



**Linee guida**

**CARCINOMA DEL  
PANCREAS ESOCRINO**

**Edizione 2014**



**Coordinatore:** Stefano Cascinu

**Segretario Scientifico:** Nicola Silvestris

**Estensori:**

Alessandro Bittoni,  
Francesco Di Costanzo,  
Massimo Falconi,  
Raffaele Pezzilli,  
Michele Reni,  
Aldo Scarpa,  
Lucio Trodella.

**Referee AIOM** Ferdinando De Vita,  
Massimo Di Maio,  
Salvatore Parisi,  
Alberto Sobrero

**Referee AIRO** Alessio Morganti

**Referee AISP** Gianpaolo Balzano

**Referee SIAPEC** Carlo Capella e Giuseppe  
Zamboni

## Indice

1. Epidemiologia.....	6
2. Fattori di rischio e predisposizione genetica .....	6
2.1 Fattori di rischio.....	6
2.2 Predisposizione genetica.....	7
3. Diagnosi.....	8
4. Classificazione e stadiazione .....	10
5. Trattamento chirurgico della malattia localizzata.....	13
6. Terapia adiuvante.....	20
7. Terapia neoadiuvante nei pazienti con malattia resecabile.....	23
8. Terapia della malattia localmente avanzata potenzialmente resecabile (borderline resectable) .....	24
9. Malattia localmente avanzata .....	24
10. Terapia della malattia sistemica.....	26
11. Terapia di seconda linea .....	29
12. Trattamenti palliativi nella malattia localmente avanzata e metastatica .....	30
13. Complicanze tromboemboliche .....	32
14. Follow Up .....	33
15. Trattamento del paziente anziano .....	34
16. Incidentalomi pancreatici.....	35
17. Figure.....	42
18. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE.....	52
19. Bibliografia .....	54

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 a marzo 2014

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

La riga d'intestazione è **verde** se sono state prodotte con metodologia SIGN\*\* oppure **arancione** se sono state prodotte con il metodo GRADE\*\*\* (se presenti).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione clinica (3)
<b>B</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.	<b>Positiva debole</b>

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

Nell'approccio SIGN, la qualità dell'evidenza viene indicata con lettere (A;B;C;D) che sintetizzano i *livelli di evidenza dei singoli studi\*\*\*\**. Ogni lettera indica la “**fiducia**” nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

#### Qualità dell'evidenza SIGN

<b>A</b>	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>B</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+
<b>C</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 2++
<b>D</b>	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

### (2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Quando possibile, riprende il PICO del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome); in alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi indicate con il simbolo √. **La raccomandazione clinica deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura.**

**(3) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE**

Viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Positiva Forte</b>	Tutti i pazienti <u>devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>deve essere offerto</u> l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.
<b>Positiva Debole</b>	I pazienti <u>dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend positivo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno. Implica una discussione approfondita con il pz. In modo che egli possa scegliere se sottoporsi o meno all'intervento/procedura tenendo conto dei propri valori/preferenze.
<b>Negativa Debole</b>	I pazienti <u>non dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend negativo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno.
<b>Negativa Forte</b>	Tutti i pazienti <u>non devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz con le caratteristiche definite nella raccomandazione NON deve essere offerto l'intervento.

**Note:**

\* *La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM è reperibile sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it)*

\*\* *SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

\*\*\* *GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

\*\*\*\**LIVELLI DI EVIDENZA dei singoli studi/opinioni:*

*La qualità delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio sia di come lo studio è stato condotto: viene riportata nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono la raccomandazione clinica, contribuiscono a generare il grado di raccomandazione 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 caso/controllo o di coorte o singoli studi 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.

*Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.*

## 1. Epidemiologia

In Italia il carcinoma pancreatico rientra tra le prime cinque cause di morte per tumore nel sesso maschile, mentre occupa il quarto posto nelle donne. Si tratta di una delle neoplasie a prognosi più infausta, con solo il 5% degli uomini ed il 6% delle donne che sopravvivono a 5 anni dalla diagnosi, senza sensibili scostamenti di prognosi negli ultimi 20 anni<sup>1</sup>. Secondo le stime ultime dell'AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumori), nel 2013 sono attesi circa 12.200 nuovi casi, circa il 3% di tutti i tumori incidenti nella popolazione maschile e femminile<sup>1</sup>. Il picco di maggiore incidenza è tra la sesta e la settima decade di vita. Solo nelle donne oltre i 70 anni il carcinoma pancreatico è compreso tra i cinque tumori più frequenti (5° posto, 5% dei casi). L'andamento temporale dell'incidenza di questa neoplasia, al netto delle variazioni di età nella popolazione, è in crescita sia nei maschi che nelle femmine (rispettivamente + 0.8% e +2.0%/anno). 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 -28% nelle femmine, il Sud pari a -10% e -18% rispettivamente. Per quanto concerne la mortalità il carcinoma pancreatico, con il 7% dei decessi, entra tra le prime 5 cause di morte per tumore soltanto nel sesso femminile, ma nelle età centrali della vita occupa il quarto posto tra i maschi (7%) e le femmine (7%); in queste ultime anche nelle età più avanzate.

## 2. Fattori di rischio e predisposizione genetica

Non esistono ad oggi possibilità di screening di massa per il carcinoma del pancreas. Una sorveglianza più stretta potrebbe essere condotta nei soggetti considerati a maggior rischio. Tuttavia, quelli che sono considerati i più comuni fattori di rischio sono del tutto aspecifici e non vi è concordanza tra i diversi studi che sono stati condotti per valutare il loro ruolo.

### 2.1 Fattori di rischio

*Fumo:* il fumo di sigaretta è il fattore di rischio più chiaramente associato all'insorgenza del cancro del pancreas<sup>2</sup>. 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<sup>3</sup>. La somministrazione prolungata di nitroderivati presenti nel tabacco, attraverso interazioni con il DNA, può provocare alterazioni genetiche quali la mutazione attivante dell'oncogene K-ras. Attualmente si calcola che circa il 30% dei casi di carcinoma del pancreas possa essere attribuito al fumo di sigaretta<sup>4</sup>.

*Dieta:* una diretta correlazione tra assunzione di grassi alimentari, consumo di carne rossa ed insorgenza di carcinoma del pancreas è stata evidenziata in alcuni studi<sup>5</sup>. Tali dati, tuttavia, non sono stati confermati<sup>6</sup>. L'incremento dell'indice di massa corporea si associa ad un rischio maggiore di sviluppo della neoplasia<sup>7</sup>. Numerosi studi, inoltre, hanno mostrato un incremento dell'insorgenza del tumore negli alcolisti<sup>8</sup>.

*Fattori occupazionali:* l'esposizione professionale a sostanze chimiche come la beta-naftilamina e la benzidina rappresenta un rischio concreto di sviluppare il tumore del pancreas<sup>9</sup>, un dato che è ben noto già dalla fine degli anni Sessanta. Altre sostanze ritenute possibili responsabili sono i solventi, i derivati del petrolio, i pesticidi ed il DDT.

*Patologie correlate:* numerosi studi hanno dimostrato un'associazione tra insorgenza di diabete mellito di tipo 2 e sviluppo del carcinoma pancreatico<sup>10,11</sup> [**Livello di evidenza 4**]. Una maggior incidenza della neoplasia è stata osservata nei pazienti sottoposti a pregressa gastrectomia<sup>12</sup> o affetti da pancreatite cronica<sup>13</sup>. In particolare, in un recente studio è stato dimostrato un incremento del rischio di sviluppo della neoplasia di 7.2 volte nei pazienti con anamnesi positiva per pancreatite cronica<sup>14</sup>.

## 2.2 Predisposizione genetica

Il 10% dei pazienti con tumori pancreatici presenta una storia familiare, definita come almeno due parenti di primo grado affetti da cancro del pancreas<sup>15,16</sup>. Uno studio prospettico condotto in Italia conferma la presenza di una aggregazione familiare in circa il 9% dei pazienti, con un rischio complessivo per i familiari di circa tre volte quello della popolazione generale<sup>15</sup>. In alcuni casi è possibile spiegare la storia familiare nel contesto di sindromi note<sup>17</sup>:

1. *Carcinoma pancreatico familiare associato a mutazione di BRCA2 o di geni della Anemia di Fanconi*<sup>18-20</sup>. Il 15% di pazienti con storia di carcinoma pancreatico familiare in famiglie prive dei criteri per la diagnosi carcinoma mammella-ovaio familiare presenta mutazioni germinali di BRCA2<sup>19,21</sup>. Mutazioni nei geni codificanti per le proteine dell'Anemia di Fanconi (FANC-C e FANC-G), che appartengono allo stesso sistema di riparazione del DNA cui appartiene BRCA2, sono state riscontrate in pazienti con aggregazioni familiari di cancro del pancreas<sup>18,20</sup>.
2. *Sindrome del cancro mammella e ovaio* da mutazioni germinali di BRCA2<sup>22</sup> e, più recentemente del gene PALB2<sup>23</sup> sono associate a maggior rischio di sviluppo di carcinoma pancreatico. Mutazioni germinali di BRCA1 sono state riportate raramente in pazienti con cancro pancreatico familiare<sup>24-26</sup>.
3. *Pancreatite ereditaria* autosomica dominante da mutazioni del gene PRSS1 aumenta il rischio d'insorgenza di un cancro del pancreas di circa 70 volte<sup>27-29</sup>.
4. *Sindrome di Peutz Jeghers* legata a mutazione germinale del gene SKT11, con rischio aumentato di oltre 100 volte<sup>30</sup>.
5. *Sindrome del nevo displastico* (conosciuta anche come "sindrome del melanoma familiare" o "familial atypical multiple mole-melanoma, FAMMM") caratterizzata da nevi atipici e melanomi multipli e legata nel 35% dei casi alla mutazione germinale del gene CDKN2A (P16)<sup>31</sup> (rischio relativo compreso tra 2 e 5).
6. *Sindrome da carcinoma coloretale ereditario non poliposico (HNPCC)* è stata associata ad una particolare suscettibilità allo sviluppo della neoplasia pancreatico di tipo cosiddetto midollare. E' stata riportata in particolare una mutazione di MSH2 associata ad una famiglia con tre parenti di primo grado affetti da cancro del pancreas<sup>32</sup>.

In sintesi, i gruppi a rischio aumentato di cancro pancreatico comprendono pazienti con pancreatite cronica, diabete di recente insorgenza (meno di due anni) senza fattori predisponenti o storia familiare di diabete, pancreatite ereditaria, cancro pancreatico familiare ed alcune sindromi di cancro familiare.

Considerando tali fattori di rischio, è chiaro che solo in casi selezionati è possibile sottoporre a controlli più stretti i pazienti ad alto rischio, che sono sostanzialmente quelli affetti dalle forme familiari<sup>33</sup> [**Livello di evidenza 4**]. Per questi soggetti è possibile ricorrere a test genetici quali la ricerca delle alterazioni di BRCA2 e di P16. Il riscontro di mutazioni di BRCA2 o di geni appartenenti alla stessa *pathway* di riparazione del DNA, quali i geni dell'anemia di Fanconi può avere potenziali risvolti terapeutici in quanto queste neoplasie non riescono a riparare i danni del DNA, del tipo rottura della doppia elica, e sono quindi particolarmente sensibili a mitomicina C o inibitori di PARP<sup>34,35</sup> [**Livello di evidenza 3**].

Negli USA è stato sviluppato un progetto di screening per i soggetti a rischio (CAPS2) che prevede l'utilizzo dell'eco-endoscopia, grazie alla quale nel 10% dei pazienti considerati a rischio è stata individuata la neoplasia in uno stadio ancora pre-invasivo<sup>36</sup>. Esiste inoltre uno strumento informatico utile per la valutazione del rischio individuale e la scelta di avviare allo screening i soggetti appartenenti a famiglie a rischio<sup>16</sup>.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La diagnosi di cancro pancreatico va considerata in pazienti con diabete di recente insorgenza (meno di due anni) senza fattori predisponenti o storia familiare di diabete <sup>10</sup> .	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	La diagnosi di cancro pancreatico va considerata in pazienti con episodi di pancreatite acuta "idiopatica" sopra i 50 anni di età.	Positiva debole
D*	I pazienti con cancro familiare o pancreatite ereditaria devono essere inviati a un centro che offra <i>counselling</i> clinico e genetico.	Positiva forte

\*Opinione espressa dal panel per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità.

In caso di carcinoma pancreatico familiare è possibile che fino al 20% dei casi si possa riscontrare una mutazione germinale di BRCA2. Il riconoscimento di mutazioni germinali di BRCA2 o PALB2 può avere risvolti terapeutici solo nell'ambito di studi clinici (**Livello di evidenza 3**)<sup>22,23</sup>.

### 3. Diagnosi

Nel carcinoma del pancreas, i problemi della diagnosi e della stadiazione procedono di pari passo con la necessità di esprimere un corretto giudizio di reseccabilità ed a tal fine sono state valutate diverse metodiche di imaging<sup>37</sup>.

- *Esame citologico/istologico*: deve essere ottenuto prima dell'inizio di una terapia oncologica, sia essa neoadiuvante o nei casi inoperabili. In caso di tumore reseccabile, la diagnosi cito/istologica è preferibile ma non è indispensabile, quando il sospetto di malignità è elevato<sup>38</sup>. Può essere ottenuto sotto guida eco-endoscopica, ECO- o TAC-guidata. L'approccio ecoendoscopico è da preferire rispetto all'approccio percutaneo ECO- o TAC-mediato per il ridotto rischio di disseminazione tumorale<sup>39</sup>. Tale metodica risulta utile anche nella diagnostica differenziale delle lesioni non neoplastiche, di difficile identificazione con le metodiche tradizionali<sup>40</sup> [**Livello di evidenza 4**].

*TAC multislice*: attualmente rappresenta l'indagine di scelta non solo per la diagnosi ma anche per la stadiazione<sup>41,42</sup> [**Livello di evidenza 4**]. Numerosi studi hanno dimostrato che il 70-85% dei pazienti considerati potenzialmente reseccabili alle scansioni TAC sono realmente suscettibili di trattamento chirurgico radicale<sup>41,43-45</sup>. Lo studio pre-contrastografico consente di escludere la presenza di calcificazioni, contribuendo alla diagnosi differenziale con la pancreatite cronica. La fase contrastografica precoce (dinamica) o arteriosa consente generalmente di identificare il tumore poiché in tale fase si realizza la massima differenza di contrasto tra il parenchima sano iperdenso ed il tessuto neoplastico ipodenso. In tale fase, inoltre, si ottiene la migliore valutazione dei rapporti del tumore con i vasi arteriosi venendo impiegato il minimo spessore di fetta (2 mm). La fase venosa prevede l'impiego di fette di spessore maggiore (2 mm) e consente l'esplorazione dei quadranti addominali medi e superiori con la possibile evidenziazione di focolai peritoneali e di metastasi epatiche<sup>41,44,46</sup>. Nella fase di stadiazione sia della malattia reseccabile che avanzata è raccomandabile estendere la TAC 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<sup>47</sup> [**Livello di evidenza 4**].

La TAC convenzionale (non *multislice*) non rappresenta ad oggi la metodica da utilizzare per valutare la reseccabilità.

- *Ecografia addominale*: è di solito la metodica di imaging di primo impiego nello studio del pancreas, soprattutto quando la malattia esordisce con la comparsa di ittero, per la necessità di porre una diagnosi differenziale con altre patologie. Tuttavia, tale metodica ha la forte limitazione di essere operatore-dipendente e pertanto poco oggettiva, il che pone forti limiti nell'utilizzo di tale esame per la stadiazione e valutazione della reseccabilità del tumore. La valutazione dell'eventuale

coinvolgimento dei principali vasi può essere eseguita associando il controllo Doppler. L'accuratezza di questa metodica è dell'84% nello studio dell'invasione dell'asse porto-mesenterico e dell'87% nella valutazione dell'infiltrazione della parete arteriosa<sup>48</sup>.

- *Ecoendoscopia*: è una procedura invasiva basata sull'introduzione nello stomaco e nel duodeno di un endoscopio munito di una sonda ecografica a frequenza più elevata di quelle usate per l'ecografia addominale con conseguente possibilità di visualizzare le strutture a breve distanza dalla sonda stessa. Peraltro, consente di eseguire un'ecografia ad elevata definizione della parete gastro-duodenale e delle strutture, quali pancreas e vie biliari extraepatiche, che si trovano a stretto contatto con lo stomaco o il duodeno. Si tratta di un'indagine altamente operatore dipendente e che richiede una strumentazione sofisticata e costosa; ad oggi l'impiego di tale metodica è ancora relativamente limitato. È una metodica complementare alla TAC ed alla RMN nella stadiazione del carcinoma del pancreas, fornendo informazioni aggiuntive circa il coinvolgimento dei vasi o dei linfonodi, nei casi in cui le metodiche tradizionali non rispondono chiaramente al quesito<sup>49</sup>. Tuttavia, la metodica risulta accurata soprattutto nell'individuare il coinvolgimento del sistema portale piuttosto che dell'arteria mesenterica superiore<sup>50</sup>. Inoltre, l'eco-endoscopia si è rivelata utile anche nella diagnostica differenziale tra stenosi benigne e maligne, nella caratterizzazione delle lesioni cistiche pancreatiche e delle lesioni periampollari invasive rispetto alle non invasive<sup>51</sup>.
- *Risonanza magnetica nucleare*: si è dimostrata in alcuni studi equivalente se non superiore ad altre metodiche di indagine per sensibilità, specificità ed accuratezza nell'esprimere un giudizio di resecabilità. La valutazione dell'infiltrazione peripancreatica, in virtù dell'elevata risoluzione di contrasto tra la ghiandola ed il tessuto adiposo circostante, appare meglio definibile con RMN che con altre metodiche. La metodica, inoltre, può essere di ausilio alla TAC nell'individuare malattia extraepatica nei pazienti ad alto rischio<sup>46,52</sup>.
- *Tomografia ad emissione di positroni (PET)*: non è una metodica routinaria in considerazione dell'alto numero di falsi positivi e negativi che si riscontrano e non può essere impiegata per esprimere un corretto giudizio di resecabilità. Trova invece indicazione:
  - nella conferma di una remissione completa clinico-radiologica;
  - nella diagnosi differenziale tra tessuto cicatriziale post chirurgico o post radioterapia e ricorrenza di malattia<sup>53</sup>.
- *Colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP)*: ha un ruolo limitato alla palliazione dell'ittero ostruttivo e non ha più alcun ruolo diagnostico, dal momento che la colangiowirsung RMN offre vantaggi superiori<sup>54</sup>.
- *Laparoscopia*: è in grado di selezionare i pazienti da sottoporre a chirurgia radicale conservativa consentendo di evidenziare piccole lesioni epatiche o localizzazioni peritoneali non documentabili con altre metodiche, in particolare per le forme localizzate al corpo-coda<sup>55</sup>. Ha un ruolo nella stadiazione per i pazienti candidati alla resezione radicale ma con un valore di Ca 19.9 (GICA) molto elevato<sup>56,57</sup> [**Livello di evidenza 3**].
- *Ca 19.9 (GICA)*: è il marcatore tumorale di maggior ausilio nella diagnosi di carcinoma del pancreas che risulta positivo in oltre l'80% dei casi di malattia avanzata. Il GICA potrebbe risultare falsamente positivo nei casi di ostruzione biliare sia benigna che maligna<sup>58,59</sup>. I dati circa il valore predittivo del marcatore in pazienti con malattia avanzata sono discordanti<sup>60-62</sup>, mentre sembra avere valore come marcatore prognostico, poiché bassi livelli ematici del Ca 19.9 nel post-operatorio o un decremento dello stesso influenzano positivamente la sopravvivenza<sup>63,64</sup> (**Livello di evidenza 3**). In uno studio prospettico di pazienti sottoposti a chirurgia con intento curativo, la sopravvivenza mediana dei soggetti con GICA <180 U/ml post-chirurgia era significativamente più elevata rispetto alla popolazione rimanente (HR=3.53; p<0.0001)<sup>63</sup>. Pertanto, si raccomanda il dosaggio del Ca 19.9 prima della chirurgia (se i livelli di bilirubina sono nella norma), del trattamento adiuvante e nel follow-up<sup>65</sup> [**Livello di evidenza 2-**].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Ai fini diagnostico/stadiativi si raccomanda di eseguire la TAC addome <i>multislice</i> +/- RMN per stadiare la malattia ed esprimere un corretto giudizio di resecabilità; è inoltre raccomandabile estendere la TAC al torace <sup>47</sup> .	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	Determinare i valori di Ca 19.9 prima della chirurgia, del trattamento adiuvante e nel corso del follow up <sup>65</sup> .	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	L'esame citologico/istologico deve essere ottenuto prima dell'inizio di una terapia oncologica, sia essa neoadiuvante o nei casi inoperabili. In caso di tumore resecabile, la diagnosi cito/istologica è preferibile ma non è indispensabile, quando il sospetto di malignità è elevato <sup>38</sup> . L'approccio ecoendoscopico è da preferire rispetto all'approccio percutaneo ECO- o TAC-mediato per il ridotto rischio di disseminazione tumorale <sup>39</sup> .	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	Ai fini diagnostico/stadiativi si raccomanda di eseguire la laparoscopia nei casi considerati resecabili sulla scorta dell'imaging ma con valori molto elevati di Ca 19.9 <sup>56,57</sup> .	<b>Positiva debole</b>

#### 4. Classificazione e stadiazione

La classificazione dei tumori del pancreas di riferimento è quella della Organizzazione Mondiale della Salute (OMS)<sup>66</sup>, che è basata su (i) aspetto macroscopico (solido, cistico, intraduttale); (ii) linea di differenziazione cellulare (duttale, acinare, endocrina); (iii) profilo immunofenotipico nei casi in cui la differenziazione non risulti evidente dall'aspetto istologico.

Lo schema classificativo OMS prevede una lunga lista comprendente sia entità rare che forme comuni e loro varianti, le quali ultime non differiscono per trattamento e probabilmente prognosi. Dal punto di vista pratico lo schema classificativo può essere ridotto a 8 voci che comprendono almeno il 98% delle neoplasie pancreatiche (Tabella 1).

Tabella 1. Classificazione semplificata delle neoplasie epiteliali del pancreas<sup>66</sup>

Entità nosografica	%
<b>Adenocarcinoma duttale</b>	<b>80</b>
<b>varianti del duttale</b>	<b>5</b>
<b>Cistoadenoma sieroso</b>	<b>1</b>
<b>Neoplasia mucinosa cistica (cistoadenoma mucinoso)</b>	<b>1</b>
<b>Neoplasia intraduttale papillare mucinosa</b>	<b>5</b>
<b>Carcinoma a cellule acinari</b>	<b>1</b>
<b>Pancreatoblastoma</b>	<b>1</b>
<b>Neoplasia solida-pseudopapillare</b>	<b>1</b>
<b>Neoplasie neuroendocrine</b>	<b>5</b>

*Varianti dell'adenocarcinoma duttale*<sup>67</sup>: carcinoma adenosquamoso, colloide (adenocarcinoma mucinoso non cistico), epatoide, midollare, a cellule ad anello con castone, indifferenziato (anaplastico), altre rarissime forme.

*Carcinomi a differenziazione mista*<sup>67</sup>: carcinoma misto duttale-neuroendocrino, acinare-duttale, acinare-neuroendocrino-duttale.

#### Profilo immunofenotipico

Talora si rende necessario l'utilizzo di marcatori immunoistochimici per definire la linea differenziativa della neoplasia. È caratteristica della differenziazione duttale la produzione di muco che si riflette con la positività per l'antigene MUC1, la differenziazione acinare si riconosce dalla produzione di enzimi (tra cui la tripsina è il marcatore più sensibile e specifico), mentre la linea neuroendocrina presenta sinaptofisina e cromogranina.

#### Diagnosi citologica/istologica preoperatoria

La diagnosi istologica è altamente consigliata ma non è obbligatoria, quando il sospetto di malignità è alto<sup>38</sup>. Il materiale diagnostico citologico o tissutale per l'esame microscopico può essere ottenuto mediante prelievo con ago sottile in corso di ecografia ecoendoscopica (preferibile) o percutanea, o mediante biopsia con ago a scatto (tru-cut). La citologia con ago sottile ha una sensibilità e specificità del 69% e 100% rispettivamente per la diagnosi tissutale<sup>68</sup>. La sensibilità e specificità dell'aspirazione con ago sottile in corso di ultrasonografia endoscopica è >90% e 100% rispettivamente, ma richiede un team esperto con la presenza di un citologo che valuti la adeguatezza del materiale citologico<sup>68</sup>.

#### Diagnosi citologica/istologica intraoperatoria

Un prelievo citologico o istologico intraoperatorio deve essere eseguito quando durante l'intervento viene riscontrato un tumore inoperabile, e prima dell'intervento non era stata ottenuta una diagnosi cito/istologica. In caso di metastasi, in genere è più agevole il prelievo di tessuto da una di queste. In caso di tumore localmente avanzato, la biopsia con ago sottile sotto guida ecografica o palpatoria è della preferibile alla biopsia con ago grosso o escissionale. Il rischio di emorragia, pancreatite e ascesso è decisamente inferiore e si possono operare aspirazioni multiple da diverse aree. Nella maggior parte dei casi è possibile distinguere adenocarcinomi da neoplasie endocrine o di altro tipo con l'aiuto in un secondo momento dell'immunoistochimica.

#### Diagnostica standardizzata su pezzo operatorio

Nel caso di lesioni operabili, la diagnosi definitiva si basa sull'esame del reperto operatorio, che fornisce anche le informazioni per la stadiazione pTNM. L'esame istopatologico del pezzo operatorio deve seguire un protocollo standard, tra questi è raccomandato quello descritto dal gruppo italiano dei patologi dell'apparato digerente della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPEC)<sup>70</sup> [**Livello di evidenza 4**]. Vanno qui sottolineati alcuni punti di particolare interesse clinico a fini prognostici: l'origine anatomica delle neoplasie della testa, la valutazione dei margini di resezione chirurgica, la valutazione del coinvolgimento dei linfonodi.

