



Linee guida

CARCINOMA DEL PANCREAS ESOCRINO

Edizione 2018

Aggiornamento Agosto 2018



Coordinatore	Michele Reni	Oncologia Medica - IRCCS S. Raffaele – Milano
Segretario	Nicola Silvestris	Oncologia Medica –IRCCS Istituto Tumori “Giovanni Paolo II” – Bari
Estensori	Alessandro Bittoni	Oncologia Medica - A.O. Univ. Umberto I-Salesi – Ancona
	Oronzo Brunetti	Oncologia Medica – Ospedale Dimiccoli ASL BAT – Barletta
	Ivana Cataldo	Anatomia Patologica –Ospedale Ca' Foncello di Treviso
	Domenico Corsi	UOC Oncologia Fatebenefratelli Isola Tiberina – Roma
	Stefano Crippa	Chirurgia Pancreatica - Univ. Vita e Salute - Ospedale San Raffaele – Milano
	Mirko D'Onofrio	Istituto di Radiologia - Policlinico GB Rossi - Università di Verona - Verona
	Michele Fiore	Radioterapia Oncologica - Università Campus Bio-Medico – Roma
	Elisa Giommoni	Oncologia Medica - A.O.U. Careggi - Firenze
	Michele Milella	Oncologia Medica 1–istituto Nazionale Tumori Regina Elena – Roma
	Raffaele Pezzilli	Apparato Digerente - Azienda ospedaliero-universitaria Policlinico S.Orsola-Malpighi – Bologna
	Enrico Vasile	Oncologia Universitaria–Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa–Pisa
Revisori	Gianpaolo Balzano	AISP Chirurgia Pancreatica -Università Vita e Salute - Istituto Scientifico Ospedale S. Raffaele IRCCS – Milano
	Ferdinando De Vita	Oncologia Medica - II Università di Napoli
	Massimo Di Maio	Dipartimento di Oncologia, Università di Torino - AO Ordine Mauriziano, Torino
	Domenico Genovesi	AIRO Radioterapia –Università di Chieti
	Salvatore Parisi	Radioterapia - Ospedale Casa Sollievo Sofferenza - S. Giovanni Rotondo (FG)
	Alberto Sobrero	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino IRCCS - IST – Genova
	Giuseppe Zamboni	SIAPEC Patologia e Diagnostica - Policlinico G.B. Rossi - Università – Verona

La stesura delle presenti linee guida è stata basata sull'ausilio:

- Delle linee guida e raccomandazioni già pubblicate da parte di altre organizzazioni scientifiche internazionali (*National Comprehensive Cancer Network*);
- Di una estesa ed aggiornata valutazione critica della letteratura pubblicata sull'argomento mediante una ricerca bibliografica sui più comuni motori di ricerca medica per i *full paper* sui siti online dei meeting internazionali per gli *abstract*.

Ogni affermazione è stata supportata da almeno una referenza bibliografica, aggiornata ad Agosto 2018

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la "**fiducia**" nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

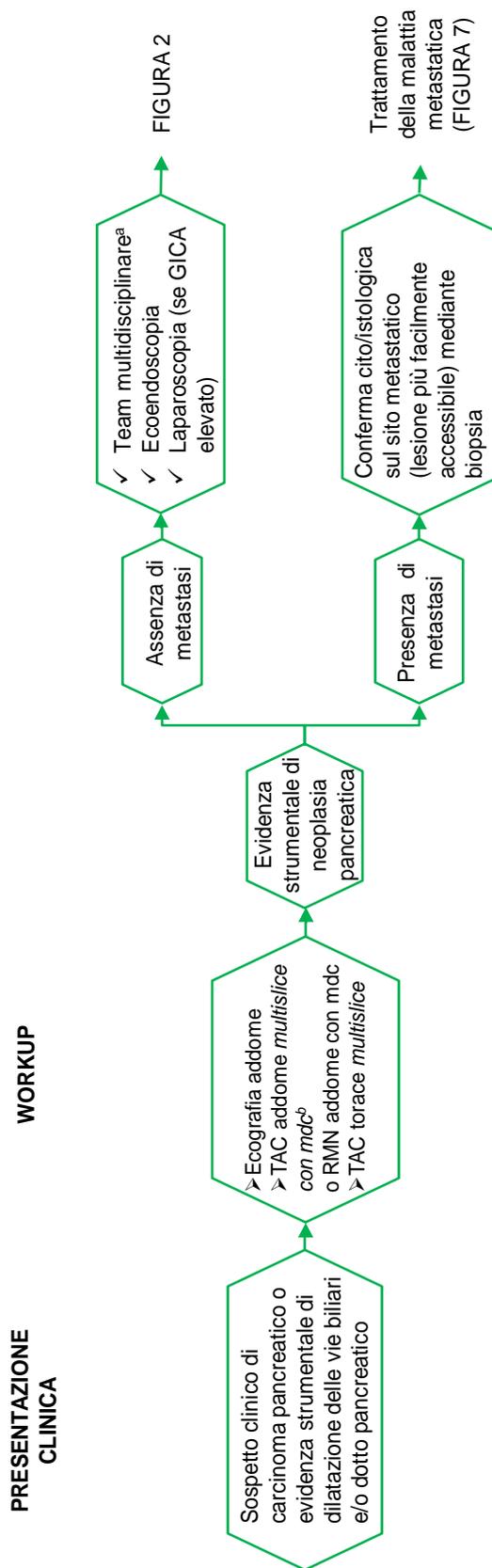
Indice

1. Figure.....	7
2. Epidemiologia, fattori di rischio e predisposizione genetica.....	16
3. Diagnosi.....	17
4. Classificazione e stadiazione	20
5. Incidentalomi pancreatici.....	25
6. Trattamento chirurgico della malattia localizzata	27
7. Terapia adiuvante	33
8. Terapia neoadiuvante nei pazienti con malattia resecabile	38
9. Terapia della malattia localmente avanzata potenzialmente resecabile(borderline resectable) .	39
10. Terapia della malattia localmente avanzata	43
11. Terapia della malattia sistemica	47
12. Terapia di seconda linea	49
13. Trattamenti palliativi nella malattia localmente avanzata e metastatica	54
14. Complicanze tromboemboliche	57
15. Le cure simultanee nel paziente affetto da tumore del pancreas.....	59
16. Follow Up.....	61

Appendice: Tabelle GRADE evidence profile

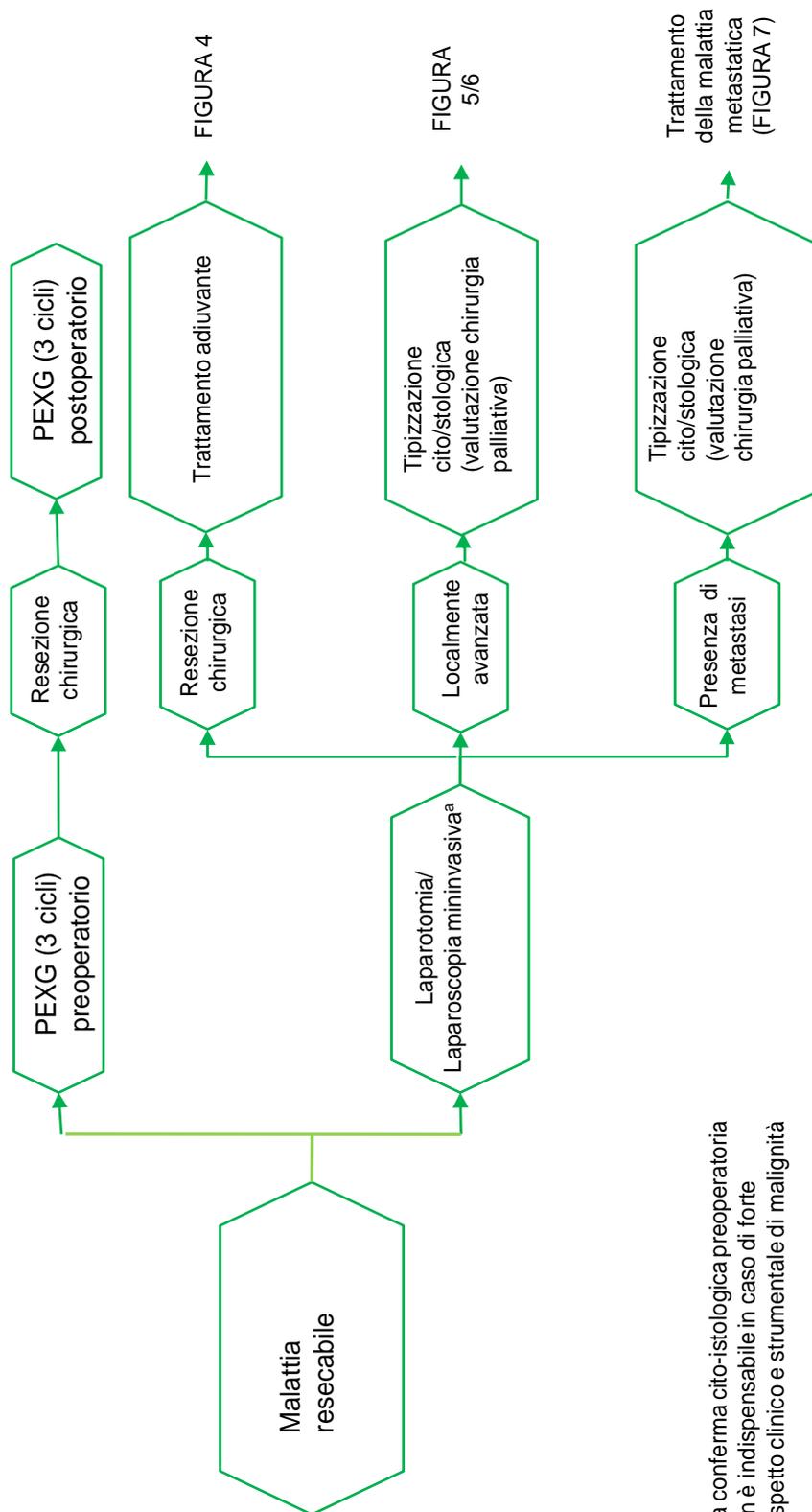
1. Figure

Figura 1: Diagnosi e Stadiazione



^aIl team multidisciplinare dovrebbe comprendere l'oncologo medico, il radiologo, il radiologo interventista, il radioterapista l'endoscopista, il chirurgo ed il patologo
^bTC multislice (preferibilmente almeno 64 file di detettori), con sezioni <3 mm

Figura 2: Malattia resecabile



^aLa conferma cito-istologica preoperatoria non è indispensabile in caso di forte sospetto clinico e strumentale di malignità

Figura 3: Malattia Borderline Resectable

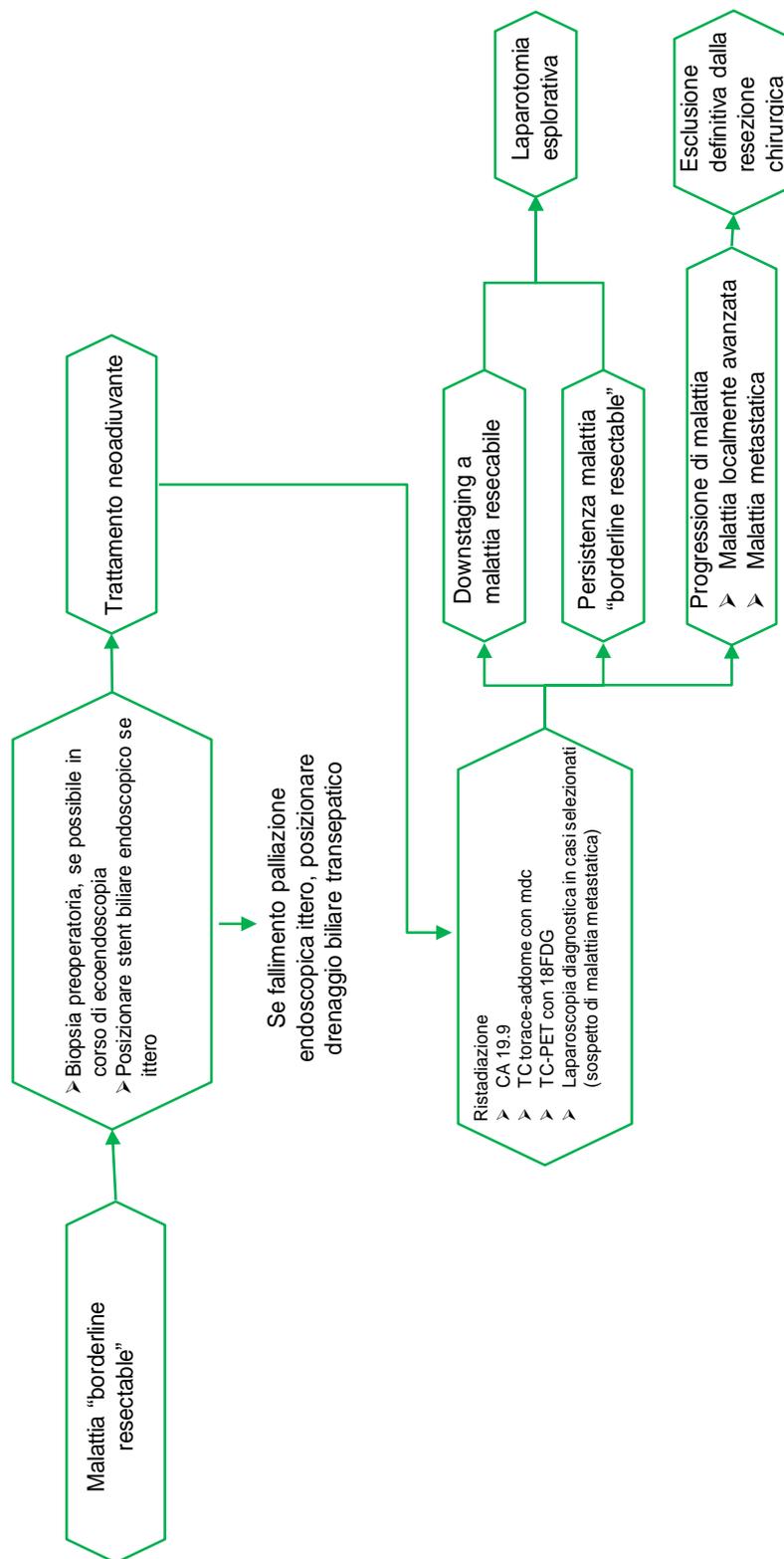
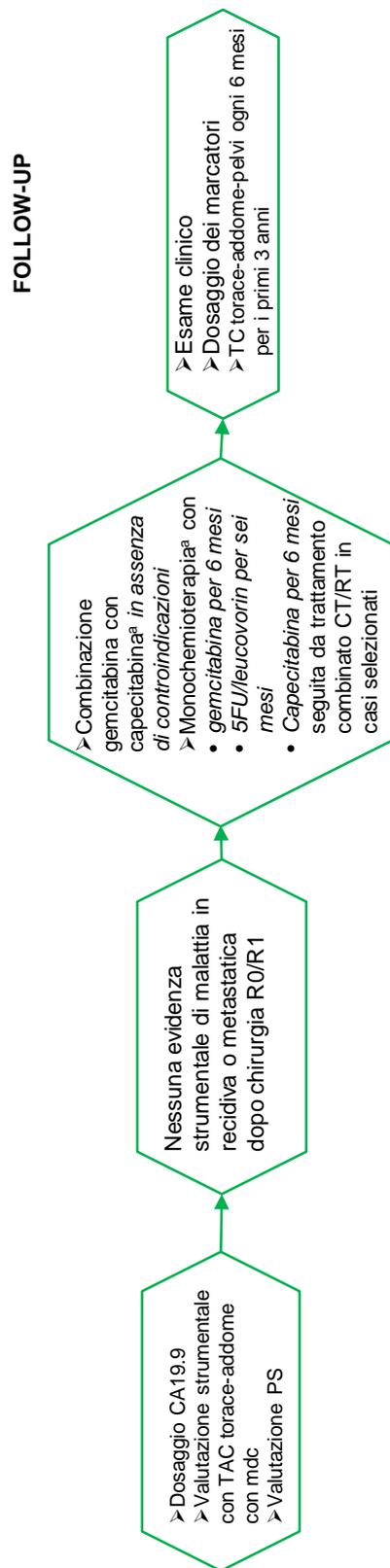
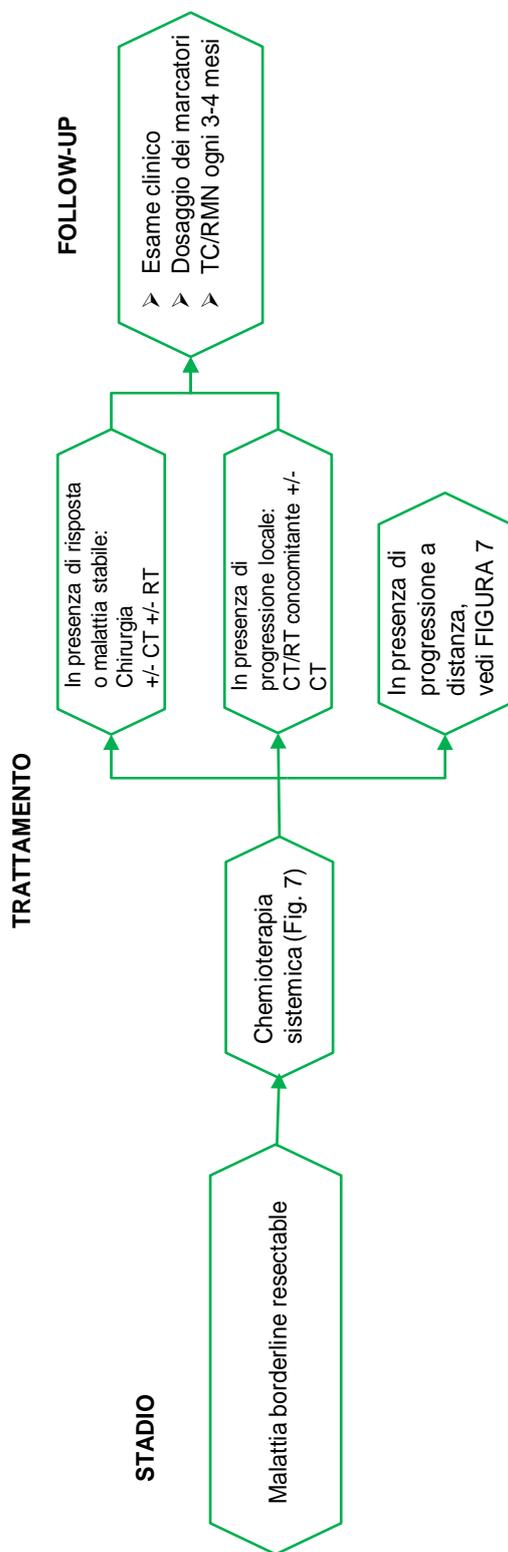


Figura 4: Terapia Adiuvante



^{a)} I pazienti che hanno ricevuto chemioterapia o chemioradioterapia in neoadiuvante sono candidati a ricevere un trattamento adiuvante dopo chirurgia.

Figura 5: Terapia della Malattia Borderline Resectable



^aLa durata della terapia può essere decisa su base individuale tenendo conto della volontà del paziente, del suo PS, della finalità del trattamento, della tossicità e della risposta osservata fino a nessuna risposta o per un massimo di 6 mesi

Figura 6: Terapia della Malattia Localmente Avanzata

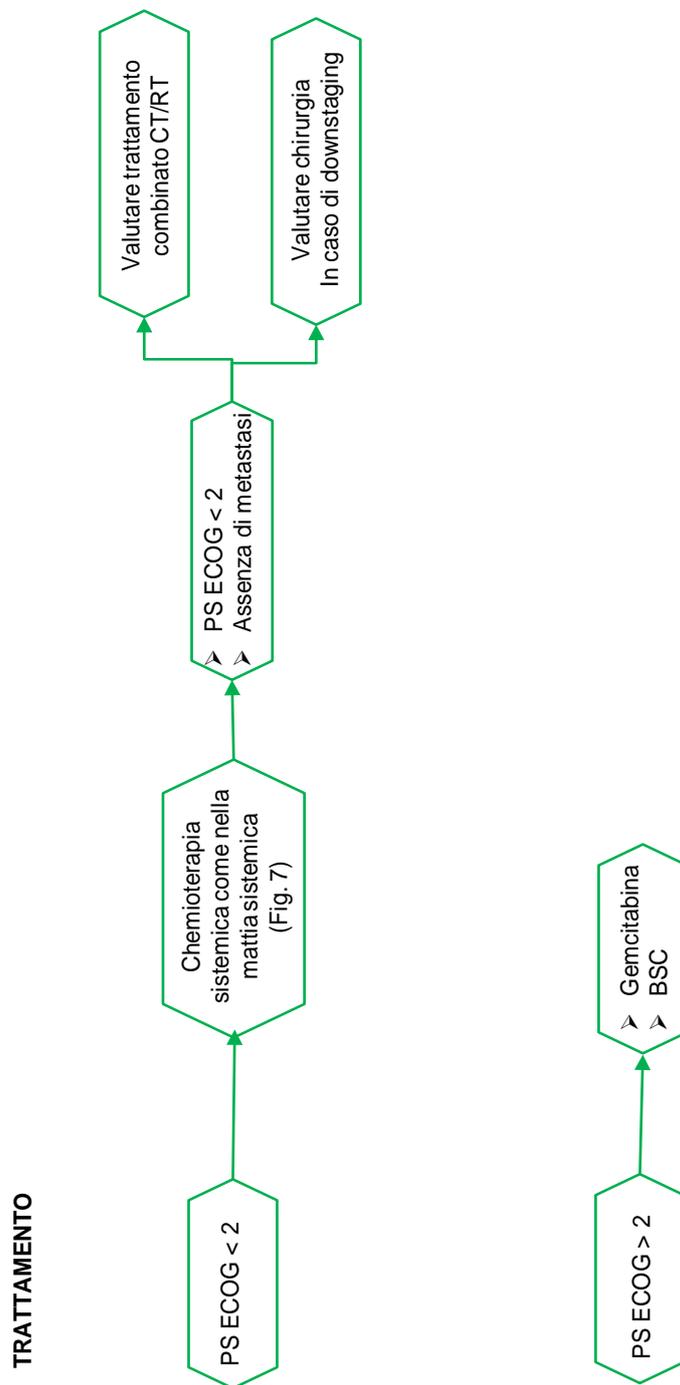
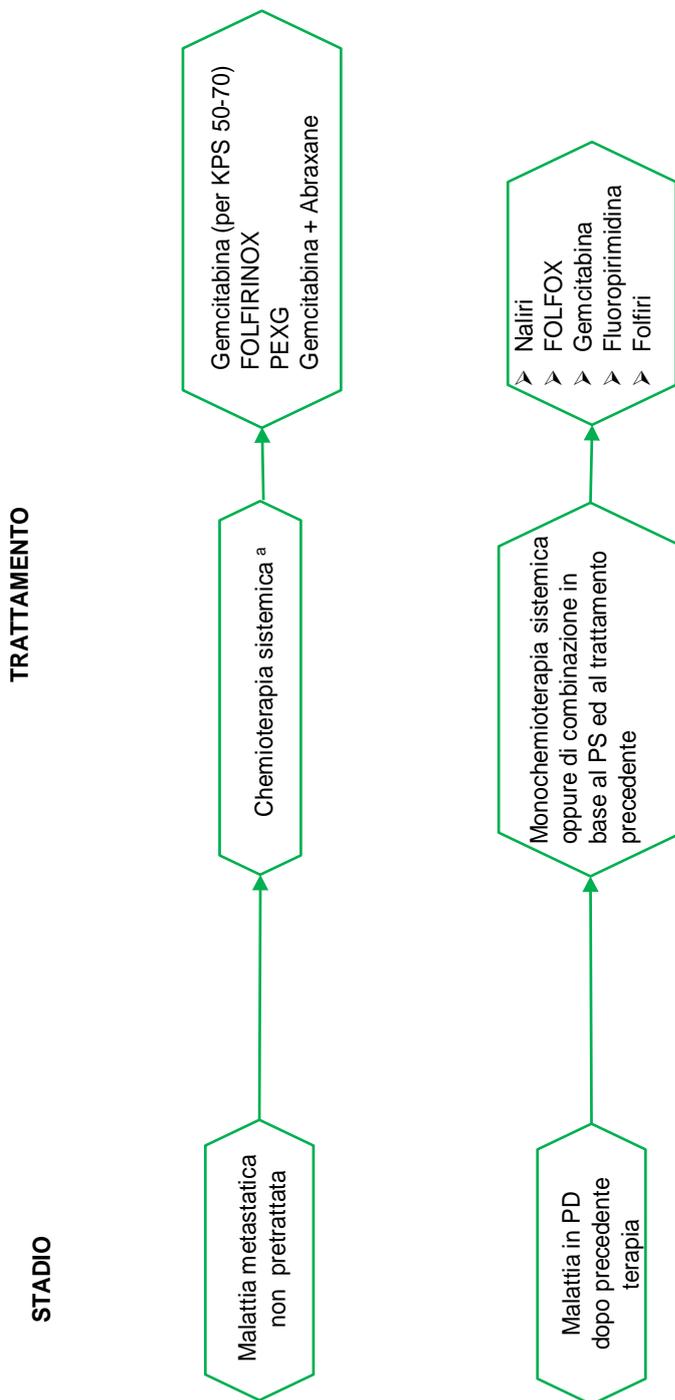
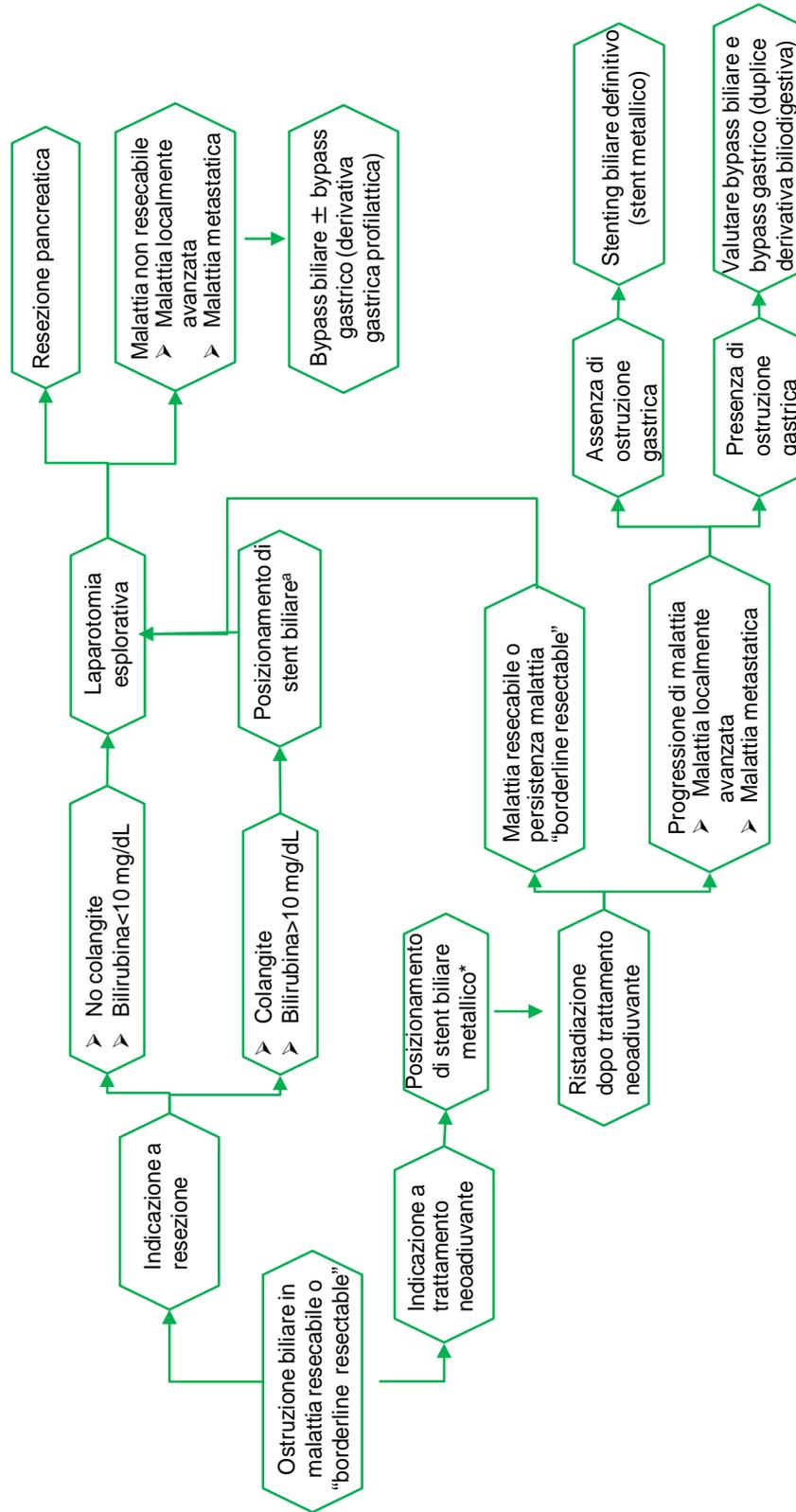


