Associazione Italiana di Oncologia Medica

Linee guida
CARCINOMA DEL PANCREAS ESOCRINO

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con

Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia clinica

Associazione italiana Gastroenterologi & Endoscopisti Digestivi Ospedalieri

AISP
Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas

Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana della International Academy of Pathology
SIAPEC - IAP

Coordinatore	Michele Reni	Oncologia Medica - IRCCS S. Raffaele – Milano
Segretario	Nicola Silvestris	DIMO - Università degli studi di Bari – Bari 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 –IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" – Bari
	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– Universitàdegli studi di Verona–Verona
	Raffaele Pezzilli	Apparato Digerente - Azienda ospedaliero-universitaria Policlinico S.Orsola-Malpighi – Bologna
	Enrico Vasile	Oncologia Universitaria–Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa–Pisa

Revisori	Filippo Alongi	AIRO	Dipartimento di Radioterapia Oncologica Avanzata IRCCS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria, Negrar (Verona)
	Gianpaolo Balzano	AISP	Chirurgia Pancreatica -Università Vita e Salute - Istituto Scientifico Ospedale S. Raffaele IRCCS – Milano
	Elisabetta Buscarini	AIGO	Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva – Ospedale Maggiore - ASST Crema
	Ferdinando De Vita		Oncologia Medica - II Università di Napoli
	Massimo Di Maio		Dipartimento di Oncologia, Università di Torino - AO Ordine Mauriziano, Torino
	Daniela Grosso	Infermiera	Divisione di Oncologia Medica – I.O.V. Istituto Oncologico Veneto, Padova
	Salvatore Parisi		Radioterapia - Ospedale Casa Sollievo Sofferenza - S. Giovanni Rotondo (FG)
	Davide Petruzzelli	Paziente	La Lampada di Aladino
	Alberto Sobrero		Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino IRCCS - IST – Genova
	Umberto Tassini	Paziente	AILAR – Associazione Italiana Laringectomizzati
	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 2019

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 *oppure*
	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 linfoadenectomia (<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 inconsiderazione 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 inconsiderazione 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 √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

<table>
<tr><td colspan="7">QUESITO xx: ……</td></tr>
<tr><td colspan="7">RACCOMANDAZIONE:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Forza della raccomandazione:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</td></tr>
<tr><td colspan="4">Votazione forza raccomandazione</td><td colspan="3">Votazione bilancio Beneficio/Danno</td></tr>
<tr><td>Positiva forte</td><td>Positiva debole</td><td>Negativa debole</td><td>Negativa forte</td><td>Favorevole</td><td>Incerto</td><td>Sfavorevole</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="7">Implicazioni per le ricerche future:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Certezza delle Prove
La certezza delle prove è stata giudicata ……. per i seguenti motivi:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Certezza globale delle prove: …….</td></tr>
</table>

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.
Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante)

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	**Positiva forte**
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

** 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 Intercollagiate 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.

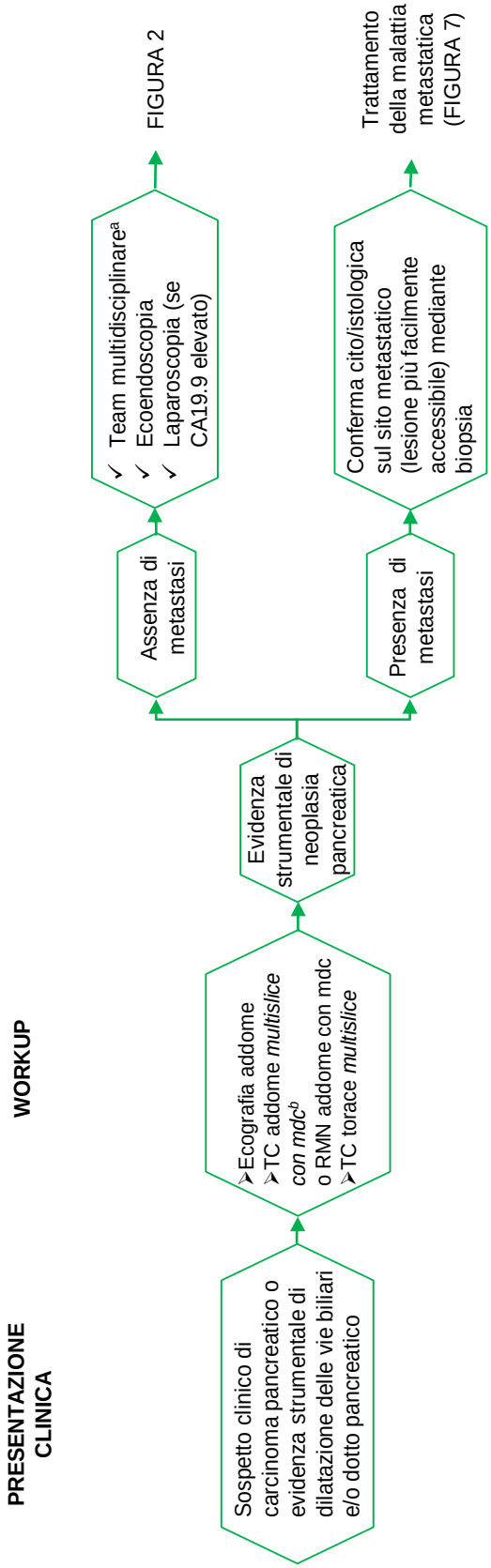
Indice

1. Figure 8
2. Epidemiologia, fattori di rischio e predisposizione genetica 17
3. Diagnosi 18
4. Classificazione e stadiazione 22
5. Incidentalomi pancreatici 27
6. Trattamento chirurgico della malattia localizzata 29
7. Terapia adiuvante 35
8. Terapia neoadiuvante nei pazienti con malattia resecabile 40
9. Terapia della malattia localmente avanzata potenzialmente resecabile (borderline resectable) 42
10. Terapia della malattia localmente avanzata 45
11. Terapia della malattia sistemica 49
12.Terapia di seconda linea 53
13.Trattamenti palliativi nella malattia localmente avanzata e metastatica 57
14. Complicanze tromboemboliche 61
15. Le cure simultanee nel paziente affetto da tumore del pancreas 62
16. Follow Up 64

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile 66

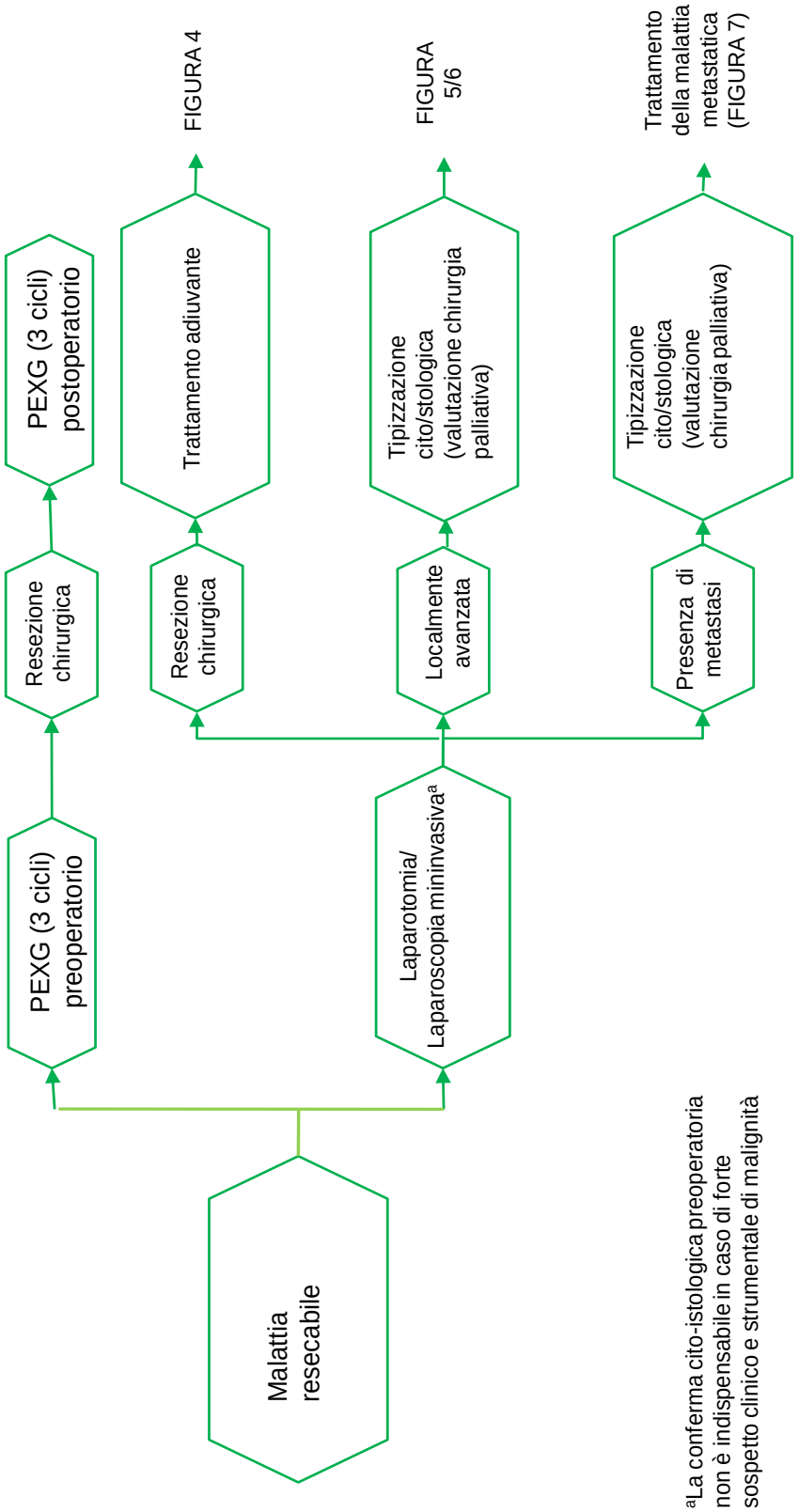
1. Figure

Figura 1: Diagnosi e Stadiazione



[a]Il team multidisciplinare dovrebbe comprendere l'oncologo medico, il radiologo, il radiologo interventista, il radioterapista l'endoscopista, il chirurgo ed il patologo
[b]TC multislice (preferibilmente almeno 64 file di detettori), con sezioni <3 mm

