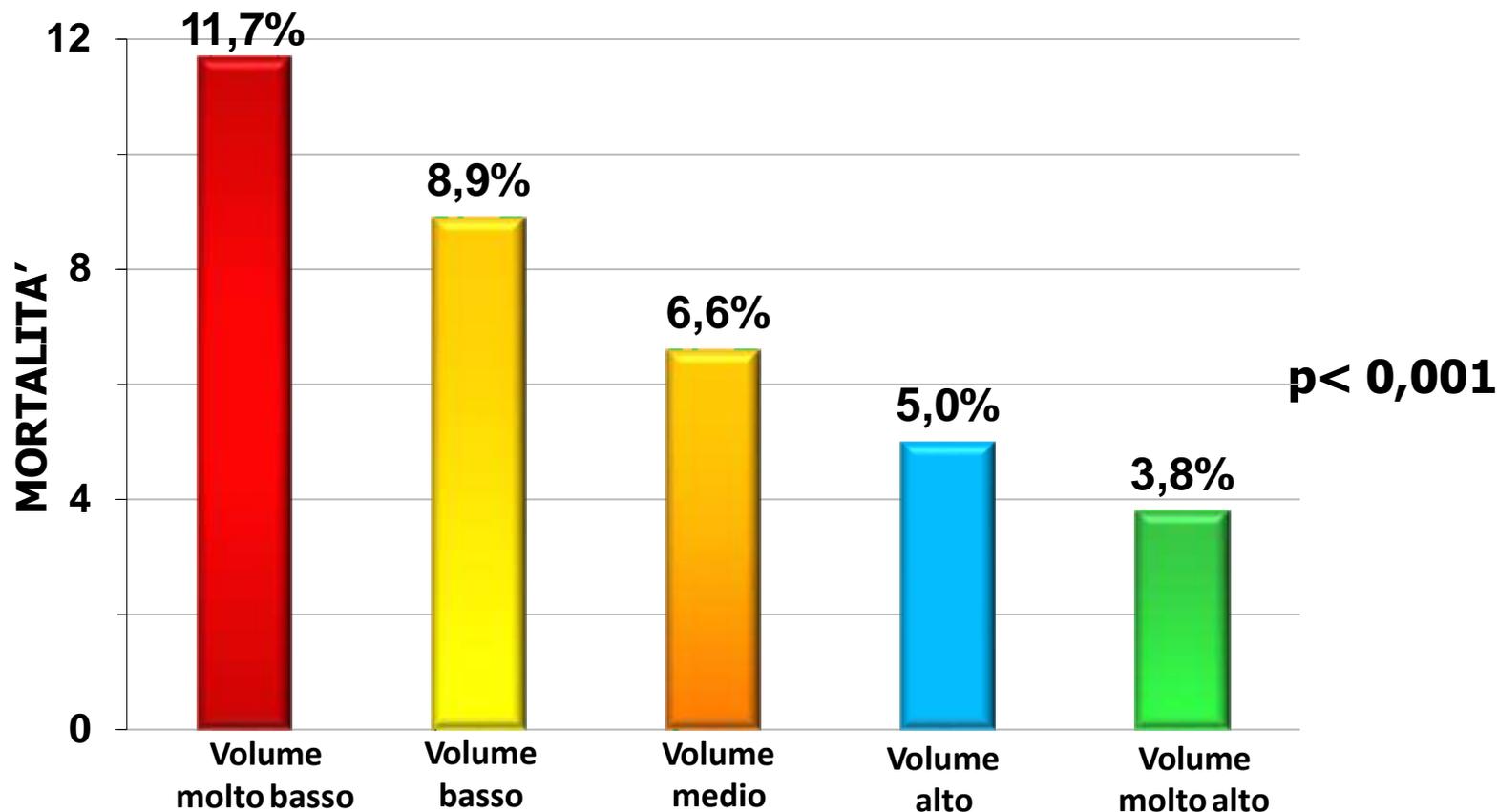
Ospedali che operano pazienti con tumore del pancreas in Italia

544 ospedali hanno operato pazienti con cancro pancreatico (2010-2012)



