

Diagnosi precoce del tumore al pancreas in medicina generale

Early diagnosis of pancreatic cancer in family practice

Andrea Furnari

SIMG Verona



ABSTRACT Con un tasso di sopravvivenza a 1 anno del 28% e a 5 anni del 7%, il tumore al pancreas è tra i più aggressivi e di difficile diagnosi precoce. A causa della sua bassa incidenza, una strategia di screening non è praticabile. Studi recenti hanno mostrato i vantaggi dello screening nei pazienti ad alto rischio. Esplorare la valutazione dei sintomi da parte dei medici di medicina generale (MMG) potrebbe suggerire strumenti nuovi per la diagnosi precoce. Questo studio mira a indagare il primo punto di contatto nei pazienti con diagnosi di tumore al pancreas, a studiare i fattori associati al sospetto da parte del MMG e il tempo necessario alla diagnosi. Sono state valutate le conoscenze dei MMG (n=153, questionario anonimo) in merito alla correlazione bidirezionale esistente tra tumore al pancreas e diabete, proponendo l'ENDPAC score recentemente sviluppato. La maggioranza dei pazienti con tumore del pancreas ha iniziato il proprio percorso diagnostico presentando i sintomi al proprio MMG. L'intervallo di tempo per giungere a una diagnosi è stato più lungo quando un tumore non era sospettato. La correlazione bidirezionale esistente tra diagnosi accertata di tumore del pancreas e diabete mellito era sottostimata da molti MMG; solo una minoranza era a conoscenza del modello ENDPAC.

With a 1-year survival rate of 28% and a 5-year survival rate of 7%, pancreatic cancer is among the most aggressive and difficult to diagnose early. Due to its low incidence, a screening strategy is not feasible. Recent studies have shown the benefits of screening in high-risk patients. Exploring symptoms assessment by general practitioners (GPs) could suggest new tools for early diagnosis. This study aims to investigate the first point of contact in patients diagnosed with pancreatic cancer, to investigate the factors associated with GP suspicion and the time to diagnosis. The knowledge of GPs (n=153, anonymous questionnaire) regarding the bidirectional correlation between pancreatic cancer and diabetes was evaluated, proposing the recently developed ENDPAC score. Most patients with pancreatic cancer began their diagnostic process by presenting the symptoms to their GP. The time to reach a diagnosis was longer when cancer was not suspected. The bidirectional correlation between the established diagnosis of pancreatic cancer and diabetes mellitus was underestimated by many GPs; only a minority was aware of the ENDPAC model.

Parole chiave/Key words: Tumore pancreas, diabete mellito, ENDPAC score.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Diagnosi precoce del tumore al pancreas in medicina generale
Rivista SIMG 2023;30 (02):24-27.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

INTRODUZIONE

Il tumore del pancreas è il decimo tumore più comune negli uomini e l'ottavo nelle donne, ma è la quarta causa di morte per cancro, essendo responsabile di circa il 7% di tutti i decessi correlati al cancro.¹ È notoriamente difficile da diagnosticare nelle sue fasi iniziali e una strategia di screening non è facilmente praticabile in termini di rapporto costo-efficacia. Al momento della diagnosi, il 52% di tutti i pazienti presenta una malattia metastatica a distanza e il 26% ha una diffusione regionale. Il tasso di sopravvivenza relativa a 1 anno è solo del 28% e la sopravvivenza complessiva a 5 anni è del 7%.² Esplorare come avvenga la valutazione dei sintomi, spesso vaghi e non specifici, da parte dei medici di medicina generale (MMG) potrebbe suggerire strumenti

nuovi per la diagnosi precoce. Questo studio mira a indagare il primo punto di contatto nei pazienti con diagnosi di tumore al pancreas e il tempo necessario per giungere a una diagnosi, sondando anche le conoscenze dei medici intervistati in merito alla correlazione bidirezionale esistente tra tumore al pancreas e diabete mellito o ridotta tolleranza al glucosio. Il diabete di lunga data è infatti un fattore di rischio per lo sviluppo di tumore del pancreas, provocando un modesto aumento del rischio da 1.5 a 2 volte. L'insorgenza di diabete dopo i 50 anni ha una probabilità quasi dell'1% di essere, entro tre anni dalla diagnosi, sintomo precoce di un tumore del pancreas. In questo caso, è il tumore al pancreas a causare il diabete.³ Il modello "Enriching New-Onset Diabetes for Pancreatic Cancer" (ENDPAC), con specificità dell'80% e sensibilità dell'85%, è stato recentemente ideato per