Figura 2: Malattia resecabile



[a]La conferma cito-istologica preoperatoria non è indispensabile in caso di forte sospetto clinico e strumentale di malignità

Figura 3: Malattia Borderline Resectable

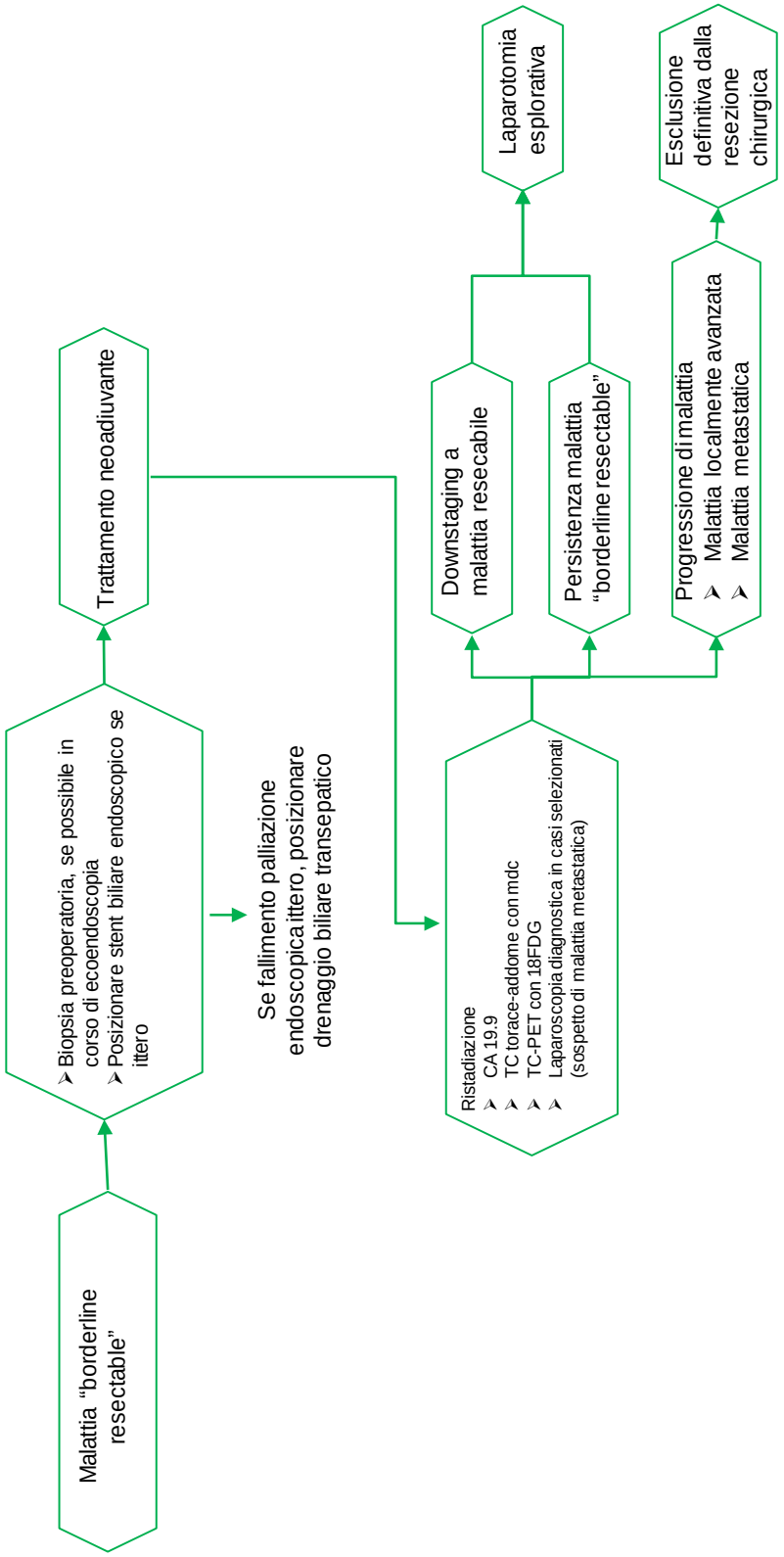
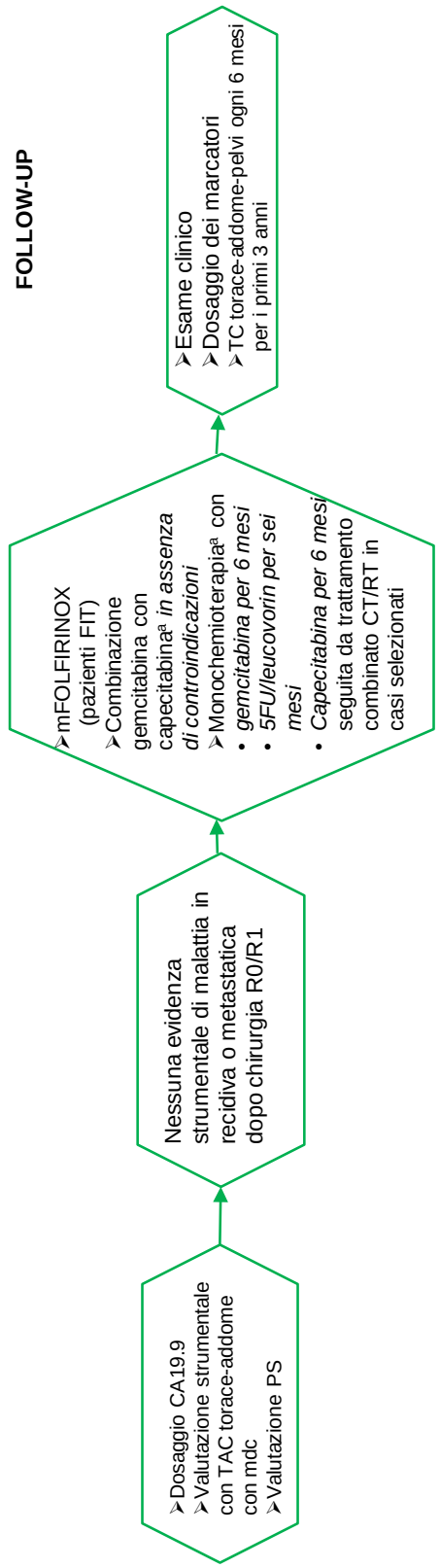
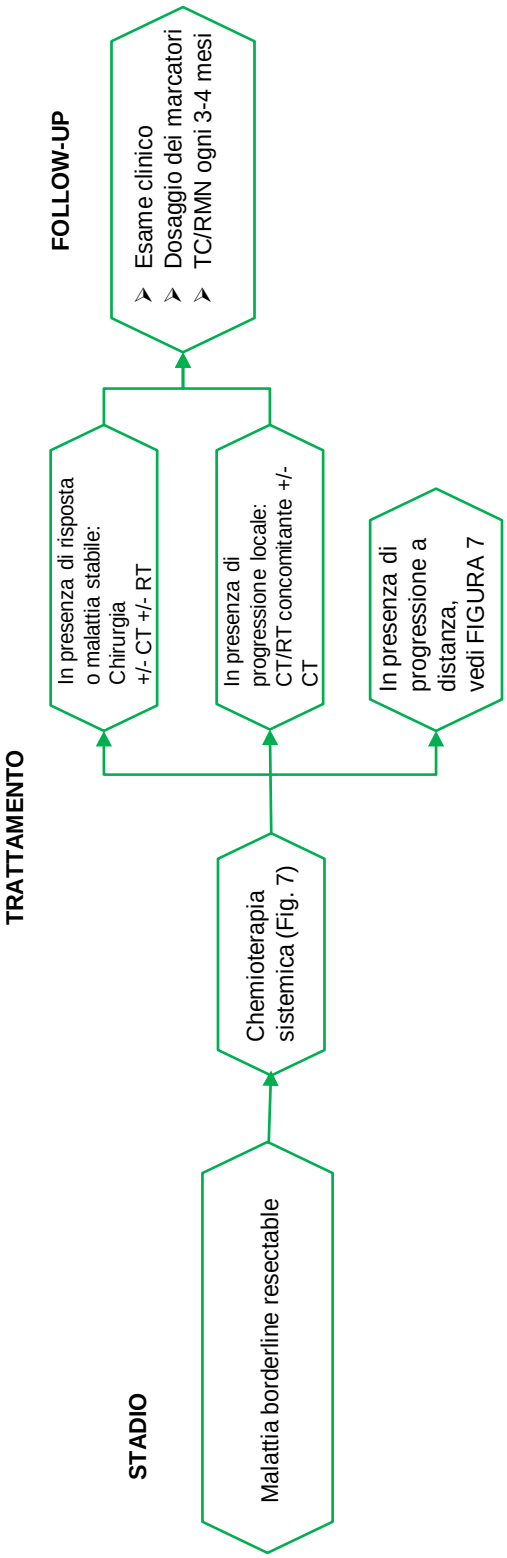


