

Il carcinoma del pancreas

Carlo LA VECCHIA

Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università degli Studi, Milano

Riassunto. - La mortalità per carcinoma del pancreas è considerevolmente aumentata in entrambi i sessi in Italia nel corso degli ultimi 40 anni, sebbene i tassi italiani siano ancora relativamente bassi a livello europeo (7.0/100 000 uomini, 4.1/100 000 donne, tasso mondiale). Questi aumenti sono probabilmente dovuti, almeno in parte, a migliori diagnosi e certificazioni della patologia, oltre che essere associati ad aumentata esposizione al fumo di sigarette - il fattore di rischio meglio definito per il carcinoma pancreatico - nelle successive generazioni di uomini e donne italiane. Oltre al fumo di sigarette, la pancreatite è un fattore di rischio riconosciuto per il carcinoma del pancreas, sebbene essa possa spiegare soltanto una limitata frazione di casi, mentre una possibile associazione col diabete è ristretta - o più marcata - nei pochi anni precedenti la diagnosi di neoplasia pancreatico. Una dieta ricca in grassi e povera in frutta e vegetali freschi è apparentemente associata a un rischio elevato, ma i correlati dietetici del carcinoma pancreatico restano poco definiti. Nessuna associazione consistente è emersa tra consumo di alcol, caffè e carcinoma del pancreas.

Parole chiave: epidemiologia, Italia, neoplasie del pancreas.

Summary (Pancreatic cancer). - Pancreatic cancer mortality has appreciably increased for both sexes in Italy over the last few decades, although Italian rates are still relatively low on a European scale (7.0/100 000 men, 4.1/100 000 women, world standard). These rises are likely due, at least in part, to improved diagnosis and certification of the disease, and are related to increased exposure to tobacco smoking - the best recognised risk factor for the disease - in subsequent generations of Italian men and women. Besides cigarette smoking, pancreatitis is a recognised risk factor for pancreatic cancer, although it accounts only for a small proportion of cases, whereas a potential association with diabetes mellitus is restricted - or stronger - to the few years before diagnosis of the disease. A diet rich in fats and poor in fresh fruits and vegetables is apparently related to increased risk, but the dietary correlates of pancreatic cancer are still poorly understood. No consistent association has been reported between coffee and alcohol consumption and pancreatic cancer risk.

Key words: epidemiology, Italy, pancreas neoplasms.

Introduzione

Il carcinoma del pancreas è una delle neoplasie più diffuse e maggiormente letali, essendo tra le prime cause di morte per tumore nella maggior parte dei paesi sviluppati (al quinto posto per mortalità da tumore negli Stati Uniti, al sesto in Italia [1]). Inoltre, ha fatto registrare un notevole aumento di incidenza negli ultimi decenni, le cui ragioni rimangono tuttavia in gran parte ignote (Fig. 1). A livello europeo, però, l'Italia, come del resto gli altri paesi mediterranei, ha ancora tassi relativamente bassi di mortalità per carcinoma pancreatico (Fig. 2) [2].

Ben poco è noto sull'eziologia delle neoplasie pancreatiche. Vi è certamente un'associazione anche di questo tumore col tabacco, seppur di entità più limitata rispetto a quella del carcinoma polmonare [3]. Inoltre, sono stati riscontrati tassi più elevati nei soggetti affetti da pancreatite, diabete mellito e da colecistopatie. La dieta è il candidato più ovvio per gli studi epidemiologici sul carcinoma del pancreas e un'analisi delle correlazioni geografiche tra questa patologia e le abitudini alimentari

aveva suggerito che l'assunzione di grassi potesse essere un fattore di rilievo [4]. In uno studio caso-controllo condotto in Giappone [5], inoltre, si era notato un consumo di proteine superiore nei casi rispetto ai controlli. Colesterolo e carboidrati sono stati associati al rischio di tumore del pancreas in uno studio multicentrico [6, 7]. I vegetali verdi, d'altra parte, possono rappresentare un fattore di protezione sul rischio di neoplasie pancreatiche, come peraltro di diversi altri tumori epiteliali [8].

I principali fattori di rischio noti o potenziali per il carcinoma del pancreas vengono brevemente considerati di seguito.