Tabella 1 - Questionario rivolto ai MMG

In base alla tua esperienza clinica, prima della diagnosi di tumore del pancreas, dove si è presentato il tuo assistito alla comparsa di segni e/o sintomi suggestivi (perdita di peso, ittero, dolore addominale, inappetenza, urine scure, feci acoliche, nausea, vomito, astenia, ecc.)?	MMG	Specialista ambulatoriale e/o ospedaliero	Pronto Soccorso/DEA (Dipartimento d'emergenza e accettazione), in regime d'urgenza	Altro ...
Quando il tuo assistito ti ha contattato per la prima volta, qual è stata la tua valutazione complessiva della sintomatologia manifestatasi fino a quel momento?	Sospetto tumore	Sospetta malattia grave	Non sospetto tumore né malattia grave	Altro ...
Quanto tempo è trascorso tra la comparsa dei primi segni e/o sintomi suggestivi e la diagnosi di tumore del pancreas?	Meno di 1 mese	Tra 1 mese e 3 mesi	Tra 3 mesi e 6 mesi	Oltre i 6 mesi
A tuo parere, quanti pazienti con diagnosi accertata di tumore del pancreas presentano, in concomitanza, anche diabete mellito o ridotta tolleranza al glucosio?	Meno del 10%	Tra il 10% e il 40%	Tra il 50% e l'80%	Oltre l'80%
Conosci e/o hai mai utilizzato il modello "Enriching New-Onset Diabetes for Pancreatic Cancer" (ENDPAC score)?	Sì	No	-	-
Saresti interessato a collaborare a uno studio clinico che valuti l'associazione tra tumore del pancreas e diabete mellito di nuova insorgenza?	Sì	No	-	-

identificare i pazienti con diabete di nuova insorgenza con un rischio più elevato di sviluppare un tumore del pancreas nei tre anni successivi.⁴

MATERIALI E METODI

Uno studio trasversale è stato condotto con un questionario anonimo diffuso tra i MMG attualmente in attività nelle diverse province della Regione Piemonte, tramite due principali canali: la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (Piemonte) e la Scuola Piemontese di Medicina Generale "Massimo Ferrua".

Ai medici coinvolti, è stata presentata una serie di quesiti concernenti la loro esperienza clinica con i pazienti affetti da tumore al pancreas.

E' stata indagata la percentuale di pazienti interessati da questa patologia che si rivolgono, come primo punto di presentazione, al proprio medico curante. Inoltre, si è voluta comprendere quale fosse la prima valutazione da parte del medico (sospetto tumore, sospetta malattia grave, non sospetto tumore né malattia grave) e con quali tempistiche si fosse riusciti a giunge-

re a una diagnosi. Le successive domande, invece, andavano ad analizzare quelle che sono le attuali conoscenze del MMG in merito al rapporto di causalità bidirezionale tra diabete mellito e tumore del pancreas, portando anche come esempio un modello (ENDPAC score) di stratificazione del rischio utilizzabile nella pratica clinica.⁴

In ultimo, veniva richiesta un'eventuale disponibilità a collaborare a uno studio clinico sulla tematica in questione.

In riferimento alla raccolta dei dati è stato utilizzato "Moduli Google", ovvero un'applicazione per la creazione di sondaggi inclusa nella suite per ufficio di Google Drive. Mentre l'analisi statistica dei dati e la produzione dei grafici è stata sviluppata tramite l'utilizzo di "Fogli Google", appartenente alla medesima suite. In ultimo, il questionario proposto garantiva l'anonimato nelle risposte ai partecipanti. (Tabella 1).

RISULTATI

Un totale di 153 MMG ha risposto al questionario nel marzo 2022. Al momento

della compilazione del questionario, gli intervistati presentavano un'età compresa tra i 30 e i 66 anni e un'anzianità di servizio compresa tra i 5 e i 40 anni.

Punto di prima presentazione

In base alla loro esperienza clinica, i MMG hanno dichiarato che solitamente (n=133, 86.9%) i pazienti, con sintomatologia iniziale suggestiva per tumore al pancreas, si presentavano presso il loro ambulatorio. Nel 9.2% dei casi il paziente era stato inizialmente valutato in Pronto Soccorso/DEA, in regime d'urgenza. Infine, il restante 3.9% dei colleghi ha indicato come primo punto di presentazione lo specialista ambulatoriale e/o ospedaliero, dopo valutazione per altra patologia.

Sospetto clinico del MMG

Il 77.7% dei MMG ha affermato di aver sospettato una malattia grave (51.6%) o addirittura la presenza di un tumore (26.1%) già alla prima presentazione del paziente nel proprio studio.