Figura 4: Terapia Adiuvante



[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



[a]La 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

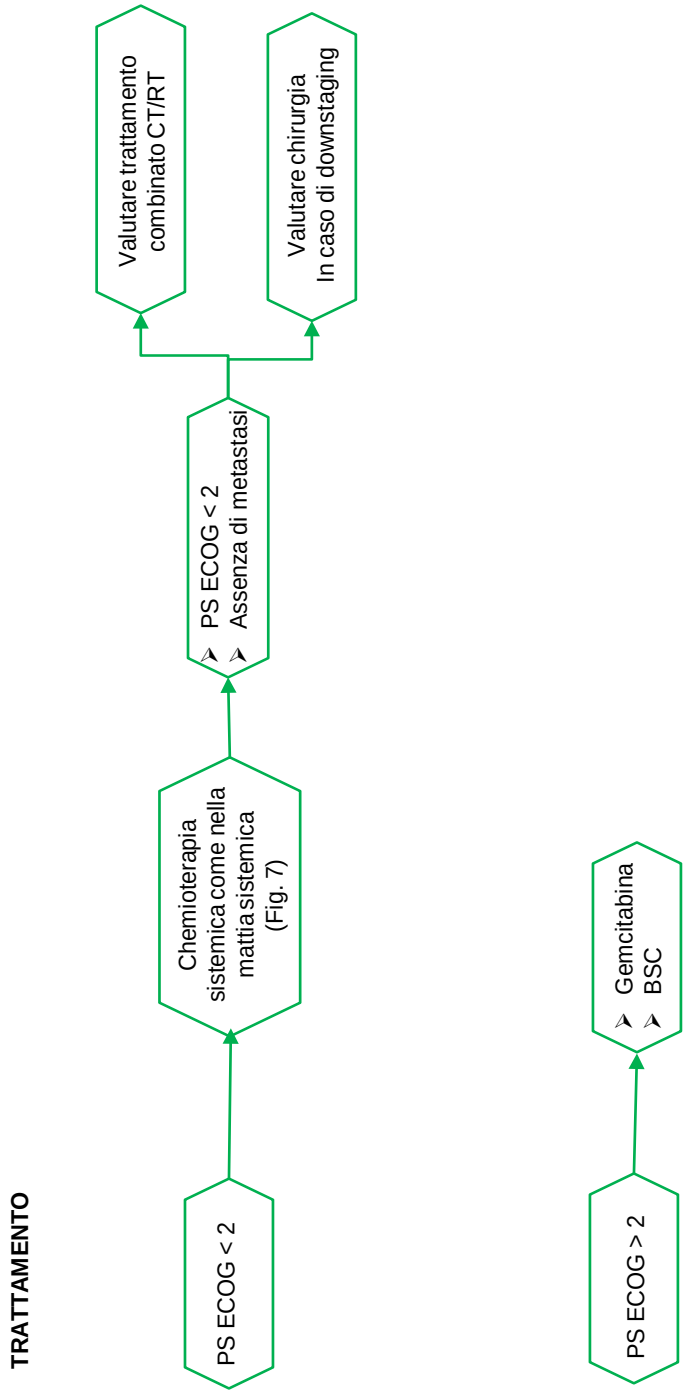
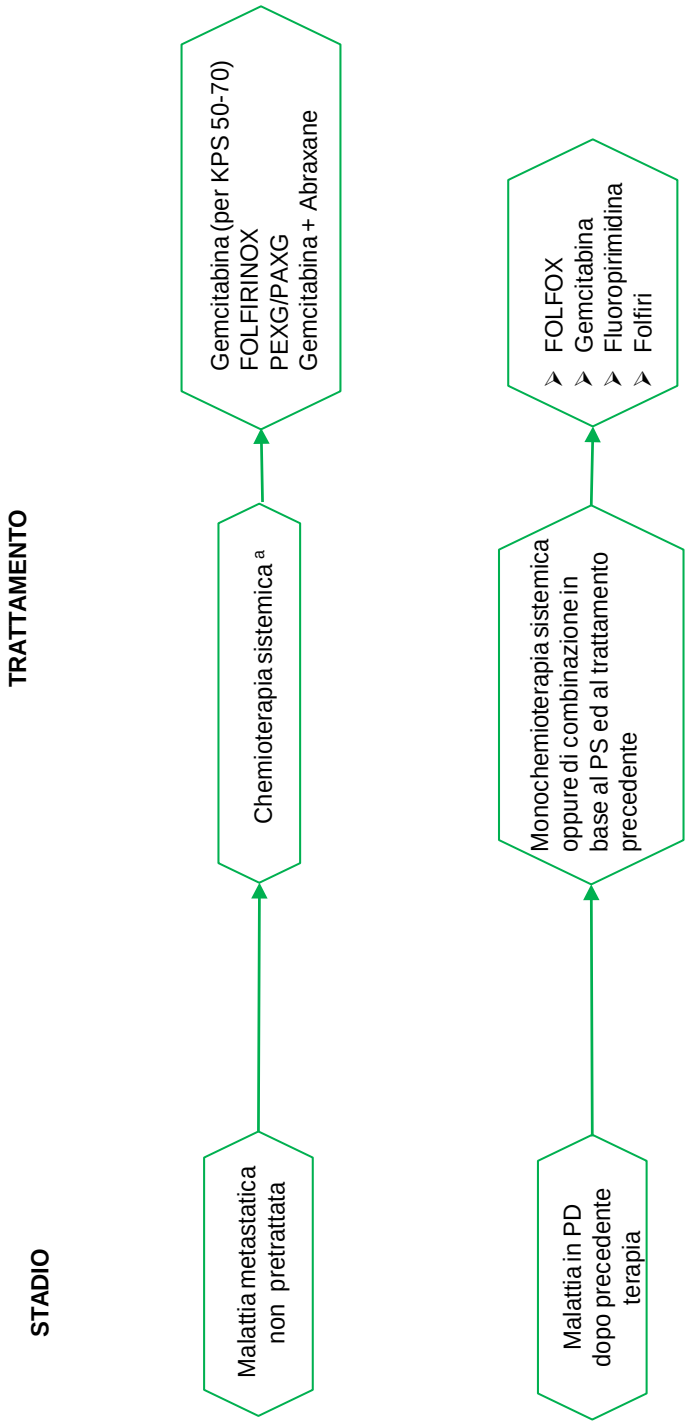
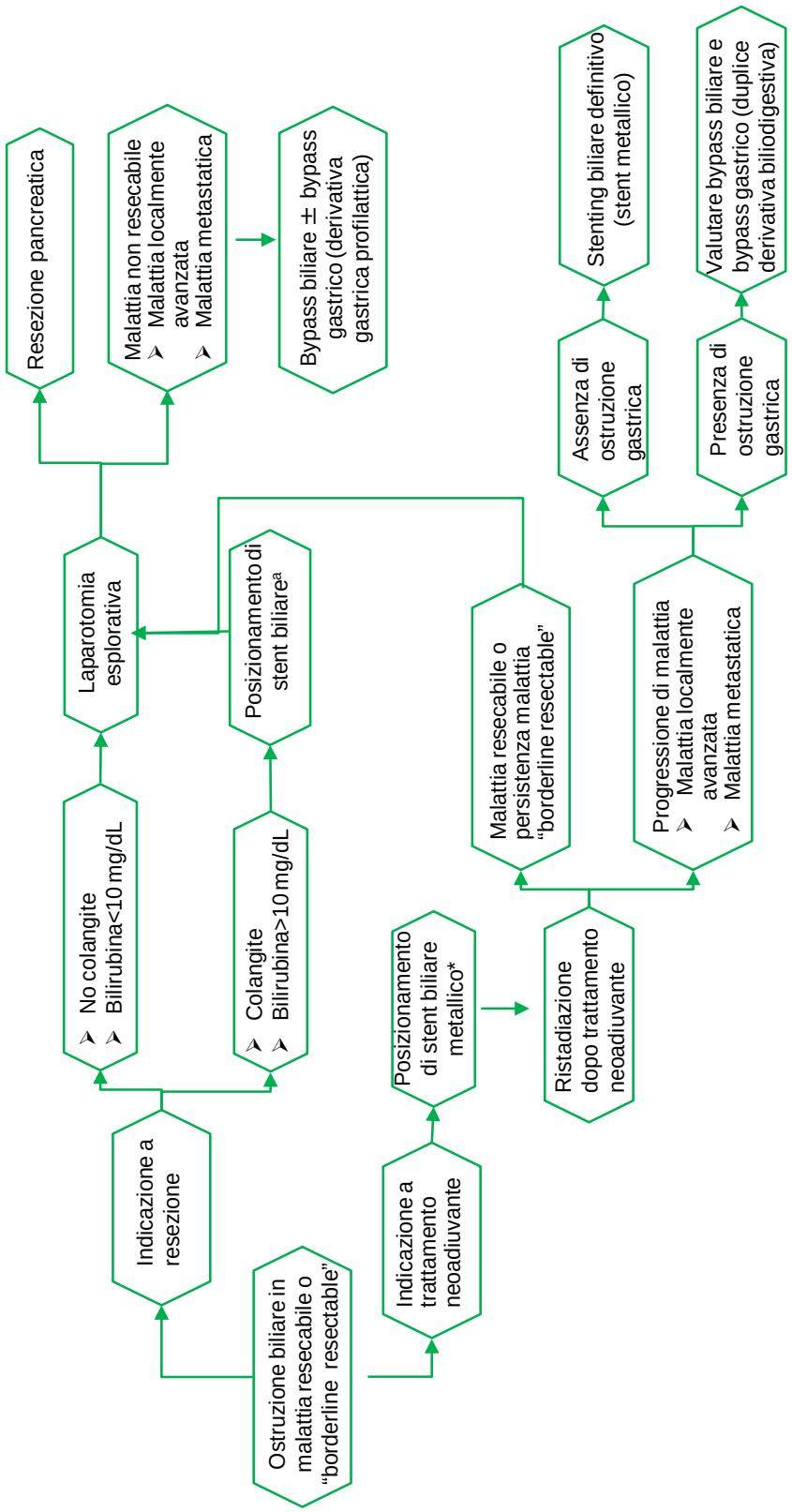