Il fumo di sigarette

Il fumo di sigarette è senza dubbio il principale fattore di rischio per il tumore al pancreas. Numerosi studi, sia prospettici che caso-controllo, hanno evidenziato un rischio relativo elevato di circa 2 nei fumatori rispetto ai non fumatori, con una relazione dose-rischio che, pur

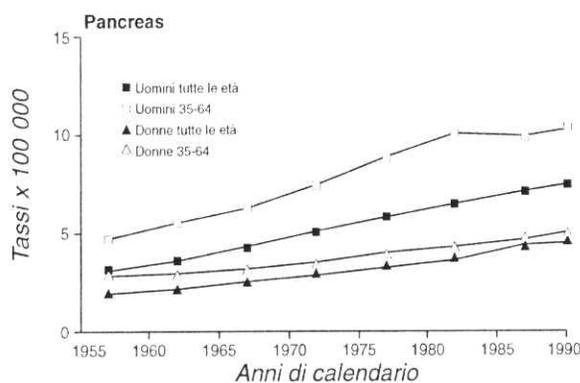


Fig. 1. - Andamento temporale nella mortalità per carcinoma del pancreas in Italia, 1956-1990.

in assenza di una chiara conoscenza dei meccanismi biologici, fornisce un convincente supporto per un'associazione di causa-effetto [9]. In termini di rischio attribuibile nella popolazione, questa associazione corrisponde a circa il 25-30% di tutti i tumori del pancreas attribuibili al tabacco nei paesi occidentali.

Aspetti dietetici

La dieta resta un argomento di interesse e ricerca nell'epidemiologia del carcinoma del pancreas, soprattutto in presenza di dati ancora aperti a discussione. Al di là di un'aspecifica protezione da parte di frutta e vegetali freschi, emersa da numerosi studi, associazioni sono state suggerite con grassi, colesterolo, carboidrati, proteine e alcol, in assenza tuttavia di una chiara quantificazione dei rischi sia relativi che assoluti per ciascuno di questi alimenti o nutrienti [6-9]. Alcuni micronutrienti, come la vitamina C o il β -carotene, risulterebbero invece protettivi sul rischio di neoplasie pancreatiche.

E' probabile, in ogni caso, che informazioni più precise e affidabili divengano disponibili nel corso dei prossimi anni.

In questo stato relativamente confuso di conoscenze, è stato inoltre suggerito che il consumo di caffè fosse un indicatore del rischio di carcinoma pancreatico. La relazione tra caffè e rischio di tumore del pancreas viene qui considerata criticamente, poiché costituisce un interessante modello di inferenza e dibattito epidemiologico.

Il consumo di caffè

Lo studio che per primo suscitò il dibattito sull'associazione tra consumo di caffè e carcinoma pancreatico [10] era stato originariamente condotto per valutare la relazione, e la possibile interazione, tra due cause precedentemente note o sospette di carcinoma del pancreas, il

tabacco e l'alcol, ed era basato su un totale di 369 casi e 644 controlli. Mentre nessun rischio era emerso a carico dell'alcol, questo studio aveva evidenziato un'inattesa associazione tra consumo di caffè e carcinoma pancreatico, con delle stime del rischio relativo oscillanti tra due e tre, a seconda del sesso, e della misura del consumo di caffè, senza che, però, vi fosse una chiara tendenza di aumento di rischio con l'aumento del consumo.

L'effetto del caffè appariva indipendente da quello del tabacco, mentre l'associazione con quest'ultima variabile scompariva quando i dati venivano stratificati e "controllati" per il consumo di caffè. Tuttavia, il numero di non bevitori di caffè, costituenti la categoria di riferimento, era molto limitato, e non vi era alcuna relazione con l'uso di tè, né alcuna associazione con il consumo di alcol.

Questo studio aveva suscitato, com'era logico attendersi, un intenso e vivace dibattito, non soltanto negli ambiti scientifici, ma anche nell'opinione pubblica più vasta. Ne era seguita la pubblicazione di dati da due studi precedentemente condotti per scopi diversi. Uno di essi, basato sui dati (raccolti negli anni '70 attraverso interviste a pazienti ricoverati per un ampio spettro di patologie in ospedali dell'area di Boston) del "Boston Collaborative Drug Surveillance Program" non mostrava alcuna associazione col consumo di caffè [11]. Il secondo, uno studio prospettico condotto nelle Hawaii su 8000 uomini di origine giapponese, mostrava un non significativo aumento di rischio con l'aumentare del consumo di caffè [12].

