
ICO-ICS

PRAXI

per al tractament mèdic i amb irradiació de l'adenocarcinoma de pàncrees

Actualització novembre de 2024

Actualització: novembre de 2024

Revisió interna: juny de 2024

Revisió externa: setembre de 2024

Edicions anteriors:

1a edició: desembre de 2018

ISBN:

978-84-128170-0-3

Creative Commons



Es recomana referenciar aquesta Guia de la següent manera:

Grup de treball ICO-ICSPraxi per al maneig de tumors de pàncrees. ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació de l'adenocarcinoma de pàncrees. Barcelona 2024. Institut Català d'Oncologia. ([enllaç](#)) (data del darrer accés: (xx/xx/xxxx)).

Professionals a qui va dirigida la Guia

Professionals de l'ICO i de l'ICS, oncòlegs mèdics, oncòlegs radioteràpics, facultatius de pal·liatius, professionals d'infermeria, farmacèutics, tant dels centres de referència com de la Xarxa Comarcal.

Previsió sobre l'actualització de la Guia

Es preveu revisar i actualitzar les recomanacions establertes en aquesta Guia, segons els criteris emprats en el moment de la seva elaboració, cada tres anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi rellevant en la pràctica clínica diària.

ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació de l'adenocarcinoma de pàncrees

Justificació i objectius

La Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica és el resultat d'un acord estratègic entre dues entitats públiques, l'Institut Català de la Salut (ICS) i l'Institut Català d'Oncologia (ICO), que té com a objectiu garantir una atenció clínica integral als pacients oncològics i millorar-ne la capacitat per tal d'afrontar els reptes de la medicina de precisió en el tractament del càncer.

Entre els valors que guien les actuacions de l'ICS i de l'ICO destaquen el posicionament de la ciutadania com a eix central del sistema sanitari, a on els professionals són la peça clau de l'organització; el compromís amb la sostenibilitat econòmica i social; la simplificació organitzativa; el foment del diàleg i la transparència; l'atenció integral a les persones, així com la integració activa, respectuosa i responsable en el sistema sanitari de Catalunya. En l'actualitat, s'estan produint canvis importants en el món del tractament oncològic amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques, per la qual cosa hem d'assegurar una òptima utilització dels recursos disponibles sobre la base de la màxima evidència possible. El gran repte actual és l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència i amb un esforç continuat d'avaluació dels resultats.

En aquest escenari, entre els objectius de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica, és clau assolir un lideratge clínic potent mitjançant un model basat en el consens professional i la capacitat de col·laboració entre els diferents centres. Les Guies de Pràctica Clínica (GPC) constitueixen un instrument fonamental per tal d'oferir una atenció basada en l'evidència, que ens ajudi a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per tant, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació de resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica de l'atenció basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen un element fonamental per al diàleg terapèutic amb el pacient, que permet assolir una presa de decisions compartida. En el nostre àmbit les anomenem Guies terapèutiques de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica o ICO-ICSPraxis.

El punt de partida per a les guies conjuntes ICO-ICS són les ICOPraxis, les guies terapèutiques que l'ICO ha desenvolupat durant la darrera dècada. L'any 2007, la direcció de l'ICO va decidir començar a elaborar GPC pròpies partint de les oncoguies catalanes. La particularitat de les ICOPraxis és que busquen el consens entre els professionals de l'ICO avalat amb el màxim grau d'evidència disponible. Dos dels seus objectius principals, i també un dels motius pels quals van ser creades, són la disminució de la variabilitat en el tractament dels pacients de l'ICO i, en conseqüència, la possibilitat de comunicar resultats globals en la pràctica clínica habitual. Des que es van crear, les ICOPraxis han resultat una eina molt positiva tant per a la gestió clínica com per a l'avaluació i la incorporació de noves tecnologies i la gestió del coneixement. Gràcies a la implicació de tots els professionals de la institució, s'han creat 17 guies amb la participació de més de 300 professionals. Les ICOPraxis han tingut èxit i han esdevingut, no només una eina bàsica dins de la institució, sinó també una peça clau per tal d'orientar els resultats en salut.

Els objectius principals d'aquesta ICO-ICSPraxi són els següents:

- Desenvolupar, difondre, implementar i avaluar resultats de la ICO-ICSPraxi del càncer de pàncrees.
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats en els diferents centres d'aquesta institució.
- Implementar els resultats de la terapèutica en els pacients amb adenocarcinoma de pàncrees tractats d'acord amb les recomanacions d'aquesta Guia.

Descripció de la condició clínica objecte de la GPC

El càncer de pàncrees (CP) que engloba principalment l'adenocarcinoma ductal de pàncrees (PDAC, per les sigles en anglès) suposa un problema de salut global cada vegada més gran. En els darrers anys, la incidència ajustada per edat ha augmentat coincidint amb l'augment de la prevalença de certs factors de risc clau (com ara el tabaquisme, l'obesitat i la diabetis) a moltes regions del món. Les taxes de mortalitat també són elevades com a resultat de l'inici insidiós de la malaltia, ja que la majoria dels pacients presenten malaltia sistèmica en el moment del diagnòstic. A causa del mal pronòstic, el CP representava gairebé tantes morts (466.000) com casos (496.000) l'any 2020¹. Actualment, la cirurgia continua sent el tractament potencialment curatiu en estadis precoços i la quimioteràpia (QT), la principal teràpia en estadis avançats, però l'abordatge multidisciplinari és prioritari. Des del moment del diagnòstic i a causa dels símptomes que presenten els pacients (icterícia, dolor, anorèxia, pèrdua de pes, etc.) és indispensable un adequat tractament de suport, incloent-hi suport nutricional, psicològic, simptomàtic i un maneig adequat de les complicacions que en el transcurs de la malaltia poden aparèixer².

Tot i que la comprensió d'aquesta malaltia és encara limitada i el pronòstic continua essent pobre, aquests darrers anys ha augmentat el coneixement i la taxa de supervivència a 5 anys (actualment del 12 %) s'ha incrementat lleument. Han millorat les tècniques i l'experiència quirúrgica, així com el desenvolupament de centres d'alt volum quirúrgic. Gràcies a la implementació de tècniques que inclouen reseccions i reconstruccions arterials i venoses, un major nombre de pacients és ara candidat a cirurgia.

De manera similar, les teràpies sistèmica i local, com ara la radioteràpia, han evolucionat amb un interès creixent en l'estudi molecular dels tumors i en la recerca de possibles teràpies dirigides.

En aquesta actualització de la Guia s'analitzarà l'evidència que recolza les teràpies actuals, juntament amb els tractaments innovadors que estan en desenvolupament.

Identificació de la població d'estudi

Pacients adults diagnosticats de càncer de pàncrees.

Equip de desenvolupament de la Guia

Autors

Leyre Asiain. Oncòloga Radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat.

Pierluigi Bavestrello Aljaro. Pal·liativista. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-L'Hospitalet. Hospitalet de Llobregat.

Marta Bonet Beltrán. Oncòloga Radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Rosa María Burgos Peláez. Endocrinòloga. Unitat de Suport Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Eugeni Canals Subirat. Oncòleg Radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Girona. Girona.

Mónica Caro Gallarín. Oncòloga Radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Badalona. Badalona.

Maria Josep Carreras Soler. Farmacèutica Especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Carmen Castillo Manzano. Oncòloga Mèdica. Unitat de Consell Genètic. ICO-Badalona. Badalona.

David Conde Estévez. Farmacèutic Especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Barcelona

Carles Fabregat Franco. Oncòleg Mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Adelaida García Velasco. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Girona. Girona.

Marta Gilabert. Farmacèutica Especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Silvia González Gómez. Infermera. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet.

Sara González Romero. Biòloga especialista d'Àrea. Laboratori de Diagnòstic Molecular. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat.

Silvia Guerra Prió. Farmacèutica Especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. ICO-Girona. Girona.

Berta Laquente Sáez. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat.

Laura Layos Romero. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Badalona. Badalona.

Clara Lezcano Rubio. Farmacèutica Especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. ICO-Badalona. Badalona.

Sandra Merino Varela. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital de Reus. Reus.

Begoña Navalpotro Yagüe. Oncòloga Radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Ona Pallisé Subirats. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Inma Peiró Martínez. Endocrinòloga. Unitat Funcional de Nutrició Clínica. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat.

Aleydis Pisa Gatell. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital de Terrassa. Terrassa.

Anna Reig Castillejo. Oncòloga Radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital del Mar. Barcelona.

Adrià Riera Magallón. Farmacèutic Especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Sant Pau i Santa Tecla. Tarragona.

Valerie Rodríguez Guzmán. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Sant Pau i Santa Tecla. Tarragona.

Rosa Rodríguez Mauriz. Farmacèutica Especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat.

Laura Soriano Gutiérrez. Farmacèutica Especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Parc Taulí. Sabadell.

Laura Visa Turmo. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital del Mar. Barcelona.

Coordinació

Olalla Montero Pérez. Coordinadora del projecte ICO-ICSPraxis. Farmacèutica Especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. ICO.

Berta Laquente Sáez. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat.

Suport editorial

Marta Fontanet Bassas. Suport tècnic i de gestió. Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Col·laboradors

Florian Henri Bert Castet. Oncòleg Mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Grup de Diagnòstic per la imatge

David Leiva Pedraza. Radiòleg. Servei de Radiologia. IDI Metropolitana Sud. **César Augusto Ortiz Andrade.** Radiòleg. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. ICS Vall d'Hebron. **Cristina Vicandi Galdós.** Radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. IDI Lleida. **Queralt Grau Ortega.** Radiòleg. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. **Ignacio Navales Mateu.** Especialista en Medicina Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron.

Xarxa d'Atenció Farmacèutica

Membres

Hospital de Palamós: Marta Mullera, Silvia Armengol i Núria Bosacoma. **Hospital de Figueres:** Virginia Gol i Ferran Bosacoma. **Corporació Blanes-Calella:** Julia García, P Pena i Eva Martínez. **IAS:** Dolors Malla i Rosa Sacrest. **ICO-Girona:** Jordi Rubió, David Gallardo, María López, Nuri Quer i Gemma Viñas. **Hospital d'Olot:** Irina Aguilar i Pilar Alemany. **Hospital Municipal de Badalona:** Nieves Muro i Begoña Pascua. **Hospital Esperit Sant:** E. Fernández i Míriam Maroto. **Hospital de Mataró:** M. Plensa, Laia Pérez i Laura Puntí. **ICO-Badalona:** Javier Grau, Marta Munné, Juan Manuel Sancho i Elisabeth Mompradé. **Hospital Garraf i Hospital Vilafranca:** M. Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell, Gloria Alba i Marcel·la Camps. **Hospital d'Igualada:** Silvia Mendiola i Fermí Capdevila. **CSI:** Ferran Losa i Berta Gracia. **ICO Dir:** Maica Galán, Sandra Fontanals, Mercedes Martínez Villacampa i Elena Cabezudo. **Hospital de Martorell:** Mónica Estelrich, Eva Sánchez i Marta Martí. **Hospital Joan XXIII:** María Vuelta, Laura Canadell i Josep Sarrà. **Hospital de Tortosa:** Esther Julián. **Hospital Pius de Valls:** Josep Torrent. **Hospital Santa Tecla:** Laia Martínez i Adrià Riera. **El Vendrell:** Cristina Gómez. **Pla Director d'Oncologia:** Josep Alfons Espinàs. **CatSalut:** Míriam Vidal, Jordi Peláez, Ariadna Pérez, Josep Llop, Mònica Palacios i Miquel Cotaina. **ICO Corporatiu:** Francesc Soler, Cristina Ibáñez, Javier Martínez, Olalla Montero i Montse Rey.

Revisors externs

Helena Verdaguer Mata. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital General de Granollers. Barcelona.

Josep Balart Serra. Oncòleg Radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Responsables de l'Àrea d'evidència

Francesc Soler Rotllant. Direcció Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Ricard Mesía Nin. Direcció Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia.

Josep Tabernero. Direcció Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Responsables de Direcció

Joan Maria Brunet Vidal. Director General. Institut Català d'Oncologia.

Maica Galán Guzman. Directora Clínica. Xarxa ICO-L'Hospitalet, Tarragona i Terres de l'Ebre. Institut Català d'Oncologia.

Xavier Grau Cat. Director Clínic. Xarxa de Badalona. Institut Català d'Oncologia.

Jordi Rubió Casadevall. Director Clínic. Xarxa de Girona. Institut Català d'Oncologia.

Conflicte d'interessos

Els autors han fet una declaració de conflicte d'interessos.

No hi ha hagut cap finançament extern i les entitats que financen l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses en aquesta Guia.

Revisió de la literatura: fonts consultades

National Guideline Clearinghouse	Enllaç a National Guideline Clearinghouse
Guíasalud	Enllaç a Guíasalud
Guidelines International Network (GIN)	Enllaç a Guidelines International Network
GPC del NICE	Enllaç a GPC del NICE
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	Enllaç a The Scottish Intercollegiate Guidelines
Tripdatabase	Enllaç a Tripdatabase
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Enllaç a National Comprehensive Cancer Network
Cancer Care Ontario	Enllaç a Cancer Care Ontario
ESMO	Enllaç a ESMO
ASCO	Enllaç a ASCO
Agency for Health Research and Quality (AHRQ)	Enllaç a Agency for Health Research and Quality

Bases de dades

- Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>
- Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Metodologia de revisió sistemàtica de l'evidència científica i gradació de l'evidència

Les diferents preguntes clíniques de la patologia es distribueixen entre els autors.

En general, es prefereix distribuir els fonaments de les recomanacions en dues escales: una que descriu el nivell d'evidència científica i una altra, el grau de la recomanació.

Nivells d'evidència segons l'ESMO³

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència com a mínim d'un assaig clínic de qualitat metodològica, aleatoritzat, controlat, amb poc potencial de biaix o de metaanàlisi d'assaigs clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assaigs clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metaanàlisi d'aquest tipus d'assaigs o assaigs amb heterogeneïtat.
III	Estudis prospectius de cohorts.
IV	Estudis retrospectius de cohorts o estudis de casos-control.
V	Estudis sense grup de control, informes de casos i opinions d'experts.

Graus de recomanació segons l'ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt quant a l'eficàcia amb benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat per eficàcia, però amb un benefici clínic limitat. Generalment recomanat.
C	Evidència insuficient quant a l'eficàcia o el benefici no compensa els riscos o els desavantatges (esdeveniments adversos i costos). Opcional.
D	Nivell d'evidència moderat (o evidència no consistent) per manca d'eficàcia o resultat final advers. Generalment no recomanat.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per manca d'eficàcia o resultat final advers. No cal recomanar.

Llistat d'abreviacions

18F-FDG PET-TC	Tomografia per emissió de positrons amb F-fluorodesoxiglucosa
ACOD	Anticoagulants orals directes
ASPEN	Societat Americana de Nutrició Parenteral i Enteral
AVAQ	Anys de vida ajustats per qualitat
BER	Reparació per escissió de bases
BPRC	Càncer de pàncrees <i>borderline</i> resecable
CDS-USE	Coledocoduodenostomia guiada per ultrasonografia endoscòpica
CFRT	Radioteràpia convencional fraccionada
CL	Control local
CP	Càncer de pàncrees
CPLA	Càncer de pàncrees localment avançat
CPRE	Colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica
CS-USE	Colecistostomia guiada per ultrasonografia endoscòpica
CTPH	Colangiopancreatografia transhepàtica
DBE	Dosi biològica efectiva
DB-USE	Drenatge biliar transmural guiat per ultrasonografia endoscòpica
DDR	Resposta al dany en l'ADN
dMMR	Reparació d'errors d'aparellament de l'ADN
ESPEN	Societat Europea de Nutrició Clínica i Metabolisme
GE-USE	Gastroenterostomia guiada per ultrasonografia endoscòpica
GLIM	<i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i>
GPC	Guies de Pràctica Clínica
HBPM	Heparina de baix pes molecular
HGS-USE	Hepaticogastrostomia guiada per ultrasonografia endoscòpica
HRR	Reparació per recombinació homòloga
ICO	Institut Català d'Oncologia
ICS	Institut Català de la Salut
ILRD	Interval lliure de recaiguda a distància
ILRL	Interval lliure de recaiguda locoregional
IMC	Índex de massa corporal
IPMN	Neoplàsies papil·lars mucinoses intraductals
ITT	Intenció de tractar
MTE	Malaltia tromboembòlica
NGS	Seqüenciació de Nova Generació
OBMD	Obstrucció biliar maligna distal
PAAF	Punció aspirativa amb agulla fina
PAL	Pròtesi d'aposició luminal
PDAC	Adenocarcinoma ductal de pàncrees

PET-TC	Tomografia per emissió de positrons combinada amb tomografia computada
QT	Quimioteràpia
QTRT	Quimioradioteràpia
RM	Ressonància magnètica
RT	Radioteràpia
SBRT	Radioteràpia estereotàctica corporal
SEOM	Societat espanyola d'Oncologia Mèdica
SG	Supervivència global
SLM	Supervivència lliure de malaltia
SLP	Supervivència lliure de progressió
SNS	Sistema Nacional de Salut
SPC	Síndrome de predisposició a càncer
TC	Tomografia computada
TCMD	Tomografia computada multidetector
TRG	Taxa de resposta global
USE	Ultrasonografia endoscòpica
VGS-GP	Valoració Global Subjectiva Generada pel Pacient
VHIO	Vall d'Hebron Institut d'Oncologia

Índex

A. Introducció	14
A.1 Diagnòstic d'estadiatge	14
A.2 Criteris de resecció radiològica	16
B. Càncer de pàncrees resecable	19
B.1 Indicació de la cirurgia com a primer tractament a l'adenocarcinoma de pàncrees localitzat	19
B.2 Tractament dels pacients inoperables	19
B.3 Paper de la quimioteràpia adjuvant	20
B.4 Paper de la radioteràpia adjuvant	23
C. Càncer de pàncrees borderline resecable	34
C.1 Classificació radiològica i clínica dels BRPC	34
C.2 Generalitats del tractament neoadjuvant en el BRPC	34
C.3 Actualització del tractament neoadjuvant amb radioteràpia en el BRPC	37
D. Càncer de pàncrees localment avançat	48
D.1 Quimioteràpia d'inducció amb quimioradioteràpia o SBRT seqüencial	51
D.2 Quimioradioteràpia inicial o SBRT	51
E. Càncer de pàncrees metastàtic	61
E.1 Tractament de primera línia	61
E.2 Tractament de segona línia	69
E.2.1 Segona línia després progressió a primera línia basada en gemcitabina	69
E.2.2 Segona línia després progressió a primera línia basada en FOLFIRINOX	71
E.2.3 Teràpies dirigides	79
E.3 Radioteràpia en el càncer de pàncrees metastàtic	81
E.3.1 Radioteràpia pal·liativa	81
E.3.2 Radioteràpia en el pacient oligometastàtic	82
F. Tractament de suport	83
F.1 Maneig de la malaltia tromboembòlica	83
F.2 Maneig de les obstruccions duodenal i biliar	84
F.3 Suport nutricional	85
F.3.1 Cribratge nutricional	85
F.3.2 Valoració nutricional i morfofuncional	86
F.3.3 Intervenció nutricional	86
F.4 Insuficiència pancreàtica exocrina	88

F.5 Insuficiència pancreàtica endocrina	88
F.6 Caquèxia cancerosa	89
G. Cures Pal·liatives	91
H. Cures d'Infermeria	93
I. Assessorament genètic i diagnòstic molecular	95
I.1 Assessorament genètic	95
I.2 Implicacions terapèutiques del diagnòstic genètic germinal	97
I.3 Diagnòstic molecular	99
Annex 1. Seguiment	100
Annex 2. Nutriscore	103
Annex 3. Definició dels diferents esquemes de QT inclosos a la Guia	104
Annex 4. Proposta d'indicadors per tal d'avaluar el seguiment dels resultats.	105
Bibliografia	106

A. Introducció

Epidemiologia

El càncer de pàncrees (CP) constitueix un important problema de salut en els països desenvolupats a causa de la seva alta taxa de mortalitat i de la seva creixent incidència.¹

Actualment, és la setena neoplàsia maligna de la Unió Europea (UE), tot representant el 3,5 % de tots els nous casos de càncer.⁴ Les projeccions d'incidència de càncer del GLOBOCAN 2020 (Observatori Global del Càncer) assenyalen que el nombre de nous casos augmentarà a tota la UE (+ 32 %) l'any 2040, i fins a + 46 % a Espanya.⁵ Ja és la quarta causa de mort per càncer als països occidentals, la tercera a Espanya, i en els propers 20 anys s'espera que el seu impacte augmenti fins a constituir la segona causa de mort per càncer i la principal causa de pèrdua d'anys de vida ajustats per qualitat (AVAQ).⁶

Més del 90 % dels tumors malignes del pàncrees sorgeixen del pàncrees exocrí, sent el PDAC el 85 % dels casos.⁷ Tot i els avenços en el diagnòstic i en el tractament que han tingut lloc en els darrers 15 anys, el seu pronòstic continua sent incert, amb taxes de supervivència global inferiors al 20 % un any després del diagnòstic i properes al 12 % al cap de 5 anys.⁸ Això s'ha atribuït, entre d'altres causes, a la disseminació vascular, limfàtica i perineural prematura d'aquests tumors, la qual cosa provoca que la majoria dels pacients presentin malaltia disseminada en el moment del diagnòstic.⁸ Només es diagnostiquen entre el 10-15 % dels pacients en estadis I-II clarament resecables, i en aquests pacients la cirurgia és l'únic tractament curatiu de què es disposa fins ara. A causa de les altes taxes de recaiguda local i a distància, sobretot durant el primer any després de la cirurgia, la supervivència dels pacients operats que no han rebut cap tipus de tractament adjuvant es troba entre el 10-13 % als cinc anys.⁸ Aquest pronòstic advers és degut, entre altres factors, a la dificultat per obtenir marges microscòpics negatius, especialment en el retroperitoneu, ja que el 90 % dels pacients amb malaltia resecable presenten micrometàstasi en el moment del diagnòstic, la qual cosa justifica l'esforç per definir un tractament adjuvant òptim.

L'etiologia del CP encara és objecte d'estudi. El fet que els països amb més índex de desenvolupament i un producte interior brut molt alt presenten les taxes més elevades d'incidència de càncer de pàncrees fa pensar en la molt probable influència de l'estil de vida en el desenvolupament d'aquestes neoplàsies.⁹ Els factors de risc establerts en el CP són el tabaquisme, el consum elevat d'alcohol, la diabetis mellitus, l'obesitat, la pancreatitis crònica, les lesions premalignes com és el cas de les neoplàsies papil·lars mucinoses intraductals (IPMN, per les sigles en anglès) o la predisposició genètica al CP, com són la síndrome de melanoma atípic multifocal familiar, la síndrome de Peutz-Jeghers i les síndromes de predisposició a càncer associades a mutacions en els gens relacionats amb la via de reparació del dany a l'ADN. No obstant això, aquests factors no expliquen completament el risc de desenvolupar CP, ja que el risc per antecedents familiars i les síndromes genètiques representen menys del 10 % dels casos de CP.

A.1 Diagnòstic d'estadiatge

Un 75 % dels CP s'originen en el cap del pàncrees, entre el 17-26 % en el cos i la cua, i entre el 5-8 % restant en múltiples localitzacions.¹⁰⁻¹¹ Els tumors localitzats en el cos i la cua es diagnostiquen en estadis més avançats en comparació amb els tumors localitzats en el cap, atès que aquests últims acostumen a presentar-se amb símptomes relacionats amb l'obstrucció del conducte biliar principal.

Els símptomes més freqüents en el moment del diagnòstic del CP són icterícia (tumors al cap del pàncrees), dolor abdominal, pèrdua de pes, esteatorrea, debut diabètic o alteració de les xifres de glucèmia en pacients diabètics coneguts.

Proves d'imatge

L'objectiu de les proves d'imatge és definir la mida i la localització del tumor, determinar-ne la relació amb les estructures vasculars peripancrètiques i avaluar-ne l'extensió locoregional i a distància per tal d'establir la millor estratègia de tractament.

Un aspecte que cal destacar és la importància de realitzar informes radiològics estructurats que descriguin les característiques del tumor, el grau de contacte del tumor amb estructures vasculars per a cada vas peripancrètic, l'afectació locoregional i la presència o l'absència de metàstasi a distància. Es recomana l'ús de plantilles estandarditzades.¹²⁻¹³

A continuació, es detallen les tècniques més utilitzades:

Tomografia computada multidetector (TCMD)

És la prova d'imatge d'elecció per al diagnòstic i l'estadiatge de l'adenocarcinoma pancreàtic, amb una sensibilitat del 89-97 %, que disminueix al 67 % en tumors $\leq 1,5$ cm. Els protocols per a la realització de la TCMD poden variar segons el centre, tot i que el més acceptat és realitzar una tomografia computada (TC) helicoidal amb contrast endovenós, tot utilitzant un gruix de tall tan fi com sigui possible (< 3 mm), preferiblement submil·limètric (0,5–1 mm). La TC s'ha de realitzar amb agents de contrast iodat, preferiblement d'alta concentració (> 300 mg de iode/L), injectats a una velocitat de 3 a 5 mL/s. L'adquisició d'imatges s'ha de realitzar en la fase parenquimatososa pancreàtica entre 40 i 50 segons i en la fase venosa portal, entre 65 i 70 segons després de l'inici de la injecció del contrast. Es recomana realitzar reconstruccions multiplanars de les imatges.¹⁴⁻¹⁵

Aquestes reconstruccions són especialment útils per a l'avaluació inicial de la resecció del tumor, ja que són fonamentals per valorar-ne la relació amb els vasos adjacents. La TC per a l'estudi d'extensió ha d'incloure el tòrax, l'abdomen i la pelvis.

Ressonància magnètica (RM)

La ressonància magnètica s'utilitza, principalment, com a eina de resolució de problemes, com ara la detecció de tumors no visibles mitjançant TC (tumors pancreàtics petits i/o isodensos), la caracterització de lesions hepàtiques indeterminades i en pacients en què l'administració del contrast iodat estigui contraindicada (pacients que presenten al·lèrgia severa al contrast iodat endovenós). S'ha descrit que entre un 5-17 % dels PDAC són tumors isodensos en la TC.¹⁴ En aquests casos, la RM juga un paper fonamental en el diagnòstic i l'estadiatge local. Per considerar-se òptima, una RM hauria d'incloure seqüències potenciades en T2 (en els plànols axial i coronal), seqüències potenciades en T1 i T2 amb supressió de greix (en el pla axial), seqüències colangiopancreatogràfiques, un estudi de difusió (DWI), seqüències potenciades en T1-3D amb supressió de greix precontrast (màscara) i, després de l'administració del contrast endovenós, adquisició d'imatges en fases arterial, portal, venosa i tardana. Diversos estudis han demostrat que la RM que inclou seqüències ponderades de difusió és més sensible que la TC per detectar metàstasis hepàtiques petites. Segons tres sèries i una metaanàlisi, la RM va identificar metàstasis que no van ser visibles mitjançant la TC en un 10-23 % dels casos.¹⁶

Ultrasonografia endoscòpica (USE)

La ultrasonografia endoscòpica és la tècnica més utilitzada habitualment per al diagnòstic de lesions pancreàtiques. Té una sensibilitat del 93-100 % i un valor predictiu negatiu del 100 %, sobretot en combinació amb la punció aspirativa amb agulla fina (PAAF). Pot detectar lesions petites (de fins a 2-3 cm) i permet obtenir material per al diagnòstic histològic previ al tractament. D'una banda, s'obté informació del contacte del tumor primari amb les estructures vasculars, així com de la presència d'ascitis i, d'altra banda, serveix per obtenir una biòpsia del pàncrees o dels ganglis locoregionals. La biòpsia es realitzarà en el tumor primari, així com en ganglis sospitosos per tal d'obtenir el diagnòstic anatomopatològic. Quant a la malaltia metastàtica, la biòpsia percutània es realitzarà en la localització més accessible.

Colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica (CPRE)

La CPRE té poc valor diagnòstic en comparació amb la TC o la RM per a l'avaluació de pacients amb CP. La seva principal indicació és en aquells pacients que presentin una obstrucció via biliar, susceptibles de col·locació de pròtesi endoscòpica.