Tuttavia, il 20.3% degli interessati non aveva posto il sospetto né di tumore né di malattia grave.

Intervallo diagnostico

Alla richiesta di quale fosse il periodo di tempo intercorso tra la comparsa dei primi segni e/o sintomi suggestivi e la diagnosi di tumore del pancreas, il 31,4% degli intervistati ha risposto nei primi 30 giorni mentre il 55,6% fra 1 e 3 mesi. Nel rimanente 13% dei casi, la diagnosi è pervenuta successivamente: all'interno (10,5%) oppure oltre (2,5%) i 6 mesi.

Rapporto di causalità fra diabete e tumore al pancreas

Volendo sondare le conoscenze dei MMG in merito al rapporto di causalità bidirezionale tra diabete mellito e tumore del pancreas, è stato chiesto quanti individui con diagnosi accertata di tumore del pancreas presentassero anche diabete mellito o ridotta tolleranza al glucosio. Soltanto il 13,1% dei medici intervistati ha risposto correttamente al quesito. Mentre un restante 87% circa ha sottostimato la sopracitata correlazione, in maniera più (31,4%) o meno evidente (55,6%). Al contrario, non è stata rilevata alcuna sovrastima del dato di letteratura.

ENDPAC score

Recentemente è stato validato un sistema di stratificazione del rischio di tumore del pancreas, chiamato ENDPAC score,⁴ che tiene conto dell'età dell'individuo, dei cambiamenti del suo peso e della glicemia. Dal questionario presentato ai MMG è emerso che soltanto il 4% circa di loro era a conoscenza o aveva mai utilizzato questo tipo di modello.

Collaborazione a studio clinico

Poco più della metà (52,3%) degli intervistati si è detta interessata a collaborare a uno studio clinico che valuti l'associazione tra tumore del pancreas e diabete mellito di nuova insorgenza.

DISCUSSIONE

Principali risultati

Questo studio ha rilevato che la maggior parte dei pazienti con tumore al pancreas ha iniziato il proprio percorso diagnostico rivolgendosi, in prima battuta, al medico di famiglia. In un paziente su cinque, non si sospettava né una patologia neoplastica né una malattia grave all'esordio dei primi sintomi. Il sospetto da parte del MMG era quindi cruciale per l'invio del proprio assistito all'esecuzione di ulteriori accertamenti. In questo modo, l'intervallo diagnostico veniva ad essere più breve. Tuttavia, quasi due pazienti su tre presentavano

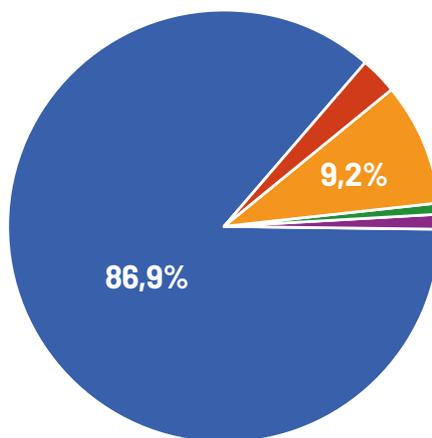


Figura 1 - Punto di prima presentazione del paziente con sospetta problematica pancreatiche: MMG (azzurro), Specialista ambulatoriale e/o ospedaliero, anche dopo valutazione per altra patologia (rosso), pronto soccorso in regime d'urgenza (arancione)

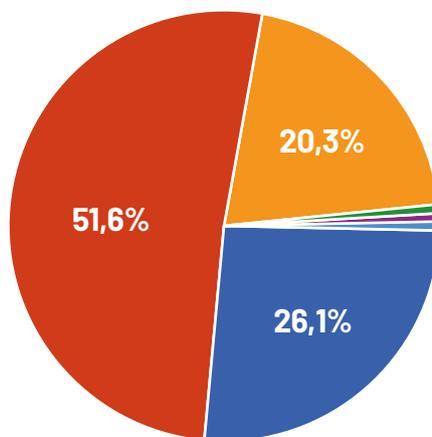


Figura 2 - Primo sospetto clinico del MMG: neoplasia (azzurro), patologia non specificata di severa entità (rosso), né sospetta neoplasia né malattia grave (arancione)

un tempo di attesa prima della diagnosi superiore ai trenta giorni.

