

## Tumori non endocrini del pancreas

### Epidemiologia

In Italia la mortalità del carcinoma del pancreas è di 5,2 su 100.000 abitanti maschi e 2,5 per le femmine. E' al terzo posto dopo il ca. del polmone e del colon tra le neoplasie causa di morte nei soggetti di sesso maschile di età compresa tra i 35 e 55 anni.

### Fattori predisponenti

Dieta ad alto contenuto di grassi, dislipidemie, tabagismo, alcolismo, abuso di caffè decaffeinato, ambiente di lavoro, diabete, pancreatite cronica.

Nel 90% dei casi è stata descritta una mutazione puntiforme a carico del gene *k-ras* e nel 60-80% di *p53*.

### Classificazione anatomico-patologica

<i>Pancreatici (50-60%)</i>	<i>Periampollari (20-30%)</i>
Adenocarcinoma (acinoso e squamoso)	Adenocarcinoma (80%)
Tumori insulari	
Tumori a cellule squamose	
Tumori cistici rari (cistoadenoma e cistoadenocarcinoma)	

La sede più frequente d'insorgenza è rappresentata dalla testa del pancreas (60%), seguita dal corpo (15%), coda (5%). Il pancreas essendo un organo retroperitoneale è provvisto di peritoneo solo nella parte anteriore e dunque il tumore posteriormente diviene rapidamente infiltrante e ciò spiega l'elevata mortalità < 1 anno. A seconda della sede d'insorgenza si avranno diverse modalità di presentazione cliniche all'esordio.

<i>Ca. testa e periampollari</i>	<i>Ca. della coda</i>
Ittero 88%	Dolore addominale 89%
Perdita di peso	Perdita di peso
Dolore addominale	Epatomegalia
Epatomegalia	Ittero
Colecisti palpabile	Colecisti palpabile

L'ittero è di tipo ostruttivo, a progressione rapida, accompagnato da prurito, con emissione di feci ipocoliche ed urine ipercromiche. E' un segno precoce derivante dapprima dalla compromissione estrinseca del coledoco e successivamente dall'infiltrazione neoplastica dello stesso.

Il dolore addominale a volte di tipo parossistico, spesso penetrante ed insopportabile, localizzato in regione epigastica, in ipocondrio sx e posteriormente, sembra riferibile ad infiltrazione neoplastica del ganglio celiaco. In rapporto con i pasti o indipendente da esso.

### Diagnosi

Oltre ai reperti clinici, prende in considerazione diversi aspetti, bioumorali e radiologici.

Quadro bioumorale: ↑ fosfatasi alcalina, ↑ gammaGT indici di colestasi (anche in pz non ancora itterici), ↑ bilirubina diretta > 3mg/dL fino a 10mg/dL, ↑ GOT/GPT, riduzione albumina, modica

anemizzazione ad eccezione delle forme ampollari e periampollari in cui può essere grave per stitico ematico.

Markers tumorali: Ca 19.9 (utile come indice di recidiva e follow-up), Ca 50, Ca 242, CEA, SPAN-1.

Diagnostica per immagini

Eco: dilatazione delle vie biliari, tumefazione pancreatica > 2cm, metastasi epatiche. E' affidabile, non invasiva, praticabile ovunque.

Ecoendoscopia. Più precisa ma più invasiva e costosa.

TC con mdc: tumefazione pancreatica > 2cm, utile nel valutare metastasi epatiche e invasione retroperitoneale.

TC spirale: utile per la stadiazione e utile per l'invasione portale.

ERCP: utile per lo studio della regione periampollare

RMN: risultati uguali alla TC spirale, valida alternativa in soggetti allergici al mdc

Biopsia endoscopica

Citologia su prelievi di bile e/o succo pancreatico

Citologia per brushing per stenosi biliare pancreatica

Biopsia per lesioni duodenali o ampollari

Biopsia e citologia laparoscopica (stadiazione)

Talvolta il tumore si nasconde sotto un guscio di pancreatite cronica e dunque la diagnosi non è agevole.