Tomografia per emissió de positrons amb F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG PET-TC)

No es recomana de forma rutinària en el diagnòstic de pacients amb PDAC, atesa la similitud dels resultats amb la pancreatitis autoimmunitària i la crònica.¹⁷ Una metaanàlisi de 17 assaigs clínics, on es van reclutar 1.343 pacients, va mostrar que la tomografia per emissió de positrons combinada amb una tomografia computada (PET-TC) no mostrava superioritat davant de la TC per identificar metàstasi a distància, amb una taxa de falsos positius del 7,8 % i una taxa de falsos negatius del 9,8 %.¹⁸

La **laparoscòpia** com a part de l'estadiatge per avaluar la malaltia peritoneal en casos de PDAC resecables o *borderline* no està indicada. En tumors en el cos o la cua amb CA 19-9 > 500 U/ mL, la laparoscòpia exploratòria podria desenvolupar una funció en el moment de descartar una malaltia peritoneal no visualitzada a les proves d'imatge prèvies. S'haurà de valorar de forma individual en el Comitè Multidisciplinari de tumors pancreàtics.¹⁹⁻²⁰

A.2 Criteris de resecció radiològica

Aplicar el sistema TNM a la classificació clínica del càncer de pàncrees implica que cal tenir en compte que no és un sistema precís. Sobretot, en la mesura del diàmetre màxim del tumor, dels ganglis infiltrats o de la presència de metàstasi de petit volum.²¹

En la pràctica, els criteris de resecció permeten una valoració més precisa de l'estratègia terapèutica i de la classificació de la neoplàsia de pàncrees. Aquests criteris es basen en la relació del tumor amb els vasos arterials i venosos veïns al tumor. Es poden aplicar independentment de la localització del tumor dins del pàncrees.

No obstant això, no hi ha un únic criteri universal de classificació, sinó que existeixen 5 criteris que presenten diferències significatives que poden impactar en la interpretació dels resultats dels assaigs.

Taula 1. Criteris de resecció quirúrgica

	HPB ²⁰	MD Anderson ²²	Alliance ²³	NCCN ¹²	DPCG ²⁴
VP i VMS					
Resecable	Sense irregularitat	Permet irregularitat i afectació total, però sense oclusió	Contacte < 180°	Contacte ≤ 180°, però sense irregularitat	Contacte ≤ 90°
BorderLine Resecable	Irregularitat o afectació total o oclusió	Oclusió	Contacte ≥ 180° i/o oclusió, en fragment reconstruïble	Contacte > 180° o ≤ 180° amb irregularitat o trombosi	Contacte < 90°-270°, sense oclusió
CPLA	No és possible reconstrucció	No és possible reconstrucció	No és possible reconstrucció	No és possible reconstrucció	Contacte > 270° o oclusió
AMS					
Resecable	Sense irregularitat	Sense irregularitat	Sense contacte	Sense contacte	Sense contacte
BorderLine Resecable	Irregularitat	Irregularitat	Contacte < 180°	Contacte ≤ 180°	Contacte ≤ 90°
CPLA	Afectació total	Afectació total	Contacte ≥ 180°	Contacte > 180°	Contacte > 90°
Artèria hepàtica					
Resecable	Sense irregularitat	Sense irregularitat	Sense contacte	Sense contacte	Sense contacte
Borderline Resecable	Irregularitat i/o afectació total en segment curt	Irregularitat i/o afectació total en segment curt	Contacte però en segment reconstruïble	Contacte sense extensió en TC o bifurcació AH	Contacte ≤ 90°
CPLA	Irreconstruïble	Irreconstruïble	Irreconstruïble	Irreconstruïble	Contacte < 90°
Tronc celíac					
Resecable	Sense irregularitat	Sense irregularitat	Sense contacte	Sense contacte	Sense contacte
Borderline Resecable	Sense irregularitat	Irregularitat	Contacte < 180°	Contacte ≤ 180°	Contacte ≤ 90°
CPLA	Irregularitat	Afectació total	Contacte ≥ 180°	Contacte > 180°	Contacte > 90°

AH = artèria hepàtica; AMS = artèria mesentèrica superior; CPLA = càncer de pàncrees localment avançat; TC = tronc celíac; VMS = vena mesentèrica superior; VP = vena porta;

Existeixen diferències entre els diferents sistemes de classificació, sobretot pel que fa a la definició dels criteris de resecció en el cas d'haver-hi contacte arterial. Tant els criteris HPB com MD Anderson consideren que un contacte arterial defineix el càncer de pàncrees localment avançat (CPLA). Tot i això, tant l'Alliance, la NCCN com el DPCG, permeten la cirurgia, però tenint en compte diferents graus de contacte. La NCCN permet la cirurgia fins i tot en el cas de contacte amb el tronc celíac > 180°, si l'artèria aorta i la gastroduodenal es troben lliures. Pel que fa a la resecció del tumor en contacte amb les venes, no hi ha diferències destacables entre els diferents criteris. Tots coincideixen en el fet que la resecció està condicionada per la possibilitat de reconstrucció i que no hi hagi oclusió.²⁵⁻²⁶

Les classificacions de l'Alliance, la NCCN i el DPCG es fonamenten en l'objectiu d'evitar conceptes subjectius com ara *abutment* (contacto parcial) o *encasement* (afectació total), que són substituïts per criteris més reproduïbles, com seria el cas del grau de contacte amb els vasos.²⁶ No obstant això, d'aquestes tres classificacions, la classificació de la NCCN és la més difusa i alhora la més validada.²⁷

Cal destacar que aquestes tres classificacions es basen exclusivament en criteris radiològics. El sistema de classificació de MD Anderson, realitzat pel Dr. Matthew Katz, incorpora als criteris radiològics, l'estat funcional (PS, per les sigles en anglès) i els marcadors biològics.²⁸

En la mateixa línia, la guia de l'ESMO aconsella seguir els criteris radiològics proposats per la NCCN quan fa referència a les classificacions dels criteris de resecció, però, alhora, tenir molt en compte l'estat funcional i els marcadors biològics.²⁹

En els darrers anys s'ha encunyat el terme *Bioborderline* per a definir el subgrup de pacients amb tumors de pàncrees en estadis inicials (I–II, segons la 8a edició de la classificació TNM), anatòmicament resecables i amb nivells sèrics de CA 19-9 elevats que podrien beneficiar-se de tractament neoadjuvant amb FOLFIRINOX. Diversos estudis han demostrat un pronòstic advers en pacients amb CA 19-9 elevat en relació amb metàstasis hematògenes ocultes, augment de les taxes de recurrència, progressió primerenca i, en darrera instància, una pitjor supervivència. Aquest concepte implica que en alguns centres, els nivells de CA 19-9 elevats és una indicació per a tractar pacients amb tumors resecables amb tractament neoadjuvant.³⁰⁻³¹

Definició	Anatòmica (A)*	Biològica (B)**	Condicional***
Resecable	R tipus A	No – R tipus A	No – R tipus A
		Sí – BR tipus B	Sí – BR tipus C
Borderline resecable	BR tipus A	No – BR tipus A	No – BR tipus A
		Sí – BR tipus AB	Sí – BR tipus AC
Localment avançat	LA tipus A	No – LA tipus A	No – LA tipus A
		Sí – LA tipus AB	Sí – LA tipus AC

AC = artèria celíaca; AHC = artèria hepàtica comuna; AHP = artèria hepàtica pròpia; AMS = artèria mesentèrica superior; BR = *borderline* resecable; LA = localment avançat; R = resecable; VMS = vena mesentèrica superior; VP = vena porta.

*Definició anatòmica: en el cas que afecti les següents estructures.

Resecable:

- VMS i VP: sense contacte tumoral o estrenyiment unilateral.
- AMS, AC, AHC: sense contacte tumoral

Borderline resecable. afectació aïllada de la VMS i la VP o invasió arterial:

- VMS i VP: contacte tumoral de 180° o més, o estrenyiment/oclusió bilateral, sense excedir la vora inferior del duodè.
- AMS i AC: contacte tumoral inferior a 180° sense mostrar deformitat/estenosi.
- AHC: contacte tumoral sense mostrar contacte tumoral amb l'AHP i/o l'AC.

Localment avançat:

- VMS i VP: estrenyiment/oclusió bilateral, excedint la vora inferior del duodè.
- AMS i AC: contacte/invasió tumoral de >180°.
- AHC: contacte/invasió tumoral mostrant contacte/invasió de l'AHP i/o l'AC.
- Aorta: contacte tumoral o invasió.

**Definició biològica: CA 19-9 >500 IU/mL i/o afectació adenopaties locoregionals demostrades mitjançant biòpsia o PET.

***Definició condicional: ECOG-PS > 2

B. Càncer de pàncrees resecable

B.1 Indicació de la cirurgia com a primer tractament en l'adenocarcinoma de pàncrees localitzat

La cirurgia del tumor primari i dels ganglis locoregionals és el tractament estàndard de l'adenocarcinoma de pàncrees localitzat. Es considera el tractament d'elecció en pacients amb malaltia resecable (nivell d'evidència IIB) tenint en compte:³²

1. Criteris radiològics:
 - a. Absència de malaltia a distància.
 - b. Neoplàsia anatòmicament resecable.
2. Un estat general (ECOG) acceptable, absència de comorbiditats que contraindiquin una cirurgia abdominal i un suport sociofamiliar que garanteixi la recuperació postquirúrgica, així com el control de les possibles complicacions derivades de la cirurgia.
3. Un CA 19-9 sèric que, en absència d'icterícia, no suggereixi malaltia a distància:

Els nivells de CA 19-9 elevats prèviament a la cirurgia s'associen a un risc elevat de malaltia a distància, fins i tot quan les proves d'imatge suggereixen malaltia localitzada.³³⁻³⁴ S'han proposat xifres de CA 19-9 prequirúrgic de 100 U/mL a 500 U/ mL com a punt de tall associat a un major risc de recaiguda a distància i a una supervivència global més curta, i per això és considerat un factor de mal pronòstic.³⁵ Tot i això, en estudis clínics aleatoritzats que utilitzen esquemes de tractament basats en gemcitabina, com és el cas de l'estudi coreà publicat per Jang *et al.* i l'estudi PREOPANC, no s'ha demostrat que una xifra “marcadament elevada” de CA 19-9 (> 500 U/ mL) sigui útil per a definir el subgrup de pacients amb adenocarcinoma de pàncrees anatòmicament resecable que es beneficiarà d'un tractament quimioteràpic o quimioradioteràpic neoadjuvant.³⁶⁻³⁸

Fins ara, el tractament neoadjuvant no ha demostrat un benefici significatiu en la supervivència dels pacients amb adenocarcinoma de pàncrees localitzat resecable en estudis prospectius aleatoritzats, però es tracta d'una estratègia cada vegada més estesa atès que, entre altres avantatges, permet seleccionar aquells pacients amb tumors biològicament més agressius que no es beneficiaran de la cirurgia i patiran una recaiguda precoç.³⁹⁻⁴¹ Recentment s'han publicat dues metaanàlisis, que engloben més de 10.000 pacients en el conjunt d'estudis analitzats, que han arribat a conclusions diametralment oposades. És per això que la comunitat internacional continua buscant marcadors predictius de resposta a neoadjuvència, entre els quals el comportament del CA 19-9 prequirúrgic apunta com el més rellevant.⁴²⁻⁴³

B.2 Tractament dels pacients inoperables

L'únic tractament curatiu en el càncer de pàncrees és la cirurgia, però hi ha un 10-15 % de pacients que, tot i presentar tumors resecables, són mèdicament inoperables.

Aquests pacients han estat tractats amb quimioradioteràpia, exclusivament amb quimioteràpia, exclusivament amb radioteràpia (RT) o bé amb tractament pal·liatiu. Les supervivències a 1 any són: 48 %, 36 %, 29,3 % i 19,5 %, respectivament.⁴⁴

L'assaig LAP07 va avaluar l'impacte de la radioteràpia en el tractament no quirúrgic del tumor localment avançat de pàncrees. Després d'un tractament quimioteràpic d'inducció basat en gemcitabina, els pacients van ser aleatoritzats en dos grups, un dels quals sense RT. Es va demostrar que, en pacients amb tumors localment avançats, la radioteràpia normofraccionada no impactava en la supervivència, però incrementava l'interval lliure de progressió local.⁴⁵

No obstant això, quan s'avalua l'eficàcia de la RT mitjançant metaanàlisis i estudis retrospectius de grans bases de dades, s'observa que quan es comparen les dues tècniques radioteràpiques (la IMRT [per les seves sigles en anglès] [SBRT, radioteràpia estereotàctica corporal] hipofraccionada i la radioteràpia convencional fraccionada [CFRT, per les sigles en anglès]) tenen un impacte diferent en la supervivència. S'ha demostrat que la IMRT hipofraccionada és més eficaç: la supervivència global (SG) a 2 anys de la SBRT = 26,9 % (IC95%; 20,6-33,6), en comparació amb la SG de la CFRT = 13,7 % (IC95%; 8,9 %-19,3 %); $p = 0,004$. La toxicitat de grau ≥ 3 és inferior al 10 %.⁴⁶⁻⁴⁷

Estudis prospectius de Fase II han avalat aquests resultats en pacients amb tumors resecables inoperables. L'estudi prospectiu del MSKC avalua l'evolució de 119 pacients tractats amb quimioteràpia d'inducció FOLFIRINOX, seguida de RT ablativa amb una dosi biològica efectiva (DBE) (amb $\alpha/\beta = 10$) = 97,8 Gy amb quimioteràpia concomitant. La mediana de la supervivència va ser de 26,8 mesos (IC95%; 21,7-35,7).⁴⁸

Aquests resultats són comparables amb els publicats en estudis retrospectius que demostren que, amb dosis ablatives de DBE (amb $\alpha/\beta = 10$) > 60 Gy, les medianes de supervivència oscil·len entre 20-23 mesos.⁴⁹⁻⁵⁰

La SIOG, motivada per aquests resultats, recomana la SBRT en el tractament dels pacients mèdicament inoperables amb neoplàsies de pàncrees resecables.⁵¹

Recomanacions

Donades les condicions concretes d'aquests pacients, no es disposa d'assaigs clínics d'evidència robusta sobre els quals es basa, per la qual cosa les recomanacions provenen del consens d'experts (nivell d'evidència VB).

En el tractament dels pacients amb tumors de pàncrees resecables, però mèdicament inoperables, la dosi de radioteràpia hipofraccionada recomanada és una DBE (amb $\alpha/\beta = 10$) > 60 Gy (nivell d'evidència IVA).

B.3 Paper de la quimioteràpia adjuvant

El tractament quimioteràpic adjuvant ha demostrat benefici en termes de supervivència en tots els pacients amb adenocarcinoma de pàncrees pT1-T4N0-1M0 tractats amb cirurgia immediata amb marges R0/R1 que mantinguin una puntuació ECOG de 0-1 i un bon estat nutricional. En pacients amb una puntuació ECOG 2 i estat nutricional subòptim es recomana individualitzar segons les comorbiditats preexistents i retardar l'inici de l'adjuvència fins a la recuperació completa postquirúrgica, durant les 12 setmanes següents a la cirurgia.

Es recomana reavaluar l'absència de disseminació tumoral abans de l'inici del tractament adjuvant, particularment en els pacients que han tingut un postoperatori prolongat a causa de complicacions diferents. Amb aquest objectiu, abans d'iniciar el tractament adjuvant s'aconsella realitzar:

1. Una TC toracabdominopelviana.
2. Una anàlisi de sang que inclogui hemograma, bioquímica bàsica amb paràmetres de funció renal, perfil hepàtic i albúmina.
3. Determinació del CA 19-9.

Si aquests estudis indiquen malaltia disseminada o persistent, el pacient obtindrà més benefici amb un enfocament pal·liatiu del seu tractament.

El primer tractament adjuvant que va demostrar benefici en termes de supervivència és la QT amb 5-fluorouracil (5-FU) (425 mg/m²) i àcid folínic (20 mg/m²) administrats en bolus diaris, en cicles de 5 dies cada 28 dies, fins a un total de 6 cicles segons l'esquema de la Clínica Mayo. Els resultats en termes de supervivència i en relació amb els pacients que no reben QT són els següents: mediana de SG: 20,1 enfront de 15,5 mesos ($p = 0,009$); taxa de SG a 2 anys: 40 % enfront del 30 % ($p = 0,009$); taxa de SG a 5 anys: 21 % enfront del 8 % ($p = 0,009$).⁵²

Posteriorment, s'han publicat estudis de tractament adjuvant amb gemcitabina en càncer de pàncrees (estudis CONKO 001 i ESPAC3) en què es demostra que el tractament amb gemcitabina (1.000 mg/m² els dies 1, 8 i 15 cada 28 dies) augmenta la supervivència lliure de malaltia (SLM), en comparació amb l'observació postcirurgia (13,4 enfront de 6,9 mesos), tant en pacients amb ganglis afectats com en pacients amb ganglis negatius, independentment de l'estat dels marges (positius/negatius), i millora discretament la SG (22,8 enfront de 20,2 mesos) i la SG a 5 anys (21 % enfront del 9 %). El tractament adjuvant amb gemcitabina es va comparar amb l'esquema de la Clínica Mayo i amb l'observació en pacients amb adenocarcinomes de pàncrees i periampulars a l'estudi ESPAC-3 (*European Study Group for Pancreatic Cancer 3*), els resultats dels quals reflecteixen que els dos braços amb tractament mostren supervivències globals similars (23,6 % i 23 %).⁵³ No obstant això, el tractament amb 5-FU provoca una toxicitat superior (mucositis, diarrea i hospitalitzacions). Aquest estudi va confirmar el paper de la QT adjuvant en el càncer de pàncrees i, alhora, el paper de factors pronòstics com ara el grau, l'estadi, l'afectació ganglionar i el marge de resecció.

La metaanàlisi que van dur a terme Liao *et al.*, publicada l'any 2013, en què es van incloure assaigs de tractament quimioteràpic adjuvant amb gemcitabina en monoteràpia, amb 5-fluorouracil i amb quimioradioteràpia (QTRT), va evidenciar un descens de la mortalitat amb la QT adjuvant, essent més dubtosa l'aportació de la QTRT en termes de supervivència a costa d'un augment no menyspreable de la toxicitat.⁵⁴

L'any 2016, l'estudi ESPAC-4 (*European Study Group for Pancreatic Cancer 4*) va demostrar un augment en la supervivència dels pacients amb càncer de pàncrees sotmesos a resecció quirúrgica amb la combinació de gemcitabina i capecitabina com a tractament adjuvant.⁵⁵ Es tracta d'un estudi de Fase III, aleatoritzat, multicèntric, en què van participar 730 pacients tractats amb cirurgia de resecció amb intenció curativa per a l'adenocarcinoma ductal de pàncrees (< 12 setmanes abans de l'aleatorització). Els pacients van ser aleatoritzats en 2 braços (1:1) segons el tractament adjuvant administrat: gemcitabina 1.000 mg/m² els dies 1, 8 i 15 de cicle, durant 6 cicles, enfront de la capecitabina 830 mg/m² /12 h durant 21 dies en cicles de 28 dies (21 d/28 d), en combinació amb gemcitabina 1.000 mg/m² els dies 1, 8 i 15 de cicle durant sis cicles. L'objectiu primari de l'estudi va ser la SG segons la intenció del

tractament. La tolerància al tractament va ser comparable en ambdós braços, sense diferències significatives en el nombre d'efectes adversos greus registrats, tot i que es va objectivar una incidència més gran de diarrea, neutropènia i síndrome mà-peu en el braç de combinació. La combinació de gemcitabina i capecitabina, en comparació amb el tractament amb gemcitabina en monoteràpia, va demostrar un benefici estadísticament significatiu en la SG, amb una mediana de supervivència de 28,8 mesos (IC95%: 23,5–31,5) enfront de 25,5 mesos (IC95%: 22,7–27,9 m), (HR = 0,82; IC95%: 0,68–0,98; $p = 0,032$), en tots els subgrups de pacients. El màxim benefici de la combinació es va objectivar en pacients amb tumors < 30 mm (HR = 0,67; IC95%: 0,50–0,92), sense invasió local (HR = 0,70; IC95%: 0,54–0,91) i amb cirurgia R0, és a dir amb marge de resecció a > 1 mm del tumor (HR = 0,68; IC95% 0,49–0,93). Entre les limitacions d'aquest estudi s'inclouen l'escassa evidència d'eficàcia de la combinació de la quimioteràpia (en el braç experimental) en estadis avançats, la no determinació de nivells CA 19-9 postcirurgia/previ a l'inici del tractament adjuvant, així com la validesa d'una TC a 3 mesos prèvia a l'aleatorització/sense requeriment de TC postcirurgia. Tot això fa que, probablement, s'incloguessin a l'estudi pacients metastàtics.

Posteriorment, es van presentar els resultats de l'estudi Unicancer GI PRODIGE 24, que demostren un benefici en la SLM amb la combinació de fàrmacs FOLFIRINOX (12 cicles quinzenals de l'esquema modificat sense el bolus de fluorouracil), en comparació amb la gemcitabina en monoteràpia com a tractament adjuvant. En aquest estudi de Fase III es van aleatoritzar (1:1) 493 pacients i es van estratificar segons el tipus de resecció (R0, R1), els nivells de CA 19-9 (menor de 90 enfront de 91-179) i l'afectació ganglionar. L'objectiu primari de l'estudi era la SLM. La mediana de seguiment va ser de 69,7 mesos i es va obtenir un resultat de 21,6 mesos en el braç del triplet, en comparació amb 12,8 mesos amb la gemcitabina (HR = 0,58; IC95%: 0,46–0,73; $p < 0,001$). La SG va ser de 54,4 mesos amb la combinació enfront de 35 mesos amb la gemcitabina (HR = 0,64; IC95%: 0,48–0,86; $p = 0,003$). La toxicitat, tant hematològica com no hematològica, va ser superior amb el triplet de forma significativa, i només un 66 % dels pacients va completar els 12 cicles previstos de FOLFIRINOX, enfront del 80 % amb la gemcitabina, majoritàriament a causa de la toxicitat presentada. La supervivència a 5 anys en el braç de FOLFIRINOX va ser del 43,2 % enfront del 31,4 % en el braç de la gemcitabina.⁵⁶⁻⁵⁷ Tenint en compte els bons resultats d'eficàcia obtinguts a 5 anys, l'esquema ha passat a considerar-se l'estàndard de tractament adjuvant en aquells pacients amb bon estat general (ECOG 0-1) després de la cirurgia, amb nivells CA 19-9 < 180 U/mL i amb una TC postcirurgia sense evidència radiològica de progressió. En aquest estudi, com en l'estudi ESPAC-3, s'ha identificat com a factor pronòstic per a la SG el fet de completar el tractament adjuvant amb quimioteràpia.^{53,57}

Finalment, en funció dels resultats de la combinació nab-paclitaxel + gemcitabina en l'escenari de la malaltia metastàtica, es va realitzar l'estudi APACT per tal d'avaluar l'eficàcia de la combinació en l'escenari adjuvant enfront de la gemcitabina en monoteràpia. En aquest estudi de Fase III es van aleatoritzar (1:1) 866 pacients i es van estratificar segons el tipus de resecció (R0, R1) i afectació ganglionar. L'objectiu primari de l'estudi va ser la SLM per l'avaluació central independent. L'estudi no va assolir el seu objectiu primari, amb una mediana de SLM de 19,4 mesos (nab-paclitaxel + gemcitabina) enfront de 18,8 mesos (gemcitabina); HR = 0,88; IC95%: 0,729–1,063; $p = 0,18$). En un seguiment de 5 anys, la SG va ser de 41,8 mesos amb la combinació enfront de 37,7 mesos amb gemcitabina (HR = 0,8; IC95%: 0,67–0,94; $p = 0,0091$).⁵⁸ Donat que no es va assolir l'objectiu primari de l'estudi, no es va implementar en la pràctica clínica.

D'altra banda, i considerant la taxa de recaigudes elevada malgrat l'adjuvència, s'està investigant la idoneïtat de la seqüència entre cirurgia i quimioteràpia en els pacients amb tumors resecables⁵⁷. Amb aquest propòsit, es va publicar l'assaig clínic de Fase II NORPACT-1, en el qual s'aleatoritzaven els pacients amb tumors resecables per tal de rebre 4 cicles de mFOLFIRINOX seguit de cirurgia i posterior quimioteràpia adjuvant durant 4 mesos, o cirurgia immediata seguida de quimioteràpia durant 6 mesos.⁵⁹ Es van incloure 77 pacients en el braç de quimioteràpia i 63 en el braç de cirurgia primària. L'objectiu primari era la SG al cap de 18 mesos. Es va observar una SG als 18 mesos superior en el braç de cirurgia primària (73 % enfront del 60 %, $p = 0,032$), de la mateixa manera que un augment de la mediana de la SG (38,5 enfront de 25,1 mesos; HR = 1,52; IC: 1,00–2,33; $p = 0,05$). Tot i ser un assaig clínic de Fase II ($n = 140$) i el fet que només un 60 % dels pacients van completar el tractament neoadjuvant, els resultats desaconsellen realitzar només 4 cicles de neoadjuvència.

B.4 Paper de la radioteràpia adjuvant

El tractament radioteràpic en el càncer de pàncrees amb intenció adjuvant és controvertit. Aquesta discordança es fa palesa en les recomanacions de les guies internacionals.

Les guies de pràctica clínica de l'ESMO no recomanen el tractament radioteràpic en cap escenari, mentre que les guies de la NCCN permeten el tractament radioteràpic adjuvant quan el marge està afectat (R1) o bé existeixi infiltració ganglionar.^{29,60}

Cirurgia R1

Els pacients que experimenten una supervivència més prolongada són els que han estat operats amb una cirurgia completa, sense marges afectats (R0). Tot i això, el percentatge de pacients en aquesta situació és molt variable. Segons els estudis publicats, pot oscil·lar del 17 % fins al 50 %.

Aquesta disparitat de resultats només reflecteix una definició inadequada de la valoració dels marges. Hi ha discrepàncies en la definició dels marges, així com en la nomenclatura.⁶¹

Segons *The Royal College of Pathologists* la definició de R1 està basada en el criteri de “la regla de marge lliure ≤ 1 mm”, tant si es considera tumor o un gangli infiltrat.⁶²

Es considera R0 CRM- quan el marge és a ≥ 1 mm; mentre que es considera R0 CRM+ quan el marge està a < 1 mm. Es considera R1 quan el marge està en contacte.⁶³

Kaltenmeier demostra que el marge radial té un impacte en la supervivència: R1 presenta pitjor supervivència que R0 CRM+ (HR = 1,50; IC95%: 1,12–2,00).⁶⁴ També R1 presenta pitjor supervivència que R0 CRM- (HR = 1,77; IC95%: 1,31–2,37). En una anàlisi de metarregressió es demostra que hi ha diferències entre R0 CRM- i R0 CRM+ ($p = 0,003$).

Múltiples estudis retrospectius relacionen l'estat dels marges i la infiltració ganglionar amb la supervivència.⁶⁵⁻⁶⁶

No només és important la distància del marge lliure, sinó també quin dels marges està afectat. Hi ha una evident heterogeneïtat en la descripció dels marges. En aquest sentit, Verdeke C i Delpero JR defineixen els marges que realment impacten en la supervivència: el posterior o uncinat i el medial o vascular.⁶⁷⁻⁶⁸

Tot i les inexactituds que envolten el concepte R1 en el càncer de pàncrees, quan el marge està afectat, basant-se en metaanàlisis i bases de dades institucionals, s'ha mantingut el tractament quimioradioterapèutic com una opció sobretot per a aquells pacients que no poden rebre tractament adjuvant amb mFOLFIRINOX.³²

L'any 2005, l'Stocken DD va publicar una metaanàlisi de 5 estudis aleatoritzats, en què demostra que els pacients amb marge R1 tractats amb quimioradioteràpia presentaven una supervivència superior a la dels pacients tractats amb QT.⁶⁹

L'any 2008, en Butturini G va publicar una reanàlisi de la metaanàlisi d' Stocken DD, en què descriu que en els pacients R1, el tractament quimioradioteràpic reduïa la taxa de mortalitat un 28 % (HR = 0,72; IC95%: 0,47-1,10).⁷⁰

També hi ha estudis observacionals prospectius com el cas del l'estudi publicat per en Herman JM, on s'analitza prospectivament l'evolució de dues cohorts: 345 pacients que no van rebre tractament adjuvant i 271 pacients que van ser tractats amb quimioradioteràpia.⁷¹ El tractament amb QTRT en aquests pacients R1 incrementava la supervivència un 34 % (TR = 0,74; IC95%: 0,62-0,89; $p = 0,002$), en comparació amb la supervivència del grup observació.