Figura 7: Terapia Malattia Metastatica



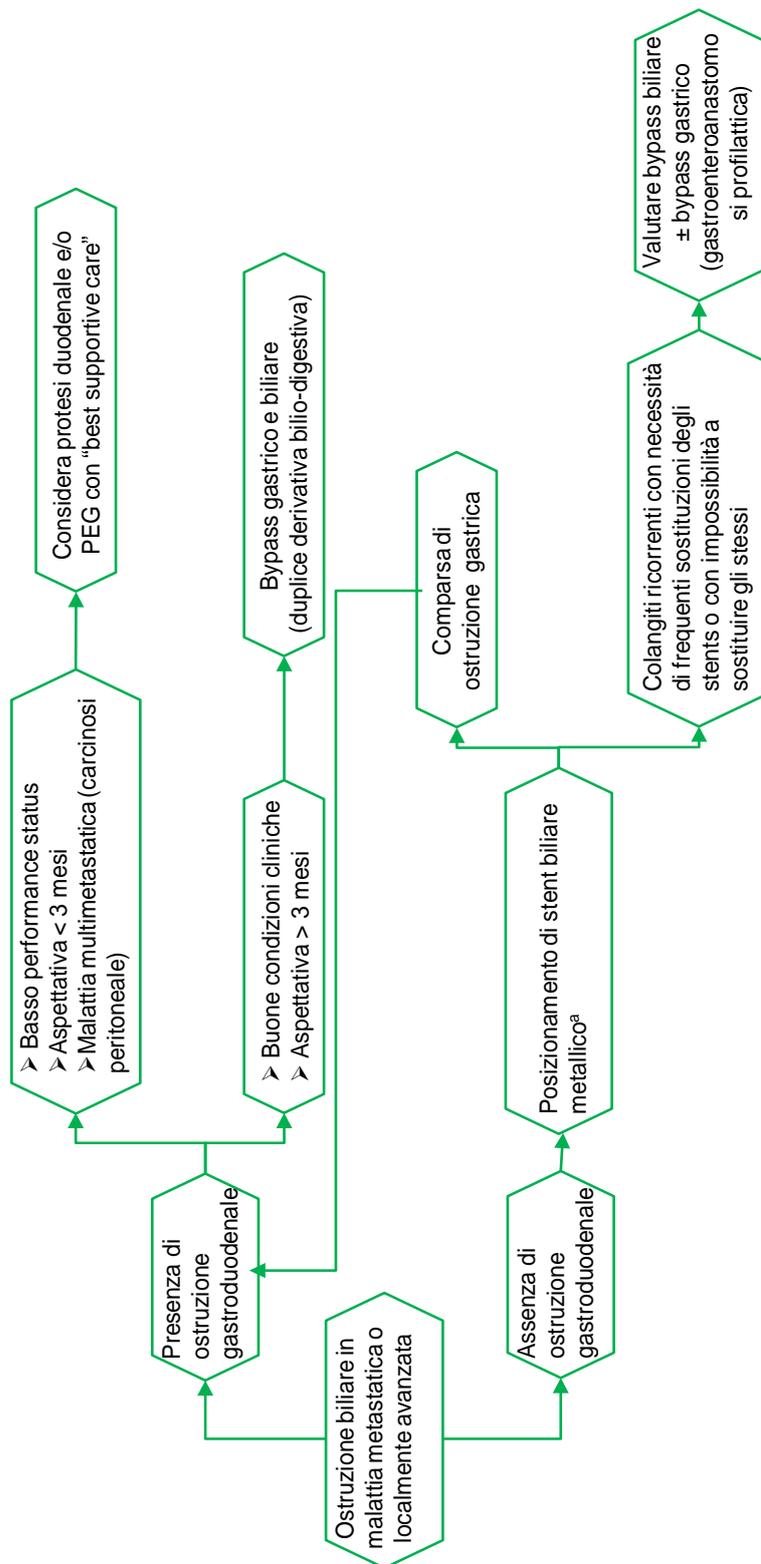
^aLa durata della terapia può essere decisa su base individuale tenendo conto della volontà del paziente, del suo PS, della finalità del trattamento, della tossicità e della risposta osservata fino a nessuna risposta o per un massimo di 6 mesi

Figura 8a: Ostruzione Biliare nella Malattia Resecabile o Borderline Resectable



^a Il posizionamento dello stent biliare viene eseguito per via endoscopica. In caso di fallimento o se vi sono controindicazioni all'endoscopia viene considerato il drenaggio biliare transepatico percutaneo

Figura 8b: Ostruzione Biliare nella Malattia Avanzata



^aIl posizionamento dello stent biliare viene eseguito per via endoscopica. In caso di fallimento o se vi sono controindicazioni all'endoscopia viene considerato il drenaggio biliare transepatico percutaneo

2. Epidemiologia, fattori di rischio e predisposizione genetica

Nel 2017 sono attesi in Italia circa 13700 nuovi casi di carcinoma del pancreas, circa il 3% di tutti i nuovi casi di tumore, secondo le ultime stime AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumori) (1). L'andamento temporale dell'incidenza di questa neoplasia è in crescita significativa tra gli uomini. Netto anche per questa malattia il gradiente Nord-Sud: rispetto all'Italia Settentrionale il Centro mostra livelli di incidenza pari a -20% nei maschi e a -18% nelle femmine, il Sud pari a -25% e -28% rispettivamente. Per quanto concerne la mortalità, il carcinoma pancreatico rappresenta la quarta causa di morte nel sesso femminile (7%) e la sesta nel sesso maschile (5%). Nelle età centrali della vita occupa il quarto posto tra i maschi (7%) e tra le femmine (7%). Il carcinoma del pancreas resta una delle neoplasie a prognosi più infausta con una sopravvivenza a 5 anni del 8.1%. La sopravvivenza a 10 anni è pari al 3%.

Il fumo di sigaretta rappresenta il fattore di rischio più chiaramente associato all'insorgenza del cancro del pancreas. I fumatori presentano un rischio di incidenza da doppio a triplo rispetto ai non fumatori; ben documentata, inoltre, è la diminuzione del rischio in rapporto alla cessazione del fumo (2). La proporzione di carcinoma pancreatico attribuibile al fumo è dell'ordine del 20-30% nei maschi e del 10% nelle femmine. Tra gli altri fattori di rischio chiamati in causa troviamo fattori dietetici ed abitudini di vita. In particolare, l'obesità, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi e la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca sono correlati a un più alto rischio di sviluppare un carcinoma del pancreas. (3,4) Presente, anche se meno marcata, l'associazione con il consumo di alcool. Tra le patologie d'organo che possono predisporre allo sviluppo del carcinoma pancreatico troviamo la pancreatite cronica che si associa ad un rischio fino a 10 volte più elevato rispetto alla popolazione generale così come il diabete mellito (1.5-2 volte) e la pregressa gastrectomia (3-5 volte) (5).

Per quanto riguarda i fattori predisponenti genetici, fino al 10% dei pazienti con tumori pancreatici evidenziano una storia familiare. In alcuni casi è possibile spiegare questa familiarità nel contesto di sindromi note quali la sindrome di Peutz-Jeghers (rischio aumentato di oltre 100 volte), (6) la "sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma" (20-30 volte), (7) la mutazione germline del gene BRCA-2 (3-10 volte), (8) la pancreatite ereditaria (10 volte) (9) e la sindrome di Lynch.

Bibliografia

1. AIRTUM Working Group: I numeri del Cancro in Italia 2016. Pancreas esocrino, 109-111. 2016
2. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs in the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Vol. 83: Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon, France, 2004
3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (eds). Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Second Expert Report. AICR, Washington DC, 2007
4. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, et al: Anthropometric measures, body mass index and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). Arch Intern Med 2010; 170: 791-802
5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). WHO classification of tumours of the digestive system (4th edition). WHO-IARC, Lyon, 2010
6. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. Gastroenterology 2000; 119: 1447-53
7. Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. Pancreas 1991; 6: 127-31
8. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risk for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. J Clin Oncol 2004; 22: 735-42
9. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Dimagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 442-6

3. Diagnosi

Q1: Nei pazienti con sospetto clinico e radiologico di adenocarcinoma duttale la diagnosi (istologica o citologica) preoperatoria è sempre indicata o deve essere considerata in assenza di chiari segni radiologici di malignità e nei pazienti inoperabili?

Parole chiave di ricerca: pancreatic cancer, preoperative diagnosis, false positive and false negative

Il gruppo di studio internazionale per la chirurgia pancreaticca nel 2014 (1) ha evidenziato che in casi con imaging radiologico fortemente sospetto per malignità operati senza diagnosi istologica preoperatoria, il riscontro di neoplasia benigna su pezzo operatorio dopo resezione chirurgica si attesta tra il 5 e il 13%, mentre una diagnosi istologica di cancro è stata riportata nel 5-9% dei pazienti operati per pancreatite cronica. La diagnosi citologica o istologica può essere ottenuta con varie metodiche tra loro equivalenti, ma se preoperatoria è da preferire l'approccio ecoendoscopico (2). Tuttavia, bisogna considerare che sebbene la specificità della diagnosi citologica, con le varie metodiche, sia molto elevata, la sensibilità è spesso bassa e per una quota di pazienti una diagnosi di cancro non può essere esclusa se non con un intervento chirurgico.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata*	Nei pazienti con sospetto clinico e radiologico di adenocarcinoma duttale la diagnosi (istologica o citologica) preoperatoria dovrebbe essere presa in considerazione in assenza di chiari segni di malignità e nei pazienti non candidabili a chirurgia.	Positiva forte

***Qualità delle evidenze estrapolate da un "Consensus Statement" ¹ che sostiene la raccomandazione con studi di qualità moderata-bassa per la natura prevalentemente retrospettiva in assenza di gruppi di controllo. Tuttavia il panel di esperti si esprime applicando la metodologia GRADE con una raccomandazione positiva forte.**

Q2: Nei pazienti con sospetto di adenocarcinoma pancreatico o affetti da massa pancreaticca sospetta per adenocarcinoma, la TC è indicata rispetto alla RMN addome per la diagnosi differenziale e la stadiazione?

La Tomografia Computerizzata (TC) diagnostica l'adenocarcinoma duttale con sensibilità e specificità dal 70% fino al 100% (3-9) quindi è sempre indicata nel sospetto di tumore pancreatico. Tuttavia il 27% degli adenocarcinomi pancreatici con dimensione inferiore a 2 centimetri sono isodensi in TC quindi non direttamente identificabili (10). I segni secondari sono presenti in una percentuale statisticamente differente in relazione alle dimensioni rispettivamente se con dimensioni tumorali inferiori o superiori ai 2 centimetri. La identificabilità degli adenocarcinomi pancreatici è risultata superiore per la Risonanza Magnetica (RM) rispetto alla TC (11). Nei tumori di piccole dimensioni le sequenze per lo studio della diffusione in RM possono giocare un ruolo nella identificazione lesionale e dovrebbero essere sempre incluse nel protocollo di studio (11). Choi TW et al riportano come la sensibilità della RM nella identificazione diretta dell'adenocarcinoma di piccole dimensioni sia statisticamente superiore a quella della TC (12). Va inoltre riportato che in presenza di lesione solida identificata ecograficamente non vi sia differenza statisticamente significativa nella caratterizzazione dell'adenocarcinoma duttale del pancreas tra CEUS e TC (13). Quanto riportato orienterebbe la gestione della lesione focale solida del pancreas in base alle dimensioni se identificata ecograficamente. Cioè a dire in presenza di masse pancreatiche di piccole dimensioni, la esecuzione immediata della CEUS in caso di lesione identificata ecograficamente per una

pronta caratterizzazione, e quindi la prosecuzione delle indagini con esame RM è da preferire alla TC. In presenza di masse pancreatiche di grosse dimensioni la TC rimane l'esame di riferimento.

Uno studio di Granata et al ha comparato RMN, TC e tecnica ecografica con e senza contrasto su 35 pazienti affetti da metastasi epatiche: tutte le lesioni erano evidenziate alla RMN, pertanto in questo studio la RMN ha ottenuto la migliore performance diagnostica. I limiti di questa esperienza risiedono nella sua natura retrospettiva, nel numero limitato di pazienti e nella non omogeneità della popolazione in studio, che comprendeva pazienti affetti da vari tumori del tratto gastroenterico, e non solo carcinomi pancreatici (14). Una revisione sistematica condotta nel 2013 ha comparato la CEUS verso la RMN con mdc in pazienti affetti da lesioni focali epatiche non caratterizzate dall'imaging ecografico su dati derivanti da 22 studi. Non sono state identificate differenze nella performance delle due tecniche nella identificazione di metastasi epatiche (15). Nella fase di stadiazione sia della malattia resecabile che avanzata è raccomandabile estendere la TC anche al torace, per la possibile presenza di micronoduli polmonari non rilevabili alla radiografia standard, in alcuni casi (5%) anche in assenza di metastasi addominali (16).

La Risonanza Magnetica è riportata essere superiore alla TC per la identificazione delle metastasi epatiche (17). Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico potenzialmente resecabile la Risonanza Magnetica con sequenze dedicate allo studio della diffusione (DWI) migliora significativamente la performance diagnostica nella caratterizzazione delle lesioni focali epatiche specie se di piccole dimensioni (≤ 1 cm) identificate alla TC come indeterminate o sospette, migliorando la stadiazione epatica (17).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti affetti da massa pancreaticata sospetta per adenocarcinoma l'esecuzione di una TC multislice torace ed addome può essere considerato come opzione di prima intenzione per la diagnosi differenziale e la stadiazione. Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico potenzialmente resecabile la Risonanza Magnetica migliora la stadiazione epatica.	Positiva forte

Q3: Nei pazienti affetti da massa pancreaticata sospetta per adenocarcinoma locoregionalmente avanzata la TC multislice è raccomandabile rispetto alla RMN per una corretta definizione di non resecabilità locoregionale?

La TC presenta un valore predittivo positivo di non resecabilità che varia tra l' 89% e il 100% mentre il valore predittivo positivo di resecabilità è più basso (45%-79%) (18, 19).

In unametaanalisi su studi che comparavano 5 metodiche di imaging (TC, RMN, Angiografia, PET, EUS) utilizzate nelle masse pancreatiche sospette, è stata valutata l'accuratezza della diagnosi e la definizione di resecabilità, includendo parametri come il T, l'N, la diagnosi di metastasi e l'invasione vascolare. L'analisi, con conferme in letteratura, suggerisce con evidenza moderata che la TC e la RM hanno simile sensibilità e specificità per definire l'invasione vascolare (11, 20).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
A	Nei pazienti affetti da massa pancreaticata sospetta l'esecuzione di una TC addome può essere considerata come opzione di prima scelta per la definizione di non resecabilità.	Positiva forte

Q4: Nei pazienti affetti da eteroplasia pancreatica non metastatica con infiltrazione vascolare alla TC, la EUS è utile per la conferma della invasione vascolare ai fini della resecabilità?

Yang et al hanno valutato un totale di 1554 pazienti da 30 studi, di cui solo 9 comparavano EUS con la TC direttamente. La pooled analysis ha evidenziato una sensibilità di EUS e TC di 72 % (95 % CI 67-77 %) e 63 % (95 % CI 58-67 %) rispettivamente, con una specificità del 89 % (95 % CI 86-92 %) vs 92 % (95 % CI 90-94 %). Nell'analisi che includeva solo gli studi di confronto diretto la TC aveva più bassa sensibilità 48 % (95 % CI 0.40-0.56), vs 69 % (95 % CI 0.61-0.77) per EUS. La EUS dimostra una migliore definizione dell'invasione vascolare (20).

Li et al hanno eseguito una metanalisi (726 pazienti) per definire la accuratezza diagnostica di EUS nella stadiazione linfonodale e vascolare di pazienti affetti da tumore pancreatico in sede. I risultati ottenuti in fase preoperatoria venivano comparati con il risultato ottenuto alla stadiazione intraoperatoria o sull'analisi istopatologica definitiva dell'intervento resettivo. La sensibilità e la specificità di EUS sono state 0.72 e 0.90 per definire stadi T1-T2 e 0.90 e 0.72 per la definizione di stadi T3 e T4. Globalmente, la sensibilità e la specificità sono state 0.62 e 0.74 per la stadiazione linfonodale (N+ vs N-) e 0.87 e 0.92 per la invasione vascolare. Gli autori concludono che EUS abbia una accuratezza diagnostica importante per quanto riguarda la descrizione di una eventuale invasione vascolare, e quindi per la definizione di resecabilità (21).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti affetti da eteroplasia pancreatica non metastatica e con dubbia resecabilità alla TC la EUS può essere eseguita per una valutazione più accurata dell'eventuale coinvolgimento vascolare.	Positiva debole

Bibliografia

1. Asbun HJ, Conlon K, Fernandez-Cruz L, et al: International Study Group of Pancreatic Surgery. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery* 155: 887-92, 2014
2. Dietrich CF, Lorentzen T, Appelbaum L, Buscarini E, Cantisani V, Correas JM, Cui XW, D'Onofrio M, Gilja OH, Hocke M, Ignee A, Jenssen C, Kabaalioglu A, Leen E, Nicolau C, Nolsøe CP, Radzina M, Serra C, Sidhu PS, Sparchez Z, Piscaglia F. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part III – Abdominal Treatment Procedures. *Ultraschall Med.* 2016 Feb;37(1):27-45.
3. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H et al (2004) Detection of small pancreatic tumors with multiphase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 182:619–623;
4. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M et al (2004) Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 141:753–763;
5. Fusari M, Maurea S, Imbriaco M et al (2010) Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. *Radiol Med* 115:453-466;
6. Legmann P, Vignaux O, Dousset B et al (1998) Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 170:1315–1322;
7. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL et al (2004) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 99:844-850;
8. Baum U, Lell M, Nomayr A et al (1999) Multiplanar spiral CT in the diagnosis of pancreatic tumors. *Radiologie* 39(11):958–964;
9. Schima W, Ba-Ssalamah A, Kolblinger C et al (2007) Pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol* 17(3):638-49
10. Yoon SH, Lee JM, Cho JY, Lee KB, Kim JE, Moon SK, Kim SJ, Baek JH, Kim SH, Kim SH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Small (≤ 20 mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphase multidetector CT. *Radiology.* 2011 May;259(2):442-52.
11. Park HS, Lee JM, Choi HK, Hong SH, Han JK, Choi BI. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. *J Magn Reson Imaging.* 2009 Sep;30(3):586-95
12. Choi TW, Lee JM, Kim JH, Yu MH, Han JK, Choi BI. Comparison of Multidetector CT and Gadobutrol-Enhanced MR Imaging for Evaluation of Small, Solid Pancreatic Lesions. *Korean J Radiol.* 2016 Jul-Aug;17(4):509-21.

13. D'Onofrio M, Crosara S, Signorini M, De Robertis R, Canestrini S, Principe F, Pozzi Mucelli R. Comparison between CT and CEUS in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Ultraschall Med.* 2013 Aug;34(4):377-81.
14. Granata V, Fusco R, Catalano O, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance, computed tomography and contrast enhanced ultrasound in radiological multimodality assessment of peribiliary liver metastases. *PLoS One.* 2017 Jun 20;12(6):e0179951.
15. Westwood M1, Joore M, Grutters J, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2013 Apr;17(16):1-243. doi: 10.3310/hta17160.
16. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al: ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Suppl* 7: 33-40, 2012
17. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Lee DH, Ahn SJ, Woo H, Lee MS, Jang JY, Han JK. Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT. *Eur Radiol.* 2018 Jan 19.
18. Wong JC, Lu DS: Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6: 1301-8, 2008
19. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, Macari M, Megibow AJ, Miller FH, Morteale KJ, Merchant NB, Minter RM, Tamm EP, Sahani DV, Simeone DM. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the American pancreatic association. *Gastroenterology.* 2014 Jan;146(1):291-304. Treadwell JR1, Zafar HM, Mitchell MD, et al. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Pancreas.* 2016 Jul;45(6):789-95.
20. Yang R, Lu M, Qian X, et al. Diagnostic accuracy of EUS and CT of vascular invasion in pancreatic cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014 Dec;140(12):2077-86.
21. Li JH, He R, Li YM et al. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Dig Surg.* 2014;31(4-5):297-305.

4. Classificazione e stadiazione

Parole chiave: pancreatic cancer, histopatology report, standardization, sampling bias, staging, prognostic factors

Q5: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica è raccomandato l'utilizzo di un protocollo standardizzato per il campionamento e il report diagnostico?

In uno studio osservazionale di popolazione pubblicato nel 2009 da Westgaard A. et al, sono stati per la prima volta comparati gli effetti sulla stima della sopravvivenza per ogni singolo parametro riportato in un report istopatologico standardizzato vs. un report istopatologico non-standardizzato, su un campione di 506 duodenocefalopancreasectomie per adenocarcinoma del pancreas, della via biliare distale, dell'ampolla di Vater e del duodeno. Sono stati comparati i dati ottenuti dai report istopatologici di un singolo centro (n=113) in cui veniva applicato un protocollo interno per il report diagnostico verso quelli ottenuti da 24 differenti centri (n=393), in quanto nel periodo dello studio non esistevano in Norvegia linee guida e protocolli nazionali. Lo studio ha confermato che un report non-standardizzato determina una sottostima dello stato linfonodale e del coinvolgimento dei margini di resezione, riconosciuti in letteratura come fattori prognostici indipendenti per il carcinoma del pancreas. Inoltre, si è dimostrato che un report non-standardizzato implica una incompleta/insufficiente valutazione di tutti i fattori istopatologici (i.e. dimensioni del tumore, presenza di invasione vascolo-linfatica e/o perineurale, coinvolgimento degli organi e strutture vicine, indicazione del pTNM) ad eccezione del grado di differenziazione della neoplasia. Una possibile limitazione del presente studio è data dal fatto che l'analisi ha preso in considerazione solo i parametri istopatologici e non le tecniche e modalità di campionamento dei pezzi operatori che comunque influenzano il report diagnostico finale (3).

Un altro studio osservazionale retrospettivo di coorte, pubblicato da Katz MHG. *et al* nel 2011 ha esaminato i dati di arruolamento di 80 pazienti trattati nell'ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group) Z5031 trial, sottoposti a resezione pancreatica. Gli obiettivi dello studio erano: 1. identificare e valutare possibili fonti di variabilità nelle tecniche chirurgiche e nel metodo istopatologico tra i pazienti con carcinoma del pancreas resecabile prima dell'arruolamento in trial multicentrici per la valutazione dell'efficacia della chemioterapia adiuvante post-operatoria, ed 2. esaminare la completezza della documentazione relativa ai report chirurgici e istopatologici dei pazienti. Il report istopatologico soddisfaceva i criteri riportati dal CAP (College of American Pathologists) sia per il campionamento che per la diagnosi solo nel 34% dei casi. Lo studio in esame ha messo in evidenza la mancanza di riproducibilità e di standardizzazione sia nell'approccio chirurgico che nell'analisi istopatologica in assenza di un protocollo standardizzato di campionamento e report (4).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica dovrebbe essere preso in considerazione l'utilizzo di un protocollo standardizzato per il campionamento e il report diagnostico (3-4).	Positiva Forte

Q6: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica un numero di linfonodi <12 può essere considerato adeguato ai fini stadiativi?

La presenza di metastasi linfonodali è associata con una prognosi sfavorevole, pertanto è importante identificare e analizzare quanti più linfonodi locoregionali possibili.

Lo studio retrospettivo di Schwarz RE. *et al*, pubblicato nel 2006, ha analizzato una coorte di 20631 pazienti, i cui dati erano disponibili all'interno del SEER-database, con diagnosi di carcinoma esocrino del pancreas, classificati sec. TNM 6° ed., sottoposti a resezione chirurgica, non metastatici e senza infiltrazione dell'arteria mesenterica superiore (non T4) con almeno 1 linfonodo esaminato. Sono stati inclusi nell'analisi pazienti sottoposti a chemio o radioterapia neoadiuvante o con dati chirurgici incompleti, purchè questi ultimi fossero estrapolabili dai dati disponibili (tipicamente dal report istopatologico). È stata analizzata la relazione esistente tra numero di linfonodi esaminati e outcome nell'intera coorte, nei gruppi N0 ed N1 e in 4 sottogruppi specifici (T1/2N0, T3N0, T1/2N1 e T3N1). L'endpoint primario è stato fissato nella sopravvivenza generale. Al fine di identificare il numero ottimale di linfonodi, è stata comparata la sopravvivenza per tutti gli stadi al crescere del numero di linfonodi (range 3-26). Una migliore sopravvivenza è stata riportata all'analisi multivariata sempre in favore dei gruppi con numero di linfonodi maggiore. Il numero di linfonodi negativo (95% CI, 0.97-0.99; $p < 0.0001$) e il numero totale di linfonodi asportati hanno dimostrato lo stesso livello di significatività. Inoltre la sopravvivenza migliore è sempre stata rilevata nei gruppi con numero maggiore di linfonodi esaminati. La differenza di sopravvivenza maggiore è stata osservata per l'intera coorte per un valore di cut-off di 11 linfonodi, sebbene la sopravvivenza migliore è stata raggiunta nel gruppo con un numero di linfonodi superiore a 16 (rispettivamente 11-15 linfonodi per gli N0 e 14-19 per gli N1). Gli autori concludono che almeno 15 linfonodi totali, o circa 10 linfonodi negativi, dovrebbero essere presenti in un pezzo operatorio per definire una chirurgia ad intento curativo (5).