*L'origine anatomica delle neoplasie della testa pancreatico* deve essere identificata e differenziata in (i) carcinomi pancreatici; (ii) carcinomi ampollari; (iii) carcinomi del terzo inferiore del dotto biliare; (iv) carcinomi periampollari, in cui la precisa origine anatomica non può essere identificata a causa dello stadio avanzato. I carcinomi dell'ampolla hanno in genere una prognosi migliore rispetto ai tumori originanti da diverse sedi anatomiche<sup>71,72</sup>. D'altro canto essi possono originare dalle diverse componenti anatomiche che compongono l'ampolla di Vater e presentarsi come carcinomi pancreaticobiliari o intestinali o con eterogeneità morfologica ampia e marcatori prognostici da convalidare.

*Valutazione dei margini di resezione chirurgica*: nella pancreaticoduodenectomia, i margini di resezione chirurgica devono includere il margine del dotto biliare, della transezione pancreatica, quello duodenale e il cosiddetto margine circonferenziale. I primi due dovrebbero essere valutati intraoperatoriamente su sezioni congelate.

Il margine di resezione circonfrenziale comprende in realtà tre margini di resezione: anteriore, rappresentato dalla sierosa che ricopre la faccia anteriore; il mediale, che è il tessuto della doccia dei vasi mesenterici; il posteriore, ossia il tessuto adiposo peripancreatico dietro la testa del pancreas. Nelle pancreatectomie sinistre vanno esaminati i margini transezionali pancreatici e il margine circonfrenziale.

*La classificazione R (tumore residuo) è il sistema utilizzato per la valutazione standardizzata dei margini di resezione<sup>70</sup> dove le seguenti sigle indicano:*

Rx: la presenza di tumore residuo non può essere definita;

R0: assenza di tumore residuo macroscopico e microscopico;

R1: tumore residuo microscopico;

R2: tumore residuo macroscopico.

*Valutazione del coinvolgimento dei linfonodi:* i linfonodi andrebbero classificati in base alla sede ed enumerati secondo il sistema TNM<sup>12,73,74</sup> poiché rappresentano un importante fattore prognostico<sup>75</sup>. Va riportato il numero totale di linfonodi esaminato e il numero di linfonodi metastatici in quanto il rapporto dei linfonodi metastatici sul numero totale è uno dei più forti indicatori prognostici<sup>76,77</sup>. Non esiste indicazione sul numero minimo di linfonodi da analizzare, ma è prassi ritenere inadeguato un numero inferiore a 12-15.

## Stadiazione

*Il Sistema TNM<sup>12,74</sup>*

### **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

T2: tumore limitato al pancreas, superiore a 2 cm nel diametro maggiore

T3: tumore che si estende oltre il pancreas senza coinvolgimento dell'asse celiaco o dell'arteria mesenterica superiore

T4: tumore che interessa l'asse celiaco o l'arteria mesenterica

### **Linfonodi regionali**

Nx: i linfonodi regionali non possono essere definiti

N0: non metastasi ai linfonodi regionali

N1: presenza di metastasi ai 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

### **Stadi**

Stadio 0: TisN0M0

Stadio IA: T1N0M0

Stadio IB: T2N0M0

Stadio IIA: T3N0M0

Stadio IIB: T1-3N1M0

Stadio III: T4 ogni N M0

Stadio IV: ogni T ogni N M1

### Applicazione nella pratica clinica del sistema di stadiazione

Il sistema di stadiazione presenta limiti applicativi nella pratica clinica legati alla diagnostica radiologica. Infatti, la prognosi e la sopravvivenza sono strettamente correlati al fatto che il tumore sia:

- resecabile radicalmente,
- localmente avanzato non resecabile,
- metastatico.

Per la definizione di tali caratteristiche sono necessari accurati esami radiologici per valutare i rapporti con i grossi vasi sui quali ci si deve basare per esprimere un giudizio di resecabilità della neoplasia. Pertanto appare utile nella pratica clinica la seguente *stadiazione clinico-radiologica*.

*Stadio I:* comprende le forme resecabili che **non** presentano infiltrazione del tronco celiaco o dell'arteria mesenterica superiore e non hanno metastasi a distanza (T1-2 e gruppi selezionati T3, NX, M0).

*Stadio II:* comprende le forme localmente avanzate con infiltrazione dei vasi del tripode celiaco o dell'arteria mesenterica superiore (T4) o con occlusione venosa (vena mesenterica superiore e vena porta) o con coinvolgimento linfonodale, ma senza metastasi a distanza (T3, N0-1, M0).

*Stadio III:* forme con metastasi a distanza (ogni T, ogni N, M1).

Per uniformità di linguaggio è necessario riferirsi ai sistemi classificativo e stadiativo riportato nel libro blu della WHO 2010<sup>12</sup> e nel libro del TNM AJCC 2009<sup>73</sup>

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	La diagnosi istologica e quindi la classificazione della lesione neoplastica sono obbligatorie anche nei casi inoperabili <sup>39</sup> .	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	L'esame del pezzo operatorio va eseguito secondo metodologie standard dettate dalla Società di Anatomia Patologica <sup>70</sup> .	<b>Positiva forte</b>

## 5. Trattamento chirurgico della malattia localizzata

La chirurgia rappresenta l'unico trattamento potenzialmente curativo per l'adenocarcinoma pancreatico<sup>78-81</sup> [**Livello di evidenza 1++**]. Diversi sono i fattori prognostici associati ad una migliore sopravvivenza dopo pancreasectomia: assenza di metastasi linfonodali, diametro del tumore < 2 cm o comunque neoplasia confinata a livello pancreatico, tumore ben differenziato (G1)<sup>77-96</sup>. Solo il 20% dei pazienti con carcinoma pancreatico presenta una malattia potenzialmente suscettibile di resezione chirurgica alla diagnosi e la sopravvivenza globale, dopo 5 anni dalla chirurgia, non supera il 20%<sup>77-96</sup>. Va sottolineato che la mortalità associata a chirurgia pancreatico si è progressivamente ridotta nel tempo raggiungendo una percentuale inferiore al 5% qualora venga eseguita in centri "ad alto volume" ad essa dedicati<sup>85,97,98</sup>.

Sebbene l'obiettivo primario di una laparotomia sia l'asportazione completa del tumore, occorre precisare che per quanto riguarda il giudizio di resecabilità, per il tumore del pancreas, non vi sono criteri universalmente accettati. È auspicabile che tale decisione coinvolga un team multidisciplinare con la partecipazione del radiologo per valutare l'estensione di malattia.

### **Criteri di resecabilità anatomici e definizione dello status di “borderline resectable”**

I seguenti criteri sono uniformemente accettati come distintivi di uno stato di non resecabilità<sup>99</sup>:

- Presenza di metastasi a distanza (es. fegato, peritoneo, polmone/pleura);
- Presenza di metastasi linfonodali in stazioni linfonodali distanti dal “campo chirurgico” (es. linfonodi mediastinici o sovraclaveari, linfonodi interaortocavali/periaortici);
- Infiltrazione di visceri extrapancreatici ad eccezione di via biliare principale e duodeno.

Anche in presenza di metastasi epatica singola o di metastasi ai linfonodi interaortocavali – situazioni tecnicamente suscettibili di una asportazione chirurgica – non vi sono benefici della resezione, in termini di sopravvivenza<sup>100</sup> [**Livello di evidenza 3**].

Per quanto concerne l’infiltrazione dei vasi peripancreatici possono essere identificate tre differenti situazioni<sup>39,101-104</sup>:

- Malattia resecabile: assenza di adesione/infiltrazione a carico dell’asse venoso spleno-porto-mesenterico e dei vasi arteriosi (tripode celiaco, arteria mesenterica superiore, arteria epatica);
- Malattia “borderline resectable”:
  - o Adesione o infiltrazione < 180° dell’asse venoso spleno-porto-mesenterico con possibilità di resezione tangenziale o resezione a pieno canale e ricostruzione del vaso;
  - o Infiltrazione dell’arteria gastroduodenale fino all’origine dall’arteria epatica.
- Malattia localmente-avanzata:
  - o Infiltrazione > 180° o occlusione dell’asse venoso spleno-porto-mesenterico, presenza di trombosi portale;
  - o Infiltrazione del tripode celiaco, arteria mesenterica superiore, arteria epatica, vena cava inferiore, aorta.

L’infiltrazione < 180° dell’arteria mesenterica superiore o di un “breve tratto” dell’arteria epatica oppure l’infiltrazione > 180° dell’asse venoso spleno-porto-mesenterico vengono considerate da alcuni autori come criteri per definire una neoplasia “borderline resectable”, suscettibile pertanto di un possibile intervento chirurgico con resezione e ricostruzione vascolare. Una meta-analisi<sup>105</sup> condotta su 26 studi comparativi retrospettivi ha identificato 366 e 2243 pazienti sottoposti a pancreasectomia rispettivamente con e senza resezione arteriosa. In considerazione del disegno retrospettivo degli studi inclusi, la qualità metodologica della meta-analisi è risultata moderata/bassa. La meta-analisi ha dimostrato che le resezioni arteriose sono associate ad un significativo incremento del rischio di mortalità postoperatoria con un significativo peggioramento della sopravvivenza a 1 e 3 anni. Pertanto le resezioni arteriose in corso di pancreasectomia per carcinoma pancreatico dovrebbero essere considerate solo in pazienti altamente selezionati con i) buon performance status e assenza di rilevanti comorbidità; 2) stabilizzazione e possibilmente downstaging di malattia dopo iniziale trattamento neoadiuvante<sup>105,106</sup>. Il ruolo delle resezioni venose e’piu’ dibattuto. Una meta-analisi<sup>107</sup> effettuata nel 2006 su 1646 pazienti con pancreasectomia associata a resezione vascolare venosa sincrona descritti in studi retrospettivi, ha dimostrato in questi pazienti elevate perdite ematiche (> 1.5 litri), una mortalità postoperatoria globale del 5.9% e una sopravvivenza a 5 anni di solo il 7%. Recentemente i risultati perioperatori dopo resezione pancreatica associata a resezione venosa sono migliorati con percentuali di mortalità postoperatoria sovrapponibili alle pancreasectomie senza resezione vascolare<sup>108,109</sup>. Una recente meta-analisi<sup>110</sup> condotta su 22 studi retrospettivi con 2890 pazienti ha comparato le resezioni pancreatiche con e senza resezione vascolare venosa sincrona. Va sottolineato che negli studi più recenti, vengono inclusi anche pazienti sottoposti a trattamento neoadiuvante per neoplasie borderline resectable o localmente avanzate, dato raro o assente negli studi più datati. Questa meta-analisi ha dimostrato ancora una volta che la sopravvivenza a distanza è comunque superiore nei pazienti senza resezione vascolare. L’analisi di sottogruppo ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con resezione venosa solo se la chirurgia si associava a resezione R0 e nei pazienti in cui l’esame istopatologico ha evidenziato non una vera infiltrazione neoplastica ma una reazione infiammatoria periva scolare. Pertanto nei pazienti con neoplasia borderline resectable un trattamento neoadiuvante è fortemente consigliabile al fine di selezionare i pazienti con malattia più favorevole per effettuare un trattamento chirurgico demolitivo, anche eventualmente

associato con resezione vascolare venosa, e per cercare di incrementare la percentuale di resezione R0<sup>106,107,111</sup> [**Livello di evidenza 2++**].

Infatti, dal momento che l'asportazione macroscopicamente e microscopicamente radicale del tumore (resezione R0) è uno dei fattori prognostici più importanti dopo resezione chirurgica, le neoplasie "borderline resectable" rappresentano condizioni a più alto rischio di resezioni R1 e R2<sup>104</sup>. Pertanto, nei pazienti con tumore "borderline resectable" è utile considerare nell'ambito di un percorso multidisciplinare un approccio terapeutico neoadiuvante, soprattutto nei pazienti con una situazione anatomica ad alto rischio di resezione incompleta all'imaging preoperatorio<sup>112-117</sup> [**Livello di evidenza 3**]. Inoltre, l'età del paziente, il performance status e l'eventuale presenza di comorbidità vanno altresì considerate per decidere l'approccio ottimale (chirurgia *upfront* versus trattamento neoadiuvante).

Un recente studio ha dimostrato che nei pazienti con malattia borderline resectable la strategia terapeutica con trattamento neoadiuvante invece di chirurgia *upfront* si associa inoltre a evidenti benefici anche da un punto di vista economico<sup>118</sup>

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	Nei tumori "borderline resectable" è raccomandabile una strategia terapeutica con trattamento neoadiuvante seguito da ristadiazione ed eventuale resezione chirurgica <sup>106,107,111</sup> .	Positiva debole

### Criteria di reseccabilità "biologici"

Diversi Autori hanno dimostrato che circa il 20% dei pazienti con carcinoma pancreatico reseccabile all'imaging preoperatorio e sottoposti a pancreasectomia, sviluppa una recidiva precoce con morte entro 12 mesi dall'intervento chirurgico<sup>78</sup>.

Uno studio condotto all'Università di Verona ha evidenziato che la presenza di sintomi di durata superiore a 40 giorni, il valore di CA 19.9 > 200 U/mL, la presenza di un tumore scarsamente differenziato (G3/G4) e la resezione R2 sono fattori indipendenti associati a mortalità precoce dopo resezione chirurgica<sup>78</sup> [**Livello di evidenza 3**]. In particolare la presenza di sintomi di durata > 40 giorni, CA 19.9 > 200 U/mL e di un tumore G3/G4 determinano un rischio di mortalità entro 12 mesi dall'intervento chirurgico pari al 60% per le resezioni R0, al 75% per le resezioni R1 e al 90% per le resezioni R2.

La presenza di una neoplasia scarsamente differenziata è un fattore prognostico sfavorevole in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia<sup>77-96</sup>. In una serie di 169 pazienti sottoposti a resezione chirurgica per carcinoma pancreatico reseccabile scarsamente differenziato, la sopravvivenza libera da malattia è risultata del 25% a 2 anni e del 14% a 5 anni con una mediana di soli 9 mesi<sup>119</sup> [**Livello di evidenza 3**]. Lo stesso studio ha dimostrato che il trattamento adiuvante conferiva un beneficio in termini di sopravvivenza superiore per i tumori G3 rispetto alle forme G1 e G2.

Pertanto i pazienti affetti da carcinoma del pancreas anatomicamente reseccabile all'imaging preoperatorio, ma ad alto rischio di recidiva e mortalità precoce dopo chirurgia, dovrebbero essere avviati ad un trattamento neoadiuvante invece che ad una chirurgia *upfront*.

Un discorso analogo può essere fatto per i carcinomi del corpo-coda per quanto concerne l'infiltrazione dell'arteria splenica. L'infiltrazione dell'arteria splenica non viene considerata anatomicamente come un criterio di non reseccabilità, a meno che non venga coinvolta la sua origine in corrispondenza del tripode celiaco<sup>82</sup>. Recentemente, due diversi studi hanno dimostrato che l'infiltrazione dell'arteria splenica rappresenta un fattore prognostico indipendente associato a prognosi sfavorevole nei carcinomi del corpo-coda<sup>88,120</sup> [**Livello di evidenza 3**]. Pertanto, anche in tale condizione, soprattutto se associata ad altri fattori prognostici sfavorevoli (es. tumore G3/G4 o CA 19.9 > 200 U/mL), un eventuale approccio terapeutico neoadiuvante andrebbe considerato.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	In mancanza di studi prospettici, nei tumori resecabili ma con fattori prognostici associati a limitata sopravvivenza postoperatoria può essere considerato un trattamento neoadiuvante <sup>78,119,120</sup> .	Positiva debole

### L'approccio chirurgico e la chirurgia curativa

Assumendo l'istmo come punto di divisione tra parte destra e parte sinistra dell'organo si distinguono resezioni totali e parziali. Il tipo e l'estensione della resezione dipendono dalla dimensione e dalla sede della neoplasia. Quando alla laparotomia il tumore viene considerato non resecabile o per estensione locale di malattia o per la presenza di metastasi, è imperativo eseguire una biopsia/citologia per ottenere una diagnosi patologica di adenocarcinoma, a meno che la neoplasia non sia stata tipizzata in precedenza (vedi inoltre paragrafo "Trattamenti palliativi nella malattia localmente avanzata e metastatica").

Le resezioni curative devono essere "oncologicamente radicali" con una adeguata linfadenectomia, mentre le resezioni pancreatiche atipiche (es. pancreasectomia centrale) non hanno ruolo nel trattamento dei pazienti con carcinoma pancreatico<sup>121</sup>.

### *Duodenocefalopancreasectomia*

E' la procedura di scelta per il trattamento delle lesioni della testa e del processo uncinato del pancreas e consiste nell'asportazione "en bloc" di testa del pancreas/processo uncinato, duodeno, via biliare principale, colecisti e prima ansa digiunale. Il pancreas viene sezionato all'istmo o al corpo prossimale (duodenocefalopancreasectomia allargata) mentre la via biliare viene sezionata al di sopra dell'inserzione del cistico (dotto epatico comune). La duodenocefalopancreasectomia può essere associata ad antrectomia (resezione secondo Whipple) o a preservazione del piloro, proposta da Longmire e Traverso. L'antrectomia deve essere eseguita in caso d'infiltrazione neoplastica del bulbo duodenale/piloro. La preservazione del piloro non determina un reale vantaggio da un punto di vista nutrizionale, ma è associata ad una riduzione dei tempi operatori mentre, tra le due procedure, non vi sono rilevanti differenze in termini sia oncologici che di mortalità e morbilità<sup>122-124</sup>.

Dal momento che è fondamentale ottenere una resezione macroscopicamente e microscopicamente radicale (resezione R0) è importante effettuare un'accurata dissezione delle strutture vascolari ottenendo una completa mobilizzazione dell'asse venoso porto-mesenterico dal processo uncinato, scheletrizzando poi il margine anteriore, mediale e posteriore dell'arteria mesenterica superiore con sua linfadenectomia<sup>125,126</sup>. La linfadenectomia deve inoltre comprendere le stazioni peripancreatiche inclusi i linfonodi dell'arteria epatica e i linfonodi retrocoledocici e retroportali<sup>127</sup> [**Livello di evidenza 1++**]. Una volta completato il tempo demolitivo deve essere effettuato l'esame intraoperatorio dei margini di resezione biliare e pancreatico. In caso di positività, la resezione va allargata nel tentativo di ottenere margini chirurgici "negativi", considerando anche un eventuale intervento di pancreasectomia totale (vedi paragrafo "Pancreasectomia totale").

Va ricordato che la duodenocefalopancreasectomia è una procedura complessa associata ad un rischio di mortalità inferiore al 5% nei centri ad alto volume e ad un significativo rischio di morbilità principalmente correlata allo sviluppo di fistola pancreatica postoperatoria<sup>79,81,85,97,98</sup>.

Frequentemente i pazienti con neoplasia della testa del pancreas presentano ittero ostruttivo. In passato alcuni studi hanno suggerito un incremento della mortalità dopo duodenocefalopancreasectomia in pazienti con iperbilirubinemia<sup>128,129</sup>. Al fine di migliorare la funzionalità epatica preoperatoria, di alleviare i sintomi associati all'ittero ostruttivo e di evitare l'eventuale comparsa di colangite, si è diffusa, nella pratica clinica, la consuetudine di posizionare sistematicamente stent biliari, endoscopici o percutanei, nei pazienti con malattia resecabile candidati a resezione chirurgica. Uno studio multicentrico, prospettico randomizzato<sup>130</sup> condotto su 180 pazienti itterici affetti da carcinoma del pancreas ha dimostrato che il posizionamento di uno stent biliare preoperatorio rispetto a una chirurgia immediata con paziente itterico non si associa a variazioni in termini di sopravvivenza a lungo termine.

Un secondo studio multicentrico, prospettico randomizzato condotto in 202 pazienti itterici (bilirubina totale massima < 14.6 mg/dL), ha invece dimostrato che il posizionamento di uno stent biliare preoperatorio determina un significativo incremento delle complicanze preoperatorie maggiori (39% nei pazienti senza e 74% nei pazienti con drenaggio preoperatorio)<sup>131</sup> [**Livello di evidenza 1++**]. Pertanto, nei pazienti con malattia resecabile o “borderline resectable” il drenaggio biliare preoperatorio ha sostanzialmente le seguenti indicazioni:

- Pazienti con colangite;
- Pazienti candidati a trattamento neoadiuvante;
- Pazienti con valori di bilirubina molto elevati

### ***Splenopancreasectomia sinistra***

E' la procedura di scelta per il trattamento delle neoplasie del corpo e della coda del pancreas. Viene routinariamente effettuata anche la splenectomia per garantire una resezione oncologicamente radicale con linfadenectomia delle stazioni peripancreatiche, dell'arteria splenica fino all'origine del tripode celiaco e dei linfonodi perisplenici<sup>82,132,133</sup>. Anche in questo caso l'obiettivo è rimuovere la neoplasia con margini negativi (resezione R0). Anche in questo caso è necessario l'esame istologico intraoperatorio della trancia di resezione pancreatico<sup>134,135</sup>. Infine, sebbene la mortalità postoperatoria sia estremamente infrequente, l'incidenza di fistola pancreatico è particolarmente significativa (anche del 30%)<sup>132-136</sup>.

### ***Pancreasectomia totale***

Consiste nella rimozione di tutto il pancreas insieme a duodeno, via biliare, colecisti, prima ansa digiunale e milza. L'indicazione ad effettuare una pancreasectomia totale per carcinoma pancreatico è essenzialmente legata alla presenza di plurimi margini di resezione pancreatico positivi per carcinoma<sup>91,137,138</sup> [**Livello di evidenza 3**]. E' una condizione infrequente legata ad una multifocalità del carcinoma del pancreas. Qualora l'esame istologico intraoperatorio del margine di sezione pancreatico sia positivo per carcinoma o per neoplasia intraepiteliale ad alto grado (PanIN-3), la resezione chirurgica andrebbe estesa fino ad effettuare eventualmente anche una pancreasectomia totale. In realtà studi recenti hanno dimostrato che l'estensione della resezione chirurgica in questi pazienti non migliora la sopravvivenza a distanza. Tutti gli studi in quest'area di investigazione sono retrospettivi, con i relativi bias. Allo stato attuale, la decisione se estendere o meno la resezione fino a pancreasectomia totale in caso di positività del margine chirurgico dovrebbe essere accuratamente ponderata, valutando le comorbidità a lungo termine dell'intervento di pancreasectomia totale e il dubbio vantaggio in termini di sopravvivenza<sup>139-141</sup> [**Livello di evidenza 3**].

### ***Il ruolo della laparoscopia***

La laparoscopia è stata proposta come un utile strumento per lo staging del carcinoma pancreatico, soprattutto in pazienti con imaging suggestivo per malattia resecabile ma ad alto rischio di diffusione metastatica (pazienti con elevato CA 19.9 preoperatorio e/o fortemente sintomatici con scadute condizioni cliniche generali)<sup>142-144</sup> [**Livello di evidenza 3**].

La laparoscopia può identificare, infatti, localizzazioni metastatiche di piccole dimensioni a livello epatico e/o peritoneale che l'imaging, anche ad alta risoluzione, può non evidenziare soprattutto se di dimensioni < 5 mm. Sebbene non vi siano attualmente chiare e definite indicazioni sull'utilizzo della laparoscopia diagnostica, alcune istituzioni la raccomandano, selettivamente, in pazienti con malattia resecabile o “borderline resectable” ma con elevato CA 19.9 o un voluminoso tumore primitivo<sup>145</sup>. La laparoscopia diagnostica può in tal caso identificare metastasi non rilevate dall'imaging tradizionale nell' 8-15% dei pazienti, evitando, in questa popolazione, una laparotomia<sup>143</sup>. Tale approccio sarebbe in particolare da raccomandare nei pazienti “ad alto rischio” con carcinomi del corpo-coda o comunque senza necessità di procedure chirurgiche di tipo palliativo.

Infine, nell'ultima decade sono divenute sempre più frequenti le resezioni pancreatiche mini-invasive con approccio laparoscopico o robotico, soprattutto per neoplasie benigne o a comportamento biologico incerto (es. neoplasie cistiche o endocrine) localizzate a livello del corpo-coda<sup>146</sup>. Le esperienze riguardanti le resezioni corpo-caudali laparoscopiche per adenocarcinoma duttale sono ancora limitate ma incoraggianti, con risultati in termini di radicalità oncologica e di sopravvivenza simili alle tecniche laparotomiche tradizionali<sup>147,148</sup>. Recentemente alcuni studi hanno dimostrato che le resezioni mini-invasive robotiche, non

solo sono sicure, ma sembrerebbero essere superiori all'approccio laparoscopico in termini di ridotte perdite ematiche, incremento del numero di linfonodi asportati e di radicalità oncologica (resezioni R0) per carcinomi. La chirurgia robotica, grazie ai vantaggi legati alla migliore visualizzazione del campo operatorio e ad una migliore manualità rispetto alla chirurgia laparoscopica, ha consentito l'estensione dell'approccio mini-invasivo anche per la duodenocefalopancreasectomia. Al momento non vi sono studi prospettivi randomizzati di confronto tra tecnica laparoscopica, robotica o tecnica chirurgica open per pazienti affetti da carcinoma pancreatico<sup>149-151</sup>.

### *Il ruolo della linfadenectomia*

Il cancro del pancreas è associato alla presenza di metastasi linfonodali in una elevata percentuale di casi (> 70%)<sup>77-96,152,153</sup>. Questo ha portato in passato alcuni gruppi a proporre una linfadenectomia estesa con asportazione del tessuto compreso tra l'ilo del rene destro e il margine laterale dell'aorta e il tessuto compreso tra asse venoso porto-mesenterico e l'origine dell'arteria mesenterica superiore<sup>126,154-157</sup>.

Una meta-analisi condotta su tre studi prospettivi randomizzati ha dimostrato che la linfadenectomia estesa non determina un incremento della sopravvivenza a lungo termine rispetto ad una linfadenectomia standard<sup>158</sup> [**Livello di evidenza 1++**].