L'última metaanàlisi publicada és la d'en Takahashi C i estudia l'impacte de l'estat del marge en 28.440 pacients tractats amb cirurgia. Els pacients amb cirurgia R1 que havien rebut tractament QTRT adjuvant presentaven una supervivència superior a la dels pacients tractats amb quimioteràpia: 18,7 mesos (11,2 % als 5 anys) enfront dels 15,9 mesos (6,65 % als 5 anys); $p < 0,001$).⁷²

Infiltració ganglionar

Hi ha discrepància entre les guies pel que fa a aquesta recomanació. Mentre que les guies ASCO recomanen el tractament radioteràpic adjuvant en el cas que existeixi infiltració ganglionar, les guies NCCN no fan una recomanació específica, ni a favor ni en contra d'aquesta indicació.

Per aquest motiu, per donar resposta a la pregunta de si la radioteràpia adjuvant millora l'evolució dels pacients tractats amb cirurgia i que presenten ganglis regionals infiltrats, cal recórrer a grans bases de dades nacionals o a estudis institucionals.

L'any 2014, l'Eric E. Mellon va publicar l'estudi de la SEER amb 2.966 pacients tractats amb cirurgia i quimioteràpia, tots ells catalogats com a N+, dels quals a 1.842 se'ls va afegir RT i 1.124 no van ser tractats amb RT.⁷³ L'estudi de les supervivències va evidenciar que els pacients que van rebre RT postoperatòria presentaven una supervivència superior ($p < 0,001$).

Opfermann KJ va publicar un estudi dins de la plataforma SEER, en el qual analitza l'impacte de la RT en la supervivència dels pacients amb ganglis regionals infiltrats, però tenint en compte l'índex entre el nombre de ganglis infiltrats i el nombre de ganglis estudiats (LNR, per les seves sigles en anglès).⁷⁴ L'estudi demostra que el tractament radioteràpic adjuvant disminueix la taxa de mortalitat en tots els estrats (LNR 1-19 %, LNR 20-40 % i LNR > 40 %).

Grans estudis retrospectius multiinstitucionals també avalen el benefici en la supervivència del tractament radioteràpic adjuvant en els pacients amb ganglis afectats.⁷⁵⁻⁷⁶

L'any 2016, en Merrell KW et al. van publicar un estudi institucional prospectiu amb l'objectiu d'analitzar l'evolució de 458 pacients.⁷⁷ L'estudi va evidenciar que en els pacients amb índex LNR $\geq 0,2$ tractats amb quimioradioteràpia, el risc de recaiguda locoregional disminuïa (HR = 0,23; IC95%: 0,12-0,42; $p = 0,02$) i augmentava la SG (HR = 0,72; IC95%: 0,55-0,96; $p = 0,02$).

Taula 1. Pacient amb càncer de pàncrees amb malaltia resecable

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi		Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
36	Jang JY et al. Ann Surg. 2018.	Assaig Fase II/III prospectiu, aleatoritzat, obert, multicèntric en BRPC.	58	Exptal.: QTRT neoadjuvant (n = 27): gemcitabina 400 mg/m² 1 h abans de RT x 6 setmanes + Cirurgia Ctrl.: Cirurgia inicial (n = 23) + QTRT	Objectius primaris					
					Taxa SG a 2 anys i mSG	40,7 %, 21 m	26,1 %, 12 m	0,028	1,97 (1,07–3,62)	
					Objectiu secundari					
					Taxa resecció R0	51,8 % (14)	26,1 % (6)	0,004		
37	Versteijne et al. PREOPANC Trial. J Clin Oncol. 2020.	Assaig Fase III, aleatoritzat, multicèntric, en pacients amb tumors resecables i BRPC.	246	Exptal.: QTRT neoadjuvant (n = 119) amb gemcitabina + Cirurgia + 4 cicles gemcitabina adjuvant. Ctrl.: Cirurgia inicial (n = 127) + 6 cicles gemcitabina adjuvant.	Objectiu primari					
					mSG	16,0 m	14,3 m	0,096	0,78 (0,58–1,05)	
					Objectius secundaris					
					mSLP	8,1 m	7,7 m	0,0320	0,73 (0,55–0,96)	
					Taxa resecció R0	72 %	40 %	0,001		
					ILRL	NA	13,4 m	0,0034	0,56 (0,38–0,83)	
39	Seufferlein et al. NEONAX. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2023.	Assaig Fase II, prospectiu, aleatoritzat, multicèntric, neoadjuvant, BRPC.	118	Exptal. (n = 59): QT neoadj. amb 2 cicles (nab-paclitaxel 125 mg/m², gemcitabina 1.000 mg/m² dies 1, 8 i 15 cada 28 dies + Cirurgia + 4 cicles adjuvants. Ctrl. (n = 59): Cirurgia + 6 cicles nab-paclitaxel 125 mg/m², gemcitabina 1.000 mg/m² dies 1, 8 i 15 cada 28 dies.	Objectiu primari					
					Taxa SLM a 18 m	33,3 % (18,5–48,1)	41,4 % (20,7 – 62,0)			
					Objectius secundaris					
					Taxa resecció R0	87,8 % (36)	67,4 % (31)			
					mSG	25,5 m (19,7–29,7)	16,7 m (11,6–22,2)			
					mSLM	11,5 m (8,8–14,5)	5,9 m (3,6–11,5)			

Taula 1. Pacient amb càncer de pàncrees amb malaltia resecable

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
40	Ghaneh P et al. ESPAC5 Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023.	Assaig Fase II, obert, aleatoritzat, controlat, multicèntric en BRPC.	478	4 grups 2:1:1:1 - Cirurgia inicial (n = 33) - Neoadjuvant gemcitabina + capecitabina (n = 20) - Neoadjuvant FOLFIRINOX (n = 20) - Neoadjuvant capecitabina + RT (n = 17)	Objectius primaris					
					Taxa global reclutament	2,16 pacient/mes (25,92/any)				
					Taxa de resecció	55 % (30)	68 % (21)	0,33		
					Objectius secundaris					
					Taxa R0	23 % (7)	14 % (3)	0,49		
					SG a l'any	-78 % (60–100) -84 % (70–100) -60 % (37–97)	39 % (24–61)	0,0028		
					SLM a l'any	59 % (46–74)	33 % (19–58)	0,016	0,53 (0,28–0,98)	
42	Uson Junior PLS et al. ESMO Open. 2023.	Revisió sistemàtica i metaanàlisi assaigs aleatoritzats per avaluar la funció de la neoadjuvència.	805	6 assaigs aleatoritzats (PACT-15, PREP-02/JSAP-05, PREOPANC i NEONAX)	Objectius primaris					
					SG			0,150	0,76 (0,52–1,11)	
					SLM			0,115	0,71 (0,46–1,09)	
					Taxa R0	> 20 %		0,012	1,2 (1,04–1,37)	
43	Roesel R et al. Càncers. 2023	Revisió sistemàtica i metaanàlisi assaigs aleatoritzats per avaluar la funció de la neoadjuvència.	16.371	15 assaigs (7 retrospectius, 6 controlats aleatoritzats, 2 disseny no reportat)	Objectius primaris					Objectiu secundari (Taxa R0) OR = 1,70 (1,23–2,36)
					SG	15 estudis		< 0,001	0,80 (0,72–0,90)	
					SLM	7 estudis (n = 653)		< 0,001	0,66 (0,56–0,79)	
					Objectius secundaris					
					Taxa R0	13 estudis (n = 16.461)		< 0,001		
	Taxa N+	8 estudis (n = 15.799)			0,45 (0,32–0,63)					

Taula 1. Pacient amb càncer de pàncrees amb malaltia resecable

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi		Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
45	Hammel P et al. LAP07 aleatoritzat Clinical Trial. JAMA. 2016	Assaig obert, Fase III, aleatoritzat, multicèntric.	449	1a aleatorització: Gemcitabina 1.000 mg/m ² setmanal (n = 223) Gemcitabina 1.000 mg/m ² + erlotinib 100 mg/d (n = 219) 2a aleatorització (pacients sense progressió als 4 m): Mateixa QT x 2 mesos (n = 136) QTRT (capecitabina) (n = 133)	Objectiu primari					
					SG	11,9 m (10,4–13,5)	13,6 m (12,3–15,3)	0,09	1,19 (0,97–1,45)	
					Objectiu secundari					
					SLP	6,5 m (6,0–7,2)	7,8 m (6,8–8,4)	0,26	1,12 (0,92–1,36)	
					Anèmia grau 3–4 Neutropènia febril Diarrea Erupció acneiforme			0,05 0,03 0,006 0,007		
52	Neoptolem JPet al. N Engl J Med 2004 ESPAC-1	Factorial 2 x 2 multicèntric	289	Observació (n = 69) - QTRT (n = 73) - QT (n = 75) QTRT + QT (n = 72)	Objectius primaris					Esquemes de QTobsolets. Dosi i disseny de tractament de RT no estàndard.
					Taxa SG a 2 anys (%) QTRT (Exptal.) vs. no QTRT (Ctrl.)	29 %	41 %			
					Objectius secundaris					
					Taxa SG a 5 anys (%) QTRT vs. no QTRT	10 %	20 %			
					SG QTRT vs. no QTRT (m)	15,9 (13,7–9,9)	17,9 (14,8–23,6)	0,05	1,28 (0,99–1,66)	
					SG QT vs. no QT (m)	20,1 (16,5–22,7)	15,5 (13–17,7)	0,009	0,71 (0,55–0,92)	
					Taxa SG QT vs. no QT a 2 i 5 anys (%)	40 % i 21 %	30 % i 8 %			
					mSG (m)	16,9 m (n = 69) 13,9 m (n = 73) 21,6 m (n = 75) 19,9 m (n = 72)				

Taula 1. Pacient amb càncer de pàncrees amb malaltia resecable

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi		Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR IC95%)	
53	Neoptolem JP et al. JAMA. 2010 ESPAC-3	Fase III, aleatoritzat, multicèntric.	1.088	Exptal.: Àc. folínic 20 mg/m², IV + 5-Fu 425 mg/m² IV d 1-5 cada 28 dies (n = 551). Ctrl.: gemcitabina (1.000 mg/m² IV d 1, 8, 15 cada 28 dies durant 6 m) (n = 537).	Objectiu primari					Incloent-hi ampul·lomes, no només adenocarcinoma ductal de pàncrees.
					SG (m)	23 (21,1–25,0)	23,6 (21,4–26,4)	0,39	0,94	
					Objectius secundaris					
					SLP (m)	14,1 (12,5–15,3)	14,3 (13,5–15,6)	0,53	0,96	
					Toxicitat	Estomatitis grau3-4, diarrea		0,001		
	Toxicitat hematològica grau 3-4	0,003								
54	Liao WC et al. Lancet Oncol. 2013	Revisió sistemàtica i metaanàlisi d'adjuvància en tumors resecables.	3.033	9 assaigs controlats, aleatoritzats, que comparen 5 estratègies de tractament entre si: 5-Fu (n = 876), gemcitabina (n = 774), QTRT (n = 169), QTRT + 5-Fu (n = 323), gemcitabina (n = 221) o observació (n = 670).	Objectiu primari					
					SG	5-Fu	Observació		0,62 (0,42–0,88)	
						Gemcitabina			0,68 (0,44–1,07)	
						QTRT			0,91 (0,55–1,46)	
						QTRT 5-Fu			0,54 (0,15–1,80)	
						QTRT gemcitabina			0,44 (0,10–1,81)	

Taula 1. Pacient amb càncer de pàncrees amb malaltia resecable

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
55	Neoptolem JPESPAC-4 Lancet. 2017	Fase III, aleatoritzat, multicèntric.	730	Exptal.: gemcitabina (1.000 mg/m² d 1, 8, 15 / 4 setm. + capecitabina 1.660 mg/m²/dia x 21 dies (+ 7 dies descans) x 6cicles (n = 364). Ctrl.: gemcitabina (1.000 mg/m² d 1, 8, 15 / 4 setm. x 6 cicles (n = 366).	Objectiu primari					Anàlisi per subgrups no preespecificat en la població.
					SG (m)	28,0 (23,5–31,5)	25,5 (22,7–27,9)	0,032	0,82 (0,68–0,98)	
					Objectius secundaris					
					Taxa SG a 1 any (%)	84,1 (79,9–87,5)	80,5 (76,0–84,3)			
					Taxa SG a 2 anys (%)	53,8 (48,4–58,8)	52,1 (46,7–57,2)			
					SLP (m)	13,9 (12,1-16,6)	13,1 (11,6-15,3)	0,082	0,86 (0,73–1,02)	
56	Conroy et al. N Engl J Med. 2018 PRODIGEIX 24/CCTG PA6	Fase III, aleatoritzat, multicèntric.	493	Folfirinox mod: oxaliplatí 85 mg/m² + irinotecan 150-1.800 mg/m² + àc. folínic 400 mg/m² + fluorouracil 2.400 mg/m²/ 2 setmanes x 12 cicles (n = 247). Gemcitabina 1.000 mg/m² d 1, 8, 15 / 4 setm. x 6 cicles (n = 246) (durant 24 setm.).	Objectius primaris					Seguiment de 33,6 m. La dosi d'irinotecan de 180 mg/m² es va reduir a 150 mg/m² després de la inclusió de 162 pacients, d'acord amb una anàlisi de seguretat especificada en el protocol.
					mSLM (m)	21,6 (17,7–27,6)	12,8 (11,7–15,2)	< 0,001	0,58 (0,46–0,73)	
					Taxa SLM a 3 anys	39,7 % (32,8–46,6)	21,4 % (15,8–27,5)			
					Objectius secundaris					
					mSG (m)	54,4 (41,8–NA)	35,0 (28,7–43,9)	0,003	0,64 (0,48–0,86)	
					Taxa SG a 3 anys	63,4 % (55,7–70,1)	48,6 % (40,9–55,8)			
57	Conroy et al. JAMA Oncol. 2022 PRODIGEIX 24/CCTG PA6	Fase III, aleatoritzat, multicèntric.	493	Folfirinox mod: oxaliplatí 85 mg/m² + irinotecan 180 mg/m² + àc. folínic 400 mg/m² + fluorouracil 2.400 mg/m²/ 2 setm. x 12 cicles (n = 247). Gemcitabina 1.000 mg/m² d 1, 8, 15 / 4 setm. x 6 cicles (n = 246) (durant 24 setm.).	Objectius primaris					Seguiment de 69,7 m. La dosi d'irinotecan de 180 mg/m² es va reduir a 150 mg/m² després de la inclusió de 162 pacients, d'acord amb una anàlisi de seguretat especificada en el protocol.
					mSLM (m)	21,4 (9,9–70,0)	12,8 (7,9–29,8)	< 0,001	0,66 (0,54–0,82)	
					Taxa SLM a 5 anys	26,1 % (20,5–32,1)	19,0 % (14,3–24,3)			
					Objectius secundaris					
					mSG (m)	53,5 (22,4–NA)	35,5 (20,3–80,8)	0,001	0,68 (0,5–0,85)	
					Taxa SG a 5 anys	43,2 % (36,5–49,7)	31,4 % (25,5–37,5)			

Taula 1. Pacient amb càncer de pàncrees amb malaltia resecable

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi		Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
58	Temper MA et al. J Clin Oncol. 2023 APACT	Fase III, aleatoritzat, multicèntric.	866	Nab-paclitaxel 125 mg/m ² + gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8, 15 / 28 d x 6 cicles (n = 432). Gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8, 15 / 28 d x 6 cicles (n = 434).	Objectiu primari					L'objectiu primari va ser la mediana de la SLM, avaluada de manera independent per radiòlegs que desconeixien el tractament administrat.
					mSLM (m) a 38,5 m	19,4 (16,62 –21,91)	18,8 (13,83–20,30)	0,18	0,88 (0,729–1,063)	
					Objectius secundaris					
					mSG (m) a 38,5 m	40,5 (20,7–NA)	36,2 (17,7–53,3)	0,045	0,82 (0,680–0,996)	
				mSG (m) a 5 anys	41,8	37,7	0,0091	0,80 (0,678–0,947)		
59	Labori KJ et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024 NORPACT-1	Fase II, aleatoritzat, multicèntric.	140	Grup de neoadjuvència: FOLFIRINOX (4 cicles) + Cirurgia + adjuvència (esquema gemcitabina + capecitabina x 4 cicles o després de l'esmena FOLFIRINOX x 8 cicles) Grupo de cirurgia d'entrada: Cirurgia + adjuvència (gemcitabina + capecitabina x 6 cicles o després de l'esmena FOLFIRINOX x 12 cicles)	Objectiu primari					Posteriorment, es va realitzar una esmena al protocol per permetre l'ús de Folfirinox modificat en adjuvència (oxaliplatí 85 mg/m ² + irinotecan 150 mg/m ² + àcid folínic 400 mg/m ² i fluorouracil 2.400 mg/m ² IC de 46 h / 14 d x 8 cicles en grup de Folfirinox neoadjuvant i 12 cicles en el grup de cirurgia inicial.
					Taxa SG a 18 m	60 % (49–71)	73 % (62–84)	0,032		
					Objectiu secundari					
					mSG (m)	25,1 (17,2–34,9)	38,5 (27,6–NA)	0,050	1,52 (1,00–2,33)	

Taula 1. Pacient amb càncer de pàncrees amb malaltia resecable

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
78	Sohal DPS et al. JAMA Oncol. 2021 SWOG S1505	Fase II, aleatoritzat, multicèntric.	102	QT perioperatòria (12 setm. reoperatòria, 12 setm. postoperatòria): Folfirinox mod: oxaliplatí 85 mg/m² + irinotecan 180 mg/m² + fluorouracil 2.400 mg/m² IC de 46 h /14 dx 6 cicles neoadjuvència i 6 cicles adjuvència (n = 55). Nab-paclitaxel 125 mg/m² + gemcitabina 1.000 mg/m² d 1, 8, 15 / 28 d x 9 dosi neoadjuv. 9 dosis adjuv. (n = 47).	Objectiu primari					Per a cada grup, la SG a 2 anys es va comparar primer amb la hipòtesi nul·la del 40 %, suposant una hipòtesi alternativa del 58 %. Cap dels grups va superar de manera estadísticament significativa el llindar preespecificat del 40 %.
					Taxa SG a 2 anys	47 % (31-61); p = 0,15	48 % (31-63); p = 0,14			
					Objectius secundaris					
					mSG (m)	23,2 (17,6–45,9)	23,6 (17,8–31,7)			
					TRG	9 %	10 %	0,15		
					Taxa de resecció R0	85 %	85 %	> 0,99		
mSLM després de resecció (m)	10,9	14,2	0,86							
79	Koerkamp BG et al. Ann Oncol. 2023 PREOPANC-2	Fase III, aleatoritzat, multicèntric.	375	QT neoadjuvència Folfirinox / 14 d x 8 cicles + Cirurgia (n = 188). QT neoadjuvència gemcitabina x 3 cicles + RT hipofraccionada (36 Gy en 15 fraccions) durant el C2 + Cirurgia + QT adjuvència gemcitabina x 4 cicles (n = 187).	Objectiu primari					
					mSG (m)	21,9	21,3	0,28	0,87 (0,68–1,12)	
					Objectiu secundari					
					Taxa de resecció	77 %	75 %	0,69		

Taula 1. Pacient amb càncer de pàncrees amb malaltia resecable

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
68	Delpero JR HPB (Oxford) 2014	Prospectiu, multicèntric.	150	Resecció marges: R0 R1 (0 mm)	Objectius primaris					Dissenyat per confirmar l'impacte en la supervivència del resultat dels marges.
					mSG (m)	32,9	17,7	0,106	0,64 (0,37–1,11)	
					Taxa SG a 2 anys (%)	59,3 %	44,6 %			
					mSLP (m)	19,5	10,5	0,023	0,59 (0,37–0,94)	
69	Stocken Metaanàlisi British Journal of Cancer.	Metaanàlisi de 5 assaigs aleatoritzats.	875	QT adjuvant vs. no QT adjuvant. QTRT adjuvant vs. no QTRT	Objectius primaris					
					mSG (m)	19 (16,4–21,1)	13,5 (12,2–15,8)	0,001	0,75 (0,64–0,90)	
					Taxa SG a 2 i 5 anys (%)	38 % i 19 %	28 % i 12 %			
					Objectius secundaris					
					mSG (m)	15,8 (13,9–18,1)	15,2 (13,1–18,2)	0,43	1,09 (0,89–1,32)	
					Taxa SG a 2 i 5 anys (%)	30 % i 12 %	34 % i 17 %			

adjuv. = adjuvant; BRPC = càncers de pàncrees *borderline* resecable; Ctrl. = control; d = dia; Exptal. = experimental; IC = infusió contínua; ILRL = interval lliure de recaiguda locoregional; IV = administració intravenosa; m = mes; mSG = mediana de la supervivència global; mSLM = mediana de la supervivència lliure de malaltia; mSLP = mediana de la supervivència lliure de progressió; NA = no assolit; neoadjuv.: neoadjuvant; QT = quimioteràpia; QTRT = quimioradioteràpia; RT = radioteràpia; SG = supervivència global; SLM = supervivència lliure de malaltia; SLP = supervivència lliure de progressió.

Recomanacions

Qualsevol pacient amb adenocarcinoma de pàncrees resecat es beneficia del tractament amb quimioteràpia adjuvant (*nivell evidència IA*).

Es disposa de diverses opcions terapèutiques depenent de l'estat general i de la situació postcirurgia:

Es recomana, sempre que sigui possible, incloure els pacients en assaigs clínics.

- En pacients amb ECOG 0-1 postcirurgia, amb TC toracoabdominal sense evidència de malaltia residual, independentment de la resecció (R0/R1) i de l'afectació ganglionar, es recomanen 12 cicles de mFOLFIRINOX (*nivell d'evidència IA*).
- En pacients amb ECOG 0-1 postcirurgia, amb TC toracoabdominal sense evidència de malaltia residual, amb resecció R0 no candidats a rebre FOLFIRINOX, es recomanen 6 cicles de gemcitabina + capecitabina (*nivell d'evidència IA*).
- En pacients no candidats a FOLFIRINOX, amb ECOG 0-1 postcirurgia i TC toracoabdominal sense evidència malaltia residual, amb resecció R1, es recomanen 8 cicles de gemcitabina + capecitabina, així com valorar afegir la pauta radioteràpica adjuvant amb capecitabina (*nivell d'evidència IVA*).
- En pacients amb ECOG 2 postcirurgia amb TC toracoabdominal sense evidència de malaltia residual, no candidats a rebre gemcitabina + capecitabina, es podria considerar l'opció de 6 mesos de gemcitabina en monoteràpia (*nivell d'evidència IA*).
- En pacients amb ECOG 2 postcirurgia amb TC toracoabdominal sense evidència de malaltia residual, amb resecció R1, no candidats a rebre *gemcitabina* + capecitabina, es recomanen 6 mesos de gemcitabina en monoteràpia, així com valorar incorporar radioteràpia adjuvant amb capecitabina (*nivell d'evidència IVA*).

C. Càncer de pàncrees *borderline* resecable

El terme 'resecció *borderline*' defineix un grup de pacients amb tumors tècnicament resecables, però amb alt risc de resecció microscòpica no radical (és a dir, R1) i/o recurrència primerenca després de la cirurgia. Histològicament, les reseccions R0 s'associen a millors resultats, mentre que els marges positius de resecció R1 s'associen a una supervivència menor. Els pacients amb tumors residuals (resecció R2) presenten un pronòstic similar al dels pacients sense resecció.^{32,80-81} En el moment d'avaluar la resecció, es consideren les condicions anatòmiques locals i d'altres factors, com ara el nivell del marcador CA 19-9, la predicció de metàstasis ganglionars regionals basades en la TC, l'estat funcional, la condició general, així com les comorbiditats del pacient.

C.1 Classificació radiològica i clínica dels BRPC

La classificació radiològica i clínica dels càncers de pàncrees *borderline* resecable (BRPC, per les sigles en anglès) està especificada a l'Apartat A.2 Criteris de resecció radiològica d'aquesta Guia.

C.2 Generalitats del tractament neoadjuvant en el BRPC

Actualment, es disposa de suficient evidència científica per donar suport a l'administració d'un tractament neoadjuvant en pacients catalogats com a BRPC en un comitè multidisciplinari. El tractament neoadjuvant facilitarà el control de la malaltia micrometastàtica, augmentarà el percentatge de cirurgia R0, millorarà la SG i identificarà aquells pacients amb malaltia de ràpida progressió que no es beneficiarien d'una cirurgia pancreàtica amb elevada morbidimortalitat. D'altra banda, una de les limitacions principals del tractament neoadjuvant és la valoració radiològica de la resposta. Tal com es reflecteix en l'actualització de les Guies ESMO publicades recentment, els experts indiquen que una persistència de densitat perivascular no és sempre sinònim de persistència de malaltia, per la qual cosa la mida tumoral i l'afectació vascular poden ser sobreestimats.⁸²

No obstant això, encara no es disposa d'un règim de neoadjuvència clarament establert en el BRPC. Els estudis recentment publicats avalen el tractament de QT neoadjuvant, incloent-hi la possibilitat de tractament seqüencial amb radioteràpia, malgrat tenir un paper més controvertit.

Actualment, l'esquema òptim de QT neoadjuvant és incert i els diferents esquemes quimioteràpics que cal utilitzar en aquest àmbit venen donats per la malaltia metastàtica. A la llum dels resultats obtinguts en relació amb la taxa de resposta (TR) de l'estudi PRODIGE-4 en la malaltia avançada, l'esquema triplet amb FOLFIRINOX es posiciona com l'opció de tractament d'elecció en l'àmbit de la neoadjuvència en pacients amb un estat funcional adequat.⁸³

Els primers estudis clínics disponibles que defensen un tractament de QT neoadjuvant en el BRPC són retrospectius, unicèntrics i amb un temps de seguiment limitat. La inclusió de pacients amb malaltia localment avançada era freqüent. L'heterogeneïtat en els criteris radiològics per tal de definir la malaltia *borderline*, la incompleta informació sobre la supervivència, així com les toxicitats que se'n derivaven van limitar els resultats dels estudis.⁸⁴⁻⁸⁶

El rol de la RT en aquest context està pobrament definit a causa de la varietat de les DBE, l'heterogeneïtat dels sistemes de classificació del BRPC i la utilització de diferents esquemes de quimioteràpia concomitant o seqüencial en la literatura publicada. L'evidència de la RT apareix en el context de tractament concomitant amb QT, i són nombrosos els estudis retrospectius i prospectius que han descrit la seguretat i eficàcia de la QTRT neoadjuvant.

A continuació, s'exposa l'evidència científica que suporta l'ús de la QT i la QTRT neoadjuvant en el BRCP.

Evans *et al.* van publicar per primera vegada l'experiència del MD Anderson utilitzant 50,4 Gy en 28 fraccions amb 5-FU concomitant, on disset (17) dels 28 pacients tractats van poder procedir a cirurgia.⁸⁷ Publicacions posteriors d'aquest grup han utilitzat diferents esquemes de QTRT, tot mostrant elevades taxes de resecció R0, una toxicitat acceptable, així com taxes de complicacions postoperatories igualment acceptables.

Mehta *et al.* de Stanford també van publicar la seva experiència amb QTRT preoperatoria a dosis de 50,4–56 Gy a 1,8–2 Gy/s amb 5-FU concomitant. Nou (9) de 15 pacients amb malaltia *borderline* van poder sotmetre's a resecció quirúrgica i dos (2) de 9 pacients van presentar una resposta patològica completa. La supervivència mediana en el grup que es va sotmetre a cirurgia va ser de 30 mesos i de 8 mesos en el grup que no es va poder tractar amb cirurgia.⁸⁸

El primer estudi aleatoritzat en avaluar formalment la QTRT preoperatoria en el BRPC va ser un estudi coreà de Fase II-III liderat per en Jang *et al.*⁸⁹ En aquest estudi, 58 pacients van ser aleatoritzats per rebre QTRT basada en gemcitabina amb 54 Gy de RT a fraccionament estàndard, abans o després de la cirurgia. La taxa de resecció R0 es va duplicar pràcticament en el grup de QTRT neoadjuvant (51,8 % enfront del 26,1 %; $p = 0,004$). La supervivència a dos anys i la mediana de la SG també van ser millors en el grup de QTRT neoadjuvant (40,7 % enfront del 26,1 % i 21 mesos enfront de 12 mesos, respectivament; $p = 0,028$). L'estudi es va aturar precoçment amb 58 pacients reclutats dels 110 previstos a causa de la superioritat del tractament neoadjuvant.