Biopsie percutanee

Fnab Eco/Tc guidata. Utile per lo studio delle metastasi epatiche.

### Stadiazione TNM

TX: ignoto o non segnalato

Tis: carcinoma in situ

T1: limitato al pancreas < 2cm

T2: limitato al pancreas di diametro compreso tra i 2 ed i 6 cm

T3: neoplasia oltre il pancreas ma non interessante il tronco celiaco o l'a. mesenterica superiore

T4: neoplasia infiltrante il tronco celiaco o l'a. mesenterica superiore

N0: linfonodi indenni

N1: linfonodi peripancreatici anteriori, posteriori, superiori ed inferiori

N2: linfonodi della porta hepatis, epatici, celiaci, mesenterici superiori prossimali

N3: linfonodi periportici, mesenterici superiori distali o altri addominali

M0: assenti

M1: metastasi solo epatiche

M2: altre metastasi intraddominali

M3: metastasi multiple peritoneali e/o ascite neoplastica

M4: metastasi extraddominali

Stadio I: T1-T2/N0/M0

Stadio II: T3/N0/M0

Stadio III: ogni T, N1

Stadio IV: ogniT, ogniN, M1

Le indagini significative ai fini della stadiazione sono TC spirale, laparoscopia ed ecoendoscopia, angiografia.

### Terapia

Le controindicazioni alla terapia chirurgica radicale sono la presenza di metastasi e l'età > 75 anni. Sono invece candidati al trattamento chirurgico i pz con a. epatica, vena porta e a. mesenterica superiore libere da tumore.

La preparazione preoperatoria prevede nutrizione parenterale totale, con accesso in vena cava in prossimità dell'atrio destro, copertura antibiotica, vit. K; esecuzione di un drenaggio biliare decompressivo per via percutanea transepatica fino ad ottenere un miglioramento delle condizioni generali.

La chirurgia si avvale della duodenocefalopancreasectomia per i tumori della testa.

Resezioni corpo-caudali per i tumori del corpo con risparmio di parte delle insule.

Pancreasectomia totale con asportazione della milza.

### **Tumori endocrini del pancreas**

Sono tumori di origine neuroectodermica, appartenenti al sistema delle cellule APUD distribuite lungo tutto il tubo gastroenterico. Oltre ai tumori ormono-secernti, sono da ricordare i tumori non funzionanti, ovvero quelli che non determinano la comparsa di sintomi endocrini, ma di sintomi aspecifici, ascrivibili alla crescita della neoplasia o alla presenza di metastasi a distanza (dolore addominale, ittero ecc).

#### Insulinomi

Sono quelli più frequenti, responsabili di ipoglicemia a digiuno (<40mg/dL). Originano dalle cellule beta, sono responsabili di turbe mentali (l'instabilità emotiva è tra i sintomi maggiori). Il dosaggio della proinsulina (insulina + peptide C) è assai utile per la diagnosi di precisione. Nel soggetto normale non supera il 25% del qt totale di insulina circolante, mentre in caso di insulinoma raggiunge il 50-75% della stessa. L'arteriografia selettiva preoperatoria del tripode celiaco è utile nella localizzazione topografica della neoplasia. La terapia medica si avvale della somministrazione di somatostatina nei casi di lesioni non aggredibili chirurgicamente. La chirurgia è da effettuare il più precocemente possibile perché attacchi ripetuti di ipoglicemia possono causare nel tempo danni cerebrali permanenti.

#### Glucagonoma

Quasi sempre maligno. Origina dalle cellule alfa. Causa iperglicemia, rash cutanei, glossite, tromboflebiti e calo ponderale. Il quadro sintomatologico è quello della sindrome cutaneo mucosa con cheilite angolare, distrofie ungueali, eritema necrotico migrante. Si diagnostica con livelli sierici di glucagone ↑ 1mg/dL. Il test evocativo si effettua con somministrazione di arginina.