La linfadenectomia estesa si associa inoltre a un incremento, anche se non statisticamente significativo, della morbilità postoperatoria ma non della mortalità postoperatoria. Un ulteriore recente studio prospettico randomizzato multicentrico<sup>159</sup> con 167 pazienti ha dimostrato che la linfadenectomia estesa non si associa a un miglioramento in termini di sopravvivenza (sopravvivenza mediana 18 versus 19 mesi dopo resezione R0) [**Livello di evidenza 1-**]. Pertanto non vi è evidenza al momento che la linfadenectomia estesa abbia un ruolo nel trattamento dei pazienti con carcinoma del pancreas reseccabile. Inoltre, va sottolineato come la presenza di metastasi linfonodali in sede intreaorto-cavale/para-aortica sia associato, in pazienti sottoposti a resezione pancreatica, a sopravvivenza estremamente limitata<sup>160,161</sup>. Alcuni autori consigliano quindi l'esecuzione di un sampling in tali stazioni con esame intraoperatorio e l'astensione dalla demolizione chirurgica in caso di evidenza di metastasi linfonodali in tali sedi.

Recentemente il concetto del *lymphnode ratio* (LNR), cioè del rapporto tra linfonodi metastatici e linfonodi totali asportati, è stato introdotto anche per il carcinoma pancreatico<sup>162</sup>. Diversi studi hanno dimostrato che il LNR rappresenta un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza dopo resezione con un impatto clinico superiore alla distinzione N0/N+<sup>163,164</sup> [**Livello di evidenza 3**].

### *L'insufficienza pancreatica postoperatoria*

L'intervento chirurgico di pancreasectomia totale determina per definizione una insufficienza esocrina e endocrina completa postoperatoria<sup>137</sup>. Recentemente in una serie di pazienti altamente selezionati con carcinoma pancreatico sottoposti a intervento chirurgico di pancreasectomia totale o a pancreasectomia parziale associata a pancreatite cronica postoperatoria severa è stato proposto l'autotrapianto di isole di Langerhans. I risultati di tale studio, sebbene con un follow-up mediano inferiore ai due anni e con un numero limitato di pazienti trattati, sono incoraggianti: l'autotrapianto di isole non sembra associarsi ad un rischio di disseminazione neoplastica e contribuisce a un miglioramento dello stato metabolico e del controllo glicemico<sup>165</sup>. A seguito di interventi chirurgici di pancreasectomia parziale il rischio di sviluppare insufficienza esocrina e/o endocrina dipende da una serie di fattori inclusi lo status funzionale preoperatorio, il tipo e l'estensione della resezione, e l'eventuale presenza, nei tumori della testa del pancreas, di una occlusione del dotto pancreatico principale con pancreatite cronica ostruttiva del corpo-coda<sup>166-168</sup>. Mentre vi è la consapevolezza dell'importanza della diagnosi e del trattamento del diabete postoperatorio, l'insufficienza pancreatica esocrina viene spesso misconosciuta. L'insufficienza pancreatica esocrina è causa di deficit nutrizionale e di alterazioni metaboliche che possono per esempio peggiorare gli effetti collaterali di un eventuale trattamento adiuvante.

Pertanto è importante anche per lo specialista oncologo indagare la presenza di sintomi di insufficienza esopancreatica (diarrea, steatorrea, difficoltà digestive, calo ponderale) e somministrare eventuali supplementazioni farmacologiche a base di enzimi pancreatici<sup>169,170</sup>.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La chirurgia rappresenta il trattamento associato alla migliore sopravvivenza <sup>78-81</sup> .	Positiva forte
D	In caso di trancia di resezione pancreatica "positiva" per carcinoma l'allargamento della trancia di resezione andrebbe considerato in tutti i pazienti. L'esecuzione di una pancreatectomia totale di completamento deve essere attentamente ponderata, considerando le complicanze anche a lungo termine dell'intervento e il dubbio vantaggio in termini di sopravvivenza per questi pazienti <sup>139-141</sup> .	Positiva forte
A	Nel paziente itterico candidato ad un intervento chirurgico curativo, la palliazione preoperatoria dell'ittero andrebbe riservata esclusivamente ai pazienti con colangite o con livelli particolarmente elevati di bilirubinemia. La palliazione preoperatoria dell'ostruzione biliare si associa ad un incremento significativo delle complicanze postoperatorie <sup>130,131</sup> .	Positiva debole
D	La laparoscopia preoperatoria trova indicazione nei pazienti con neoplasia primitiva reseccabile ma con elevato rischio di malattia metastatica, principalmente in presenza di un valore di CA 19.9 molto elevato <sup>142-144</sup> .	Positiva forte
B	La linfadenectomia allargata non trova indicazione nel trattamento dell'adenocarcinoma duttale del pancreas <sup>158,159</sup> .	Negativa forte
A	La linfadenectomia standard ha un significato stadiativo/prognostico <sup>159</sup>	Positiva forte

### Il chirurgo e l'ospedale come fattori prognostici

Il volume operatorio del singolo chirurgo e più in generale del centro in cui viene eseguita la chirurgia pancreatica rappresentano uno dei fattori più importanti per ridurre la mortalità e la morbilità postoperatorie<sup>171,172</sup> [Livello di evidenza 3]. Uno studio italiano ha dimostrato una riduzione della mortalità postoperatoria dal 12.4% al 2.6% dopo duodenocefalopancreatectomia passando dai centri a basso volume (<5 duodenocefalopancreatectomie/anno) a quelli a volume molto alto (80-100 duodenocefalopancreatectomie/anno) per chirurgia pancreatica<sup>173</sup>. Inoltre, i pazienti trattati in centri ad alto volume o nell'ambito di un percorso multidisciplinare con specialisti dedicati hanno una maggiore sopravvivenza<sup>174,175</sup> [Livello di evidenza 3].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	L'approccio multidisciplinare con trattamento chirurgico in centri ad alto volume si associa a ridotta mortalità postoperatoria e a migliore sopravvivenza a distanza <sup>171-175</sup> .	Positiva debole

## 6. Terapia adiuvante

La sopravvivenza mediana dei pazienti operati radicalmente è compresa tra i 15 e i 25 mesi. La maggior parte delle recidive dopo intervento chirurgico radicale si verifica a livello epatico e linfonodale.

Non ci sono al momento marcatori biologici validati come fattori predittivi dell'efficacia della chemioterapia o della radioterapia.

Lo studio GITSG<sup>176</sup> [**Livello di evidenza 1-**] ha randomizzato 43 pazienti sottoposti a chirurgia microscopicamente radicale (R0) a sola osservazione o a chemioradioterapia postoperatoria con 40 Gy in 6 settimane concomitanti a 5-fluorouracile (5FU) 500 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1-3 e 29-31, seguita da 5FU per 2 anni. Lo studio è stato interrotto per arruolamento inadeguato. Le sopravvivenze mediana ed a 2 anni sono state rispettivamente 11 mesi e 15% nel braccio di osservazione e 20 mesi e 42% (p=0.03) nel braccio sperimentale. A parte la dimensione campionaria estremamente ridotta, la popolazione arruolata nello studio non è rappresentativa di quella tipica della pratica clinica in quanto solamente il 5% dei pazienti aveva malattia G3 e il 28% aveva malattia N1. Occorre inoltre sottolineare che il trattamento radiante *split course* (cioè con un'interruzione di 2 settimane a metà trattamento) e la dose di 40 Gy sono attualmente da considerare inappropriati e che l'attività del 5FU, utilizzato in bolo come radiosensibilizzante, è inferiore a quella del 5FU somministrato in infusione continua. Sono stati pubblicati 2 ampi studi retrospettivi della Mayo Clinic e del John Hopkins Hospital<sup>177,178</sup> ed uno studio del SEER<sup>179</sup> che hanno ottenuto dati simili allo studio GITSG supportando l'uso della chemioradioterapia adiuvante. Un effetto positivo della radiochemioterapia adiuvante è stato documentato anche da un ulteriore studio retrospettivo<sup>180</sup>, da una metanalisi<sup>181</sup> e da due analisi "pooled"<sup>182,183</sup>.

Lo studio ESPAC-1<sup>184</sup> [**Livello di evidenza 1+**] ha valutato (con disegno fattoriale 2 x 2) l'efficacia della chemioterapia sistemica post-operatoria e del trattamento chemioradioterapico con gli stessi schemi descritti per lo studio GITSG in 289 pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas sottoposti a chirurgia macroscopicamente radicale (R0-R1). I risultati, con un follow-up mediano di 4 anni, hanno evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale (OS) nei bracci che hanno ricevuto chemioterapia sistemica associata o meno a chemioradioterapia rispetto a quelli che hanno ricevuto solo chemioradioterapia oppure osservazione (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 sottoposti a chemioterapia sistemica o sola osservazione (15.9 vs 17.9 mesi, p=0.05). Analizzando gli aspetti legati al trattamento radiante occorre precisare che l'assenza di un controllo di qualità del trattamento radiante, lo schema 'split course', la dose inappropriata di 40 Gy somministrata, l'impiego del Cobalto 60 e di obsolete tecniche di radioterapia 2D, rendono lo studio fortemente criticabile. Inoltre l'attività del 5FU, nel lavoro utilizzato in bolo come radiosensibilizzante, è inferiore a quella del 5FU somministrato in infusione continua.

Lo studio EORTC 40891<sup>185</sup> [**Livello di evidenza 1+**], condotto in una popolazione mista di pazienti con neoplasia ampollare e adenocarcinoma pancreatico, ha randomizzato 218 pazienti (di cui 114 con adenocarcinoma pancreatico) a ricevere la stessa schedula di chemioradioterapia adiuvante precedentemente descritta (ma senza i 2 anni di 5FU successivi) versus sola osservazione. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza (mediana 17.1 mesi e 37% di vivi a 2 anni per il braccio sperimentale e 12.6 mesi e 23% per il braccio di sola osservazione; p=0.099). I risultati sono stati confermati da un follow-up di 11.7 anni. Da sottolineare il fatto che però il trattamento radiante in questo studio veniva somministrato in un periodo di 6 settimane a dosi subottimali (40 Gy) con metodo *split-course*. Un'altra critica mossa nei confronti di questo trial è stata verso l'arruolamento contemporaneo di pazienti con tumori periampollari, che hanno notoriamente prognosi migliore rispetto agli adenocarcinomi della testa del pancreas. Per rispondere a queste critiche gli autori hanno riportato una analisi statistica sulla sopravvivenza dei due gruppi di patologia separati. Quando il sottogruppo dei tumori pancreatici veniva analizzato separatamente, era possibile osservare una certa differenza, anche se non statisticamente significativa, a favore del gruppo dei trattati rispetto ai non trattati. Tale beneficio però risulta evidenziato

tramite un test statistico ad una coda, non appropriato per questo tipo di studio. I risultati aggiornati di questo studio hanno dimostrato che non c'è differenza tra chemioradioterapia adiuvante e osservazione ( $p=0.54$ )

Lo studio CONKO-001<sup>186,187</sup> [**Livello di evidenza 1+**] ha randomizzato 368 pazienti con adenocarcinoma duttale in stadio I-III, R0-R1 con CA19.9 post-operatorio inferiore a 2.5 volte il limite superiore di laboratorio e Karnofsky di almeno 50, a ricevere solo chirurgia oppure chirurgia seguita da gemcitabina per 6 mesi. Il gruppo trattato con chemioterapia ha ottenuto una sopravvivenza libera da recidiva (DFS), che era l'end point primario dello studio, statisticamente superiore (13.4 vs 6.9 mesi,  $p<0.001$ ). E' stato inoltre osservato un beneficio statisticamente significativo in termini di DFS a 1, 2, 3 e 5 anni per il braccio gemcitabina (rispettivamente 58%, 30.5%, 23.5% e 16.5%) verso la chirurgia da sola (rispettivamente 31%, 14.5%, 7.5% e 5.5%),  $p>0.01$ . I risultati finali dello studio hanno dimostrato anche una OS superiore nel braccio con gemcitabina (22.1 versus 20.2 mesi; sopravvivenza a 5 anni 22.5% versus 11.5%;  $p=0.06$ ). Il beneficio è descritto sia nei pazienti che hanno ricevuto una resezione radicale con margini negativi R0 che in quelli con resezione R1, indipendentemente dallo stato linfonodale e dalla dimensione tumorale. L'endpoint di questo studio, come detto, era la disease-free survival, che potrebbe non essere appropriato per uno studio di fase III sulla terapia adiuvante dell'adenocarcinoma del pancreas, data la difficoltà nell'individuazione delle recidive locali. Inoltre, la descrizione degli esami eseguiti in follow-up per monitorare la malattia è lacunosa.

Lo studio ESPAC-3 ha randomizzato 1088 pazienti a ricevere un trattamento chemioterapico sistemico con 5FU + acido folinico versus gemcitabina [**Livello di evidenza 1++**]<sup>188</sup>. Il trial arruolava pazienti con tumori periampollari, per i quali non è disponibile una revisione istologica centralizzata, pertanto non è possibile sapere se vi fosse una ampia percentuale di tumori non pancreatici, anche se lo studio è stato condotto in centri di riferimento di patologia. L'analisi definitiva è stata eseguita dopo un follow-up mediano di 34.2 mesi su un totale di 985 pazienti (486 nel braccio gemcitabina e 499 nel braccio 5FU+ acido folinico). 674 pazienti (68%) hanno completato tutti i 6 cicli di chemioterapia previsti, con proporzione simile in entrambi i bracci. La sopravvivenza mediana è stata rispettivamente 23.0 mesi nel braccio trattato con 5FU + ac. Folinico vs 23.6 mesi nel braccio gemcitabina ( $p=0.39$ ). Non sono state descritte differenze significative in DFS e qualità di vita tra i due gruppi. Il grading, lo stato linfonodale, il T, i livelli di Ca19.9 postoperatorio, il PS e l'abitudine al fumo sono risultati essere fattori prognostici indipendenti di OS. Le migliori RFS e OS sono state osservate nei pazienti che avevano completato tutti i cicli di chemioterapia previsti, senza differenze statisticamente significative tra chi aveva iniziato il trattamento entro le 8 settimane dalla chirurgia piuttosto che più tardi. In una successiva valutazione, il tempo di inizio della chemioterapia rispetto alla chirurgia è stato identificato come fattore prognostico solo per il sottogruppo di pazienti che non ha completato i 6 cicli di trattamento, con una OS ridotta nei pazienti che avevano iniziato la terapia molto presto ( $P=0.004$ ). Ciò potrebbe indicare un tempo insufficiente di recupero post-operatorio nei pazienti che non riescono a completare i cicli di terapia adiuvante previsti. Gli autori concludono che è molto importante attendere un recupero ottimale del paziente dalla chirurgia per garantire la somministrazione di 6 cicli di trattamento postoperatorio.

Uno studio randomizzato di fase III su soli 118 pazienti [**Livello di evidenza 1+**] non ha dimostrato una differenza statisticamente significativa in sopravvivenza tra pazienti sottoposti a sola osservazione e pazienti trattati con gemcitabina adiuvante (mediana 22.3 versus 18.4 mesi;  $p=0.77$ )<sup>189</sup>. Tuttavia, la dimensione campionaria dello studio era stata calcolata sull'ipotesi non realistica di evidenziare un'HR di 0.55.

Lo studio di fase III RTOG 9704<sup>190</sup> [**Livello di evidenza 1+**] ha valutato, dopo resezione chirurgica, la terapia con gemcitabina o 5FU in infusione continua a 250 mg/mq per 21 giorni ogni 28 per tre settimane prima e per 12 settimane dopo radioterapia con dose di 50.4 Gy (1.8 Gy frazione) concomitante a 5-FU 250 mg/m<sup>2</sup> die in infusione continua. La dose di 5FU utilizzata suscita qualche perplessità poiché uno studio condotto sulla malattia metastatica ha dimostrato che è possibile utilizzare la dose di 300 mg/mq per 28 giorni ogni 28. Nonostante il sottodosaggio del 5FU, non si è osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi di trattamento. Nel sottogruppo di pazienti con carcinoma della testa del pancreas, la sopravvivenza mediana ed a 3 anni erano 20.5 mesi e 31% nel braccio trattato con gemcitabina versus 16.9 mesi e 22% nel braccio trattato con 5 FU ( $p=0.08$ ). Lo schema di trattamento RTOG 9704 prevedeva

gemcitabina settimanale per tre settimane, poi radioterapia e successivamente gemcitabina settimanale per tre settimane. Un aggiornamento dei dati del RTOG 9704 a 5 anni conferma l'assenza di differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, sebbene i pazienti con neoplasie della regione cefalopancreatica mostrino una migliore sopravvivenza assoluta nel braccio con gemcitabina, ai limiti della significatività statistica ( $p=0.08$ )<sup>191</sup>. Tuttavia, questo risultato non è stato confermato dallo studio ESPAC-3<sup>188</sup> (mOS: 23 vs 23.6 mesi) per i tumori cefalopancreatici.

Un'analisi secondaria del trial RTOG 9704 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 "per protocol" ( $p=0.019$ ). In pratica è la prima volta che viene dimostrato che l'efficacia della radioterapia è funzione della qualità della stessa. E' difficile confrontare i risultati dello studio RTOG 9704 con quelli dei trial CONKO 001, ESPAC-1 ed ESPAC-3 in considerazione delle differenze nel disegno del trial, nel timing delle valutazioni e nelle caratteristiche dei pazienti.

Comunque una recente analisi, stratificando la sopravvivenza in base ai valori sierici del marcatore CA 19-9 ( $<90$  U/mL vs  $>90$  U/mL), ha confrontato i risultati a 5 anni dello studio RTOG 9704 con quelli del trial CONKO 001. L'analisi ha dimostrato che i pazienti con valori di CA 19-9  $>90$  U/mL dopo la resezione chirurgica hanno una prognosi statisticamente peggiore (HR 3.2%; 95% CI, 2.3-4.3,  $p<0.0001$ ) e che i pazienti con tumore della testa del pancreas operati con valori sierici di CA 19-9  $<90$  U/mL trattati con gemcitabina e soggetti al controllo di qualità del trattamento radiante ("RT QA per protocol") hanno ottenuto un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ai pazienti arruolati nel trial CONKO 001<sup>192</sup>. Attualmente è in corso uno studio di fase III (RTOG 0848) che valuta l'impiego di erlotinib e radiochemioterapia nel trattamento adiuvante dell'adenocarcinoma pancreatico. Obiettivi primari del trial sono la valutazione dell'efficacia dell'aggiunta di erlotinib alla gemcitabina nel trattamento adiuvante versus la sola gemcitabina, e la determinazione, dopo la prima randomizzazione, in assenza di progressione di malattia, dell'efficacia delle fluoropirimidine in combinazione alla radioterapia versus la sola chemioterapia (seconda randomizzazione). Questo studio nordamericano/europeo è stato disegnato rispettando i moderni parametri di qualità del trattamento radiante<sup>193</sup>.

La polichemioterapia è stata studiata anche in altri 2 studi randomizzati. Il primo<sup>194</sup>, di fase III [Livello di evidenza 1-] è stato condotto su un campione ancora una volta sottodimensionato di 110 pazienti trattati con 5FU da solo o associato a interferone, cisplatino e radioterapia ottenendo una mediana di sopravvivenza di 28.4 e 32.1 mesi, rispettivamente e una sopravvivenza a 2 anni di 52% e 62% ( $p=ns$ ). Il secondo<sup>195</sup>, di fase II ha randomizzato 100 pazienti a ricevere gemcitabina o PEFG seguiti da radiochemioterapia osservando una mediana di sopravvivenza di 24.8 e 30.1 mesi, rispettivamente e una sopravvivenza a 2 anni di 56% e 62%. Dato il disegno di fase II, non è possibile trarre conclusioni solide da questo studio.

Nei pazienti candidati a chemioradioterapia è fondamentale utilizzare la simulazione TAC con sistemi di pianificazione tridimensionale della dose. La tecnica più valida attuale è la 3D conformazionale; quando si utilizzano tecniche ad intensità modulata o di radioterapia guidata dalle immagini la dose può essere aumentata a 54 Gy. La mancata aderenza alle linee guida di radioterapia predefinite nello studio RTOG 9704 era correlata ad una sopravvivenza inferiore sottolineando l'importanza di una radioterapia di qualità<sup>196</sup>.

Sulla scorta di tali studi il panel è concorde nel ritenere che:

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato in modo macroscopicamente radicale (R0-R1) con Karnofsky di almeno 50 devono ricevere una chemioterapia adiuvante con fluoropirimidine o gemcitabina somministrate secondo le schedule riportate negli studi pubblicati <sup>184, 187, 188, 190</sup> .	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	La radiochemioterapia può essere considerata 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

\*Opinione espressa dal panel per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità.

## 7. Terapia neoadiuvante nei pazienti con malattia resecabile

Alcuni studi hanno valutato la chemioradioterapia neoadiuvante nel paziente con malattia resecabile. E' opportuno considerare come si tratti di studi condotti su casistiche retrospettive o studi di fase II riguardanti un numero limitato di pazienti. Il razionale dell'utilizzo della radioterapia pre-operatoria si basa sui vantaggi teorici rispetto ai trattamenti post-operatori: possibilità di agire su tessuti dotati di maggiore ossigenazione (con maggiore efficacia della radioterapia), sterilizzazione del campo operatorio prima dell'intervento chirurgico, riduzione delle dimensioni della neoplasia e conseguente incremento del tasso di interventi radicali.

Una analisi retrospettiva del MD Anderson riporta che l'uso della chemioradioterapia preoperatoria ha un impatto positivo in termini di outcome nei pazienti resecabili, tenuto conto in particolar modo del dato relativo al 25% di pazienti la cui malattia, al restaging pre-operatorio, era in progressione e che pertanto non avrebbe beneficiato di una chirurgia d' *emblée*<sup>197</sup>. **[Livello di evidenza 3]**

In uno studio randomizzato di fase II che valutava efficacia e tossicità di regimi contenenti gemcitabina, una maggiore percentuale di resecabilità è stata osservata nei pazienti trattati con combinazioni contenenti il farmaco versus la sola gemcitabina<sup>198</sup>.

Uno studio prospettico, che ha valutato la radioterapia preoperatoria associata a gemcitabina in 86 pazienti, ha dimostrato, alla ristadiazione eseguita tra la quarta e la sesta settimana dal termine del trattamento, che tutti i pazienti avevano terminato il trattamento e che l'85% di essi era candidabile alla chirurgia (anche se in 9 di questi casi si evidenziava malattia extrapancreatica all'intervento), mentre la maggior parte dei rimanenti pazienti erano esclusi dalla chirurgia per presenza di malattia avanzata o scadimento delle condizioni<sup>199</sup>. **[Livello di evidenza 3].**

Questi dati sottolineano la necessità di eseguire il restaging in maniera molto accurata nei pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante prima della chirurgia. Un altro dato a supporto della terapia neoadiuvante è che i pazienti sottoposti a terapia preoperatoria hanno una più alta percentuale di margini chirurgici indenni.

Per tale motivo 2 revisioni della letteratura **[Livello di evidenza 2+]**<sup>200,201</sup> e 4 metanalisi **[Livello di evidenza 1+]**<sup>116,202,204</sup> **[Livello di evidenza 1-]**<sup>203</sup> consigliano l'impiego della terapia neoadiuvante solo in pazienti definiti borderline con un aumento della resecabilità del 30%.

Non ci sono trials randomizzati, controllati, che hanno valutato l'impatto della radiochemioterapia neoadiuvante sulla sopravvivenza nella malattia resecabile.

Recentemente è stato disegnato e approvato uno studio di fase III, multicentrico, con due bracci di confronto (radiochemioterapia preoperatoria versus sola chirurgia) in pazienti con tumore del pancreas resecabile alla diagnosi (Clinicaltrials.gov NCT01900327).

Attualmente sono in corso uno studio di fase III, avente l'obiettivo di confrontare la terapia perioperatoria (neoadiuvante + adiuvante) versus la sola terapia adiuvante (Clinicaltrials.gov NCT01314027), ed uno studio randomizzato multicentrico italiano di fase II-III che confronta una polichemioterapia perioperatoria con la stessa polichemioterapia postoperatoria e la gemcitabina postoperatoria (NCT01150630)

**Non è al momento possibile esprimere raccomandazioni sulla strategia terapeutica da utilizzare in questo setting di pazienti per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità. Tuttavia, il panel è concorde nel ritenere che si possano utilizzare strategie terapeutiche analoghe a quelle impiegate per la malattia localmente avanzata con l'obiettivo di ottenere un downstaging di malattia, di aumentare il tasso di resezione R0 e di selezionare i pazienti per la chirurgia**

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

L'obiettivo in questo setting di pazienti è di rendere la malattia resecabile riducendo il rischio di un intervento microscopicamente non radicale. Il trattamento chemioterapico sistemico può consentire il controllo locale di malattia e prevenire lo sviluppo di metastasi a distanza; l'impiego della chemioradioterapia può contribuire al miglior controllo locale.

Esistono in letteratura diverse definizioni di malattia borderline resectable e, in generale, questa condizione è particolarmente rara, essendo presente in meno del 5% dei pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico<sup>104, 205-207</sup>. Una revisione di diverse serie di casi trattati con radiochemioterapia neoadiuvante per malattia "borderline resectable" ha messo in evidenza che la percentuale di pazienti con tumore del pancreas che va incontro a intervento chirurgico varia dal 33% al 64%, e che il tasso di resezioni R0 è alto in tutti gli studi (87-100%). Anche se i numeri della letteratura sono piccoli, il potenziale di questo approccio è promettente nell'obiettivo del downstaging e della resezione R0<sup>208-215</sup> **[Livello di evidenza 3]**

Attualmente è in corso uno studio multicentrico randomizzato di fase II/III di radiochemioterapia neoadiuvante con gemcitabina in pazienti con malattia borderline resectable. Lo studio, a due bracci, mette a confronto la sola chirurgia con l'approccio integrato seguito dal trattamento chirurgico (Clinicaltrials.gov NCT01458717).

### In conclusione si ritiene che:

È raccomandabile una strategia terapeutica con trattamento neoadiuvante seguito da ristadiatione ed eventuale resezione chirurgica, come indicato a pagina 15

## 9. Malattia localmente avanzata

Molti pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile (locally advanced pancreatic cancer, LAPC) beneficiano di derivazione palliativa dell'ostruzione intestinale o biliare, seguita da chemioterapia esclusiva o da chemioradioterapia.