Concentrando poi l'attenzione su di una patologia come il diabete mellito, che porta a un incremento modesto del rischio di contrarre un tumore del pancreas, si è visto come molti colleghi avessero la tendenza a sottostimare tale correlazione. È emerso che circa il 4% era a conoscenza dell'ENDPAC score, un modello utile a identificare, nella pratica clinica di tutti i giorni, quegli individui a maggior rischio di presentare un diabete di nuova insorgenza come sintomo di tumore al pancreas non ancora diagnosticato.⁴ Infine, la mag-

gior parte dei colleghi operanti sul territorio si è detta disponibile a collaborare a uno studio clinico sulla correlazione fra diabete mellito e tumore al pancreas.

Punti di forza e limiti

Gli intervistati sono stati i MMG in attività nelle diverse province della Regione Piemonte. Identificati, principalmente, tramite la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (Piemonte) e la Scuola Piemontese di Medicina Generale "Massimo Ferrua". Ciò ha permesso di raccogliere informazioni basate sull'esperienza territoriale della pratica clinica. Prima della diffusione del questionario, i quesiti dello stesso sono stati testati in modo pilota tra alcuni medici di famiglia per migliorarne la comprensione e la fruibilità degli intervistati. Il questionario si è concentrato sulla prima presentazione in medicina generale e non sull'intero processo diagnostico, il che avrebbe potuto fornire ulteriori spunti per i soggetti in cui fossero state necessarie diverse consultazioni del MMG prima dell'invio presso un centro specializzato (come spesso accade ai pazienti con diagnosi di tumore al pancreas).⁵

La distorsione delle informazioni causata dalla non inclusione degli specialisti ambulatoriali e/o ospedalieri all'interno del pool di intervistati non può essere rifiutata. Tuttavia, poiché i MMG in Italia costituiscono la prima linea nella gestione della salute pubblica nazionale, la distorsione delle informazioni da parte di altre fonti è da considerarsi come ridotta al minimo. I dati sui sintomi presentati dai pazienti alla prima valutazione clinica avrebbero potuto fornire ulteriori approfondimenti sui meccanismi per cui gli stessi potevano essere collegati al punto della prima presentazione, al sospetto del MMG e alla scelta dell'azione.⁶ Sfortunatamente, questi dati non erano disponibili in questo studio poiché i primi sintomi presentati non sono stati raccolti nel questionario presentato al medico di famiglia.

A causa delle dimensioni relativamente contenute del campione di colleghi coinvolti, la precisione statistica è stata ridotta e non è possibile escludere errori di tipo II. Con un campione di intervistati più ampio, alcuni dei risultati avrebbero potuto raggiungere la significatività statistica.

Confronto con altri studi

Per la maggior parte dei pazienti inclusi, il primo punto di presentazione dei sintomi era nel contesto del MMG. Questo risultato è paragonabile ai risultati di altri studi europei^{7,8} che hanno riportato che la

maggior parte dei pazienti si presentava inizialmente presso l'ambulatorio di medicina generale.

Il MMG sospettava un tumore in circa un paziente su quattro alla prima presentazione, che è molto inferiore a quanto riportato in tutti i tipi di tumore in uno studio svolto in Danimarca, dove il MMG sospettava il tumore alla prima presentazione nel 48% dei casi.⁶ Ciò può derivare dal fatto che il tumore al pancreas si presenta spesso con sintomi vaghi e non specifici, motivo per cui è spesso definito come un tumore "difficile da diagnosticare" come il tumore del polmone.⁵ Ciò sottolinea come le azioni iniziali del MMG sono importanti nei sistemi sanitari in cui questa figura è chiamata ad essere il punto di prima presentazione dell'individuo.

L'intervallo diagnostico è diminuito, il che è in linea con i risultati nei pazienti oncologici in generale,^{9,10} sebbene l'intervallo diagnostico mediano in questo studio fosse più lungo dell'intervallo diagnostico riscontrato per tutti i tipi di tumore combinati.¹⁰ Tuttavia, la durata mediana dell'intervallo diagnostico è simile a quello nei pazienti inglesi con tumore al pancreas,⁸ e corrisponde bene con la ricerca che indica che i pazienti con tumore del pancreas (rispetto ai pazienti con altri tipi di tumore) si presentano più spesso nell'ambulatorio del MMG prima di giungere a diagnosi.⁵

Implicazioni

Nei paesi in cui il MMG è il primo punto di accesso alla salute pubblica, è evidente come il suo ruolo risulti cruciale nella diagnosi precoce di un tumore. Questo studio mostra che è necessario un supporto aggiuntivo per i MMG per garantire una diagnosi tempestiva del tumore del pancreas. Poiché il tumore del pancreas è difficile da diagnosticare a causa di sintomi vaghi e non specifici,¹¹ sono necessari studi ulteriori e un maggiore accesso a strumenti diagnostici, come ultrasuoni, TC ed endoscopia. Inoltre, la formazione continua dei MMG è fondamentale per garantire l'aggiornamento delle competenze richieste per la diagnosi precoce del tumore del pancreas.¹²