Figura 7: Terapia Malattia Metastatica



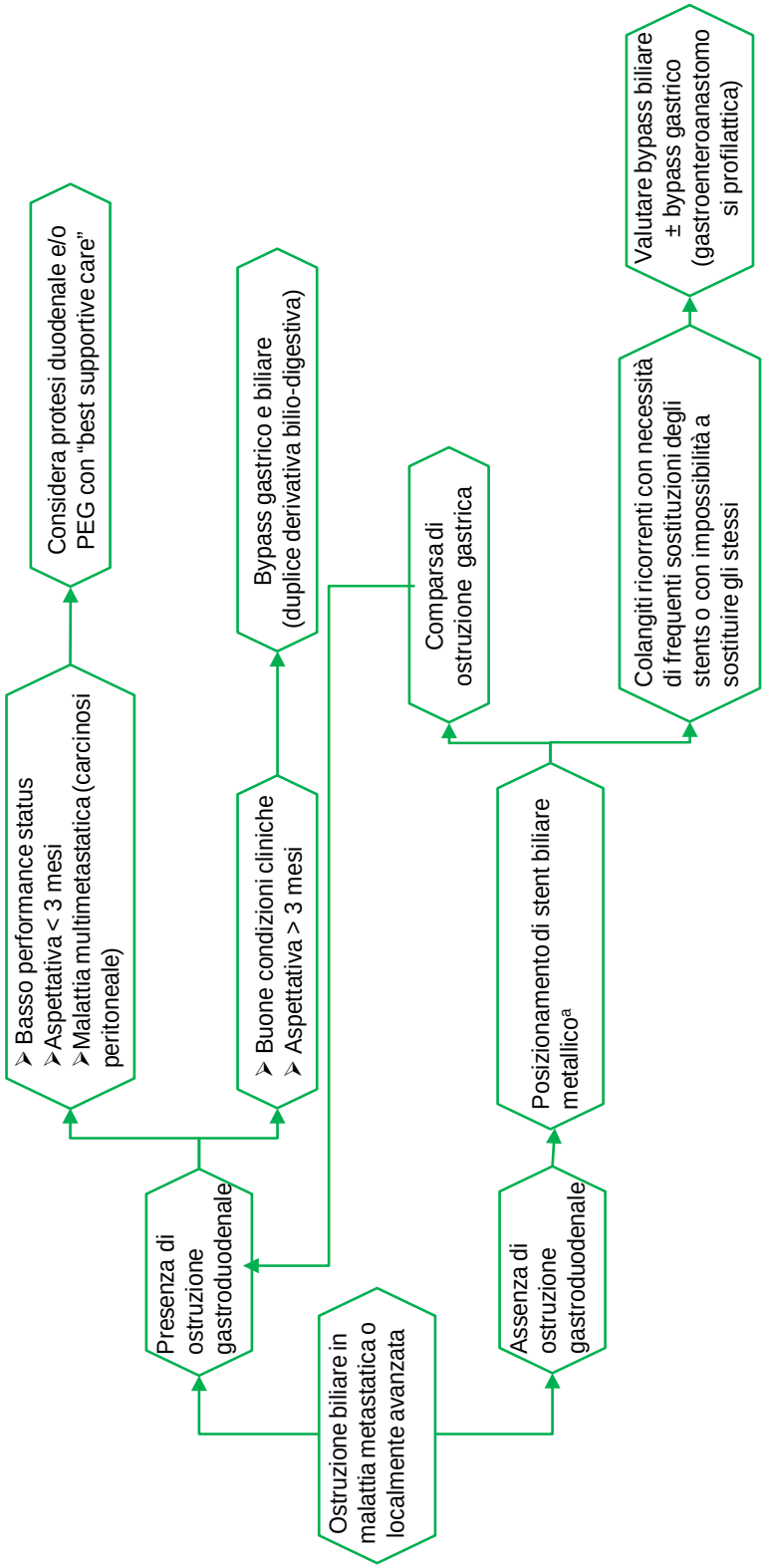
[a]La durata della terapia può essere decisa su base individuale tenendo conto della volontà del paziente, del suo PS, della finalità del trattamento, della tossicità e della risposta osservata fino a nessuna risposta o per un massimo di 6 mesi

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



[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

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 dell'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 oltre100 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 Worging 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, HelzlsouerKJ, 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 germiline 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 pancreatica 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	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 pancreatica 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 dal70% 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 tumorali se 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 conla 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 riportato 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 indetermitate o sospette, migliorando la stadiazione epatica (17).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti affetti da massa pancreatica sospetta per adenocarcinoma l'esecuzione di una TC multislice torace ed addome può essere consideratacome 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 pancreatica 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 resecabilitàche 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, suggeriscecon 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 pancreatica 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 confermadella 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 dell'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) rispetto all'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 definitive 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, Kabaalioğlu A, LeenE, Nicolau C, Nolsøe CP, Radzina M, Serra C, Sidhu PS, Sparchez Z, Piscaglia F.EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part III – AbdominalTreatment 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 multiphasic 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. Radiologe 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, KimSH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Small (≤ 20 mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT.Radiology. 2011 May;259(2):442-52.
11. Park HS, Lee JM, Choi HK, Hong SH, Han JK, Choi BI. Preoperative evaluation ofpancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MRcholangiopancreatography versus MDCT. J Magn Reson Imaging. 2009Sep;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 PancreaticLesions. 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 pancreaticadenocarcinoma. 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 OncolSuppl 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 focalliver 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. ClinGastroenterolHepatol 6: 1301-8, 2008
19. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, Macari M,Megibow AJ, Miller FH, Mortele 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 ClinOncol. 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). **[Livello di evidenza 2++]**
Un altro studio osservazionale retrospettivo di coorte, pubblicato da Katz MHG. e*t 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, e 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 istopatologia in assenza di un protocollo standardizzato di campionamento e report (4). **[Livello di evidenza 2++]**

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	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). E' 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'endopoint 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). (Livello di evidenza 2++)

Lo studio pubblicato successivamente da Tomlinson JS. *et al*, nel 2007 ha analizzato una coorte di 3505 pazienti, provenienti dal SEER-database, sottoposti a pancreasectomia 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 = 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) e solo nel 19% dei casi gli autori hanno riportano pazienti con ≥15 linfonodi (6). (Livello di evidenza 2++)

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	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica un numero di linfonodi <12 non dovrebbe 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 < o =1mm) (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 < o =1mm è da considerarsi equiparabile a un coinvolgimento diretto del margine stesso. Un possibile bias di questo studio è l'ampio spazio temporale di raccolta dei casi, che potrebbe implicare modifiche delle tecniche di campionamento (8). **[Livello di evidenza 2+]**

L'importanza del valore prognostico della definizione R1 come margine di resezione con clearance < o = 1mm 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 >1mm) risulta essere un fattore prognostico favorevole indipendente all'analisi multivariata (9). **[Livello di evidenza 2++]**

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 stesso, 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). **[Livello di evidenza 2+]**

Similmente Jamieson et al, hanno pubblicato nel 2013 i risultati di uno studio restrospettivo 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. **[Livello di evidenza 2+]**

Un altro studio prospettico pubblicato da Gebauer nel 2015 ha evidenziato come, aumentando la clearance a più di 2 mm per definire un campione R0, 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) **[Livello di evidenza 2+]**.

Sembra chiaro che sebbene aumentando la clearance dei margini la sopravvivenza tenda a migliorare, (anche in virtù probabilmente di dimensioni tumorali inferiori), la probabilità di ottenere margini 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	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA/ BASSA*	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**

***La qualità dell'evidenza è influenzata dalla presenza di studi retrospettivi che talora si estendono ad un ampio spazio temporale; tuttavia il panel si esprime per una raccomandazione positiva forte dal momento che la valutazione dello stato dei margini di resezione è un fattore indispensabile per la completezza del report diagnostico, utile al fine di valutare la presenza di residuo tumorale, considerando come cut-off il valore fornito dallo studio più ampio di Hartwig, considerato con livello di evidenza 2++.**

4.1 Stadiazione

4.1.1 Il Sistema TNM

Le recenti modifiche apportate al sistema stadiativo e adottate dai maggiori sistemi di riferimento internazionale, riguardano principalmente il parametro T, che negli stadi non localmente avanzati (T1-T3) è definito dalla dimensione maggiore del tumore misurata microscopicamente. Nel caso di associata presenza di lesioni non invasive (lesioni mucinose o neoplasie intraduttali) dovrà essere considerata la sola componente invasiva ai fini stadiativi. Gli stadi localmente avanzati (T4) risultano prevalentemente non resecabili e pertanto la loro stadiazione in termini di valutazione dimensionale, è principalmente radiologica.
La valutazione del T come valore dimensionale rende oggettiva la sua definizione rispetto alla precedente identificazione dell'invasione dei tessuti molli peripancreatici, spesso difficile per le caratteristiche anatomiche dell'organo.
Lo studio di Saka et al, ha adottato un protocollo di campionamento standardizzato su 223 pancreasectomie consecutive rilevando la presenza di invasione del tessuto adiposo peripancreatico nel 91% dei casi che venivano definiti T3, in aggiunta a un ulteriore 4.5 % dei casi che presentavano invasione di strutture adiacenti, senza correlazioni significative con la sopravvivenza. Gli autori propongono una suddivizione delle sottoclassi del parametro T su base dimensionale (pT1: </=2, pT2: >2-</= 4, pT3: >4 cm) che identifica 3 gruppi costituiti dal 13, 64 e 23% dei casi che presentavano una sopravvivenza mediana di 27, 24 e 9 mesi con differenze statisticamente significative (p=0.004) a 1 e 3 anni. Successivamente, applicando i nuovi sottogruppi per definire il T a 757pancreasectomie consecutive è stata confermata la presenza di una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa a 1 e 3 anni tra i tre sotogruppi. (13)
Uno studio multicentrico di validazione del nuovo sistema TNM è stato pubblicato nel 2017. Questo studio ha analizzato i dati di 2318 pazienti sottoposti a pancreasectomia R0. Differenze di sopravvivenza media sono state rilevate tra i centri applicando il sistema TNM 7^ edizione, mentre tali differenze venivano meno applicando il sistema TNM 8^edizione, garantendo quest'ultimo una maggiore riproducibilità (14).

Pertanto il nuovo sistema stadiativo ha riconosciuto, per la valutazione del T, che il criterio dimensionale rappresenta un parametro più oggettivo e che permette una stratificazione prognostica più accurata del precedente (7).
In futuro, nuovi studi che integrano dati istopatologici a dati biologici/molecolari, potrebbero ulteriormente modificare il sistema stadiativo e classificativo attuale, verso un sempre più personalizzato approccio alla patologia neoplastica.

TNM 8^ edizione

Tumore primitivo	
Tx	il tumore primitivo non può essere definito
T0	il tumore primitivo non è evidenziabile
Tis	carcinoma in situ, incluso PanIN-3 (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia)
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, compreso tra 2 e 4 cm nel diametro maggiore
T3	tumore di oltre 4 cm nel diametro maggiore
T4	tumore che interessa l'asse celiaco o l'arteria mesenterica e/o l'arteria epatica comune

Linfonodi regionali (devono essere valutati almeno 12 linfonodi)	
Nx	lo stato dei i linfonodi regionali non può essere definito
N0	non 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
M0	assenza di metastasi a distanza
M1	presenza di metastasi a distanza

Stadio	
0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1-3 N1 M0
III	T1-3 N2 M0
	T4 ogni-N M0
IV	ogni-T ogni-N M1

Per uniformità di linguaggio è necessario riferirsi ai sistemi classificativo e stadiativo riportato nel manualestadiativo 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: Spinger; 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.
13. Saka B, Balci S, Basturk O, et al: Pancreatc Ductal adenocarcinoma is spead to peripancreatic Soft tissue in the majority of resected cases, rendering the AJCC T-Stage protocol (7th Edition) inapplicable and insignificant: a size-based staging system (pT1: </=2, pT2: >2-</= 4, pT3: >4 cm) a more valid and clinically relevant. Ann Surg Oncol. 2016 Jun;23(6):2010-8
14. Allen PJ, Kulk D, Castillo FC et all: Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. Ann Surg. 2017 Jan;265(1):185-191.