## 2° PROBLEMA: LA QUALITA' DELLA CHIRURGIA

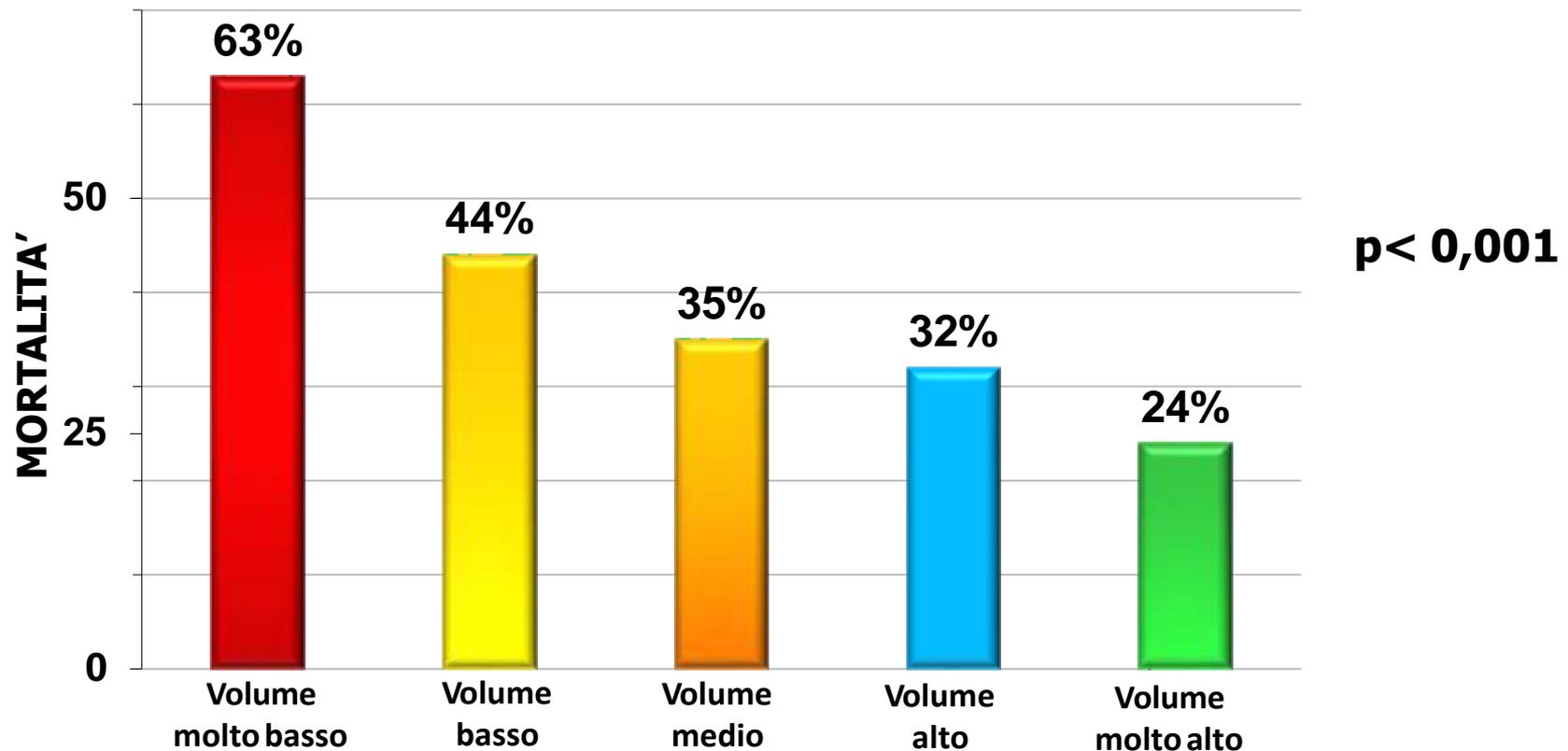
Mortalità operatoria in rapporto al volume di chirurgia pancreatica  
6570 resezioni per cancro pancreatico (2010-2012)



# NON SOLO UN PROBLEMA DI MORTALITA' OPERATORIA: UN PROBLEMA COMPLESSIVO DI QUALITA' DELLA CURA

## ABUSO DI INTERVENTI SENZA ASPORTARE IL TUMORE

% di interventi esplorativi o palliativi  
in 10.936 operazioni per cancro del pancreas