Per quanto riguarda la chemioterapia sistemica per il trattamento della malattia localmente avanzata, si fa riferimento agli schemi comunemente utilizzati per la malattia avanzata, da scegliere sulla base delle condizioni cliniche del paziente. D'altra parte è importante sottolineare come gli studi clinici che hanno dimostrato l'efficacia del regime FOLFIRINOX e della combinazione gemcitabina e nab-paclitaxel nel carcinoma pancreatico abbiano incluso solo pazienti con malattia metastatica. Pertanto i dati relativi ai pazienti con malattia localmente avanzata derivano principalmente da casistiche retrospettive<sup>216-218</sup>.

L'utilizzo della chemioradioterapia nella malattia localmente avanzata è controverso. Il ruolo della chemioradioterapia è stato inizialmente valutato in un trial del GITSG, dove la combinazione di 5FU e una radioterapia *split-course* (dose totale-DT- 4000 cGy) era comparata con radioterapia da sola o con l'associazione di 5FU e una radioterapia con DT 6000 cGy. L'associazione delle chemioterapia e radioterapia *split-course* ha ottenuto un raddoppio della sopravvivenza assoluta mediana rispetto alla radioterapia da sola (42.2 vs 22.9 mesi)<sup>219</sup>.

Uno studio randomizzato ha dimostrato la superiorità della chemioradioterapia concomitante a 5FU rispetto alla sola terapia di supporto<sup>220</sup> **[Livello di evidenza 1+]**.

Una metanalisi ha indicato che la chemioradioterapia concomitante prolunga la sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia<sup>221</sup>. La revisione della letteratura ha incluso 11 studi per un totale di 794 pazienti. La sopravvivenza dei pazienti sottoposti a radiochemioterapia è stata superiore a quella dei pazienti sottoposti a sola radioterapia (HR=0.69; 95% CI 0.51-0.94). La metanalisi non ha invece dimostrato un vantaggio statisticamente significativo a favore della chemioradioterapia seguita da chemioterapia verso la sola chemioterapia (HR= 0.79; 95% CI 0.32-1.95). Tuttavia è importante sottolineare la marcata eterogeneità degli studi presi in esame, in particolare per quanto riguarda le tecniche di radioterapia utilizzate ed i chemioterapici impiegati.

Studi successivi hanno valutato l'utilizzo del 5FU e della gemcitabina come radiosensibilizzanti, abbandonando progressivamente l'uso della radioterapia *split-course*. Una metanalisi<sup>222</sup> [**Livello di evidenza 1-**] suggerisce che la gemcitabina concomitante alla radioterapia sia superiore al 5FU concomitante alla radioterapia. Tuttavia, uno studio di fase II randomizzato<sup>223</sup> [**Livello di evidenza 1-**] suggerisce che la capecitabina sia preferibile alla gemcitabina come radiosensibilizzante sia in termini di PFS (12.0 versus 10.4 mesi) ed OS (15.2 versus 13.4 mesi), sia in termini di tossicità e qualità della vita. Nei pazienti con PS scaduto, la chemioterapia esclusiva è l'opzione di scelta. Gli studi randomizzati in questo setting di pazienti hanno dato risultati contraddittori. Lo studio di fase III ECOG 4201, che valutava gemcitabina verso l'associazione di radioterapia + gemcitabina seguita da gemcitabina da sola è stato chiuso per scarso *accrual*. Tuttavia, l'analisi dei 74 pazienti arruolati ha dimostrato una sopravvivenza assoluta mediana più lunga nel braccio di combinazione (11.1 mesi vs 9.2 mesi; p=0.017). Naturalmente, il campione ridotto determinava una scarsa potenza dello studio che dunque non permetteva di trarre evidenze conclusive<sup>224</sup>. Lo studio di fase III FFCO-SFRO randomizzava pazienti affetti da malattia localmente avanzata non resecabile a ricevere gemcitabina da sola verso chemioradioterapia e cisplatino seguito da mantenimento con gemcitabina [**Livello di evidenza 1-**]. La gemcitabina da sola ha dimostrato un aumento del tasso di sopravvivenza a 1 anno verso la terapia combinata (53% vs 32%; HR=0.54, 0.31-0.96; p=0.006). Lo studio è stato interrotto all'*interim analysis* che ha dimostrato la superiorità del braccio con sola gemcitabina. Il peggioramento della sopravvivenza è ascrivibile alla tossicità estrema evidenziata nel braccio di combinazione<sup>225</sup>. Questa tossicità grave è imputabile alla dose elevata di radioterapia (60 Gy), non standard e chiaramente superiore alla tolleranza degli organi peripancreatici. Una recente metanalisi che ha incluso un totale di 1128 pazienti ha confermato a 6 mesi e a 12 mesi la superiorità della radiochemioterapia rispetto alla radioterapia esclusiva e alla sola chemioterapia, mentre a 18 mesi i risultati sembrano sovrapponibili [**Livello di evidenza 1+**]<sup>226</sup>

Lo studio GERCOR è un esempio di compromesso terapeutico dove pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile vengono avviati a terapia con gemcitabina per tre mesi e, se mantengono un buon performance status e non ci sono segni di progressione, sono avviati a chemioradioterapia<sup>227</sup> [**Livello di evidenza 1+**].

Diversi studi di fase II hanno valutato la chemioterapia *upfront* seguita da chemioradioterapia. Un'analisi retrospettiva degli studi GERCOR<sup>228</sup> indica che la chemioterapia in prima istanza possa essere una strategia condivisibile.

I pazienti che ottengono un importante *downstaging* possono essere indirizzati ad un approccio chirurgico, anche se esistono pochi dati a supporto<sup>201</sup>. I pazienti che ottengono una risposta alla terapia di "conversione" hanno sopravvivenze simili a quelli resecabili *ab initio*<sup>116</sup>.

Lo studio randomizzato di Fase II (SCALOP trial) ha confrontato, dopo chemioterapia di induzione con gemcitabina e capecitabina, il trattamento integrato di radioterapia con gli stessi farmaci singolarmente nei due bracci, non documentando significative differenze sugli endpoints di sopravvivenza [**Livello di evidenza 1+**]<sup>223</sup>. Attualmente è in corso uno studio di fase III che confronta, dopo chemioterapia di induzione (a base di gemcitabina o FOLFIRINOX), la radiochemioterapia concomitante a base di gemcitabina con la chemioterapia esclusiva con gli stessi farmaci dell'induzione (Clinicaltrials.gov NCT01827553).

La chemioradioterapia è lasciata alla discrezione del clinico. È ragionevole suggerirla come terapia di consolidamento dopo chemioterapia sistemica nei pazienti che non abbiano avuto progressione di malattia, specie nel caso di dolore non controllato, sintomi ostruttivi e non definitiva esclusione di resezione

chirurgica (ad esempio per estesa infiltrazione arteriosa). Il chemioterapico concomitante può essere la gemcitabina o una fluoropirimidina.

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	<p>Nei pazienti affetti da adenocarcinoma non resecabile del pancreas in stadio III <b>potrebbe essere eseguita</b> una chemioterapia come terapia iniziale<sup>221,224</sup></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa “l’efficacia della chemioterapia come terapia iniziale”, la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 18).</i></p>	<b>Positiva Debole</b>

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	I pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile potrebbero essere trattati con chemioterapia sistemica, con riferimento agli schemi utilizzati nella malattia avanzata, seguita da chemioradioterapia concomitante a capecitabina o gemcitabina, di consolidamento.	<b>Positiva debole</b>

## 10. Terapia della malattia sistemica

Nella maggior parte dei pazienti la diagnosi viene posta quando la malattia è metastatica, con una sopravvivenza mediana che oscilla tra i 4-6 mesi. Inoltre, la maggior parte dei pazienti presenta un ricco corteo sintomatologico che accompagna l’evoluzione della malattia e che comprende dolore, nausea e vomito, astenia, anoressia, dimagrimento, ittero, disturbi dell’alvo, anemia, malessere generale. Gli obiettivi primari del trattamento sono pertanto rappresentati dal prolungamento della sopravvivenza e dal controllo dei sintomi correlati alla malattia. Due studi randomizzati hanno dimostrato che il trattamento chemioterapico migliora significativamente la sopravvivenza quando confrontata con la migliore terapia di supporto [**Livello di evidenza 1+**]<sup>229,230</sup>.

Per quanto riguarda il tipo di farmaci da impiegare, pochi sono i chemioterapici che si sono dimostrati attivi. La gemcitabina rappresenta ancora oggi il farmaco di riferimento. Quando impiegata da sola, ha dimostrato di poter indurre una risposta obiettiva in circa il 10% dei casi, con una stabilizzazione di malattia nel 20-40% dei trattati<sup>231</sup>. Confrontata in un trial di fase III su pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica e Karnofsky performance status di 70 o inferiore, con il 5-fluorouracile, considerato in passato il farmaco di riferimento, è stata in grado di ottenere un modesto ma significativo miglioramento della sopravvivenza (5.65 vs 4.42 mesi) con un significativo vantaggio sul beneficio clinico valutato attraverso la variazione di 3 parametri: dolore, performance status e incremento ponderale [**Livello di evidenza 1-**]<sup>231</sup>. Lo studio era tuttavia privo di un disegno statistico, aveva un endpoint primario (il ‘clinical benefit’) non validato, includeva un numero limitato di pazienti (126) e utilizzava come braccio di confronto il 5-FU in bolo ovvero il modo peggiore di impiegare questa molecola, in base anche ai dati di totale assenza di attività in questa malattia già disponibili in letteratura al momento della pianificazione dello studio<sup>232</sup>. Riguardo la migliore modalità di somministrazione, in un recente studio randomizzato di fase III, la somministrazione di

gemcitabina alla dose fissa di 10 mg/m<sup>2</sup>/min (1500 mg/m<sup>2</sup>) non ha ottenuto rispetto alla somministrazione alla dose di 1000 mg/m<sup>2</sup>, alcun vantaggio in termini di sopravvivenza [**Livello di evidenza 1+**]<sup>233</sup>. Per quanto concerne l'utilizzo in associazione, diversi studi hanno impiegato la gemcitabina insieme ad altri farmaci. Due studi randomizzati, uno di fase III e uno di fase II, hanno valutato l'efficacia della combinazione di gemcitabina e 5-FU verso la sola gemcitabina con risultati deludenti [**Livello di evidenza 1+**]<sup>234,235</sup>. Analoga sorte è spettata ad uno studio randomizzato di fase III con la combinazione gemcitabina-pemetrexed [**Livello di evidenza 1+**]<sup>236</sup>. Due studi randomizzati di fase III hanno confrontato la doppietta gemcitabina-capecitabina con la sola gemcitabina, senza ottenere vantaggi significativi di sopravvivenza [**Livello di evidenza 1++**]<sup>237,238</sup>. Tre studi randomizzati di fase III hanno utilizzato la doppietta gemcitabina-cisplatino [**Livello di evidenza 1++**]<sup>239-241</sup> e 2 studi randomizzati di fase III hanno utilizzato l'associazione di gemcitabina + oxaliplatino (GEMOX) [**Livello di evidenza 1++**]<sup>233,242</sup>. Nonostante il miglioramento del tasso di risposte obiettive e del PFS, non è mai stato osservato alcun vantaggio significativo in termini di sopravvivenza, tranne in analisi di sottogruppo non precedentemente pianificate nei pazienti con PS 90-100. Varie metanalisi hanno suggerito che il vantaggio in termini di sopravvivenza ottenibile con le doppiette gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-capecitabina sia statisticamente significativo [**Livello di evidenza 1++**]<sup>240,243</sup>. Tuttavia la riduzione del rischio di morte (HR > 0.85) era di modesta entità e di discutibile significatività clinica.

Uno studio italiano randomizzato di fase III ha mostrato la possibilità di ottenere un vantaggio statisticamente e clinicamente significativo in termini di PFS e OS dall'impiego di uno schema con quattro farmaci [**Livello di evidenza 1+**]<sup>244</sup>. In questo studio, 99 pazienti con malattia in stadio III o IV, Karnofsky PS di almeno 60 ed età ≤ 70 anni sono stati randomizzati a ricevere o una associazione di cisplatino, gemcitabina, epirubicina e 5-FU o la sola gemcitabina: una maggiore percentuale di pazienti nel braccio di combinazione ha avuto una sopravvivenza libera da progressione a 4 mesi (60% vs 28%), la mediana di PFS è aumentata da 3.3 a 5.4 mesi (HR 0.51; p=0.0033) e la sopravvivenza ad un anno dal 21.3% al 38.5% (HR 0.65; p=0.047). La tossicità osservata, in particolare quella midollare, è stata più elevata nel braccio di combinazione anche se non ha dimostrato ripercussioni sulla qualità di vita dei pazienti<sup>245</sup>.

Più recentemente, in uno studio francese di fase III randomizzato lo schema FOLFIRINOX ha ottenuto un vantaggio significativo in termini di PFS (6.4 mesi versus 3.3 mesi; p<0.0001) e di OS (11.1 mesi versus 6.8 mesi; 1-y OS 48.4% versus 20.6% p<0.0001) rispetto alla gemcitabina in pazienti con tumore metastatico ed età ≤70 anni<sup>246</sup>. 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, dal numero limitato di pazienti con tumore della testa del pancreas e con stent posizionato nelle vie biliari e dal fatto che sono stati necessari 4 anni perché 48 centri arruolassero 342 pazienti; del profilo di tossicità extraematologica (astenia 23%; vomito 15%; diarrea 13%; neuropatia periferica 9%) non completamente accettabile per il trattamento palliativo di un tumore del pancreas metastatico; e dell'importante impegno per il paziente (4 accessi ospedalieri al mese, salvo complicazioni; necessità di impiantare un catetere venoso centrale per la somministrazione del 5-fluorouracile; utilizzo pressoché sistematico dei fattori di crescita)<sup>219</sup>.

Uno studio randomizzato di fase III condotto su 861 pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico non precedentemente trattati, età superiore ai 18 anni e Karnofsky PS di almeno 70, ha dimostrato che la combinazione gemcitabina-nabpaclitaxel è in grado di migliorare PFS (HR 0.69; p<0.0001) e OS (HR 0.72; p< 0.0001) rispetto alla sola gemcitabina<sup>247</sup> [**Livello di evidenza 1++**]. In questo studio è stata anche riportata una sopravvivenza a 3 anni del 4% nel braccio trattato con terapia di combinazione rispetto a nessun lungo sopravvissuto tra i pazienti trattati con sola gemcitabina. La tossicità osservata è stata più elevata nel braccio di combinazione, in cui più comunemente si è osservata neutropenia (38% vs 27%), affaticamento (17% vs 7%), e neuropatia (17% vs 1%). Tuttavia, la neuropatia è stata rapidamente reversibile, e il 44% di questi pazienti erano in grado di riprendere il trattamento.

Sulla scorta di tali dati il panel è concorde nel ritenere che:

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MODERATA</b>	<p>Nei pazienti con carcinoma pancreatico metastatico è <b>raccomandato</b> l'impiego in I linea del regime chemioterapico di combinazione FOLFIRINOX<sup>246</sup></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia della combinazione FOLFIRINOX in prima linea", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 17).</i></p>	<b>Positiva forte</b>

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	La gemcitabina somministrata settimanalmente in infusione breve, dovrebbe essere somministrata a tutti i pazienti con malattia avanzata e PS < 70	<b>Positiva debole</b>
<b>A</b>	I pazienti con il miglior PS ed età fino a 70 anni potrebbero essere trattati con combinazioni a tre o quattro farmaci <sup>244, 246</sup>	<b>Positiva debole</b>
<b>A</b>	Pazienti con PS di almeno 60 ed età superiore ai 18 anni possono essere trattati con la combinazione gemcitabina-nab-paclitaxel <sup>247</sup>	<b>Positiva forte</b>

Per quanto concerne il ruolo dei farmaci biologici i risultati dello studio NCIC-CTG hanno evidenziato che l'aggiunta dell'Erlotinib, inibitore di EGFR tirosino-chinasi, alla Gemcitabina incrementa la sopravvivenza mediana rispetto al solo antimetabolita, di circa 10 giorni e la PFS mediana di circa 6 giorni, a fronte di un aumento del rischio di morte tossica del 2% circa e di un peggioramento significativo della diarrea e del rash cutaneo di grado 3-4<sup>248</sup>. **[Livello di evidenza 1++]**.

Tuttavia il panel di esperti è concorde nel ritenere che:

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>A</b>	La riduzione del rischio di morte (HR 0.82) non è rilevante dal punto di vista clinico e pertanto non raccomanda l'utilizzo routinario di Erlotinib nel trattamento nella malattia avanzata <sup>248</sup>	<b>Negativa forte</b>

Riguardo alla durata della terapia, non esistono studi prospettici che affrontino questo aspetto. In particolare, non è dimostrato che proseguire la chemioterapia fino a progressione sia meglio in termini d'impatto sulla sopravvivenza o di qualità di vita rispetto ad altre strategie come, per esempio, l'interruzione del trattamento dopo 4-6 mesi e la sua ripresa alla progressione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D*</b>	In assenza di dati prospettici, 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.	<b>Positiva debole</b>

*\*Opinione espressa dal panel per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità.*

## 11. Terapia di seconda linea

Un subset di pazienti in progressione dopo una prima linea di terapia, si presenta con un performance status sufficientemente buono da poter ricevere un trattamento di seconda linea il cui obiettivo rimane il prolungamento della sopravvivenza e il controllo dei sintomi.

Uno studio randomizzato che confrontava il trattamento chemioterapico con oxaliplatino più fluoro-folato con la migliore terapia di supporto in pazienti con carcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo terapia con gemcitabina, ha evidenziato un vantaggio significativo sulla sopravvivenza globale a favore del trattamento chemioterapico (4.8 vs 2.3 mesi,  $p=0.008$ )<sup>249</sup> [**Livello di evidenza 1**]. Tuttavia è importante notare come tale studio che prevedeva inizialmente l'inclusione di 165 pazienti, sia stato interrotto prematuramente dopo l'inserimento di soli 46 pazienti a causa del lento arruolamento. Inoltre il regime chemioterapico utilizzato nel trial, schema OFF, non rappresenta uno standard nella pratica clinica italiana.

Si raccomanda che tali pazienti siano inseriti in studi clinici al fine di poter meglio individuare il trattamento da proporre in futuro come standard. Al di fuori di studi clinici, sulla scorta di alcune segnalazioni riportate, può essere suggerito per i pazienti che abbiano ricevuto gemcitabina, da sola o in associazione, in prima linea, l'impiego di schemi contenenti cisplatino o oxaliplatino o capecitabina o fluorouracile o irinotecan<sup>250-258</sup>. Pochi dati sono disponibili riguardo l'utilizzo di terapie di seconda linea dopo trattamento con FOLFIRINOX. In questi pazienti può essere proponibile una terapia con gemcitabina, pur in assenza di studi clinici prospettici al riguardo<sup>259</sup> [**Livello di evidenza 3**].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D*</b>	I pazienti in progressione dopo una prima linea con gemcitabina, dovrebbero essere trattati o con monoterapia (capecitabina, fluorouracile) o con una combinazione di 2 o più farmaci (Capecitabina, Oxaliplatino, Irinotecan, 5FU) qualora le condizioni cliniche lo permettano. I pazienti in progressione dopo FOLFIRINOX possono essere trattati con gemcitabina.	<b>Positiva debole</b>

*\*Opinione espressa dal panel per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità.*

## 12. Trattamenti palliativi nella malattia localmente avanzata e metastatica

### OSTRUZIONE BILIARE E/O GASTRICA

La maggior parte di pazienti con carcinoma pancreatico presenta una malattia non resecabile, localmente avanzata o metastatica alla diagnosi. In questi pazienti la gestione multidisciplinare di sintomi dovuti a ostruzione biliare ed a occlusione digestiva “alta” da infiltrazione neoplastica del duodeno o dell’angolo duodeno-digiunale di Treitz è di fondamentale importanza non solo per il mantenimento di una accettabile qualità di vita ma anche per poter effettuare un eventuale trattamento chemioterapico/chemioradioterapico nelle migliori condizioni cliniche<sup>121,260,261</sup>.

La moderna medicina offre ai pazienti con carcinoma pancreatico avanzato e sintomi da ostruzione biliare e/o digestiva diversi approcci terapeutici, chirurgici ed endoscopici. In generale le procedure palliative chirurgiche sono principalmente riservate ai pazienti con aspettativa di vita più lunga.

### OSTRUZIONE BILIARE

Il 70% circa dei pazienti con carcinoma pancreatico sviluppa sintomi dovuti ad ostruzione biliare nel corso della malattia<sup>121,260,261</sup>. Il sintomo tipico è rappresentato dall’ittero ostruttivo. La colangite si verifica più comunemente a seguito dell’ostruzione di stent biliari posizionati per risolvere l’ostruzione biliare, mentre è un quadro clinico più infrequente nell’ostruzione biliare primaria. Va ricordato che la colangite, soprattutto in pazienti con malattia avanzata e in scadute condizioni generali, richiede un trattamento repentino con supporto infusionale, antibioticoterapia per via endovenosa e la risoluzione dell’ostruzione biliare stessa, al fine di prevenire ulteriori complicanze (shock settico, ascesso epatico).

Per i pazienti affetti da malattia avanzata, non resecabile con ittero ostruttivo alla diagnosi la migliore palliazione è rappresentata dal posizionamento di uno stent biliare per via endoscopica, soprattutto se l’aspettativa di vita è limitata (malattia metastatica). Uno studio prospettico randomizzato in pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico con ittero ostruttivo e senza ostruzione duodenale, ha dimostrato che la palliazione endoscopica si associa a una migliore qualità di vita e a una riduzione dei costi rispetto al by-pass chirurgico senza differenze in termini di sopravvivenza. Il limite principale di questo studio è rappresentato dal numero limitato di pazienti arruolati, con un possibile bias<sup>262</sup> [**Livello di evidenza 1+**]. Esistono diversi tipi di stent biliari, plastici e metallici, totalmente o parzialmente coperti, rigidi o auto-espandibili<sup>101,263-268</sup>. La complicanza più frequente degli stent biliari è rappresentata dall’ostruzione dello stent. Diversi studi, retrospettivi, prospettici ed una meta-analisi hanno dimostrato che gli stent biliari metallici sono associati ad un rischio ridotto di occlusione. Il rischio di occlusione di uno stent plastico aumenta significativamente dopo tre mesi dal suo posizionamento. Pertanto in linea generale è consigliabile il posizionamento di uno stent biliare endoscopico di tipo metallico nei pazienti con malattia avanzata non suscettibili di alcun trattamento chirurgico [**Livello di evidenza 1++**]<sup>263-268</sup>. Nei pazienti con malattia metastatica, in scadute condizioni generali, che verranno sottoposti a terapia palliativa e in cui l’aspettativa di vita è di pochi mesi, trova indicazione anche il posizionamento di uno stent plastico. Lo stent plastico dovrebbe essere posizionato anche in quei pazienti con malattia localmente avanzata in cui si ritiene teoricamente possibile un eventuale intervento chirurgico nel caso di down-staging dopo chemioterapia/chemioradioterapia<sup>101,263-268</sup> [**Livello di evidenza 3**].

Se lo stent non può essere posizionato per via endoscopica (per la presenza di una infiltrazione neoplastica del duodeno o per pregressi interventi sul tratto digestivo superiore, es. gastresezione o per difficoltà di accesso alla papilla di Vater), allora vi è indicazione al posizionamento di uno stent percutaneo transepatico che in un secondo tempo può essere internalizzato<sup>260</sup> (**Livello di evidenza 4**).

Nei pazienti in cui è associata una occlusione digestiva da stenosi neoplastica duodenale, indipendentemente dallo stadio di malattia, deve essere considerato un intervento chirurgico di duplice derivativa bilio-digestiva (vedi paragrafo “ostruzione gastrica”)<sup>121,260,261</sup> [**Livello di evidenza 4**].

Altre indicazioni alla palliazione chirurgica dell'ostruzione biliare sono rappresentate da:

- Riscontro intraoperatorio di carcinoma metastatico o localmente avanzato in pazienti sottoposti a laparotomia esplorativa per malattia giudicata inizialmente resecabile;
- Colangiti ricorrenti in pazienti con ostruzione duodenale già sottoposti a plurimi posizionamenti/sostituzioni di stent biliari.

Diverse sono le procedure chirurgiche che possono essere utilizzate<sup>260</sup>, ma la tecnica sicuramente preferibile è il confezionamento di anastomosi tra coledoco o dotto epatico comune ed un'ansa digiunale defunzionalizzata (coledoco- o epatico-digiunoanastomosi, rispettivamente). Le altre tecniche di anastomosi bilio-digestiva (coledoco-duodenoanastomosi o colecisto-digiunoanastomosi) sono da riservare ai pazienti con voluminose masse neoplastiche della regione duodeno-pancreatica che rendono tecnicamente non eseguibile l'anastomosi tra via biliare principale e l'ansa digiunale defunzionalizzata.

Va ricordato che tale chirurgia non è scevra da complicanze, soprattutto in pazienti con malattia avanzata e cattivo stato nutrizionale, ed è inoltre associata ad una mortalità postoperatoria non trascurabile<sup>269, 270</sup>. Pertanto tale chirurgia dovrebbe essere evitata nei pazienti con aspettativa di vita limitata, nei pazienti con carcinosi peritoneale ed in pazienti con cachessia neoplastica/scadute condizioni generali.

Infine nelle fasi avanzate di malattia un paziente inizialmente non itterico può sviluppare ostruzione biliare.

In questa fase di malattia non solo la progressione neoplastica locale, ma anche metastasi epatiche e metastasi linfonodali possono determinare una stenosi biliare. L'identificazione della sede dell'ostruzione è di fondamentale importanza per valutare la strategia terapeutica più appropriata. In questa condizione è pertanto raccomandabile sempre l'esecuzione di una colangiowirsung risonanza (MRCP) che fornisca l'esatto livello della stenosi ed identifichi esattamente la causa della ostruzione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>B</b>	Nei pazienti con ostruzione biliare e neoplasia avanzata, in assenza di ostruzione gastrica, la palliazione non chirurgica mediante posizionamento di stent biliare per via endoscopica rappresenta la procedura di scelta <sup>262</sup> .	<b>Positiva forte</b>
<b>A</b>	Il posizionamento di stent metallici andrebbe preferito a quello di stent plastici nei pazienti con malattia avanzata per la loro maggiore pervietà nel tempo <sup>263-268</sup> .	<b>Positiva debole</b>

### OSTRUZIONE GASTRICA

Una ostruzione del tratto digestivo superiore (antro/regione pilorica, duodeno, passaggio duodeno-digiunale) si sviluppa in circa il 15-25% dei pazienti con carcinoma pancreatico nel corso della malattia<sup>121,260,261</sup>.