Fu successivamente pubblicato uno studio basato sui dati che l'American Health Foundation aveva raccolto, a partire dal 1969, su una serie di patologie associate, o potenzialmente associate, con il tabacco. Questo studio era basato su 275 casi di carcinoma pancreatico e 7994 controlli [13]. Esso, pur confermando la nota associazione tra tabacco e carcinoma del pancreas, non aveva mostrato alcun aumento di rischio nei bevitori di caffè.

Le stime complessive derivanti da questi quattro studi mostrano un rischio relativo di 1.3 per un consumo moderato di caffè e di 1.6 per un consumo elevato, entrambe (ed il relativo trend lineare) statisticamente significative [14].

Più recentemente sono stati pubblicati dati di uno studio caso-controllo condotto a Milano su oltre 200 casi di carcinoma del pancreas e 1000 controlli. Non vi era alcuna associazione col consumo di caffè, con un rischio relativo esattamente di 1 per i più forti consumatori di caffè [14].

Oltre a questi studi analitici, sono stati pubblicati lavori di correlazione temporale e spaziale tra consumo di caffè e tassi di carcinoma pancreatico [15, 16]. Dando per scontate le usuali cautele con cui è necessario commentare e interpretare gli studi di correlazione, la conclusione generale che vi si può trarre è che, nonostante vi sia una correlazione positiva tra consumo di caffè nei diversi

Pancreas (ICD IX, 157)

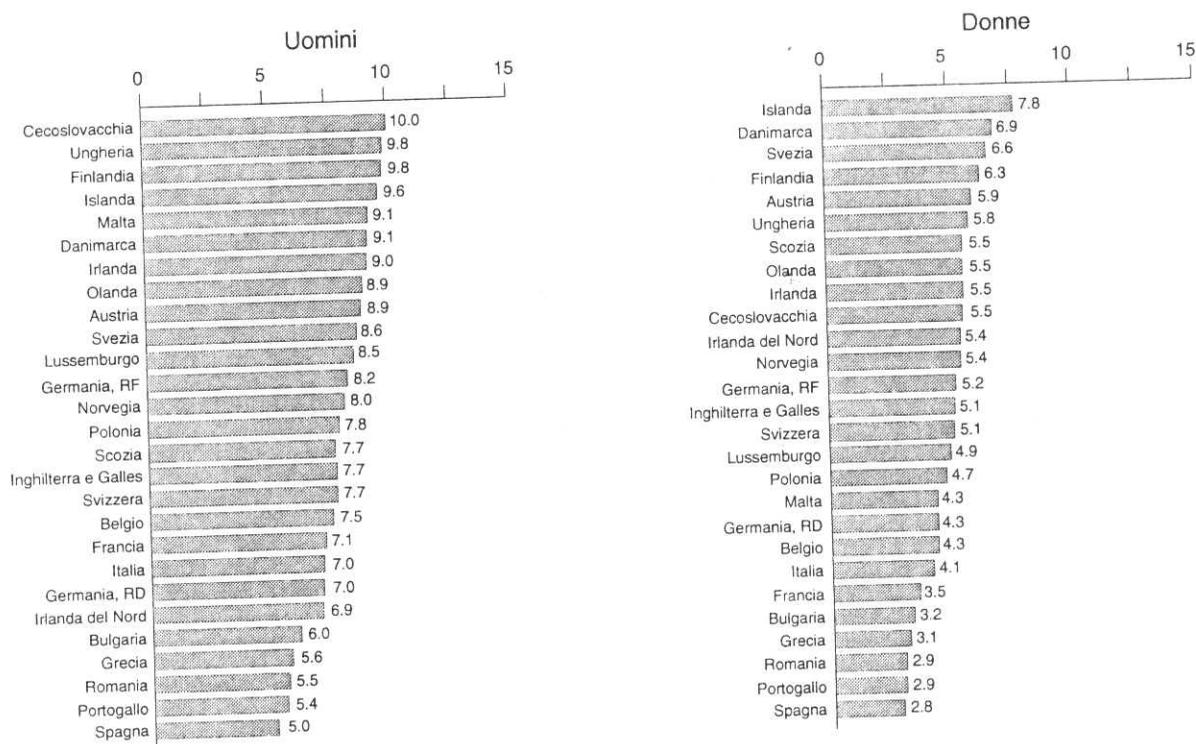


Fig. 2. - Mortalità per carcinoma del pancreas in diversi paesi europei, 1983-1987.