Lo studio pubblicato successivamente da Tomlinson JS. *et al*, nel 2007 ha analizzato una coorte di 3505 pazienti, provenienti dal SEER-database, sottoposti a pancreatectomia per adenocarcinoma del pancreas, di cui 1150 pazienti classificati come N0 e 584 come N1a (un singolo linfonodo positivo). L'obiettivo dello studio era quello di determinare il numero ottimale di linfonodi necessari per stadiare accuratamente i pazienti N0; l'end-point primario era la sopravvivenza generale. Gli autori hanno rilevato che un numero di 15 linfonodi è risultato un importante fattore prognostico indipendente sia all'analisi univariata (log-rank $\chi^2(2) = 14.49$) che multivariata (hazard ratio, 0.63; 95% CI, 0.49-0.80; $P < .0001$) e che pertanto rappresenta il cut-off ottimale per definire la categoria degli N0 dal momento che per incrementi del numero di linfonodi si sono rilevati soltanto incrementi marginali e non significativi della sopravvivenza. Limiti dello studio sono la sua retrospettività con un range temporale di raccolta dei dati molto ampio (1988-2002) in cui si sono succedute metodiche chirurgiche e di analisi istopatologica differenti; inoltre la mediana del numero di linfonodi riportato nel database è 7 (range 1-54) solo nel 19% dei casi gli autori hanno riportato pazienti con ≥ 15 linfonodi (6).

Dai risultati degli studi sopra-descritti emerge che sebbene il numero di 15 linfonodi sia il cut-off ottimale per definire una chirurgia ad intento curativo e garantire un'accurata stadiazione linfonodale, tale numero risulta raggiungibile in una piccola percentuale di casi (6). Pertanto, il cut-off di 12 linfonodi riportato da Schwarz RE. *et al* (5), rappresenta un valore soglia che definisce una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa, più facilmente raggiungibile nell'analisi istopatologica.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica un numero di linfonodi <12 non deve essere considerato adeguato ai fini stadiativi (5-7).	Negativa Forte

Q7: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica un margine di resezione chirurgico dovrebbe essere considerato positivo all'esame microscopico quando il tumore giunge a 1 mm dallo stesso oppure solo quando risulta presente in corrispondenza del margine?

Uno studio retrospettivo pubblicato nel 2009 da Campbel F. *et al* ha analizzato 167 pazienti sottoposti a duodenocefalopancreasectomia dal 1997 al 2007 e campionati secondo il protocollo stabilito dal Royal College of Pathologist (RCPATH) 2002. Di questi il 79% (127 pazienti) è stato classificato come R1. All'interno del gruppo degli R1, comparando la sopravvivenza dei pazienti con coinvolgimento "equivoco" del margine (i.e. tumore presente a una distanza $< 0 = 1$ mm) (n=57; sopravvivenza media 15.4 mesi, 95% CI 11.3, 18.2) con quella dei pazienti con coinvolgimento "non equivoco" (i.e. tumore in corrispondenza del margine, ovvero distanza =0mm) (n= 70; sopravvivenza media 12.6 mesi, 95% CI 9.2, 14.3) non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa e tutti i pazienti definiti R1 hanno dimostrato invece una sopravvivenza peggiore rispetto agli R0 all'analisi univariata (n= 40, sopravvivenza media 25.4 mesi, 95% CI 10.5, 40.8), ma non alla multivariata. Pertanto, la presenza di tumore ad una distanza $< 0 = 1$ mm è da considerarsi equiparabile a un coinvolgimento diretto del margine stesso(8).

L'importanza del valore prognostico della definizione R1 come margine di resezione con clearance $< 0 = 1$ mm è stata ulteriormente confermata da uno studio prospettico di coorte, pubblicato da Hartwig nel 2011, su 1071 pazienti sottoposti a resezione pancreatica per adenocarcinoma, dove l'assenza di coinvolgimento dei margini (distanza > 1 mm) risulta essere un fattore prognostico favorevole indipendente all'analisi multivariata (9).

Due recenti studi hanno ulteriormente evidenziato come al crescere della distanza del tumore dal margine, si ottengono valori significativamente crescenti di incremento di sopravvivenza.

Il primo è lo studio di coorte di Chang pubblicato nel 2009, che ha valutato la relazione tra coinvolgimento dei margini, la distanza della neoplasia dagli stessi e la sopravvivenza in una coorte di 365 pazienti sottoposti a pancreasectomia per adenocarcinoma tra il 1990 e il 2007 (295 duodenocefalopancreasectomie e 70 pancreasectomie distali). Tutti i casi inclusi sono stati sottoposti a revisione istopatologica da parte di due patologi esperti in cieco rispetto alla diagnosi per confermare la stessa e valutare tutti i parametri istopatologici richiesti dallo studio. Questo studio che ha raccolto dati clinici e radiologici retrospettivamente, è divenuto prospettico negli ultimi anni dello relativamente al follow-up dei pazienti inclusi. La presenza di R1 in almeno un margine è risultata un fattore prognostico sfavorevole. Inoltre sono stati stratificati i valori della clearance dei margini di resezione per incrementi di 0.5 mm. Sebbene una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa era presente tra R0 ed R1 per tutti i range considerati, la maggiore è stata osservata con cut-off di 1.5 mm. Un potenziale bias del presente studio consiste nella natura parzialmente retrospettiva e nel fatto che i casi siano stati raccolti in un range temporale molto ampio, per cui sebbene sia stata effettuata una revisione istopatologica centralizzata con applicazione di un report standardizzato, non è assicurato un campionamento altrettanto standardizzato per i casi più vecchi (10).

Similmente Jamieson et al, ha pubblicato nel 2013 i risultati di uno studio retrospettivo di coorte condotto su 217 duodenocefalopancreasectomie consecutive per adenocarcinoma, effettuate in un singolo centro tra il 1996 e il 2011, valutando il significato prognostico della distanza della neoplasia dai margini di resezione. La distanza è stata stratificata per incrementi di 0.5 mm (range 0-2 mm). I pazienti sono stati suddivisi in 4 gruppi a seconda del valore della clearance e la sopravvivenza analizzata mediante analisi multivariata. Nel gruppo di pazienti (n=38) con una clearance >1.5 mm si è registrata una sopravvivenza mediana maggiore per R0 (63.1 mesi; 95 % intervallo di confidenza, 32.5-93.8 vs. 16.9 mesi; 95 % intervallo di confidenza, 14.5-19.4; $P < 0.0001$, log-rank test). Questo valore di cut-off è risultato la distanza ottimale per predire l'outcome a lungo termine; inoltre per incrementi della distanza della neoplasia dal margine aumenta la potenza di R1 come fattore prognostico indipendente(11). Anche in questo caso, così come per il lavoro di Chang et al, un possibile bias è dato dalla trasferibilità dei risultati legato a possibili differenze di campionamento/refertazione dei casi più vecchi.

Un altro studio prospettico pubblicato da Gebauer nel 2015 ha evidenziato come, aumentando la clearance per considerare un campione R0 a più di 2 mm, la sopravvivenza generale aumentava consensualmente. Tale studio ha paragonato i dati di un singolo centro, raccolti prospetticamente dal 2007, di 125 pazienti i cui pezzi operatori sono stati campionati secondo il protocollo standardizzato proposto da CS Verbeke con quelli ottenuti da 116 pazienti (operati dal 2002 al 2006) in cui non è stato applicato tale protocollo per il campionamento. Gli autori hanno dimostrato che una differenza di sopravvivenza significativa si otteneva solo per valori di clearance dei margini > 2mm (22.2 mesi vs. 15.1 mesi) ($P = 0.046$). L'analisi multivariata ha confermato che solo una distanza dai margini >2mm ha un valore prognostico indipendente (12).

Sembra chiaro che sebbene aumentando la clearance dei margini la sopravvivenza tende a migliorare, (anche in virtù probabilmente di dimensioni tumorali inferiori), l'ottenimento di R0 si riduce notevolmente. L'evidenza mutuata dallo studio prospettico pubblicato da Hartwig sulla casistica più ampia, suggerisce che la definizione di R0 come clearance >1mm sembra svolgere un ruolo prognostico indipendente all'analisi multivariata.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
C	Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica un margine di resezione dovrebbe essere considerato positivo (R1) all'esame microscopico quando il tumore giunge fino a 1 mm dallo stesso margine (8-12).	Positiva forte

4.1 Stadiazione

4.1.1 Il Sistema TNM

TNM 7 ^a edizione	TNM 8 ^a edizione
Tumore primitivo	
Tx il tumore primitivo non può essere definito	Tx il tumore primitivo non può essere definito
T0 il tumore primitivo non è evidenziabile	T0 il tumore primitivo non è evidenziabile
Tis carcinoma in situ, incluso PanIN-3 (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia)	Tis carcinoma in situ, incluso PanIN-3 (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia)
T1 tumore limitato al pancreas, di 2 cm o meno nel diametro maggiore	T1 tumore limitato al pancreas, di 2 cm o meno nel diametro maggiore - T1a: < 0.5 cm - T1b: >0.5 e <1 cm - T1c: >1 e <=2 cm
T2 tumore limitato al pancreas, superiore a 2 cm nel diametro maggiore	T2 tumore limitato al pancreas, compreso tra 2 e 4 cm nel diametro maggiore
T3 tumore che si estende oltre il pancreas senza coinvolgimento dell'asse celiaco o dell'arteria mesenterica superiore	T3 tumore di oltre 4 cm nel diametro maggiore e/o che si estende oltre il pancreas senza coinvolgimento dell'asse celiaco o dell'arteria mesenterica superiore
T4 tumore che interessa l'asse celiaco o l'arteria mesenterica	T4 tumore che interessa l'asse celiaco o l'arteria mesenterica e/o l'arteria epatica comune
Linfonodi regionali	
Nx lo stato dei i linfonodi regionali non può essere definito	Nx lo stato dei i linfonodi regionali non può essere definito (devono essere valutati almeno 12-15 linfonodi)
N0 non metastasi ai linfonodi regionali	N0 non metastasi ai linfonodi regionali
N1 presenza di metastasi ai linfonodi regionali	N1 presenza di metastasi da 1 a 3 linfonodi regionali N2 presenza di metastasi in 4 o più linfonodi regionali
Metastasi a distanza	
Mx la presenza di metastasi a distanza non può essere definita	Mx la presenza di metastasi a distanza non può essere definita
M0 assenza di metastasi a distanza	M0 assenza di metastasi a distanza
M1 presenza di metastasi a distanza	M1 presenza di metastasi a distanza
Stadio	
0 Tis N0 M0	0 Tis N0 M0
IA T1 N0 M0	IA T1 N0 M0
IB T2 N0 M0	IB T2 N0 M0
IIA T3 N0 M0	IIA T3 N0 M0
IIB T1-3 N1 M0	IIB T1-3 N1 M0
III T4 ogni-N M0	III T1-3 N2 M0 T4 ogni-N M0
IV ogni-T ogni-N M1	IV ogni-T ogni-N M1

Per uniformità di linguaggio è necessario riferirsi ai sistemi classificativo e stadiativo riportato nel manuale stadiativo AJCC/TNM 2017, ottava edizione(7).

Bibliografia

1. Verbeke CS, Gladhaug IP: Dissection of Pancreatic Resection Specimens. *Surg Pathol Clin.*, Dec;9(4):523-538, 2016.
2. Capella C, Albarello L, Capelli P, et al: Carcinoma of the exocrine pancreas: the histology report. *Dig Liver Dis* 43: 282-92, 2011
3. Westgaard A, Larønningen S, Mellem C, et al: Are survival predictions reliable? Hospital volume versus standardisation of histopathologic reporting for accuracy of survival estimates after pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. Nov;45(16):2850-9, 2009.
4. Katz MHG, Merchant NB, Brower S, et al: Standardization of surgical and pathologic variables is needed in multicenter trials of adjuvant therapy for pancreatic cancer: results from the ACOSOG Z5031 trial. *Ann SurgOncol*. Feb; 18(2): 337-344, 2011.
5. Schwarz RE, Smith DD: Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *AnnSurgOncol*. Sep;13(9):1189-200, 2006.
6. Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, et al: Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. *Arch Surg*. Aug;142(8):767-723; discussion 773-4, 2007
7. TNM AJCC 8th ed, 2017 AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer; 2017. pp. 337-347, Amin, Edge, Greene et al eds, ISBN: 978-3-319-40617-6
8. Campbell F, Smith RA, Whelan P, et al: Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*. Sep;55(3):277-83, 2009
9. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al: Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg*. Aug;254(2):311-9, 2011
10. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, et al: Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer., *J ClinOncol*. Jun 10;27(17):2855-62, 2009.
11. Jamieson NB, Chan NI, Foulis AK, et al: The prognostic influence of resection margin clearance following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. Mar;17(3):511-21, 2013.
12. Gebauer F, Tachezy M, Vashist YK, et al: Resection margin clearance in pancreatic cancer after implementation of the Leeds Pathology Protocol (LEEPP): clinically relevant or just academic? *World J Surg*. Feb;39(2):493-9, 2015.

5. Incidentalomi pancreatici

Gli incidentalomi pancreatici possono essere solidi e cistici e sono di riscontro più frequente nell'età avanzata; la percentuale di maschi varia dal 14.3% all'80.7%; la loro incidenza varia tra il 6% ed il 23 % di tutte le resezioni pancreatiche eseguite per qualsiasi causa (1). Un dato clinico importante è che l'aumento delle diagnosi degli incidentalomi pancreatici è dovuta in gran parte al numero crescente degli studi radiologici eseguiti per altre ragioni.

La letteratura per la formulazione della risposta ai quesiti è stata ricercata su PubMed utilizzando MESH terms (Pancreatic Cyst, Asymptomatic Diseases, Solid lesions, Carcinoma, Pancreatic Ductal) con limiti temporali compresi tra Gennaio 2001 al Dicembre 2017.

Q8: In pazienti che eseguono esami radiologici per altre ragioni il riscontro occasionale di una lesione solida del pancreas deve essere definita istologicamente oppure è indicato il solo monitoraggio strumentale?

Una revisione sistematica sulle lesioni solide del pancreas ha preso in considerazione 5 studi che hanno arruolato 380 pazienti (range 7-118) con lesioni incidentali solide e cistiche. Tutti gli studi erano retrospettivi e per loro eterogeneità non è stato possibile effettuare una metanalisi (1). La sola conclusione che può essere tratta è che la maggior parte delle lesioni solide sono maligne e che per iniziare una chemoterapia o per valutare la possibilità di un intervento chirurgico è necessaria una caratterizzazione istologica anche per evitare di operare lesioni solide benigne come la pancreatite cronica focale o la pancreatite autoimmune.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
D	La definizione istologica di una lesione solida del pancreas riscontrata occasionalmente ad un esame radiologico dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione, rispetto al solo monitoraggio radiologico(2).	Positiva forte

Q9: I pazienti portatori di incidentaloma cistico compatibile con neoplasie cistiche mucinose intraduttali (IPMN) del dotto pancreatico principale, quelli di tipo misto (IPMN del dotto pancreatico principale associato a IPMN del dotto pancreatico secondario), IPMN dei dotti secondari con segni di alto rischio neoplastico e segni di allarme ed i cistoadenomi mucinosi, sono candidati sempre al trattamento chirurgico oppure possono essere sottoposti a monitoraggio radiologico?

Una revisione sistematica della letteratura ha preso in considerazione 4 studi retrospettivi che avevano arruolato 356 pazienti asintomatici (range 73-112); la maggior parte con lesioni cistiche erano a potenziale maligno o maligne. Per la eterogeneità degli studi non è stato possibile effettuare una metanalisi.

Una volta esclusi i pazienti non candidabili all'intervento chirurgico per età e comorbidità e quelli con cistoadenoma sieroso, si indicò l'intercetto chirurgico ai pazienti con neoplasie cistiche mucinose intraduttali (IPMN) del dotto pancreatico principale, quelli di tipo misto (IPMN del dotto pancreatico principale associato a IPMN del dotto pancreatico secondario), IPMN dei dotti secondari con segni di alto rischio neoplastico (presenza di componente solida intracistica che assume il mezzo di contrasto, dotto pancreatico principale ≥ 10 mm, ittero ostruttivo) e segni di allarme (cisti ≥ 3 cm, parete della cisti ispessita e che assume mezzo di contrasto, nodulo murale che non capta mezzo di contrasto, dotto pancreatico principale delle dimensioni di 5-9 mm, presenza di linfoadenopatia) ed i cistoadenomi mucinosi. Gli IPMN dei dotti secondari, in pazienti candidabili all'intervento chirurgico, è indicato un monitoraggio preferibilmente con risonanza magnetica (RM) associata a pancreatografia-RM che dovrebbe essere programmata come segue: diametro inferiore a 10 mm ogni 12 mesi, diametro tra 10 ed i 20 mm ogni 6-12 mesi, diametro maggiore di 20 mm ogni 3-6 mesi. Se dopo 2 anni dalla diagnosi iniziale la lesione cistica è stabile, il timing del follow-up può essere modificato come segue: diametro inferiore a 10 mm ogni 24 mesi, diametro tra 10 e 20 mm ogni 18 mesi, diametro maggiore di 20 mm ogni 12 mesi (3-4). Il notevole incremento di riscontro incidentale di lesioni cistiche pone il problema della durata del monitoraggio di queste lesioni. Non esistono studi clinici prospettivi osservazionali o randomizzati, ma solo pareri di esperti. Le linee guida italiane hanno sottolineato che solo i pazienti con lesioni cistiche pancreatiche compatibili con IPMN dei dotti secondari e che si potranno giovare di un trattamento chirurgico dovranno essere seguiti con tecniche di immagine, escludendo fin da subito pazienti con un'età maggiore di 80 anni e quelli con comorbidità che controindicano un qualunque atteggiamento interventistico [3]. Le linee guida americane riprendono le raccomandazioni italiane ma suggeriscono di non continuare il monitoraggio di questo gruppo di pazienti oltre i 5 anni dalla diagnosi [5]. I risultati di uno studio retrospettivo multicentrico italiano che ha arruolato un elevato numero di soggetti portatori di IPMN dei dotti secondari ha dimostrato come la gestione non operativa a lungo termine è sicura per gli IPMN dei dotti secondari senza segni clinici e radiologici di allarme e segni di alto rischio di evoluzione verso il cancro; l'interruzione della sorveglianza non può essere raccomandata poiché il 17% dei pazienti (1/6) ha sviluppato segni clinici e radiologici di allarme e segni di alto rischio di evoluzione verso il cancro ben oltre i 5 anni di sorveglianza e senza precedenti modifiche rilevanti. In conclusione, un'intensificazione del follow-up dovrebbe essere presa in considerazione dopo 5 anni [6].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
D	Nei pazienti portatori di incidentaloma cistico compatibile con neoplasie cistiche mucinose intraduttali (IPMN) del dotto pancreatico principale, quelli di tipo misto (IPMN del dotto pancreatico principale associato a IPMN del dotto pancreatici secondario), con segni di alto rischio neoplastico, IPMN dei dotti secondari con segni di alto rischio neoplastico e segni di allarme ed i cistoadenomi mucinosi, l'intervento dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica.	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Il monitoraggio mediante tecniche di imaging è previsto per gli IPMN dei dotti secondari senza segni clinici e radiologici compatibili con lo sviluppo di cancro e segni di allarme (3-4) e va continuato finchè il paziente è operabile.	Positiva forte

Bibliografia

1. Pezzilli R. Asymptomatic lesions of the pancreas: an overview. J Gastroenterol Hepatol Res 3: 1216-1219, 2014
2. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al: Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. J Am Coll Radiol 7: 754-73, 2010
3. Buscarini E, Pezzilli R, Cannizzaro R, et al. Italian consensus guidelines for the diagnostic work-up and follow-up of cystic pancreatic neoplasms. Dig Liver Dis 2014;46:479-93.
4. Jais B, Rebours V, Malleo G, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club. Gut 65:305-12, 2016.
5. Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. Gastroenterology. 148:819-822, 2015.
6. Crippa S, Pezzilli R, Bissolati M, et al. Active surveillance beyond 5 years is required for presumed branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms undergoing non-operative management. Am J Gastroenterol. 112:1153-61, 2017.

6. Trattamento chirurgico della malattia localizzata

Q10: Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico sottoposti a pancreasectomia parziale con riscontro intraoperatorio di margine chirurgico pancreatico positivo per displasia severa/carcinoma, la pancreasectomia totale di completamento migliora la sopravvivenza?

Petruciani et al. nel 2016 hanno pubblicato una revisione sistematica con l'obiettivo di valutare se i pazienti con adenocarcinoma duttale sottoposti a una estensione della resezione pancreatica fino a pancreasectomia totale per ottenere un margine pancreatico R0 avessero una prognosi differente rispetto ai pazienti con resezione R1 o con resezione primaria R0. In questo lavoro sono stati inclusi quattro studi retrospettivi per un totale di 2580 pazienti. 1947 pazienti (75.5%) sono stati sottoposti a una resezione R0 primaria, 176 (6.8%) a una resezione R0 secondaria (sR0; R1 intraoperatorio convertito a R0 per ulteriore resezione) e 457 (17.7%) pazienti con resezione R1 finale. In tutti gli studi inclusi nella revisione sistematica, la sopravvivenza mediana per i pazienti sottoposti a resezione primaria R0 (range: 19-29 mesi) è stata significativamente superiore rispetto a quella dei pazienti sottoposti a resezione sR0 (range: 11.9-18 mesi) o R1 (range: 13.7-23 mesi). L'estensione della resezione chirurgica successiva a pancreasectomia parziale R1 al fine di ottenere margini di resezione negativi (sR0) non migliora la sopravvivenza.

Limiti dello studio: elevata eterogeneità tra i diversi studi retrospettivi inclusi nel lavoro per quanto concerne gli outcomes primari (sopravvivenza, dati patologici, caratteristiche chirurgiche; un possibile e importante bias di selezione è rappresentato dalla diversa definizione di resezione R0/R1 nei diversi studi. Tre studi riportano informazioni sul trattamento neoadiuvante/adiuvante senza specifici dettagli sugli schemi di trattamento; solo uno studio riporta dati riguardo il timing e la sede di ricorrenza.

Tutti gli studi inseriti in tale review sistematica sono concordi nell'affermare una mancanza di beneficio dalla ri-resezione pancreatica (fino a pancreatectomia totale) in presenza di una trancia pancreatica R1.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico sottoposti a pancreatectomia parziale con riscontro intraoperatorio di margine chirurgico pancreatico positivo per displasia severa/carcinoma, la pancreatectomia totale di completamento non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione al fine di migliorare la sopravvivenza.	Negativa debole

Bibliografia

1. Petrucciani N, Nigri G, Debs T, Giannini G, Sborlini E, Antolino L, Aurelio P, D'Angelo F, Gugenheim J, Ramacciato G Frozen section analysis of the pancreatic margin during pancreaticoduodenectomy for cancer: Does extending the resection to obtain a secondary R0 provide a survival benefit? Results of a systematic review. *Pancreatology* 2016;16:1037-1043

Q11: Nei pazienti con adenocarcinoma della testa del pancreas candidato ad intervento chirurgico radicale con ittero ostruttivo, è indicata la palliazione preoperatoria dell'ittero?

Fang et al hanno pubblicato nel 2013 una revisione sistematica e meta-analisi per valutare l'utilità del posizionamento del drenaggio biliare nei pazienti con ittero ostruttivo e neoplasia periampollare candidati a pancreatectomia. Nella meta-analisi sono stati inclusi sei studi prospettici randomizzati con 520 pazienti, randomizzati a drenaggio biliare prima della chirurgia (265 pazienti) o chirurgia senza drenaggio biliare (255 pazienti). Sono stati identificati tre outcomes primari: mortalità postoperatoria, complicanze maggiori, qualità di vita. Il drenaggio biliare preoperatorio è stato rappresentato dal drenaggio percutaneo in quattro trials e dal drenaggio endoscopico in due. Il livello di bilirubinemia era compreso tra 40 e 250 micromol per decilitro (2,3-14,6 mg/ decilitro). La percentuale di pazienti con adenocarcinoma era variabile dal 60 al 95%. La meta-analisi ha dimostrato che non c'è alcuna differenza tra i due gruppi per quanto riguarda la mortalità postoperatoria (risk ratio 1.12, 95% c.i. 0.73 to 1.71; P = 0.60). Le complicanze postoperatorie maggiori (grado III-IV secondo Clavien-Dindo) sono significativamente più frequenti nei pazienti sottoposti a drenaggio biliare preoperatorio (599 complicazioni per 1000 pazienti) rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia immediata (361 complicazioni per 1000 pazienti) (RR 1,66, 95% CI 1,28 to 2,16; P < 0.001). Non ci sono differenze statisticamente significative in termini di durata della degenza ospedaliera postchirurgica tra i due gruppi: differenza media di 4.87 giorni (CI95% -1,28 to 11.02; P = 0.12).

Limiti dello studio: assenza di dati riguardanti la qualità di vita; presenza di diversi istotipi tumorali nei trials incluse neoplasie non invasive che tuttavia sembrerebbe non influenzare l'outcome a breve termine; assenza di dati di sopravvivenza a lungo termine.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nel paziente itterico candidato ad un intervento chirurgico curativo, la palliazione preoperatoria dell'ittero non è indicata poiché aumenta le complicanze postoperatorie. Andrebbe pertanto riservata esclusivamente ai pazienti con colangite o livelli di bilirubina > 15 mg/dl	Negativa forte

Bibliografia

1. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, Wang C. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. Br J Surg 2013; 100: 1589-96

Q12: Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas candidato ad intervento chirurgico radicale e con elevati valori di CA19.9, è indicata la laparoscopia diagnostica?

Allen et al hanno pubblicato nel 2016 una revisione sistematica e meta-analisi per valutare l'accuratezza diagnostica della laparoscopia di stadiazione in pazienti con adenocarcinoma della testa del pancreas/adenocarcinoma periampollare sottoposti a stadiazione preoperatoria con tomografia computerizzata (TC). In questa meta-analisi sono stati inclusi 16 studi, prevalentemente retrospettivi pubblicati tra il 1995 e il 2014, per un totale di 1146 pazienti. Sette studi hanno incluso solo pazienti con adenocarcinoma pancreatico istologicamente confermato. La probabilità mediana pre-test di neoplasia non-resecabile dopo TC è stata del 41.4% (41/100 pazienti con neoplasia definita resecabile hanno avuto un tumore non resecabile alla laparotomia). La sensibilità globale della laparoscopia diagnostica è stata del 64.4% (95% intervallo di confidenza (IC) 50.1% - 76.6%). Considerando una probabilità pre-test del 41.4%, la probabilità post-test di avere una malattia non resecabile per i soggetti sottoposti a TC e laparoscopia con entrambi i test negative è pari a 0.20 (95% IC 0.15 - 0.27). Questo vuol dire che se un paziente ha una neoplasia definita come resecabile alla TC e alla laparoscopia diagnostica, c'è una probabilità pari al 20% che la neoplasia sia non resecabile alla laparotomia contro il 41% dei pazienti che hanno ricevuto solo la TC. E' stata effettuata una sotto-analisi considerando esclusivamente i pazienti con carcinoma pancreatico. In questo sotto-gruppo la sensibilità globale della laparoscopia diagnostica è stata pari al 67.9% (95% IC 41.1% - 86.5%). La probabilità post-test di avere una carcinoma non resecabile alla laparotomia in pazienti considerati resecabili alla TC e alla laparoscopia è stata del 18% contro il 40% nei pazienti sottoposti esclusivamente a TC.

