



Tumore del pancreas: una sfida tra limiti diagnostici e screening nei soggetti ad alto rischio

Pancreatic cancer: a challenge between diagnostic limits and screening in high-risk individuals

Andrea Furnari
SIMG Verona

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Tumore del pancreas: una sfida tra limiti diagnostici e screening nei soggetti ad alto rischio
Rivista SIMG 2026;
33 (01):12-14.

© Copyright by Società Italiana dei Medici 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>

Il carcinoma pancreatico è una delle neoplasie a prognosi più sfavorevole, con una sopravvivenza globale a 5 anni che si attesta intorno al 13%. Negli Stati Uniti costituisce circa il 3% di tutte le neoplasie, ma è responsabile di circa l'8% dei decessi per cancro, collocandosi stabilmente tra le prime quattro cause di morte oncologica in entrambi i sessi¹. L'incidenza aumenta significativamente con l'età: oltre il 90% dei pazienti ha più di 55 anni al momento della diagnosi, con un'età mediana di circa 70 anni^{1,2}.

In Italia, il numero di nuove diagnosi di tumore del pancreas è in costante crescita, con circa 15.000 nuovi casi stimati ogni anno. (<https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-del-pancreas>) Nonostante un'incidenza relativamente inferiore rispetto ad altri tumori solidi, esso è responsabile di una quota sproporzionatamente elevata di mortalità oncologica. Tale discrepanza è attribuibile principalmente alla diagnosi tardiva, all'elevata aggressività biologica e alla mancanza di strategie di screening efficaci per la popolazione generale. Malgrado i progressi nelle tecniche di imaging, nella chirurgia e nelle terapie sistemiche, la prognosi rimane infausta. Circa l'80% dei pazienti presenta una malattia localmente avanzata o metastatica alla diagnosi, non suscettibile di trattamento chirurgico curativo³.

Questa review, stimolata da recenti pubblicazioni in campo di screening delle persone ad alto rischio⁴, analizza in modo sistematico l'epidemiologia, la presentazione clinica, i principali fattori di rischio ambientali e genetici, i limiti diagnostici e le attuali

strategie di sorveglianza nei soggetti ad alto rischio, con l'obiettivo di fornire un quadro aggiornato e clinicamente rilevante per la pratica clinica.

PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica del carcinoma pancreatico è spesso subdola. I sintomi iniziali sono frequentemente aspecifici e includono perdita di peso involontaria, astenia e dolore epigastrico, talora con irradiazione dorsale. Il dolore notturno e la recente insorgenza di diabete mellito, soprattutto in soggetti anziani senza fattori di rischio metabolici evidenti, rappresentano segnali clinici rilevanti⁵. L'ittero ostruttivo indolore, associato a coluria e prurito, è un segno tipico dei tumori della testa del pancreas ma compare generalmente in fase avanzata. Altri segni clinici includono tromboflebite migrante (segno di Trousseau), trombosi venosa profonda, colecisti palpabile (segno di Courvoisier-Terrier), ascite ed epatomegalia secondaria a metastasi epatiche⁶. La natura tardiva e aspecifica di tali manifestazioni contribuisce in modo determinante al ritardo diagnostico.

DIAGNOSI E LIMITI DELLO SCREENING

La diagnosi precoce del carcinoma pancreatico rimane una sfida clinica rilevante. Gli esami di laboratorio sono generalmente aspecifici; alterazioni degli enzimi epatici e della bilirubina possono suggerire un'ostruzione biliare, ma non sono diagnostiche². Il CA 19-9 è il marcatore tumorale più utilizzato nella pratica clinica, risultando elevato nel 75-85% dei pazienti; tuttavia, presenta sensibilità e specificità insufficienti nelle fasi iniziali e può

essere falsamente negativo nei soggetti Lewis-antigen negativi⁷. Le metodiche di imaging rappresentano il cardine del percorso diagnostico. La tomografia computerizzata con mezzo di contrasto è l'esame di prima linea per la diagnosi e la stadiazione. Risonanza magnetica, ecoendoscopia, colangiopancreatografia retrograda endoscopica e tomografia a emissione di positroni svolgono un ruolo complementare nella caratterizzazione della lesione e nella valutazione della resecabilità^{2,8}. Attualmente non esiste un test di screening raccomandato per la popolazione generale, a causa della bassa incidenza della malattia e dell'assenza di biomarcatori sufficientemente accurati⁹.

FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI E CLINICI

Il fumo di sigaretta rappresenta il principale fattore di rischio ambientale, responsabile di circa il 20–30% dei casi di carcinoma pancreatico¹⁰. Il rischio aumenta con la durata e l'intensità dell'esposizione e rimane elevato per anni dopo la cessazione del fumo.

Altri fattori di rischio consolidati includono obesità, diabete mellito e pancreatite cronica. Studi epidemiologici hanno dimostrato che il diabete mellito di lunga durata raddoppia il rischio di carcinoma pancreatico, mentre una diagnosi recente di diabete può rappresentare una manifestazione precoce della neoplasia¹¹. La pancreatite cronica, in particolare nelle forme ereditarie, è associata a un incremento marcato del rischio, fino a 20–30 volte rispetto alla popolazione generale¹².