I pazienti con malattia metastatica associata a scadute condizioni generali e ridotta aspettativa di vita (< 3 mesi) possono essere sottoposti ad un tentativo di palliazione endoscopica mediante posizionamento di stent duodenale o, alternativamente, al posizionamento di una gastrostomia percutanea<sup>121,260,261</sup>.

Negli altri casi l'opzione chirurgica viene preferita dal momento che garantisce una migliore e più efficace palliazione. L'intervento di scelta è rappresentato da una gastroenteroanastomosi sulla parete posteriore dello stomaco.

Nei pazienti senza sintomi di digestione oclusiva "alta" sottoposti a laparotomia e in cui si evidenzia una malattia metastatica o localmente avanzata bisogna valutare l'opportunità di eseguire una gastroenteroanastomosi profilattica. Un primo studio prospettico randomizzato<sup>271</sup> condotto su 88 pazienti

affetti da carcinoma pancreatico non resecabile senza evidenza di ostruzione digestiva alta ha dimostrato comunque un beneficio clinico a favore della gastroenteroanastomosi profilattica rispetto ai pazienti senza palliazione della via digestiva: infatti nel 20% dei pazienti di quest'ultimo gruppo una stenosi duodenale è comparsa nel corso della malattia richiedendo successivamente un nuovo intervento. Un secondo studio prospettico randomizzato<sup>272</sup> condotto su 65 pazienti affetti da carcinoma del pancreas non resecabile con ostruzione della via biliare e randomizzati per ricevere una epaticodigiunoanastomosi versus una duplice derivativa bilio-digestiva, ha dimostrato che la gastroenteroanastomosi profilattica riduce significativamente l'incidenza di ostruzione digestiva alta nel corso successivo della malattia [**Livello di evidenza 1+**].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti con ostruzione gastrica la gastroenteroanastomosi dovrebbe rappresentare la procedura di scelta, salvo una bassa aspettativa di vita (< 3 mesi). Nei pazienti con malattia metastatica/localmente avanzata e sottoposti a laparotomia la gastroenteroanastomosi profilattica trova indicazione anche in assenza di disturbi di transito <sup>271, 272</sup> .	<b>Positiva forte</b>

### 13. Complicanze tromboemboliche

Il rischio di sviluppare un evento tromboembolico è sostanzialmente aumentato nei pazienti affetti da carcinoma pancreatico<sup>273</sup>. Pertanto, le linee guida internazionali raccomandano l'impiego profilattico di eparina a basso peso molecolare (EBPM) nel gruppo di pazienti affetti da neoplasia del pancreas che presentano un episodio di tromboembolismo venoso (TEV). Le evidenze scientifiche per queste raccomandazioni sono rappresentate dai 2 studi clinici randomizzati: lo studio CLOT<sup>274</sup> [**Livello di evidenza 1+**] e lo studio CONKO 004<sup>275</sup> [**Livello di evidenza 1+**]. Lo studio CLOT ha randomizzato 676 pazienti affetti da neoplasia, tra cui 29 pazienti con carcinoma pancreatico, a ricevere, dopo un primo episodio di TEV, profilassi con dalteparina o con coumadin dimostrando la superiorità della dalteparina nel ridurre il rischio di sviluppare un secondo episodio trombo embolico. In particolare a sei mesi dall'inizio del trattamento la probabilità di sviluppare TEV era del 9% nei pazienti trattati con eparina e del 17% nei pazienti trattati con anticoagulanti orali (p= 0.002). Nello studio CONKO 004, 312 pazienti con tumore del pancreas avanzato sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia palliativa in associazione o meno a trattamento profilattico con EBPM (enoxaparina): il rischio di sviluppare un episodio sintomatico di TEV si è dimostrato significativamente più basso nei pazienti trattati con eparina rispetto ai pazienti trattati con sola chemioterapia (5% verso 14,5%), mentre il rischio di emorragia è risultato sovrapponibile tra i due bracci di trattamento. Non sono state osservate differenze significative in termini di sopravvivenza tra i due bracci di trattamento.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	L'impiego profilattico EBPM nei pazienti affetti da neoplasia del pancreas che presentano un episodio di tromboembolismo venoso (TEV) è raccomandata <sup>274,275</sup> .	<b>Positiva forte</b>

## 14. Follow Up

Ad oggi non è chiaro se la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico trattati con chirurgia radicale possano essere migliorate dal follow up e della diagnosi precoce di recidiva, con conseguente eterogeneità osservata nella pratica clinica da alcuni autori in relazione alla tempistica delle visite cliniche e alla prescrizione degli esami TAC<sup>276</sup>. L'assenza di significative evidenze in letteratura è peraltro espressa dalle differenti proposte di follow up riportate nelle linee guida internazionali<sup>277,278</sup>. Uno studio prospettico italiano ha valutato sia le complicanze post-chirurgiche che il FU dei pazienti resecati con patologia maligna pancreatico; le rilevazioni sono state fatte semestralmente. Lo studio ha dimostrato una riduzione della QoL prima dell'intervento mentre i pazienti che sopravvivono hanno una QoL che migliora nei 2 anni dopo chirurgia<sup>279</sup>.

*Quali sono i dati della letteratura oggi disponibili che indicano come la sopravvivenza di questi pazienti possa essere migliorata dall'anticipazione diagnostica della recidiva asintomatica attraverso il follow up?*

In un ampio studio retrospettivo (2217 pazienti), condotto quando non erano disponibili trattamenti oncologici attivi ed efficaci per la malattia metastatica, Witkowski et al. non hanno osservato alcun vantaggio in termini di miglioramento della sopravvivenza correlato al follow up clinico ed alla esecuzione di un esame TAC eseguito con cadenza annuale<sup>280</sup>. Un risultato differente è stato riportato in uno studio più recente condotto su una casistica molto più piccola (77 pazienti) da Heye et al.<sup>281</sup> Infatti, gli autori hanno osservato un vantaggio in termini di sopravvivenza associato ad una diagnosi precoce di recidiva ed alla conseguente possibilità di attuare, in casi selezionati, trattamenti chirurgici potenzialmente curativi delle sedi metastatiche.

*Un'altra delle domande cruciali è rappresentata dal momento in cui eseguire un esame TAC: ad intervalli regolari oppure alla comparsa dei sintomi?*

Nordby et al. hanno cercato di rispondere a questa domanda conducendo uno studio retrospettivo su 164 pazienti sottoposti a pancreasectomia ed ad un follow up con TAC torace-addome-pelvi ogni 6 mesi oppure alla comparsa dei sintomi<sup>282</sup>. 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). Questa differenza è stata mantenuta nella sopravvivenza mediana post-recidiva (10 mesi versus 4 mesi,  $p < 0.00001$ ). Analoghi risultati sono stati osservati da alcuni ricercatori del MD Anderson Center secondo i quali il follow up mediante TAC potrebbe identificare i pazienti con buon PS e biologia favorevole che presentano una maggiore probabilità di beneficiare di trattamenti oncologici specifici<sup>283</sup>. 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 TAC addome-pelvi + Rx torace ogni 3 o 6 mesi<sup>284</sup>. 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 aumento del rapporto costo-efficacia in assenza di un significativo beneficio clinico.

Alcuni autori hanno proposto di definire la strategia di un follow up individualizzata sulla base della stima del rischio di recidiva e sulla probabilità di ottenere un beneficio dalla terapia della recidiva<sup>276</sup>. Hartwig et al. hanno stratificato i pazienti trattati chirurgicamente in 4 gruppi di rischio sulla base delle caratteristiche del soggetto, del tumore e del tipo di resezione con una variabilità di sopravvivenza a 5 anni compresa tra lo 0% ed il 54.5%<sup>285</sup>. Tuttavia, Katz et al. hanno recentemente osservato come le probabilità di sopravvivenza di tutti i pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico migliori nel tempo dal momento della diagnosi indipendente dalle caratteristiche del paziente così come dalle variabili patologiche della neoplasia primitiva<sup>286</sup>.

E' opportuno infine ricordare come nei pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico trattato con chirurgia radicale le ragioni per eseguire il follow up comprendano l'identificazione di problematiche post-chirurgiche correlate all'alimentazione ed al supporto nutrizionale e, soprattutto, l'offerta di un supporto psicologico al paziente con conseguente riduzione del timore di recidiva di malattia e del suo conseguente impatto negativo sulla qualità di vita<sup>287,279</sup>.

Alla luce dei dati retrospettivi ad oggi disponibili in letteratura ed in assenza di ampi studi prospettici, noi raccomandiamo l'esecuzione di un esame TAC torace-addome-pelvi associata a dosaggio Ca 19.9 ogni 6 mesi nei primi 2-3 anni, corrispondente al periodo di maggiore incidenza di recidive. Questa raccomandazione riteniamo essere motivata dalla attuale disponibilità di trattamenti oncologici attivi ed efficaci nella malattia avanzata dei quali trarrebbero vantaggio soprattutto i pazienti asintomatici. Utile eseguire contestualmente valutazione degli indici di funzionalità epatica e renale per evidenziare precocemente problematiche correlate al supporto nutrizionale. Una indicazione nel follow up può trovarla la TC-PET esclusivamente nei casi in cui ci sia una TAC/RMN negative o dubbie per esiti cicatriziali correlati all'intervento chirurgico<sup>288</sup>. La TC-PET e la scintigrafia ossea non sono indicate come esami routinari nel follow up di questi pazienti.

Dopo i primi 3 anni il paziente potrebbe eseguire i controlli richiesti presso il proprio medico curante; ogni centro dovrebbe definire le modalità più consone di rientro nel circuito specialistico in caso di sospetta o accertata ripresa di malattia.

Procedura	Raccomandazione	Qualità della evidenza	Forza della Raccomandazione
<b>Esame clinico</b>	Ogni 6 mesi per i primi 3 anni <sup>284</sup>	D	Positiva forte
<b>Esami ematochimici + Ca 19.9</b>	Emocromo, funzionalità epatica e renale e Ca 19.9 ogni 6 mesi per i primi 3 anni <sup>284</sup>	D	Positiva forte
<b>TC torace-addome-pelvi</b>	Ogni 6 mesi nei primi 3 anni ( <i>motivato dalla attuale disponibilità di trattamenti oncologici attivi nella malattia avanzata</i> )	D	Positiva forte
<b>Gestione delle complicanze</b>	Identificazione di problematiche post-chirurgiche correlate all'alimentazione ed al supporto nutrizionale <sup>287</sup>	D	Positiva forte
<b>Procedure non raccomandate</b>	Scintigrafia ossea; TC-PET Solo nei casi in cui ci sia TC/RMN negative o dubbie per esiti cicatriziali correlati all'intervento chirurgico <sup>288</sup>	D	Positiva forte
<b>Dopo i primi 3 anni</b>	Il paziente può eseguire i controlli richiesti presso il proprio medico curante; ogni centro dovrebbe definire le modalità più consone di rientro nel circuito specialistico in caso di sospetta o accertata ripresa di malattia	D	Positiva debole

## 15. Trattamento del paziente anziano

Il carcinoma pancreatico è una malattia che colpisce prevalentemente i soggetti anziani. L'età media alla diagnosi è 72 anni ed oltre il 68% sono diagnosticati oltre i 65 anni<sup>289</sup>. L'invecchiamento è condizionato da numerosi fattori che tendono ad evolvere in maniera differente da soggetto a soggetto: tali fattori riguardano la salute fisica, le comorbidità, la polifarmacoterapia, lo stato cognitivo, lo stato funzionale. E' consigliabile che tali parametri, utili a guidare le scelte terapeutiche ed a stabilire con migliore approssimazione la prognosi, vengano determinati attraverso la valutazione geriatrica multidimensionale (VGM). La popolazione geriatrica è rappresentata nei trials clinici, solo nel 25-30% dei casi. I pazienti reclutati negli studi sono *fit* e non rappresentano la popolazione anziana della pratica clinica, pertanto i dati delle sperimentazioni non dovrebbero essere trasferiti d'emblé ai pazienti anziani<sup>290,291</sup>.

Molti pazienti anziani, considerando solo il fattore età, non ricevono un trattamento chirurgico potenzialmente curativo per il carcinoma pancreatico. Sebbene la morbilità e la mortalità operatoria sembrano aumentare con l'età, il beneficio dell'intervento di resezione chirurgica non si riduce con l'aumentare dell'età ed è possibile raggiungere una sopravvivenza a lungo termine con buona qualità di vita. La decisione di effettuare una resezione radicale del pancreas dovrebbe essere basata principalmente su come

ottenere una resezione curativa in pazienti che possono tollerare questa procedura, indipendentemente dall'età cronologica<sup>292</sup>. Solo il 10-15% dei pazienti si presenta con malattia resecabile, gli altri con malattia localmente avanzata inoperabile o malattia avanzata. Analisi retrospettive di sottogruppo e studi condotti in pazienti anziani in varie neoplasie dimostrano che i pazienti anziani possono beneficiare della chemioterapia in termini di miglioramento dei sintomi e aumento della sopravvivenza, come i pazienti giovani, con una tossicità tollerabile.

Tuttavia al paziente anziano è spesso negato il beneficio della chemioterapia e la maggior parte dei pazienti con età maggiore di 80 anni non ricevono alcun trattamento (83%), anche se la chemioterapia è associata ad un significativo incremento della sopravvivenza confrontata con quelli che non effettuano alcuna terapia (4.9 vs 1.7 mesi; HR=0.41, p<0.0001)<sup>293</sup>. La gemcitabina rappresenta il farmaco di riferimento per il trattamento del carcinoma pancreatico avanzato, dimostrando la sua superiorità in termini di risposte e sopravvivenza libera da progressione rispetto al 5-FU<sup>203</sup>. La tollerabilità del farmaco negli anziani è stata confermata anche in uno studio prospettico su 43 pazienti con oltre 70 anni<sup>294</sup>. Diversi studi hanno valutato l'efficacia della combinazione con altri farmaci: 5-FU, cisplatino, capecitabina, pemetrexed, erlotinib, ma nessuno di questi è stato specificatamente valutato per i pazienti anziani. Per quanto riguarda l'associazione tra gemcitabina e nab-paclitaxel, lo studio clinico di fase III MPACT ha incluso un 42% di pazienti con età superiore o uguale a 65 anni (range 27-88 anni)<sup>247</sup>. L'analisi per sottogruppi dello studio sembrerebbe mostrare un vantaggio a favore dell'associazione con nab-paclitaxel lievemente meno evidente in questi pazienti (HR=0.81; CI 95% 0.63-1.03) rispetto ai pazienti più giovani. Allo stato attuale non esistono studi che identifichino uno standard terapeutico per gli anziani, la scelta deve essere guidata da un *geriatric assessment* che orienti la decisione terapeutica verso una monochemioterapia, terapia di combinazione o solo *best supportive care* [Livello di evidenza 4].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	Nei pazienti anziani la scelta di una monochemioterapia, terapia di combinazione o solo <i>best supportive care</i> deve essere guidata da un <i>geriatric assessment</i> che orienti la decisione terapeutica.	Positiva forte

\*Opinione espressa dal panel per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità.

## 16. Incidentalomi pancreatici

La definizione di incidentaloma è quella di “lesione scoperta accidentalmente che può giustificare ulteriori indagini”<sup>295</sup>; la definizione attuale di incidentaloma pancreatico è stata introdotta nel 2010 e lo definisce come una lesione solida o cistica riscontrata casualmente con la tomografia computerizzata, risonanza magnetica o altre tecniche di immagine eseguite per scopi diversi e che non ha mai dato sintomi che potessero farlo prevedere<sup>296</sup> [Livello di evidenza 4]. Il termine utilizzato precedentemente di incidentaloma era quella di “lesione anticipata”, ma tali lesioni scoperte casualmente non possono essere mai clinicamente anticipate<sup>297</sup> [Livello di evidenza 4]; gli incidentalomi in genere pongono anche problemi di ordine medico-legale poiché essendo tali lesioni non previste clinicamente necessitano di un ulteriore inquadramento diagnostico specie in pazienti che devono essere trattati in tempi non differiti per la patologia che ha portato all'esecuzione della tecnica di immagine che ha individuato l'incidentaloma<sup>298</sup> [Livello di evidenza 4]. Per ultimo, dal punto di vista di economia sanitaria vi è anche la necessità di applicare strategie mediche appropriate specie in pazienti con incidentalomi pancreatici che dovrebbero essere trattati con terapia chirurgica; infatti vi è la necessità di ottimizzare i risultati minimizzando i costi e garantire una corretta applicazione degli algoritmi diagnostico-terapeutici che, pur essendo al momento disponibili, sono basati essenzialmente su opinione di esperti<sup>299</sup> [Livello di evidenza 4].

Nelle Tabelle 2 e 3 sono riassunte le caratteristiche degli studi riguardanti le lesioni solide e cistiche diagnosticate incidentalmente; nelle tabelle sono riportati il tipo di studio, il livello di evidenza (SIGN), il numero dei pazienti arruolati, l'età alla diagnosi, il motivo dell'indagine radiologica con cui è stata fatta

diagnosi di incidentaloma, la diagnosi finale dell'incidentaloma, il tipo di intervento eseguito, la percentuale di pazienti non operati.

Gli incidentalomi, sia solidi che cistici, sono di riscontro più frequente nell'età avanzata<sup>300-308</sup> e la percentuale di maschi varia dal 14.3% all'80.7%<sup>300-306,308</sup> [**Livello di evidenza 2+**]; la loro incidenza varia tra il 6% ed il 23 % di tutte le resezioni pancreatiche eseguite per qualsiasi causa<sup>300,301,305</sup>. L'aumento delle diagnosi di incidentaloma pancreatico è dovuta in gran parte al numero crescente degli studi radiologici eseguiti per altre ragioni; infatti la prevalenza di incidentalomi cistici diagnosticati con le tecniche di immagine varia tra 1.2% ed il 2.6 % di tutti gli esami eseguiti per qualunque causa<sup>302,309</sup>. E' inoltre possibile che ulteriori lesioni asintomatiche possano essere identificate sulla base di indagini biochimiche (riscontro di iperenzimemia pancreatica, incrementi dei markers neoplastici sierici) o endoscopiche (stenosi duodenale, dislocazione della papilla di Vater, fuoriuscita di muco dalla papilla di Vater)<sup>300,301,310</sup>. Gli incidentalomi si riscontrano più frequentemente per indagini eseguite per sintomi genito-urinari, dolore toracico o test di screening di sorveglianza per cancro<sup>301,302,304,305</sup>. Fino al 50% di queste lesioni riscontrate casualmente sono solide<sup>300</sup> e la stragrande maggioranza sono maligne o precancerose. Valutare la migliore strategia di gestione per le lesioni cistiche incidentali è complesso perché non tutte le lesioni hanno un potenziale maligno ed è necessaria una accurata valutazione diagnostica. A questo proposito è necessario sottolineare che la biopsia e l'analisi del contenuto fluido delle cisti ottenuto soprattutto con l'approccio ecoendoscopico è particolarmente importante<sup>303,308</sup>. Date le informazioni di diagnostica imperfetta disponibili, è necessario valutare i rischi ed i benefici di una resezione pancreatica, quando ritenuta opportuna, in quanto tale intervento ha un alto potenziale di morbilità e dovrebbe essere evitato per una condizione forse benigna. Generalmente gli incidentalomi solidi sembrano avere una migliore prognosi rispetto alle lesioni sintomatiche<sup>301,302</sup>.

Per ultimo, le informazioni sul costo-efficacia nel caso di lesioni riscontrate casualmente è largamente carente mentre le informazioni disponibili riguardano solo le lesioni cistiche. In caso di lesioni cistiche la sopravvivenza libera da malattia è stata presa come parametro di riferimento per valutare il costo-efficacia dell'iter diagnostico-terapeutico; tale parametro economico è ottimale se i pazienti con lesioni cistiche superiori a 3 cm di diametro correttamente diagnosticati e stadiati e sono quindi operati; il costo-efficacia non è ottimale se i pazienti sono grandi anziani (età maggiore di 85 anni)<sup>311</sup>; l'ecoendoscopia aggiunge, in casi selezionati, un ulteriore beneficio sul costo-efficacia del trattamento di questi pazienti<sup>312</sup>. Non sono disponibili analisi di costo-efficacia di incidentalomi solidi, ma vi sono solo pareri di esperti che consigliano comunque l'intervento chirurgico per una maggiore sopravvivenza di questi pazienti<sup>296</sup>.

In conclusione, la caratterizzazione istologica preoperatoria in presenza di un incidentaloma pancreatico solido è necessaria se sono anche presenti lesioni metastatiche a distanza in modo da poter iniziare un trattamento chemioterapico o se il quadro radiologico e clinico non depongono per una lesione maligna (pancreatite cronica focale, pancreatite autoimmune)<sup>296</sup>; in caso di incidentaloma cistico <1 cm di diametro è consigliabile un follow-up radiologico biennale, se le dimensioni sono comprese fra 1 e 2 cm di diametro è consigliabile un follow-up annuale, se le lesioni hanno dimensioni comprese tra i 2 ed i 3 cm di diametro è consigliabile un follow-up radiologico semestrale; se la lesione cistica ha dimensioni comprese tra i 2 ed i 3 cm di diametro e sono presenti lesioni di allarme (noduli murali, ispessimento dei setti) o se è maggiore di 3 cm di diametro ed il paziente non ha un elevato rischio operatorio è consigliabile l'intervento chirurgico<sup>296,313,314</sup> [**Livello di evidenza 4**].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Gli incidentalomi pancreatici possono essere maligni, e quindi un adeguato iter diagnostico è sempre giustificato se il paziente può essere operato <sup>296,313,314</sup>	<b>Positiva debole</b>
<b>C</b>	La TC e RM con colangiopancreatografia sono le modalità utili per caratterizzare le lesioni cistiche o solide. Se le tecniche di immagine quali TC e RM non sono dirimenti, è indicata la ecoendoscopia con prelievo biptico della lesione solida o prelievo del liquido della cisti <sup>300-302,304-307,314</sup>	<b>Positiva debole</b>

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Lesioni solide e lesioni cistiche del pancreas con ispessimento dei setti, noduli murali e dilatazione del dotto biliare e/o del dotto pancreatico principale sono sospette per malignità <sup>313,314</sup>	<b>Positiva debole</b>
<b>C</b>	Gli incidentalomi pancreatici hanno una prognosi migliore rispetto alle lesioni sintomatiche <sup>301,302</sup>	<b>Positiva debole</b>
<b>D*</b>	Elevate attività di amilasi ed elevati livelli di CEA negli aspirati liquidi delle cisti pancreatiche possono dirimere tra la diagnosi di pseudocisti e quella di tumori mucinosi	<b>Positiva debole</b>
<b>C</b>	Gli incidentalomi solidi devono essere sempre caratterizzati istologicamente <sup>300-302,304,305</sup>	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	Cisti di dimensioni <1 cm di diametro devono essere seguite con tecniche di immagine a cadenza biennale <sup>313,314</sup>	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	Cisti con dimensioni comprese tra 1 e 2 cm di diametro devono essere seguite con tecniche di immagine a cadenza annuale <sup>296,313,314</sup>	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	Cisti con dimensioni comprese tra 2 e 3 cm di diametro devono essere seguite con tecniche di immagine a cadenza semestrale <sup>296,313,314</sup>	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	Cisti con dimensioni comprese fra 2 e 3 cm di diametro con sintomi di allarme (noduli murali, ispessimento dei setti) e cisti oltre 3 cm di diametro devono essere sottoposte a resezione se il paziente è operabile <sup>296,313,314</sup>	<b>Positiva debole</b>

\*Opinione espressa dal panel per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità

**Tabella 2.** Caratteristiche epidemiologiche e cliniche delle lesioni solide e cistiche asintomatiche. Il livello di evidenza SIGN è riportato per ogni studio. NR: non riportato

Primo autore e numero di referenza	Sachs et al [300]	Winter et al [301]	Lahat et al [302]	Fitzgerald et al. [304]	Bruzoni et al [305]	Goodman et al [306]
<b>Tipo di studio</b>	Retrospettivo	Retrospettivo	Retrospettivo	Retrospettivo	Retrospettivo	Retrospettivo (solo lesioni solide)
<b>Livello evidenza (SIGN)</b>	2+	2+	2+	3	2+	2-
<b>Numero pazienti</b>	110	118	64	7	57	24
<b>Età alla diagnosi [media e (range)]</b>	NR	66 (26-85)	64 (19-84)	50 (32-68)	66 (16-89)	
<b>Maschi (%)</b>	NR	55.9	39.3	14.3	80.7	32.4
<b>Motivo dell'indagine radiologica</b>						
Sintomi apparato genitale/renale/pelvi (%)	16.0			71.4	33.3	33.3
Alterazione esami laboratorio (%)	13.0	14.4			8.8	
Screening/sorveglianza tumori o malattie croniche (%)	7.0	24.6		28.6	14.0	41.7
Dolore toracico (%)	6.0				15.8	8.3
Colangite/colecistite/colica addominale (%)	6.0	4.2				
Work-up preoperatorio per altre patologie (%)		50.8				
Follow-up postoperatorio (%)	6.0					
Trauma (%)	5.0					
Sintomi addominali aspecifici (%)	5.0				7.0	4.2
Diverticolite/sintomi addominali bassi (%)	4.0				14.0	
Reflusso gastro-esofageo (%)	3.0					
Anemia (%)	3.0					
Malattie della cute e del sottocutaneo (%)	3.0					
Altre (%)	25.0	5.9			7.0	12.5
<b>Diagnosi finale</b>						
IPMN (%)	17.0	35.6	23.4	14.3	9.0	
Neoplasia cistica mucinosa (MCN) (%)		17.0	15.6		7.0	
Neoplasia cistica sierosa (%)	14.0	Considerati con MCN		28.6	12.0	

**Tabella 2.** Caratteristiche epidemiologiche e cliniche delle lesioni solide e cistiche asintomatiche. Il livello di evidenza SIGN è riportato per ogni studio. NR: non riportato (CONTINUA)