paesi (e suo andamento temporale) e mortalità per tumore del pancreas, diverse incongruenze (forte peso di alcuni paesi, quali il Giappone, nel determinare i coefficienti di correlazione, andamento discordante nei due sessi, e in diversi gruppi etnici) gettano forti dubbi sul fatto che tali correlazioni possano fornire reali evidenze in favore di una causalità dell'associazione.

L'evidenza complessiva emergente dagli studi considerati mostra quindi una moderata associazione tra consumo di caffè e carcinoma pancreatico. Un'associazione di questa entità, pur statisticamente significativa, può essere dovuta all'effetto di confondimento di altri fattori, difficilmente controllabile in studi retrospettivi e osservazionali quali quelli considerati. In particolare, nessuno studio era in grado di tenere conto in modo soddisfacente di altre abitudini dietetiche, e spesso anche la standardizzazione per tabacco risultava inadeguata.

Sulla base dei dati disponibili, una monografia della International Agency for Research on Cancer (IARC 1991) [17] ha concluso che vi fosse insufficiente evidenza di carcinogenesi del caffè sul carcinoma del pancreas.

Inoltre, è poco verosimile che la caffeina sia direttamente implicata in un eventuale rischio carcinogenetico: infatti nessuna associazione è stata riportata col consumo di té, o di altre bevande contenenti metilxantine [10], né di farmaci (principalmente broncodilatatori) contenenti analoghi della caffeina [18].

Storia patologica

Vi è una forte e definita associazione tra pancreatite, acuta e cronica, e successivo rischio di tumore del pancreas, con un rischio relativo elevato di 5-10 volte in soggetti con pancreatite [15, 19]. Poiché la pancreatite è una patologia rara a livello di popolazione, il rischio attribuibile a tale fattore è tuttavia modesto e probabilmente inferiore all'1%.

Anche il diabete mellito è stato in diversi studi associato a elevato rischio di neoplasie pancreatiche. Sembra ormai chiaro, tuttavia, che il diabete - o più in generale uno squilibrio del metabolismo del glucosio - rappresenti un sintomo precoce della neoplasia pancreatica, piuttosto che una causa della patologia stessa.

Infine, un'associazione curiosa, ma potenzialmente interessante a livello eziopatologico: diversi dati hanno suggerito un ridotto rischio di tumore del pancreas in soggetti con allergie o altre patologie del sistema immunitario [9].

Conclusioni

Il carcinoma del pancreas è una patologia importante, in apparente e preoccupante aumento in molti paesi sviluppati, le cui cause restano ancora tuttavia in larga

parte ignote. Parte di queste incertezze sono comprensibili, e legate a difficoltà nella diagnosi, e soprattutto nella raccolta di dati epidemiologici per una patologia così rapidamente letale. Un miglioramento della diagnosi e certificazione di morte resta comunque un obiettivo importante dell'epidemiologia descrittiva del carcinoma pancreatico.

Allo stato attuale, solo il fumo di sigarette è una causa definita e quantificabile della patologia, che può quindi avere implicazioni utili a livello di sanità pubblica e prevenzione. La dieta resta un settore di interesse prioritario per la ricerca.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato realizzato nell'ambito del Progetto Finalizzato CNR "Applicazioni Cliniche della Ricerca Oncologica" (contratto No. 94.01321 PF39). Si ringraziano l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro e la Lega Italiana per la Lotta Contro i Tumori, Milano, per il generoso contributo.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 15 aprile 1996.