L'any 2016 es van publicar les dades de l'estudi A021101 dirigit pel grup americà Alliance for Clinical Trials in Oncology.⁹⁰ Es tracta del primer estudi específic per a pacients amb BRPC, prospectiu, multicèntric, dissenyat amb un rigorós control de qualitat radiogràfic, i seguint uns protocols ben establerts de cirurgia i anàlisi histopatològica. Es tracta d'un estudi de Fase II en què van participar 14 institucions. Entre els objectius de l'estudi es trobaven la taxa de reclutament, la toxicitat del tractament preoperatori i les taxes de resecció quirúrgica. Es van reclutar 22 pacients amb BRPC que van rebre tractament neoadjuvant segons l'esquema FOLFIRINOX modificat per un total de 4 cicles. Posteriorment, els pacients van ser avaluats amb TC o RM, i aquells en què es va descartar progressió van continuar el tractament amb radioteràpia externa (50,4 Gy, 28 fraccions a 1,8 Gy/fracció) durant 5,5 setmanes, concomitant amb capecitabina (825 mg/m² per via oral dues vegades al dia). La cirurgia es va practicar entre les 4–10 setmanes posteriors al tractament amb QTRT i va requerir una nova valoració radiològica prèvia. Si el pacient mantenia PS 0-1 després de la cirurgia, es procedia a 2 cicles de QT adjuvant amb gemcitabina en monoteràpia a dosis de 1.000 mg/m² els dies 1, 8 i 15 cada 28 dies. La ràtio d'inclusió de pacients va ser superior a l'esperada (2,6 pacients per mes). En 15 dels 22 pacients inclosos a l'assaig (68 %; IC95%: 49–88 %) es va poder prosseguir amb la cirurgia pancreàtica, amb un temps mitjà després de QTRT de 6,3 setmanes (rang: 4,1–11,1 setmanes). Dels 15 pacients, 14 van aconseguir una cirurgia R0 (93 %, 64 % dels 22 pacients que van iniciar l'estudi). Dotze pacients (80 %) van precisar resecció vascular. Cinc (5) dels 15 pacients sotmesos a resecció (33 %) van presentar menys del 5 % de cèl·lules tumorals viables a la mostra tumoral (dada que va donar lloc a més supervivència), i en 2 (13 %) d'ells es va aconseguir resposta patològica completa al tractament preoperatori. El 53 % dels pacients ($n = 8$) va experimentar toxicitat de grau 3 o efectes adversos greus durant els 30 dies posteriors a la cirurgia, i un va morir durant els 90 dies postcirurgia. Deu pacients del total de pacients inclosos a l'assaig (67 %) van iniciar QT adjuvant i 9 van aconseguir completar-la. El 50 % va experimentar com a mínim un esdeveniment de grau 3 durant el tractament postoperatori. La mediana de SG de tots els pacients des del registre va ser de 21,7 mesos (IC95%: 15,7–NA). Malgrat les limitacions que implica ser un estudi amb un nombre reduït de pacients i d'un únic braç, és el primer estudi ben dissenyat per a aquest grup de

pacients amb BRPC, prospectiu, multicèntric, i que segueix uns criteris radiològics, patològics i quirúrgics estrictes. A més, assoleix una supervivència semblant als estudis disponibles en aquest període amb quimioteràpia adjuvant en pacients amb tumors resecables.

L'any 2018 es van publicar les dades d'un estudi de Fase II, unicèntric, d'un sol braç, amb tractament neoadjuvant amb esquema FOLFIRINOX i posterior tractament amb QTRT seqüencial individualitzada segons la resposta.⁹¹ L'objectiu primari era la taxa de resecció R0 i els objectius secundaris van ser la supervivència lliure de progressió (SLP) i la supervivència global. Van ser elegibles 48 pacients i la mediana de seguiment va ser de 18 mesos. L'estudi tenia una avaluació radiològica exhaustiva en Comitè Multidisciplinari. El disseny de l'estudi consistia a l'administració de 8 cicles de FOLFIRINOX (esmena aprovada després de la incorporació dels 6 primers pacients) i, després de la revaloració radiològica, els pacients rebien un cicle curt de QTRT amb protons (25 Gy x 5 fraccions o 30 Gy x 10 fraccions) i capecitabina, o bé QTRT (50,4 Gy x 28 fraccions) amb fluoropirimidines. Es van planificar 8 cicles de quimioteràpia per a 43 pacients, 34 (79 %) dels quals van aconseguir completar-los. Un total de 27 pacients (56 %) van rebre un cicle curt de QTRT i 17 (35 %) van rebre QTRT estàndard. Es va assolir una resecció R0 en un total de 31 pacients dels 48 elegibles (65%; IC95%: 49 %-78 %). Dels 32 pacients als quals es va fer una cirurgia, la taxa de resecció R0 va ser del 97 % (n = 31). La mediana de la SLP de tots els pacients elegibles va ser de 14,7 mesos (IC95%: 10,5-NA), amb una SLP a 2 anys del 43 %. La mediana de la SG va ser de 37,7 mesos (IC95%: 19,4-NA), amb una SG a 2 anys del 56 %. En els pacients tractats amb una resecció quirúrgica, la mediana de SLP va assolir els 48,6 mesos (IC95%: 14,4-NA), sense aconseguir la mediana de SG i amb una SG a 2 anys del 72 %. Tot i que l'estudi presenta limitacions evidents, com ara la individualització de la radioteràpia (determinada a criteri de l'investigador i no per aleatorització), la manca de centralització de les peces d'anatomia patològica i un seguiment curt (18 mesos), les dades de l'estudi avalen l'eficàcia pel que fa a reseccions R0 i supervivència d'un tractament de neoadjuvència total en pacients amb BRPC.

L'any 2019 es va publicar l'estudi de Janssen, una metaanàlisi on es van analitzar 24 estudis (8 prospectius i 16 retrospectius) que incloïen 313 pacients amb BRPC tractats amb FOLFIRINOX.⁹² L'objectiu primari va ser analitzar la SG. La mediana dels cicles administrats va ser entre 4-9. La taxa de resecció va ser del 67,8 % (IC95%: 60,1 %-74,6 %) i la taxa de resecció R0 del 83,9 % (IC95%: 76,8 %-89,1 %). Quan es van analitzar les dades individuals de 20 estudis (que representaven 283 pacients amb BRPC), la mediana de la SG va ser de 22 mesos (IC95%: 18,8-25,6) i la mediana de SLP de 18 mesos (IC95%: 14,5-21,5).

A més, una metaanàlisi recent de set assaigs aleatoritzats confirma els beneficis de la teràpia neoadjuvant (QT o QTRT) en pacients amb BRCP, tot demostrant millor SG que la cirurgia directa (19 enfront de 29 mesos; HR = 0,66; IC95%: 0,52-0,85; p = 0,001).⁹³ Una anàlisi addicional ha suggerit que aquest benefici és significatiu només per al subgrup de pacients amb malaltia *borderline* (aquells pacients amb contacte venós > 180°, qualsevol contacte arterial) (HR = 0,61; IC95%: 0,44-0,85; p = 0,004), però no per a aquells pacients amb malaltia resecable (HR = 0,77; IC95%: 0,53-1,12; p = 0,18). Tots els assaigs inclosos en aquesta metaanàlisi van incloure esquemes de QT neoadjuvant basada en gemcitabina (amb nab-paclitaxel o sense) i únicament en un dels assaigs es van incloure 20 pacients en el braç de FOLFIRINOX neoadjuvant. A tots els assaigs es va realitzar QT adjuvant, dels quals sis amb quimioteràpia basada en gemcitabina i un en S-1 oral. Cap va incloure l'esquema FOLFIRINOX adjuvant, ja que els assaigs es van dissenyar amb anterioritat a la publicació de l'assaig PRODIGE 24/CCTG PA.6, que va demostrar la superioritat de l'esquema FOLFIRINOX enfront de la gemcitabina en l'escenari de l'adjuvència.⁹⁴

En l'àmbit de la QT neoadjuvant en el BRPC també s'han mostrat eficaços els esquemes basats en gemcitabina. Es disposa d'un estudi retrospectiu amb 110 pacients amb BRPC que va registrar taxes de resecció i cirurgia R0 del 51 % i el 96 %, respectivament, amb una mediana de la SG de 19,2 mesos. Els pacients havien rebut diferents règims basats en gemcitabina, essent el més utilitzat el triplet gemcitabina + docetaxel + capecitabina, seguit de SBRT 40 Gy a 5 fraccions.⁹⁵ Es disposa recentment dels resultats de la QT neoadjuvant amb l'esquema nab-paclitaxel + gemcitabina en una població exclusiva de pacients amb BRPC de l'estudi de Fase II japonès aleatoritzat NUPAT-01. En aquest estudi, els pacients avaluats amb BRPC s'aleatoritzaven en dos braços de tractament quimioteràpic neoadjuvant exclusiu: mFOLFIRINOX x 4 cicles (n = 26 pacients) enfront de nab-paclitaxel 125 mg/m² els dies 1, 8 i 15 cada 28 dies x 2 cicles + gemcitabina 1.000 mg/m² (n = 25 pacients).⁹⁶ Al cap de 2-8 setmanes es procedia a la cirurgia si no s'evidenciava progressió en la TC de revaloració. Es permetia tractament amb quimioteràpia adjuvant, essent l'esquema més àmpliament utilitzat S-1 oral durant 6 mesos (80 mg/m²/dia 1-14 cada 21 dies). L'objectiu primari era la taxa de resecció R0. El 84,3 % dels pacients es va sotmetre a una pancreatectomia, i el 67,4 % d'aquestes cirurgies van ser R0. A l'anàlisi de supervivència per intenció de tractar (ITT, per les sigles en anglès), es va evidenciar una taxa del 54,7 % de la SG als 3 anys, amb una mediana de la SG de 39,4 mesos. No hi va haver diferències significatives entre els dos esquemes de QT neoadjuvant, encara que cal incidir en el fet que aquest estudi de Fase II, amb escàs reclutament i un temps de seguiment relativament curt (25,5 mesos), no estava dissenyat per a aquesta finalitat. Per tant, l'esquema de tractament amb nab-paclitaxel + gemcitabina es perfila com una opció òptima en el context de neoadjuvència en el BRPC en aquells pacients amb contraindicació al triplet mFOLFIRINOX.

C.3 Actualització del tractament neoadjuvant amb radioteràpia en el BRPC

En els darrers anys s'han publicat diferents estudis clínics aleatoritzats que han contribuït a assentar de manera definitiva el tractament de la QT neoadjuvant en els pacients amb BRPC.

L'any 2020 es van publicar els resultats de l'estudi aleatoritzat de Fase III PREOPANC en pacients amb càncer de pàncrees resecable (superior a 2 cm de grandària) i amb BRPC. Van participar 16 centres dels Països Baixos i l'objectiu primari era demostrar un augment en la SG per ITT del tractament amb QTRT preoperatòria enfront de la cirurgia immediata amb posterior quimioteràpia adjuvant.³⁷

Els objectius secundaris eren la SLM, l'interval lliure de recaiguda locoregional (ILRL) i l'interval lliure de recaiguda a distància (ILRD), la taxa de resecció, la taxa de cirurgia R0 i la toxicitat. L'aleatorització va ser 1:1 i amb un disseny estadístic que esperava trobar un augment de la mediana de la SG de 6 mesos (d'11 a 17 mesos). Als pacients assignats al braç de QTRT se'ls practicava una laparoscòpia d'estadiatge per tal de descartar metàstasis ocultes. El tractament de QTRT consistia a 15 fraccions de 2,4 Gy en 3 setmanes concomitant amb gemcitabina 1.000 mg/m² els dies 1, 8 i 15 cada 28 dies, amb un cicle de gemcitabina modificada abans i després (1.000 mg/m² els dies 1 i 8 cada 21 dies). Es realitzava una TC de revaluació a les 4 setmanes, i es procedia a resecció quirúrgica entre les 14 i 18 setmanes des de l'aleatorització.

Després de la cirurgia, es planificava l'administració de quatre cicles més de tractament adjuvant amb gemcitabina 1.000 mg/m² els dies 1, 8 i 15 cada 28 dies. Als pacients amb càncer de pàncrees resecable o amb BRPC assignats al braç control amb resecció quirúrgica immediata, se'ls realitzava laparoscòpia d'estadiatge a criteri del cirurgià, i rebien 6 cicles de gemcitabina adjuvant 1.000 mg/m² els dies 1, 8 i 15 cada 28 dies. Es van aleatoritzar un total de 246 pacients: 119 en el braç de QTRT i 127 pacients en el braç de cirurgia immediata. Amb una mediana de seguiment de 27 mesos, no hi va haver diferències

estadísticament significatives en la SG per ITT entre els dos braços: 16 mesos en el braç QTRT enfront de 14,3 mesos en el braç de cirurgia (HR = 0,78; IC95%: 0,58–1,05; $p = 0,096$). Tampoc no es van demostrar diferències en la taxa de resecció (61 % i 72 %; $p = 0,058$). La taxa de resecció R0 va ser del 72 % en el grup de QTRT i del 40 % en grup de cirurgia, aconseguint diferències significatives (OR = 3,61; IC95%: 1,87–6,97; $p < 0,001$) a favor de la neoadjuvència. Els pacients amb cirurgia R0 van obtenir una millor SG (HR = 0,47; IC95%: 0,31–0,72; $p < 0,001$). El braç de QTRT va obtenir també millors taxes quant a ganglis afectats (33 % enfront del 78 %; $p < 0,001$), invasió venosa (19 % enfront del 36 %; $p = 0,024$) i perineural (39 % enfront del 73 %; $p < 0,001$). La neoadjuvència amb QTRT es va associar a una millor SLM (8,1 mesos enfront de 7,7 mesos; HR = 0,73; IC95%: 0,55–0,96; $p = 0,0320$) i ILRL (NA enfront de 12,5 mesos; HR = 0,56; $p = 0,0034$).

Si s'analitza el subgrup de pacients sotmesos a resecció que van iniciar posterior quimioteràpia adjuvant ($n = 120$), els pacients que van rebre prèviament neoadjuvència (35,2 mesos enfront de 19,8 mesos; $p = 0,029$) van obtenir una millor SG. No hi va haver diferències significatives respecte a la toxicitat entre ambdós braços. El subgrup de pacients amb BRPC va obtenir un benefici significatiu del tractament neoadjuvant, aconseguint una millor mediana de SG (17,6 mesos enfront de 13,2 mesos; HR = 0,62; IC95%: 0,40–0,95; $p = 0,029$), de SLM (6,3 mesos enfront de 6,2 mesos; HR = 0,59; IC95%: 0,39–0,89; $p = 0,013$), d'ILRL (27,7 mesos enfront de 11,8 mesos; HR = 0,54; $p = 0,022$) i de taxa de cirurgia R0 (79 % enfront del 13 %; $p < 0,001$). Així mateix, es va observar un benefici respecte a l'ILRD en el grup de neoadjuvència en pacients amb BRPC, encara que no va ser significatiu (21,5 mesos enfront de 12,2 mesos; HR = 0,69; IC95%: 0,42–1,15; $p = 0,150$). Tot i que l'objectiu primari de l'estudi va ser negatiu, la SG per ITT en el grup de neoadjuvència demostra que els pacients amb QTRT preoperatòria van obtenir una clara millora respecte a la taxa de cirurgia R0 i la SLM. A més, situa el BRPC com el màxim beneficiat del tractament neoadjuvant en termes de supervivència i taxes de cirurgia R0. No obstant això, la condició que no es consideri un estudi predissenyat per a aquest grup de pacients en limita els resultats. Una altra limitació afegida a l'estudi és l'ús d'un esquema adjuvant amb gemcitabina en monoteràpia, considerat actualment subòptim segons els resultats amb mFOLFIRINOX adjuvant.⁹⁴

En les dades actualitzades reportades l'any 2022 pel mateix grup holandès amb una mediana de seguiment de 59 mesos, es va observar un increment significatiu respecte a la mediana de la SG per ITT (15,7 mesos enfront de 14,3 mesos; HR = 0,73; $p = 0,025$), però no compleix l'objectiu estadístic predefinit de 6 mesos de diferència. El benefici en la SG s'evidencia en tots els subgrups, independentment de l'estadi (resecable o BRPC), localització tumoral, grandària o nivells de CA 19-9.⁹⁷

Considerant el potencial més gran en la resposta dels esquemes basats en mFOLFIRINOX, és d'especial interès conèixer els resultats de dos estudis actualment en curs del grup holandès, que utilitzen aquest règim de tractament en neoadjuvència exclusiva (és a dir, prescindint de la RT). L'estudi PREOPANC-2 de Fase III té l'objectiu d'avaluar l'impacte en la SG de mFOLFIRINOX com a tractament neoadjuvant total, en comparació amb el braç experimental de l'estudi PREOPANC (QTRT basada en gemcitabina i gemcitabina adjuvant) en pacients amb BRPC sotmesos a resecció.⁹⁸ Es disposen de resultats preliminars d'aquest estudi reportats en el Congrés de l'ESMO de l'any 2023. En aquest assaig es comparen dos règims de tractament: vuit cicles de FOLFIRINOX seguits de cirurgia i sense teràpia adjuvant enfront de tres cicles de gemcitabina amb radioteràpia amb hipofraccionament moderat (36 Gy en 15 sessions) durant el segon cicle seguit de cirurgia i quatre cicles més de gemcitabina adjuvant. Els resultats presentats a l'ESMO no han demostrat diferències en termes de SG amb FOLFIRINOX neoadjuvant enfront de la QTRT neoadjuvant basada en gemcitabina.⁹⁹ La mediana de la supervivència reportada és de 21,9 mesos enfront de 21,3 mesos, respectivament,

(HR = 0,87; IC95%: 0,68-1,12; $p = 0,28$) amb unes taxes de resecció similars (77 % enfront del 75 %, respectivament; $p = 0,7$) i d'esdeveniments adversos greus (49 % enfront del 43 %, respectivament; $p = 0,26$). Cal destacar que el braç de FOLFIRINOX exclusiu consistia a 4 mesos de tractament neoadjuvant, sense tractament adjuvant després de la cirurgia, per la qual cosa es pot considerar subòptim.

A més a més, es disposen de les dades publicades l'any 2023 de l'estudi ESPAC5. Es tracta d'un estudi aleatoritzat de Fase II, multicèntric (16 centres), realitzat al Regne Unit i a Alemanya, exclusivament en una població amb BRPC amb revisió radiològica central.¹⁰⁰ En aquest estudi, després d'un cribratge de 478 pacients, finalment 90 pacients es van aleatoritzar per rebre un tractament neoadjuvant (grup experimental; $n = 57$ pacients) enfront de cirurgia immediata (grup control; $n = 33$ pacients). En el grup experimental, els pacients podien aleatoritzar-se per rebre tres tipus de tractament neoadjuvant: gemcitabina 1.000 mg/m² els dies 1, 8 i 15, i capecitabina 830 mg/m² dues vegades al dia els dies 1-21 cada 28 dies per dos cicles (GEMCAP) ($n = 20$); esquema FOLFIRINOX per 4 cicles ($n = 20$); o bé QTRT neoadjuvant amb capecitabina (50,4 Gy en 28 fraccions) ($n = 17$). Els pacients es reestablien amb TC a les 4-6 setmanes de finalitzar la neoadjuvència i es procedia a cirurgia si no s'hi evidenciava progressió.

Després de la resecció quirúrgica, els pacients podien rebre QT adjuvant a criteri de l'oncòleg. L'objectiu primari de l'estudi era la taxa de reclutament i la taxa de resecció per ITT. El 80 % dels pacients ($n = 44$) van completar el tractament neoadjuvant. La taxa de reclutament va ser de 25,92 pacients/any, i la taxa de resecció quirúrgica va ser del 68 % en els pacients del grup de cirurgia immediata i del 55 % en el grup de neoadjuvència ($p = 0,33$). No es van observar diferències significatives entre els grups respecte a la cirurgia R0 (14 % en el grup cirurgia i 23 % en el grup de neoadjuvència; $p = 0,49$). Especificant cada braç de tractament, les taxes de resecció en el grup de neoadjuvència van ser del 65 % per a FOLFIRINOX, del 85 % per a GEMCAP i del 80 % després de QTRT, en comparació amb un 75 % en el grup de cirurgia immediata. La taxa de cirurgia R0 va ser del 12 %, 15 %, 30 % i 11 %, respectivament. No van haver-hi diferències entre els braços respecte al percentatge de pacients que van iniciar quimioteràpia adjuvant. Amb una mediana de seguiment de 12,2 mesos, la SG a l'any va ser del 39 % (IC95%: 24-61) en el grup de cirurgia immediata, del 78 % (IC95%: 60-100) en el grup GEMCAP, del 84 % (70-100) en el grup de FOLFIRINOX, i del 60 % (37-97) en el grup de QTRT ($p = 0,0028$). Els braços de QT neoadjuvant amb FOLFIRINOX o GEMCAP van millorar la taxa de SG durant el primer any enfront de la cirurgia immediata (HR = 0,22; IC95%: 0,09-0,52; $p = 0,0001$), però no es va aconseguir en el braç de QTRT neoadjuvant (HR = 0,45; IC95%: 0,17-1,20; $p = 0,1$). La SLM al primer any va ser del 33 % (IC95%: 19-58) en el grup de la cirurgia immediata, i del 59 % (IC95%: 46-74) en el grup de neoadjuvència (HR = 0,53; IC95%: 0,28-0,9; $p = 0,016$). Tot i no evidenciar-se diferències significatives en la taxa de resecció quirúrgica, el grup de neoadjuvència va aconseguir millors resultats en la SG i la SLM, observant-se un benefici superior en els braços de GEMCAP i FOLFIRINOX. El grup de QTRT neoadjuvant va obtenir un millor control de la malaltia local, però sense un impacte significatiu en la supervivència.

Un altre estudi publicat recentment d'interès és l'A021501, del grup nord-americà Alliance. Es tracta d'un estudi aleatoritzat de Fase II, multicèntric, que avalua el paper de la QT neoadjuvant juntament amb un esquema seqüencial de RT hipofraccionada exclusivament en una població de pacients amb BRPC.¹⁰¹ En aquest estudi es van aleatoritzar 126 pacients en dos grups: 70 pacients a tractament amb QT neoadjuvant exclusiva amb esquema mFOLFIRINOX per 8 cicles (braç 1), enfront de 56 pacients sotmesos a tractament neoadjuvant combinat amb 7 cicles de mFOLFIRINOX i RT seqüencial hipofraccionada (braç 2). Pel que fa al tipus de RT administrada, es va permetre realitzar SBRT

(33–40 Gy en 5 fraccions) o bé RT hipofraccionada guiada per imatge (25 Gy en 5 fraccions). La majoria dels pacients del grup de RT va rebre SBRT (87,5 %). Es van establir uns estàndards de qualitat a l'estudi, amb dosimetria i imatge revisades centralment i amb especificació dels requeriments quirúrgics. Després de la neoadjuvència, els pacients s'avaluaven mitjançant TC o RM i, en cas que no s'evidenciés progressió, es procedia a intervenció quirúrgica en el termini de 4-8 setmanes. Posteriorment, s'administrava tractament de quimioteràpia adjuvant amb esquema FOLFOX6 per 4 cicles en ambdós braços. L'objectiu primari de l'estudi va ser la SG als 18 mesos (considerant-se del 50 % en la cohort control), i es va definir com a significativa una SG als 18 mesos del 63 % (equivalent a una mediana de SG de 27 mesos, increment del 50 %).

Es va planificar la realització d'una anàlisi intermèdia que exigia el tancament de qualsevol dels braços en cas que almenys 11 dels 30 primers pacients reclutats a cada braç aconseguissin una resecció R0. Aquesta anàlisi intermèdia es va realitzar quan es va assolir el reclutament de 54 pacients en el braç 1 i de 56 pacients en el braç 2. Dels 30 pacients inclosos a cada grup, 17 pacients del braç 1 (57 %) van assolir la cirurgia R0, essent únicament del 33 % (10 pacients) en el braç 2, per la qual cosa es va tancar aquest darrer braç. Després es va completar el reclutament del braç 1 de QT neoadjuvant amb 16 pacients més. Amb les dades finals, 32 pacients (49 %) del braç 1 van ser sotmesos a una pancreatectomia, 28 dels quals (88 %) van assolir cirurgia R0. D'altra banda, en el braç 2 es va aconseguir realitzar una pancreatectomia a 19 pacients (35 %), dels quals un total de 14 (74 %) pacients van assolir cirurgia R0. Es van aconseguir 2 respostes patològiques completes en el braç de RT (no confirmades en la revisió centralitzada).

Quant al tractament QT adjuvant, el 69 % de pacients dels dos braços van iniciar tractament amb FOLFOX adjuvant. Amb una mediana de seguiment de 42,9 mesos, la SG als 18 mesos dels pacients avaluable va ser del 66,7 % (IC95%: 56,1–79,4) en el braç 1 de QT neoadjuvant exclusiva i del 47,3 % (IC95%: 35,8–62,5) en el braç 2 amb RT. La mediana de SG en els pacients del braç 1 va ser de 29,8 mesos (IC95%: 21,1–36,6) i de 17,1 mesos (IC95%: 12,8–24,4) en el braç 2. La SG als 18 mesos en aquells pacients intervinguts mitjançant pancreatectomia va ser del 87,5 % (IC95%: 70–95,1) i del 78,9 % (IC95%: 53,2–91,5) en el braç 1 i 2, respectivament. No hi va haver diferències significatives respecte a la toxicitat associada a mFOLFIRINOX en ambdós braços.

Com a fortaleces d'aquest estudi, es troben els alts estàndards de qualitat implementats quant a revisió radiològica central, tipus de cirurgia, planificació de RT i anàlisi d'anatomia patològica. A més, la mediana de seguiment superior a 40 mesos és més que acceptable. D'altra banda, considerant que el braç 2 va tancar prematurament, no es van poder fer les anàlisis estadístiques definides per protocol. Tampoc no es van aclarir els motius pels quals no es van assolir les taxes de cirurgia R0 preespecificada en el braç de RT, ni una mediana de SG limitada de 17,1 mesos, així com una taxa de pancreatectomia del 35 %. Els autors suggereixen que s'haurien de considerar 8 cicles de tractament neoadjuvant amb mFOLFIRINOX com a nou estàndard de tractament en pacients amb BRPC. El potencial benefici de la RT hipofraccionada neoadjuvant no queda definit.

En resum, els resultats d'aquests estudis conclouen que la QTRT neoadjuvant en el BRPC és superior a la cirurgia immediata, ja que assoleix taxes de cirurgia R0 més elevades. Els esquemes que han demostrat beneficis es basen en RT amb fraccionament convencional o hipofraccionament moderat, en combinació amb capecitabina o gemcitabina. A més, alguns estudis suggereixen millors resultats amb un tractament seqüencial de mFOLFIRINOX seguit de QTRT.

Es necessiten més assaigs clínics aleatoritzats dissenyats per a una població específica amb BRPC per identificar aquells pacients que puguin beneficiar-se de l'addició de la RT a la QT neoadjuvant.

En el Congrés de l'ESMO de l'any 2024 s'han presentat els resultats de l'estudi aleatoritzat i multicèntric, PANDAS-PRODIGE 44 de Fase II del grup francès específic per al BRPC, que ha aportat noves dades d'eficàcia i impacte en la supervivència de mFOLFIRINOX com a tractament neoadjuvant exclusiu amb una mediana de la SG de 32,8 mesos (47,9 mesos si els pacients són intervinguts), així com seqüencial amb RT. L'objectiu primari va ser la taxa de resecció R0 i l'estudi ha estat negatiu, sense diferències en la resecció R0 entre ambdós grups ni en els paràmetres de supervivència (SG o SLP). A l'estudi es comparen dos braços de tractament (n = 110): el braç A amb mFOLFIRINOX neoadjuvant amb posterior cirurgia i QT adjuvant enfront del braç B amb mFOLFIRINOX neoadjuvant i QT (capecitabina)-RT (50,4 Gy) seqüencial amb posterior cirurgia i QT adjuvant amb el mateix esquema x 3 mesos (NCT02676349). Cal destacar que el percentatge de resposta completa patològica és superior en el grup de QTRT (29 % enfront del 8 %).