Limiti dello studio: solo uno studio con 52 pazienti è stato considerato a basso rischio di bias; studi inclusi pubblicati in un arco temporale ampio con tecniche e sensibilità di imaging che si sono modificate nel tempo; non vengono specificati i criteri in base ai quali i pazienti sono stati selezionati o meno per la laparoscopia diagnostica; assenza di valutazione costo-efficacia della laparoscopia diagnostica versus imaging preoperatorio con TC; assenza di comparazione con TC di ultima generazione/ecoendoscopia.

De Rosa et al hanno pubblicato nel 2016 una review di studi di coorte retrospettivi con l'obiettivo di identificare possibili indicazioni per effettuare una laparoscopia di stadiazione nei pazienti con un carcinoma del pancreas potenzialmente resecabile all'imaging preoperatorio. Il lavoro in oggetto ha analizzato 24 studi senza effettuare una revisione sistematica o una meta-analisi. Dall'analisi dei lavori considerati è emerso che i due parametri associati maggiormente alla presenza di un tumore non resecabile alla laparotomia sono stati il livello del marcatore CA 19.9 e il diametro della lesione. Nello studio viene anche prodotto un algoritmo diagnostico basato sulle evidenze attuali suggerendo di effettuare la laparoscopia diagnostica nei pazienti con CA 19.9 >150 U/mL e diametro > 3 cm.

Limiti dello studio: studi retrospettivi; assenza di valutazione costo-efficacia.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas candidato ad intervento chirurgico radicale e con elevati valori di CA19.9, la laparoscopia diagnostica può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione in quanto migliora la stadiazione preoperatoria	Positiva debole

Bibliografia

1. Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Kalia A, Davidson BR. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD009323
2. De Rosa A, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2016;18:13-20

La linfadenectomia standard è definita nella duodenocefalopancreasectomia come asportazione dei linfonodi dell'arteria epatica comune, le stazioni linfonodali retrocoledociche, i linfonodi pancreaticoduodenali anteriori e posteriori, i linfonodi lungo la vena mesenterica superiore/vena porta e lungo il versante destro dell'arteria mesenterica superiore; la linfadenectomia estesa comprende le stazioni sopradescritte a cui si aggiunge l'asportazione dei plessi nervosi e dei linfonodi a livello del tripode celiaco, dell'arteria mesenterica superiore (linfadenectomia circonferenziale) e dei linfonodi para-aortici, con significative differenze tra gli studi inclusi per quanto concerne l'estensione della linfadenectomia (vasi renali, ilo epatico, diaframma).

Q13: Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas candidati ad intervento chirurgico radicale, la linfadenectomia allargata associata a duodenocefalopancreasectomia migliora la sopravvivenza rispetto ai pazienti che non la ricevono?

Dasari et al hanno pubblicato nel 2015 i risultati di una meta-analisi che ha valutato 5 studi clinici controllati randomizzati aventi l'obiettivo di analizzare il vantaggio in termini di sopravvivenza correlato a linfadenectomia allargata associata a duodenocefalopancreasectomia in pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico. 546 pazienti sono stati arruolati e sono stati randomizzati a ricevere la linfadenectomia estesa (N = 276, 50.1 %) o standard (N = 270, 49.9 %). La linfadenectomia estesa è risultata associata a un numero significativamente più elevato di linfonodi asportati rispetto alla linfadenectomia standard (differenza media = 15.73, 95 % intervallo di confidenza (CI) = 9.41–22.04; $P < 0.00001$; l'eterogeneità tra gli studi è risultata elevata, I^2 88%). Metastasi linfonodali sono state descritte nel 58–68% e nel 55–70 % dei pazienti sottoposti a linfadenectomia estesa e standard, rispettivamente. La meta-analisi non ha identificato una percentuale di metastasi più elevate nei pazienti sottoposti a linfadenectomia estesa (OR = 0.78, 95 % CI = 0.55–1.10; $P = 0.16$). La meta-analisi ha dimostrato che la linfadenectomia estesa non migliora la sopravvivenza globale dei pazienti (HR = 0.88, 95 % CI = 0.75–1.03; $P = 0.11$) senza significativa eterogeneità tra gli studi. La linfadenectomia estesa è risultata associata a un rischio significativamente elevato di complicanze postoperatorie (RR = 1.23; 95 % CI = 1.01–1.50; $P = 0.004$; I^2 : 9%).

Limiti dello studio: eterogeneità tra gli studi per quanto concerne alcuni outcomes (numero di linfonodi asportati) e per quanto concerne l'estensione della linfadenectomia estesa, che è risultata maggiore nei due studi giapponese e coreano rispetto ai tre studi pubblicati in Europa o Stati Uniti; il ruolo della linfadenectomia è stata valutata solo per i carcinomi della testa del pancreas, non per i carcinomi del corpo-coda.

La linfadenectomia estesa, a fronte di un significativo incremento di complicanze postoperatorie, non si associa a un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinomi della testa del pancreas

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	La linfadenectomia allargata non deve essere presa in considerazione come opzione di prima scelta in quanto non migliora la sopravvivenza nell'adenocarcinoma duttale della testa del pancreas sottoposto a resezione chirurgica	Negativa forte

Bibliografia

1. Dasari BV, Pasquali S, Vohra RS, Smith AM, Taylor MA, Sutcliffe RP, Muiesan P, Roberts KJ, Isaac J, Mirza DF. Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1725-32

Q14: Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile, è indicata la chirurgia pancreaticata nei centri ad alto/altissimo volume rispetto ai centri di basso volume al fine di ridurre morbilità e la mortalità postoperatoria?

Hata et al hanno pubblicato nel 2016 i risultati di una meta-analisi che ha valutato l'influenza del volume di attività di chirurgia pancreaticata sulla mortalità e morbilità postoperatoria dopo intervento di duodenocefalopancreasectomia (DCP). Gli autori hanno identificato 13 studi che analizzavano database nazionali provenienti da 11 nazioni con 58023 pazienti (periodo 1990-2010). Il valore cut-off utilizzato per definire un centro ad alto volume variava da 10 a 54 DCP/anno con un valore mediano pari a 20, e una percentuale di centri ad alto volume compresa tra 3 e 64% nei vari studi. Il pooled odds ratio (OR) globale per quanto riguarda la mortalità postoperatoria è stato di 2.37 a favore dei centri ad alto volume (intervallo di confidenza (IC)95%: 1.95–2.88) con una eterogeneità elevata (I^2 : 63%). Gli autori hanno effettuato una analisi di sensibilità eliminando i tre studi con la più elevata eterogeneità e questa analisi ha dimostrato un pooled OR di 2.04 (95% CI: 1.79–2.33), a favore dei centri ad alto volume senza eterogeneità (I^2 : 0%; $P < 0.0001$). Gli autori hanno inoltre definito una serie di categorie in base al numero di interventi effettuati. Il pooled OR per mortalità postoperatoria è di 1.94 per la categoria 1-19 DCP/anno, 2.34 per la categoria 20-29 DCP/anno e di 4.05 per numero di DCP > 30/anno. La durata della degenza postoperatoria è risultata in media 3.3 giorni (95% CI: 1.98–4.55, $P < 0.00001$) in meno nel gruppo "ad alto volume" con moderata eterogeneità per questa analisi (I^2 : 43%).

Limiti dello studio: differenze tra gli studi considerando la definizione di centro ad alto/basso volume e le caratteristiche dei pazienti operati (in particolare età e comorbidità associate); differenze tra sistemi sanitari di diversi Paesi coinvolti (Asia, Europa, Stati Uniti); eterogeneità moderata/elevata per quanto concerne l'analisi di alcuni outcomes.

Balzano et al hanno pubblicato nel 2016 i risultati di uno studio che ha analizzato gli interventi di chirurgia pancreaticata effettuati in Italia tra il 2010 e il 2012 per carcinoma del pancreas. Gli ospedali sono stati suddivisi in 5 gruppi in base al numero di resezioni effettuate utilizzando come cut-off i quintili. Nel periodo di studio 10936 interventi sono stati eseguiti in 544 ospedali. Gli ospedali sono stati suddivisi in: volume molto basso (media di 1.5 interventi, range 0-9; 408 ospedali, 75%), volume basso (media 5.5 interventi, 3-yrs range 10-26, 76 ospedali, 14%), volume medio (media di 13.5 interventi, 3-yrs range 27-57; 37 ospedali, 6.8%), volume alto (media di 33.5 interventi, 3-yrs range 58-141; 17 ospedali, 3.1%), volume molto alto (media di 91 interventi, numero minimo di interventi in 3 anni > 141; 6 ospedali, 1.1%). La probabilità di essere sottoposto a un intervento palliativo/esplorativo risultava inversamente correlata al volume (24% in centri a volume molto alto versus 62.5% nei centri a volume molto basso; OR 5.175), mentre la percentuale di resezioni pancreaticate aumentava da 46.1% nei centri a volume molto basso a 86.9% nei centri a volume molto alto (OR: 7.429). La mortalità postoperatoria dopo resezione pancreaticata risultava essere 11.7% nei centri a volume molto basso, 8.9% nei centri a basso volume, 6.6% nei centri a volume medio e di 5% e 3.8% nei centri a volume alto e molto alto rispettivamente ($p < 0.0001$).

Limiti dello studio: studio retrospettivo

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile, la chirurgia pancreatica nei centri ad alto/altissimo volume dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla chirurgia nei centri di basso volume al fine di ridurre morbilità e la mortalità postoperatoria	Positiva forte

Bibliografia

1. Hata T, Motoi F, Ishida M, Naitoh T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Effect of Hospital Volume on Surgical Outcomes After Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2016;263:664-72
2. Balzano G, Capretti G, Callea G, Cantù E, Carle F, Pezzilli R. Overuse of surgery in patients with pancreatic cancer. A nationwide analysis in Italy. *HPB (Oxford)* 2016;18:470-8

Q15: Nei pazienti con adenocarcinoma resecabile, la chirurgia pancreatica mini-invasiva (resezione robotica o laparoscopica) si associa a risultati operatori e di sopravvivenza simili alla chirurgia tradizionale?

Zhang et al hanno pubblicato una revisione sistematica e meta-analisi per valutare i risultati della chirurgia pancreatica mininvasiva e paragonarli a quelli della chirurgia tradizionale laparotomica. In questo lavoro hanno considerato 22 studi retrospettivi con 6120 pazienti. 1018 pazienti sono stati sottoposti a pancreatectomia mini-invasiva (laparoscopica, robotica, robot-assistita) e 5102 a pancreatectomia con tecnica laparotomica. Le procedure mini-invasive sono risultate associate a una riduzione statisticamente significativa di perdite ematiche (differenza media pesata: -312.00 ml, 95 % CI -436.30 a -187.70 ml, $p < 0.001$), trasfusioni (OR 0.41, 95 % CI 0.30–0.55, $p < 0.001$), infezioni di ferita (OR 0.37, 95 % CI 0.20–0.66, $p < 0.001$) e durata del ricovero (differenza media pesata -3.57 giorni, 95 % CI -5.17 a -1.98 giorni, $P < 0.001$) rispetto agli interventi laparotomici. Inoltre, i pazienti sottoposti a resezione mini-invasiva avevano una percentuale più elevata di resezioni radicali R0 (OR 1.47, 95 % CI 1.18–1.82, $p < 0.001$) e di linfonodi asportati (differenza media pesata: 1.74, 95 % CI 1.03–2.45, $p < 0.001$). La durata degli interventi è stata significativamente più lunga per le procedure mini-invasive (differenza media pesata 83.91 minuti, 95 % CI 36.60–131.21 minuti, $p < 0.001$). Non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi per quanto concerne la morbilità globale ($p = 0.86$), l'incidenza di fistola pancreatica postoperatoria ($p = 0.17$), il ritardato svuotamento gastrico ($p = 0.65$), i re-interventi ($p = 0.33$) e la mortalità postoperatoria ($p = 0.90$).

Limiti dello studio: gli studi inclusi hanno considerato diverse tecniche e diversi tipi di intervento; elevata eterogeneità per alcuni outcomes (durata dell'intervento, perdite ematiche, con eterogeneità $> 90\%$); studi provenienti da diversi centri con gestione postoperatoria eterogenea dei pazienti; mancanza di dati di follow-up a lungo termine per la valutazione della sopravvivenza.

Croome et al hanno analizzato i risultati postoperatori e di dopo chirurgia in una serie di pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas sottoposti a duodenocefalopancreatectomia in un singolo centro (Mayo Clinic, Rochester, USA) con tecnica laparoscopica ($n=108$) e tradizionale ($n=214$). I due gruppi non hanno avuto differenze significative per quanto riguarda il numero di linfonodi asportati, la percentuale di resezioni R0/R1, il diametro medio della lesione e i parametri pT e pN. I pazienti sottoposti a chirurgia laparotomica sono stati sottoposti più frequentemente a trasfusioni ematiche (33 vs 19%, $p=0.01$), hanno avuto maggiori perdite ematiche (media 866.7 ± 733.7 versus 492.4 ± 519.3 ml, $p < 0.001$) e una durata della degenza più lunga (9 giorni range, 5–73 versus 6 giorni, range, 4–118; $p < 0.001$). Nel gruppo sottoposto a chirurgia laparotomica la percentuale di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante o hanno avuto un ritardo > 90 giorni è risultato significativamente maggiore rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica (12 versus 5%, $p = 0.04$).

Anche se non sono state dimostrate differenze significative in termini di sopravvivenza globale tra i due gruppi ad un follow-up mediano di poco superiore ai 15 mesi, i pazienti sottoposti a resezione laparoscopica hanno presentato una sopravvivenza libera da malattia significativamente migliore ($P = 0.03$).

Limite dello studio: studio retrospettivo; procedure laparoscopiche eseguite pressochè esclusivamente da un singolo chirurgo.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma resecabile il trattamento chirurgico mini-invasivo può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla chirurgia tradizionale associandosi a una percentuale di mortalità e morbilità postoperatorie simili. Potenziali vantaggi della chirurgia mininvasiva sono rappresentati dalla riduzione delle perdite ematiche e della durata del ricovero.	Positiva debole

Bibliografia

1. Zhang H, Wu X, Zhu F, Shen M, Tian R, Shi C, Wang X, Xiao G, Guo X, Wang M, Qin R. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive versus open approach for pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc* 2016;30:5173-5184
2. Croome KP, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo KM, Truty MJ, Nagorney DM, Kendrick ML. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic advantages over open approaches? *Ann Surg* 2014;260:633-8

7. Terapia adiuvante

Q16: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato in modo macroscopicamente radicale con Karnofsky di almeno 50%, un trattamento chemioterapico postoperatorio con gemcitabina o con fluoropirimidina migliora la sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia?

Lo studio randomizzato ESPAC 1 (1) con disegno comparativo su un campione di 289 pazienti radicalmente operati ha valutato con disegno fattoriale 2 x 2 l'efficacia della chemioterapia (CT) sistemica (5FU infusione continua) verso non CT e l'uso del trattamento combinato chemioradioterapico (CTRT) verso il non uso della RT. I risultati, con un follow-up mediano di 4 anni, hanno evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in OS nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia sistemica rispetto a quelli che non l'hanno ricevuta (20.1 vs 15.5 mesi, p=0.009).

Lo studio CONKO-001 (2) ha randomizzato 368 pazienti con adenocarcinoma duttale in stadio I-III, R0-R1 con CA19.9 post-operatorio inferiore a 2.5 volte il limite superiore di laboratorio e Karnofsky di almeno 50, a ricevere solo chirurgia oppure chirurgia seguita da gemcitabina per 6 mesi. Il gruppo trattato con chemioterapia ha ottenuto una sopravvivenza libera da recidiva (DFS), endpoint primario dello studio, significativamente superiore rispetto alla sola chirurgia (13.4 vs 6.7 mesi, p<0.001). L'analisi aggiornata della OS ad un follow-up mediano di oltre 10 anni (2) evidenzia un miglioramento statisticamente significativo per il braccio sperimentale (hazard ratio, 0.76 [95% CI, 0.61-0.95]; p=.01), con una sopravvivenza a 10 anni del 12.2% (95% CI, 7.3%-17.2%) vs 7.7% (95% CI, 3.6%-11.8%) a 10 anni. Il beneficio è descritto sia nei pazienti che hanno ricevuto una resezione radicale con margini negativi R0 che in quelli con resezione R1, indipendentemente dallo stato linfonodale e dalla dimensione tumorale.

L'endpoint di questo studio era la DFS, che potrebbe non essere appropriato. Inoltre, la descrizione delle modalità di follow-up dei pazienti non è precisata.

Lo studio di fase III ESPAC-3, è un trial randomizzato che ha arruolato 1088 pazienti operati con resezioni R0 o R1 per adenocarcinomi duttali del pancreas con un Karnofsky ≥ 60 . L'end point primario era la OS. L'analisi definitiva condotta dopo un follow-up mediano di 34.2 mesi su 985 pazienti (486 nel braccio gemcitabina e 499 nel braccio 5FU+ acido folinico), ha evidenziato una OS mediana rispettivamente di 23.0 mesi nel braccio trattato con 5FU + ac. folinico vs 23.6 mesi nel braccio gemcitabina (p=0.39). Non sussistono differenze significative in DFS e qualità di vita tra i due gruppi. La principale limitazione

metodologica dello studio risiede nel fatto che non vi era una precisa definizione delle modalità di conduzione del follow-up (3)

Lo studio asiatico di fase III JASPAC ha arruolato tra il 2007 e il 2010 385 pazienti sottoposti a resezione macroscopicamente radicale e PS ECOG 0-1 (Karnofsky \geq 80), randomizzandoli a ricevere gemcitabina vs la fluoropirimidina S-1. Lo studio era disegnato per provare la non inferiorità di S-1 vs gemcitabina, e l'end point primario era la OS. Era stata pianificata una analisi di superiorità qualora fosse stata dimostrata la non inferiorità nella popolazione per-protocol. La mOS è risultata 25.5 mesi (95% CI 22.5–29.6) con gemcitabina e 46.5 mesi (37.8–63.7) per S-1 con un HR di 0.57 (95% CI, 0.44-0.72, $p < 0.0001$ per la non inferiorità $p < 0.0001$ per la superiorità). Lo studio dimostra la non inferiorità di S-1 rispetto a gemcitabina, con una analisi successiva per la superiorità condotta sulla popolazione per-protocol e non sulla popolazione intention-to-treat che ha evidenziato un vantaggio per S-1 in termini di OS e RFS. Lo studio rafforza il ruolo della fluoropirimidina nel setting adiuvante. I limiti per la trasferibilità di questo studio risiedono nel fatto che la popolazione era interamente giapponese, pertanto, per le differenze metaboliche note, non è possibile indicare S1 come standard di cura per i pazienti caucasici (4).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Per pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato in modo macroscopicamente radicale (R0-R1) con Karnofsky di almeno 50 può essere presa in considerazione una chemioterapia postoperatoria con fluoropirimidina o gemcitabina ¹⁻⁴	Positiva debole

Q17: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato radicalmente con Karnofsky di almeno 50% un regime chemioterapico adiuvante di combinazione con gemcitabina + capecitabina è preferibile rispetto alla sola gemcitabina?

Lo studio ESPAC-4 (5) ha randomizzato 732 pazienti a ricevere con proporzione 1:1, terapia adiuvante con gemcitabina associata a capecitabina verso sola gemcitabina. L'end-point primario dello studio era l'OS. L'arruolamento nello studio è stato eseguito tra il 2008 e il 2014. Con un follow-up mediano di 43.2 mesi (95% CI, 39.7-45.5), lo studio evidenzia una mOS di 28.0 mesi (95% CI, 23.5 – 31.5) per il braccio sperimentale e di 25.5 mesi (22.7 – 27.9) per il controllo, con una HR di 0.82 [95% CI, 0.68 – 0.98], $p=0.032$. Le OS stimate sono di 80.5% (95% CI 76.0–84.3) a 12 mesi e 52.1% (46.7–57.2) a 2 anni nel braccio gem e 84.1% (79.9–87.5) a 1 anno e 53.8 (48.4–58.8) a 2 anni nel braccio di combinazione. La RFS mediana, end-point secondario dello studio è 13.1 mesi (11.6–15.3) per il gruppo di pazienti trattati in mono CT e 13.9 (12.1–16.6) per il braccio di associazione cap+gem (HR 0.86, 95% CI 0.73–1.02, $p=0.082$). Pur essendo tali numeri incoraggianti a favore della terapia di combinazione, essi non possono essere considerati conclusivi per la formulazione di una raccomandazione, in quanto il follow-up immaturo non consente di considerare i risultati sufficientemente precisi e affidabili. Inoltre, non era previsto come criterio di inclusione un limite massimo del valore di CA19.9 e non era necessario eseguire un restaging postoperatorio. Questo comporta l'aver verosimilmente arruolato un'ampia quota di pazienti potenzialmente metastatici che avrebbero beneficiato di più di una doppietta rispetto alla monoterapia, inficiando la generalizzabilità dei risultati ottenuti nella pratica clinica alla popolazione radicalmente operata che di conseguenza potrebbe essere esposta a maggiori tossicità senza un significativo beneficio. In effetti, nelle analisi retrospettive per sottogruppo, il beneficio della combinazione sembra confermato solo nella popolazione con CA19.9 postoperatorio elevato. Inoltre, l'assenza di differenza significativa in termini di RFS tra i 2 gruppi non sembra coerente con un ipotetico beneficio della combinazione rispetto alla monoterapia.

All'ASCO 2018 sono stati presentati i risultati dello studio di fase III randomizzato Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 (6) che ha valutato lo schema FOLFIRINOX modificato verso gemcitabina come trattamento adiuvante in pazienti con adenocarcinoma pancreatico radicalmente operati (R0 o R1).

La gemcitabina era somministrata secondo la schedule classica (1000 mg/mq 1,8,15 ogni 28 giorni), mentre il braccio mFOLFIRINOX prevedeva una riduzione di dose dell'irinotecan e l'omissione del bolo di 5-FU

rispetto alla schedule originale (oxaliplatino 85 mg/mq, leucovorin 400 mg/mq, irinotecano 150 mg/mq e 5FU 2400 mg/mq in infusione continua per 46 ore, ogni 14 giorni). Era prevista una durata del trattamento di 6 mesi in entrambi i bracci. Sono stati arruolati 493 pazienti (247 nel braccio mFOLFIRINOX e 246 nel braccio gemcitabina), stratificati per centro, interessamento linfonodale, stato di margini di resezione e livelli post-operatori di CA19.9 (≤ 90 U/mL vs 91-180). L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da malattia (DFS), mentre endpoint secondari erano la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da metastasi (MFS) e il profilo di tossicità.

FOLFIRINOX modificato ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo in DFS rispetto a gemcitabina, (21.6 vs 12.8 mesi, HR=0.59). Tale vantaggio riguarda anche gli endpoint secondari: la OS del braccio sperimentale è risultata 54.4 mesi vs 34.8 mesi del braccio gemcitabina (HR = 0.66; 95% CI 0.49-0.89), mentre la MFS mediana è risultata 30.4 mesi vs 17.7 mesi (HR 0.59). Ad una analisi pre-pianificata, il vantaggio del trattamento con FOLFIRINOX in termini di OS e DFS è stato mantenuto in tutti i sottogruppi. L'incidenza di eventi avversi di grado 3/4 è stata superiore per il braccio sperimentale rispetto allo standard (75.5% vs 51.1%), soprattutto in termini di diarrea (18,6% vs 3,7%), fatigue (11% vs 4,6%), mucosite (2.5% vs 0%), neuropatia periferica (9,3% vs 0%) e vomito (5% vs 1,7%). Tali eventi hanno condizionato il mancato completamento dei cicli previsti di trattamento: solo il 66.4% dei pazienti nel braccio mFOLFIRINOX ha completato i 6 mesi di terapia, verso il 79% di quelli arruolati nel braccio gemcitabina, e nell'8.8% dei casi del braccio sperimentale ciò è stato imputabile alle tossicità. Punto di forza di questo studio è la selezione dei pazienti arruolati, con obbligo di stadiazione basale con TC postchirurgica e l'esclusione dei pazienti elevati livelli di Ca19.9 (>180 U/mL) post-intervento: ciò ha permesso di escludere i casi con potenziale malattia avanzata dall'arruolamento.

I risultati presentati sono molto incoraggianti e, qualora fossero confermati nella pubblicazione in extenso dello studio, potrebbero sostenere una modifica della pratica clinica ponendo mFOLFIRINOX come trattamento adiuvante di scelta in pazienti selezionati con buon PS, visto l'aggravio di tossicità evidenziato.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Per i pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato in modo macroscopicamente radicale (R0-R1) con Karnofsky di almeno 50 può essere considerata una chemioterapia di combinazione con gemcitabina e capecitabina ⁵ .	Positiva debole

Bibliografia

1. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-1210, March 18, 2004
2. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1473-81
3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al.: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-1081.
4. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*. 2016 Jul 16;388(10041):248-57.
5. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ganeh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, Vol 389, 10073,1011-1024, March 2017
6. Conroy T, Hamme PI, Hebbar M, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA4001)

Q18: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato radicalmente (R0-R1) con Karnofsky di almeno 50% un trattamento chemioradioterapico postoperatorio somministrato con una dose di radioterapia di almeno 50 Gy in associazione a gemcitabina o a fluoropirimidina ottiene un beneficio in termini di miglioramento della sopravvivenza?

Lo studio randomizzato ESPAC-1 pubblicato da Neoptolemos et al. (1) nel 2004 ha valutato (con disegno fattoriale 2x2) l'efficacia della chemioterapia sistemica post-operatoria verso nessuna CT e del trattamento chemioradioterapico con 5-FU come radiosensibilizzante verso nessuna chemioradioterapia in 289 pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas sottoposti a chirurgia R0-R1. Obiettivo primario dello studio è stato la sopravvivenza globale. È stato evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale (OS) nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia sistemica associata o meno a chemioradioterapia rispetto a quelli che non hanno ricevuto chemioterapia sistemica (mediana di 20.1 vs 15.5 mesi, $p=0.009$). Al contrario, la sopravvivenza dei pazienti che avevano ricevuto chemioradioterapia da sola o in associazione a chemioterapia sistemica è risultata peggiore rispetto a quella dei pazienti non sottoposti a chemioradioterapia, che avevano ricevuto chemioterapia sistemica o sola osservazione (mediana di 15.9 vs 17.9 mesi, $p=0.05$). Anche se lo studio non era dimensionato per confrontare i vari sottogruppi, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i quattro bracci di trattamento (sola chirurgia, 69 pazienti; chirurgia seguita da chemioterapia sistemica adiuvante, 75 pazienti; chirurgia seguita da chemio-radioterapia, 73 pazienti; chirurgia e chemio-radioterapia seguita da chemioterapia sistemica, 72 pazienti). Sulla base di questi risultati gli autori hanno concluso che la radiochemioterapia post-operatoria non solo non è efficace ma ha un effetto negativo sulla sopravvivenza. Lo studio ha gravi e numerosi limiti. I principali sono il diverso timing dei trattamenti (la chemioterapia sistemica è stata ritardata nel braccio trattato con chemioradioterapia seguita da chemioterapia rispetto al gruppo trattato con sola chemioterapia), e la modalità con cui è stato effettuato il trattamento chemioradioterapico. Analizzando gli aspetti legati al trattamento radiante occorre infatti precisare che l'assenza di un controllo di qualità del trattamento radiante, lo schema 'split course', la dose inappropriata di 40 Gy somministrata, l'impiego del Cobalto 60 e di obsolete tecniche di radioterapia 2D, rendono i risultati dello studio non generalizzabili nella pratica clinica. Inoltre, l'attività del 5FU, nel lavoro utilizzato in bolo come radiosensibilizzante, è inferiore a quella del 5FU somministrato in infusione continua e alla gemcitabina, pertanto non appare attualmente adeguato. In pratica, i risultati di questo studio sono da considerare ininterpretabili e non conclusivi.