CONCLUSIONI

La maggioranza dei pazienti con tumore del pancreas ha iniziato il proprio percorso diagnostico presentando i sintomi al proprio MMG. L'intervallo di tempo per giungere a una diagnosi è stato prolungato quando quest'ultimo non sospettava

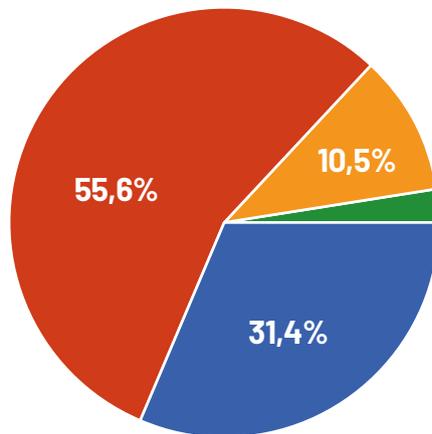


Figura 3 - Intervallo di tempo trascorso tra la prima visita e la diagnosi definitiva: <1 mese (azzurro), 1-3 mesi (rosso), 3-6 mesi (arancione), >6 mesi (verde)

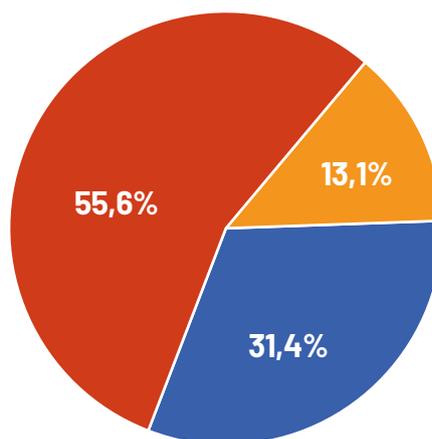


Figura 4 - Rapporto di causalità tra diabete e tumore del pancreas: <10% (azzurro), tra 10% e 40% (rosso), tra 50% e 80% (arancione)

un tumore o una malattia grave. È stata rilevata un'importante tendenza, tra i MMG, a sottostimare la correlazione bidirezionale esistente tra diagnosi accertata di tumore del pancreas e diabete mellito o ridotta tolleranza al glucosio. Una nuova insorgenza di diabete, specialmente dopo i 50 anni di età, è un possibile sintomo precoce di tumore del pancreas. Il modello ENDPAC è stato recentemente ideato per identificare i pazienti a rischio. Soltanto una minoranza ristretta degli intervistati era a conoscenza o aveva mai utilizzato questo modello. Gli stessi MMG richiedono altre strategie simili per identificare i pazienti a rischio e che pertanto necessitano di ulteriori approfondimenti.

Bibliografia

1. Cancer Facts & Figures 2021. American Cancer Society.
2. Key Statistics for Pancreatic Cancer. American Cancer Society.
3. Chari ST, et al. Early Detection Initiative Consortium. Early Detection Initiative: A randomized controlled trial of algorithm-based screening in patients with new onset hyperglycemia and diabetes for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Contemp Clin Trials* 2022;113:106659.
4. Sharma A, et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes *Gastroenterology* 2018;155:730-739.
5. Lyratzopoulos G, et al. Variation in number of general practitioner consultations before hospital referral for cancer: findings from the 2010 national cancer patient experience survey in England. *The Lancet Oncol* 2012; 13:353-365.
6. Jensen H, et al. Cancer suspicion in general practice, urgent referral and time to diagnosis: a population-based GP survey and registry study. *BMC Cancer* 2014;14:636.
7. Jooste V, et al. Pancreatic cancer: wait times from presentation to treatment and survival in a population-based study. *Int J Cancer* 2016;139:1073-1080.
8. Walter FM, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *The Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:298-306.
9. Neal RD, et al. Comparison of cancer diagnostic intervals before and after implementation of NICE guidelines: analysis of data from the UK general practice research database. *Br J Cancer* 2014;110:584-592.
10. Jensen H, et al. Diagnostic intervals before and after implementation of cancer patient pathways - a GP survey and registry based comparison of three cohorts of cancer patients. *BMC Cancer* 2015; 15:308-015.
11. Kleeff J, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16022.
12. Virgilsen LF, et al. Diagnosing pancreatic cancer in general practice: a cross-sectional study on associations between suspicion of cancer, urgent referral and time to diagnosis. *Scand J Prim Health Care* 2022;40:78-86.