Cal esperar els resultats de la publicació per poder extreure'n més conclusions.

Recomanacions

Tenint en compte que l'estratègia òptima de tractament per a pacients amb càncer de pàncreas *borderline* (ja sigui quimioteràpia i/o quimioradioteràpia) encara no està ben establerta, es recomana, sempre que sigui possible, la seva inclusió en assaigs clínics.

- En cas que no sigui possible la participació en assaigs clínics, es recomana tractament neoadjuvant amb una durada de 3-6 meses (*nivell d'evidència IIA*).
- Els esquemes de QT neoadjuvant d'elecció són la nab-paclitaxel + gemcitabina i FOLFIRINOX /mFOLFIRINOX (*nivell d'evidència IIB*).
 - Pacients amb ECOG 0-1: nab-paclitaxel + gemcitabina o FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX.
 - Pacients amb alguna limitació o ECOG 2 per carga tumoral: nab-paclitaxel + gemcitabina.
 - Pacients amb ECOG 2 per comorbiditats: valoreu la gemcitabina.

En pacients seleccionats i després de l'avaluació per part del Comitè Multidisciplinari, es pot considerar l'administració de QTRT seqüencial posterior a la QT d'inducció (*nivell d'evidència IIB*).

- El millor radiosensibilitzador per a la combinació amb la RT és la capecitabina (*nivell d'evidència IIB*). En el cas d'estar contraindicada, una opció amb *menor nivell d'evidència* és realitzar el tractament amb gemcitabina en combinació amb RT (*nivell d'evidència IIC*).

Després de la cirurgia i de l'avaluació per part del Comitè Multidisciplinari, els pacients seleccionats poden beneficiar-se de QT adjuvant, la durada de la qual dependrà de la durada del tractament adjuvant rebut.

Taula 2. Assaigs que inclouen població amb càncer de pàncrees *borderline* resecable

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
89	Jang JY et al. Ann Surg 2018	Estudi Fase II/III, multicèntric (Korea), prospectiu.	58 (8 excl. per retirada consentiment. (110 planejats, tancament anticipat).	Exptal. (n = 27): QTRT neoady + IQ + mant. QT Ctrl. (n = 23): IQ + QTRT adjuv. + mant. QT QTRT neoadjuv/adjuv.: 54 Gy (en 6 setm.) + gemcitabina 400 mg/m²/setm.x 6 setm. QT mant: gemcitabina 1.000 mg/m² d 1, 8 i 15 /28 d x 4 cicles	Objectiu primari					L'estudi es va aturar de forma precoç amb 58 pacients reclutats dels 110 planejats, a causa de la superioritat del tractament neoadjuvant.
					Taxa supervivència 2 anys	40,7 %	26,1 %	0,028	1,97 (1,07-3,62)	
					Objectius secundaris					
					Taxa resecció R0	51,8 %	26,1 %	0,004		
					Taxa supervivència 1 any	74,1 %	47,8 %			
					mSG (m)	21	12			
90	Katz et al. JAMA Surg, 2016	Estudi multicèntric, prospectiu, de braç únic.	22	Tractament QT mFOLFIRINOX x 4 + RT-capecitabina + Cirurgia + Gemcitabina si PS 0-1	Objectius primaris					
					Taxa de reclutament de l'assaig, toxicitat en el tractament preoperatori i taxes de resecció quirúrgiques.	- Taxa de reclutament: 2,6 pacients/mes - Toxicitat grau 3-4: 64 % [IC95%: 41 %-83 %] - Cirurgia pancreàtica: 68 % [IC95%: 49 %-88 %] (80 % va requerir resecció vascular, 93 % va presentar marges negatius, 33 % va presentar < 5 % cèl·lules tumorals residuals, 13 % va presentar respostes patològiques completes). - mSG: 21,7 mesos (IC95%: 15,7-NA)				

Taula 2. Assaigs que inclouen població amb càncer de pàncrees *borderline* resecable

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
91	Murphy JE et al. JAMA 2018	Estudi Fase II, unicèntric, prospectiu, de braç únic.	48 (32 van aconseguir cirurgia).	QT neadjuv. FOLFIRINOX x 8 cicles QTRT adjuv.. individualitzada: - Si resolució de l'afectació vascular: QTRT de curta durada amb capecitabina. - Si l'afectació vascular persistent: QTRT de llarga durada amb FU o capecitabina.	Objectius primaris					
					Taxa resecció R0	65 % (IC95%: 49 %-78 %) En pacients amb cirurgia: 97 %				
					Objectius secundaris					
					mSLP (m)	14,7 (IC95%: 10,5-NA) En pacients amb cirurgia: 48,6 (IC95%: 14,4-NA)				
					mSG (m)	37,7 (IC95%: 19,4-NR) En pacients amb cirurgia: NA				
92	Jannsen et al. J Natl Cancer Inst. 2019	Revisió sistemàtica i metaanàlisi.	313	Tractament QT FOLFIRINOX (x 4-9 cicles) + Cirurgia	Objectius primaris					
					SG (m) (n = 283)	22,2 (IC95%: 18,8-25,6)				
					Objectius primaris					
					SLP (n = 237)	18,0 (IC95%: 14,6-21,4)				
					Taxa resecció	67,8 % (IC95%: 60,1-74,6)				
					Taxa R0	83,9 % (IC95%: 76,8-89,1)				
					EA grau 3-4	Neutropènia: 17,5 % Diarrea: 11,1 % Fatiga: 10,8 %				

Taula 2. Assaigs que inclouen població amb càncer de pàncrees *borderline* resecable

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
93	Van Dam et al. Eur J Cancer. 2022	Metaanàlisi	938 (471 vs. 467)	Tractament Gemcitabina + QTRT (x 4–9 cicles) + Cirurgia vs. Cirurgia (dos braços) Adjuvància QT	Objectiu primari					Dades de supervivència en pacients amb tumor <i>borderline</i> . Els objectius secundaris són resultats globals. TR = 0,94 (0,89–1,01 TR = 1,47 (1,17–1,84)
					SG	471	467	0,004	0,61 (0,44–0,85)	
					Objectius secundaris					
					Taxa resecció	72 %	80 %	0,08		
					Taxa R0	40 %	29 %	0,001		
56	Conroy et al. N Engl J Med. 2018	Estudi multicèntric, prospectiu, aleatoritzat.	493	Cirurgia + Tractament QT mFolfirinox 12 cicles vs. gemcitabina 1.000 mg (d 1, 8 i 15 c/28 d; 6 cicles)	Objectiu primari					Es tracta de dades globals que no diferencien entre pacients <i>borderline</i> i la resta de pacients.
					SLM (m)	21,6 (17,7–27,6)	12,8 (11,7–15,2)	< 0,001	0,58 (0,46–0,73)	
					Objectius secundaris					
					SG (m)	54,4 (41,8–NA)	35 (28,7–43,9)	0,003	0,64 (0,48–0,86)	
					Supervivència lliure de metàstasi (m)	30,4 (21,7–NA)	17,7 (14,2–21,5)	< 0,001	0,59 (0,46–0,75)	
102	Mellon et al. Acta Oncol. 2015	Unicèntric, dades vida real.	159 (110 BCRP)	QT + SBRT neoadjuvant	Objectiu primari					QT a discreció del prescriptor. Més freqüent gemcitabina + docetaxel + capecitabina. SBRT: 5 dies consecutius (30 Gy mitjana).
					SG (m)	19,2				
					Objectiu secundari					
					Supervivència lliure d'esdeveniments	11,2				

Taula 2. Assaigs que inclouen població amb càncer de pàncrees *borderline* resecable

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)		Grup Control (n)	p		HR (IC95%)
103	Yamaguchi et al. Ann Surg. 2022	Assaig Fase II, obert, multicèntric.	51	Neoadjuvència FOLFIRINOX vs. Nab-Paclitaxel + gemcitabina	Objectiu primari						
					Taxa resecció R0	19/26 (73,1 %)		14/25 (56,0 %)	0,202		
					Objectius secundaris						
					SG a 3 anys	55,3 %		54,4 %	NS		
					SLP	34,0 %		13,8 %	0,044		
97	Versteijne et al. J Clin Oncol. 2022	Assaig multicèntric, aleatoritzat, controlat.	248	Tractament gemcitabina + QTRT (x 4-9 cicles) + Cirurgia vs. Cirurgia (ambdós braços) + adjuvència gemcitabina	Objectiu primari					Les dades de SG engloben resecables i <i>boderline</i> . La HR es refereix només al grup <i>borderline</i> .	
					SG	127	119	15,7 m (12,9-20,6) vs. 14,3 m (12,7-17,9)	0,025		0,67 (0,45-0,99)
					Objectiu secundari						
					EAG	62 (52 %)	52 (41 %)		0,096		
					79	Groot Koerkamp. Ann Oncol. 2023 (Abstract congrés)	Assaig Fase III, aleatoritzat, multicèntric.	375	Braç FFX: FOLFIRINOX (c/14 d x 8 cicles) + Cirurgia (sense adjuv).) vs. Braç QTRT: Gemcitabina RT* (3 cicles) + Cirurgia + Gemcitabina (4 cicles)		Objectiu primari
SG (m)	188 (FFX)		187 (QTRT)	0,28						21,9 m vs. 21,3 m 0,87 (0,68-1,12)	
Objectiu secundari											
Taxa resecció				0,69						77 % vs. 75 %	

Taula 2. Assaigs que inclouen població amb càncer de pàncrees *borderline* resecable

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
40	Ghaneh et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023	Assaig Fase II, multicèntric, aleatoritzat de 4 braços.	478	Cirurgia (n = 3) vs. Neoadjuvència gemcitabina + capecitabina (n = 20) vs. Neoadjuvència FOLFIRINOX (n = 20) vs. Neoadjuvència QTRT (n = 17)	Objectiu primari					La resecció quirúrgica es va definir com a % pacients amb un marge de resecció R1 i R0.
					Resecció quirúrgica	28 (90 %) vs. 13 (68 %) vs. 17 (85 %) vs. 10 (63 %)		0,33		
					Objectius secundaris					
					Taxa resecció R0	3 (14 %) vs. 7 (23 %) neoadjuvant		0,49		
					SG a 1 any	39 %	76 % teràpia neoadjuvant	0,0052	0,29 (0,14-0,6)	
101	Katz MHG et al.	Fase II, multicèntric, aleatoritzat.	126	Braç A: mFOLFIRINOX x 8 Braç B: mFOLFIRINOX x 7 + RT seqüencial hipofraccionada + IQ + FOLFO x 6 x 4	Objectiu primari					Es va realitzar IQ a 49 % (n = 32) vs. 35 % (n = 19) dels quals van aconseguir R0 el 88 % (n = 28) vs. el 74 % (n = 14)
					SG a 18 m (%)	66,7 % (56,1-79,4)	47,3 % (35,8-62,5)			
					Objectiu secundari					
					SLM (m)	15,0 % (11,2-21,9)	10,2 % (6,7-17,3)			
104	Murphy JE et al.	Fase II, unicèntric, braç únic.	48	FOLFIRINOX x 8 + QTRT	Objectiu primari					
					R0	31/48 65 %; IC95%: 49 %-78 %				
					Objectiu secundari					
					SLP	14,7 m; IC95%: 10,5-NA				
					SLP a 2 anys	43 %				

*3 cicles cada 21 dies de gemcitabina 750 mg/m² i docetaxel 30 mg/m² dies 4 i 11, i capecitabina 750 mg/m² BID dies 1-14.

adjuv. = adjuvant; Ctrl. = control; d = dia; EA = esdeveniment advers; EAG = esdeveniment advers greu; Exptal. = experimental; FU = fluorouracil mant. = manteniment; IQ = intervenció quirúrgica; mSG = mediana supervivència global; NA = no assolit; neoadjuv. = neoadjuvant; NR = no reportat; NS = no significatiu; QT = quimioteràpia; QTRT: quimioradioteràpia; RT = radioteràpia; SBRT = radioteràpia estereotàctica corporal setm. = setmana; SG = supervivència global; SLM = supervivència lliure de malaltia; SLP = supervivència lliure de progressió.

D. Càncer de pàncrees localment avançat

El càncer de pàncrees localment avançat es defineix com un tumor sense metastasi que no és considerat resecable ni *borderline* resecable, tenint en compte els criteris radiològics i l'extensió de l'afectació vascular.¹⁰⁵

Entre un 30 % i un 40 % dels pacients amb càncer de pàncrees són diagnosticats amb malaltia localment avançada, i representen un pronòstic intermedi entre els casos de malaltia resecable i malaltia avançada. En estudis antics, aquests pacients presentaven medianes de SG (mSG) entre 9 i 11 mesos, les quals s'han millorat amb la introducció de nous esquemes de QT, com és el cas del FOLFIRINOX o combinacions basades en gemcitabina, aconseguint de 12 a 17 mesos, tenint en compte una publicació d'una metaanàlisi recent.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹

La quimioteràpia inicial és l'opció terapèutica cada vegada més utilitzada, però la millor estratègia de tractament continua sent motiu de controvèrsia.

De la mateixa manera que en la malaltia metastàtica, els pacients amb malaltia localment avançada es tracten amb teràpia sistèmica segons el seu estat funcional. Les cures pal·liatives, la quimioteràpia amb un únic agent o la RT pal·liativa són opcions per a pacients amb estat funcional deteriorat, mentre que els pacients amb un bon estat funcional poden ser tractats amb una teràpia més intensiva.

Atès que el millor tractament per al càncer de pàncrees localment avançat encara és molt controvertit, és fonamental considerar la inclusió d'aquests pacients en assaigs clínics que permetin avaluar noves estratègies terapèutiques.

La QTRT és una opció freqüentment utilitzada per al tractament del càncer de pàncrees localment avançat, encara que la seva utilitat en aquesta població de pacients és controvertida i s'utilitza principalment en pacients seleccionats que no desenvolupen malaltia metastàtica durant la fase inicial de la quimioteràpia.¹¹⁰

Actualment, en l'escenari del càncer de pàncrees localment avançat, s'utilitzen combinacions de QT com ara FOLFIRINOX i nab-paclitaxel + gemcitabina, basant-se en la millora de l'activitat i la supervivència quan aquests règims es comparen amb gemcitabina en monoteràpia. No obstant això, aquests règims també s'associen amb una toxicitat més elevada, per la qual cosa és de vital importància la selecció adequada dels pacients.

Si bé es pot utilitzar gemcitabina com a agent únic, la conversió a resecable en l'escenari localment avançat és poc comú (< 5 %) i, per tant, el tractament no es considera potencialment curatiu. Aquest enfocament es restringeix en monoteràpia a persones amb un PS $\leq$ 2 o comorbiditat significativa que impedeixi la capacitat d'administrar una teràpia combinada més agressiva.

Tot i que sembla que les taxes de resposta objectiva en el tumor primari són almenys tan bones com en la malaltia metastàtica, existeixen poques dades sobre les taxes de resecció, morbiditat perioperatòria i mortalitat en pacients sotmesos a cirurgia després de rebre FOLFIRINOX per a pacients localment avançats i irresecables. Existeixen poques dades sobre resultats a llarg termini i no hi ha assaigs aleatoritzats de Fase III sòlids i amb el poder estadístic suficient que demostrin beneficis sobre règims de quimioteràpia menys intensius en aquest escenari.¹¹¹⁻¹¹²

Tot i això, el règim FOLFIRINOX s'utilitza cada vegada més en aquest context, ja que és un règim actiu i alguns pacients presentaran una reducció d'estadiatge suficient (amb FOLFIRINOX sol o seguit de QTRT) que permeti una resecció R0 posterior.^{102,104,112-117}

Una revisió sistemàtica de les dades de 13 estudis sobre FOLFIRINOX per al càncer de pàncrees localment avançat (315 pacients, la majoria derivats d'una anàlisi retrospectiva) va concloure que el percentatge de pacients sotmesos a resecció quirúrgica va oscil·lar entre el 0 % i el 43 % (percentatge combinat del 26 %) i en els pacients sotmesos a cirurgia es va notificar una resecció R0 en el 74 %.¹¹⁸ Tot i que el 64 % dels pacients va rebre RT després del tractament amb FOLFIRINOX, no es va poder determinar el benefici independent de la RT i/o QTRT en aquests resultats.

Hi ha poques dades disponibles sobre l'eficàcia relativa dels règims que contenen gemcitabina enfront de FOLFIRINOX en el càncer de pàncrees localment avançat, tot i que una metaanàlisi recent reporta que en pacients amb BRPC o CPLA, el tractament amb FOLFIRINOX, en comparació amb la quimioteràpia basada en gemcitabina sembla proporcionar benefici en la supervivència en pacients que en última instància són irresecables.¹⁰⁹

Un assaig de Fase II, aleatoritzat, de 126 pacients, va evaluar FOLFIRINOX en comparació amb gemcitabina + nab-paclitaxel. L'objectiu primari va ser la SG a 1 any i va concloure que nab-paclitaxel + gemcitabina presentava millor taxa de resposta, disminució dels nivells de CA 19-9 i millor perfil de toxicitat que FOLFIRINOX.¹¹⁹ Nab-paclitaxel + gemcitabina va ser considerat el candidat per a un assaig de Fase III posterior a causa de la seva millor TR, resposta CA 19-9 i toxicitats gastrointestinals lleus. Tots dos règims van mostrar més eficàcia en la supervivència a 1 any que en les dades històriques de gemcitabina en monoteràpia.

A l'assaig multicèntric NEOLAP de Fase II es van administrar inicialment dos cicles de nab-paclitaxel + gemcitabina neoadjuvant. Posteriorment, es van aleatoritzar els 130 pacients que no van presentar progressió de la malaltia ni efectes adversos inacceptables, per tal de rebre dos cicles addicionals de nab-paclitaxel + gemcitabina o dos mesos de FOLFIRINOX.¹²⁰⁻¹²¹ La resecció secundària es va avaluar mitjançant exploració quirúrgica en tots els pacients que van aconseguir una malaltia estable o una resposta objectiva a la quimioteràpia neoadjuvant.

L'ús de FOLFIRINOX seqüencial no va demostrar superioritat en comparació amb l'exploració quirúrgica, que va ser del 63 % en el braç de nab-paclitaxel + gemcitabina enfront del 64 % en el braç de FOLFIRINOX seqüencial. Tampoc no es van observar diferències en la taxa de resecció macroscòpica completa del tumor (R0) o en els marges microscòpicament positius (R1), que va ser del 35,9 % enfront del 43,9 %, amb una OR = 0,72; IC95%: 0,35-1,45; $p = 0,38$.

FOLFIRINOX es va comparar amb gemcitabina + capecitabina en l'assaig aleatoritzat de Fase II ESPAC-5F, que es va centrar principalment en els beneficis de la teràpia neoadjuvant, en comparació amb la cirurgia immediata per a pacients amb càncer de pàncrees resecable *borderline*.¹²² Tot i que FOLFIRINOX va proporcionar una SG a 12 mesos superior, en comparació amb gemcitabina + capecitabina, l'assaig no va ser dissenyat per a comparar diferents estratègies neoadjuvants.

Hi ha dades addicionals disponibles d'una anàlisi retrospectiva del MD Anderson amb 485 pacients amb càncer de pàncrees potencialment resecable ($n = 181$), resecable *borderline* ($n = 133$) o irresecable localment avançat ($n = 171$) tractats durant un període de vuit anys. Un total de 285 pacients van rebre FOLFIRINOX i 200 pacients van rebre nab-paclitaxel + gemcitabina com a tractament de primera línia.¹²³ Els pacients tractats amb FOLFIRINOX eren generalment més joves i presentaven un millor estat funcional, però presentaven tumors més avançats localment. Després de

l'aparellament per puntuació de propensió per controlar algunes d'aquestes variables, moltes correlacions serològiques i radiogràfiques de resposta van ser similars entre els dos grups. No obstant això, la resposta parcial va ser més comuna amb FOLFIRINOX (19 % enfront del 6 %), i posteriorment també es va realitzar una pancreatectomia amb més freqüència en aquest grup (27 % enfront del 16 %). Malgrat això, amb una mediana de seguiment de 33 mesos, la durada de la SG va ser similar entre els grups (mediana de 21 enfront de 20 mesos).

Una metaanàlisi publicada l'any 2013 en què es van incloure 15 assaigs clínics aleatoritzats amb 1.128 pacients va avaluar la QTRT en comparació amb la QT o la RT en escenaris localment avançats.¹²⁴ La modalitat combinada de QTRT va millorar significativament la supervivència en comparació amb la RT en monoteràpia. La supervivència va ser la mateixa en els pacients que van rebre QT en monoteràpia, però amb una toxicitat més elevada en el grup de QTRT.

La gemcitabina també s'ha utilitzat com a radiosensibilitzador en escenaris localment avançats.¹²⁵⁻¹²⁹ Alguns estudis suggereixen que la QTRT basada en gemcitabina pot produir resultats similars o millors, en comparació amb la QTRT basada en 5-FU en el context d'una malaltia localment avançada.^{127,130-132} L'ús de capecitabina com a radiosensibilitzador també s'ha avaluat en aquest context i sembla ser eficaç.¹³³

Recentment, els resultats informats de l'assaig SCALOP de Fase II van mostrar que les puntuacions de la qualitat de vida relacionada amb la salut (és a dir, el funcionament cognitiu, la fatiga, la inflamació, la sequedat de boca i la imatge corporal) tendien a afavorir la QTRT basada en capecitabina, en comparació amb la QTRT basada en gemcitabina.¹³⁴ Per tant, es recomana la QTRT preferiblement basada en fluoropirimidines, en comparació amb la gemcitabina.

Una altra metaanàlisi més recent, publicada l'any 2013, demostrava xifres similars a la realitzada per l'Huguet, amb xifres millors en la supervivència a 6 i a 12 mesos en el grup tractat amb QTRT en comparació amb els grups de QT i RT en monoteràpia, encara que no s'observen diferències en la SG a 18 mesos.¹²⁴ En una anàlisi per subgrups no s'evidenciaven diferències entre el grup de QTRT i QT en monoteràpia, però sí en el grup de QTRT si es comparava amb el grup de RT en monoteràpia, fins i tot a dosis superiors a 50 Gy. En canvi, en el grup de QTRT es van observar més toxicitats de graus 3 i 4 que en els grups de RT i QT en monoteràpia. La conclusió a què van arribar els seus autors va ser que la combinació de QTRT pot prolongar la SG, però amb un increment de la toxicitat.

A l'assaig CONKO-007 es van reclutar 525 pacients per rebre quimioteràpia d'inducció durant tres mesos (elecció de gemcitabina en monoteràpia [93 pacients] o FOLFIRINOX [n = 402] per elecció del metge). Els pacients sense progressió evident de la malaltia (n = 336) van ser assignats aleatòriament a tres mesos addicionals del mateix règim de quimioteràpia o QTRT (50,4 Gy + 300 mg/m² de gemcitabina setmanal) seguit d'un cicle addicional de gemcitabina.¹³⁵ La SG va ser l'objectiu primari, però es va decidir canviar a taxa de resecció completa (R0) perquè l'acumulació de casos va ser més lenta del previst. En un informe preliminar presentat a la Reunió Anual de l'ASCO de l'any 2022, amb una mediana de seguiment de 16 mesos, els pacients tractats amb QTRT van presentar una toxicitat relacionada amb el tractament més greu (grau ≥ 3), especialment leucopènia i trombocitopènia. Les toxicitats no hematològiques van ser comparables. La resecció es va realitzar en 122 pacients (60 pacients després de la quimioteràpia i 62 pacients després de la QTRT). En aquesta cohort, l'addició de RT va millorar la taxa de resposta patològica completa (7 % enfront del 0,6 %) i va millorar la taxa de resecció R0 (69 % enfront del 50 %; p = 0,04), però la taxa de resecció R0 no va ser significativament millor quan es va analitzar tot el grup aleatoritzat de 336 pacients (25 % enfront del 18 %; p = 0,11). Aquestes diferències no es van traduir en una millor SLP (mediana de 9 mesos

enfront de 8 mesos; HR = 0,97; IC95%: 0,78–1,22) ni en SG (mediana de 15 mesos en ambdós grups; HR = 0,97; IC95%: 0,75–1,21).

D.1 Quimioteràpia d'inducció amb quimioradioteràpia o SBRT seqüencial

Iniciar el tractament amb quimioteràpia sistèmica seguit de quimioradioteràpia o SBRT és una opció per a pacients seleccionats amb malaltia localment avançada i bon estat funcional en pacients que no han desenvolupat malaltia metastàtica. ^{136–138}

Realitzar el tractament amb quimioteràpia inicial pot millorar el control de la malaltia sistèmica en aquests casos. A més, la història natural de la malaltia pot fer-se evident durant la quimioteràpia inicial, la qual cosa permet seleccionar els pacients amb més probabilitat de beneficiar-se de la quimioradioteràpia posterior.

Una anàlisi retrospectiva amb els resultats dels estudis GERCOR va indicar que el tractament de primera línia amb quimioteràpia pot ser una estratègia útil per tal de seleccionar pacients amb malaltia localment avançada que tenen més probabilitats de beneficiar-se de la QTRT posterior. ¹³⁶

A l'assaig aleatoritzat de Fase II SCALOP, els pacients amb malaltia localment avançada van rebre una combinació de QT amb gemcitabina i capecitabina, seguida de QTRT basada en gemcitabina o QTRT basada en capecitabina (n = 74). Malgrat que la SG i la SLP no van diferir significativament entre els dos braços de tractament, els resultats van afavorir la QTRT amb capecitabina, amb una mediana de la SG de 17,6 mesos i una mediana de la SLP de 12 mesos. ¹³⁹

A l'estudi internacional de Fase III LAP-07, els pacients amb càncer de pàncrees localment avançat (n = 269) van rebre QTRT amb capecitabina després de 4 mesos de quimioteràpia d'inducció amb gemcitabina en monoteràpia o gemcitabina i erlotinib. ⁴⁵ La quimioradioteràpia en aquest escenari no va proporcionar cap benefici en la supervivència, en comparació amb la quimioteràpia en monoteràpia (HR = 1,03; IC95%: 0,79–1,34; p = 0,83). Es van observar diferències en altres resultats potencialment significatius, com el temps transcorregut fins al reinici del tractament (159 dies en el grup de quimioradioteràpia enfront de 96 dies en el grup de control; p = 0,05) i la progressió local del tumor (34 % en el grup de quimioradioteràpia enfront del 65 % en el grup de quimioteràpia en monoteràpia; p < 0,0001). ⁴⁵

La SBRT després de la monoteràpia amb gemcitabina en pacients amb càncer de pàncrees localment avançat s'ha examinat en assaigs de Fase II. ^{125,140} Aquest règim es va associar a una toxicitat baixa i a una absència favorable de progressió local de la malaltia. ^{125,140}

Tenint en compte que ara existeixen règims de quimioteràpia més actius que la gemcitabina en monoteràpia, s'estan dissenyant estudis addicionals per tal d'avaluar el paper de la radiació després d'una quimioteràpia més activa.

D.2 Quimioradioteràpia inicial o SBRT

Els resultats de 2 assaigs aleatoritzats inicials que van comparar la QTRT inicial amb la QT en la malaltia localment avançada van ser contradictoris. ^{141–142} Tres assaigs de Fase II també van avaluar l'enfocament de la QTRT inicial en l'adenocarcinoma de pàncrees localment avançat, amb taxes de supervivència medianes que van oscil·lar entre 8,2 i 9 mesos. ^{125,143–145}

L'assaig aleatoritzat de Fase III ECOG-4201, que va avaluar gemcitabina en comparació amb gemcitabina més RT seguida de gemcitabina sola en pacients amb càncer de pàncrees localment avançat, es va tancar prematurament. No obstant això, una anàlisi ITT de les dades dels 74 pacients inscrits en aquest estudi va mostrar que la mediana de la SG va ser significativament més prolongada en el grup de QTRT (11,1 mesos enfront de 9,2 mesos; $p = 0,017$).¹²⁹ Tot i això, la baixa taxa d'inclusió va reduir el poder estadístic de l'estudi. No es van observar diferències en la SLP i els intervals de confiança per a la SG es van superposar entre els dos grups de pacients, fet que va portar a alguns a afirmar que els resultats no arribaven al nivell d'evidència requerit per determinar l'estàndard de tractament.¹⁴⁶

El benefici de la QT enfront de la QTRT també es va abordar a l'estudi francès de Fase III FFCD-SFRO, en què els pacients amb càncer de pàncrees localment avançat van ser assignats aleatòriament per tal de rebre gemcitabina en monoteràpia o un règim d'inducció intensiva de QTRT basat en 5-FU + cisplatí, seguit de gemcitabina com a tractament de manteniment.¹⁴⁷ En aquest estudi, la gemcitabina en monoteràpia es va associar a una taxa de SG significativament més gran al cap d'1 any, en comparació amb la QTRT (53 % enfront del 32 %; HR = 0,54; IC95%: 0,31-0,96; $p = 0,006$).