Primo autore e numero di referenza	Sachs et al [300]	Winter et al [301]	Lahat et al [302]	Fitzgerald et al. [304]	Bruzoni et al [305]	Goodman et al [306]
------------------------------------	-------------------	--------------------	-------------------	-------------------------	---------------------	---------------------

LINEE GUIDA CARCINOMA DEL PANCREAS ESOCRINO



Adenocarcinoma duttale (%)		18.6	17.2		30.0	58.3
Tumore neuroendocrino (%)	13.0	9.3	15.6	42.9	19.0	41.7
Tumori solido-cistici papillari (%)			9.4	14.3		
Altre neoplasie (%)		19.8	18.8		14.0	
No diagnosi (%)					9.0	
Più di una diagnosi (%)	6.4					
<b>Trattamento chirurgico o medico</b>						
Resezione testa pancreas (%)	29.1	100	43.8	71.4	26.4	NR
Pancreasectomia distale (%)	38.2		53.1	28.6	22.8	NR
Pancreatectomia centrale (%)	6.4				5.3	NR
Pancreatectomia totale (%)	2.7				3.5	NR
Enucleazione (%)	4.5					NR
Laparotomia esplorativa/altro (%)	19.1					NR
No chirurgia (%)			3.1		42.0	33.3

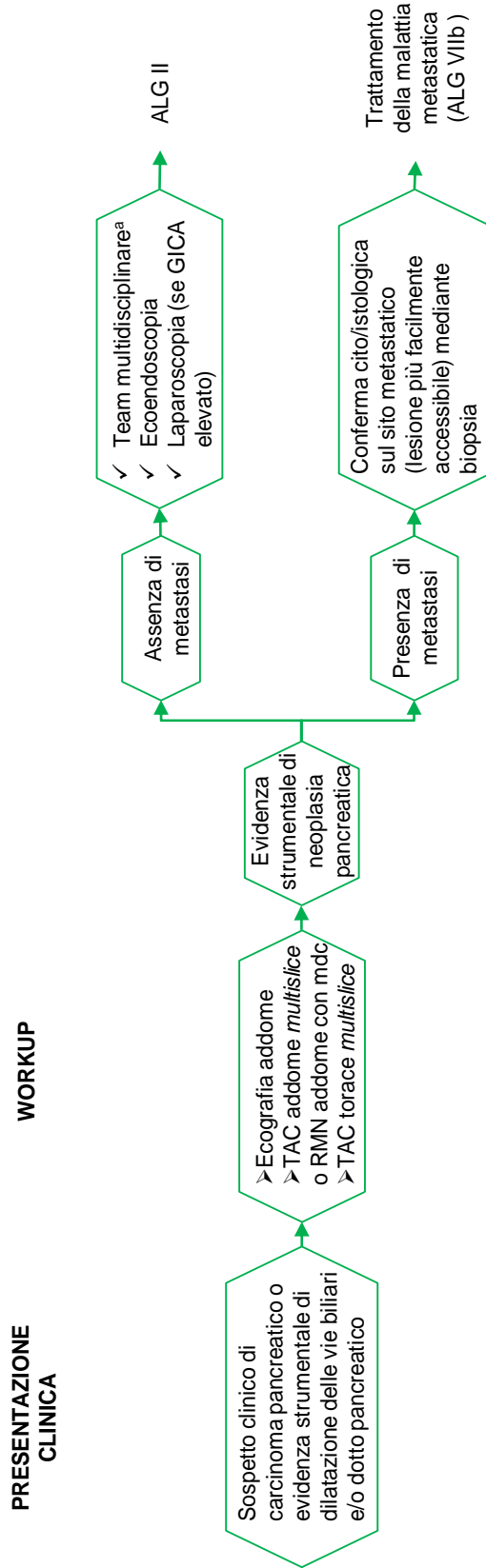
**Tabella 3.** Caratteristiche epidemiologiche e cliniche delle lesioni cistiche asintomatiche. Il livello di evidenza SIGN è riportato per ciascun studio. NR: non riportato; DS: deviazione standard

Primo autore e numero di referenza	Fernández-del Castillo et al [307]	Lahav et al [303]	Laffan et al [310]	Pausawasdi et al. [310]
<b>Tipo di studio</b>	Retrospettivo	Retrospettivo	Retrospettivo	Retrospettivo
<b>Livello evidenza</b>	2+	2+	2+	2-
<b>Numero pazienti</b>	78	112	73	93
<b>Età alla diagnosi</b>	media±DS 65±12.9	media±DS 61±15	NR	Donne 68, maschi 75
<b>Maschi (%)</b>	35.9	33.0	NR	
<b>Motivo dell'indagine radiologica</b>				
<b>Tipo e caratteristiche della cisti</b>	NR in dettaglio	NR in dettaglio	NR in dettaglio	NR in dettaglio
Macroistica (%)		100	NR	NR
Microcistica (%)			NR	NR
Presenza di componente solida (%)		36	NR	6.0
Setti inspessiti (%)		43	NR	NR
Ispessimento della parete (%)		43	NR	NR
<b>Localizzazione cisti alla testa del pancreas (%)</b>	50.0	53.6	35.8	
<b>Numero cisti</b>				
Unica (%)		100	84.9	89.0
Multipla (%)			15.1	
<b>Diametro cisti alla diagnosi</b>	Media±DS 3.3±1.9	<2 mm	8.9 mm (range 2-38 mm)	Media±DS 1.52±0.71; nel 24% dei pazienti cisti <3 mm di diametro
<b>Caratteristiche FNA</b>		41 pazienti		
<b>Citologia</b>				
Infiammatorio (%)		7.3	NR	
Seroso (%)		12.2	NR	
Mucinoso benigno (%)		22	NR	6% (2/33)

**Tabella 3.** Caratteristiche epidemiologiche e cliniche delle lesioni cistiche asintomatiche. Il livello di evidenza SIGN è riportato per ciascuno studio. NR: non riportato; DS: deviazione standard (CONTINUA)

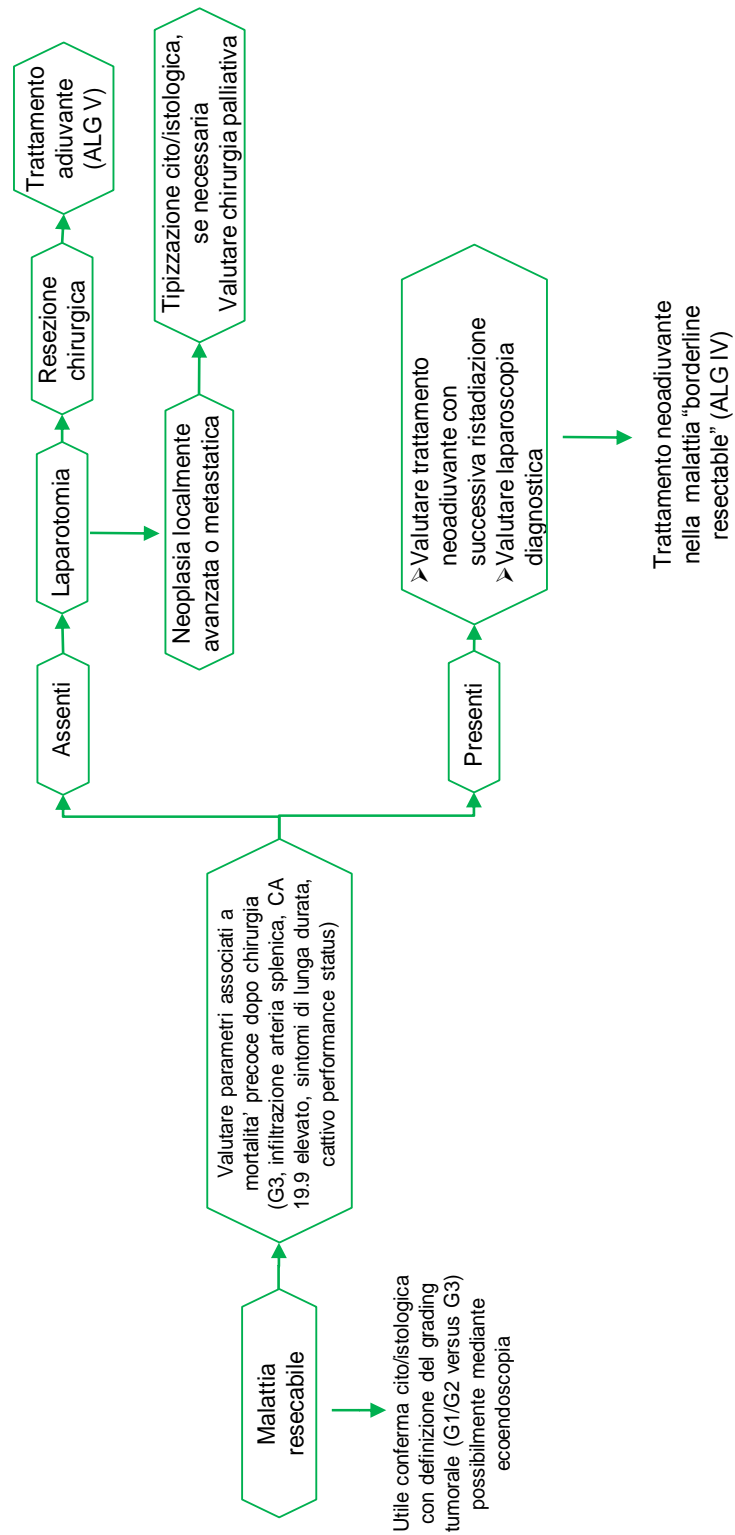
Primo autore e numero di referenza	Fernández-del Castillo et al [307]	Lahav et al [303]	Laffan et al [310]	Pausawasdi et al. [310]
Mucinoso maligno (%)		4.9	NR	3% (1/33)
Altro (%)		2.4	NR	
Non diagnostico (%)		51.2	NR	15% (5/33)
CEA elevato (%)		12.2	NR	12.1% (4/33)
<b>Diagnosi operatoria</b>		14 pazienti		22 pazienti
IPMN (%)	27.0	35.7	NR	27.3
Neoplasia cistica mucinosa (%)	28.0	21.4	NR	22.7
Neoplasia cistica sierosa (%)	16.6	14.3	NR	18.2
Lesione infiammatoria (%)	3.8	7.1	NR	9.1
Adenocarcinoma duttale (%)	2.5	7.1	NR	9.1
Tumore neuroendocrino (%)			NR	4.5
Tumori solido-cistici papillari (%)		7.1	NR	4.5
Altre neoplasie (%)	10.2	7.1	NR	4.5
No diagnosi (%)	11.5		NR	
<b>Trattamento chirurgico o medico</b>				
Resezione testa pancreas (%)	32.0	NR	NR	NR
Pancreasectomia distale (%)	23.0	NR	NR	NR
Pancreatectomia centrale (%)	11.5	NR	NR	NR
Pancreatectomia totale (%)	6.4	NR	NR	NR
Enucleazione (%)	2.5	NR	NR	NR
Laparotomia esplorativa/altro (%)	2.5	NR	NR	NR
No chirurgia (%)	2.,8	87.5	NR	76.3

Figura 1: Diagnosi e Stadiazione

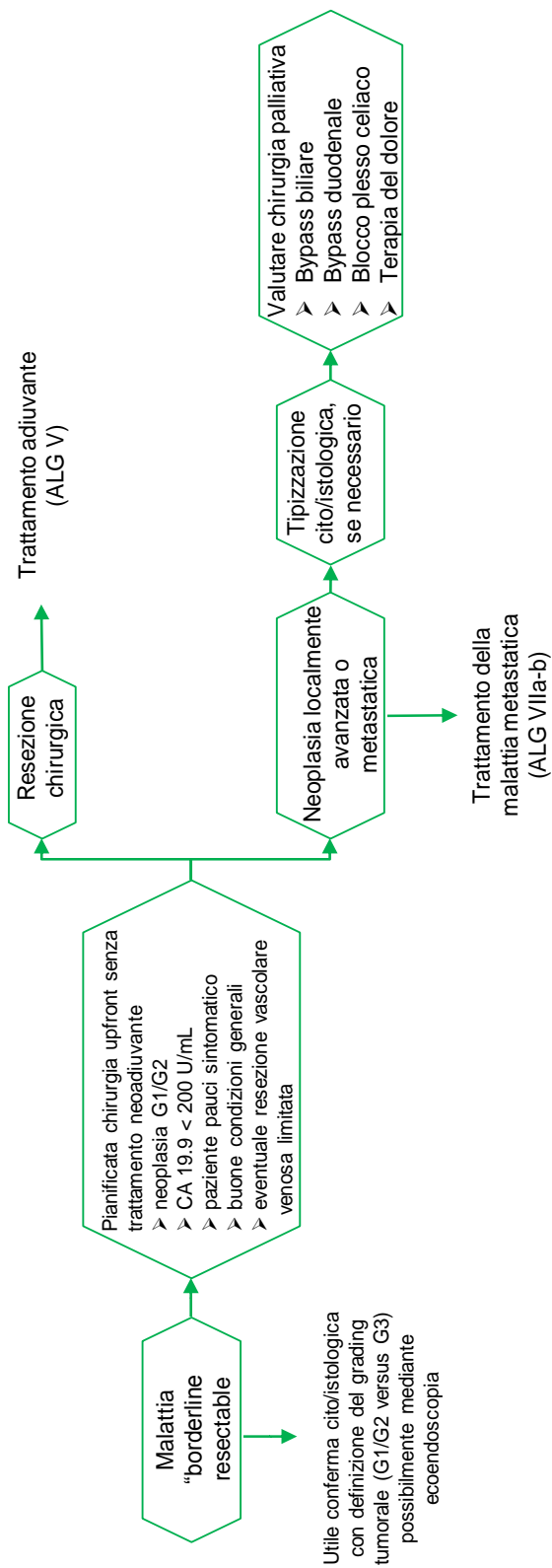


<sup>a</sup> Il team multidisciplinare dovrebbe comprendere l'oncologo medico, il radiologo, il radiologo interventista, il radioterapista l'endoscopista, il chirurgo ed il patologo

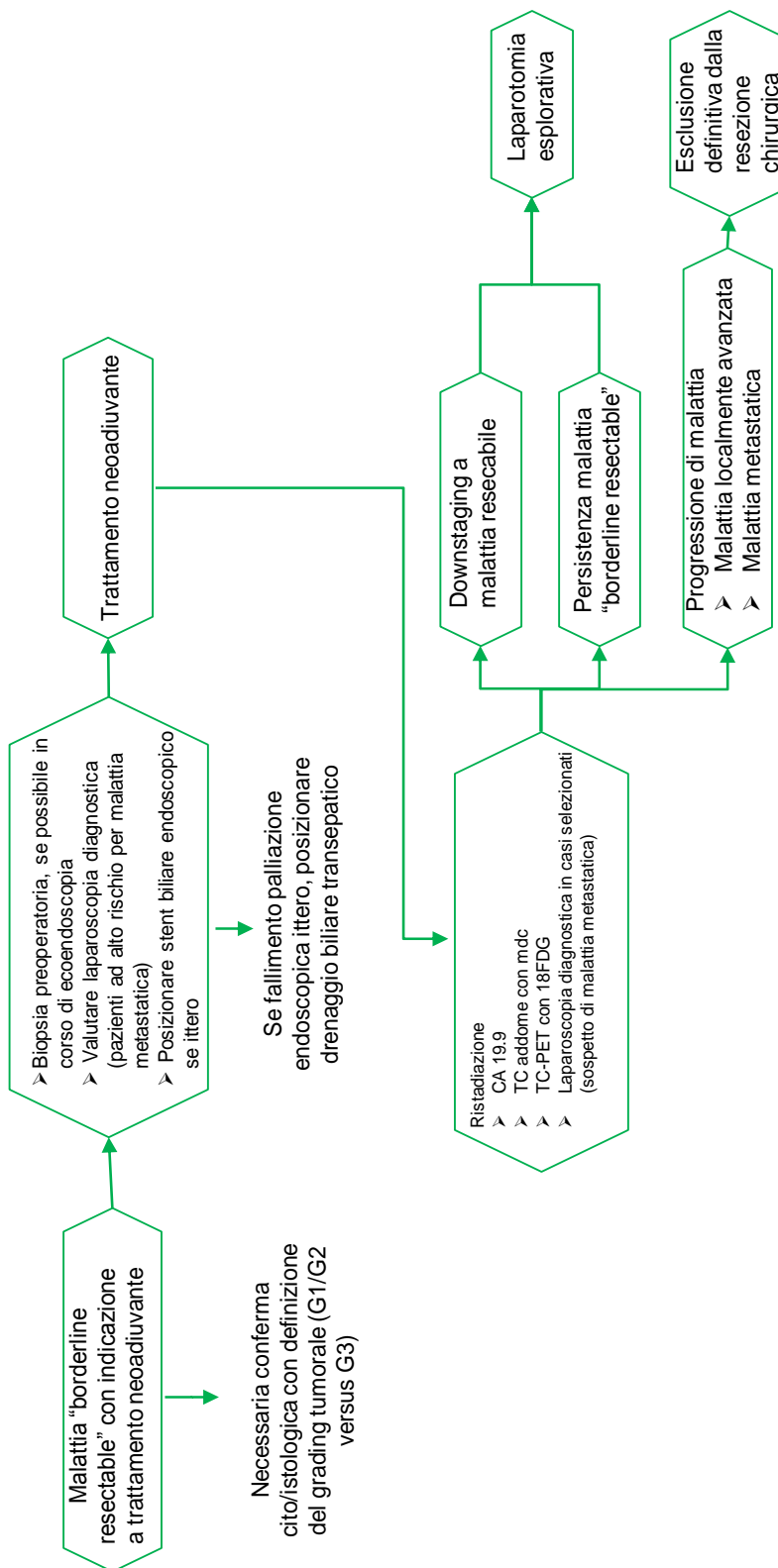
**Figura 2: Malattia Resecabile**



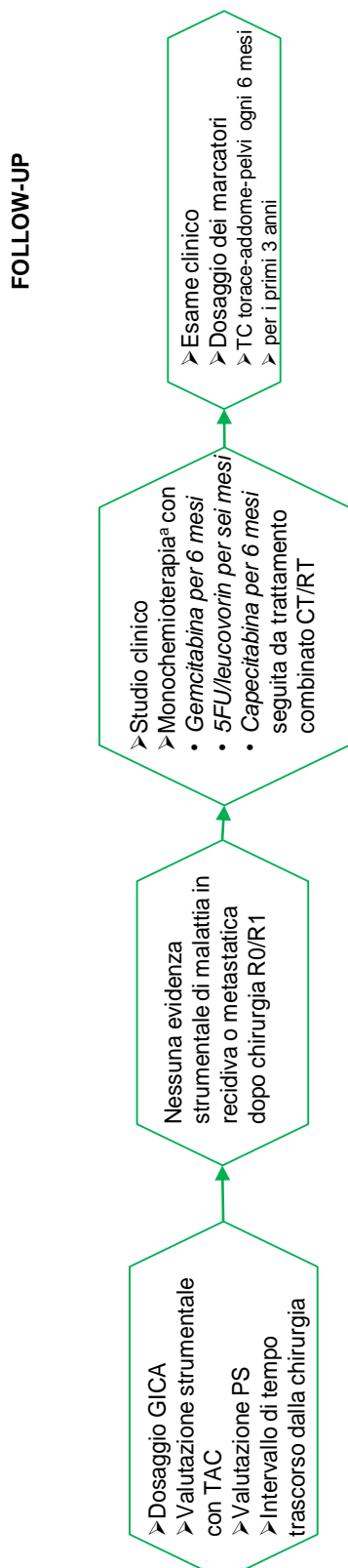
**Figura 3: Malattia Borderline Resectable, Programmata Chirurgia**



**Figura 4: Malattia Borderline Resectable, Programmata Terapia Neoadiuvante**

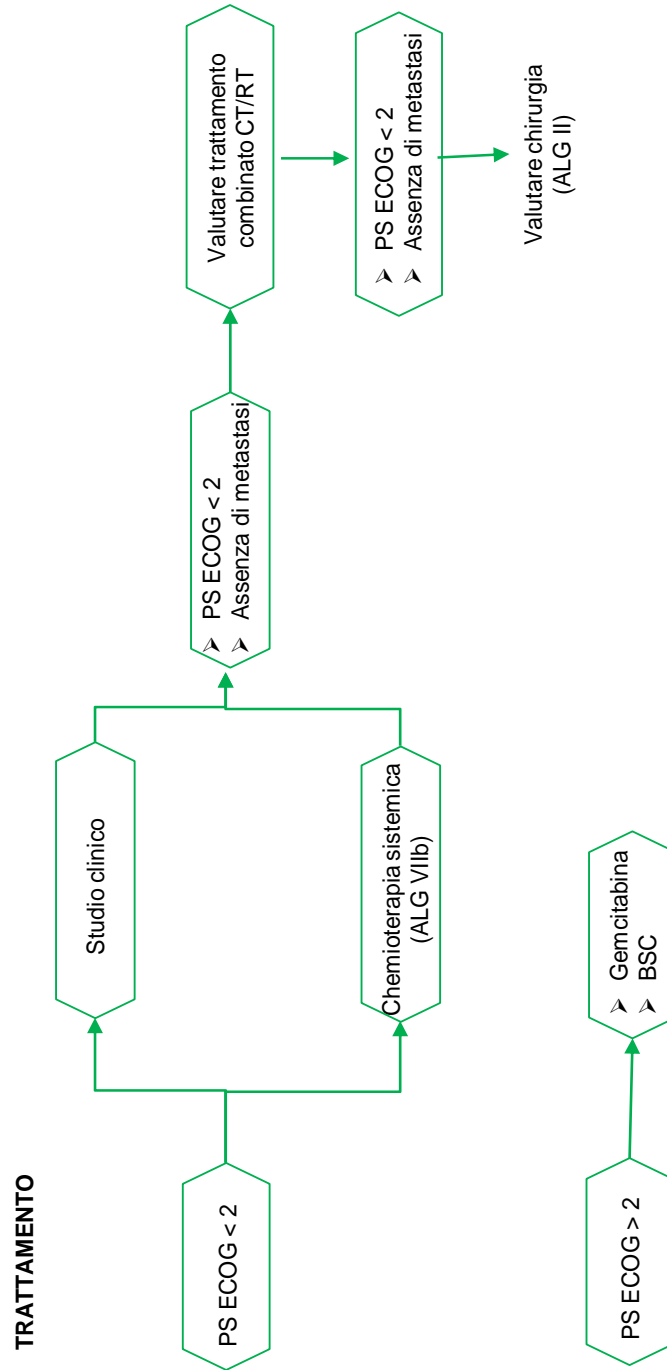


**Figura 5: Terapia Adiuvante**

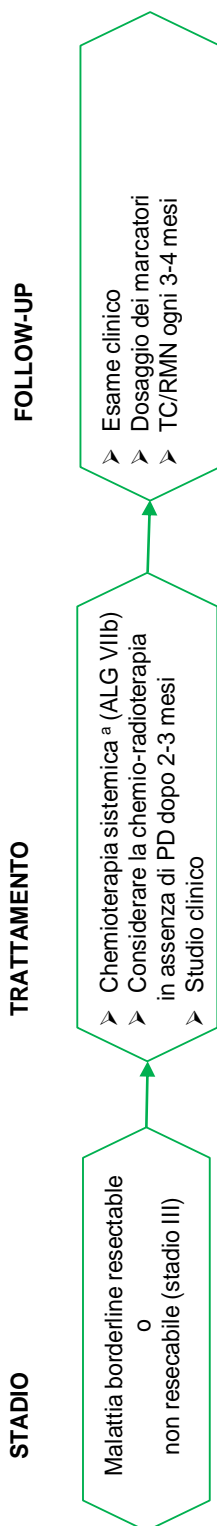


<sup>a)</sup> I pazienti che hanno ricevuto chemioterapia o chemioradioterapia in neoadiuvante sono candidati a ricevere un trattamento adiuvante dopo chirurgia. La terapia adiuvante dovrebbe essere somministrata a tutti i pazienti che non hanno ricevuto un trattamento neoadiuvante; la terapia dovrebbe essere iniziata entro 4-8 settimane dall'intervento.