La meta-analisi pubblicata da Stocken et al. (2) nel 2005 ha raccolto i dati di cinque studi clinici randomizzati per investigare il ruolo della chemioterapia e della radiochemioterapia nel setting adiuvante su un campione di 875 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas. Obiettivo primario dello studio è stato valutare l'impatto sulla sopravvivenza. In particolare, dalla meta-analisi emerge che la chemioterapia adiuvante induce una riduzione del rischio di morte del 25% (HR 0.75, 95% CI: 0.64, 0.90, $p=0.001$) con una mediana di sopravvivenza di 19 mesi (95% CI: 16.4, 21.1) rispetto ai 13.5 mesi (95% CI: 12.2, 15.8) di chi non veniva sottoposto al trattamento. La sopravvivenza a 2 e a 5 anni è stata del 38% e del 19% rispettivamente, rispetto al 28% e 12% del gruppo di pazienti non trattati. Dalla meta-analisi non emerge un dato significativo di riduzione del rischio di morte nei pazienti trattati con chemioradioterapia (HR 1.09, 95% CI: 0.89, 1.32, $p=0.43$), con una mediana di sopravvivenza di 15.8 mesi (95% CI: 13.9, 18.1) rispetto ai 15.2 mesi (95% CI: 13.1, 18.2) dei pazienti non trattati. La sopravvivenza a 2 e 5 anni è stata del 30% e 12% rispettivamente, rispetto al 34% e 17% dei pazienti non trattati. Un'analisi di sottogruppi ha mostrato che la chemioradioterapia è più efficace della chemioterapia nei pazienti operati con margini di resezione positivi ($\chi^2=4.2$, $p=0.04$). Tuttavia, il numero limitato di pazienti, l'inadeguata qualità della radioterapia, l'assenza di una correzione per analisi multiple e l'intervallo di confidenza molto ampio e a cavallo dell'unità, rendono l'informazione imprecisa e inadeguata per trarre conclusioni serie. Una importante limitazione della meta-analisi è che gli studi con la radioterapia, hanno utilizzato tutti lo schema radioterapico 'split course', una dose totale inappropriata di 40 Gy, l'impiego del Cobalto 60 e di obsolete tecniche di radioterapia, rendendo i risultati difficilmente trasferibili alla popolazione attuale.

Van Laethem et al. (3) hanno pubblicato nel 2010 i risultati di uno studio randomizzato di fase II che valutava dopo resezione chirurgica 4 cicli di gemcitabina (braccio di controllo) o chemioterapia con gemcitabina per due cicli seguita da gemcitabina settimanale in associazione a radioterapia (dose totale 50.4 Gy). L'obiettivo principale dello studio era escludere una diminuzione di oltre il 60% del completamento del

trattamento adiuvante e un aumento superiore al 40% di tossicità ematologiche o gastrointestinali nel braccio di associazione rispetto al controllo. Dei 90 pazienti arruolati (45 per braccio), l'86.7% e il 73.3% rispettivamente ha completato il trattamento adiuvante (95% CI: 58.1% - 85.4%). Il profilo di tollerabilità della terapia combinata è apparso buono, con solo tre casi di tossicità di grado 3 o superiore nel braccio sperimentale. La DFS mediana (end-point secondario dello studio) è stata di 12 mesi nel braccio sperimentale e di 11 mesi con sola chemioterapia. Il controllo locale di malattia appare soddisfacente (tasso di recidiva locale 11% nel braccio di combinazione, 24% nel braccio di controllo). Da sottolineare però che i pazienti inclusi avevano ricevuto tutti una resezione R0, pertanto l'effetto sul controllo locale di malattia potrebbe essere sottostimato rispetto agli altri studi di terapia adiuvante. Lo studio è stato disegnato prima della pubblicazione dello studio CONKO-001 e la durata del trattamento del braccio di controllo appare inappropriata. Esso dimostra comunque la fattibilità del trattamento sequenziale di chemioterapia seguito da chemioradioterapia con gemcitabina.

Lo studio di fase III RTOG 9704 pubblicato da Regine et al. (4) nel 2008 ha valutato in 451 pazienti con adenocarcinoma pancreatico, dopo resezione chirurgica, la terapia con gemcitabina 1000 mg/m²/settimanale (230 pazienti) o 5FU in infusione continua a 250 mg/m²/die (221 pazienti) per tre settimane prima e per 12 settimane dopo la radioterapia eseguita con una dose totale di 50.4 Gy (1.8 Gy/die) concomitante a 5-FU 250 mg/m²/die in infusione continua. L'endpoint primario è stato l'analisi della sopravvivenza globale per tutti i pazienti, con una attenzione particolare per quelli con malattia cefalopancreatica. Gli autori hanno dimostrato come, nel sottogruppo di pazienti con carcinoma della testa del pancreas (388 pazienti), non era evidente una differenza statisticamente o clinicamente significativa in termini di sopravvivenza assoluta tra i due bracci (OS mediana e sopravvivenza a 3 anni: 20.5 mesi e 31% versus 16.9 mesi e 22%, rispettivamente; HR 0.82, 95% CI 0.65-1.03; p=0.09). Il tasso di recidive locali nel braccio con gemcitabina è stato del 23% versus il 28% del braccio con fluorouracile. Un aggiornamento dei dati del RTOG 9704 a 5 anni ha confermato l'assenza di differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, sebbene i pazienti con neoplasie della regione cefalopancreatica continuano a mostrare un trend positivo in termini di sopravvivenza assoluta nel braccio con gemcitabina (p=0.08) (5).

Un'analisi secondaria del trial RTOG 9704 (6) è stata condotta valutando il controllo di qualità del trattamento di radioterapia (RT Quality Assurance, RTQA) in due gruppi di pazienti trattati ("per protocol" versus "not per protocol"). La sopravvivenza è stata significativamente maggiore nei pazienti trattati in maniera aderente a quanto imposto nel protocollo (p=0.019). In pratica è la prima volta che viene dimostrato che l'efficacia della radioterapia è funzione della qualità della stessa. Pertanto, la somministrazione di un trattamento RT non aderente agli standard prefissati, potrebbe inficiare l'esito del trattamento adiuvante di combinazione in termini di outcome.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	La chemioradioterapia può essere considerata nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato in modo macroscopicamente radicale (R0-R1) con Karnofsky di almeno 50 sia dopo chirurgia R0 sia dopo chirurgia R1, con una dose di radioterapia di almeno 50 Gy (frazionamento convenzionale e con le moderne tecniche di radioterapia conformazionale) in associazione a gemcitabina o a fluoropirimidina.	Positiva debole

Bibliografia

1. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350: 1200-10, 2004.
2. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, et al: Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005; 92(8):1372-81.
3. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F et al.: Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(29):4450-6.

4. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al: Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 299: 1019-26, 2008.
5. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al: Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 18: 1319-26, 2011.
6. Abrams RA, Winter KA, Regine WF, et al. Failure to adhere to protocol specified radiation therapy guidelines was associated with decreased survival in RTOG 9704—a phase III trial of adjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy for patients with resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 809-16; 2012.

8. Terapia neoadiuvante nei pazienti con malattia resecabile

Q19: Nei pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas resecabile laddove non vi siano controindicazioni ad un intervento chirurgico, un trattamento neoadiuvante (chemioterapia o chemioradioterapia) potrebbe essere indicato per migliorare gli outcome oncologici e chirurgici?

In una recente meta-analisi pubblicata da Zhan et al. nel 2017 gli autori hanno considerato 14 studi clinici prospettici (compresi tra fase 1 fase 3) sulla terapia neoadiuvante del paziente con adenocarcinoma del pancreas resecabile per un totale di 616 pazienti.

Tra questi pazienti indipendentemente dal tipo di terapia eseguita, 1.8% (95% CI: 1.0-3.4%) ha avuto una risposta completa [I 2 = 0.0% (n = 13)], il 14.6% (95% CI: 7.5-26.4%) ha avuto una risposta parziale [I 2 = 44.3% (n = 12)], il 62.2% (95% CI: 46.5-75.7%) ha avuto una stabilità di malattia [I 2 = 45.7% (n = 12)] e il 13.4% (95% CI: 8.4-20.7%) ha avuto una progressione di malattia [I 2 = 36.0% (n = 12)]. Inoltre, il 73.0% (95% CI: 64.8-79.9%) [I 2 = 40.7% (n = 14)] di questi pazienti ha avuto una resezione e l'88.2% (95% CI: 82.1-92.5%) dei resecati aveva margini microscopici esenti da malattia [I 2 = 34.2% (n = 12)].

La sopravvivenza globale era di 17.76 (95% CI: 9.4-27.2) mesi che variava da 25.29 (95% CI: 11.7-34) mesi per coloro che venivano resecati a 8.82 (95% CI: 7.1-11) mesi per i non resecati.

Il valore clinico di questo approccio è ancora poco chiaro, a causa delle limitazioni derivate dagli studi analizzati cioè, di piccole dimensioni del campione, dove mancano i gruppi di controllo, ci sono definizioni ambigue di resecabilità e differenti regimi di terapia. Molti studi in questo setting sono stati terminati precocemente a causa di reclutamento lento dei pazienti e dei risultati preliminari poco significativi.

Inoltre, la maggiore critica che può essere mossa agli studi pubblicati finora è l'utilizzo di schemi di chemioterapia meno attivi rispetto a quelli abitualmente impiegati nella malattia metastatica. Inoltre alcuni studi hanno utilizzato un trattamento finalizzato unicamente a migliorare il controllo locale della malattia (CT-RT), dimenticando che il problema principale del carcinoma pancreatico sono le metastasi occulte e non la possibile recidiva locale.

Infine, la meta-analisi include in un gruppo misto sei studi in cui vengono trattati con terapia neoadiuvante non solo pazienti resecabili, ma anche borderline resectable e localmente avanzati. Pertanto i dati di questi non vengono estrapolati e analizzati con gli altri resecabili. Inoltre gli outcome nei resecabili non vengono analizzati suddividendo chemioterapia e chemioradioterapia neoadiuvante, rendendo i dati disomogenei e non generalizzabili alla popolazione del nostro quesito (1). Pertanto diventa difficile esprimere una raccomandazione sulla base di questa evidenza.

Recentemente Reni et al. (2) hanno pubblicato i risultati di un lavoro di fase 2 randomizzato condotto in nove centri italiani. Sono stati arruolati 88 pazienti con malattia resecabile istologicamente accertata suddivisi in 3 gruppi: 26 sottoposti a chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante con gemcitabina 1000 mg/m² nei giorni 1, 8, 15 ogni 4 settimane per sei cicli (Gruppo A); 30 hanno ricevuto chirurgia seguita da sei cicli di chemioterapia adiuvante secondo lo schema PEXG (cisplatino 30 mg/m², epirubicina 30 mg/m² e gemcitabina 800 mg/m² nei giorni 1 e 15 ogni 4 settimane e capecitabina 1250 mg/m² nei giorni 1-28,

gruppo B); 32 hanno ricevuto tre cicli di PEXG prima e tre cicli dopo l'intervento (gruppo C). L'obiettivo principale dello studio è stato la percentuale di pazienti senza eventi a 1 anno, laddove per eventi si intende progressione, recidiva, nuova comparsa di tumore, metastasi a distanza o morte.

Sei pazienti del gruppo A (23%, IC95% 7-39) sono risultati senza eventi a 1 anno, così come 15 nel gruppo B (50%, IC95% 32-68%) e 19 (66%, IC95% 49-83%) nel gruppo C. La sopravvivenza globale mediana è stata pari a 20,4 mesi (IC95% 14,6-25,8) per i pazienti del gruppo A, 26,4 mesi (IC95% 15,8-26,7) per i pazienti del gruppo B, e 38,2 mesi (IC95% 27,3-49,1) per i pazienti del gruppo C.

Le principali tossicità di grado 3 sono risultate la neutropenia (28% nel gruppo A, 38% nel gruppo B, e per il gruppo C 28% prima e 48% l'intervento chirurgico) e l'anemia (6% nel gruppo A, 19% nel gruppo B, e per il gruppo C 28% prima e 24% dopo l'intervento). Non sono stati osservati decessi correlati al trattamento.

Questo studio di fase 2 randomizzato, fornisce evidenza dell'efficacia della chemioterapia neoadiuvante nell'adenocarcinoma duttale pancreatico resecabile. Anche se è necessario uno studio di fase 3 confermatario, un trattamento periperatorio con PEXG potrebbe migliorare gli outcome chirurgici e oncologici.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti con malattia resecabile un trattamento perioperatorio con PEXG potrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione per migliorare gli outcome chirurgici e oncologici	Positiva debole

La letteratura per la formulazione della risposta ai quesiti è stata ricercata su PubMed utilizzando MESH terms (“pancreatic cancer/tumor/adenocarcinoma/neoplasm” and “neoadjuvant/preoperative” and “therapy/chemotherapy/radiation/chemoradiation”) e dal Gennaio 2001 al Luglio 2018.

Bibliografia

1. Zhan HX, Xu JW, Wu D, et al: Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Med*, 2017
2. Reni M, Balzano G, Zanon S, et al; Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreaticadenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:413-423

9. Terapia della malattia localmente avanzata potenzialmente resecabile(borderline resectable)

Esistono in letteratura diverse definizioni di malattia borderline resectable, che sono andate modificandosi nel tempo e il cui significato prognostico al momento non è stato validato in adeguati studi prospettici.

In generale, questa condizione è relativamente rara e si caratterizza per un elevato rischio di resezione non radicale in caso di esplorazione chirurgica e di recidiva precoce dopo intervento chirurgico¹⁻³.

Q20: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas “borderline resectable” un trattamento preoperatorio incrementa la sopravvivenza rispetto a una resezione chirurgica immediata?

Una recente meta-analisi del Dutch Pancreatic Cancer Group ha valutato il ruolo di un trattamento neoadiuvante rispetto alla chirurgia immediata in pazienti con carcinoma del pancreas resecabile o borderline resecabile⁴. La meta-analisi ha incluso 3 studi randomizzati (in solo 2 dei quali è effettuata una randomizzazione tra chirurgia immediata e terapia neoadiuvante), 12 studi di coorte prospettici e 14 studi di coorte retrospettivi.

Il trattamento neoadiuvante includeva sempre un trattamento chemioterapico, contenente Gemcitabina in 26 studi. La radioterapia era utilizzata come parte del trattamento neoadiuvante in combinazione alla chemioterapia in 29 studi, con dosi che variavano da 30 a 54 Gy. L'utilizzo di una chemioterapia adiuvante postoperatoria era previsto in 10 su 12 studi includenti pazienti trattati con chirurgia iniziale e in 18 su 35 studi con pazienti trattati con chemioterapia o chemioradioterapia neoadiuvante.

Per quanto riguarda i pazienti con carcinoma pancreatico borderline resecabile, sono stati inclusi 927 pazienti trattati con chirurgia upfront e 881 trattati con terapia neoadiuvante. Nessuno degli studi randomizzati inclusi nella meta-analisi riguardava pazienti con carcinoma pancreatico borderline resecabile.

La percentuale di pazienti sottoposti a resezione chirurgica nei due gruppi è stata 85.3% (82.9%-87.5%) tra quelli trattati con chirurgia immediata e 65% (61.8%-68.2%) tra quelli trattati con terapie neoadiuvante, ma la percentuale di resezioni chirurgiche radicali tra i pazienti operati è stata del 63.9% in assenza di trattamenti neoadiuvanti e del 88.6% per i pazienti trattati prima dell'intervento. Pertanto, sebbene sembri esserci una differenza di circa il 20% in termini di pazienti operati a svantaggio del trattamento neoadiuvante, la percentuale di pazienti sottoposti a resezione chirurgica risultata radicale R0 è simile (55% vs 58%).

Le tossicità riportate con il trattamento neoadiuvante sono quelle attese per i trattamenti chemioterapici o chemioradioterapici utilizzati, prevalentemente con eventi di tipo gastroenterico o ematologico, con percentuali differenti in base al trattamento utilizzato ma apparentemente non aumentate di intensità o frequenza rispetto a trattamenti usati in fase postoperatoria. Non vi sono inoltre aumenti delle morbilità e mortalità dell'intervento chirurgico.

La sopravvivenza mediana è risultata a vantaggio del trattamento neoadiuvante con una sopravvivenza mediana di 19.2 mesi (11-32) per i pazienti trattati in fase preoperatoria contro i 12.8 mesi (11.6-16.3) per i pazienti con carcinoma pancreatico borderline resecabile trattati con chirurgia upfront.

Rispetto al tipo di trattamento neoadiuvante ricevuto, la sopravvivenza è stata di 20.9 mesi (range 13.6-27.2) per i pazienti trattati con chemioterapia esclusiva e 17.8 mesi (range 9.4-32) per quelli trattati con chemioradioterapia.

Limiti significativi di questa meta-analisi sono la disponibilità di soli studi di coorte (prospettivi o retrospettivi) per i carcinomi del pancreas borderline resecabili e l'eterogeneità nei trattamenti utilizzati, nella definizione di malattia resecabile e nelle procedure degli studi inclusi.

Successivamente a questa meta-analisi, sono stati pubblicati altri studi di coorte e di fase I-II con risultati e conclusioni in linea con i precedenti.

Tra questi, uno studio retrospettivo ha valutato un confronto dei risultati ottenuti tra radioterapia stereotassica tradizionale (SBRT) e tecniche IMRT, evidenziando che non ci sono differenze significative in termini di tossicità, risposta o sopravvivenza tra le due tecniche⁵.

Riguardo la tipologia di trattamento, due lavori retrospettivi pubblicati dalla stessa istituzione hanno confrontato i risultati di pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante seguita da chemio-radioterapia oppure da radioterapia stereotassica o trattati con sola chemioradioterapia o con sola chemioterapia^{6,7}. Con i limiti di avere gruppi di pazienti piccoli per numerosità e di essere un'analisi retrospettiva, gli autori suggeriscono che un trattamento con chemioterapia iniziale seguita da chemio-radioterapia possa essere il trattamento preferibile per probabilità di sopravvivenza a lungo termine, risposta tumorale e possibilità di ridurre l'estensione della resezione chirurgica successiva con vantaggi in termini di morbilità postoperatoria. Riguardo la scelta del trattamento medico chemioterapico, un altro lavoro retrospettivo, sempre su piccoli numeri, evidenzia come un regime di terapia con FOLFIRINOX risulta vantaggioso in termini di risposte e sopravvivenza rispetto ad altri regimi a base di gemcitabina e capecitabina, con differenze di tossicità attese⁸.

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di uno studio randomizzato multicentrico di fase 2-3 condotto in Corea su pazienti con carcinoma pancreatico borderline reseccabile randomizzati a ricevere chemio-radioterapia con gemcitabina e 54 Gy di radioterapia prima o dopo l'intervento chirurgico⁹. Tutti i pazienti ricevevano anche un trattamento chemioterapico adiuvante con gemcitabina per 4 mesi al termine di chirurgia e chemioradioterapia. Lo studio ha avuto un'interruzione precoce dell'arruolamento in seguito a un'analisi preliminare dei dati dopo i primi 57 pazienti arruolati (su 110 previsti).

La sopravvivenza a 2 anni e la sopravvivenza mediana sono risultate superiori nel braccio di pazienti trattati con chemio-radioterapia preoperatoria; in particolare, la sopravvivenza a 2 anni è stata del 40.7% per i pazienti trattati in neoadiuvante verso il 26.1% dei pazienti andati a chirurgia immediata e la sopravvivenza mediana è stata di 21 mesi contro 12 mesi. Anche il tasso di resezioni radicali è stato superiore nel braccio neoadiuvante, con resezioni R0 nel 51.8% verso 26.1% dei casi. Ancora, i tumori trattati con chemio-radioterapia neoadiuvante risultavano di dimensioni minori rispetto a quelli operati e con minore impegno linfonodale. Non sono state osservate differenze significative in merito alle tossicità del trattamento chemio-radioterapico e alla morbilità e mortalità della chirurgia nei due bracci.

Infine, al recente congresso annuale ASCO 2018, sono stati presentati anche i risultati preliminari di uno studio di fase III olandese che ha incluso pazienti con carcinoma del pancreas reseccabile o borderline reseccabile, randomizzati a ricevere chirurgia immediata e chemioterapia adiuvante oppure chemioterapia e chemio-radioterapia preoperatoria per 3 mesi seguita da chirurgia e chemioterapia adiuvante per ulteriori 4 mesi¹⁰. La chemioterapia utilizzata era sempre la gemcitabina. I risultati preliminari dello studio, non ancora pubblicati, indicano un possibile vantaggio per il trattamento perioperatorio in termini di sopravvivenza rispetto alla chirurgia upfront.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas borderline reseccabile (potenzialmente reseccabile), un trattamento preoperatorio dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa a una resezione chirurgica immediata.	Positiva debole

Bibliografia

- Petrelli F, Inno A, Barni S, Ghidini A, Labianca R, Falconi M, Reni M, Cascinu S; GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente) and San Raffaele Hospital. Borderline resectable pancreatic cancer: More than an anatomical concept. *Dig Liver Dis.* 2017 Feb;49(2):223-226. doi: 10.1016/j.dld.2016.11.010. Epub 2016 Dec 5.
- Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *AnnSurgOncol* 13: 1035-46, 2006.
- Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 155:977-88, 2014.
- Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2018 Apr 30. doi: 10.1002/bjs.10870.
- Chapman BC, Gleisner A, Rigg D, et al. Perioperative outcomes and survival following neoadjuvant stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2018 Apr;117(5):1073-1083. doi: 10.1002/jso.25004. Epub 2018 Feb 15.
- Blair AB, Rosati LM, Rezaee N, et al. Postoperative complications after resection of borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: The impact of neoadjuvant chemotherapy with conventional radiation or stereotactic body radiation therapy. *Surgery.* 2018 May;163(5):1090-1096. doi: 10.1016/j.surg.2017.11.027. Epub 2018 Mar 12.
- Shrestha B, Sun Y, Faisal F, et al. Long-term survival benefit of upfront chemotherapy in patients with newly diagnosed borderline resectable pancreatic cancer. *Cancer Med.* 2017 Jul;6(7):1552-1562. doi: 10.1002/cam4.1104. Epub 2017 Jun 21.
- Yoo C, Kang J, Kim KP, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: improved efficacy compared with gemcitabine-based regimen. *Oncotarget.* 2017 Jul 11;8(28):46337-46347. doi: 10.18632/oncotarget.17940.

9. Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Ann Surg*. 2018 Feb 16. doi: 10.1097/SLA.0000000000002705. [Epub ahead of print].
10. Van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA4002)

Appendice

"La letteratura per la formulazione della risposta ai quesiti è stata ricercata su PubMed utilizzando MESH terms ("pancreatic cancer/tumor/adenocarcinoma/neoplasm" and "neoadjuvant/preoperative" and "therapy/chemotherapy/radiation/chemoradiation" and "borderline resectable") e da Gennaio 2001 a Maggio 2018"

10. Terapia della malattia localmente avanzata

Q21: Nei pazienti con carcinoma pancreatico localmente avanzato non resecabile (Stadio III) è raccomandabile l'impiego, come terapia iniziale, di chemioterapia verso chemioradioterapia?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato non resecabile in stadio III la chemioterapia può essere presa in considerazione come opzione di prima scelta come terapia iniziale, in alternativa alla chemioradioterapia.

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Una recente revisione della letteratura e meta-analisi ha preso in considerazione questo quesito e valutato 5 studi randomizzati e 3 studi osservazionali per un totale di 832 pazienti inclusi nell'analisi, 593 negli studi randomizzati e 239 in quelli osservazionali¹.

In tutti gli studi era previsto un confronto tra un trattamento chemioterapico esclusivo verso un trattamento iniziale chemio-radioterapico, eccetto in uno studio (LAP-07 di Hammel e colleghi) in cui in entrambi i bracci era previsto un trattamento chemioterapico esclusivo iniziale seguito o meno da chemio-radioterapia. La chemioterapia utilizzata era a base di gemcitabina in 6 studi (3 randomizzati e 3 osservazionali) oppure a base di 5-fluorouracile nei rimanenti 2 studi randomizzati. La dose di radioterapia utilizzata è stata superiore a 50 Gy in 6 studi, di 45 Gy in 1 studio e di 40 Gg in un altro; il trattamento radiante era somministrato mediante tecniche conformazionali 3D in 6 su 8 studi.

L'età mediana dei pazienti nei diversi studi variava tra i 60 e i 68 anni. Il performance status secondo la scala ECOG era 0-1 in una percentuale di pazienti tra l'80% e il 100% nei diversi studi.

L'utilizzo di chemioradioterapia iniziale non produce un miglioramento significativo della sopravvivenza dei pazienti (HR 0.87; 95% CI, 0.63–1.21; p = 0.41) né della sopravvivenza libera da progressione di malattia (HR 0.90; 95% CI, 0.74–1.10; p = 0.30) nei 5 studi randomizzati analizzati, mentre nei 3 studi osservazionali è stato evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (HR 0.48; 95% CI, 0.35–0.66, p < 0.001) e libera da progressione di malattia (HR 0.58; 95% CI, 0.37–0.92; p = 0.02) per i pazienti trattati con chemio-radioterapia.

È stata riscontrata un'eterogeneità significativa tra gli studi (p = 0.02; I2 = 67%).

La qualità degli studi sui vari "outcomes" misurati è risultata molto bassa.

L'uso della chemio-radioterapia è risultato associato a un maggior rischio di eventi avversi come diarrea di grado 3 o 4 sia negli studi randomizzati HR 3.99; 95% CI, 1.12–14.22; p = 0.03) che in quelli osservazionali (HR 3.59; 95% CI, 0.18–71.37; p = 0.40), così come è risultato incrementato il rischio di nausea o vomito di grado 3-4 (negli studi randomizzati: HR 2.53; 95% CI, 1.31–4.87; p = 0.006; in quelli osservazionali: HR 3.59; 95% CI, 0.43–29.74; p = 0.24).

Le differenze nei risultati in termini di efficacia tra gli studi randomizzati e quelli osservazionali sono interpretate dagli autori come probabilmente legate a sbilanciamenti nelle caratteristiche dei pazienti negli studi osservazionali con ad esempio una minore percentuale di interessamento linfonodale nei pazienti che ricevono radioterapia rispetto a quelli che effettuano sola chemioterapia.