Aquest estudi es va aturar prematurament perquè una anàlisi interina va revelar que els pacients en el grup de QTRT presentaven una menor taxa de supervivència. A més, els pacients del grup de QTRT van experimentar més toxicitat i tenien més probabilitats de rebre un cicle més curt de teràpia de manteniment amb gemcitabina, la qual cosa suggereix que les diferències observades en la supervivència probablement s'atribueixen a la toxicitat extrema d'aquest règim de quimioradioteràpia en particular.

La SBRT inicial es pot utilitzar en pacients amb malaltia localment avançada que no són candidats per a un tractament sistèmic combinat. Una anàlisi retrospectiva de 77 pacients amb malaltia irresecable va demostrar que, si bé la SBRT va proporcionar un control local eficaç, no va millorar la SG i es va associar a toxicitats significatives.¹⁴⁸ No obstant això, una altra revisió retrospectiva de 71 pacients va notificar una mediana de la SG de 10,3 mesos en només 3 pacients (4 %) que van experimentar toxicitat de grau 3.¹⁴⁹ També es pot utilitzar dosificació hipofraccionada en aquests pacients, amb una toxicitat acceptable.¹⁵⁰

Està en procés de recerca la incorporació d'una dosi addicional simultània per millorar el potencial de la SBRT per tal de reduir l'estadiatge tumoral.¹⁵¹

Per tant, el paper de la quimioradioteràpia inicial en el context del càncer de pàncrees localment avançat encara no està definit. Si els pacients presenten dolor mal controlat o invasió local amb sagnat, podria ser una opció començar amb quimioradioteràpia o SBRT.^{125,129}

Recomanacions

Tenint en compte que l'estratègia òptima de tractament per a pacients amb càncer de pàncrees localment avançat (ja sigui mitjançant QT i/o QTRT) encara no està ben establerta, es recomana, sempre que sigui possible, la seva inclusió en assaigs clínics.

- En cas que no sigui possible la participació en assaigs clínics, es recomana tractament d'inducció (*nivell d'evidència IIA*).
- Els esquemes de QT d'inducció són nab-paclitaxel + gemcitabina i FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX (*nivell d'evidència IIB*).
 - Pacients amb ECOG 0-1: nab-paclitaxel + gemcitabina o FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX.
 - Pacients amb alguna limitació o ECOG 2 per carga tumoral: nab-paclitaxel + gemcitabina.
 - Pacients amb ECOG 2 per comorbiditats: valoreu la gemcitabina.

En pacients seleccionats i després de l'avaluació per part del Comitè Multidisciplinari, es pot considerar la indicació quirúrgica o bé l'administració de QTRT seqüencial o SBRT posterior a la QT d'inducció (*nivell d'evidència IIB*).

- El millor radiosensibilitzador per a la combinació amb la RT és la capecitabina (*nivell d'evidència IIB*). En el cas d'estar contraindicada, una opció amb *menor nivell d'evidència* és realitzar el tractament amb gemcitabina en combinació amb RT (*nivell d'evidència IIC*).

Taula 3. Assaigs en càncer de pàncrees localment avançat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
45	LAP07 Hammel P et al. JAMA. 2016	Fase III, aleatoritzat, multicèntric.	449	1a aleatorització (n = 223) Ctrl.: Gemcitabina 1.000 mg/m ² (n = 219) Exptal.: G emcitabina 1.000 mg/m ² setmanal + erlotinib 100 mg/d 2a aleatorització (p lliure de progresión després de 4 m) (n = 136) pacients 2 m de la mateixa QT. QTRT (54 Gy + capecitabina 800 mg/m ² c/12 h). (n = 133)	Objectiu primari					173 (39 %) no van ser aleatoritzats per progressió..
					SG (m)	11,9	13,6	0,09	1,19 (0,97–1,45)	
					Objectiu secundari					
					SLP	6,5	7,8	0,26	1,12 (0,92–1,36)	
114	Sadot E et al. Ann Surg Oncol. 2015				Objectiu primari					
					Taxa de conversió a malaltia resecable TRO	31 % (31 pacients) / R0 = 16 pacients (55 %)				
					mSG (m) IC95%	29 % (20 % sense RT)				
					mSLP (m) IC95%	25 (19–31) 16 (14–18)				

Taula 3. Assaigs en càncer de pàncrees localment avançat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
115	Stein SM et al. Br J Cancer, 2016	Fase II, obert, multicèntric.	75 (31 LA i 41 M1)	mFOLFIRNOX	Objectiu primari					Toxicitats grau 3-4: neutropènia (12,2 %), diarrea (16,2 %), fatiga (12,2 %), plaquetopenia (9,5%).
					mSLP (m) IC95%	M1: 6,1 (5,19 – 8,31) LA: 17,8 (11,0 – 23,9)				
					Objectius secundaris					
					TRO	M1: 35,1 % LA: 17,2 %				
					mSG (m) IC95%	M1: 10,2 (7,65–14,32) LA: 26,6 (16,7– NA)				
118	Suker M et al. The Lancet Oncology. 2016	Revisió sistemàtica.		13 estudis (1 F ase II no aleatoritzat, 1 prospectiude cohorts i 11 retrospectius). (n = 689) 52 % CP LA FOLFIRINOX	Objectius primaris					**No s'ha trobat cap correlacióentre el % de reseccions i la SG.
					mSG (m)	24,2 (21,6– 26,8)				
					SG a 1 any	80,0 % (74,7– 84,4)				
					SG a 2 anys	50,2 % (42,9– 57,5)				
					Objectius secundaris					
mSLP (m)	15 (13,8–16,2)									
QTRT (8 estudis; 154/271 pacients)	63,5 % (43,3–81,6) 25,9 % (20,2–31,9)									
Reseccions* (12 estudis 91/325 pacients)	78,4 % (60,2–92,2)									
R0 (60/81)										

Taula 3. Assaigs en càncer de pàncrees localment avançat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
120	Kunzmann V et al. Lancet 2021	Fase II, aleatoritzat, obert, multicèntric.	130	Pàncrees LA naïve S'administren 2 cicles de nab-paclitaxel + gemcitabina i s'aleatoritzen 1:1 per rebre: 2 cicles addicionals de nab-paclitaxel + gemcitabina (n = 64) vs. 4 cicles de FOLFIRINOX (n = 66)	Objectiu primari					Tasa de conversión quirúrgica: OR = 0,72 (0,35–1,45)
					Taxa conversió quirúrgica	23 (35,9 %)	29 (43,9 %)	0,38		
					Objectiu secundari					
					mSG (m)	18,5 (14,4 - 21,5)	20,7 (12,9 - 28,7)	0,53	0,86 (0,55–1,36)	
122	Ghaneh P et al. J Clin Oncol. 2020	Fase II, obert, multicèntric, aleatoritzat.	90	Cirurgia immediata (n = 33) Gemcitabina + capecitabina (GC) (n = 20) FOLFIRINOX (n = 20) Capecitabina + RT (n = 17)	Objectius primaris					Toxicitat grau 3-4: cirurgia immediata 7 %; QT neoadjuvant 34 %.
					Taxa reclutament (pacients/any) Taxa resecció quirúrgica	25,92 55 % (30/55)	68 % (21/31)	0,33		
					Objectius secundaris					
					% R0	23 % (7/30)	14 % (3/21)	0,49		
					SG a l'any (%) IC95%	GC 78 % (60–100) FOLFIRINOX 84 % (70-100) QTRT 60 % (37–97)	39 % (24–61)	0,028		

Taula 3. Assaigs en càncer de pàncrees localment avançat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
123	Perri G et al. JAMA Surg. 2020	Sèrie de casos	485 Resecable (n = 181), resecable <i>borderline</i> (n = 133), irresecable localment avançat (n = 171)	FOLFIRINOX (n = 285) Nab-paclitaxel + Gemcitabina n = 200)	Objectiu primari					Grup FOLFIRINOX: pacients més joves, millor ECOG, tumor més avançat.
					Taxa resecció (%)	27 %	16 %	0,01		
					Objectius secundaris					
					TRP (%)	19 %	6 %	0,001		
					SG (m) IC95%	21 (18-24)	20 (17-25)	0,3		
124	Chen Yu et al. World J Gastroenter. 2013	Metaanàlisi de 15assaigs clínics.	1.128		Objectius secundaris					Globalment, la QTRT va ser superior als 6 m i 12 m, però no va ser així als 18 m. En el subanàlisi de localment avançat no es van trobar diferències.
					Subanàlisi per càncer localment avançat SG (als 6, 12, 18 m)	1,52	0,97-2,36	0,07		
						1,49	0,77-2,88	0,23		
						1,07	0,33-3,45	0,91		
129	Loehrer PJ et al. J Clin Oncol. 2011	Estudi aleatoritzat.	74	Grup A: Gemcitabina monoteràpia (n = 37) Grup B: Gemcitabina + RT (n = 34)	Objectius primaris					No es van observar diferències en la qualitat de vida a les 6, 15-16 i 36 setmanes.
					mSG (m)	11,1	9,2	0,017		
					Toxicitats grau 3-4	79 %	77 %			

Taula 3. Assaigs en càncer de pàncrees localment avançat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
131	Jiayi Huang et al. Radiother Oncol. 2011	Estudi retrospectiu (1998-2008).	93	Grup A: Gemcitabina + RT (n = 55) Grup B: 5-FU + RT (n = 38)	Objectius primaris					No es van observar diferències significatives: - Taxes de metàstasi a distància. - Hospitalitzacions. - Toxicitats gastrointestinals.
					mSG (m)	12,5	10,2	0,04		
					SG a 1 any	51 %	34 %			
					SG a 3 anys	12 %	0 %			
					SG a 3 anys	7 %	0 %			
132	Chang- Peng Zhu et al. Radiother Oncol. 2011	Metaanàlisi (3 EC aleatoritzats i 1 estudi comparatiu retrospectiu).	229	Gemcitabina + RT vs. 5-FU + RT	Objectius primaris					Toxicitats hematològiques agudes greus al grup de gemcitabina. TR = 1,54 (1,05–16,2)
					Taxes de supervivència a 1 any			0,03		
133	Mukherjee S et al. Lancet Oncol. 2013	Fase II, obert, aleatoritzat.	74	Grup A: Capecitabina + RT (n = 36) Grup B: Gemcitabina + RT (n = 38)	Objectius primaris					74 % va rebre dosis completes de RT amb capecitabina vs. 68 % amb gemcitabina.
					mSG (m)	15,2	13,4	0,012	0,39 (0,18–0,81)	
					SG a 1 any	79,2 %	64,2 %			
					mSLP (m)	12	10,4	0,11	0,60 (0,32–1,12)	
					Objectius secundaris					
					Toxicitat hematològica grau 3-4	0 %	18 %	0,008		
	Toxicitat no hematològica	26 %	12 %	0,12						

Taula 3. Assaigs en càncer de pàncrees localment avançat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)		
134	Hurt CN et al. Int J Radiat Oncol. Biol. Phys. 2015	Fase II	74	Grup A: Capecitabina + RT (n = 36) Grup B: Gemcitabina + RT (n = 38)	Objectius primaris						
					Les puntuacions de QdVRS van ser favorables a capcitabina + RT. El QLQ-PAN26 és una eina vàlida en aquests pacients.						
135	Fietkau R et al. J Clin Oncol. 2022	Fase III, multicèntric, aleatoritzat.	525	Inducció amb gemcitabina (n = 93) o FOLFIRINOX (n = 402) + gemcitabina + RT vs. gemcitabina monoteràpia	Objectius primaris					Les toxicitats hematològiques van ser més elevades en el grup gemcitabina + RT.	
					TR patològica (n = 122)	7 %	0,6 %	0,11			
				Taxa resecció R0 (n = 336)	25 %	18 %					
136	Huguet F, et. al. J Clin Oncol. 2007	Anàlisi retrospectiva d'assaigs clínics prospectius, Fase II/III.	128	Àc. folínic + fluorouracil + gemcitabina oxaliplatí + gemcitabina o gemcitabina Tots els esquemes +/- RT	Objectius primaris					Dades relatives a la comparació entre la QTRT (intervenció) i la QT sola (control).	
					SG	15,0 m	11,7 m	3,3 m	0,0009		
					SLP	10,8 setm.	7,4 setm.	3,5 setm.	0,005		
					Objectius secundaris						
					Taxa supervivència 1 any	65,3 %	47,5 %	17,8 %			

Taula 3. Assaigs en càncer de pàncrees localment avançat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)		
139	Hurt CN, et al. Br J Cancer. 2017	Assaig clínic, Fase II, aleatoritzat, multicèntric, obert.	74	Gemcitabina 1 g/m² d 1, 8, 15 + capecitabina 830 mg/m² d 1; 21 c/28 d x 3 cicles. Posteriorment, s'aleatoritzava a: Intervenció: capecitabina 830 mg/m ² / 12 h els dies de RT. Control: gemcitabina 300 mg/m ² c/7 d amb RT. RT: 50,4 Gy, 28 fraccions sense caps de setmana.	Objectiu primari						
					SLP a 9 m	20,7 m	11,3 m	9,4 m	< 0,001		
					Objectius secundaris						
					SG	17,6 m	14,6 m	3 m	0,185	0,68 (IC95%: 0,38–1,21)	
					SLP	12,0 m	10,4 m	1,6 m	0,244	0,60 (IC95%: 0,32–1,14)	

Ctrl. = control; d = dia; Exptal. = experimental; FU = fluorouracil; GC = gemcitabina + capecitabina; LA = localment avançat; m = mes; M1 = metàstasi a distància; mSG = mediana supervivència global; mSLP = mediana de la supervivència lliure de progressió; QdVRS = qualitat de vida relacionada amb la salut; QT = quimioteràpia; QTRT = quimioradioteràpia; RT = radioteràpia; setm. = setmana; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; TR = taxa de resposta; TRO = taxa de resposta objectiva.

E. Càncer de pàncrees metastàtic

E.1 Tractament de primera línia

L'any 1997, Burris *et al.* van publicar els resultats d'un estudi que demostrava una millor SG i millora clínica dels pacients amb càncer de pàncrees metastàtic tractats amb gemcitabina, en comparació amb 5-fluorouracil.¹⁵² Des d'aleshores, aquest ha estat l'estàndard de tractament d'aquest grup de pacients.

L'estudi va incloure 126 pacients amb malaltia avançada i un índex de Karnofsky (IK) ≥ 0 %. Els pacients tractats amb gemcitabina van presentar una SG de 5,65 mesos, en comparació amb els 4,41 mesos obtinguts en els pacients tractats amb 5-FU ($p = 0,0025$). El benefici clínic també va ser superior en el grup tractat amb gemcitabina (23,8 % enfront de 4,8 %; $p = 0,0022$). El tractament va ser ben tolerat.

En els darrers anys s'han publicat dos estudis de Fase III que han demostrat la superioritat de esquemes de combinació (FOLFIRINOX i nab-paclitaxel + gemcitabina), en comparació amb la gemcitabina en monoteràpia.

L'estudi francès ACCORD 11 va reclutar 342 pacients amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic amb un bon estat general (ECOG 0-1), menors de 75 anys, que van ser aleatoritzats per ser tractats amb gemcitabina o FOLFIRINOX (tractament descrit a l'Annex 3).⁸³ La triple teràpia va demostrar una superioritat en la SG (11 enfront de 6,8 mesos; HR = 0,57; $p < 0,001$), i en la SLP (6,4 mesos enfront de 3,3 mesos; HR = 0,47; $p < 0,001$), així com en la taxa de resposta global (TRG) (31,6 % davant del 9,4 % amb gemcitabina; $p < 0,001$).

No obstant això, el tractament experimental va resultar més tòxic, tot destacant com toxicitats de grau 3 o 4 més freqüents en el grup experimental la neutropènia (45,7 %), la febre neutropènica (5,4 %), la trombocitopènia (9,1 %), l'astènia (23,6 %), els vòmits (14,5 %), les diarrees (12,7 %) i la neuropatia perifèrica (9 %).

Davant la baixa tolerància a les dosis completes de FOLFIRINOX, diferents estudis han realitzat variacions en l'esquema tot tractant de millorar la seva tolerabilitat. Es destaca un assaig clínic de Fase II d'un únic braç, amb criteris d'inclusió similars a l'estudi pivotal de Conroy *et al.*, on els pacients són tractats amb FOLFIRINOX modificat disminuint la dosi d'irinotecan a 150 mg/m² i retirant el bolus de 5-FU (mFOLFIRINOX). En aquest assaig s'observa una SG similar d'11,2 mesos, amb una SLP de 5,5 mesos i una TRG del 37,7 %, a més d'un perfil de tolerància millor. Així doncs, el seu ús es va adoptar en l'assaig d'adjuvència PRODIGE 24, fet que en va permetre la seva aprovació, i s'ha integrat en la majoria dels assaigs clínics de combinació amb nous fàrmacs. Això el podria considerar com a una opció de primera línia en la pràctica clínica habitual.^{56,153}

Actualment, l'esquema FOLFIRINOX o mFOLFIRINOX es reserva per als pacients amb un adenocarcinoma de pàncrees metastàtic en bon estat general (ECOG 0-1) i amb edats < 75 anys.

L'estudi internacional de Fase III MPACT va reclutar 861 pacients amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic amb IK ≥ 70 % i sense límit d'edat. Els pacients van ser tractats amb nab-paclitaxel + gemcitabina o amb gemcitabina en monoteràpia.¹⁵⁴ El grup experimental va demostrar superioritat en la SG (8,5 mesos enfront de 6,7 mesos; HR = 0,72; $p = 0,001$), en la SLP (5,5 mesos enfront de 3,7 mesos; HR = 0,69; $p = 0,001$), així com en la TRG (23 % enfront del 7 % amb gemcitabina; $p < 0,001$).

En el grup tractat amb nab-paclitaxel + gemcitabina, les manifestacions de toxicitat de grau 3 i 4 més freqüents van ser neutropènia (38 %), febre neutropènica (3 %), astènia (17 %) i neuropatia perifèrica (17 %).

L'estudi de Fase I/II Fragance va avaluar l'eficàcia i la seguretat de la combinació nab-paclitaxel + gemcitabina en la població amb adenocarcinoma de pàncrees avançat amb ECOG 2.¹⁵⁵ A l'estudi de Fase I es van escollir els esquemes de gemcitabina 1.000 mg/m² els dies 1, 8 i 15 cada 21 dies amb nab-paclitaxel 100 o 125 mg/m² els dies 1, 8 i 15 cada 28 dies per tal de ser analitzats a l'estudi de Fase II.

Es van reclutar 221 pacients i es va demostrar que el perfil d'efectes secundaris en la població ECOG 2 (poc representada en l'estudi MPACT) era similar a la registrada en l'estudi MPACT. Les toxicitats de grau 3 i 4 més freqüents van ser anèmia, neutropènia, trombopènia, astènia i neurotoxicitat. L'eficàcia va ser comparable amb la reportada a l'estudi de Fase III, fet que justifica la utilització d'aquest esquema en pacients ECOG 2, especialment si la causa del deteriorament és el tumor.

Actualment, el règim de nab-paclitaxel + gemcitabina està indicat a la població amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic amb IK $\geq$ 70 % o ECOG 2, sense límit edat.

Des que tenim aquests esquemes més actius i ben tolerats en pacients amb estat funcional ECOG 2, l'ús de la gemcitabina ha quedat reduït a aquells pacients que no es consideren candidats a ser tractats amb biteràpia per contraindicació de nab-paclitaxel.

Es disposa dels resultats preliminars de l'assaig clínic GENERATE/JCOG1611 de Fase II/III, reportats en el Congrés de l'ESMO 2023. En aquest assaig s'avalua l'eficàcia de l'esquema nab-paclitaxel + gemcitabina en comparació amb mFOLFIRINOX. Amb aquesta finalitat, es van aleatoritzar 527 pacients per tal de rebre nab-paclitaxel + gemcitabina (n = 176), mFOLFIRINOX (n = 175) o bé un tercer braç de comparació de l'esquema de triplet S1-IRINOX (n = 176). L'estudi no va mostrar diferències en l'objectiu primari en els braços de nab-paclitaxel + gemcitabina, mFOLFIRINOX o S1-IRINOX: SG (17 mesos vs. 14 mesos vs. 13,6 mesos), SLP (6,7 mesos vs. 5,8 mesos vs. 6,7 mesos) i TRG (35,4 % vs. 32,4 % vs. 42,4 %), respectivament. El perfil de tolerància és millor amb la combinació nab-paclitaxel + gemcitabina, tot destacant una toxicitat de grau 3 en el 5 % enfront del 20 % en els pacients tractats amb mFOLFIRINOX, així com una menor taxa de neutropènia febril (3,4 enfront del 8,8 %). Els resultats d'aquest estudi suggereixen que tant l'ús de nab-paclitaxel + gemcitabina com de mFOLFIRINOX és igual de vàlid en el tractament de primera línia de l'adenocarcinoma de pàncrees metastàtic.

Des de l'aprovació de FOLFIRINOX i nab-paclitaxel + gemcitabina, només s'ha publicat un estudi de Fase III que hagi mostrat superioritat a un d'aquests esquemes. L'estudi NAPOLI-3 compara el triplet segons l'esquema NALIRIFOX amb nab-paclitaxel + gemcitabina en pacients amb adenocarcinoma de pàncrees, ECOG 0-1, independentment de l'edat.¹⁵⁶ L'estudi va reclutar 770 pacients. L'estudi NALIRIFOX va mostrar un augment en la SG (11,1 mesos enfront de 9,2 mesos, $p = 0,034$) amb una disminució del risc de mort del 17 %, així com en la SLP (7,4 mesos enfront de 5,6 mesos; $p < 0,001$), amb una TRG similars (42 % enfront del 36 %; $p = 0,11$). Destaca un perfil de toxicitat gastrointestinal de grau 3 o 4 amb diarrea (20 %), nàusees (12 %) i hipocalèmia associada (15 %). Tot i així, presentava millor perfil de neurotoxicitat i de toxicitat hematològica en comparació amb nab-paclitaxel + gemcitabina, amb neutropènia (14 % enfront del 25 %) i anèmia (11 % enfront del 17 %).

La principal crítica a aquest estudi és no haver inclòs l'esquema FOLFIRINOX o mFOLFIRINOX com a braç comparador. Tot i que no limita la inclusió a pacients < 75 anys, la similitud de components amb mFOLFIRINOX fa que la manca d'aquesta comparació dificulti la presa de decisions sobre la indicació de l'esquema NALIRIFOX.

Actualment, s'estan avaluant nombroses noves molècules en comparació amb l'estàndard de tractament per a aquesta malaltia, amb FOLFIRINOX o amb nab-paclitaxel + gemcitabina. La gran majoria d'estudis utilitzen nab-paclitaxel + gemcitabina com a base a causa de la seva toxicitat més baixa i una eficàcia similar.

Davant dels resultats presentats, els tractaments actuals ofereixen una mediana de supervivència al voltant dels 11-12 mesos. Per aquesta raó, la millor opció terapèutica per als pacients amb càncer de pàncrees amb metàstasi és la participació en un assaig clínic.

Pel que fa a l'ús de biomarcadors, cal destacar l'ús de gens relacionats amb la via de reparació de l'ADN per tal d'identificar pacients que es poden beneficiar de la quimioteràpia basada en platí. Entre un 5 % i un 7 % dels pacients amb càncer de pàncrees poden presentar una mutació germinal o somàtica en el gen BRCA1, BRCA2 o PALB2. En aquesta població, hi ha assaigs clínics no aleatoritzats que demostren un benefici del tractament basat en platí, mostrant medianes de SG al voltant dels 16-23 mesos, amb SLP de 10-13 mesos i TRG del 60-70 %. Aquests resultats suggereixen l'ús del tractament basat en platí en pacients amb mutacions germinals o somàtiques en els gens BRCA1, BRCA2 o PALB2.¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ L'esquema més utilitzat en aquest context és FOLFIRINOX o mFOLFIRINOX, tot i que, en pacients amb contraindicacions mèdiques, una alternativa de tractament seria la combinació gemcitabina + cisplatí basada en l'evidència obtinguda en un estudi clínic de Fase II.¹⁶⁰

L'assaig clínic POLO de Fase III va avaluar l'ús d'olaparib davant del placebo com a manteniment després de 16 setmanes de benefici clínic al tractament amb platí en pacients amb mutació BRCA1 o BRCA2 en línia germinal. L'assaig va reclutar 154 pacients: 92 en el braç d'olaparib i 62 en el braç de placebo, tot demostrant beneficis en el seu objectiu primari en la SLP (7,4 mesos enfront de 3,8 mesos; HR = 0,53; $p < 0,001$), amb una TRG del 23 %.¹⁶¹ Tanmateix, tant les dades reportades inicialment com l'actualització definitiva no van mostrar un benefici significatiu en la SG (19 mesos enfront de 19,2 mesos; (HR = 0,83; IC95%: 0,56-1,22; $p = 0,3$), tot i que destacava un percentatge més elevat de pacients vius als 3 anys (33,9 % enfront del 17,8 %) i un major benefici d'olaparib en els pacients que havien rebut > 6 mesos platí, en comparació amb els que havien rebut platí entre 4 i 6 mesos (mSG: 32,5 mesos [IC95%: 17,2-43,6] enfront de 20,6 mesos [IC95%: 16,1-27,7], respectivament).¹⁶² Actualment, aquesta indicació es troba exclosa del finançament públic pel Sistema Nacional de Salut (SNS).

D'altra banda, un assaig clínic de Fase II d'un únic braç en pacients amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic va avaluar l'ús de rucaparib com a manteniment després del benefici amb quimioteràpia basada en platí durant ≥ 16 setmanes en pacients amb alteració somàtica o germinal en el gen BRCA1, BRCA2 o PALB2.¹⁶³ Aquest estudi va mostrar resultats similars als de l'estudi POLO amb una mediana de la SG de 23,5 mesos, una SLP de 13,1 mesos i una TRG del 41,7 %. Aquests resultats donen suport a l'ús d'inhibidors de PARP com a tractament de manteniment en aquest conjunt de pacients amb alteracions en els gens BRCA1, BRCA2 o PALB2.