BIBLIOGRAFIA

1. DECARLI, A., LA VECCHIA, C., NEGRI, E. & CISLAGHI, C. 1993. Cancer mortality in Italy, 1989, and an overview of trends from 1955 to 1989. *Tumori* **79**: 151-165.
2. LEVI, F., LA VECCHIA, C., LUCCHINI, F. & BOYLE, P. 1993. Cancer incidence and mortality in Europe, 1983-87. *Soz. Praeventivmed.* **3**: S155-S229.
3. DOLL, R. & PETO, R. 1983. *Le cause del cancro. Prospettive di prevenzione*. Il Pensiero Scientifico, Roma.
4. WYNDER, E.L. 1975. An epidemiological evaluation of the causes of cancer of the pancreas. *Cancer Res.* **35**: 2228-2233.
5. ISHII, K., NAKAMURA, K., TAKEUCHI, T. & HIRAYAMA, T. 1973. Chronic calcifying pancreatitis and pancreatic carcinoma in Japan. *Digestion* **9**: 429-437.
6. BUENO De MESQUITA, H.B., MAISONNEUVE, P., RUNIA, S. & MOERMAN, C.J. 1991. Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int. J. Cancer* **48**: 540-549.
7. HOWE, G.R., GHADIRIAN, P., BUENO De MESQUITA, H.B., ZATONSKI, W.A., BAGHURST, P.A., MILLER, A.B., SIMARD, A., BAILLARGEON, J., DE WAARD, F., PRZEWOZNIAK, K., McMICHAEL, A.J., JAIN, M., HSIEH, C.C., MAISONNEUVE, P., BOYLE, P. & WALKER, A.M. 1992. A collaborative case-control study of nutrient intake and pancreatic cancer within the SEARCH programme. *Int. J. Cancer* **51**: 365-372.
8. LA VECCHIA, C., NEGRI, E., PARAZZINI, F., MARUBINI, E. & TRICHOPOULOS, D. 1990. Diet and cancer risk in Northern Italy: an overview from various case-control studies. *Tumori* **76**: 306-310.
9. BOYLE, P., HSIEH, C.C., MAISONNEUVE, P., LA VECCHIA, C., MacFARLANE, G.J., WALKER, A.M. & TRICHOPOULOS, D. 1989. Epidemiology of pancreas cancer (1988). *Int. J. Pancreatol.* **5**: 327.
10. MacMAHON, B., YEN, S., TRICHOPOULOS, D., WARREN, K. & NARDI, G. 1981. Coffee and cancer of the pancreas. *N. Engl. J. Med.* **304**: 630-633.
11. JICK, H. & DINAN, B.E. 1981. Coffee and pancreatic cancer. *Lancet* **2**: 92.
12. NOMURA, A., STEMMERMANN, G.N. & HEILBRUN, L.K. 1981. Coffee and pancreatic cancer. *Lancet* **2**: 415.
13. WYNDER, E.L., HALL, N.E.L. & POLANSKY, M. 1983. Epidemiology of coffee and pancreatic cancer. *Cancer Res.* **43**: 3900-3906.
14. LA VECCHIA, C., LIATI, P., DECARLI, A., NEGRI, E. & FRANCESCHI, S. 1987. Coffee consumption and risk of pancreatic cancer. *Int. J. Cancer* **40**: 309-3313.
15. CUCKLE, H.S. & KINLEN, L.J. 1981. Coffee and cancer of the pancreas. *Br. J. Cancer* **44**: 760-761.
16. BERNARDE, M.A. & WEISS, W. 1982. Coffee consumption and pancreatic cancer: temporal and spatial correlation. *Br. Med. J.* **284**: 400-402.
17. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. 1991. *Coffee, tea, mate, methylxanthines (caffeine, theophylline, theobromine) and methylglyoxal*. IARC, Lyon. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 51).
18. KUMMET, T.D., GARESVAL, H.S. & MOON, T.E. 1983. Xanthine-containing bronchodilators and pancreatic cancer. *Lancet* **2**: 231.
19. LOWENFELS, A.B., MAISONNEUVE, P., CAVALLINI, G., AMMANN, R.W., LANKISCH, P.G., ANDERSEN, J.R., DIMAGNO, E.P., ANDRÉN-SANDERBERG, A., DOMELLOF L. & IPSG. 1993. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* **328**: 1433-1437.