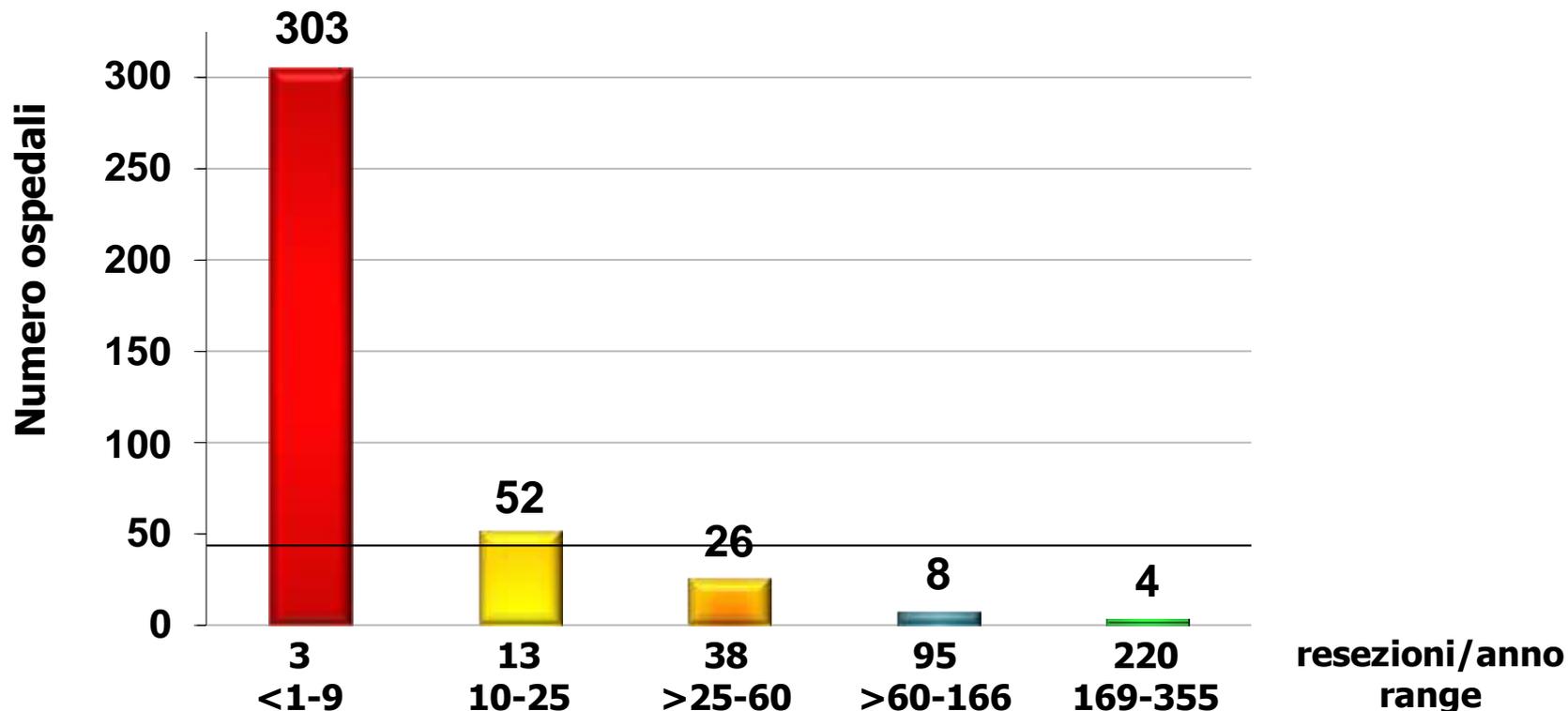


# ULTIMO AGGIORNAMENTO (2014-2016): OSPEDALI CHE HANNO ESEGUITO RESEZIONI PANCREATICHE

PERIODO 2014-2016:

**12.844 RESEZIONI PANCREATICHE IN 395 OSPEDALI**

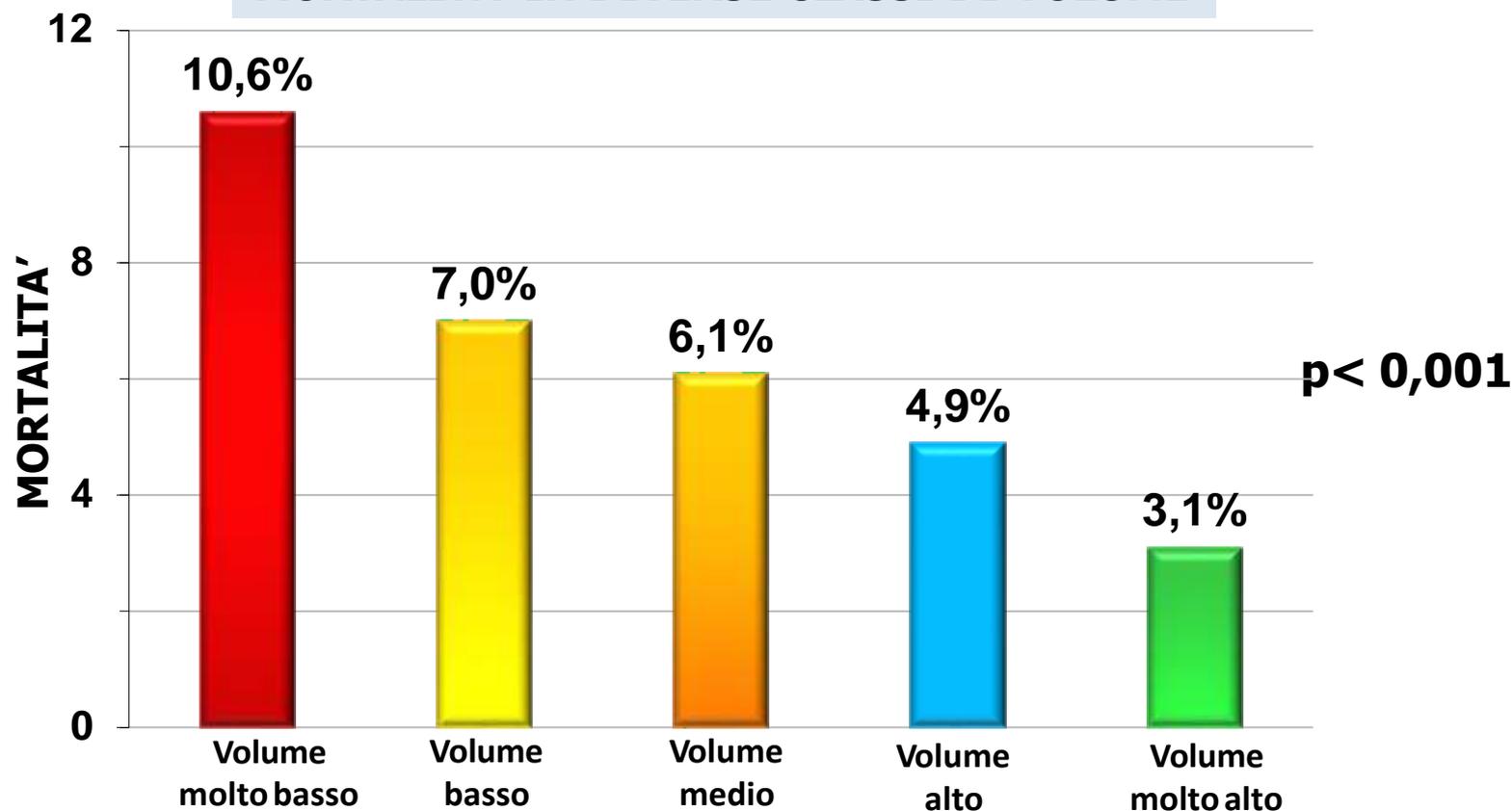
**DISTRIBUZIONE PER CLASSI DI VOLUME DI 395 OSPEDALI CHE ESEGUONO RESEZIONI PANCREATICHE**



# ***ULTIMO AGGIORNAMENTO (2014-2016): MORTALITA' PER RESEZIONI PANCREATICHE***

**12.844 RESEZIONI (2014-2016):  
MORTALITA' COMPLESSIVA 6.1%**

## **MORTALITA' IN DIVERSE CLASSI DI VOLUME**



# ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

---

## LA CHEMIOTERAPIA

Schemi di chemioterapia con efficacia simile (durata del trattamento 6 mesi):

**FOLFIRINOX:**      fluorouracile  
                              irinotecano  
                              oxaliplatino

**GEM-ABRAXANE:** Gemcitabina  
                              nab-Paclitaxel

**PAXG:**                Cis-platino  
                              nab-Paclitaxel  
                              Gemcitabina  
                              Capecitabina

# ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

---

## LA CHEMIOTERAPIA

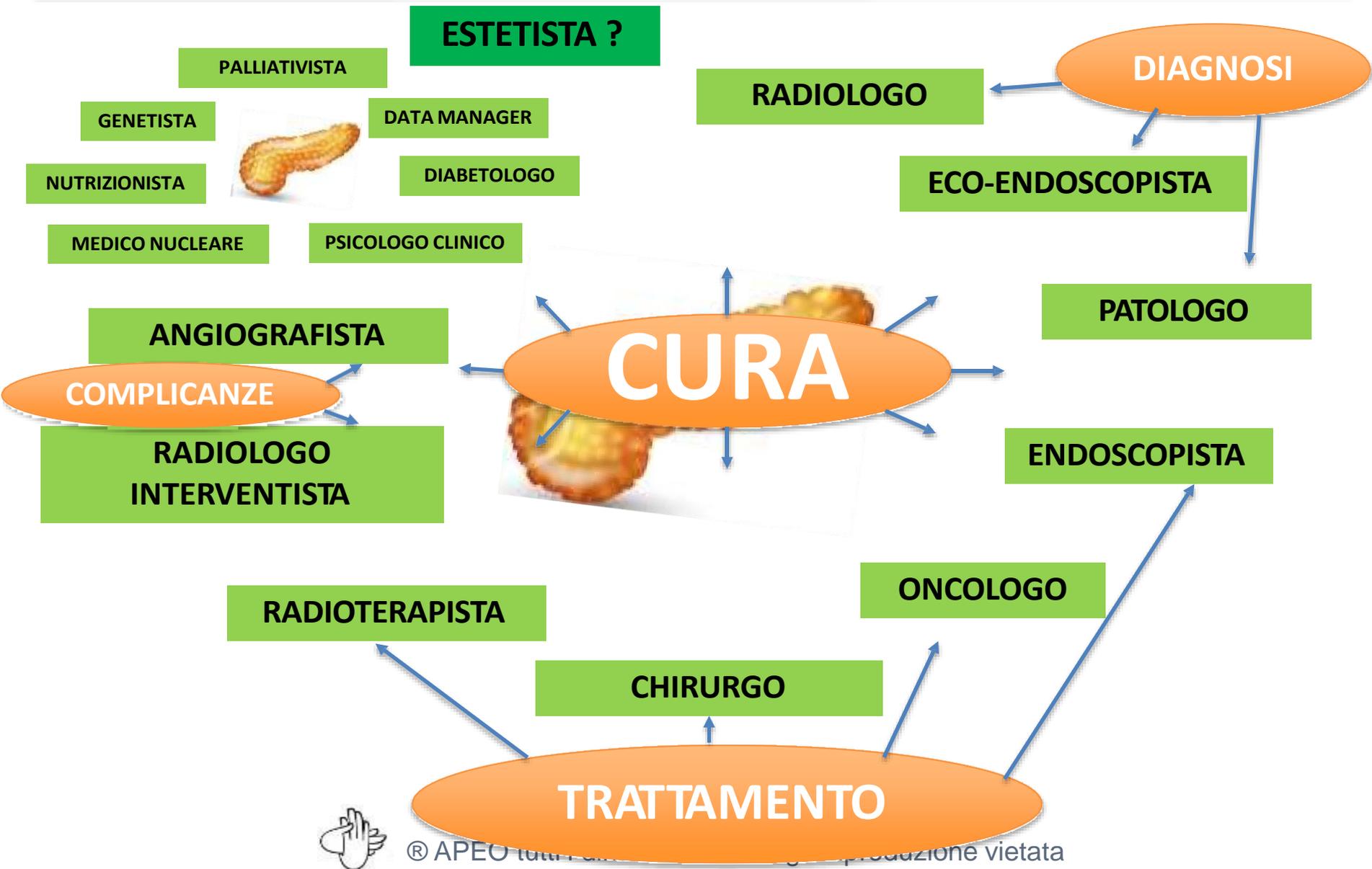
**Cosa ci aspettiamo realisticamente dalla chemioterapia (durante il trattamento)**

<b>Risposta parziale (il tumore diventa più piccolo)</b>	<b>30-40%</b>
<b>Stabilità del tumore</b>	<b>40-50%</b>
<b>Crescita del tumore</b>	<b>5-10%</b>

**Il problema è che la chemioterapia non riesce a uccidere tutte le cellule tumorali e quasi sempre, dopo la chemioterapia, il tumore ricomincia a crescere**

**Allora bisogna ricominciare la chemioterapia, ma spesso il paziente non riesce a tollerarla come prima**

# LACURAE' MOLTO DIFFICILE ERICHIIEDE CENTRI SPECIALISTICI (PANCREAS UNIT) CON UN TEAM MULTIDISCIPLINARE



# ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

---

## CONCLUSIONI

**Il tumore del pancreas (adenocarcinoma) ha la prognosi peggiore tra tutti i tumori**

**Per molto tempo non dà sintomi**

**La diagnosi non è facile (ecoendoscopia e biopsia)**

**Alla diagnosi sono già presenti metastasi in più della metà dei casi**

**Solo il 15-20% dei pazienti può essere operato**

**Dopo la chirurgia il tumore ritorna nel 70-80% dei casi (a causa di micro-metastasi al momento della chirurgia)**

**Tutti i pazienti ricevono la chemioterapia (se sono in condizioni di sopportarla)**