Taula 4. Assaigs clínics disponibles per al tractament de primera línia de la malaltia metastàtica

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	RAR	p	HR (IC95%)	
83	Conroy T et al. N Engl J Med. 2011	Fase II-III, aleatoritzat, ACCORD 11.	342	Intervenció: Oxaliplatí 85 mg/m ² + àc. folínic 400 mg/m ² + irinotecan 180 mg/m ² + 5-FU 400 mg/m ² (bolus) seguit de 2.400 mg/m ² infusió 46 h, el dia 1, cicles 14 dies (esquema FOLFIRINOX). vs. Control: Gemcitabina 1.000 mg/m ² c/7 d (x 7 setm.) seguit de d 1, 8, 15, cicle de 28 dies.	Objectiu primari						S'hi indiquen les dades de l'estudi de Fase III. 1a línia
						n = 171	n = 171				
					SG	11,1 m	6,8 m	4,3 m	< 0,001	0,57 (0,45-0,73)	
					Objectius secundaris						Qüestionari QLQ-C30
					SLP	6,4 m	3,3 m	3,1 m	< 0,001	0,47 (0,37-0,59)	
					TRO	31,6 % (54 de 171)	9,4 % (16 de 171)	22,2 %	< 0,001		
					Qualitat de vida (temps fins a deteriorament definitiu)	NC	5,7 m	NC	< 0,001	0,47 (0,30-0,70)	
152	Burris HA 3rd et al. J Clin Oncol. 1997	Estudi prospectiu, aleatoritzat.	126	Intervenció: Gemcitabina 1.000-1.250 mg/m ² c/ 7 d (x 7 setm.) seguit de 1, 8, 15, cicle de 28 dies. (n = 63) vs. Control: 5-FU 600 mg/m ² c/7 d, cicle de 28 dies. (n = 63)	Objectius primaris						
					Benefici clínic (dolor, deteriorament funcional i pèrdua de pes)	23,8 %	4,8 %	19,0 %	0,0022		
					Objectius secundaris						
					SG	5,65 m	4,41 m	1,24 m	0,0025		
					SLP	9 setm.	4 setm.	5 setm.	0,0002		
					TRO	5,4 % (3 de 56)	0 % (0 de 57)	5,4 %	NS		

Taula 4. Assaigs clínics disponibles per al tractament de primera línia de la malaltia metastàtica

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	RAR	p	HR (IC95%)	
153	Ozaka M, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2018	Fase II, obert, multicèntric, d'un sol braç.	69	Oxaliplatí 85 mg/m² + àc. folínic 200 mg/m² + irinotecan 150 mg/m² + 2.400 mg/m² infusió 46 h el dia 1, cicles 14 dies.	Objectius primaris						
					SG	11,2 m				0,62 (0,44–0,86)	
					Neutropènia grau ≥ 3	47,8 % (33 de 69)					
					Objectius secundaris						
					SLP	5,5 m				1,57 (1,20–2,03)	
					TRO	37,7 % (26 de 69)					
155	Macarulla T, et al. J Clin Oncol. 2018	Fase I/II, obert, multicèntric, aleatoritzat.	211	Intervenció: Nab-paclitaxel 125 mg/m² + gemcitabina 1 g/m² d 1, 8, 15 cada 28 dies (n = 11) Control: Nab-paclitaxel 125 mg/m² + gemcitabina 1 g/m² d 1, 15 cada 28 dies (n = 111)	Objectiu primari						S'hi indiquen les dades de l'estudi de Fase II.
					SG	9,8 m	7,7 m	2,1 m	0,111		

Taula 4. Assaigs clínics disponibles per al tractament de primera línia de la malaltia metastàtica

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	RAR	p	HR (IC95%)	
156	Wainberg ZA, et al. Lancet Lond Engl. 2023	Fase III, obert, multicèntric, aleatoritzat.	770	Intervenció: Irinotecan liposomal 50 mg/m² + oxaliplatí 60 mg/m² + àcid folínic 400 mg/m² + 2.400 mg/m² infusió 46 h, d 1 i 15, cicles 28 dies (esquema NALIRIFOX). (n = 383) Control: Nab-paclitaxel 125 mg/m² + gemcitabina 1 g/m² d 1, 8, 15, cicle de 28 dies (n = 387)	Objectiu primari						
					SG	11,1 m	9,2 m	1,9 m	0,036	0,83 (0,70–0,99)	
					Objectius secundaris						
					SLP	7,4 m	5,6 m	1,8 m	< 0,0001	0,69 (0,58–0,83)	
					TRO	41,8 % (160 de 383)	36,2 % (140 de 387)	5,6 %	0,11	1,26 (0,95–1,69)	
158	O'Reilly EM, et al. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2020	Fase III, obert, multicèntric i aleatoritzat, de dos braços.	50	Intervenció: Veliparib VO 80 mg/12 h dies 1-12 + cisplatí 25 mg/m² + gemcitabina 600 mg/m² dies 3 i 10. Cicles de 21 dies. Control: Cisplatí 25 mg/m² + gemcitabina 600 mg/m² dies 3 i 10. Cicles de 21 dies.	Objectiu primari						
						n = 27	n = 23				
					TRO	74,1 % (20 de 27)	65,2 % (15 de 23)	8,9 %	0,55		
					Objectius secundaris						
					SLP	10,1 m	9,7 m	0,4 m	0,73		
					SG	15,5 m	16,4 m	-0,9 m	0,6		
					DCR	100 % (27 de 27)	78,3 % (18 de 23)	21,7 %	0,2		

Taula 4. Assaigs clínics disponibles per al tractament de primera línia de la malaltia metastàtica

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	RAR	p	HR (IC95%)	
160	Wattenberg MM, et al. Br J Cancer, 2020	Estudi retrospectiu, unicèntric.	78	Tractaments administrats en ambdós grups: FOLFIRINOX FOLFOX Gemcitabina + cisplatí Gemcitabina + cisplatí + nab-paclitaxel.	Objectiu primari						Resultats comparatius entre pacients amb mutació (intervenció) o sense mutació (control) en BRCA1, BRCA2 o PALB2.
					TRO	21 % (8 de 52)	58 % (14 de 26)	37 %	0,0022		
					SLP	6,9 m	10,1 m	3,2 m	0,0068		
					Objectius secundaris						
					SG	18,8 m	24,6 m	5,8 m	0,0467		
					TCM	81 % (42 de 52)	81 % (21 de 26)	0 %	> 0,99		
162	Kindler HL, et al. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2022	Assaig clínic controlat amb placebo, Fase III, aleatoritzat, doble cec.	154		Objectiu primari						
					SLP	6,7 m	3,7 m	3,0 m	0,0004	0,49 (0,33–0,73)	
					Objectius secundaris						
					SG	19,0 m	19,2 m	-0,2 m	0,3487	0,83 (0,56–1,22)	
					Període lliure d'esdeveniment	9,0 m	5,4 m	3,6 m	< 0,0001	0,44 (0,30–0,66)	
					Període lliure de supervivència	14,9 m	9,6 m	5,3 m	0,0111	0,61 (0,42–0,89)	

Taula 4. Assaigs clínics disponibles per al tractament de primera línia de la malaltia metastàtica

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Observacions
					Paràmetres d'eficàcia		Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	RAR	p	
163	Reiss et al. J Clin Oncol. 2021	Estudi Fase II, braç únic.	46 (42 avaluables) BRCA2: 27 pac. BRCA1: 7 pac PALB2: 6 pacients BRCA2: 2 pac.	Rucaparib 600 mg/12 h fins a progressió de la malaltia.	Objectiu primari						Pacients amb CP avançat amb variants patogèniques germinals o somàtiques en BRCA1, BRCA2 o PALB2, que haguessin rebut 16 setmanes de QT basada en platí i sense mostrar resistència al platí.
					SLP	13,1 m (IC95%: 14,4-21,8)		NA	NA		
					Objectius secundaris						
					TRO	41,7 % (IC95%: 25,5-59,2)		NA	NA		
					TCM	66,7 % (IC95%: 49,0-81,4)		NA	NA		
					SG	23,5 m (IC95%: 20,0-27,0)		NA	NA		

Ctrl. = control; d = dia; Exptal.= experimental; m = mes; NA = no aconseguit; setm. = setmana; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; TCM = taxa de control de la malaltia; TRG = taxa de resposta global; TRO = taxa de resposta objectiva.

E.2 Tractament de segona línia

Tenint en compte l'evidència disponible, les guies clíniques recomanen majoritàriament la utilització de règims com FOLFIRINOX, mFOLFIRINOX o nab-paclitaxel + gemcitabina com a opcions de tractament de primera línia per a pacients amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic. Tot i que s'ha observat un benefici en la SG, en comparació amb el millor tractament de suport en la segona línia de tractament, encara no s'ha establert de manera definitiva quin és l'esquema òptim. L'elecció del tractament de primera línia influirà en la selecció d'opcions per a la segona línia tot considerant factors com l'estat funcional del pacient, el nivell de toxicitat dels esquemes i les preferències individuals del pacient. No obstant això, menys del 50 % dels pacients que reben una primera línia de tractament, rebran una segona línia. Alguns estudis indiquen l'existència de factors pronòstics que poden ajudar a identificar quins pacients es podrien beneficiar més d'aquestes teràpies.¹⁶⁴

Diferents fàrmacs han mostrat activitat després de la decisió de la primera línia de tractament en pacients amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic, per la qual cosa s'han realitzat alguns assaigs clínics de Fase III per provar-ne l'eficàcia.

E.2.1 Segona línia després de progressió a primera línia basada en gemcitabina

L'assaig clínic Conko de Fase II, aleatoritzat i obert, va comparar l'esquema basat en oxaliplatí, àcid folínic i fluorouracil enfront del millor tractament de suport.¹⁶⁵ L'assaig requeria un total de 165 pacients per demostrar una diferència en la supervivència estadísticament significativa, però només van ser reclutats 46 pacients i va finalitzar de manera prematura. Els pacients del braç de QT (23 pacients) van presentar una mediana de supervivència de 4,82 mesos, en comparació amb els 2,3 mesos del braç de tractament de suport (23 pacients) ($p = 0,008$).

Més endavant es va realitzar l'assaig clínic Conko-003 de Fase III, aleatoritzat i obert que es va dur a terme en 16 institucions alemanyes.¹⁶⁶ Entre gener de 2004 i maig de 2007 es van incloure a l'assaig 168 pacients amb adenocarcinoma de pàncrees avançat que haguessin progressat després d'una primera línia basada en gemcitabina. L'objectiu primari de l'estudi va ser la SG. Els pacients van ser aleatoritzats per rebre àcid folínic 200 mg/m² i fluorouracil 2.000 mg/m² en 24 h els dies 1, 8, 15 i 22 del cicle (FF) o l'esquema OFF que consistia a afegir a l'esquema FF oxaliplatí 85 mg/m² els dies 8 i 22. La mediana de seguiment va ser de 54,1 mesos. La mediana de supervivència del grup OFF va ser de 5,9 mesos (IC95%: 4,1–7,4) i la del grup FF de 3,3 mesos (IC95%: 2,7–4,0); HR = 0,66 (IC95%: 0,48–0,92; $p = 0,01$). La taxa d'efectes adversos va ser similar en ambdós grups, a excepció de la neurotoxicitat de graus 1 i 2, registrada en 29 pacients (38,2 %) en el grup OFF i en 6 pacients (7,1 %) en el grup FF ($p < 0,001$).

Un altre assaig clínic de Fase III va avaluar la combinació d'oxaliplatí + 5-FU i va obtenir resultats contradictoris. A l'assaig clínic Pancreox de Fase III, aleatoritzat i multicèntric, es van reclutar pacients amb adenocarcinoma de pàncrees avançat amb ECOG 0-2 que haguessin rebut tractament amb gemcitabina prèviament.¹⁶⁷ L'objectiu primari de l'estudi va ser la SLP. Els pacients van ser aleatoritzats per rebre mFOLFOX6 enfront de l'àcid folínic + 5-FU. No es van observar diferències en la SLP (3,1 mesos enfront de 2,9 mesos; $p = 0,99$). Així mateix, la SG va ser inferior en els pacients assignats al braç de mFOLFOX6 (5,1 mesos enfront de 9,9 mesos; $p = 0,02$). En els pacients assignats a al braç de mFOLFOX6 es va observar un augment de la toxicitat amb un 63 % d'esdeveniments de graus 3-4, mentre que en el braç de l'àcid folínic + 5-FU només va ser de l'11 %. En aquest assaig clínic, la mediana de supervivència observada en el braç control és superior a la registrada en estudis previs

amb tractament amb àcid folínic + 5-FU. En el braç experimental també es va observar una toxicitat superior a la registrada en estudis previs i un nombre menor de pacients van rebre tractament posterior.

A l'assaig clínic NAPOLI-1 de Fase III, multicèntric, aleatoritzat i obert es van reclutar pacients amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic que haguessin estat tractats prèviament amb QT basada en gemcitabina.¹⁶⁸ Els pacients es van aleatoritzar per tal de rebre irinotecan nanoliposomal en monoteràpia, àcid folínic + 5-FU i la combinació irinotecan nanoliposomal + 5-FU + àcid folínic. L'objectiu primari de l'assaig va ser la SG. Entre el mes de gener de 2012 i el mes de setembre del 2013, 417 pacients van ser assignats a tractament. La SG en pacients assignats al braç de combinació va ser superior amb una mediana de supervivència de 6,1 mesos enfront de 4,2 mesos al braç de 5-FU i àcid folínic ($p = 0,012$). No es van observar diferències entre el braç d'irinotecan nanoliposomal + 5-FU + àcid folínic. Els esdeveniments de grau 3-4 que es van produir més freqüentment van ser neutropènia, diarrea, nàusees, vòmits i fatiga.

Recentment s'ha publicat una actualització una vegada assolit el 96 % dels esdeveniments, on s'observa que un 16 % dels pacients inclosos a l'estudi van ser llargs supervivents (≥ 1 any), dels quals 15 (10 % dels inclosos en el braç) van rebre nal-irinotecan (irinotecan liposomal) en monoteràpia, 29 (25 %) van rebre irinotecan + 5-FU + àcid folínic i 20 (13 %) van rebre 5-FU + àcid folínic. El benefici en la SG es manté en l'actualització amb una HR = 0,75 (IC95%: 0,57–0,99). Les característiques associades a la supervivència a llarg termini en el grup de nal-irinotecan + 5-FU + àcid folínic van ser un estat funcional de Karnofsky ≥ 90 , edat ≤ 65 anys, nivells més baixos de CA 19-9, proporció de neutròfils a limfòcits ≤ 5 i absència de metàstasis hepàtiques.¹⁶⁹

En el nostre àmbit, nal-irinotecan es considera un medicament d'ús excepcional.¹⁷⁰

L'assaig HR-IRI-APC de Fase III asiàtic avalua la formulació liposomal d'irinotecan + 5-FU + àcid folínic, en comparació amb la combinació 5-FU + àcid folínic. L'assaig va assolir el seu objectiu primari de SG amb una mediana de 7,39 mesos, en comparació amb 4,99 mesos en el braç de placebo (HR = 0,63; IC96,4%: 0,48–0,84; $p < 0,0001$). La SLP va ser de 4,21 mesos, en comparació amb 1,48 mesos i la taxa de resposta del 12,75 % enfront del 0,67 %, respectivament. No es pot extrapolar la seva eficàcia i seguretat a la població occidental, ja que no estava inclosa.¹⁷¹

Tres metaanàlisis realitzades en els darrers tres anys revisen les dades en segona línia. L'any 2020, es va publicar una metaanàlisi que va analitzar la seguretat i eficàcia de FOLFOX després de progressió a una primera línia basada en gemcitabina.¹⁷² Es van incloure 11 estudis amb un total de 454 pacients i es va avaluar la quimioteràpia basada en oxaliplatí i 5 fluorouracil (OFF, FOLFOX, mFOLFOX). En 10 dels 11 estudis, la puntuació de l'estat funcional va predir la SG. Per a pacients amb ECOG PS 0-1, la mediana de la SG va ser de 6,2 mesos, similar als resultats en supervivència de l'estudi NAPOLI-1.

Un altre estudi publicat l'any 2022 va realitzar una revisió i una metaanàlisi de l'eficàcia i seguretat de FOLFIRINOX enfront de FOLFIRI, FOLFOX i S-1 en segona línia després de la progressió de quimioteràpia basada en gemcitabina.¹⁷³ L'anàlisi va incloure 858 pacients de 6 estudis (4 retrospectius, 1 prospectiu i 1 aleatoritzat). Els autors van concloure que la combinació de FOLFIRINOX va aconseguir una millor SLP (HR = 0,68; IC95%: 0,52–0,89), una millor SG (HR = 0,71; IC95%: 0,59–0,86), una millor taxa de resposta (HR = 0,43; IC95%: 0,23–0,80), així com una millor taxa de control de la malaltia (HR = 0,71; IC95%: 0,58–0,88), tot i que amb una toxicitat més elevada.

Una metaanàlisi recent del 2023 va analitzar 9 estudis de Fase II i III, amb esquemes de quimioteràpia en segona línia.¹⁷⁴ Un estudi analitzava 5-FU amb o sense àcid folínic, 3 estudis comparaven 5-FU + àcid folínic amb oxaliplatí o sense; 2 estudis comparaven 5-FU + àcid folínic amb o sense irinotecan o irinotecan liposomal; i un estudi comparava el tractament basat en 5-FU amb o sense agents en investigació (capecitabina ± ruxolitinib, FOLFOX ± pegilodecakin i FOLFIRI ± veliparib). Amb un total de 2.521 pacients, l'anàlisi va concloure que les combinacions amb més SG van ser FOLFIRI (HR = 0,76; IC95%: 0,21–2,75) i irinotecan liposomal + 5-FU (HR = 0,74; IC95%: 0,31–1,85).

A l'estudi de Fase III SEQUOIA, es van aleatoritzar 567 pacients per tal de rebre FOLFOX + pegilodecakin (interleuquina-10 humana recombinant pegilada) i FOLFOX.¹⁷⁵ L'estudi no va aconseguir demostrar superioritat en el braç experimental ni en la SG (5,8 enfront de 6,3 mesos), ni en la SLP en les taxes de respostes.

JANUS 1 i JANUS 2 són dos estudis multinacionals, aleatoritzats, doble cec, controlats amb placebo que van avaluar ruxolitinib o placebo en combinació amb capecitabina en segona línia i amb el nivell de proteïna C reactiva > 10 mg/L. Tampoc va mostrar superioritat de la combinació ni en la SG, ni en la SLP ni en la taxa de respostes.¹⁷⁶

La capecitabina ha mostrat activitat en pacients amb adenocarcinoma de pàncrees prèviament tractats. Tot i que no es disposa d'assaigs clínics de Fase III que demostrin la seva eficàcia, són una opció per als pacients amb ECOG 2 o contraindicacions per rebre tractaments en combinació.¹⁷⁷⁻¹⁷⁸

E.2.2 Segona línia després de progressió a primera línia basada en FOLFIRINOX

No es disposa d'assaigs clínics aleatoritzats que demostrin el benefici d'un règim terapèutic després de la progressió a FOLFIRINOX. No obstant això, existeixen dades d'activitat i dades basades en estudis retrospectius que indiquen que tant la combinació nab-paclitaxel + gemcitabina com la gemcitabina en monoteràpia poden tenir efectivitat en segona línia.¹⁷⁹⁻¹⁸⁰ L'addició de paclitaxel a la gemcitabina no va demostrar un augment de la supervivència en un assaig clínic de Fase III amb 211 pacients aleatoritzats en una proporció 1:1. Si bé és cert que augmentava la TRG (17,1 % enfront del 4,2 %; $p = 0,008$) i la SLP (mediana de la SLP de 3,1 enfront de 2,0 mesos (HR = 0,64; IC95%: 0,47–0,89; $p = 0,0067$), no augmentava la SG (HR = 0,87; IC95%: 0,63–1,20; $p = 0,4$) i produïa una major taxa de toxicitat severa (58 % enfront del 27,1 %).¹⁸¹

L'estudi francès AGEO, prospectiu, multicèntric i de cohorts, que va incloure 57 pacients tractats amb nab-paclitaxel + gemcitabina en segona línia després de la progressió a FOLFIRINOX, va mostrar una taxa de control de la malaltia del 58 %, amb un 17,5 % de respostes objectives.¹⁸² La mediana de la SG va ser de 8,8 mesos (IC95%: 6,2–9,7) i la mediana de la SLP va ser de 5,1 mesos (IC95%: 3,2–6,2); la SG des de l'inici de la primera línia va ser de 18 mesos (IC95%: 16–21). La majoria dels pacients presentava una puntuació ECOG-PS 1-2. Una dada interessant de l'estudi va ser que la resposta a FOLFIRINOX no va condicionar la resposta a nab-paclitaxel + gemcitabina.

El mateix grup en un estudi retrospectiu multicèntric d'evidència en la pràctica clínica habitual va analitzar els resultats de 427 pacients que van rebre nab-paclitaxel + gemcitabina, en comparació amb gemcitabina en monoteràpia.¹⁸³ Els pacients que van rebre nab-paclitaxel + gemcitabina van presentar un major nombre de localitzacions metastàtiques, així com malaltia peritoneal, i un menor percentatge de pacients amb una puntuació PS 2 (24 % enfront del 35 %). Després d'una mediana de

seguiment de 22 mesos, nab-paclitaxel + gemcitabina es va associar a una millor taxa de control de la malaltia (56 % enfront del 32 %; $p < 0,001$), SLP (3,5 enfront de 2,3 mesos; IC95%: 0,43–0,65) i SG (7,1 enfront de 4,7 mesos; IC95%: 0,53–0,86). Després de l'anàlisi multivariada, la combinació de nab-paclitaxel + gemcitabina i una puntuació PS 0-1 es van associar a una millor SG i SLP. La toxicitat de grau 3-4 va ser més freqüent amb nab-paclitaxel + gemcitabina (44 % enfront del 29 %).

Un ampli estudi retrospectiu i observacional que va incloure la revisió d'històries clíniques de 2.565 pacients en nou països europeus, va arribar a la conclusió que, en el context específic d'Espanya, el règim més freqüentment emprat en primera línia era el basat en gemcitabina, mentre que en segona línia predominaven els tractaments basats en 5-FU.¹⁸⁴ Cal tenir en compte les limitacions d'un estudi descriptiu i retrospectiu; tanmateix, la investigació suggereix que l'elecció de la segona línia de tractament està influïda per les característiques individuals del pacient, la disponibilitat dels tractaments, les preferències de l'oncòleg i la línia de tractament prèviament utilitzada.

Taula 5. Assaigs clínics disponibles per al tractament en segona línia de la malaltia metastàtica.

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
165	Pelzer U et al. Eur J Cancer. 2011	Assaig CONKO, Fase III, aleatoritzat, obert.	46	OFF (Oxaliplatí 85 mg/m ² d 8, 22 + àc. folínic 200 mg/m ² + 5-FU 2.000 mg/m ² infusió 24 h d 1, 8, 15, 22 c/42 dies) + MTS.	Objectiu primari					Tractament 2L en pac. amb progressió després de tract. amb gemcitabina. Finalització anticipada (segons normes predefinides en el protocol) a causa del baix reclutament de pac. (no acceptació de MTS per a pacients oncològics).
						n = 23	n = 23			
					SG (2L)	4,82 m	2,30 m	0,008	0,45 (0,24–0,83)	
					Objectiu secundari					
					SG seqüència des de 1L amb gemcitabina	9,09 m	7,90 m	0,031	0,50 (0,27–0,95)	
166	Oettle H. et al. J Clin Oncol. 2014	Assaig CONKO-003, Fase III, aleatoritzat, obert.	160	OFF (FF + Oxaliplatí 85 mg/m ² d 8, 22 c/42 dies). FF (àc. folínic 200 mg/m ² + 5-FU 2.000 mg/m ² 24 h infusió d 1, 8, 15, 22 c/42 d).	Objectiu primari					Tractament 2L en pac. amb progressió després de tract. amb gemcitabina.
						n = 76	n = 84			
					SG	5,9 m	3,3 m	0,010	0,66 (0,48–0,91)	
					Objectiu secundari					
					SLP	2,9 m	2,0 m	0,019	0,68 (0,50–0,94)	
167	Gill S et al. J Clin Oncol. 2016	Assaig PANCREOX, Fase III, aleatoritzat, obert.	108	mFOLFOX6 (FU/àc. folínic + oxaliplatí 85 mg/m ² d 1 c/14 dies) (n = 54). FU/ àc. folínic (5-FU 400 mg/m ² bolus IV + 5-FU 2.400 mg/m ² infusió contínua 46 h + àc. folínic 400 mg/m ² d 1 c/14 dies) (n = 54).	Objectiu primari					Tractament 2L en pac. amb progressió amb gemcitabina. SG grup Control més llarga que l'esperada. Toxicitat de grau 3-4 grup Exptal. del 63 %.
					SLP	3,1 m	2,9 m	0,989	1,00 (0,66–1,53)	
					Objectius secundaris					
					SG	6,1 m	9,9 m	0,024	1,78 (1,08–2,93)	
					TRG (RP)	13,2 %	8,5 %	0,361		

Taula 5. Assaigs clínics disponibles per al tractament en segona línia de la malaltia metastàtica.

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
168	Wang- Gillam A et al. Lancet, 2015	Assaig NAPOLI-1, Fase III, aleatoritzat, obert.	417	5-FU 2.000 mg/m ² infusió 24 h + àc. folínic 200 mg/m ² d 1, 8, 15, 22 c/6 sem. (n = 149). Nal-iri 120 mg/m ² c/21 d (n = 151) Nal-iri 80 mg/m ² + 5-Fu 2.400 mg/m ² infusió 46 h + àc. folínic 400 mg/m ² c/14 d (n = 117).	Objectiu primari					1L (12 %) 2L (56 %) ≥ 3L (32 %) Tractats prèviament amb un esquema de gemcitabina.
					SG	6,1 m Nal-iri + 5-FU + àc. folínic vs. 4,2 m 5-FU + àc. folínic		0,012	0,67 (0,49–0,92)	
						4,9 m Nal-iri vs. 4,2 m 5-FU + àc. folínic		0,94	0,99 (0,77–1,28)	
					Objectius secundaris					
					SLP	3,1 m Nal-iri + 5-FU + àc. folínic vs. 1,5 m 5-FU + àc. folínic		0,0001	0,56 (0,41–0,75)	
						2,7 m Nal-iri vs. 1,6 m 5-FU + àc. folínic		0,1	0,81 (0,63–1,04)	
					QdV	No s'observen diferències en la qualitat de vida de pacients entre diferents grups a la setmana 6 i 12.				
169	Wang- Gillam A et al. Eur J Cancer. 2019	Assaig NAPOLI-1, Fase III, aleatoritzat, obert.	417	5-FU 2.000 mg/m ² infusió 24 h + àc. folínic 200 mg/m ² d 1, 8, 15, 22 c/6 sem (n = 149). Nal-iri 120 mg/m ² c/21 d (n = 151). Nal-iri 80 mg/m ² + 5-Fu 2.400 mg/m ² infusió 46 h + àc. folínic 400 mg/m ² c/14 d (n = 117).	Objectiu primari					Anàlisi final de la SG de l'estudi NAPOLI-1.
					SG	6,2 m Nal-iri + 5-FU + àc. folínic vs. 4,2 m 5-FU + àc. folínic		0,039	0,75 (0,57–0,99)	
						4,9 m Nal-iri vs. 4,2 m 5-FU + àc. folínic		0,568	1,07 (0,84–1,36)	
					Objectius secundaris					
					SLP	3,1 m Nal-iri + 5-FU + àc. folínic vs. 1,5 m 5-FU + àc. folínic		< 0,0001	0,57 (0,43–0,76)	
						2,7 m Nal-iri vs. 1,6 m 5-FU + àc. folínic		0,105	0,81 (0,63–1,04)	
					TRO	17 % Nal-iri + 5-FU + àc. folínic 1 % 5-FU + àc. folínic		< 0,0001	NR	
						6 % Nal-iri 1 % 5-FU + àc. folínic		0,020	NR	

Taula 5. Assaigs clínics disponibles per al tractament en segona línia de la malaltia metastàtica.

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
					Resposta CA 19-9	% pacients amb reducció del 50 % basal: 28 % Nal-iri + 5-FU + àc. folínic vs. 10 % 5-FU + àc. Folínic 23 % Nal-iri vs. 12 % 5-FU + àc. folínic			NR	
171	Wang L et al. Ann Oncol. 2022	HR-IRI-APC de Fase III, aleatoritzat 1:1, doble cec.	298	HR070803 56,5 mg/m² + 5-FU 2.000 mg/m² + àc. folínic 200 mg/m² Placebo + 5-FU 2.000 mg/m² + àc. folínic 200 mg/m²	Objectiu primari					Pacients amb CP LA o metastàtic que han fallat a QT basada en gemcitabina.
					SG	7,39 m	4,99 m	0,0019	0,63 (0,48-0,84)	
					Objectius secundaris					
					SLP	4,21 m	1,48 m	< 0,0001	0,36 (0,27–0,48)	
					TRO	12,75% (IC95%: 7,86–9,20)	0,67 % (IC95%: 0,02–3,68)	< 0,0001	NR	
173	Lu W, Wang L, Li X, Tang K. J Int Med Res. 2022.	Metaanàlisi de 6 estudis en 2L de tractament. Es va comparar FOLFIRINOX vs. altres règims de QT.	858	FOLFIRINOX (5-FU + àc. folínic, oxaliplatí, irinotecan) vs. FOLFOX (5-FU + àc. folínic, oxaliplatí) o FOLFIIRI (5-FU + àc. folínic, irinotecan) o S-1	Objectius primaris					Pacients amb CP LA o metastàtic prèviament tractats amb una línia de QT basada en gemcitabina.
					SG	FOLFIRINOX vs. resta d'esquemes FOLFIRINOX vs. FOLFIRI FOLFIRINOX vs. FOLFOX FOLFIRINOX vs. S-1		NR	0,71 (0,59–0,86) 0,78 (0,57–1,07) 0,76 (0,49–1,18) 0,55 (0,38–0,81)	
					SLP	FOLFIRINOX vs. resta d'esquemes FOLFIRINOX vs. FOLFIRI FOLFIRINOX vs. FOLFOX FOLFIRINOX vs. S-1		NR	0,68 (0,5–0,89) 0,78 (0,40–1,43) 0,73 (0,48–1,12) 0,60 (0,36–0,98)	
					TRO	FOLFIRINOX vs. resta d'esquemes FOLFIRINOX vs. FOLFIRI FOLFIRINOX vs. FOLFOX FOLFIRINOX vs. S-1		NR	0,43 (0,23–0,80) 0,61 (0,27–1,38) 0,38 (0,16–0,92) 0,10 (0,02–0,55)	

Taula 5. Assaigs clínics disponibles per al tractament en segona línia de la malaltia metastàtica.