Non è possibile sulla base dei dati disponibili trarre conclusioni forti. I singoli studi randomizzati in questo setting hanno dato risultati contraddittori. La meta-analisi degli studi randomizzati sembra non indicare vantaggi nell'aggiunta della radioterapia iniziale con invece possibili peggioramenti degli eventi avversi.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
		9			9	

Implicazioni per le ricerche future: uno studio prospettico con adeguato potere statistico che abbia possibilità di arrivare a concludere l'accrual nei pazienti con questo stadio di malattia è auspicabile. La difficoltà principale consiste nell'individuare lo standard di riferimento che, dati i risultati contraddittori degli studi finora eseguiti, è oggetto di controversia. I quesiti più interessanti cui dare una risposta potrebbero essere il ruolo della polichemioterapia e ruolo e timing della chemio-radioterapia.

<p>Qualità delle Evidenze La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: i dati sono contraddittori e si riferiscono a studi che non hanno completato l'arruolamento; il range temporale degli studi considerati nella meta-analisi è troppo ampio; gli schemi di trattamento chemioterapico, la chemioterapia concomitante alla radioterapia e le schedule di radioterapia sono troppo eterogenee.</p> <p>Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA</p>
--

Bibliografia:

1. Ng IW, Soon YY, Chen D, Tey JCS. Chemoradiotherapy versus chemotherapy for locally advanced unresectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. Asia Pac J ClinOncol. 2018 Jun 22. doi: 10.1111/ajco.12996.

QUESITO 22: Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato è raccomandabile l'impiego, come radiosensibilizzante, di capecitabina verso gemcitabina?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma non resecabile del pancreas in stadio III la capecitabina può essere somministrata in concomitanza alla radioterapia come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa alla gemcitabina.

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:
Rispetto al trattamento chemioterapico da utilizzare in concomitanza alla radioterapia, sono stati di recente pubblicati i risultati a lungo termine dello studio SCALOP che ha randomizzato 74 pazienti a ricevere chemioradioterapia in associazione a gemcitabina (38 pazienti) o a capecitabina (36 pazienti) dopo 1 ciclo di chemioterapia esclusiva con gemcitabina e capecitabina¹. I risultati a lungo termine (dopo il decesso di 69 pazienti su 74 arruolati e un follow up mediano per quelli vivi di 12.2 mesi) confermano un trend in sopravvivenza a vantaggio dei pazienti trattati con capecitabina e radioterapia con una sopravvivenza mediana di 17.6 mesi (95% CI: 14.6-22.7) contro 14.6 mesi (95% CI: 11.1-16.0) per quelli trattati con gemcitabina e radioterapia (HR 0.68 (95% CI: 0.38-1.21)).
Inoltre è stata riscontrata una migliore tollerabilità del trattamento con capecitabina con una maggiore percentuale di pazienti esposti ad eventi avversi ematologici di grade 3 o 4 (7 vs 0, p=0.008) e non-ematologici di grado 3 o 4 (10 vs 4, p=0.12) se trattati con gemcitabina rispetto a capecitabina durante la fase di trattamento chemioradioterapico.
Tali risultati sembrano quindi suggerire una maggior efficacia ed una migliore maneggevolezza della capecitabina rispetto alla gemcitabina come radiosensibilizzante.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	10			6	4	

Implicazioni per le ricerche future: è auspicabile l'utilizzo di questo regime quale braccio di riferimento in futuri studi randomizzati nei pazienti con adenocarcinoma non resecabile del pancreas in stadio III.

Qualità delle Evidenze
Si tratta di uno studio multicentrico, open-label, di fase II, di piccole dimensioni, non formalmente potenziato per confrontare le differenze tra i due gruppi. Leggere i risultati con cautela.

Qualità globale delle evidenze: BASSA

Bibliografia:

1. Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer. 2017 May 9;116(10):1264-1270. doi: 10.1038/bjc.2017.95. Epub 2017 Apr 4.

Q23: Nell'adenocarcinoma duttale del pancreas localmente avanzato, nei pazienti liberi da progressione dopo chemioterapia di induzione è indicata la chemioradioterapia di consolidamento?

Huguet et al. hanno pubblicato nel 2009 una revisione qualitativa sistematica della letteratura di tipo comparativo su 21 studi (due meta-analisi, 13 trial randomizzati e 6 trial non randomizzati) riguardanti complessivamente 1854 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato. Il ruolo della radioterapia è stato valutato in rapporto ai seguenti possibili trattamenti: radiochemioterapia vs best supportive care; radiochemioterapia vs radioterapia esclusiva; radiochemioterapia vs chemioterapia; chemioterapia di induzione seguita da radiochemioterapia vs radiochemioterapia vs chemioterapia¹.

Lo studio ha evidenziato che la radiochemioterapia concomitante è superiore alla migliore terapia di supporto in termini di sopravvivenza globale (OS 13.2 mesi vs 6.4 mesi, $p < 0.001$) e in qualità di vita ($p < 0.001$). La radiochemioterapia concomitante prolunga la sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia (HR = 0.69; 95% CI, 0.51-0.94). La sopravvivenza globale non è stata significativamente diversa dopo radiochemioterapia o sola chemioterapia negli studi che hanno valutato il confronto tra i due approcci terapeutici (HR = 0.79; 95% CI, 0.32-1.95).

La chemioterapia di induzione seguita dalla radiochemioterapia si associa ad un aumento della sopravvivenza rispetto alla radiochemioterapia esclusiva o alla sola chemioterapia; non sono riportati nello studio risultati numerici in termini di beneficio né risultati rispetto ad outcome di danno.

Ulteriore limite di questa revisione è rappresentato dalla eterogeneità degli studi analizzati per disegno, tecniche di radioterapia e farmaci chemioterapici utilizzati. In particolare, rispetto al confronto tra chemioradioterapia dopo chemioterapia e sola chemioterapia sono risultati eleggibili solo 3 studi (1 studio prospettico di fase 2 e 2 studi retrospettivi) per un totale di circa 470 pazienti valutati.

Dopo questa revisione, sono stati pubblicati diversi studi di coorte prospettici o retrospettivi con risultati in linea con i precedenti.

Un'ampia analisi retrospettiva dei dati del National Cancer Database americano è stata recentemente pubblicata, analizzando oltre 5000 casi per gruppo, accoppiati attraverso analisi propensity-score, trattati con chemioterapia esclusiva o seguita da chemio-radioterapia². L'utilizzo di chemioradioterapia porta a una sopravvivenza superiore con una sopravvivenza mediana di 12.3 mesi contro 9.8 mesi, una sopravvivenza a 2 anni del 16.3% (15.3–17.3%) verso 12.9% (12.0–13.9%), e un HR di 0.79 (0.76–0.83).

Hammel et al. hanno recentemente pubblicato i risultati del trial LAP07, uno studio clinico randomizzato che ha valutato 442 pazienti affetti da malattia localmente avanzata del pancreas, sottoposti in una prima randomizzazione a chemioterapia con gemcitabina da sola o associata ad erlotinib³. Dopo quattro mesi di chemioterapia, 269 pazienti (61%) con quadro di malattia controllata sono stati sottoposti ad ulteriore randomizzazione a chemioradioterapia verso due mesi ulteriori della stessa chemioterapia. Il follow-up mediano è stato di 36.7 mesi (95% CI, 27.6-44.2 mesi). In riferimento alla prima randomizzazione (chemioterapia con gemcitabina vs gemcitabina-erlotinib) nessuna differenza in sopravvivenza globale è stata riscontrata (mediana, 13.6 mesi vs 11.9 mesi rispettivamente); allo stesso modo nessuna differenza in sopravvivenza libera da progressione nei due bracci (HR, 1.12; 95% CI, 0.92-1.36; $p = 0.26$).

Anche nella seconda randomizzazione (chemioradioterapia vs chemioterapia) non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale mediana tra i due gruppi (15.2 mesi vs 16.5 mesi; HR 1.03; 95% CI, 0.79-1.34; $p = 0.83$), né in sopravvivenza libera da progressione (mediana 9.9 mesi vs 8.4 mesi; HR, 0.78; 95% CI, 0.61-1.01; $p = 0.06$). La radioterapia è stata somministrata fino alla dose totale di 54 Gy, associando capecitabina, seguendo un protocollo di qualità e valutando eventuali deviazioni dallo stesso (nel 50% dei casi sono state registrate deviazioni minori, nel 18% deviazioni maggiori). I pazienti che nella seconda randomizzazione hanno ricevuto chemioterapia con gemcitabina ed erlotinib hanno presentato una sopravvivenza globale minore rispetto ai pazienti trattati con sola gemcitabina (14.5 mesi vs 17.1; HR, 1.32; 95% CI, 1.01-1.72; $p = 0.04$). Di tutti i pazienti dello studio l'87% ha presentato una progressione di malattia: 23% loco-regionale, 54% sistemica. Dei pazienti della seconda randomizzazione la progressione locale è stata meno frequente nel braccio della radiochemioterapia rispetto al braccio della sola chemioterapia (32% vs 46%), mentre la progressione a distanza maggiore (60% vs 44%). Se si considera l'intervallo di tempo senza terapie nel successivo follow-up, questo è stato più lungo nel braccio di pazienti trattati con

radiochemioterapia (6.1 mesi vs 3.7 mesi, $p=0.02$). La tolleranza ai trattamenti è stata equivalente nei due bracci, se si esclude la nausea (di grado 3-4 nel 6% dei pazienti trattati con chemioradioterapia contro 0% per quelli che hanno proseguito sola chemioterapia); le maggiori tossicità sono state registrate nel braccio di trattamento con gemcitabina ed erlotinib.

Dallo studio quindi si evince che la chemioradioterapia, pur non portando a vantaggi significativi in sopravvivenza, ha prodotto un aumento quasi significativo della sopravvivenza libera da progressione, un ritardo significativo nell'inizio della successiva terapia e un significativo miglior controllo locale.

Principali limiti dello studio sono la doppia randomizzazione (con l'utilizzo di erlotinib nella prima randomizzazione che potrebbe interferire con la successiva radioterapia) e l'impiego di chemioterapici non ottimali, essendo stato lo studio disegnato nel 2005, prima dell'era degli schemi con FOLFIRINOX e nab-paclitaxel.

In merito al tipo di trattamento di induzione da utilizzare, infatti, l'analisi del National Cancer Database americano² evidenzia come l'utilizzo di un trattamento polichemioterapico risulta superiore in termini di sopravvivenza rispetto a una monochemioterapia con HR 0.71 (0.68–0.74) ($p < 0.001$).

Infine, rispetto al trattamento chemioterapico da utilizzare in concomitanza alla radioterapia, sono stati di recente pubblicati i risultati a lungo termine dello studio SCALOP che ha randomizzato 74 pazienti a ricevere chemioradioterapia in associazione a gemcitabina o capecitabina dopo 1 ciclo di chemioterapia esclusiva con gemcitabina e capecitabina⁴. I risultati a lungo termine (dopo il decesso di 69 pazienti su 74 arruolati e un follow up mediano per quelli vivi di 12.2 mesi) confermano un trend in sopravvivenza a vantaggio dei pazienti trattati con capecitabina e radioterapia con una sopravvivenza mediana di 17.6 mesi (95% CI: 14.6-22.7) contro 14.6 mesi (95% CI: 11.1-16.0) per quelli trattati con gemcitabina e radioterapia (HR 0.68 (95% CI: 0.38-1.21), con una tossicità migliore per i pazienti che hanno ricevuto capecitabina.

Da considerare anche l'opzione per i pazienti responsivi alla chemioterapia sistemica di rivalutare un possibile approccio chirurgico; è stata pubblicata in merito una meta-analisi Cochrane nel 2014 che ha incluso due piccoli studi randomizzati, con alta probabilità di bias, per un totale di 98 pazienti inclusi nell'analisi ed assegnati a ricevere resezione chirurgica o altri trattamenti (chemioradioterapia in uno studio, chemioimmunoterapia nell'altro)⁵. L'analisi rivela una migliore sopravvivenza nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con HR 0.38 (95% CI: 0.25-0.58), con una percentuale di pazienti vivi a 3 anni del 40% e a 5 anni del 15%.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile, liberi da progressione dopo chemioterapia sistemica (con riferimento agli schemi utilizzati nella malattia avanzata), la chemioradioterapia concomitante di consolidamento può essere presa in considerazione.	Positiva debole

Bibliografia:

- Huguet F, Girard N, Guerche CS, et al: Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 27: 2269-77, 2009.
- Zhong J, Switchenko J, Behera M, et al. Chemotherapy with or Without Definitive Radiation Therapy in Inoperable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 Apr;25(4):1026-1033. doi: 10.1245/s10434-017-6322-4. Epub 2018 Jan 11.
- Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al: Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 15:1844-53, 2016.
- Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2017 May 9;116(10):1264-1270. doi: 10.1038/bjc.2017.95. Epub 2017 Apr 4.

5. Gurusamy KS1, Kumar S, Davidson BR, Fusai G. Resection versus other treatments for locally advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 27;(2):CD010244. doi: 10.1002/14651858.CD010244.pub2.

Appendice

"La letteratura per la formulazione della risposta ai quesiti è stata ricercata su PubMed utilizzando MESH terms ("pancreatic cancer/tumor/adenocarcinoma/neoplasm" and therapy/chemotherapy/radiation/chemoradiation" and "unresectable/locally advanced") da Gennaio 2001 al Maggio 2018".

11. Terapia della malattia sistemica

Q24: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico con un KPS>70 ed età ≤ 70 anni, è indicato un trattamento chemioterapico di prima linea con 3 o 4 farmaci in termini di aumentodella sopravvivenza?

In un trial clinico di fase III condotto da Reni et al. pubblicato nel 2005 che ha valutato 99 pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico, KPS > 70 ed età ≤ 70 anni è stato osservato un vantaggio statisticamente e clinicamente significativo in termini di PFS e OS correlato all'impiego di uno schema con quattro farmaci (cisplatino, epirubicina, gemcitabina e 5FU) rispetto alla gemcitabina in monoterapia. PFS a 4 mesi e mediana sono risultate maggiori nel braccio di combinazione rispetto alla gemcitabina, rispettivamente 60% vs 28% (HR 0.46 [0.26-0.79]; p=0.001) e 5.4 vs 3.3 (HR 0.51[0.33-0.68]; p=0.0033). Le sopravvivenze ad un anno sono state rispettivamente pari al 38.5% vs 21.3% (HR 0.65 [0.42-1.09]; p=0.047)[**Livello di evidenza 1++**]. Le tossicità osservate, in particolare quella midollare, sono state più elevate nel braccio di combinazione. In particolare la neutropenia G3/G4 era del 43% del braccio di combinazione rispetto al 16% della monoterapia (p<0.0001) e la piastrinopenia G3/G4 era del 30% del braccio di combinazione rispetto al 1% della monoterapia (p<0.0001). Non vi era impatto sulla qualità di vita dei pazienti sebbene la dimensione del campione era insufficiente per ottenere un potere statistico adeguato a rilevare differenze affidabili tra i gruppi per confronti multipli (1).

Uno studio francese di fase III randomizzato pubblicato da Conroy et al. nel 2011 ha valutato 342 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas avanzato non precedentemente trattati ed età compresa tra i 18 ed i 75 anni e con un PS (secondo ECOG) tra 0 e 1 randomizzati a ricevere FOLFIRINOX (5 fluorouracile, irinotecan, oxaliplatino) vs gemcitabina in monoterapia.

Lo schema a più farmaci ha consentito di ottenere un vantaggio significativo, rispetto alla sola gemcitabina, in termini di PFS (6.4 mesi vs 3.3 mesi; HR 0.47 [0.37-0.59]; p<0.0001) ed OS (11.1 mesi vs 6.8 mesi; HR 0.57 [0.45-0.73]; p=0.001 - 1-y OS 48.4% vs 20.6%) [**Livello di evidenza 1++**].

Devono inoltre essere considerati il profilo di tossicità extra-ematologica G3-G4 (astenia 23%; vomito 15%; diarrea 13%; neuropatia periferica 9%) non completamente accettabile per il trattamento palliativo di questa neoplasia e l'importante impegno per il paziente (4 accessi ospedalieri al mese, salvo complicazioni; necessità di impiantare un catetere venoso centrale per la somministrazione del 5FU; utilizzo pressoché sistematico dei fattori di crescita). Non sono state osservate tuttavia differenze significative nella Global Health Status and Quality of Life scale eccetto coloro i quali avevano ricevuto lo schema FOLFIRINOX con diarrea di grado G3-4 durante i primi 8 cicli. Tuttavia, dopo 6 mesi, il 31% dei pazienti nel gruppo FOLFIRINOX ha avuto una diminuzione definitiva dei punteggi sullo stato di salute globale e sulla qualità della vita rispetto al 66% nel gruppo gemcitabina (hazard ratio, 0,47, IC 95%, da 0,30 a 0,70 ; P <0,001). I risultati di questo studio devono essere tuttavia interpretati con cautela a causa della selezione dei pazienti suggerita dai risultati superiori alle aspettative ottenuti nel braccio di controllo e dalla considerazione che sono stati necessari 4 anni perché 48 centri arruolassero 342 pazienti (2).

Entrambi gli studi non erano in cieco a causa della monoterapia di controllo.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico con un KPS > 70 ed età ≤ 70 anni un trattamento chemioterapico di prima linea con 3 o 4 farmaci può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa alla monoterapia con gemcitabina	Positiva debole

Bibliografia

1. Reni M, Cordio S, Milandri C, et al: Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 6: 369-76, 2005
2. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364: 1817-25, 2011

Q25: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico, con un PS ≥ 70 ed età >18 anni, è indicato un trattamento chemioterapico di prima linea secondo lo schema gemcitabina/nab-paclitaxel, in termini di aumento della sopravvivenza?

Uno studio multicentrico di fase III pubblicato da Von Hoff et al. nel 2013 ha valutato 861 pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico, di età superiore ai 18 anni e Karnofsky PS ≥ 70, randomizzati a ricevere un trattamento di chemioterapia di I linea con sola gemcitabina (430 pazienti) vs gemcitabina + nab-paclitaxel (431 pazienti). Lo studio ha dimostrato che il regime di combinazione si associa ad un incremento sia della PFS (5.5 mesi vs 3.7 mesi; HR 0.69 [0.62-0.83]; p<0.0001) sia della OS (8.5 mesi vs 6.7 mesi; HR 0.72 [0.62-0.83]; p<0.0001).

In questo studio è stata anche osservata una sopravvivenza a 3 anni del 4% nel braccio trattato con terapia di combinazione rispetto all'assenza di lungo sopravvivenuti tra i pazienti trattati con sola gemcitabina. L'incidenza di tossicità di grado ≥ 3 è stata superiore nel braccio di combinazione (neutropenia 38% vs 27%, affaticamento 17% vs 7% e neuropatia 17% vs 1%). La neuropatia è risultata rapidamente reversibile consentendo la ripresa del trattamento nel 44% dei casi.

Il beneficio visto in termini di outcome di sopravvivenza e la stessa sopravvivenza a lungo termine, fanno sì che questa combinazione superi i rischi di un possibile danno, data la reversibilità degli effetti collaterali in particolare modo della neuropatia. Il trial non è stato eseguito in cieco.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	In pazienti con PS ≥ 70 ed età >18 anni un trattamento chemioterapico di I linea secondo lo schema gemcitabina-nab-paclitaxel dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in termini di incremento di PFS e OS.	Positiva forte

Bibliografia

1. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369: 1691-703, 2013

Q26: Nei pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas avanzato con un KPS compreso tra 50 e 70 (dove viene escluso un trattamento di combinazione) è indicato un trattamento chemioterapico di prima linea con gemcitabina in monoterapia?

In uno studio di fase III pubblicato da Burris et al. nel 1997 i pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas venivano randomizzati a ricevere gemcitabina o 5FU. Del totale, 87 pazienti avevano un KPS compreso tra 50 e 70. I risultati relativi all'intera popolazione oggetto dello studio sono stati i seguenti: beneficio clinico (endpoint primario) in 23.8 % dei pazienti trattati con gemcitabina rispetto al 4.8% trattati con 5-FU ($p=0.0022$); sopravvivenza mediana pari a 5.6 e 4.4 mesi rispettivamente nei bracci trattati con gemcitabina e 5-FU ($p = 0.0025$); sopravvivenza a 12 mesi pari al 18 % nel braccio con gemcitabina e 2% nel braccio con 5-FU. I principali effetti collaterali di grado 3/4 della gemcitabina erano neutropenia (25,9%), piastrinopenia (9,7%), nausea/vomito (12,8%) e stipsi (3,2%), relativamente inferiori nel braccio del 5-FU con dati non statisticamente significativi. Va considerato che nel 1997 non erano disponibili i farmaci relativi alla prevenzione antiemetica e alla stipsi presenti al giorno d'oggi.

La possibilità di eseguire una monoterapia nei pazienti con un KPS 50-70 deve essere presa in considerazione, dato il favorevole rapporto rischio-beneficio associato all'uso della gemcitabina.

I dati riportati sono relativi a tutta la popolazione e non alla sottopopolazione indicata, sebbene gli 87 pazienti con $KPS \leq 70$ siano ben distribuiti (44 nel gruppo gemcitabina, 43 nel gruppo 5-FU). Non è noto se i risultati di beneficio e rischio della popolazione in toto siano applicabili al sottogruppo di pazienti considerato in questo quesito.

Questa raccomandazione si basa sui dati estrapolati da uno studio del 1997 ed in assenza di trials clinici prospettici in pazienti con le caratteristiche riportate nel quesito.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	La gemcitabina somministrata settimanalmente può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in pazienti con malattia avanzata e KPS 50-70	Positiva debole

Bibliografia:

1. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 2403-13, 1997

La letteratura per la formulazione della risposta ai quesiti è stata ricercata su PubMed utilizzando MESH terms ("pancreatic cancer/tumor/adenocarcinoma/neoplasm" and "first line chemotherapy" and "metastatic/untreated patients") e dal Gennaio 1995 al Dicembre 2017.

12.Terapia di seconda linea

Q27: In pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo una prima linea di trattamento sistemico è indicato un trattamento chemioterapico di seconda linea?

Uno studio clinico di fase III (1) ha randomizzato 46 pazienti con malattia avanzata e KPS 70-100%, in progressione durante trattamento con gemcitabina, ad un trattamento attivo (regime OFF: oxaliplatino/fluorouracile/acido folinico, 23 pazienti) versus BSC (23 pazienti); l'endpoint primario dello studio era l'OS ed il campione inizialmente previsto era di 165 pazienti. Due revisioni sistematiche della letteratura hanno considerato, rispettivamente, 1503 e 3112 pazienti affetti da carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico (2, 3), in progressione dopo un trattamento sistemico di I linea e confrontato i bracci includenti sola BSC (2 studi) o terapia a scelta dell'investigatore (1 studio) con bracci di trattamento attivo (38 bracci di trattamento nella prima revisione sistematica; 83 nella seconda).

Nonostante la prematura chiusura dello studio randomizzato condotto da Pelzer, dovuta a difficoltà di arruolamento per la presenza del braccio di BSC, la sopravvivenza globale (OS) è risultata significativamente migliore (mediana 4.82 mesi, 95% CI: 4.29-5.35) per il braccio di trattamento attivo (regime OFF) rispetto al braccio di BSC (mediana 2.30 mesi, 95% CI: 1.76-2.83), con un HR di 0.45 (95% CI: 0.24-0.83), $p=0.008$). Un significativo vantaggio in OS mediana per il trattamento attivo versus BSC è stato altresì evidenziato anche in entrambe le revisioni sistematiche (6 vs 2.8 mesi, $p=0.013$, nel primo studio; 4.6 vs 2.5 mesi, $p=0.02$, nel secondo); nel contesto del primo studio, che ha preso in considerazione come obiettivi secondari anche il tasso di risposta obiettiva (RR) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS), non è stato evidenziato alcun vantaggio in RR ($p=0.2$) o PFS ($p=0.26$) per il trattamento attivo.

Nonostante alcuni evidenti limiti metodologici [studio randomizzato OFF versus BSC: piccolo numero di pazienti, chiusura prematura dello studio; revisioni sistematiche: piccolo numero di pazienti inclusi in ogni singolo braccio (mediana 30, range 8-198, nel secondo studio), evidenza retrospettiva derivante da un'analisi combinata di singoli bracci di trattamento; per tutti i lavori: popolazioni eterogenee includenti sia pazienti con malattia localmente avanzata che pazienti metastatici], i risultati di tutti e tre gli studi presi in esame sono consistenti con l'ipotesi che un trattamento sistemico di II linea, in pazienti "fit" per la chemioterapia, prolunghi la OS.

In questa direzione vanno anche i dati derivanti dall'analisi dell'utilizzo della terapia di II linea nello studio MPACT (4), nella quale ricevere un trattamento di II linea (nella maggioranza dei casi contenente fluoropirimidine) ed un KPS $\geq 70\%$ risultavano essere tra i fattori indipendentemente associati ad una più lunga sopravvivenza dopo il trattamento di I linea all'analisi multivariata; gli altri fattori identificati in questa analisi includevano: l'aver ricevuto la combinazione di nab-Paclitaxel e Gemcitabina (rispetto alla sola Gemcitabina) in I linea, un PFS più lungo in I linea ed un rapporto neutrofilo/linfociti ≤ 5 al termine della I linea. In questo contesto, considerato anche l'impatto apparentemente marginale del trattamento di II linea su "endpoints" secondari quali RR e PFS, un'accurata valutazione dei fattori prognostici ed un'attenta selezione del paziente da candidare ad un trattamento di II linea risultano cruciali, così come la rilevazione di dati relativi alla QoL, attualmente non disponibili.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	In pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo una prima linea di trattamento sistemico e con PS conservato, un trattamento chemioterapico di seconda linea può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.	Positiva debole

La letteratura per la formulazione della risposta ai quesiti è stata ricercata su PubMed utilizzando MESH terms ("pancreatic cancer/tumor/adenocarcinoma/neoplasm" and "second line chemotherapy" with the limits "clinical trial" or "review") dal Gennaio 1995 al Dicembre 2016; per la presente Edizione delle LG la ricerca è stata aggiornata dal Gennaio 2017 al Maggio 2018.

Bibliografia

1. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, Riess H, Oettle H. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011, 47:1676-681
2. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, Steinberg SM, Greten TF. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann Oncol* 2013, 24: 1972-1979
3. Nagrial AM, Chin VT, Sjoquist KM, Pajic M, Horvath LG, Biankin AV, Yip D. Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and synthesis of all clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015, 96:483-497
4. Chiorean EG, Von Hoff DD, Taberner J, El-Maraghi R, Ma WW, Reni M, Harris M, Whorf R, Liu H, Li JS, Manax V, Romano A, Lu B, Goldstein D. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016, 115(2):188-94.

Q28: In pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo una prima linea di trattamento è indicata una chemioterapia di combinazione con Oxaliplatino/5-FU/AF o nal-Irinotecan/5-FU/AF?

Lo studio CONKO-3 (studio randomizzato di fase III, open label, comparativo, condotto in 16 Istituzioni in Germania) ha confrontato il regime OFF (oxaliplatino/fluorouracile/acido folinico) versus un regime di FF in un campione di 165 pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato, in progressione dopo una monoterapia con gemcitabina di prima linea, con almeno una lesione target misurabile ed un KPS $\geq 70\%$ (1). L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la superiorità del regime OFF in termini di OS.