FATTORI GENETICI E PREDISPOSIZIONE EREDITARIA

Circa il 5–10% dei carcinomi pancreatici è associato a una predisposizione genetica ereditaria. Mutazioni germinali nei geni *BRCA1* e *BRCA2* sono tra le più frequentemente

identificate e conferiscono un aumento del rischio di 2–4 volte¹³. Altre mutazioni rilevanti includono *PALB2*, *CDKN2A*, *ATM* e *PRSS1*, quest'ultimo associato alla pancreatite ereditaria¹⁴. La complessità genetica del carcinoma pancreatico e la frequente presenza di alterazioni molecolari potenzialmente targettabili hanno reso la caratterizzazione genetica un elemento sempre più centrale nella gestione clinica, soprattutto nei pazienti con malattia avanzata¹⁵.

SCREENING NEI SOGGETTI AD ALTO RISCHIO (Tabella 1)

Sebbene lo screening non sia indicato nella popolazione generale, linee guida internazionali raccomandano programmi di sorveglianza nei soggetti ad alto rischio genetico o familiare¹⁶. Le modalità di screening e diagnosi precoce più utilizzate sono la risonanza magnetica con colangiopancreatografia (MRCP) e l'ecoendoscopia (EUS), che consentono una valutazione dettagliata del parenchima pancreatico e delle lesioni cistiche o solide di piccole dimensioni¹⁷.

Sono candidati allo screening soggetti affetti da sindrome di Peutz–Jeghers (*STK11*), sindrome di Lynch (*MLH1*, *MSH2*), pancreatite ereditaria (*PRSS1*), sindrome FAMMM (*CDKN2A*), mutazioni *BRCA1/2*, *PALB2* e *ATM*, nonché individui con una storia familiare significativa di carcinoma pancreatico^{16,18}.

L'età di inizio della sorveglianza varia in base al rischio genetico, generalmente compresa tra i 35 e i 50 anni o anticipata di 10 anni rispetto all'età di diagnosi del familiare affetto¹⁶.

IMPLICAZIONI CLINICHE E PREVENZIONE

Molti pazienti non sono consapevoli del proprio stato di rischio genetico. In alcuni casi, una pancreatite acuta idiopatica può rappresentare il primo segnale di una predisposizione

Tabella 1 – Screening del carcinoma pancreatico in base al grado di rischio e metodiche

Rischio molto elevato	Età di inizio
Sindrome di Peutz–Jeghers (<i>STK11</i>)	▶ a partire dai 35 anni ▶ 10 anni prima dell'età di diagnosi del familiare affetto
Rischio elevato	Età di inizio
• Pancreatite ereditaria (<i>PRSS1</i>) • Sindrome FAMMM (<i>CDKN2A</i>)	▶ a partire dai 40 anni ▶ 10 anni prima dell'età di diagnosi del familiare affetto
Rischio moderato–elevato	Età di inizio
• Sindrome di Lynch (<i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>) • Mutazioni <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> • Carcinoma mammario ereditario (<i>PALB2</i>) • Atassia teleangectasia (<i>ATM</i>)	▶ a partire dai 50 anni ▶ 10 anni prima dell'età di diagnosi del familiare affetto
Familiarità significativa	Età di inizio
• ≥ 1 parente di primo grado affetto	▶ 10 anni prima dell'età di diagnosi del familiare affetto

Nota: lo screening NON è indicato nella popolazione generale.

Nei soggetti ad alto rischio va eseguito esclusivamente in centri specialistici con RM/MRCP e/o EUS.

sottostante. In assenza di cause evidenti, soprattutto nei soggetti giovani, è indicata una valutazione genetica¹⁹.

La prevenzione primaria rimane un elemento cruciale e comprende la cessazione del fumo, il controllo del peso corporeo e la prevenzione delle cause di pancreatite cronica, incluso l'abuso di alcol^{10,12}.

CONCLUSIONI

Il carcinoma pancreatico rimane una sfida clinica di primaria importanza. L'identificazione dei soggetti ad alto rischio, l'implementazione di programmi di screening mirati e una più accurata stratificazione molecolare rappresentano strategie fondamentali per migliorare la diagnosi precoce e l'*outcome* dei pazienti.

Bibliografia

1. Siegel RL, et al. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74:12-49.
2. Dragovich T, et al. Pancreatic cancer: practice essentials. *Medscape*. 2024 <https://emedicine.medscape.com/article/280605-overview>
3. Vincent A, et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011;378:607-20.
4. Cong H, et al. Risk factors and early prediction of pancreatic cancer among patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025;16:1698850.
5. Pannala R, et al. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2009;10:88-95.
6. Takhar AS, et al. Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer. *BMJ* 2004;329:668-73.
7. Locker GY, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-27.
8. ASGE Standards of Practice Committee; Eloubeidi MA, et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2016;83:17-28.
9. US Preventive Services Task Force; Owens DK, et al. Screening for pancreatic cancer: US preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *JAMA* 2019;322:438-44.
10. IARC. Tobacco smoking and cancer risk. IARC Monographs. 2012 <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Tobacco-Smoke-And-Involuntary-Smoking-2004>
11. Huxley R, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92:2076-83.
12. Lowenfels AB, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-37.
13. Golan T, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer* 2014;111:1132-38.
14. Hu C, et al. Multigene hereditary cancer panels reveal high-risk pancreatic cancer susceptibility genes. *JCO Precis Oncol* 2018;2:P0.17.00291.
15. Waddell N, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015;518:495-501.
16. Canto MI, et al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:606-21.
17. Sawhney MS, et al. ASGE guideline on screening for pancreatic cancer in individuals with genetic susceptibility: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc* 2022;95:817-26.
18. Klein AP. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. *Mol Carcinog* 2012;51:14-24.
19. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology* 2013;144:1292-302.