**Figura 6: Terapia della Malattia Localmente Avanzata**

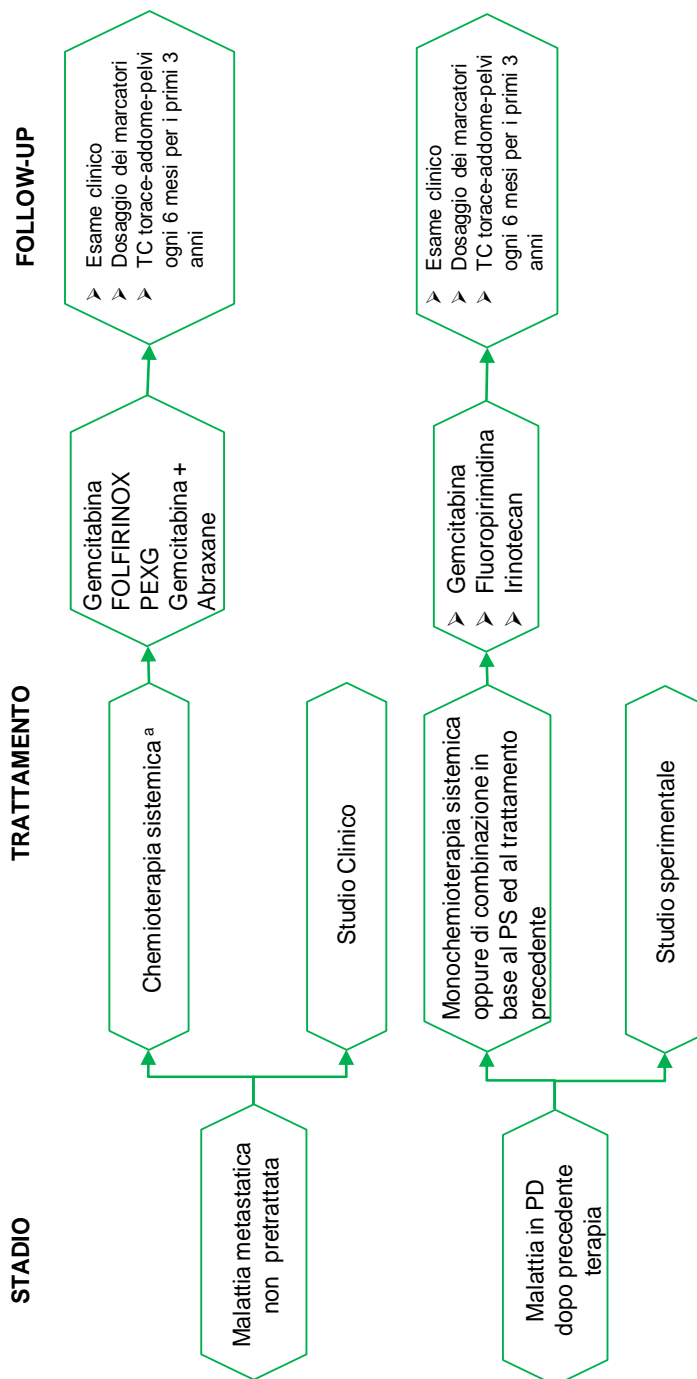


**Figura 7a: Terapia Malattia Borderline Resectable o Non Resectable**



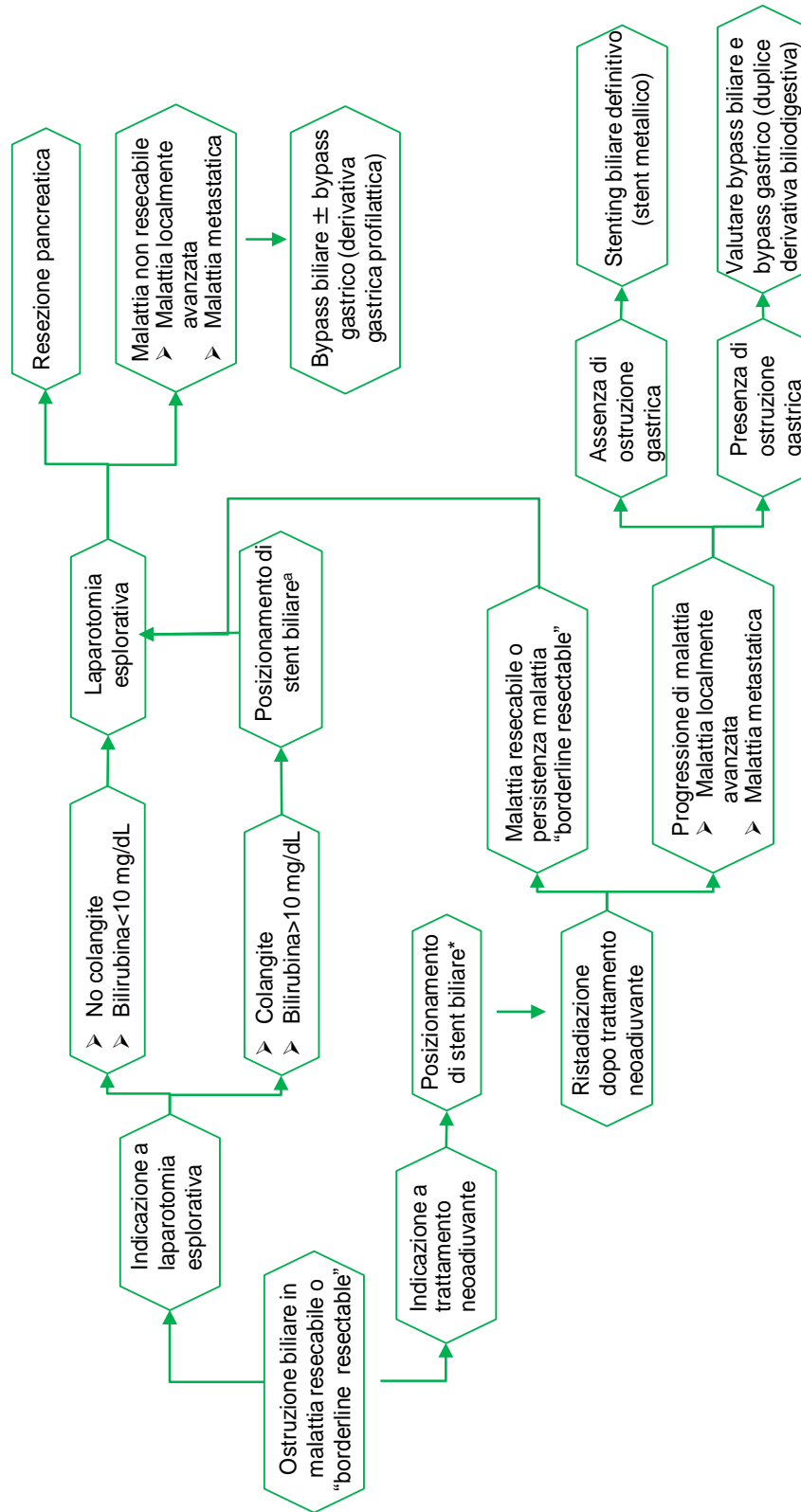
<sup>a</sup>La durata della terapia può essere decisa su base individuale tenendo conto della volontà del paziente, del suo PS, della finalità del trattamento, della tossicità e della risposta osservata fino a nessuna risposta o per un massimo di 6 mesi

**Figura 7b: Terapia Malattia Metastatica**



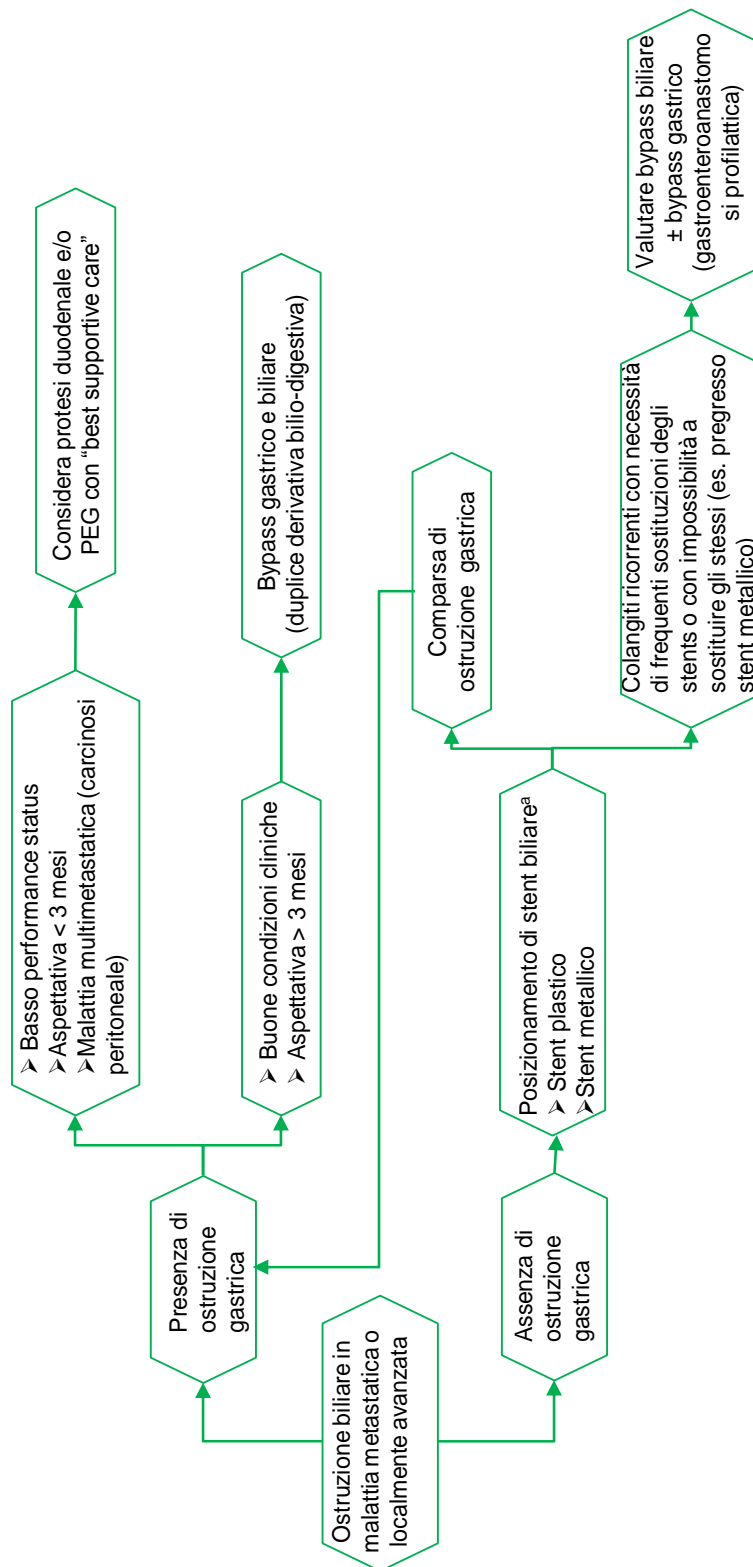
<sup>a</sup>La durata della terapia può essere decisa su base individuale tenendo conto della volontà del paziente, del suo PS, della finalità del trattamento, della tossicità e della risposta osservata fino a nessuna risposta o per un massimo di 6 mesi

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



<sup>a</sup> 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**



<sup>a)</sup> 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

## 18. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

**QUESITO 1:** Nei pazienti con carcinoma pancreatico non resecabile (Stadio III) è raccomandabile l'impiego, come terapia iniziale, di chemioterapia verso chemioradioterapia?

### RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da adenocarcinoma non resecabile del pancreas in stadio III potrebbe essere eseguita una chemioterapia come terapia iniziale.

### Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

### Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Non è possibile sulla base dei dati disponibili trarre conclusioni solide. Gli studi randomizzati in questo setting di pazienti hanno dato risultati contraddittori. Lo studio di fase III ECOG 4201, che valutava gemcitabina verso l'associazione di radioterapia + gemcitabina seguita da gemcitabina da sola è stato chiuso per scarso *accrual*. Tuttavia, l'analisi dei 74 pazienti arruolati ha dimostrato una sopravvivenza assoluta mediana più lunga nel braccio di combinazione (11,1 mesi vs 9,2 mesi;  $p=0.017$ ). Naturalmente, il campione ridotto determinava una scarsa potenza dello studio che dunque non permetteva di trarre evidenze conclusive<sup>182</sup>. Lo studio di fase III FFCD-SFRO randomizzava pazienti affetti da malattia localmente avanzata non resecabile a ricevere gemcitabina da sola verso chemioradioterapia e cisplatino seguito da mantenimento con gemcitabina. La gemcitabina da sola ha dimostrato un aumento del tasso di sopravvivenza a 1 anno verso la terapia combinata (53% vs 32%; HR=0.54, 0,31-0,96;  $p=0,006$ ). Lo studio è stato interrotto all'*interim analysis* che ha dimostrato la superiorità del braccio con sola gemcitabina. Il peggioramento della sopravvivenza è ascrivibile alla tossicità estrema evidenziata nel braccio di combinazione<sup>183</sup>. Questa tossicità grave è imputabile alla dose elevata di radioterapia (60 Gy), non standard e chiaramente superiore alla tolleranza degli organi peripancreatici.

Lo studio GERCOR è un esempio di compromesso terapeutico dove pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile vengono avviati a terapia con gemcitabina per tre mesi e, se mantengono un buon performance status e non ci sono segni di progressione, sono avviati a chemioradioterapia<sup>184</sup>.

Diversi studi di fase II hanno valutato la chemioterapia *upfront* seguita da chemioradioterapia. Un'analisi retrospettiva degli studi GERCOR<sup>185</sup> indica che la chemioterapia in prima istanza possa essere una strategia condivisibile.

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 metanalisi 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

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

<b>QUESITO 2:</b> Nei pazienti con carcinoma pancreatico metastatico è raccomandabile l'impiego in I linea del regime chemioterapico di combinazione FOLFIRINOX versus la gemcitabina in monochemioterapia?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b> Nei pazienti con carcinoma pancreatico metastatico è <b>raccomandabile</b> l'impiego in I linea del regime chemioterapico di combinazione FOLFIRINOX.						
<b>Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b> Uno studio randomizzato di fase III ha documentato un vantaggio significativo dello schema FOLFIRINOX rispetto alla monochemioterapia con gemcitabina in termini di attività ed efficacia. Tuttavia, in considerazione del profilo di tollerabilità evidenziato dagli autori, rimane oggetto di discussione la possibilità nella pratica clinica di utilizzare questo schema alle dosi utilizzate nello studio di fase III. In uno studio di fase III randomizzato lo schema FOLFIRINOX ha ottenuto un vantaggio significativo in termini di PFS (6.4 mesi versus 3.3 mesi; $p < 0.0001$ ) e di OS (11.1 mesi versus 6.8 mesi; 1-y OS 48.4% versus 20.6% $p < 0.0001$ ) rispetto alla gemcitabina in pazienti con tumore metastatico. I risultati di questo studio devono essere interpretati e generalizzati con estrema cautela a causa della selezione dei pazienti - suggerita dai risultati superiori alle aspettative ottenuti nel braccio di controllo, dal numero limitato di pazienti con tumore della testa del pancreas e con stent posizionato nelle vie biliari e dal fatto che sono stati necessari 4 anni perché 48 centri arruolassero 342 pazienti (<2 pazienti/centro/anno); del profilo di tossicità extra-ematologica (astenia 23%; vomito 15%; diarrea 13%; neuropatia periferica 9%) non completamente accettabile per il trattamento palliativo di un tumore del pancreas metastatico; e dell'importante impegno per il paziente (4 accessi ospedalieri al mese, salvo complicazioni; necessità di impiantare un catetere venoso centrale per la somministrazione del 5-fluorouracile; utilizzo pressoché sistematico dei fattori di crescita). La possibilità di somministrare nella pratica clinica lo schema alle dosi utilizzate nello studio di fase III è anche oggetto di discussione.						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>6</b>	<b>3</b>			<b>9</b>		
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b> Identificazione di marcatori molecolari predittivi di tossicità e risposta.						
<b>Qualità delle Evidenze</b> La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: Possibile iper-selezione dei pazienti: I criteri di inclusione dello studio considerato prevedevano metastasi e un buon performance status (ECOG 0 or 1). Inoltre, gli outcome degli effetti collaterali fatigue, vomito e tromboembolismo presentano imprecisione statistica con ampi intervalli di confidenza.						
<b>Qualità globale delle evidenze: MODERATA</b>						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

## 19. Bibliografia

1. AIRTUM Working Group: I numeri del cancro in Italia 2013:Pancreas esocrino 93-6, 2013.
2. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, et al: Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 126: 2394-403, 2010
3. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al: Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 393: 535-45, 2008
4. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 83: 1-1438, 2004
5. Thiebaut AC, Jiao L, Silverman DT, et al: Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst* 101: 1001-11, 2009
6. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB: Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6: 699-708, 2009
7. Li D, Morris JS, Liu J, et al: Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 301: 2553-62, 2009
8. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, et al: Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 23: 374-82, 2012
9. Mancuso TF, el-Attar AA: Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. *J Occup Med* 9: 277-85, 1967
10. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al: Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 129: 504-11, 2005
11. Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, et al: New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 1366-72, 2006
12. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, et al: WHO classification and TNM of tumours of the digestive system (4th edition). Lyon, 2010
13. Malka D, Hammel P, Maire F, et al: Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 51: 849-52, 2002
14. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, et al: Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control* 20: 1723-31, 2009
15. Del Chiaro M, Zerbi A, Falconi M: Cancer risk among the relatives of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatol* 7: 459-69, 2007
16. Leonardi G, Marchi S, Falconi M, et al: "PancPro" as a tool for selecting families eligible for pancreatic cancer screening: An Italian study of incident cases. *Dig Liver Dis* 44: 585-8, 2012
17. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, et al: Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 44: 293-311, 2010
18. Couch FJ, Johnson MR, Rabe K, et al: Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer. *Cancer Res* 65: 383-6, 2005
19. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al: BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95: 214-21, 2003
20. van der Heijden MS, Yeo CJ, Hruban RH, et al: Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer. *Cancer Res* 63: 2585-8, 2003
21. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, et al: Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 62: 3789-93, 2002
22. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al: BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 27: 433-8, 2009
23. Slater EP, Langer P, Niemczyk E, et al: PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet* 78: 490-4, 2010
24. Al-Sukhni W, Rothenmund H, Borgida AE, et al: Germline BRCA1 mutations predispose to pancreatic adenocarcinoma. *Hum Genet* 124: 271-8, 2008
25. Axilbund JE, Argani P, Kamiyama M, et al: Absence of germline BRCA1 mutations in familial pancreatic cancer patients. *Cancer Biol Ther* 8: 131-5, 2009
26. Thompson D, Easton DF: Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 94: 1358-65, 2002
27. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 14: 141-5, 1996
28. Witt H, Luck W, Hennies HC, et al: Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 25: 213-6, 2000
29. 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* 89: 442-6, 1997

30. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al: Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 119: 1447-53, 2000
31. Ghiorzo P, Gargiulo S, Nasti S, et al: Predicting the risk of pancreatic cancer: on CDKN2A mutations in the melanoma-pancreatic cancer syndrome in Italy. *J Clin Oncol* 25: 5336-7; author reply 5337-8, 2007
32. Lindor NM, Petersen GM, Spurdle AB, et al: Pancreatic cancer and a novel MSH2 germline alteration. *Pancreas* 40: 1138-40, 2011
33. Del Chiaro M, Zerbi A, Capurso G, et al: Familial pancreatic cancer in Italy. Risk assessment, screening programs and clinical approach: a position paper from the Italian Registry. *Dig Liver Dis* 42: 597-605, 2010
34. van der Heijden MS, Brody JR, Dezentje DA, et al: In vivo therapeutic responses contingent on Fanconi anemia/BRCA2 status of the tumor. *Clin Cancer Res* 11: 7508-15, 2005
35. Helleday T, Bryant HE, Schultz N: Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP-1) in homologous recombination and as a target for cancer therapy. *Cell Cycle* 4: 1176-8, 2005
36. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, et al: Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 766-81, 2006.
37. Tummala P, Junaidi O, Agarwal B: Imaging of pancreatic cancer: An overview. *J Gastrointest Oncol* 2: 168-74, 2011
38. 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.
39. Micames C, Jowell PS, White R, et al: Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 58: 690-5, 2003
40. Bhutani MS: Role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and treatment of cystic tumors of the pancreas. *JOP* 5: 266-72, 2004
41. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al: Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 16: 1727-33, 2009
42. Wong JC, Lu DS: Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6: 1301-8, 2008
43. Horton KM, Fishman EK: Adenocarcinoma of the pancreas: CT imaging. *Radiol Clin North Am* 40: 1263-72, 2002
44. House MG, Yeo CJ, Cameron JL, et al: Predicting resectability of periampullary cancer with three-dimensional computed tomography. *J Gastrointest Surg* 8: 280-8, 2004
45. Klauss M, Schobinger M, Wolf I, et al: Value of three-dimensional reconstructions in pancreatic carcinoma using multidetector CT: initial results. *World J Gastroenterol* 15: 5827-32, 2009
46. Vachiranubhap B, Kim YH, Balci NC, et al: Magnetic resonance imaging of adenocarcinoma of the pancreas. *Top Magn Reson Imaging* 20: 3-9, 2009
47. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al: ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Suppl* 7: 33-40, 2012
48. Angeli E, Venturini M, Vanzulli A, et al: Color Doppler imaging in the assessment of vascular involvement by pancreatic carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 168: 193-7, 1997
49. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, et al: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 99: 844-50, 2004
50. Buchs NC, Chilcott M, Poletti PA, et al: Vascular invasion in pancreatic cancer: Imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management. *World J Gastroenterol* 16: 818-31, 2010
51. Tylen U: Accuracy of angiography in the diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 14: 449-66, 1973
52. Schima W, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P, et al: State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. *Top Magn Reson Imaging* 18: 421-9, 2007
53. Farma JM, Santillan AA, Melis M, et al: PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 15: 2465-71, 2008
54. Nallamothu G, Hilden K, Adler DG: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for non-gastroenterologists: what you need to know. *Hosp Pract (Minneapolis)* 39: 70-80, 2011
55. Ahmed SI, Bochkarev V, Oleynikov D, et al: Patients with pancreatic adenocarcinoma benefit from staging laparoscopy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 16: 458-63, 2006
56. Karachristos A, Scarneas N, Hoffman JP: CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 9: 1286-92, 2005
57. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, et al: CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol* 20: 2188-96, 2013

58. Mann DV, Edwards R, Ho S, et al: Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 26: 474-9, 2000
59. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al: CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 198: 333-9, 2009
60. Halm U, Schumann T, Schiefke I, et al: Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 82: 1013-6, 2000
61. Hess V, Glimelius B, Grawe P, et al: CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 9: 132-8, 2008
62. Ishii H, Okada S, Sato T, et al: CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 44: 279-83, 1997
63. Berger AC, Garcia M, Jr., Hoffman JP, et al: Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 26: 5918-22, 2008
64. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al: Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24: 2897-902, 2006
65. Huang Z, Liu F: Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 35: 7459-65, 2014
66. Hruban R, Boffetta P, Hiraoka N, et al: Ductal adenocarcinoma of the pancreas: WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon, IARC 279-91, 2010
67. Fukushima N, Hruban R, Kato Y, et al: Ductal adenocarcinoma variants and mixed neoplasms of the pancreas: WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon, IARC, 2010
68. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut* 54: 1-16, 2005
69. Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, et al: Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 7:118-26, 2003
70. Capella C, Albarello L, Capelli P, et al: Carcinoma of the exocrine pancreas: the histology report. *Dig Liver Dis* 43: 282-92, 2011
71. Beghelli S, Orlandini S, Moore PS, et al: Ampulla of Vater cancers: T-stage and histological subtype but not Dpc4 expression predict prognosis. *Virchows Arch* 441: 19-24, 2002
72. Sessa F, Furlan D, Zampatti C, et al: Prognostic factors for ampullary adenocarcinomas: tumor stage, tumor histology, tumor location, immunohistochemistry and microsatellite instability. *Virchows Arch* 451: 649-57, 2007
73. Sobin HM, Gospodarowicz M, Wittekind C: TNM classification of malignant tumours, Wiley-Blackwell, 2009
74. Edge S, Byrd D, Compton C, et al: AJDC Cancer staging handbook (VIIth ed.). New York, Springer, 2010
75. Fujita T, Nakagohri T, Gotohda N, et al: Evaluation of the prognostic factors and significance of lymph node status in invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas. *Pancreas* 39: 48-54, 2010
76. Falconi M, Crippa S, Dominguez I, et al: Prognostic relevance of lymph node ratio and number of resected nodes after curative resection of ampulla of Vater carcinoma. *Ann Surg Oncol* 15: 3178-86, 2008
77. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al: Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg* 254: 311-9, 2011
78. Barugola G, Partelli S, Marcucci S, et al: Resectable pancreatic cancer: who really benefits from resection? *Ann Surg Oncol* 16: 3316-22, 2009
79. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al: Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 4: 567-79, 2000
80. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, et al: Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 91: 586-94, 2004
81. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al: 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 10:1199-210, 2006
82. Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW, et al: Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 9: 922-7, 2005
83. Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, et al: Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg* 198: 722-31, 2004
84. Ferrone CR, Brennan MF, Gonen M, et al: Pancreatic adenocarcinoma: the actual 5-year survivors. *J Gastrointest Surg* 12: 701-6, 2008
85. Howard TJ, Krug JE, Yu J, et al: A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 10: 1338-45, 2006

86. Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG, et al: Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 40: 549-58, 2004
87. Lim JE, Chien MW, Earle CC: Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 237: 74-85, 2003
88. Partelli S, Crippa S, Barugola G, et al: Splenic artery invasion in pancreatic adenocarcinoma of the body and tail: a novel prognostic parameter for patient selection. *Ann Surg Oncol* 18: 3608-14, 2011
89. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, et al: Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 246: 52-60, 2007
90. Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, et al: Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival. *Ann Surg* 250: 282-7, 2009
91. Schmidt CM, Glant J, Winter JM, et al: Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 142:572-8, 2007
92. Schnellendorfer T, Ware AL, Sarr MG, et al: Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg* 247: 456-62, 2008
93. Shimada K, Sakamoto Y, Nara S, et al: Analysis of 5-year survivors after a macroscopic curative pancreatectomy for invasive ductal adenocarcinoma. *World J Surg* 34: 1908-15, 2010
94. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, et al: Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 139: 288-95, 2006
95. You DD, Lee HG, Heo JS, et al: Prognostic factors and adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 13: 1699-706, 2009
96. de Castro SM, Biere SS, Lagarde SM, et al: Validation of a nomogram for predicting survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Br J Surg* 96: 417-23, 2009
97. Balcom JHT, Rattner DW, Warshaw AL, et al: Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 136: 391-8, 2001
98. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al: Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 226:248-57, 1997
99. Vincent A, Herman J, Schulick R, et al: Pancreatic cancer. *Lancet* 378: 607-20, 2011
100. Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL, et al: Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? *Cancer* 110: 2484-92, 2007
101. Chun HJ, Kim ES, Hyun JJ, et al: Gastrointestinal and biliary stents. *J Gastroenterol Hepatol* 25: 234-43, 2010
102. Evans DB, Erickson BA, Ritch P: Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and the importance of multimodality therapy. *Ann Surg Oncol* 17: 2803-5, 2010
103. Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, et al: Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 16: 1736-44, 2009
104. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al: Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 206: 833-46, 2008
105. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al: Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 254: 882-93, 2011
106. Christians KK, Pilgrim CH, Tsai S, et al: Arterial resection at the time of pancreatectomy for cancer. *Surgery* 155: 919-26, 2014
107. Siriwardana HP, Siriwardana AK: Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br J Surg* 93: 662-73, 2006
108. Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, et al: UK Vascular Resection in Pancreatic Cancer Study Group. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg* 218: 401-11, 2014
109. Turley RS, Peterson K, Barbas AS, et al: Vascular surgery collaboration during pancreaticoduodenectomy with vascular reconstruction. *Ann Vasc Surg* 26: 685-92, 2012
110. Yu XZ, Li J, Fu DL, et al: Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 40: 371-8, 2014
111. Rose JB, Rocha FG, Alseidi A, et al: Extended neoadjuvant chemotherapy for borderline resectable pancreatic cancer demonstrates promising postoperative outcomes and survival. *Ann Surg Oncol* 21: 1530-7, 2014
112. Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, et al: Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 16: 1751-6, 2009
113. Arvold ND, Ryan DP, Niemierko A, et al: Long-term outcomes of neoadjuvant chemotherapy before chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer*, 118: 3026-35, 2012
114. Barugola G, Partelli S, Crippa S, et al: Outcomes after resection of locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant therapy. *Am J Surg* 203: 132-9, 2012