Lo studio NAPOLI-1 (studio randomizzato di fase III, open label, comparativo, condotto in 76 Centri in 14 Paesi) ha confrontato un regime di irinotecano nanoliposomiale (nal-IRI)/fluorouracile/acido folinico versus un regime di FF (2); lo studio iniziale prevedeva il confronto tra la monoterapia con nal-IRI ed il regime FF, mentre il braccio di combinazione è stato aggiunto con un emendamento successivo; il campione era costituito, per il confronto tra nal-IRI/FF ed FF, da 266 pazienti (117 assegnati a nal-IRI/FF e 149 assegnati a FF) affetti da adenocarcinoma pancreatico metastatico, in progressione dopo regimi contenenti gemcitabina somministrati in un "setting" neoadiuvante, adiuvante, localmente avanzato o metastatico, con un KPS $\geq 70\%$. L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la superiorità del regime nal-IRI/FF versus FF in termini di OS.

Entrambi gli studi hanno documentato un vantaggio in OS per il trattamento di combinazione. Nello studio CONKO-3, la mediana di OS è stata di 5.9 mesi (95% CI: 4.1-7.4) per il regime OFF versus 3.3 mesi (95% CI: 2.7-4.0) per il regime FF (HR: 0.66, 95% CI: 0.48-0.91, $P=0.010$), con un vantaggio significativo anche in TTP (HR: 0.68, 95% CI: 0.50-0.94, $P=0.019$) ed una maggior incidenza di neuropatia periferica. Nello studio NAPOLI-1, la mediana di OS è stata di 6.1 mesi (95% CI: 4.8-8.9) per il regime nal-IRI/FF versus 4.2 mesi (95% CI: 3.3-5.3) per il regime FF (HR: 0.67, 95% CI: 0.49-0.92, $P=0.012$), con un vantaggio significativo anche in PFS (HR: 0.56, 95% CI: 0.41-0.75, $P=0.0001$) ed una maggior incidenza di neutropenia (G3/4: 27% vs 1%), diarrea (G3/4: 13% vs 4%), vomito (G3/4: 11% vs 3%) e "fatigue" (G3/4: 14% vs 4%).

In apparente contrasto con i risultati dello studio CONKO-3, lo studio randomizzato di fase III PANCREOX, non ha evidenziato alcun vantaggio in termini di ORR, PFS e tempo al deterioramento della QoL per l'aggiunta di oxaliplatino ad un regime di fluoro/folato (mFOLFOX6), con un significativo effetto detrimentalmente sulla OS (3). Tale discrepanza nei risultati potrebbe essere dovuta ad una diversa selezione dei pazienti nei due studi e a differenze nei regimi utilizzati.

Al di là dei limiti metodologici dei singoli studi (CONKO-3: numero di pazienti relativamente limitato, 84/91 e 76/77 pazienti nel braccio FF e OFF, rispettivamente, hanno effettivamente ricevuto il trattamento allocato e solo 66/76 e 71/84 hanno ricevuto almeno un ciclo completo, solo monoterapia con Gemcitabina in prima linea; NAPOLI-1: eterogeneità della popolazione di pazienti, trattati in prima, seconda e successive linee metastatiche, inclusione di pazienti pre-trattati con fluorouracile o irinotecano, disegno dello studio emendato in corso), i risultati indicano un possibile vantaggio in OS per il trattamento di combinazione in II linea, in pazienti "fit". Inoltre, una recente revisione sistematica della letteratura che ha considerato 24 studi di chemioterapia di II linea con regimi contenenti oxaliplatino o irinotecano non ha evidenziato sostanziali differenze tra i due approcci in termini di ORR, PFS od OS, rispettivamente 11,8%, 2,87 mesi e 5,48 mesi in tutta la popolazione considerata (4).

Anche in questo caso, come precedentemente discusso, un'attenta selezione del paziente basata su un'accurata valutazione prognostica e la rilevazione di dati relativi alla QoL, attualmente disponibili solo per lo studio Napoli-1 e PANCREOX (3, 5), risultano cruciali per una corretta definizione del bilancio costi/benefici nella scelta terapeutica.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	In pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo una prima linea di trattamento sistemico con regimi contenenti Gemcitabina e con PS conservato, un trattamento chemioterapico di seconda linea con Oxaliplatino/5-FU/AF o nal-IRI/5-FU/AF può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.	Positiva debole

Bibliografia

- Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, Görner M, Mölle M, Greten TF, Lakner V, Bischoff S, Sinn M, Dörken B, Pelzer U. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014; 23: 2423–2429
- Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, Macarulla T, Lee KH, Cunningham D, Blanc JF, Hubner RA, Chiu CF, Schwartzmann G, Siveke JT, Braiteh F, Moyo V, Belanger B, Dhindsa N, Bayever E, Von Hoff DD, Chen LT; NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:545-557
- Gill S, Ko YJ, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, Zalewski P, Do T, Cano P, Lam WYH, Dowden S, Grassin H, Stewart J, Moore M. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016; 34(32):3914-3920.
- Petrelli F, Inno A, Ghidini A, Rimassa L, Tomasello G, Labianca R, Barni S; GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente) and Cremona Hospital. Second line with oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for gemcitabine-pretreated pancreatic cancer: A systematic review. *Eur J Cancer* 2017; 81:174-182.
- Pelzer U, Blanc JF, Melisi D, Cubillo A, Von Hoff DD, Wang-Gillam A, Chen LT, Siveke JT, Wan Y, Solem CT, Botteman MF, Yang Y, de Jong FA, Hubner RA. Quality-adjusted survival with combination nal-IRI+5-FU/LV vs 5-FU/LV alone in metastatic pancreatic cancer patients previously treated with gemcitabine-based therapy: a Q-TWiST analysis. *Br J Cancer* 2017; 116(10):1247-1253.

Q29: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas metastatico dopo chemioterapia di prima linea gemcitabina-based che conservano un ECOG PS 0-1 è indicata una chemioterapia di combinazione con fluoropirimidina + oxaliplatino/irinotecano rispetto ad una monoterapia con fluoropirimidina?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas metastatico dopo chemioterapia di prima linea gemcitabina-based che conservano un ECOG PS 0-1 può essere somministrata una chemioterapia di combinazione con fluoropirimidina + oxaliplatino/irinotecano rispetto ad una monoterapia con fluoropirimidina

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Il panel di esperti ha identificato i seguenti outcome di beneficio: la qualità di vita (essenziale), TTP ed OS (importanti). Outcome di danno: tossicità neurologica periferica ≥ G3 e diarrea ≥ G3 (essenziali), mucosite ≥ G3 (importante). I due studi considerati per l’elaborazione di questo quesito sono stati il CONKO-003²⁴¹ ed il NAPOLI-1²⁴².

Lo studio CONKO-003²⁴¹ ha confrontato un regime di fluoro/folato (FF) con lo stesso regime FF in combinazione con oxaliplatino (OFF), in uno studio di fase III randomizzato, condotto in pazienti con KPS ≥70 affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo una monoterapia con gemcitabina di prima linea. Lo studio, randomizzato 1:1 con stratificazione per i seguenti fattori: durata del trattamento di I linea (<3 mesi, 3-6 mesi, >6 mesi), KPS (70-80%, 90-100%), ha arruolato 168 pazienti, ha raggiunto l’endpoint primario registrando un vantaggio in OS per il regime OFF vs FF (mediana 5.9 mesi – 95% CI 4.1-7.4 - vs 3.3 mesi – 95%CI 2.7-4.0; HR: 0.66 – 95%CI 0.48-0.91 – log-rank p=0.010) ed un vantaggio in TTP (mediana 2.9 mesi – 95% CI 2.4-3.2 - vs 2.0 mesi – 95%CI 1.6-2.3; HR: 0.68 – 95%CI 0.50-0.94 – log-rank p=0.019), a fronte di una neuropatia periferica significativamente più frequente con il regime OFF (grado 1-2 in 29 pazienti, 38.2% nel braccio OFF e 6 pazienti, 7.1% nel braccio FF; p<0.001). Non sono stati riportati dati relativi alla QdV.

Lo studio NAPOLI-1²⁴² ha confrontato in 417 pazienti con neoplasia localmente avanzata o metastatica e con Karnoski ≥ 70, trattati con uno schema di prima linea comprendente gemcitabina, lo stesso regime FF utilizzato nello studio CONKO 003 con il regime di combinazione costituito da irinotecanoliposomiale (nal-Iri)/FF; nello stesso studio era inoltre previsto un braccio di monoterapia con nal-Iri. In particolare, 149 pazienti assegnati al braccio FF, 117 pazienti assegnati al braccio nal-Iri/FF; altri 151 pazienti totali sono stati assegnati al braccio nal-Iri monoterapia, ma in confronti sono stati effettuati tra FF e nal-Iri/FF. Peraltro il braccio nal-Iri/FF è stato aggiunto in una seconda versione del protocollo, emendata dopo la randomizzazione di 33 pazienti nel braccio nal-Iri mono e di 30 pazienti nel braccio FF (secondo la versione 1 del protocollo).

La OS mediana è risultata pari rispettivamente a 6.2 mesi e 4.2 mesi rispettivamente nel braccio di combinazione versus il braccio con FF (HR: 0.75, p=0.0417). I più frequenti eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati la neutropenia (27%), la diarrea (13%) e la fatigue (14%). Non sono state osservate differenze in termini di QdV, valutata mediante questionario EORTC-QLQ-C30, tra il braccio di combinazione ed il braccio con solo FF. I punteggi mediani per “global health status”, “functional scale” e “symptoms scale” erano simili tra i diversi gruppi di trattamento alla valutazione basale e non sono state osservate variazioni nei punteggi relativi alla “functional scale” a 6 e 12 settimane. E’ stato riportato un vantaggio in termini di Q-TWIST con la combinazione nal-Iri/FF.

Complessivamente, pur in presenza di un beneficio in sopravvivenza statisticamente e clinicamente significativo per la terapia di combinazione, in relazione all’aumento dell’incidenza di tossicità ed alla mancanza di un chiaro beneficio (od all’assenza di dati) in termini di QdV, il bilancio beneficio/danno è percepito come incerto dalla maggior parte dei componenti del panel.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	13			1	12	

Implicazioni per le ricerche future: E’ auspicabile l’identificazione di marcatori predittivi e prognostici da validare in studi prospettici che consentano di definire il subset di pazienti che possono trarre il maggior beneficio da un trattamento di II linea. È inoltre necessario ipotizzare studi di II linea che considerino le attuali possibili prime linee di trattamento.

Qualità delle Evidenze

Nello studio NAPOLI-1 ha valutato il nal-Iri in un subset di pazienti trattati in I linea con schemi differenti da quelli attualmente disponibili nella pratica clinica. La qualità delle evidenze disponibili è moderata, pur provenendo da studi randomizzati di fase III sia per la combinazione contenente oxaliplatino che per quella contenente nal-Iri: in relazione a problemi metodologici riguardanti le modalità di randomizzazione e la modalità di raccolta ed analisi dei dati di outcome per lo studio CONKO 003 esiste un serio rischio di "detection bias" relativamente ad alcuni degli outcomes considerati; per lo studio Napoli-1, la modifica dello studio da due a tre bracci in corso e l'inclusione di pazienti trattati con un numero differente di precedenti linee terapeutiche (tra cui pazienti già pretrattati con fluoropirimidine) aumenta il rischio di "indirectness" dell'evidenza generata. Più in generale il PICO formulato dal panel non corrisponde perfettamente al PICO degli studi e la trasferibilità dei risultati alla popolazione di pazienti attuale, che è trattata in prima linea con schemi sensibilmente diversi da quelli presi in considerazione dagli studi esaminati, è generalmente bassa.

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

Bibliografia

1. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, Görner M, Mölle M, Greten TF, Lakner V, Bischoff S, Sinn M, Dörken B, Pelzer U. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(23):2423-9.
2. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, Macarulla T, Lee KH, Cunningham D, Blanc JF, Hubner RA, Chiu CF, Schwartzmann G, Siveke JT, Braiteh F, Moyo V, Belanger B, Dhindsa N, Bayever E, Von Hoff DD, Chen LT; NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(10018):545-57.

La letteratura per la formulazione della risposta ai quesiti è stata ricercata su PubMed utilizzando MESH terms ("pancreatic cancer/tumor/adenocarcinoma/neoplasm" and "randomized phase III" with the limits "clinical trial" or "review") dal Gennaio 1995 al Dicembre 2016; per la presente Edizione delle LG la ricerca è stata aggiornata dal Gennaio 2017 al Maggio 2018.

13. Trattamenti palliativi nella malattia localmente avanzata e metastatica**Q30: Nei pazienti con adenocarcinoma duttale avanzato del pancreas ed ostruzione biliare, la palliazione non chirurgica mediante drenaggio biliare è indicata rispetto alla palliazione chirurgica in termini di diminuzione di complicanze?**

In uno studio prospettico randomizzato controllato condotto da Artifon nel 2006 et al. 30 pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico e livelli elevati di bilirubina in assenza di ostruzione gastrica sono stati randomizzati a ricevere drenaggio biliare endoscopico con l'inserimento di uno stent metallico nel dotto biliare (15 pazienti) o procedura di drenaggio chirurgico (coledocodigiunostomia e gastrodigiunostomia, 15 pazienti). La qualità di vita è risultata migliore nel gruppo sottoposto a procedura endoscopica sia a 30 giorni ($p = 0,042$) che a 60 giorni ($p = 0,05$). Inoltre, non è stata osservata alcuna differenza tra i pazienti sottoposti a palliazione endoscopica e chirurgica in termini di durata della sopravvivenza mediana (media: 162 vs 202 giorni, $p = 0,06$). Sebbene la differenza non è risultata statisticamente significativa, il tasso di ricoveri per complicanze (26% vs 40%, $p = 0,054$) è risultato inferiore per i pazienti sottoposti a procedure endoscopiche. Anche i costi globali del trattamento endoscopico (costa della singola procedura chirurgica/endoscopica, costo del ricovero, costo globale delle cure inclusi successivi ricoveri e successive procedure interventistiche) è risultato minore per i pazienti sottoposti a palliazione endoscopica. Questo studio suggerisce che il drenaggio biliare è associato a una migliore qualità della vita nei pazienti con ostruzione delle vie biliari e adenocarcinoma pancreatico metastatico.

Limiti dello studio: il numero limitato dei pazienti considerato rende necessari studi prospettici con un numero di pazienti più elevato. Lo studio è stato pubblicato nel 2006 in epoca pre-FOLFIRINOX/nab-paclitaxel e i dati di sopravvivenza andrebbero rivalutati alla luce dei nuovi schemi chemioterapici.

Scott et al nel 2009 hanno pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo monocentrico in cui sono stati valutati i risultati postprocedura e la sopravvivenza a distanza di un gruppo di pazienti con carcinoma del pancreas localmente avanzato con ittero ostruttivo osservati in un periodo di 15 mesi. Sono stati identificati 56 pazienti; 33 sono stati sottoposti a stenting endoscopico e 23 a bypass chirurgico con epaticodigiunoanastomosi e gastroenteroanastomosi. La percentuale di morbidità/mortalità postoperatoria/post-procedura è stata simile nei due gruppi. Escludendo le complicanze legate al trattamento chemioterapico, i pazienti sottoposti a stenting endoscopico hanno avuto una percentuale di nuovi ricoveri significativamente superiori rispetto ai pazienti sottoposti a palliazione chirurgica (39.4% vs. 13.0%; $P < 0.05$). Inoltre la sopravvivenza globale dei pazienti sottoposti a palliazione chirurgica è risultata maggiore rispetto ai pazienti sottoposti a palliazione endoscopica (382 giorni vs. 135 giorni; $P < 0.05$). Gli autori hanno concluso che la chirurgia rappresenta una valida forma di palliazione per l'ittero ostruttivo nei pazienti con carcinoma localmente avanzato del pancreas sottolineando che la scelta dell'approccio chirurgico/endoscopico dovrebbe tenere in considerazione le condizioni cliniche dei pazienti (performance status, comorbidità associate), il rischio di possibile complicanze postoperatorie e l'aspettativa di vita alla diagnosi.

Limiti dello studio: studio retrospettivo ad alto rischio di bias. E' altamente probabile che siano stati selezionati per chirurgia i pazienti con migliori condizioni cliniche, miglior performance status, maggiore aspettativa di vita alla diagnosi.

Inoltre, nella scelta di palliare chirurgicamente un paziente con cancro del pancreas, deve essere considerata la possibile mortalità degli interventi palliativi per carcinoma pancreatico. Se nelle serie monocentriche la mortalità operatoria è vicina allo zero, i tassi di mortalità ricavati da database nazionali sono molto diversi: un'analisi eseguita in Italia ha evidenziato un tasso di mortalità dopo by-pass biliare pari al 6.1%, dopo doppio by-pass al 6.5%, dopo by-pass gastrico all'8.8%³. Una simile mortalità operatoria dopo interventi palliativi (6.5%) è stata riportata anche negli USA in uno studio che ha utilizzato il database dell'American College of Surgeons⁴.

Una meta-analisi di 19 studi (13 RCT) con 1989 pazienti ha infine dimostrato la superiorità degli stent metallici rispetto agli stent plastici in termini di: minore incidenza di occlusione dello stent, minore incidenza di colangiti e conseguentemente minore numero di procedure endoscopiche da dover effettuare per sostituire gli stent stessi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	<p>Nei pazienti con ostruzione biliare e neoplasia avanzata, la palliazione non chirurgica mediante posizionamento di stent biliare per via endoscopica potrebbe essere associata a minori complicanze rispetto alla palliazione chirurgica.</p> <p>La palliazione endoscopica mediante stent metallico andrebbe considerata come prima scelta, soprattutto nei pazienti con peggiore performance status e minore aspettativa di vita.</p>	Positiva debole

Bibliografia

1. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, Dupont A, Filho FM, Hondo FY, Ishioka S, Raju GS. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2006 Sep;101(9):2031-7
2. Scott EN, Garcea G, Doucas H, Steward WP, Dennison AR, Berry DP. Surgical bypass vs. endoscopic stenting for pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2009 Mar;11(2):118-24
3. Balzano G, Capretti G, Callea G, Cantù E, Carle F, Pezzilli R. Overuse of surgery in patients with pancreatic cancer. A nationwide analysis in Italy. *HPB (Oxford)* 2016;18:470-8
4. Bartlett EK, Wachtel H, Fraker DL, Vollmer CM, Drebin JA, Kelz RR et al. (2014) Surgical palliation for pancreatic malignancy: practice patterns and predictors of morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg* 18: 1292–1298.
5. Sawas T, Al Halabi S, Parsi MA, Vargo JJ. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2015 Aug;82(2):256-267.e7

Q31: Nei pazienti con adenocarcinoma duttale avanzato del pancreas ed ostruzione duodenale, è indicata la palliazione chirurgica rispetto alla palliazione endoscopica al fine di migliorare la ripresa dell'alimentazione?

Jeurnink et al (1) nel 2010 hanno pubblicato i risultati di uno studio prospettico randomizzato multicentrico condotto in 21 centri in Olanda in cui sono stati confrontati la gastrodigiunoanastomosi e il posizionamento di stent enterale per palliare l'ostruzione duodenale in pazienti con carcinoma periampollare avanzato. In questo studio sono stati randomizzati 40 pazienti: 18 sono stati sottoposti a gastrodigiunoanastomosi e 21 al posizionamento di uno stent duodenale. L'assunzione di cibo è significativamente migliorata dopo il posizionamento di stent (mediana: 5 vs 8 giorni, $P < 0.01$) mentre i risultati a lungo termine hanno dimostrato che la gastrodigiunoanastomosi ha garantito una miglior sopravvivenza senza difficoltà di alimentazione (72 vs 50 giorni, $P = 0.05$).

Il posizionamento di stent è risultato inoltre associato a un numero maggiore di complicanze maggiori, sintomi da ostruzione ricorrente e necessità di reintervento. Non ci sono state differenze per quanto riguarda la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti. I costi sono risultati maggiori per la gastrodigiunoanastomosi rispetto al posizionamento di stent (costi mediani: \$16,535 vs \$11,720, $P = 0.049$). Gli autori hanno concluso che nonostante il posizionamento di stent sia associato a un miglioramento immediato dei sintomi e a una più rapida ripresa dell'alimentazione, la gastrodigiunoanastomosi presenta dei risultati migliori nel tempo. Limiti dello studio: numero limitato di pazienti inclusi; presenza di un tumore periampollare e non esclusivamente pancreatico; non viene valutato l'inizio della chemioterapia dall'esecuzione delle diverse procedure (endoscopiche o chirurgiche). Inoltre, come già ricordato nel paragrafo precedente, non va dimenticato il rischio elevato di mortalità operatoria dopo interventi palliativi per cancro del pancreas.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	Nei pazienti con adenocarcinoma duttale avanzato del pancreas ed ostruzione duodenale, la palliazione chirurgica può essere presa in considerazione come prima opzione rispetto alla palliazione endoscopica al fine di offrire una più duratura alimentazione. Gli stent endoscopici offrono una più rapida ripresa dell'alimentazione.	Positiva debole

Bibliografia

1. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, van Eijck CH, Schwartz MP, Vlegaar FP, Kuipers EJ, Siersema PD; Dutch SUSTENT Study Group. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2010 Mar;71(3):490-9

Q32: Nel paziente con carcinoma del pancreas oligometastatico al fegato, è indicata la chirurgia resettiva alla diagnosi o dopo chemioterapia primaria al fine di migliorare la sopravvivenza?

Crippa et al (1) hanno pubblicato nel 2016 i risultati di uno studio retrospettivo bi-istituzionale sul ruolo della chirurgia in pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico con buon performance status (ECOG 0-1) sottoposti a chemioterapia primaria con successiva risposta radiologica e biochimica. Nello studio sono stati inclusi 127 pazienti che presentavano esclusivamente metastasi epatiche e sottoposti a vari schemi chemioterapici (gemcitabina sola o in associazione con altri farmaci 44%; FOLFIRINOX 8%; PEXG/PDXG/PEFG 48%). 56 pazienti (44%) hanno avuto una risposta radiologica completa (7%) o parziale (37%) delle metastasi. Il trattamento chirurgico è stato considerato nei pazienti con risposta radiologica completa o parziale e con normalizzazione del CA 19.9 o riduzione del CA 19.9 $> 90\%$ rispetto al valore iniziale. 11 pazienti (8.5%) sono stati sottoposti a resezione chirurgica. La sopravvivenza mediana è stata di 11 mesi nell'intera coorte e di 15 mesi per i pazienti con risposta completa/parziale. In questo sottogruppo, la sopravvivenza è stata significativamente più lunga nei pazienti sottoposti a resezione chirurgica

(sopravvivenza mediana: 46 versus 11 mesi; $p < 0.0001$). Gli autori hanno identificato come fattori indipendenti di sopravvivenza: multi-chemioterapia (HR: 0.512), resezione chirurgica (HR: 0.360), >5 metastasi epatiche alla diagnosi (HR: 3.515), eriduzione del CA 19.9 $< 50\%$ rispetto al valore alla diagnosi (HR: 2.708).

Limiti dello studio: analisi retrospettiva; basso numero di pazienti sottoposti a resezione chirurgica.

Hackert et al (2) hanno pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo monocentrico in cui sono state valutate le complicanze postoperatorie e la sopravvivenza in 62 pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas con metastasi epatiche sincrone sottoposti a resezione chirurgica pancreatico e epatica. I pazienti avevano una malattia epatica limitata (carcinoma pancreatico oligometastatico) e in 57 pazienti è stata eseguita una resezione epatica atipica di una o due metastasi. Il 9.7% dei pazienti ha sviluppato una fistola pancreatica clinicamente significativa, il 6.4% un sanguinamento postoperatorio; il 3.2% dei pazienti è stato sottoposto a re-intervento e la mortalità a 30 giorni è stata del 1.6%. La sopravvivenza mediana è stata di 12.3 mesi e la sopravvivenza a 5 anni è risultata essere pari a 8.1%.

Limiti dello studio: analisi retrospettiva; dati sul trattamento adiuvante presenti per il 70% dei pazienti.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	Nei pazienti con carcinoma del pancreas oligometastatico al fegato la chirurgia resettiva alla diagnosi non migliora la sopravvivenza. Un trattamento chirurgico può essere preso in considerazione in casi altamente selezionati con risposta alla chemioterapia primaria nell'ambito di studi clinici presso centri di riferimento.	Positiva debole

Bibliografia:

1. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, Partelli S, Zanon S, Lanese A, Andrikou K, Muffatti F, Balzano G, Reni M, Cascinu S, Falconi M. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1533-9
2. Hackert T, Niesen W, Hinz U, Tjaden C, Strobel O, Ulrich A, Michalski CW, Büchler MW. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:358-363

14. Complicanze tromboemboliche

Q33: Nei pazienti ambulatoriali affetti da carcinoma pancreatico è indicata una profilassi antitrombotica primaria con eparina a basso peso molecolare per ridurre l'incidenza di eventi tromboembolici?

La meta-analisi di Di Nisio del 2012 (aggiornata nel 2016) ha preso in considerazione 26 studi clinici, per un totale di 12352 pazienti, che hanno valutato un trattamento antitrombotico farmacologico con anticoagulanti orali o parenterali o terapia meccanica verso placebo o sola osservazione in pazienti oncologici ambulatoriali. Obiettivo principale dello studio era valutare efficacia e sicurezza della profilassi primaria per eventi tromboembolici venosi (TEV) in pazienti ambulatoriali con neoplasie di diverso tipo che ricevevano chemioterapia. Obiettivi secondari della meta-analisi erano confrontare efficacia e sicurezza di diversi tipi di profilassi antitrombotica stratificando i pazienti per tipologia di farmaco o intervento meccanico e aggregando poi i risultati per confronti testa a testa.

Outcome principale di efficacia era l'incidenza di TEV sintomatici, valutati con Doppler o venografia per le trombosi venose e con TC o angiografia polmonare per le embolie polmonari. Outcome principale di sicurezza erano i sanguinamenti maggiori, definiti come sanguinamenti che determinavano un calo di più di 2 g/dl di emoglobina o richiedevano trasfusioni di più di due unità di emazie o sanguinamenti in siti critici (es. cerebrali) o che determinavano il decesso. Gli outcome secondari includevano: embolie polmonari e trombosi venose sintomatiche, sanguinamenti clinicamente rilevanti, tasso di mortalità ad un anno.

Un singolo studio incluso nella meta-analisi con 3212 pazienti arruolati di Agnelli et al pubblicato nel 2012 (studio SAVE-ONCO), multicentrico, in doppio cieco, che valutava efficacia e sicurezza di una profilassi

con l'eparina a peso molecolare ultrabasso semuloparina nella prevenzione di TEV in pazienti che ricevevano chemioterapia per tumori solidi localmente avanzati o metastatici verso placebo, ha dimostrato una riduzione del rischio di TEV sintomatiche del 64% (risk ratio RR 0.36, 95% intervallo di confidenza CI 0.22- 0.60) con l'utilizzo di eparina a peso molecolare ultrabasso semuloparina confrontata verso placebo, in assenza di una apparente differenza nel tasso di emorragie maggiori (RR 1.05, 95% CI 0.55-2.00).

In pazienti con carcinoma del pancreas la semuloparina ha ridotto del 78% il rischio di TEV sintomatica (3/126 verso 14/128; RR 0.22, 95% CI 0.06-0.74). L'incidenza di emorragie maggiori non è stata riportata separatamente per questo setting di pazienti.