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 (PancreaticCyst, AsymptomaticDiseases, Solid lesions, Carcinoma, PancreaticDuctal) 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 eterogeneicità 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 chemioterapia o

per valutare la possibilità di un intervento chirurgico è necessaria una caratterizzazione patologicaanche per evitare di operare lesioni solide benigne come la pancreatite cronica focale o la pancreatite autoimmune.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	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: Quali sono le indicazioni chirurgiche per un incidentaloma cistico?

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 [3].
Una volta esclusi i pazienti non candidabili all'intervento chirurgico per età e comorbidità e quelli con cistoadenoma sieroso, si indica l'intervento chirurgico ai pazienti con cistoadenomamucinoso e a quelli con neoplasie cistiche papillari-mucinoseintraduttali (IPMN) con segni di alto rischio neoplastico (high-riskstigmata). Una recente revisione della Consensus Guidelines di Fukuoka ha definito come high-riskstigmata la presenza di ittero ostruttivo, noduli murali vascolarizzati ≥5 mm, diametro del dotto principale ≥10 mm [4].

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In caso di incidentaloma cistico, l'intervento chirurgico è considerato come prima opzione terapeutica in caso di cistoadenomamucinoso e in caso di IPMN con high-riskstigmata.	**Positiva forte**

Q10: Per i pazienti con IPMN senza high-riskstigmata, quale follow-up è indicato?

Negli IPMN senza indicazione chirurgica immediata, in pazienti potenzialmente candidabili all'intervento chirurgico, è indicato un monitoraggio preferibilmente con risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto 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 prospettici osservazionali o randomizzati, ma solo pareri di esperti [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 [6-7].

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Il monitoraggio mediante tecniche di imaging è previsto per gli IPMN senza high-riskstigmata e va continuato finchè il paziente rimarrà potenzialmente operabile.	**Positiva forte**

Bibliografia

1. Pezzilli R. Asymptomatic lesions of the pancreas: an overview. J GastroenterolHepatol 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 CollRadiol 7: 754-73, 2010
3. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. Pancreatology 2017; 17: 738-753
4. Pezzilli R. Asymptomatic lesions of the pancreas: an overview. J Gastroenterol Hepatol Res 3: 1216-1219, 2014
5. 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.
6. 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.
7. 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

Q11: 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?

Petrucciani 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 pancreasectomia 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 pancreasectomia parziale con riscontro intraoperatorio di margine chirurgico pancreatico positivo per displasia severa/carcinoma, la pancreasectomia totale di completamento non dovrebbe esssere 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

Q12: Nei pazienti con adenocarcinoma della testa del pancreas candidatiad 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 pancreasectomia. 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 micromoli 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 patienti) (rate ratio 1·66, 95% c.i. 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 (95% c.i. −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; non vi è una sottoanalisi rispetto alla procedura per effettaure il drenaggio (endoscopica o radiologica).

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 con livelli particolarmente elevati di bilirubinemia 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

Q13: Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas candidatiad 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 itest negativiè 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 un 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 candidatiad 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

Q14: Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas candidati ad intervento chirurgico radicale, la linfoadenectomia allargata associata a duodenocefalopancreasectomia migliora la sopravvivenza rispetto ai pazienti che non la ricevono?

La linfoadenectomia 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 linfoadenectomia 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 (linfoadenectomia circonferenziale) e dei linfonodi para-aortici, con significative differenze tra gli studi inclusi per quanto concerne l'estensione della linfoadenectomia (vasi renali, ilo epatico, diaframma).
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 linfoadenectomia allargata associata a duodenocefalopancreasectomia in pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico. 546 pazienti sono stati arruolati e sono stati randomizzazti a ricevere la linfoadenectomia estesa (N = 276, 50.1 %) o standard (N = 270, 49.9 %). La linfoadenectomia estesa è risultata associata a un numero significativamente più elevato di linfonodi asportati rispetto alla linfoadenectomia 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 linfoadenectomia estesa e standard, rispettivamente. La meta-analisi non ha identificato una percentuale di metastasi più elevatanei pazienti sottoposti a linfoadenectomia estesa (OR = 0.78, 95 % CI = 0.55–1.10; P = 0.16). La meta-analisi ha dimostrato che la linfoadenectomia 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 linfoadenectomia 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 linfoadenectomia estesa, che è risultata maggiore nei due studi giapponese e coreano rispetto ai tre studi pubblicati in Europa o Stati Uniti; il ruolo della linfoadenectomia è statovalutato solo per i carcinomi della testa del pancreas, non per i carcinomi del corpo-coda.
La linfoadenectomia 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 linfoadenectomia 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

Q15: Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile, è indicata la chirurgia pancreatica nei centri ad alto/altissimo volume rispetto ai centri abasso volume al fine di ridurre la 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 pancreatica 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 comorbidlità 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 pancreatica 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 pancreatiche 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 pancreatica 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	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

Q16: 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 pancreasectomia mini-invasiva (laparoscopica, robotica, robot-assistita) e 5102 a pancreasectomia con tecnica laparotomica. Le procedure mini-invasive sono risultateassociate 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 in una serie di pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas sottoposti a duodenocefalopancreasectomia 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.
Van Hilst et al hanno recentemente pubblicato i risultati di uno studio prospettico randomizzato multicentrico di fase 2/3 con l'obiettivo primario di valutare la sicurezza (mortalità e complicanze postoperatorie nello studio di fase 2 e recupero delle normali funzioni fisiologiche/controllo del dolore nello studio di fase 3) della duodenocefalopancreasectomia laparoscopica e laparotomica. E' stata effettuata una randomizzazione 1:1 e una intention-to-treat analysis. I chirurghi operatori avevano un training specifico di chirurgia pancreatica. Nello studio di fase 2 sono stati randomizzati 42 pazienti e nel studio di fase 3 altri 63 pazienti. La studio di fase 2 non ha evidenziato un eccesso di mortalità o complicanze nel gruppo

laparoscopico. Dei 105 pazienti randomizzati, un intervento chirurgico è stato effettuato in 99, 50 nel gruppo laparoscopica e 49 nel gruppo laparotomia. Dopo la randomizzazione di 105 pazienti lo studio è stato interrotto per un significativo incremento della mortalità a 90 giorni dalla chirurgia nel gruppo laparoscopico (5/50 pazienti, 10% nel gruppo laparoscopico vs 1/49 pazienti, 2% nel gruppo laparotomico; risk ratio 4.0 [95% CI 0.59-40.44]; p=0,20). Il tempo mediano per il recupero funzionale è stato di 10 giorno dopo la duodenocefalopancreasectomia laparoscopica versus 8 giorni dopo la procedura tradizionale (log-rank p=0,80). Le complicanze di grado III-IV-V secondo Clavien-Dindo sono state più elevate nel gruppo laparoscopico (50% vs 39%, p=0,26) senza significative differenze tra fistola pancreatica clinicamente significativa /grado B/C; 14 vs 12%, p=0,69).
Sebbene non statisticamente significative, la mortalità e le complicanze sono risultate maggiori nel gruppo laparoscopico, che ha anche presentato una più lungo tempo per recuperare le funzioni fisiologiche.
Limitazioni: il volume di casi/anno richiesti al chirurgo per partecipare allo studio è stato di 20, ovvero relativamente basso. La relativa inesperienza potrebbe aver contribuito ai risultati più negativi nel gruppo laparoscopico. Lo studio non è specificamente incentrato sui pazienti con adenocarcinoma del pancreas.

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 morbilita 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
3. van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:199-207

7. Terapia adiuvante

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.

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

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 beneficioin 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 chemioradioterapicocon 5-FUcome radiosensibilizzante verso nessuna chemioradioterapiain 289 pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas sottoposti a chirurgia R0-R1. Obiettivo primario dello studio è stato la sopravvivenza globale. E' 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 relativo alla assicurazione di qualità del trattamento radiante, lo schema 'split course', la dose inappropriata di 40 Gy somministrata, l'impiego del Cobalto60 come sorgente di trattamento a fasci esterni e di obsolete tecniche di radioterapia 2D, rendono i risultati dello studio non generalizzabili nella pratica clinica odierna. 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 metanalisi 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 Cobalto60 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 gemcitabina1000 mg/m^2/settimanale

(230 pazienti) o 5FU in infusione continua a 250 mg/m^2/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/m^2/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 cefalopancreaticacontinuino a mostrareun 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	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.

Q19: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas resecato radicalmente (R0/R1) con PS ECOG 0-1 ed età compresa tra i 18 e i 70 anni un regime chemioterapico adiuvante di combinazione secondo schema FOLFIRINOX modificato è superiore rispetto alla sola gemcitabina in termini di DFS?