115. Crane CH, Varadhachary G, Wolff RA, et al: The argument for pre-operative chemoradiation for localized, radiographically resectable pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20: 365-82, 2006
116. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, et al: Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 7:e1000267, 2010
117. Kang CM, Chung YE, Park JY, et al: Potential contribution of preoperative neoadjuvant concurrent chemoradiation therapy on margin-negative resection in borderline resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 16: 509-17, 2012
118. Abbott DE, Tzeng CW, Merkow RP, et al: The cost-effectiveness of neoadjuvant chemoradiation is superior to a surgery-first approach in the treatment of pancreatic head adenocarcinoma *Ann SurgOncol* 3: 500-8, 2013
119. Crippa S, Partelli S, Zamboni G, et al: Poorly differentiated resectable pancreatic cancer: is upfront resection worthwhile? *Surgery* 152: 112-9, 2012
120. Kanda M, Fujii T, Sahin TT, et al: Invasion of the splenic artery is a crucial prognostic factor in carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Ann Surg* 251: 483-7, 2010
121. Crippa S, Dominguez I, Rodriguez JR, et al: Quality of life in pancreatic cancer: analysis by stage and treatment. *J Gastrointest Surg* 12: 783-93, 2008
122. Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*: CD006053, 5:CD006053, 2011
123. Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, et al: A comparison of pancreaticoduodenectomy with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 2822 patients. *Eur J Surg Oncol* 34: 1237-45, 2008
124. Karanicolas PJ, Davies E, Kunz R, et al: The pylorus: take it or leave it? Systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus standard whipple pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary cancer. *Ann Surg Oncol* 14: 1825-34, 2007
125. Weitz J, Rahbari N, Koch M, et al: The "artery first" approach for resection of pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg* 210: 1-4, 2010
126. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 236:355-66, 2002
127. Farnell MB, Aranha GV, Nimura Y, et al: The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strength of the evidence. *J Gastrointest Surg* 12: 651-6, 2008
128. Bottger TC, Junginger T: Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. *World J Surg* 23:164-71, 1999
129. Lerut J, Gianello P, JB O: Pancreaticoduodenal resection. Surgical experience and evaluation of risk factor in 103 patients. *Ann Surg Oncol* 153: 432-37, 1987
130. Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, et al: Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg* 252: 840-9, 2010
131. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al: Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 362: 129-37, 2010
132. Nakao A, Harada A, Nonami T, et al: Lymph node metastasis in carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Br J Surg* 84: 1090-2, 1997
133. Schwarz RE, Harrison LE, Conlon KC, et al: The impact of splenectomy on outcomes after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 188: 516-21, 1999
134. Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, et al: Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *J Gastrointest Surg* 7:946-52, 2003
135. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG: Radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. *J Am Coll Surg* 204: 244-9, 2007
136. Kleeff J, Diener MK, Z'Graggen K, et al: Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg* 245: 573-82, 2007
137. Crippa S, Tamburrino D, Partelli S, et al: Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes. *Surgery* 149: 79-86, 2011
138. Dillhoff M, Yates R, Wall K, et al: Intraoperative assessment of pancreatic neck margin at the time of pancreaticoduodenectomy increases likelihood of margin-negative resection in patients with pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 13: 825-30, 2009
139. Lad NL, Squires MH, Maithel SK, et al: Is it time to stop checking frozen section neck margins during pancreaticoduodenectomy? *Ann Surg Oncol* 20: 3626-33, 2013
140. Hernandez J, Mullinax J, Clark W, et al: Survival after pancreaticoduodenectomy is not improved by extending resections to achieve negative margins. *Ann Surg* 250: 76-80, 2009

141. Matthaei H, Hong SM, Mayo SC, et al: Presence of pancreatic intraepithelial neoplasia in the pancreatic transectionmargin does not influence outcome in patients with R0 resected pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 18: 3493-9, 2011
142. Hariharan D, Constantinides VA, Froeling FE, et al: The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatico-biliary cancers-A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 36: 941-8, 2010
143. Maithel SK, Maloney S, Winston C, et al: Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 15: 3512-20, 2008
144. Schnelldorfer T, Gagnon AI, Birkett RT, et al: Staging Laparoscopy in Pancreatic Cancer: A Potential Role for advanced Laparoscopic Techniques. *J Am Coll Surg* 218:1201-6, 2014
145. Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al: 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* 11: CD009323, 2013
146. Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, et al: Selective use of staging laparoscopy based on carbohydrate antigen 19-9 level and tumor size in patients with radiographically defined potentially or borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreas* 40: 426-32, 2011
147. Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, et al: Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 248: 438-46, 2008
148. Kooby DA, Hawkins WG, Schmidt CM, et al: A multicenter analysis of distal pancreatectomy for adenocarcinoma: is laparoscopic resection appropriate? *J Am Coll Surg* 210: 779-85, 2010
149. Marangos IP, Buanes T, Rosok BI, et al: Laparoscopic resection of exocrine carcinoma in central and distal pancreas results in a high rate of radical resections and long postoperative survival. *Surgery* 151: 717-23, 2012
150. Zureikat AH, Moser AJ, Boone BA, et al: 250 robotic pancreatic resections: safety and feasibility. *Ann Surg* 258: 554-9, 2013
151. Magge D, Gooding W, Choudry H, et al: Comparative effectiveness of minimally invasive and open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg* 148: 525-31, 2013
152. Daouadi M, Zureikat AH, Zenati MS, et al: Robot-assisted minimally invasive distal pancreatectomy is superior to the laparoscopic technique. *Ann Surg* 257:128-32, 2013
153. Cubilla AL, Fortner J, Fitzgerald PJ: Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. *Cancer* 41: 880-7, 1978
154. Nagai H, Kuroda A, Morioka Y: Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material. *Ann Surg* 204: 65-71, 1986
155. Henne-Bruns D, Vogel I, Luttgies J, et al: Surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: staging, complications, and survival after regional versus extended lymphadenectomy. *World J Surg* 24:595-601, 2000
156. Manabe T, Ohshio G, Baba N, et al: Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 64: 1132-7, 1989
157. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al: Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 228: 508-17, 1998
158. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al: Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 229:613-22, 1999
159. Michalski CW, Kleeff J, Wentz MN, et al: Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 94: 265-73, 2007
160. Jang JY, Kang MJ, Heo JS, et al: A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer. *Ann Surg* 259: 656-64, 2014
161. Schwarz L, Lupinacci RM, Svrcek M, et al: Para-aortic lymph node sampling in pancreatic head adenocarcinoma. *Br J Surg* 101: 530-8, 2014
162. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al: Prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Surg* 34: 1900-7, 2010
163. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S: The emerging issue of ratio of metastatic to resected lymph nodes in gastrointestinal cancers: an overview of literature. *Eur J Surg Oncol* 37: 836-47, 2011
164. Asiyanbola B, Gleisner A, Herman JM, et al: Determining pattern of recurrence following pancreaticoduodenectomy and adjuvant 5-fluorouracil-based chemoradiation therapy: effect of number of metastatic lymph nodes and lymph node ratio. *J Gastrointest Surg* 13: 752-9, 2009
165. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, et al: Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 15: 165-74, 2008

166. Balzano G, Maffi P, Nano R, et al: Extending indications for islet autotransplantation in pancreatic surgery. *Ann Surg* 258: 210-8, 2013
167. Falconi M, Mantovani W, Crippa S, et al: Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg* 95: 85-91, 2008
168. Kahl S, Malfertheiner P: Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 18: 947-55, 2004
169. Maeda H, Hanazaki K: Pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *Pancreatology* 11:268-76, 2011
170. Dominguez-Munoz JE: Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB (Oxford)* 11 Suppl 3:3-6, 2009
171. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, et al: Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatology* 11:535-45, 2011
172. Eppsteiner RW, Csikesz NG, McPhee JT, et al: Surgeon volume impacts hospital mortality for pancreatic resection. *Ann Surg* 249: 635-40, 2009
173. Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD: Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med* 364: 2128-37, 2011
174. Balzano G, Zerbi A, Capretti G, et al: Effect of hospital volume on outcome of pancreaticoduodenectomy in Italy. *Br J Surg* 95: 357-62, 2008
175. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al: Multimodality therapy for pancreatic cancer in the U.S.: utilization, outcomes, and the effect of hospital volume. *Cancer* 110: 1227-34, 2007
176. Kalser MH, Ellenberg SS: Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120: 899-903, 1985
177. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 26: 3511-6, 2008
178. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al: Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol* 17: 981-90, 2010
179. Artinyan A, Hellan M, Mojica-Manosa P, et al: Improved survival with adjuvant external-beam radiation therapy in lymph node-negative pancreatic cancer: a United States population-based assessment. *Cancer* 112: 34-42, 2008
180. You DD, Lee HG, Heo JS, et al: Prognostic factors and adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 13: 1699-706, 2009
181. Khanna A, Walker GR, Livingstone AS, et al: Is adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg* 10: 689-97, 2006
182. Merchant NB, Rymer J, Koehler EA, et al: Adjuvant chemoradiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: who really benefits? *J Am Coll Surg* 208: 829-38, 2009
183. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al: Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol* 17: 981-90, 2010
184. 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
185. Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC, et al: Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg* 246: 734-40, 2007
186. Neuhaus P, Riess H, Post S, et al: CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* May 20 suppl:abstr LBA4504, 2008
187. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297: 267-77, 2007
188. 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* 304: 1073-81, 2010
189. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101: 908-15, 2009
190. 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

191. 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
192. Berger AC, Winter K, Hoffman JP, et al: Five year results of US intergroup/RTOG 9704 with postoperative CA 19-9  $\leq 90$  U/mL and comparison to the CONKO-001 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:191-7, 2012
193. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013649?term=NCT01013649&rank=1>
194. Marten A, Schmidt J, Debus J, et al. CapRI: Final results of the open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon-alpha2b (CRI) versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma (PAC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 28; LBA4012, 2010
195. Reni M, Balzano G, Aprile G, et al. Adjuvant PEFG (Cisplatin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Gemcitabine) or Gemcitabine Followed by Chemoradiation in Pancreatic Cancer: A Randomized Phase II Trial. *Ann Surg Oncol* 19: 2256-63, 2012
196. 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
197. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al: Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 8: 123-32, 2001
198. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al: A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 14: 2088-96, 2007
199. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al: Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 26: 3496-502, 2008
200. Chua TC, Saxena A: Preoperative chemoradiation followed by surgical resection for resectable pancreatic cancer: a review of current results. *Surg Oncol* 20: 161-8, 2011
201. Morganti AG, Massaccesi M, La Torre G, et al: A systematic review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 17: 194-205, 2010
202. Andriulli A, Festa V, Botteri E, et al: Neoadjuvant/Preoperative Gemcitabine for Patients with Localized Pancreatic Cancer: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Ann Surg Oncol* 19: 1644-62, 2012
203. Assifi MM, Lu X, Eibl G, et al: Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery* 150: 466-73, 2011
204. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, et al: A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 15: 2059-69, 2011
205. Adams RB, Allen PJ: Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement by Evans et al. *Ann Surg Oncol* 16: 1745-50, 2009
206. Brown KM, Siripurapu V, Davidson M, et al: Chemoradiation followed by chemotherapy before resection for borderline pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 195: 318-21, 2008
207. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al: Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 13: 1035-46, 2006
208. Mehta VK, Poen JC, Ford JM, et al: Protracted venous infusion 5-fluorouracil with concomitant radiotherapy compared with bolus 5-fluorouracil for unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 24: 155-9, 2001
209. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, et al: Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 13: 1201-8, 2006
210. Small W Jr, Berlin J, Freedman GM, et al: Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 26: 942-7, 2008
211. Patel M, Hoffe S, Malafa M, et al: Neoadjuvant GTX chemotherapy and IMRT-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 104: 155-61, 2011
212. Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, et al: Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 18: 619-2, 2011
213. Esnaola NF, Chaudhary UB, O'Brien P, et al: Phase 2 trial of induction gemcitabine, oxaliplatin, and cetuximab followed by selective capecitabine-based chemoradiation in patients with borderline resectable or unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88: 837-44, 2014
214. Takahashi H, Ohigashi H, Gotoh K, et al: Preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 258: 1040-50, 2013
215. Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, et al: A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 119: 2692-700, 2013.

216. Faris JE, Blazskowsky LS, McDermott S, et al: FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. *Oncologist* 18: 543-48, 2013.
217. Boone BA, Steve J, Krasinskas AM, et al: Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 108: 236-41, 2013
218. Olowokure O, Torregroza-Sanchez MP, Bedoya-Apaez ID. Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel with chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer (LAPC). *J Gastrointest Oncol* 4: 16-8, 2013
219. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 48: 1705-10, 1981
220. Shinchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 146-150, 2002
221. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al: Systematic review, including metaanalyses on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 96: 1183-90, 2007
222. Zhu CP, Shi J, Chen YX, et al. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 99: 108-13, 2011
223. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 14: 317-26, 2013
224. Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenes H, et al: Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 29: 4105-12, 2011
225. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al: Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 19: 1592-9, 2008.
226. Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, et al: Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 19: 7461-71, 2013
227. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al: Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 25: 326-31, 2007
228. 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
229. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al: Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7: 593-600, 1996
230. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, et al: Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 81: 882-5, 1994
231. 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* 15: 2403-13, 1997
232. Tajiri H, Yoshimori M, Okazaki N, et al: Phase II study of continuous venous infusion of 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Oncology* 48: 18-21, 1991
233. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al: Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 27: 3778-85, 2009
234. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al: Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 20: 3270-5, 2002
235. Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, et al: Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br J Cancer* 93: 185-9, 2005
236. Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, et al: A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 16: 1639-45, 2005
237. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al: Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27: 5513-8, 2009
238. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al: Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 25: 2212-7, 2007

239. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al: Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94: 902-10, 2002
240. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al: Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 28: 1645-51, 2010
241. Heinemann V, Quetzsch D, Gieseler F, et al: Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 24: 3946-52, 2006
242. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al: Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 23: 3509-16, 2005
243. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al: Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results of secondary end points analyses. *Br J Cancer* 99: 6-13, 2008
244. 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
245. Reni M, Bonetto E, Cordio S, et al: Quality of life assessment in advanced pancreatic adenocarcinoma: results from a phase III randomized trial. *Pancreatol* 6: 454-63, 2006
246. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364: 1817-25, 2011
247. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369: 1691-703, 2013
248. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25: 1960-6, 2007
249. Pelzer U, Shwaner I, Stieler J et al: 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* 47: 1676-81, 2011
250. Boeck S, Wilkowski R, Bruns CJ, et al: Oral capecitabine in gemcitabine-pretreated patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 73: 221-7, 2007
251. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al: Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 20: 160-4, 2002
252. Demols A, Peeters M, Polus M, et al: Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 94: 481-5, 2006
253. Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, et al: Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinical practice. *Ann Oncol* 18: 124-7, 2007
254. Hwang J, Yoo C, Kim T, et al: A randomized phase II study of FOLFOX or FOLFIRI.3 as second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer previously treated with gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 27: 15s [abstract 4618]. 2009
255. Mitry E, Ducreux M, Ould-Kaci M, et al: Oxaliplatin combined with 5-FU in second line treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. Results of a phase II trial. *Gastroenterol Clin Biol* 30: 357-63, 2006
256. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, et al: A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol* 26:217s [abstract 4508], 2008
257. Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H, et al: Second-line treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: A phase II study. *Invest New Drugs* 23: 369-75, 2005
258. Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, et al: Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 113: 2046-52, 2008
259. Zhang Y, Hochster HS, Stein S et al: Second-line gemcitabine plus nab-paclitaxel (G+A) for advanced pancreatic cancer (APC) after first-line FOLFIRINOX: Single institution retrospective review of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr 344)
260. House MG, Choti MA: Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer. *Surg Clin North Am* 85: 359-71, 2005
261. Kneuert PJ, Cunningham SC, Cameron JL, et al: Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. *J Gastrointest Surg* 15: 1917-27, 2011
262. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, et al: Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 101: 2031-7, 2006
263. Ho H, Mahajan A, Gosain S, et al: Management of complications associated with partially covered biliary metal stents. *Dig Dis Sci* 55: 516-22, 2010

264. Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al: Percutaneous palliation of pancreatic head cancer: randomized comparison of ePTFE/FEP-covered versus uncovered nitinol biliary stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34: 352-61, 2011
265. Kullman E, Frozanpor F, Soderlund C, et al: Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 72: 915-23, 2010
266. Maire F, Hammel P, Ponsot P, et al: Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. *Am J Gastroenterol* 101: 735-42, 2006
267. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P: Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004200, 2006
268. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al: A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 72: 907-14, 2010
269. Muller MW, Friess H, Koninger J, et al: Factors influencing survival after bypass procedures in patients with advanced pancreatic adenocarcinomas. *Am J Surg* 195: 221-8, 2008
270. Bartlett EK, Wachtel H, Fraker DL, et al: Surgical Palliation for Pancreatic Malignancy: Practice Patterns and Predictors of Morbidity and Mortality. *J Gastrointest Surg* 18: 1292-8, 2014
271. Lillemoie KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al: Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 230: 322-8, 1999
272. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, et al: The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 238: 894-902, 2003
273. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al: Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 24: 484-90, 2006
274. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 349: 146-53, 2003
275. Riess H, Pelzer U, Deutschinoff G: A prospective, randomized trial of chemotherapy with or without the low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (APC): Results of the CONKO 004 trial abstract. *J Clin Oncol* 27, 2009
276. Sheffield KM, Crowell KT, Lin YL et al: Surveillance of pancreatic cancer patients after surgical resection. *Ann Surg Oncol* 19: 1670-7, 2012
277. Pancreatic adenocarcinoma. National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology. [http](http://www.nccn.org) (accessed 19.05.2014)
278. Cascinu S, Falconi M, Valentini V, et al: Pancreatic cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21: 55-8, 2012
279. Pezzilli R, Falconi M, Zerbi A, et al: Clinical and patient-reported outcomes after pancreatoduodenectomy for different diseases: a follow-up study. *Pancreas* 40: 938-45, 2011
280. Witkowski ER, Smith JK, Ragulin-Coyne E, et al: Is it worth looking? Abdominal imaging after pancreatic cancer resection: a national study. *J Gastrointest Surg* 16: 121-8, 2012
281. Heye T, Zausig N, Klaus M, et al: CT diagnosis of recurrence after pancreatic cancer: Is there a pattern? *World J Gastroenterol* 17: 1126-34, 2011
282. Nordby T, Hugenschmidt H, Fagerland MW et al: Follow-up after curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: asymptomatic recurrence is associated with improved survival *Eur J Surg Oncol* 39: 559-66, 2013
283. 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
284. 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
285. Hartwig W, Hackert T, Hinz U et al: Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg* 254: 311-9, 2011
286. Katz MH, Hu CY, Fleming JB et al: Clinical calculator of conditional survival estimates for resected and unresected survivors of pancreatic cancer. *Arch Surg* 147: 513-9, 2012
287. Petzel MQ, Parker NH, Valentine AD et al: Fear of cancer recurrence after curative pancreatectomy: a cross-sectional study in survivors of pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg Oncol* 19: 4078-84, 2012
288. Cameron K, Golan S, Simpson W, et al: Recurrent pancreatic carcinoma and cholangiocarcinoma: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). *Abdom Imaging* 36: 463-71, 2011

289. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007, National Cancer Institute, 2010. (Accessed January 18, 2011, at [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/)). 2010
290. Aapro MS, Kohne CH, Cohen HJ, et al: Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *Oncologist* 10: 198-204, 2005
291. Wildiers H, Kenis C: Comprehensive geriatric assessment (CGA) in older oncological patients: Why and how? . *Journal of Geriatric Oncology* 3: 174-6, 2012
292. Czito B, Willett C: Potentially resectable pancreatic cancer in elderly patients: is surgery a reasonable choice? *Aging Health* 7: 463-7, 2011
293. Aldos H, Tashi T, Gonsalves W: Role of chemotherapy in the very elderly patients with metastatic pancreatic cancer. A Veterans Affairs Cancer Registry analysis. *Journal of Geriatric Oncology* 2: 209-14, 2011
294. Hanada Y, Kudo H, Kohmura E: Chronologic changes of fasudil hydrochloride and hydroxyfasudil in cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 14: 47-9, 2005
295. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Incidental+Finding>
296. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al: Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 7: 754-73, 2010
297. Parker LS. The future of incidental findings: should they be viewed as benefits? *J Law Med Ethics* 36: 341-5, 2008.
298. Fletcher RH, Pignone M. Extracolonic findings with computed tomographic colonography: asset or liability? *Arch Intern Med* 168: 685-6, 2008.
299. Elstein AS. On the origins and development of evidence-based medicine and medical decision making. *Inflamm Res* 53: 184-9, 2004.
300. Sachs T, Pratt WB, Callery MP, et al: The incidental asymptomatic pancreatic lesion: nuisance or threat? *J Gastrointest Surg* 13: 405-15, 2009
301. Winter JM, Cameron JL, Lillemoe KD, et al: Periampullary and pancreatic incidentaloma: a single institution's experience with an increasingly common diagnosis. *Ann Surg* 243: 673-80, 2006.
302. Lahat G, Ben Haim M, Nachmany I, et al: Pancreatic incidentalomas: high rate of potentially malignant tumors. *J Am Coll Surg* 209: 313-9, 2009.
303. Lahav M, Maor Y, Avidan B, et al: Nonsurgical management of asymptomatic incidental pancreatic cysts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5: 813-7, 2007.
304. Fitzgerald TL, Smith AJ, Ryan M, et al: Surgical treatment of incidentally identified pancreatic masses. *Can J Surg* 46: 413-8, 2003.
305. Bruzoni M, Johnston E, Sasson AR. Pancreatic incidentalomas: clinical and pathologic spectrum. *Am J Surg* 195: 329-32, 2008.
306. Goodman M, Willmann JK, Jeffrey RB. Incidentally discovered solid pancreatic masses: imaging and clinical observations. *Abdom Imaging* 37: 91-7, 2012.
307. Fernández-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, et al: Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 138: 427-33, 2003.
308. Pausawasdi N, Heidt D, Kwon R, et al: Long-term follow-up of patients with incidentally discovered pancreatic cystic neoplasms evaluated by endoscopic ultrasound. *Surgery* 147: 13-20, 2010.
309. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, et al: Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 239: 651-7, 2004.
310. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al: Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 191: 802-7, 2008.
311. Weinberg BM, Spiegel BM, Tomlinson JS, et al: Asymptomatic pancreatic cystic neoplasms: maximizing survival and quality of life using Markov-based clinical nomograms. *Gastroenterology* 138: 531-40, 2010.
312. Das A, Ngamruengphong S, Nagendra S, et al: Asymptomatic pancreatic cystic neoplasm: a cost-effectiveness analysis of different strategies of management. *Gastrointest Endosc* 70: 690-9, 2009.
313. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al: International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 12: 183-97, 2012
314. 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* 46: 479-93, 2014



## **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		
<b>Overall survival - Sultana</b>												
4 <sup>1</sup>	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	serious <sup>3</sup>	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	reporting bias <sup>5</sup>	4/104 (3.8%) <sup>6</sup>	15/106 (14.2%) <sup>6</sup>	HR 0.79 (0.32 to 1.95)	3 fewer per 100 (from 9 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
<b>Overall survival - Loehrer</b>												
1	randomised trials <sup>7</sup>	no serious risk of bias <sup>8</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	33/34 (97.1%) <sup>10</sup>	33/37 (89.2%) <sup>10</sup>	HR 0.56 (0.32 to 0.96) <sup>11</sup>	18 fewer per 100 (from 1 fewer to 38 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Progression free survival - Sultana</b>												
4 <sup>12</sup>	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	reporting bias <sup>5</sup>	4/44 (9.1%) <sup>6</sup>	15/47 (31.9%) <sup>6</sup>	HR 1.03 (0.73 to 1.47)	1 more per 100 (from 7 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Progression free survival - Loehrer (assessed with: data not shown)</b>												
1	randomised trials <sup>7</sup>	no serious risk of bias <sup>8</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>13,14</sup>	none	27/37 (73%)	25/34 (73.5%)	HR 0.90 (0.52 to 1.55) <sup>11</sup>	4 fewer per 100 (from 24 fewer to 14 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Toxicity grade 3-4 - Sultana - not reported</b>												
												CRITICAL
<b>Toxicity grade 3-4 - Loehrer</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>8</sup>	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
<b>Surgical resectability - Sultana - not reported</b>												
												IMPORTANT
<b>Surgical resectability - Loehrer - not reported</b>												
												IMPORTANT

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

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

<sup>2</sup> 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.

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

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

<sup>5</sup> 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.

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

<sup>7</sup> Patients randomly assigned to receive gemcitabine alone or gemcitabine plus radiotherapy

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> Imprecision due to low number of enrolled patients

<sup>10</sup> We reported data at follow-up time of 28 months

<sup>11</sup> Calculated by O-E and variance method

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

<sup>13</sup> The paper reported only "lack of difference in PFS"

<sup>14</sup> 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		
<b>Overall survival (follow-up median 26.6 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>1</sup>	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
<b>Progression-free survival (follow-up median 26.6 months; assessed with: Recist)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>1</sup>	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
<b>Neutropenia (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>1</sup>	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
<b>Febrile neutropenia (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>1</sup>	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
<b>Thrombocytopenia (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>1</sup>	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
<b>Fatigue (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	none	39/167 (23.4%)	30/169 (17.8%)	RR 1.31 (0.85 to 2.01)	6 more per 100 (from 3 fewer to 18 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Vomiting (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	none	24/167 (14.4%)	14/169 (8.3%)	RR 1.73 (0.93 to 3.22)	6 more per 100 (from 1 fewer to 18 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Diarrhea (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>1</sup>	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
<b>Sensory neuropathy (follow-up median 26.6 months; assessed with: NCI -CTC (grade 3-4))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	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 <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	53/171 (31%)	113/171 (66.1%)	HR 0.47 (0.30 to 0.70) <sup>3</sup>	262 fewer per 1000 (from 130 fewer to 384 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

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

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

<sup>3</sup> 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.