La meta-analisi di Di Nisio ha inoltre dimostrato come eparina a basso peso molecolare (EBPM) confrontata verso nessuna profilassi antitrombotica, comporti una riduzione significativa dell'incidenza di TEV sintomatica in pazienti con tumori solidi sottoposti a chemioterapia (RR 0.54, 95% CI 0.38-0.75; non eterogeneità, Tau2 = 0.00%) con un incremento non statisticamente significativo del rischio di sanguinamenti maggiori del 44% (RR 1.44, 95% CI 0.98-2.11). In particolare, il rischio di TEV risultava di 71 per 1000 nei pazienti non sottoposti a profilassi eparinica verso 39 per 1000 nei pazienti sottoposti a profilassi con EBPM mentre il rischio di sanguinamenti maggiori era di 25 per 1000 nei pazienti trattati con eparina verso 17 per 1000 nei pazienti non sottoposti a profilassi.

Tra i limiti di questa analisi vanno segnalati l'eterogeneità dei pazienti inclusi (pazienti adulti e pediatrici con neoplasie solide o ematologiche in qualunque stadio) e dei trattamenti antitrombotici eseguiti (anticoagulanti orali o parenterali, interventi meccanici) oltre al fatto che la semuloparina citata nello studio SAVE-ONCO è un farmaco attualmente non disponibile in commercio. Altra limitazione è quella legata alle piccole dimensioni della maggior parte degli studi inclusi.

La letteratura per la formulazione della risposta ai quesiti è stata ricercata su PubMed utilizzando MESH terms ("pancreatic cancer/tumor/adenocarcinoma/neoplasm" and "venous thrombosis") e dal Gennaio 1995 al Maggio 2018. I risultati sono stati verificati in doppio.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti ambulatoriali in trattamento per carcinoma pancreatico un trattamento di profilassi antitrombotica primaria con EBPM può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (1,2).	Positiva Debole

Bibliografia

1. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 1;12:CD008500.
2. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, Mouret P, Chaudhari U, Lawson F, Turpie AG; SAVE-ONCO Investigators. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012 Feb 16;366(7):601-9. doi: 10.1056/NEJMoa1108898.

15. Le cure simultanee nel paziente affetto da tumore del pancreas

Il tumore del pancreas nella fase metastatica è considerato una patologia ad alto bisogno di cure simultanee per il fatto di essere caratterizzato da intensa sintomatologia, non essendo disponibili soluzioni terapeutiche che comportino una sopravvivenza mediana > a 12 mesi e dal momento che alcuni trattamenti presentano effetti collaterali limitanti in termini di qualità della vita (1).

Q34: Nei pazienti affetti da neoplasia del pancreas sintomatica o in fase metastatica l'associazione delle cure oncologiche standard alle cure palliative precoci è indicata rispetto alle sole cure oncologiche standard al fine di migliorare l'outcome in termini di qualità di vita o di prolungare la sopravvivenza?

Un gruppo italiano coordinato da Maltoni in due lavori del 2016 ha analizzato il ruolo delle cure palliative precoci nel tumore del pancreas (2,3), intendendo come tale un modello organizzativo volto alla presa in carico globale del malato oncologico attraverso un'assistenza continua e un'integrazione progressiva fra terapie oncologiche e cure palliative.

In uno primo studio prospettico multicentrico 207 pazienti con adenocarcinoma del pancreas in fase localmente avanzata o metastatica sono stati randomizzati a ricevere il trattamento antineoplastico standard in associazione a cure palliative precoci "on demand" (100 pz) o il trattamento antineoplastico standard in associazione alle cure palliative precoci offerte in maniera sistematica (107 pz) (2). Nel braccio sperimentale le cure palliative precoci consistevano in incontri pianificati con il medico palliativista al momento basale e successivamente almeno ogni 2 mesi, fino al decesso.

Lo studio si proponeva di dimostrare differenze nella qualità di vita tra i due gruppi di trattamento con l'utilizzo del questionario Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary (FACT-Hep) e la valutazione del Hepatobiliary Cancer Sub-scale [HCS] e del Trial Outcome Index (TOI) al momento della randomizzazione e a distanza di circa 3 mesi dalla stessa. Obiettivi secondari dello studio erano la valutazione della sopravvivenza globale, del tono umorale dei pazienti, della soddisfazione dei familiari nei confronti della cura.

Nel braccio sperimentale dopo tre mesi si apprezzava un trend a migliore qualità di vita rispetto al braccio di controllo con un incremento dei punteggi del FACT-Hep (119.6 vs 113 p 0.08), e un beneficio significativo in termini di HCS, che valuta direttamente le problematiche della malattia (52 vs 48.2 p 0.008) e del TOI, che prevede la combinazione di punteggi relativi a sintomi fisici, funzionali e specifici della malattia (84.4 vs 78.1 p 0.022); non venivano tuttavia evidenziate differenze nella sopravvivenza globale, nel tono umorale e nella soddisfazione della famiglia nei confronti delle cure di fine vita.

In una successiva pubblicazione gli autori hanno condotto un'analisi secondaria nella stessa casistica di pazienti per definire l'effetto delle cure palliative precoci sistematiche sulla qualità della cura valutata mediante indicatori espressivi dell'aggressività del trattamento nella fase di fine vita: utilizzo dei servizi sanitari disponibili, utilizzo della chemioterapia nell'ultimo mese di vita e luogo del decesso in accordo con la volontà del paziente (3).

I pazienti del braccio sperimentale presentavano un accesso maggiore agli Hospice e un periodo di degenza più lungo all'interno degli stessi; in questo gruppo inoltre si apprezzava una riduzione statisticamente significativa del ricorso alla chemioterapia negli ultimi 30 giorni di vita (18.7% vs 27.8% nel braccio standard p = 0.036) e il decesso avveniva più frequentemente a domicilio o in Hospice rispetto al braccio standard (77.8% vs 66.7%) anche se questa differenza non raggiungeva la significatività statistica (p 0.102). Non venivano invece evidenziate differenze nella frequenza dei ricoveri e degli accessi al pronto soccorso tra i due gruppi di trattamento.

Questi dati a favore del braccio sperimentale suggeriscono che la qualità della cura è migliorata da un approccio che prevede l'offerta sistematica delle cure palliative precoci

Potenziali punti deboli: agli studi hanno partecipato per lo più rappresentanti di centri oncologici accreditati ESMO per le cure palliative; la conseguente presenza di oncologi competenti nella gestione dei sintomi può aver potenzialmente limitato l'impatto positivo del braccio sperimentale; per quanto fosse stato consigliato a tutti i centri di compilare una check list delle questioni da affrontare durante la consulenza di Cure Palliative non c'è stata una verifica della compilazione delle stessa; la valutazione dei questionari non è stata effettuata in cieco; lo studio non aveva la potenza statistica per esaminare indicatori specifici di aggressività di cura nella fase di fine vita.

Punti di forza: si tratta del primo lavoro europeo che conferma i risultati degli studi nordamericani e della prima esperienza dedicata alla valutazione delle cure palliative precoci nei pazienti con tumore del pancreas in fase avanzata; è uno studio multicentrico randomizzato che ha previsto il coinvolgimento anche di piccoli ospedali, ben rappresentando la realtà del nostro paese dove la consapevolezza del paziente circa la prognosi è piuttosto limitata ed è spesso presente un'ingiustificata fiducia sull'efficacia della chemioterapia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
D	Nei pazienti con neoplasia del pancreas in fase localmente avanzata o metastatica la combinazione delle cure oncologiche standard e delle cure palliative precoci dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione al fine di migliorare la qualità di vita.	Positiva forte
C	Nel tumore del pancreas in fase localmente avanzata e metastatica il ricorso alle cure palliative precoci in associazione ai trattamenti oncologici specifici dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in quanto migliora la qualità di vita e la qualità di cura dei pazienti	Positiva forte

Bibliografia

1. Documento del Tavolo di Lavoro AIOM SICP. Cure Palliative Precoci e Simultanee: <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/position-paper/aiom%20sicp%20cure%20palliative%20precoci%20e%20simultanee/1,1148,1>. 2015
2. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M et al. Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 2016; 65: 61-8.
3. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M et al. Systematic versus on-demand early palliative care: A randomised clinical trial assessing quality of care and treatment aggressiveness near the end of life. *Eur J Cancer* 2016; 69: 110-118.
4. Walling AM, Tisnado D, Ettner SL et al. Palliative Care Specialist Consultation Is Associated With Supportive Care Quality in Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2016 Oct;52(4):507-514.
5. Rabow MW, Petzel MQB, Adkins SH. Symptom Management and Palliative Care in Pancreatic Cancer. *Cancer J* 2017 Nov/Dec;23(6):362-373.
6. Schenker Y, Bahary N, Claxton R. A Pilot Trial of Early Specialty Palliative Care for Patients with Advanced Pancreatic Cancer: Challenges Encountered and Lessons Learned. *J Palliat Med* 2018 Jan;21(1): 28-36.

Appendice: La letteratura per la formulazione della risposta ai quesiti è stata ricercata su PubMed utilizzando MESH terms ("pancreatic cancer/tumor/adenocarcinoma/neoplasm" and "early palliative care" with the limits "clinical trial" or "review") dal Gennaio 2010 a Maggio 2018.

16. Follow Up

Q35: Nei pazienti con carcinoma pancreatico resecato, è indicata l'anticipazione diagnostica della recidiva asintomatica attraverso il follow up al fine di aumentare la sopravvivenza?

Nordby et al. (1) nel 2013 hanno condotto uno studio retrospettivo su 164 pazienti sottoposti a pancreasectomia ed ad un follow up con TC torace-addome-pelvi ogni 6 mesi oppure alla comparsa dei sintomi. Il primo dato che è emerso è rappresentato dal fatto che circa i 3/4 dei pazienti asintomatici hanno ricevuto un trattamento oncologico rispetto a solo 1/3 dei pazienti sintomatici. Inoltre, gli autori hanno osservato una differenza significativa in termini di tempo mediano alla recidiva tra i pazienti asintomatici (12 mesi) e sintomatici (7 mesi). La sopravvivenza mediana post-recidiva è stata significativamente più lunga nei pazienti asintomatici (10 mesi versus 4 mesi, $p < 0.00001$).

Analoghi risultati sono stati osservati da alcuni ricercatori del MD Anderson Center (Tzeng et al, 2012) in uno studio retrospettivo su 327 pazienti. Il follow up mediante TC potrebbe identificare i pazienti con buon PS e biologia favorevole che presentano una maggiore probabilità di beneficiare di trattamenti oncologici specifici. In particolare, un totale di 216 (66.1%) pazienti resecati hanno sviluppato recidiva. La recidiva asintomatica è stata rilevata in 118 pazienti (54.6%), che sono proprio quelli che beneficiano del follow-up. I restanti pazienti hanno sviluppato una recidiva sintomatica associata a malattia multifocale o carcinomatosi e stato clinico scadente (riducendo la possibilità di trattamenti successivi). Il tempo mediano di recidiva non differiva tra i gruppi, ma la sopravvivenza dopo l'individuazione era più breve nei pazienti sintomatici (5,1 mesi vs. 13,0 mesi; $P < 0,001$). Il tempo mediano per la ricorrenza non era diverso tra i gruppi, ma la sopravvivenza mediana post-recidiva era inferiore nei pazienti sintomatici (5.1 mesi vs 13.0 mesi, $P < 0.001$). Il trattamento di salvataggio è stato somministrato più frequentemente a pazienti asintomatici (91.2% vs 61.4%, $P < 0.001$)(2)[Livello di evidenza 2+].

Gli stessi autori hanno costruito un modello di Markov per confrontare il rapporto costo-efficacia delle seguenti 5 strategie di sorveglianza post-chirurgica: 1) visita ed indagini radiologiche solo a comparsa dei sintomi, 2-3) esame clinico e determinazione del CA 19.9 ogni 3 o 6 mesi, 4-5) esame clinico e TC addome-pelvi + Rx torace ogni 3 o 6 mesi (3). I risultati di questo studio hanno indicato come l'esame clinico e la valutazione del marcatore ogni 6 mesi si sia associata ad una sopravvivenza assoluta di 32.8 mesi (rispetto ai 24.6 mesi in assenza di follow up). Una strategia di follow up più intensiva ha comportato un peggioramento del rapporto costo-efficacia in assenza di un significativo beneficio clinico.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
D	Un follow-up comprensivo di esame clinico, CEA, CA19.9 e TC torace-addome-pelvi può essere preso in considerazione al fine di migliorare la sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinoma del pancreas resecato	Positiva debole

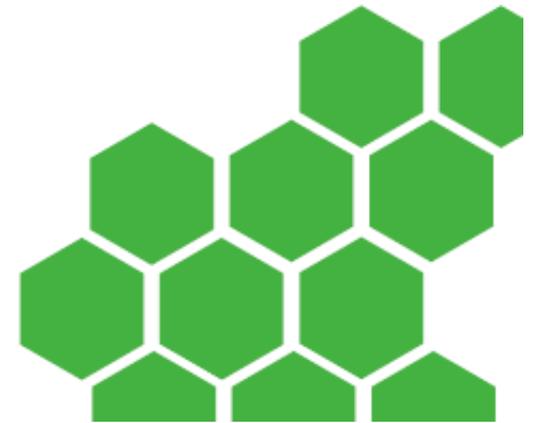
Bibliografia:

1. Nordby T, Huguenschmidt H, Fagerland MW et al: Follow-up after curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: asymptomatic recurrence is associated with improved survival Eur J Surg Oncol 39: 559-66, 2013
2. Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE et al: Yield of clinical and radiographic surveillance in patients with resected pancreatic adenocarcinoma following multimodality therapy. HPB (Oxford) 14: 365-72, 2012
3. Tzeng CWD, Abbott DE, Cantor SB et al: Frequency and intensity of postoperative surveillance after curative treatment of pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis. Ann Surg Oncol 20: 2197-203, 2013

La letteratura per la formulazione della risposta ai quesiti è stata ricercata su PubMed utilizzando MESH terms ("pancreatic cancer/tumor/adenocarcinoma/neoplasm" and "follow-up" and "curative surgery") e dal Gennaio 2001 al Dicembre 2017.



Appendice: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): MC

Date: 2012-09-06

Question: Should chemoradiotherapy vs chemotherapy be used for unresectable pancreatic carcinoma?

Settings: hospital

Bibliography: Sultana British Journal of Cancer (2007) 96, 1183 – 1190 Loehrer (2011) J Clin Oncol 29:4105-4112

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Chemoradiotherapy	Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival – Sultana												
4 ¹	randomised trials	no serious risk of bias ²	serious ³	no serious indirectness	serious ⁴	reporting bias ⁵	4/104 (3.8%) ⁶	15/106 (14.2%) ⁶	HR 0.79 (0.32 to 1.95)	3 fewer per 100 (from 9 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
Overall survival – Loehrer												
1	randomised trials ⁷	no serious risk of bias ⁸	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁹	none	33/34 (97.1%) ¹⁰	33/37 (89.2%) ¹⁰	HR 0.56 (0.32 to 0.96) ¹¹	18 fewer per 100 (from 1 fewer to 38 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Progression free survival – Sultana												
4 ¹²	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	reporting bias ⁵	4/44 (9.1%) ⁶	15/47 (31.9%) ⁶	HR 1.03 (0.73 to 1.47)	1 more per 100 (from 7 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Progression free survival - Loehrer (assessed with: data not shown)												
1	randomised trials ⁷	no serious risk of bias ⁸	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ^{13,14}	none	27/37 (73%)	25/34 (73.5%)	HR 0.90 (0.52 to 1.55) ¹¹	4 fewer per 100 (from 24 fewer to 14 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Toxicity grade 3-4 - Sultana - not reported												
												CRITICAL
Toxicity grade 3-4 – Loehrer												
1	randomised trials	no serious risk of bias ⁸	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	27/35 (77.1%)	27/34 (79.4%)	RR 0.97 (0.75 to 1.25)	2 fewer per 100 (from 20 fewer to 20 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Surgical resectability - Sultana - not reported												
												IMPORTANT
Surgical resectability - Loehrer - not reported												
												IMPORTANT



On study progression - Sultana - not reported											
											NOT IMPORTANT
On study progression - Loehrer - not reported											
											NOT IMPORTANT

¹ Overall survival data for time-to-event analysis was only available in two studies (134 patients)

² Adequate methods of allocation generation were described in two studies, adequate methods of concealment in one study and adequate losses to follow-up in 3.

³ There was significant heterogeneity among trials analyzed (p=0.01, I-squared=83.4%)

⁴ 95% confidence interval includes no effect and the upper and lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID), both for benefit and harm

⁵ Despite the exhaustive searches, examination of the funnel plots revealed evidence of bias, possibly publication bias, for the comparison assessed. However, due to the small number of trials included, interpretation of funnel plots is difficult.

⁶ Number of randomized patients to intervention and control arm refers only to the two studies included in this analysis. (Hazel and GITSG did not provide information). Number of deaths are estimated by HR)

⁷ Patients randomly assigned to receive gemcitabine alone or gemcitabine plus radiotherapy

⁸ The study did not report information about allocation concealment and random sequence generation. We decided not to downgrade after assessing balance in baseline characteristics of eligible patients

⁹ Imprecision due to low number of enrolled patients

¹⁰ We reported data at follow-up time of 28 months

¹¹ Calculated by O-E and variance method

¹² progression free survival data for time-to-event analysis was only available in one study (91 patients)

¹³ The paper reported only "lack of difference in PFS"

¹⁴ 95% confidence interval includes no effect and the lower and upper limit crosses the minimal important difference both for benefit and harm

Author(s): MC

Date: 2012-08-30

Question: Should folfirinox combination vs gemcitabine be used in metastatic pancreatic carcinoma?

Settings:

Bibliography: Conroy T, N Engl J Med. 2011 May 12;364(19):1817-25

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Folfirinox combination	Gemcitabine	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 26.6 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	no serious imprecision	none	117/171 (68.4%)	156/171 (91.2%)	HR 0.57 (0.45 to 0.73)	16 fewer per 100 (from 8 fewer to 25 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up median 26.6 months; assessed with: Recist)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	no serious imprecision	none	149/171 (87.1%)	168/171 (98.2%)	HR 0.47 (0.37 to 0.59)	13 fewer per 100 (from 7 fewer to 21 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Neutropenia (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	no serious imprecision	none	75/167 (44.9%)	35/169 (20.7%)	RR 2.17 (1.55 to 3)	24 more per 100 (from 11 more to 41 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Febrile neutropenia (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	no serious imprecision	none	9/167 (5.4%)	2/169 (1.2%)	RR 4.5 (1 to 20.29)	4 more per 100 (from 0 more to 23 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Thrombocytopenia (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	no serious imprecision	none	15/167 (9%)	6/169 (3.6%)	RR 2.5 (1.01 to 2.75)	5 more per 100 (from 0 more to 6 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Fatigue (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	serious ²	none	39/167 (23.4%)	30/169 (17.8%)	RR 1.31 (0.85 to 2.01)	6 more per 100 (from 3 fewer to 18 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Vomiting (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	serious ²	none	24/167 (14.4%)	14/169 (8.3%)	RR 1.73 (0.93 to 3.22)	6 more per 100 (from 1 fewer to 18 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Diarrhea (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	no serious imprecision	none	21/167 (12.6%)	3/169 (1.8%)	RR 7 (2.12 to 23.34)	11 more per 100 (from 2 more to 40 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Sensory neuropathy (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	no serious imprecision	none	15/167 (9%)	0/169 (0%)	RR 30 (1.82 to 492.7)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

thomboembolism (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	serious ²	none	11/167 (6.6%)	7/169 (4.1%)	RR 1.61 (0.64 to 4.06)	3 more per 100 (from 1 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Quality of life (follow-up median 26.6 months; assessed with: QLQ-C30 questionnaires)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	no serious imprecision	none	53/171 (31%)	113/171 (66.1%)	HR 0.47 (0.30 to 0.70) ³	262 fewer per 1000 (from 130 fewer to 384 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

¹ Patients had to have metastatic disease and a good performance status (ECOG status score of 0 or 1)

² 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference for harm

³ At 6 months, 31% of the patients in the FOLFIRINOX group had a definitive decrease in the scores on the Global Health Status and Quality of Life scale versus 66% in the gemcitabine group (hazard ratio, 0.47; 95% CI, 0.30 to 0.70; P<0.001). Significant increases in the time until definitive deterioration in the quality of life were also noted in the FOLFIRINOX group for all functional and symptom scales and with respect to appetite loss, dyspnea, and constipation. Time to a definitive decrease in the scores that were associated with diarrhea, insomnia, or financial difficulties caused by a physical condition or medical treatment did not differ significantly between regimens.

Author(s): ID, MC

Date: 13/07/2016

Question: Combination of fluoropyrimidine + platinum/irinotecan compared to fluoropyrimidine alone for metastatic pancreatic adenocarcinoma after first line chemotherapy

Setting: inpatients

Bibliography: Oettle H. J Clin Oncol 2014; 32:2423-2429 Wang-Gillam A. Lancet 2016; 387:545-57

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	combination of fluoropyrimidine + platinum/irinotecan	fluoropyrimidine alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Progression free survival (Oettle H. 2014) (follow up: median 54.1 months)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	serious ⁴	not serious	none	75/76 (98.7%)	79/84 (94.0%)	HR 0.68 (0.50 to 0.94)	9 fewer per 100 (from 1 fewer to 18 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progression free survival (Wang-Gillam A. 2016) (follow up: median 25 months; assessed with: RECIST ver. 1.1) ⁵												
1	randomised trials	not serious ^{3,6,7}	not serious	very serious ^{8,9}	not serious ¹⁰	none	61/117 (52.1%)	108/119 (90.8%)	HR 0.56 (0.41 to 0.75)	17 fewer per 100 (from 8 fewer to 28 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of life (Oettle H. 2014) - not reported												
												CRITICAL
Quality of life (Wang-Gillam A. 2016) (follow up: median 25 months; assessed with: EORTC-QLQ-C30; Scale from: 0 to 100) ⁵												
1	randomised trials	not serious ^{3,6,7,11}	not serious	very serious ^{8,9}	not serious	none			-	0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Overall survival (Oettle H. 2014) (follow up: median 54.1 months; assessed with: deaths)												
1	randomised trials	not serious ²	not serious	serious ⁴	not serious	none	74/76 (97.4%)	76/84 (90.5%)	HR 0.66 (0.48 to 0.91)	12 fewer per 100 (from 2 fewer to 23 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Overall Survival (Wang-Gillam A. 2016) (follow up: median 25 months; assessed with: Death) ⁵												
1	randomised trials	not serious ^{6,7}	not serious	very serious ^{8,9}	not serious ¹⁰	none	75/117 (64.1%)	80/119 (67.2%)	HR 0.67 (0.49 to 0.92)	15 fewer per 100 (from 3 fewer to 25 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Anaemia grade 3-4 (Oettle H. 2014) (follow up: median 54.1 months; assessed with: NCI-CTC ver. 2.0) ¹²												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	serious ⁴	not serious	none	3/76 (3.9%)	2/84 (2.4%)	RR 1.66 (0.28 to 9.66)	2 more per 100 (from 2 fewer to 21 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	combination of fluoropyrimidine + platinum/irinotecan	fluoropyrimidine alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Anaemia 3-4 (Wang-Gillam A. 2016) (follow up: median 25 months; assessed with: NCI-CTC ver. 4.0) ⁵												
1	randomised trials	not serious _{3,6,7}	not serious	very serious _{8,9}	not serious	none	11/117 (9.4%)	9/134 (6.7%)	RR 1.40 (0.60 to 3.26)	3 more per 100 (from 3 fewer to 15 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Neutropenia grade 3-4 (Oettle H. 2014) - not reported												
												CRITICAL
Neutropenia grade 3-4 (Wang-Gillam A. 2016) (follow up: median 25 months; assessed with: NCI-CTC ver.4) ⁵												
1	randomised trials	not serious _{3,6,7}	not serious	very serious _{8,9}	not serious	none	32/117 (27.4%)	2/134 (1.5%)	RR 18.82 (4.49 to 74.82)	27 more per 100 (from 5 more to 100 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Diarrhoea grade 3-4 (Oettle H. 2014) (follow up: median 54.1 months; assessed with: NCI-CTC ver 2.0)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	serious ⁴	not serious	none	1/76 (1.3%)	0/84 (0.0%)	not estimable		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Diarrhoea grade 3-4 (Wang-Gillam A. 2016) (follow up: median 25 months) ⁵												
1	randomised trials	not serious _{3,6,7}	not serious	very serious _{8,9}	not serious	none	15/117 (12.8%)	6/134 (4.5%)	RR 2.86 (1.15 to 7.14)	8 more per 100 (from 1 more to 27 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Fatigue grade 3-4 (Oettle H. 2014) - not reported												
												CRITICAL
Fatigue grade 3-4 (Wang-Gillam A. 2016) (follow up: median 25 months; assessed with: NCI-CTC ver.4.0) ⁵												
1	randomised trials	not serious _{3,6,7}	not serious	very serious _{8,9}	not serious	none	16/117 (13.7%)	5/134 (3.7%)	RR 3.66 (1.39 to 9.70)	10 more per 100 (from 1 more to 32 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Pain grade 3-4 (Oettle H. 2014) (follow up: median 54.1 months; assessed with: NCI-CTC ver.2)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	serious ⁴	not serious	none	24/76 (31.6%)	34/84 (40.5%)	RR 0.78 (0.51 to 1.19)	9 fewer per 100 (from 8 more to 20 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Pain grade 3-4 (Wang-Gillam A. 2016) - not reported												

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	combination of fluoropyrimidine + platinum/irinotecan	fluoropyrimidine alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
												CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

1. No information available regarding to the random sequence generation. High risk of performance bias due to lack of blinding. It is not clear how disease assessment has been performed (RECIST or other criteria of assessment). Authors stated that "study endpoint and serious adverse events were centrally evaluated", but no more information has been given; it is not clear if showed results derived from investigator or centralized review: possible risk of detection bias.
2. No information available regarding to the random sequence generation.
3. No information available regarding to the random sequence generation. High risk of performance bias due to lack of blinding.
4. We decide to downgrade because the study population underwent a first line with gemcitabine (not specified in the PICO population). Furthermore, in both arms treatment is given in combination with BSC (including anti-infective treatment, psychological counseling as needed, biliary stenting or drainage, nutritional advice, pain management and nutritional supplementation)
5. The maximum follow-up was 25 months
6. The study was initially a two-arm study (nanoliposomal irinotecan alone vs fluorouracil and folinic acid alone), then the protocol has been amended in order to add a third arm (1:1:1 ratio) of nanoliposomal irinotecan plus fluorouracil and folinic acid.
7. Authors stated that an inclusion criterion was a Karnofsky performance status (KPS) of 70 or more, but in table 1 was reported that 3% of the study population had a KPS of 50-60%
8. Some patients received more than one line of therapy. 44% of patients in the control group (fluorouracil and folinic acid therapy) received a previous fluorouracil based therapy.
9. We decided to downgrade because the nanoliposomal irinotecan formulation is not entirely transferable to the PICO population. Authors specified every doses of irinotecan base that correspond to those of nanoliposomal irinotecan used in the NAPOLI-1 study.
10. The number of patients in fluorouracil and folinic acid combination control group (119) is based on the number of patients enrolled after the amendment
11. Authors stated that "At baseline, median scores for quality-of-life measures (...) were similar between group. At 6 and 12 weeks, the median functional scale scores did not differ appreciably from baseline, suggesting that the effects of the treatments on functional scale scores were negligible"
12. No grade 4 anaemia were reported