Lo studio francese PRODIGE24/ACCORD6 di fase III randomizzato recentemente pubblicato da Conroy et al. ha randomizzato 493 pazienti radicalmente operati per adenocarcinoma pancreatico (R0/R1) con un PS (secondo ECOG) tra 0 e 1 ed età compresa tra 18 e 79 anni a ricevere un trattamento adiuvante secondo schema FOLFIRINOX modificato (5 fluorouracile, irinotecan, oxaliplatino) vsgemcitabinain monoterapia.
La gemcitabina era somministrata secondo la schedulaclassica (1000 mg/mq 1,8,15 ogni 28 giorni), mentre il braccio mFOLFIRINOX prevedeva una riduzione di dose dell'irinotecan (eseguita dopo un'analisi di sicurezza prevista nel protocollo) e l'omissione del bolo di 5-FU rispetto alla schedulaoriginale (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.
Le caratteristiche demografiche e di malattia sono risultate bilanciate tra i due bracci di trattamento, fatta eccezione per l'invasione linfovascolare, più frequente nel braccio mFOLFIRINOX (73.7% vs. 63.1%, p=0.02).
Ad un follow-up mediano di 33.6 mesi, la sopravvivenza mediana libera da malattia è stata di 21.6 mesi nel gruppo mFOLFIRINOX e 12.8 mesi nel gruppo gemcitabina (HR 0.58; 95% CI: 0.46 -0.73; p<0,001). Il tasso di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni era del 39.7% nel gruppo mFOLFIRINOX e del 21.4% nel gruppo gemcitabina. La mOS è stata di 54.4 mesi nel gruppo mFOLFIRINOX e 35.0 mesi pergemcitabina (HR 0.64, CI 95%: 0.48-0.86, p = 0.003), mentre la MFS mediana è risultata 30.4 mesi vs 17.7 mesi (HR 0.59). Il tasso di sopravvivenza globale a 3 anni è stato del 63.4% nel gruppo mFOLFIRINOX e del 48.6% nel gruppo gemcitabina.
Il vantaggio del trattamento con FOLFIRINOX in termini di OS e DFS è stato mantenuto in quasi tutti i sottogruppi di pazienti analizzati. In particolare, ilbeneficio del regime sperimentale vsgemcitabina era simile tra i pazienti di età < 65 anni equelli con età ≥65 anni. Nei 101 pazienti con età ≥70 anni (20.5%), tuttavia, il vantaggio in termini di DFS di mFOLFIRINOX rispetto agemcitabina non ha raggiunto la significatività (HR 0.86; IC 95%:da 0,53- 1.39).

L' incidenza di eventi avversi di grado 3/4 è stata superiore per il braccio sperimentale rispetto allo standard (75.9% vs 52.9%), soprattutto in termini di diarrea (18.9% vs 3.7%), fatigue (11% vs 4.6%), mucosite (2.5% vs 0%), neuropatia periferica (9.3% vs 0%) e vomito (5.1% vs 1.2%). 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 (p= 0.002), e nell' 8.8% dei casi del braccio sperimentale ciò è stato imputabile alle tossicità.E' stata registrata una morte tossica nel braccio di controllo (polmonite interstiziale).

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.
Lo studio dimostra dunque un ampio vantaggio per la popolazione in oggetto del trattamento sperimentale rispetto allo standard ma deve essere utilizzata cautela ad estendere l'indicazione a tutti i pazienti radicalmente operati in quanto devono essere considerati gli effetti collaterali extra-ematologiciche gravano sul braccio sperimentale, ed il fatto che l'accrual lento (approssimativamente 1,5 pazienti per centro per anno) suggerisce una attenta selezione dei pazienti.
Occorre poi considerare che il follow-up dello studio è eccessivamente breve per questa tipologia di pazienti, con un numero di pazienti esposti al rischio molto basso dopo i 30 mesi, rendendo poco affidabili i risultati

di sopravvivenza a medio-lungo termine. Inoltre, la mediana di sopravvivenza è stata erroneamente calcolata stimandola dalle curve attuariali di Kaplan-Meier e non è pertanto noto il valore corretto.
Pertanto, i dati sostengono una modifica della pratica clinica ponendo mFOLFIRINOX come trattamento adiuvante di scelta in pazienti accuratamente selezionati, di età < 70 anni e con buon PS, visto l'aggravio di tossicità evidenziato.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas operato con un PS ECOG 0-1ed età <70 anni, accuratamente selezionati, un trattamento chemioterapico adiuvante con mFOLFIRINOX per 6 mesi dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa alla monoterapia con gemcitabina	**Positiva forte**

Bibliografia
7. Conroy T, Hammel P, Hebba M et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 379:2395-2406, 2018

8. Terapia neoadiuvante nei pazienti con malattia resecabile

Q20: 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?

RACCOMANDAZIONE: 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

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

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 pazientiha 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 analizati 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. Tuttavia,i dati di questi pazienti non vengono esclusie sono 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/m^2 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/m^2, epirubicina 30 mg/m^2 e gemcitabina 800 mg/m^2 nei giorni 1 e 15 ogni 4 settimane e capecitabina 1250 mg/m^2 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 confermatorio, un trattamento periperatorio con PEXG potrebbe migliorare gli outcome chirurgici e oncologici.

Votazione forza raccomandazione				**Votazione bilancio Beneficio/Danno**		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
2	**11**			**2**	**11**	

Implicazioni per le ricerche future: è auspicabile l'utilizzo di un trattamento polichemioterapico nella fase preoperatoria anche nei pazienti con malattia resecabile (con particolare riferimento agli schemi attualmente utilizzati nella malattia avanzata).

Qualità delle Evidenze
La qualità delle evidenze è stata valutata moderata perché abbiamo a disposizione solo uno studio randomizzato di fase II. Si resta in attesa di studi prospettici e con numerosità campionaria più elevata.

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

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; 6: 1201-1219,
2. Reni M, Balzano G, Zanon S, et al; Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase2-3trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3:413-423

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") e dal Gennaio 2001 al Luglio 2019"

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 chirurgico[1-3].

Q21: 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 resecabile[4]. 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 terapianeoadiuvante, ma la percentuale di resezioni chirurgiche radicali tra i pazienti operati è stata del 63.9% in assenza di trattamenti neoadiuvanti e dell'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 similare (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 (range13.6-27.2) 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 (prospettici 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 (SBRT) e tecniche IMRT, evidenziando che non ci sono differenze significative in termini di tossicità, risposta o sopravvivenza tra le due tecniche[5]. Un altro studio retrospettivo su 110 pazienti trattati con SBRT ha mostrato risultati analoghi alle serie storiche con radioterapia a frazionamento convenzionale. [6]
Diversi studi di fase I e II con SBRT hanno mostrato un controllo locale ad 1 anno compreso tra 75 e 100%, rispetto al 40-60% garantito dalla radioterapia a frazionamento convenzionale[7-9]. Nelle attuali linee guida ASCO la radioterapia stereotassica è pertanto contemplata come valida alternativa alla radioterapia a frazionamento convenzionale nei pazienti con neoplasia localmente avanzata[10]. Tuttavia, va chiarito che non ci sono requisiti minimi di evidenza a supporto (solo studi di fase I-II).
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[11,12]. 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 attese[13].

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di uno studio randomizzato multicentrico di fase 2-3 condotto in Corea su pazienti con carcinoma pancreatico borderline resecabile randomizzati a ricevere chemio-radioterapia con gemcitabina e 54 Gy di radioterapia prima o dopo l'intervento chirurgico[14]. 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 resecabile o borderline resecabile, 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 mesi[15]. 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 resectable (potenzialmente resecabile), un trattamento preoperatorio dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa a una resezione chirurgica immediata.	**Positiva debole**

Bibliografia

1. 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.
2. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. AnnSurgOncol 13: 1035-46, 2006.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Mellon EA , Hoffe SE, Springett GM, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. Acta Oncologica, 2015; 54: 979–985
7. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al:Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabineand stereotactic body radiotherapy for patients withlocally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma.Cancer 121:1128-1137, 2015
8. Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, et al:Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine forlocally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat OncolBiol Phys 78:735-742, 2010
9. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, et al:Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapyfor locally advanced nonmetastatic pancreascancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81:e615-e622, 2011
10. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA et al.,Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.J Clin Oncol. 2016 Aug 1;34(22):2654-68.
11. 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.
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.
13. 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.
14. 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].
15. 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 2019"

10. Terapia della malattia localmente avanzata

Q22: 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 osservazionali[1].
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 Gyin 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.

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.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

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.

Q23: 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 4 cicli di chemioterapia esclusiva con gemcitabina e capecitabina[1]. 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 grado3 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 conadenocarcinoma 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.

Q24: Nell'adenocarcinoma duttale del pancreas localmente avanzato, nei pazienti liberi da progressione dopo chemioterapia di induzione, è indicata la chemioradioterapia di consolidamento?

RACCOMANDAZIONE:

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.

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

In 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 chemioterapia[1].

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% Cl, 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.

Lo studio clinico randomizzato LAP07 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 erlotinib[2]. 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 + gemcitabina.
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-radioterapia[3]. 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). In merito al tipo di trattamento di induzione da utilizzare, lo studio 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).

Votazione forza raccomandazione				**Votazione bilancio Beneficio/Danno**		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
	11			**3**	**8**	

Implicazioni per le ricerche future: è auspicabile l'utilizzo di un trattamento polichemioterapico nella fase di induzione (con riferimento agli schemi attualmente utilizzati nella malattia avanzata) seguito da chemioradioterapia di consolidamento in futuri studi randomizzati nei pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile.

Qualità delle Evidenze
La qualità delle evidenze è stata valutata moderata perché abbiamo a disposizione una revisione sistematica della letteratura e uno studio randomizzato con i limiti sopracitati, e un'ampia analisi retrospettiva.

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

Bibliografia:

1. 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.
2. 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.
3. 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.

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 ad Aprile 2019"

11. Terapia della malattia sistemica

Q25: 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?

RACCOMANDAZIONE: 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 presoin considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa alla monoterapia con gemcitabina

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

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). Lesopravvivenze ad un anno sono state rispettivamente pari al 38.5% vs 21.3% (HR 0.65 [0.42-1.09]; p=0.047). 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 sebbenela 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 II-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 i75 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%).

La mediana di sopravvivenza riportata non è affidabile in quanto e non calcolata correttamente ma stimata dalle curve di Kaplan-Meier. Considerato l'elevato numero di pazienti censorizzati prima del raggiungimento della mediana a causa di un follow-up immaturo e/o inadeguato e il fatto che lo studio era di fase II-III (quindi la mediana stimata è stata influenzata maggiormente dai pazienti randomizzati dai centri selezionati che hanno partecipato alla parte di fase II) il dato va preso in considerazione con estrema cautela. 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.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
9	**1**			**7**	**3**	

Implicazioni per le ricerche future: attualmente sono in corso studi per poter selezionare pazienti responsivi ai derivati del platino e PARP inibitori. Probabilmente le mutazioni di BRCA saranno un ottimo driver per la selezione di questi pazienti.

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata valutata POSTIVA FORTE perché basata su due studi randomizzati di fase III.

Qualità globale delle evidenze: FORTE

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

Q26: 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?

RACCOMANDAZIONE: 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.

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Uno studio multicentrico di fase III pubblicato da Von Hoffet al. nel 2013 [1] 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 sopravviventi tra i pazienti trattati con sola gemcitabina. L'incidenza di tossicità di grado ≥ 3 è statasuperiore nel braccio di combinazione (neutropenia 38% vs 27%, affaticamento 17% vs 7% e neuropatia 17% vs 1%; la mortalità è stata pari al 4% 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 sìche questa combinazione superi i rischi di un possibile danno, data la reversibilità degli effetti collaterali in particolar modo della neuropatia. Il trial non è stato eseguito in cieco.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
11				**10**	**1**	

Implicazioni per le ricerche future: attualmente sono in corso studi per poter utilizzare altre combinazioni a base di gemcitabina per pazienti con questo PS.

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata valutata POSTIVA FORTE perché basata su uno studio randomizzato di fase 3.

Qualità globale delle evidenze: FORTE

Bibliografia

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

Q27: 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 PAXG, in termini di aumento della sopravvivenza?

RACCOMANDAZIONE: In pazienti con PS ≥ 70 ed età >18 anni un trattamento chemioterapico di I linea secondo lo schema PAXG dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in termini di incremento di PFS e OS.

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Più recentemente, è stata valutata una ulterioreopzione terapeutica con uno schema a 4 farmaci, il PAXG (cisplatino 30 mg/m², nab-paclitaxel 150 mg/m² e gemcitabina 800 mg/m² nei giorni 1 e 15 e capecitabina orale 1250 mg/m² in giorni 1-28 ogni 4 settimane) [1]. Reni et al hanno condotto uno studio monocentrico randomizzato di fase 2. Sono stato arruolati 83 pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni con adenocarcinoma duttale pancreatico di stadio IV confermati patologicamente che non avevano ricevuto precedentechemioterapia e con KPS di almeno 70. A 6 mesi, 31 (74%, IC 95% 58-86) di 42 pazienti nel gruppo PAXG erano vivi e privi di progressione della malattia rispetto a 19 (46%, 31-63) di 41 pazienti trattati con nab-paclitaxel/gemcitabina. La sopravvivenza globale mediana è stata di 14.4 mesi (IC 95% 2.7-37.4) nel gruppo PAXG e 10.7 mesi (IC 95% 1.7-31.9) nel gruppo nab-paclitaxel più gemcitabina (HR 0.60 - CI 95% 0.39–0.95; p=0.03). Gli eventi avversi di grado 3 più frequenti sono stati neutropenia (29% nel gruppo PAXG vs 34%nel gruppo nab-paclitaxel + gemcitabina), anemia (21% vs 22%) e affaticamento (17% vs 17%). L'evento avverso di grado 4 più comune è stato neutropenia (12% PAXG vs 5% nab-paclitaxel/gemcitabina). Due (5%) decessi correlati al trattamento si sono verificati nel gruppo nab-paclitaxel più gemcitabina rispetto a nessuno nel gruppo PAXG.
Il raggiungimento dell'outcome primario e la relativa maneggevolezza del trattamento rende il PAXG una valida alternativa in prima linea. Una limitazione del presente studio è losbilanciamentoin diverse caratteristiche basali del paziente (KPS, sesso, posizionamento di stent biliare, concentrazione di CA19-9 mediana, sito metastatico), anche se l'analisi multivariata ha confermato il valore prognosticamente indipendente dalle altre variabili dello schema di chemioterapia. Il trial non è in cieco e sono necessari studi di fase 3 con un campione più vasto che ne rafforzi la potenza statistica.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
2	**9**			**3**	**8**	

Implicazioni per le ricerche future: attualmente sono in corso studi per poter utilizzare altre combinazioni a base di gemcitabina per pazienti con questo PS.

Qualità delle Evidenze
La qualità delle evidenze è stata valutata POSTIVA DEBOLE perché basata uno studio randomizzato di fase 2.

Qualità globale delle evidenze: FORTE

Bibliografia

1. Reni M, Zanon S, Peretti U, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine with or without capecitabine and cisplatin in metastatic pancreatic adenocarcinoma (PACT-19): a randomised phase 2 trial. Lancet GastroenterolHepatol 3: 691-697, 2018

Q28: 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?

RACCOMANDAZIONE: La gemcitabina somministrata settimanalmente può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in pazienti con malattia avanzata e KPS 50-70

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

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. Complessivamente, 87 pazienti, con malattia in stadio III o IV, 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≤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.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
1	**11**			**4**	**8**	

Implicazioni per le ricerche future: attualmente sono in corso studi per poter utilizzare altre combinazioni a base di gemcitabina e abraxane. Ad esempio l'uso di inibitori della ialuronidasi.

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata valutata POSTIVA DEBOLE perché 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 globale delle evidenze: MODERATA

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 a Luglio 2019.

12.Terapia di seconda linea

Q29: 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 >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 neutrofili/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	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	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**

Appendice:

La letteratura per la formulazione della risposta ai quesiti è stata ricercata su PubMed utilizzando MESH terms ("pancreaticcancer/tumor/adenocarcinoma/neoplasm" and "second line chemotherapy" with the limits"clinical trial" or "review") dal Gennaio 1995 al Maggio 2018; per la presente Edizione delle LG la ricerca è stata aggiornata dal Maggio 2018 all'Agosto 2019.

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. RahmaOE, 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. NagrialAM, 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, Tabernero 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 Cancer2016, 115(2):188-94.

Q30: In pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo una prima linea di trattamento è indicata una chemioterapia di combinazione?

La revisione 2019 delle linee guida tiene conto degli schemi di I linea più frequentemente utilizzati (Gemcitabina/nab-Paclitaxel e FOLFIRINOX) e dell'attuale mancata rimborsabilità in Italia della combinazione di irinotecanonanoliposomiale (nal-IRI)/fluorouracile/acido folinico, pur supportato dallo studio randomizzato di fase III NAPOLI-1 (1), i cui limiti metodologici (eterogeneità della popolazione di pazienti, trattati in prima, seconda e successive linee metastatiche, inclusione di pazienti pre-trattati con flurorouracile o irinotecano, disegno dello studio emendato in corso) erano stati messi in evidenza nella versione 2018 delle linee guida AIOM.

Pazienti pretrattati con Gemcitabina/nab-Paclitaxel. Non esistono ad oggi studi randomizzati che abbiano arruolato prevalentemente pazienti in progressione alla combinazione Gemcitabina/nab-Paclitaxel.

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 ≥70% (2). L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la superiorità del regime OFF in termini di OS. La mediana di OS nello studio CONKO-3 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.

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 detrimentale 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.

Ad oggi non esistono studi di fase III che abbiano confrontato l'aggiunta di irinotecano ad un regime di FF rispetto ad un regime di FF in monoterapia. L'evidenza a supporto di regimi contenenti irinotecano deriva da studi retrospettivi e prospettici a braccio singolo (numero medio di pazienti inclusi per singolo studio: 41), che hanno ottenuto PFS variabili da 2 a 3.7 mesi e OS variabili da 4.2 a 6.6 mesi e da uno studio randomizzato di fase II che ha confrontato, in una popolazione di 61 pazienti pretrattati con regimi a base di gemcitabina, due regimi di irinotecano/FF e oxaliplatino/FF, senza rilevare sostanziali differenze in termini di efficacia o tossicità (4).

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 (5), mentre i risultati di due recenti metanalisi (6,7), che hanno tuttavia incluso anche lo studio NAPOLI-1, sembrano suggerire un vantaggio per gli schemi contenenti irinotecano.
Complessivamente, la qualità delle evidenze che supportano l'utilizzo di regimi di combinazione a base di fluoropirimidine come trattamento di II linea in pazienti pretrattati con gemcitabina/nab-paclitaxel è estremamente bassa, soprattutto a causa della generale indirectness di tale evidenza in questa specifica popolazione di pazienti, dei risultati contrastanti dei due studi randomizzati che hanno valutato l'aggiunta di oxaliplatino a regimi di FF e della mancanza di studi di fase III che abbiano valutato l'impatto dell'aggiunta di irinotecano. Pertanto, l'inclusione di pazienti progressivi dopo una prima linea di trattamento con gemcitabina/nab-paclitaxel in studi clinici dovrebbe essere considerata come l'opzione di prima scelta; tuttavia, in assenza di alternative terapeutiche, la combinazione di oxaliplatino o irinotecano e fluoropirimidine può essere presa in considerazione.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	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 Irinotecano/FP può essere preso in considerazione.	**Positiva debole**

Pazienti pretrattati con FOLFIRINOX. L'utilizzo di gemcitabina in monoterapia come trattamento di II linea a progressione da FOLFIRINOX è supportata solo da evidenze retrospettive che indicano un ORR di circa il 10%, una PFS mediana variabile da 1.5 a 2.5 mesi, un OS mediana variabile da 3.6 a 5.7 mesi (8-11). Esperienze con la combinazione di Gemcitabina/nab-Paclitaxel come trattamento di II linea dopo FOLFIRINOX sono state riportate (12), ma ad oggi non esistono confronti diretti con la gemcitabina in monoterapia in questo setting e tale combinazione non è né autorizzata né rimborsata in Italia. In considerazione della bassissima qualità delle evidenze nel contesto del trattamento di II linea dopo progressione a FOLFIRINOX, l'inclusione di questa popolazione di pazienti in studi clinici dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.

La letteratura per la formulazione della risposta ai quesiti è stata ricercata su PubMed utilizzando MESH terms ("pancreaticcancer/tumor/adenocarcinoma/neoplasm" and "second line chemotherapy" with the limits "clinical trial" or "review") dal Gennaio 1995 al Maggio 2018; per la presente Edizione delle LG la ricerca è stata aggiornata dal Maggio 2018 all'Agosto 2019.

Bibliografia

1. 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, Schwartsmann 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
2. OettleH, 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
3. 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.

4. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, Kim TW, Lee JS, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH, Han DJ, Kim SC, Lee JL.A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer.Br J Cancer. 2009 Nov 17;101(10):1658-63.
5. 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 Cancer2017; 81:174-182.
6. Sonbol MB, Firwana B, Wang Z, Almader-Douglas D, Borad M, Makhoul I, Ramanathan R, Ahn D, Bekaii-Saab T. Second-line treatment in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis. Cancer. 2017; 123:4680–4686.
7. Citterio C, Baccini M, Orlandi E, Di Nunzio C, Cavanna L.Second-line chemotherapy for the treatment of metastatic pancreatic cancer after first-line gemcitabine-based chemotherapy: a network meta-analysis.Oncotarget. 2018 Jul 3;9(51):29801-29809.
8. Da Rocha Lino, A.; Abrahão, C.M.; Brandão, R.M.; Gomes, J.R.; Ferrian, A.M.; César Machado, M.C.; Buzaid, A.C.; Maluf, F.C.; Peixoto, R.D.A. Role of gemcitabine as second-line therapy after progression on FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: A retrospective analysis. J. Gastrointest. Oncol. 2015, 6, 511–515.
9. Viaud, J.; Brac, C.; Artru, P.; Le Pabic, E.; Leconte, B.; Bodère, A.; Pracht, M.; Le Sourd, S.; Edeline, J.; Lièvre, A. Gemcitabine as second-line chemotherapy after Folfirinox failure in advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective study. Dig. Liver Dis. 2017, 49, 692–696.
10. Gilabert, M.; Chanez, B.; Rho, Y.S.; Giovanini, M.; Turrini, O.; Batist, G.; Kavan, P.; Raoul, J.L. Evaluation of gemcitabine efficacy after the FOLFIRINOX regimen in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. Medicine 2017, 96, 1–4.
11. Sarabi, M.; Mais, L.; Oussaid, N.; Desseigne, F.; Guibert, P.; De La Fouchardiere, C. Use of gemcitabine as a second-line treatment following chemotherapy with folfirinox for metastatic pancreatic adenocarcinoma. Oncol. Lett. 2017, 13, 4917–4924.
12. Portal, A.; Pernot, S.; Tougeron, D.; Arbaud, C.; Bidault, A.T.; De La Fouchardière, C.; Hammel, P.; Lecomte, T.; Dréanic, J.; Coriat, R.; et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: An AGEO prospective multicentre cohort. Br. J. Cancer2015, 113, 989–995.

13.Trattamenti palliativi nella malattia localmente avanzata e metastatica

Q31: 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 siarisultata 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 procedurachirurgica/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 morbilità/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, comorbilità 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 Surgeons[4].
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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	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. La palliazione endoscopica mediante stent metallico andrebbe considerata come prima scelta, soprattutto nei pazienti con peggiore performance status e minore aspettativa di vita.	**Positive 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

Q32: 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 randomizzati40 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 periampolare 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	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.	**Positive debole**

Bibliografia

1. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, van Eijck CH, Schwartz MP, VleggaarFP, Kuipers EJ, Siersema PD; Dutch SUSTENT Study Group.. Surgicalgastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignantgastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial.GastrointestEndosc. 2010 Mar;71(3):490-9

Q33: Nel paziente con carcinoma del pancreas localmente avanzato non metastatico i trattamenti ablativi locali sono indicati per migliorare la sopravvivenza?

Giardino e colleghi (1) nel 2013 hanno riportato in uno studio retrospettivo monocentrico l'esperienza nel trattamento di carcinoma localmente avanzati del pancreas con radiofrequenza (RFA) eseguita in corso di laparotomia.Tra il Febbraio 2007 e il Dicembre 2011, 168 pazienti consecutivi sono stati sottoposti a RFA; nello studio ne sono stati inclusi 107 selezionati in relazione alla durata del follow-up > 18 mesi. I pazienti avevano un buon performance status (ECOG 0-1). 47 pazienti (Gruppo 1) sono stati sottoposti alla RFA come terapia up-front seguita poi da chemioterapia (gemcitabina o gemcitabina+cisplatino/oxaliplatino)o chemioradioterapia. In altri 60 pazienti (Gruppo 2) la RFA è stata eseguita dopo chemioterapia/chemioradioterapia/chemioterapia intra-arteriosa ed è stata seguita da un ulteriore trattamento multimodale. La morbilità postoperatoria complessiva nell'intera coorte è stata del 25% con una mortalità post-procedura pari all'1.8%. La sopravvivenza mediana globale è stata di 25.6 mesi, con una differenza statisticamente significativa tra i pazienti del Gruppo 1 e Gruppo 2 (14.7 versus 25.6 mesi, P = 0.004). 32 pazienti sottoposti a radiochemioterapia, RFA e chemioterapia intra-arteriosa hanno avuto una sopravvivenza mediana di 34 mesi versus 18.4 mesi negli altri pazienti.
Limiti dello studio: studio retrospettivo; eterogeneità dei trattamenti chemioterapici e delle sequenze di trattamento; probabilmente i pazienti con biologia di malattia più favorevolee già "selezionati" dai trattamenti pre-RFA sono stati sottoposti a trattamenti più aggressivi; mancanza di confronto rispetto a schemi di chemioterapia (es. FOLFIRINOX, gemcitabina+abraxane) e chemio-radioterapia (es. radioterapia stereotassica) più recenti.
Martin et al (2) nel 2010 hanno riportato i risultati di uno studio prospettico multicentrico in cui è stata valutata l'efficacia della elettroporazione irreversibile (IRE) nel trattamento di pazienti con carcinoma del pancreas localmente avanzato non metastatico. Nel periodo di studio (2010-2014) 200 pazienti sono stati sottoposti a un trattamento chemioterapico (100% dei pazienti, con FOLFIRINOX o gemcitabine-based) e chemioradioterapico (52%). Successivamente 150 pazienti sono stati sottoposti esclusivamente a IRE mentre 50 pazienti a pancreasectomia + IRE a livello del margine chirurgico nel caso di una sospetta resezione R1. Il 37% dei pazienti ha sviluppato complicanze post-procedura. 3 pazienti (2%) tra i 150 sottoposti a IRE sono deceduti per complicanze postoperatorie mentre non si è verificata mortalità postoperatoria nel gruppo sottoposto a resezione pancreatica + IRE.
La sopravvivenza mediana globale è stata di 24.9 mesi (range: 4.9–85).La sopravvivenza mediana è stata di 28.3 mesi (range: 9.2–85) per pazienti sottoposti a resezione chirurgica + IREe di 23.2 mesi (range: 4.9–76.1) per i pazienti sottoposti esclusivamente a IRE (P=ns).
Limiti dello studio: assenza di un gruppo di confronto sottoposto esclusivamente a chemioterapia/chemioradioterapia; eterogeneità dei trattamenti chemioterapici; possibile limite di generalizzabilità dei risultati considerando che sono stati selezionati per IRE i pazienti senza progressione al termine della chemioterapia/chemioradioterapia e in buone condizioni cliniche generali.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nel paziente con carcinoma del pancreas localmente avanzato non metastatico i trattamenti ablativi locali possono essere presi in considerazione nell'ambito di trial clinici	**Negativa debole**

Bibliografia:

1. Giardino A, Girelli R, Frigerio I, Regi P, Cantore M, Alessandra A, Lusenti A, Salvia R, Bassi C, Pederzoli P. Triple approachstrategy for patients with locallyadvancedpancreatic carcinoma. HPB (Oxford) 2013;15:623-7
2. Martin RC 2nd, Kwon D, Chalikonda S, Sellers M,Kotz E, Scoggins C, McMasters KM, Watkins K. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. AnnSurg 2015;262:486-94

Q34: 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 (gemcitabinasola 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 valorealla 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 pancreatica 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	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, FalconiM. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? Eur J SurgOncol 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 SurgOncol 2017;43:358-363

14. Complicanze tromboemboliche

Q35: 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?
RACCOMANDAZIONE: 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).
Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Nella risposta al quesito è stata presa in considerazione la meta-analisi di Di Nisio et al del 2012 (aggiornata nel 2016). La meta-analisi ha preso in considerazione 26 studi clinici, per un totale di 12352 pazienti inclusi, 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 ultrabassosemuloparina 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 ultrabassosemuloparina confrontata cconplacebo, 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.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
1	**10**			**5**	**6**	
Implicazioni per le ricerche future:è auspicabile la valutazione di eparina a basso peso molecolare in profilassi antitrombotica primaria in pazienti con adenocarcinoma pancreatico trattati con schemi chemioterapici di ultima generazione in studi randomizzati di fase III						
Qualità complessiva delle Evidenze: **Outcome di beneficio: Alta. Outcome di danno: Bassa** 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 (*indirectness*). I principali fattori limitanti che hanno determinate una riduzione nella qualità per alcuni outcomes sono stati *imprecision* e rischio di *bias*.Inoltre il numero relativamente basso di studi, pazienti inclusi ed eventi impedisce di determinare l'influenza del tipo e stadio della neoplasia sull'efficacia del trattamento e sul rischio di sanguinamento e non permette di trarre conclusioni definitive sui pazienti con carcinoma pancreatico.						
Qualità globale delle evidenze:MODERATA						

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).

Q36: 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 dell 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 dei pazienti affetti da carcinoma del pancreas in fase metastatica 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.

Bibliografia

1. Corsi DC, Turriziani A, Cavanna L et al, Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care on early palliative care Tumori. 2019 Apr;105(2):103-112.
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 2019.

16. Follow Up

Q37: Nei pazienti con carcinoma pancreatico resecato, è indicata l'anticipazione diagnostica della recidiva asintomatica attraverso il follow up al fine di aumentare la sopravvivenza?

RACCOMANDAZIONE: 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 neipazienti affetti da carcinoma del pancreas resecato.

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

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) inuno 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).

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.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
	12	**1**		**2**	**11**	

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata valutata bassa perché basata su studi retrospettivi.

Qualità globale delle evidenze: BASSA

Bibliografia:

1. Nordby T, Hugenschmidt H, Fagerland MW et al: Follow-up after curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma:asymptomaticrecurrenceisassociatedwithimprovedsurvivalEurJSurgOncol39:559-66,2013
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 Aprile 2019.

Allegato: 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)	⊕OOO 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)	⊕⊕⊕O 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)	⊕⊕OO 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)	⊕⊕⊕O 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 refere only to the two studies included in this analysis. (Hazel and GITSG did not provide information). Number of death 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)	⊕⊕⊕O 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)	⊕⊕⊕O 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							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ 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							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ 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							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ 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