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
					TCM	FOLFIRINOX vs. resta d'esquemes FOLFIRINOX vs. FOLFIRI FOLFIRINOX vs. FOLFOX FOLFIRINOX vs. S-1	NR	0,71 (0,58–0,88) 0,71 (0,42–1,22) 0,75 (0,52–1,09) 0,67 (0,47–0,97)		
174	Petrelli et al. BMC Gastroenterol. 2023	Metaanàlisi de 9 estudis de Fase II i III.	2.521	Fluoropirimidines ± àc. folínic Fluoropirimidines + àc. folínic ± Oxaliplatí Fluoropirimidines ± Irinotecan o Nal-iri Fluoropirimidines + Agent experimental	Objectiu primari					Pacients amb CP metastàtic prèviament tractats amb una línia de QT basada en gemcitabina.
					SG	5-FU + irinotecan vs. 5-FU + àc. folínic 5-FU + àc. folínic + Nal-iri vs. 5-FU + àc. folínic 5-FU + àc. folínic + oxaliplatí vs. 5-FU + àc. folínic	NR	0,76 (0,21–2,75) 0,74 (0,31–1,85) 1,053 (0,359–3,256)		
175	Hecht et al. J Clin Oncol. 2021	Estudi Fase III, aleatoritzat 1:1.	567	FOLFOX (àc. folínic o 400 mg/m², oxaliplatí 85 mg/m², 5-FU 400 mg/m², 5-FU 2.400 mg/m² infusió 46-48 h) + pegilodecakin (0,4 mg/ 24 h d 1-5 i 8-12 si pes ≤ 80 Kg o 0,8 mg/24 h d 1-5 i 8-12 si pes > 80 Kg (n = 283) vs. FOLFOX (n = 284)	Objectiu primari					Pacients amb CP metastàtic prèviament tractats amb una línia de QT basada en gemcitabina.
					SG	5,8 m	6,3 m	0,6565	1,045 (0,863–1,265)	
					Objectius secundaris					
					SLP	2,1 m	2,1 m	0,8144	0,981 (0,808–1,190)	

Taula 5. Assaigs clínics disponibles per al tractament en segona línia de la malaltia metastàtica.

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
176	Hurwitz et al. Invest New Drugs. 2018	Dos estudis Fase III (Janus 1 i 2), aleatoritzats 1:1, doble cec, multinacionals.	Janus 1: 321 pac. (161 vs. 160) Janus 2: 86 pac. 43 vs. 43	Ruxolitinib 15 mg/12 h + Capecitabina 2.000 mg/m²/d x 14 dies, en cicles de 21 dies vs. Placebo + Capecitabina 2.000 mg/m²/d x 14 dies, en cicles de 21 dies.	Objectius primaris					Pacients amb CP avançat/metastàtic prèviament tractats amb QT i amb PCR > 10 mg/L. Objectiu secundari: TRO OR = 2,13 (0,44-13,48) OR = 2,39 (0,11-162,0)
					SG					
					Janus 1	89 dies	93 dies	0,409	0,969 (0,747-1,256)	
					Janus 2	108 dies	149 dies	0,942	1,584 (0,886-2,830)	
					Objectius secundaris					
					SLP					
177	Cartwright TH. JCO. 2002	Fase II	42	Capecitabina	Objectiu primari					
					Benefici clínic	24 % (12,1-39,5) (10 de 42)			2L	
					Objectius secundaris					
					TRO (parcial)	7,3 % (3 de 41)				
					TRG	9,5 % (4 de 42)				
178	Park SJ, Kim h, Shin K, Llegeix MA, Hong TH. World j Gastrointest Oncol. 2019.	Estudi retrospectiu. Els pacients rebien tractament oral.	81	Capecitabina 2.500 mg/m² /24 h x 14 dies en cicles de 21 dies (n = 41) o S-1 (60 mg/12 h si superfície corporal > 1,5 m², 50 mg/12 h si superfície corporal 1,25-1,5 m² o 40 mg/12 h si superfície corporal > 1,25 m²) x 28 dies en cicles de 42 dies (n = 40).	Objectiu primari					Pacients amb CP LA, recurrent o metastàtic, prèviament tractats amb QT basada en gemcitabina, ECOG 0-2.
					SLP	2 m	2,7 m	0,0003	1,90 (1,20-3,01)	
					Objectiu secundari					
					SG	4,3 m	5,0 m	0,092	1,49 (0,94-2,35)	

Taula 5. Assaigs clínics disponibles per al tractament en segona línia de la malaltia metastàtica.

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
179	Zhang. Hanbo	Retrospectiu, registre CancerCare Manitoba(CCMB)	146	Segona línia després de FOLFIRINOX: Nab-paclitaxel + gemcitabina (NG): 30 (50 %) Gemcitabina (GEM): 8 (16 %) MTS: 22 (37 %)	Objectiu primari					
						NG	GEM			
					SLP (m)	3,61	2,51	0,03	2,48 (1,08–5,65)	
					SG (m)	5,69	3,82	NR	2.611 (1,11–6,38)	
					Neutropènia graus 3 i 4	27 %	6,7 %			
182	Portal A.	Prospectiu, braç únic.	57	Nab-paclitaxel + gemcitabina	Objectius primaris					Pacients que han progressat a FOLFIRINOX.
					SLP (m)	5,1 IC95% (3,2–6,2)				
					% SLP 6 m	39 % IC95% (0,25–0,52)				
					% SLP 12 m	6 % IC95% (0,01–0,23)				
					Objectius secundaris					
					SG	8,8; IC95% (6,2-9,7)				
					% SG 6 m	69 %; IC95% (0,53-0,80)				
					% SG 12 m	15 %; IC95% (0,03-0,36)				

1L = primera línia; 2L = segona línia; 3L = tercera línia; CP = càncer de pàncrees; Ctrl. = control; d = dia; Exptal. = experimental; IV = intravenós; LA = localment avançat; m = mes; MTS: millor teràpia de suport; NA: no assolit; NG = Nab-paclitaxel + gemcitabina; NG: nab-paclitaxel + gemcitabina; NR: no reportat; OR: Odds ratio; PCR: proteïna C reactiva; QT = quimioteràpia; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; TCM: taxa de control de la malaltia; TRG: taxa de resposta global; TRO: taxa de resposta objectiva.

E.2.3 Teràpies dirigides

La determinació molecular pot permetre seleccionar pacients amb característiques moleculars que, en alguns estudis clínics, s'associen a una resposta millor als tractaments dirigits. Tot i que no es tracta d'estudis de Fase III, aporten dades interessants.

La mutació en el gen *KRAS* (*mKRAS*) és l'alteració molecular més freqüent en aquests tumors, present en el 80-90 % dels CP. La mutació de l'al·lel G12D és la més prevalent, present aproximadament en el 40 % dels casos, seguida de *KRAS* G12V (30 %), *KRAS*G12R (20 %) i *KRAS*G12C (1 %).

Un estudi de Fase I/II va mostrar un benefici clínic de sotorasib en pacients pretractats amb càncer de pàncrees amb mutació en *KRAS* G12C amb una taxa de resposta del 21,1 %, una taxa de control de la malaltia del 84,2 %, amb una mediana de la SLP de 4 mesos i una mediana de la SG de 7 mesos.¹⁸⁵ Adagrasib, un altre inhibidor de G12C, va mostrar en l'estudi KRYSTAL-1 una taxa de resposta del 50 % i una SLP de 6,6 mesos en 10 pacients amb CP.¹⁸⁶

El grup de pacients els tumors dels quals no presenten la mutació en *KRAS* (tumors *KRAS* nadius o de tipus salvatge) constitueixen aproximadament el 10-20 % dels casos. El percentatge de tumors amb mutació *KRAS* és menor a mesura que els pacients són més joves, fet que suggereix que els pacients joves són els més propensos a beneficiar-se del tractament dirigit.¹⁸⁷ Aquests tumors es consideren biològicament diferents i els avenços en tècniques de seqüenciament molecular han permès detectar alteracions d'altres oncogens que poden tenir implicacions terapèutiques: mutacions i fusions de *BRAF*, mutacions en els gens implicats en la reparació de l'ADN (*BRCA2*, *ATM*, *BAP*, *PALB2*), amplificacions del nombre de còpies de *FGFR* 2-3, *HER2*, *NTRK*, *MET*, *ALK* i *RET*.

En relació amb les alteracions en *NTRK*, la majoria són fusions i es presenten en aproximadament un 1 % dels casos de CP i en aquells tumors que són *KRAS* WT. Aquests pacients poden beneficiar-se de tractament amb teràpia dirigida amb inhibidors específics, com ara larotrectinib o entrectinib, recentment aprovats de forma agnòstica en la nostra pràctica clínica.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰

Tenint en compte estudis recents, també s'estima que la presència d'altres fusions és més elevada com les del gen *NRG1*.¹⁹¹ Recentment, zenocutuzumab (MCLA-128), un anticòs monoclonal bioespecífic anti *HER2-HER3* que inhibeix la fusió de gens *NRG1*, ha demostrat resultats prometedors en aquesta població amb taxes de resposta del 40 %, mediana de la durada de la resposta (mDR) de 9 mesos.¹⁹²

A l'estudi de Fase I/II LIBRETTO-001, 11 pacients d'un total de 45 pacients, presentaven càncer de pàncrees amb tumors amb fusió del gen *RET*. Selpercatinib va mostrar un 54 % de resposta parcial i una durada en la resposta de 14,9 mesos.¹⁹³

Aquests tumors acostumen a presentar amb més freqüència inestabilitat microsatel·lial alta (MSI-H, per les sigles en anglès) i deficiència en el sistema de reparació d'errors d'aparellament de l'ADN (dMMR, per les sigles en anglès), en comparació amb els tumors amb *mKRAS*. A l'estudi de Fase II KEYNOTE 158 amb una població amb adenocarcinoma de pàncrees, en 22 pacients amb MSI-H i/o dMMR es va obtenir una taxa de resposta del 18 % i una mDR de 13,4 mesos.¹⁹⁴

Tenint en compte la implicació terapèutica, es recomana avaluar en tots els pacients l'estat del gen *KRAS* i la presència d'inestabilitat microsatel·lial (MSI) i, en els casos de *KRAS* de tipus salvatge, ampliar l'estudi molecular mitjançant seqüenciament de nova generació (NGS, per les seves sigles en anglès) per tal de poder detectar alteracions accionables.

Recomanacions

Es considera com a primera opció, sempre que sigui possible, la inclusió en un assaig clínic.

1a línia:

- Pacients amb ECOG 0-1: nab-paclitaxel + gemcitabina o FOLFIRINOX (*nivell d'evidència IA*).
- Pacients amb alguna limitació (comorbiditats) o ECOG 2 per càrrega tumoral: nab-paclitaxel + gemcitabina (*nivell d'evidència IA*).
- Pacients amb ECOG 2 per comorbiditats: valoreu la gemcitabina o el tractament de suport (*nivell d'evidència IA*).
- Pacients amb ECOG 3-4: tractament de suport.
- Els pacients portadors d'alteracions moleculars de l'àrea BRCA-ness són candidats a esquemes basats en platí, com a primera opció FOLFIRINOX. En el cas de pacients que no són candidats a FOLFIRINOX, cal valorar altres opcions basades en platí de manera individualitzada.

2a línia:

- En pacients en progressió a QT basada en gemcitabina, ECOG1 sense neurotoxicitat residual, es recomana tractament amb oxaliplatí i 5-FU + àcid folínic (*nivell d'evidència IIB*).
- En pacients amb ECOG 2 per càrrega tumoral o amb contraindicació a l'oxaliplatí, en progressió a combinacions amb gemcitabina, es recomana tractament amb capecitabina en monoteràpia (*nivell d'evidència IIIB*).
- Els pacients portadors d'alteracions moleculars de l'àrea BRCA-ness són candidats a esquemes basats en platí, com a primera opció FOLFIRINOX. En el cas de pacients que no són candidats a FOLFIRINOX, cal valorar altres opcions basades en platí de manera individualitzada.
- En pacients en progressió a primera línia amb FOLFIRINOX, es recomana tractament amb gemcitabina en monoteràpia o la combinació de nab-paclitaxel + gemcitabina (*nivell d'evidència IIIB*).
- Els pacients els tumors dels quals presenten fusió del gen NTRK i ECOG 0-2 poden ser candidats a rebre teràpia amb larotrectinib o entrectinib, tenint en compte els criteris llistats en el dictamen de la CFT-SISCAT d'abril de 2024.¹⁹⁰

3a línia i posteriors:

- En els pacients que no puguin ser inclosos en un assaig, es pot valorar el tractament amb les combinacions prèviament descrites en funció del tractament rebut en línies anteriors.

E.3 Radioteràpia en el càncer de pàncrees metastàtic

E.3.1 Radioteràpia pal·liativa

L'objectiu del tractament amb radioteràpia pal·liativa és alleujar la simptomatologia derivada de la malaltia i millorar la qualitat de vida dels pacients. És important tenir present la rapidesa i durada del control simptomàtic i minimitzar els efectes secundaris i el temps de tractament.

La RT en monoteràpia amb intenció pal·liativa podria desenvolupar una funció en el control local i, per tant, endarrerir la progressió local que provoqui simptomatologia locoregional i morbiditat important, com ara dolor o símptomes obstructius. No obstant això, els resultats han estat històricament deficients, amb progressió local en més del 70 % dels pacients. Per tant, l'ús de la RT en monoteràpia es limita a aquells pacients amb comorbiditats significatives que impedeixin l'administració de QT, dolor mal controlat malgrat el tractament o afectació del plexe celíac.

El tractament de radioteràpia amb intenció pal·liativa pot anar dirigit:

- Al tumor primari pancreàtic.
- A símptomes locals o regionals: acostumen a relacionar-se amb dolor, sagnat, infiltració de estructures veïnes i obstrucció local (biliar o gàstrica).
- A metàstasis (òssies, cerebrals).

L'ús de la radioteràpia en el cas de metàstasi és similar a d'altres localitzacions i està avalat per les recomanacions de la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO).¹⁹⁵⁻¹⁹⁶ No obstant això, s'han observat bons resultats en diversos estudis observacionals quant al control analgèsic (57-94 %).¹⁹⁷⁻²⁰⁰

Hi ha una gran heterogeneïtat en els esquemes de tractament utilitzats en l'evidència científica publicada. Segons les guies de l'ASCO, es poden fer servir de manera efectiva esquemes curts de RT en pacients amb símptomes relacionats amb dolor, icterícia, sagnat gastrointestinal i infiltració local amb obstrucció gàstrica i/o duodenal. D'acord amb l'evidència disponible, els beneficis del tractament superen els riscos associats. La qualitat de l'evidència és intermèdia i la recomanació és de nivell moderat.²⁰¹

Tot i que no hi ha un esquema clarament superior a un altre, s'utilitzen freqüentment esquemes de 4 a 10 sessions per al control local de símptomes com dolor, sagnat i icterícia, fins i tot en pacients amb un bon estat funcional tractats amb quimioteràpia en monoteràpia.²⁰¹

Pel que fa a la RT analgèsica, hi ha estudis publicats amb esquemes de tractament curts (4) d'1 x 8 Gy, 2 x 8 Gy, 3 x 8 Gy i 1 x 6 Gy una vegada a la setmana, que milloren la simptomatologia.

Altres esquemes de tractament que han estat publicats mostren bona tolerància i millora en el dolor associat i són similars entre si: 1 x 6 Gy, 5 x 2,2 Gy, 6 x 3 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy.¹⁹⁸

El tractament pal·liatiu és, moltes vegades, l'única opció terapèutica en aquests pacients i no hi ha una clara evidència de l'ús de la radioteràpia, ja que l'escassa supervivència no permet estudis ben dissenyats. Tot i això, la radioteràpia pal·liativa pot ser beneficiosa, especialment per al control del dolor i d'altres símptomes associats (*nivell d'evidència III*). Hi ha una notable heterogeneïtat en els fraccionaments, per la qual cosa cal prioritzar els esquemes més curts, tot considerant sempre les característiques dels pacients.

Recomanacions

Es recomanen dosis de 30 Gy en 10 fraccions o de 20 Gy en 4 o 5 sessions. Una altra opció vàlida, depenent de les característiques del pacient, podria ser una única sessió de 8 Gy, considerant també la possibilitat de 2 sessions de 8 Gy segons l'evolució clínica.

E.3.2 Radioteràpia en el pacient oligometastàtic

La radioteràpia estereotàctica extracranial és una teràpia local ablativa eficaç en el tractament de metàstasis hepàtiques, de pulmó i os. Nombrosos estudis han demostrat la seva seguretat i eficàcia, especialment en termes de control local (CL).²⁰²⁻²⁰⁶

Els pacients amb càncer de pàncrees estan escassament representats en els principals estudis publicats.²⁰⁷⁻²⁰⁸

Scorsetti, en la seva sèrie de pacients amb adenocarcinoma de pàncrees oligometastàtic (amb un màxim de 5 metàstasis en dues localitzacions) va incloure 41 pacients.²⁰⁹ Es van tractar amb SBRT 4 metàstasis (fetge 56,1 %, pulmó 29,3 %). El CL a 1 i 2 anys va ser del 88,9 % (IC95%: 73,2-98,6) i del 73,9 % (IC95%: 50-87,5), respectivament. La mediana del CL era de 39,9 mesos (IC95%: 23,3-NA). La SLP a 1 i 2 anys va ser del 21,9 % i del 10,9 %, respectivament, mentre que la SG a 1 i 2 anys va ser del 79,9 % i del 46,7 %, respectivament. La mediana de la SG va ser de 23 mesos.

Una altra revisió retrospectiva de pacients amb adenocarcinoma pancreàtic oligometastàtic (OPanc) tractats amb SBRT prové de l'Universitat de Texas. Van reclutar 20 pacients amb OPanc sincrònic o metacrònic (d'1 a 5 metàstasis) que van rebre SBRT en totes les localitzacions metastàtiques. A més, van reclutar 21 pacients amb una càrrega metastàtica similar, nivells de CA 19-9 equivalents i sense progressió durant almenys 5 mesos, que no van rebre SBRT. Van comparar la SG, la SLP i el temps sense QT. Dels 20 pacients amb OPanc tractats amb SBRT, 17 (85 %) van estar un mínim de 6 mesos sense QT, en comparació amb 7 pacients (33,3 %) en el grup tractat amb QT en monoteràpia. La mediana de la SLP va ser de 40 mesos i 14 mesos (HR = 0,2; IC95%: 0,07-0,54; $p = 0,0009$), i la SG va ser de 42 mesos i 18 mesos (HR = 0,21; IC95%: 0,08-0,53; $p = 0,0003$) en el grup tractat amb SBRT i QT en monoteràpia, respectivament.²¹⁰

Encara que es tracti de resultats d'anàlisis retrospectives, mostren que pacients seleccionats amb càncer de pàncrees oligometastàtic poden beneficiar-se del tractament amb SBRT.

F. Tractament de suport

Tot i els avenços diagnòstics i terapèutics, l'adenocarcinoma de pàncrees representa la tercera causa de mortalitat oncològica als països occidentals, ja que la majoria dels casos es diagnostiquen en estadis localment avançats i/o metastàtics.²¹¹

El tractament de suport serveix per millorar les condicions dels pacients perquè puguin rebre el millor tractament oncoespecífic, tot minimitzant els efectes secundaris que se'n deriven. Així mateix, és el pilar fonamental per als pacients que no poden rebre tractament per abordar les múltiples complicacions derivades de la malaltia. Els objectius del millor tractament de suport són la millora del control simptomàtic, la reducció dels ingressos hospitalaris i, com a conseqüència, la millora de la qualitat de vida.

F.1 Maneig de la malaltia tromboembòlica

L'adenocarcinoma de pàncrees es considera un dels tumors més trombogènics i la malaltia tromboembòlica (MTE) és una de les complicacions més freqüents en aquests pacients amb una incidència del 20-35 %.²¹²⁻²¹⁵

L'any 2008, Khorana va publicar un model predictiu de risc de MTE simptomàtica en els pacients oncològics en curs de QT que analitza 5 variables:²¹⁶

- Localització del tumor primari:
 - Molt alt risc: pàncrees i estómac (2 punts).
 - Alt risc: pulmó, limfoma, tumor ginecològic, bufeta i testicle (1 punt).
- Nivells de plaquetes pre-QT $\geq 350 \times 10^9/L$ (1 punt).
- Nivells de leucòcits pre-QT $\geq 11 \times 10^9/L$ (1 punt).
- Obesitat, índex de massa corporal $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$ (1 punt).
- Hb de $< 10 \text{ g/dL}$ o ús d'agents estimuladors de l'eritropoesi (1 punt).

Aquestes 5 variables divideixen els pacients en 3 categories:

- 1) Baix risc (puntuació 0): incidència de MTE 0,3–0,8 %
- 2) Risc intermedi (puntuació 1-2): incidència de MTE 1,8–2 %
- 3) Alt risc (puntuació ≥ 3): incidència de MTE 6,7–7,1 %

S'han publicat dos assaigs aleatoritzats en pacients amb càncer de pàncrees que estudien la reducció del risc de MTE amb l'administració profilàctica d'heparina.²¹⁷⁻²¹⁸ En ambdós estudis es va objectivar una reducció del risc de trombosi, però cap d'ells tenia la supervivència com a objectiu primari. Una de les majors limitacions en l'aplicació generalitzada de la tromboprofilaxi és l'absència de benefici en la SG.

Cal avaluar el risc de cada pacient, valorar el risc-benefici i considerar la tromboprofilaxi en els pacients d'alt risc (puntuació Khorana ≥ 3 sense contraindicacions com, per exemple, l'alt risc de sagnat). Les recomanacions de la *International Initiative on Thrombosis and Cancer* són, en aquest cas, la profilaxi amb heparina de baix pes molecular (HBPM) o fins i tot anticoagulants orals directes (ACOD).²¹⁹

En el cas de pacients amb alt risc de sagnat, la HBPM és el tractament d'elecció. Recentment, també es recomana el tractament amb ACOD per a pacients amb tromboembolisme venós especialment en absència de massa tumoral en la llum del tub digestiu.²²⁰

D'altra banda, segons les guies de la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica (SEOM), es recomana la trombopprofilaxi farmacològica en pacients oncològics sotmesos a intervenció quirúrgica més gran, en absència de contraindicació. La trombopprofilaxi s'ha d'iniciar en el moment del preoperatori i la seva durada recomanada és d'almenys entre 7 i 10 dies, però s'ha de prolongar fins a 4 setmanes en pacients amb factors d'alt risc.²²¹

F.2 Maneig de les obstruccions duodenal i biliar

Les sèries més recents suggereixen que entre el 51-72 % dels pacients amb càncer de pàncrees presenten obstrucció de la via biliar i aparició d'icterícia en el moment del diagnòstic. També poden manifestar pruija, un augment de la incidència de colangitis i disfunció hepàtica, a més d'associar-se a la síndrome emètica i la síndrome de caquèxia-anorèxia.²²² Actualment, el tractament d'elecció és la col·locació d'una pròtesi biliar, que és tan efectiu com la cirurgia derivativa pal·liativa de la via biliar i s'associa a menor morbidimortalitat. La cirurgia derivativa es reserva per als pacients que inicialment són estadificats com a resecables, però que durant l'acte quirúrgic es determina que són irresecables.²²³

Les pròtesis poden inserir-se per via endoscòpica (colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica, CPRE) o per via percutània (colangiopancreatografia transhepàtica, CTPH). La col·locació de pròtesis per via CPTH implica un risc més gran de complicacions i únicament es recomana quan la CPRE no sigui tècnicament factible (nivell d'evidència IA). La majoria dels centres prefereix la col·locació de pròtesis parcials o totalment recobertes, ja que provoquen una menor incidència d'oclusió o reestenosi.²²⁴⁻²²⁵

Actualment, gràcies als avenços tecnològics, el concepte de drenatge biliar transmural per guiat per ultrasonografia endoscòpica (DB-USE) ha emergit com una tècnica prometedora en el maneig de l'obstrucció biliar distal per patologia maligna. Entre les opcions de drenatge transmural endoscòpic es troben l'hepaticogastrostomia guiada per ultrasonografia endoscòpica (HGS-USE), la colecistostomia guiada per ultrasonografia endoscòpia (CS-USE), també coneguda com drenatge de vesícula biliar, i la coledocoduodenostomia guiada per ultrasonografia endoscòpica (CDS-USE) amb pròtesi d'aposió luminal, essent aquesta última l'opció més habitual en la pràctica clínica. En comparar-la amb el drenatge per CPTH, la CDS-USE ha demostrat èxit tècnic i clínic similar, però amb una taxa d'esdeveniments adversos més baixa (7,8 % en el grup DB-USE enfront del 24,4 % en el grup CPTH). Això la consolida com una opció de segona línia efectiva en casos d'obstrucció biliar maligna distal (OBMD) després del fracàs de la CPRE, especialment en pacients amb intenció pal·liativa.²²⁶

L'obstrucció duodenal presenta una incidència més baixa (10-25 %) i acostuma a aparèixer en les etapes avançades de la malaltia, després de l'obstrucció biliar. En aquestes etapes, la col·locació d'una pròtesi duodenal metàl·lica autoexpansible és un procediment clínic eficaç, confirmat per qüestionaris específics de qualitat de vida (GFS, GOOS), que permet recuperar la ingesta per via oral de forma ràpida i disminuir la morbiditat, la mortalitat i l'estada hospitalària respecte a les gastroenteroanastomosis quirúrgiques.²²³⁻²²⁵ La gastrojejunostomia terapèutica com a tractament de l'obstrucció gastroduodenal a les etapes finals de la malaltia s'associa a una millora molt limitada

de la supervivència i del control simptomàtic, per la qual cosa no s'ha de realitzar de manera rutinària.²²⁷

La tercera opció, coneguda com a PAL o LAMS, ha començat a utilitzar-se recentment amb més freqüència. Aquesta nova tècnica combina els avantatges d'un procediment mínimament invasiu, com és ara l'endoscòpia i els beneficis a llarg termini de la solució quirúrgica.²²⁸

L'estudi recent CABRIOLET va avaluar la teràpia més apropiada per al tractament combinat de les dues obstruccions (biliar i duodenal). S'hi van avaluar cinc tècniques: la col·locació d'una pròtesi enteral (stent enteral), la gastroenterostomia guiada per ultrasonografia endoscòpica (GE-USE), l'HGS-USE, la CDS-USE i la col·locació d'un stent biliar transpapil·lar (TPS). Tot i que els autors van reconèixer que la potència estadística no era suficient per fer comparacions, els resultats suggerien que la combinació GE-USE + HGS-USE o GE-USE + TPS milloraven la permeabilitat.²²⁹

F.3 Suport nutricional

La prevalença de desnutrició en els pacients amb càncer de pàncrees és molt elevada. De fet, més del 80 % d'aquests pacients experimenten pèrdua de pes en el moment del diagnòstic, i en un terç dels casos aquesta pèrdua supera el 10 % del pes corporal.²³⁰

D'altra banda, entre un 20-80 % dels pacients amb càncer de pàncrees presenten sarcopènia, que moltes vegades s'acompanya de caquèxia cancerosa, essent més freqüent en estadis més avançats de la malaltia.²³¹

La desnutrició en aquests pacients s'explica en part per la presència d'una àmplia varietat de símptomes que poden interferir en la ingesta, com ara anorèxia, sacietat precoç, depressió, ansietat, nàusees, vòmits, dolor abdominal postprandial, diarrea, etc., així com per estats de caquèxia cancerosa. La modificació de l'anatomia del tub digestiu que suposa la cirurgia de resecció pancreàtica, així com els dèficits pancreàtics endocrins i/o exocrins que poden presentar aquests pacients, poden afavorir o empitjorar la desnutrició amb un impacte important en la qualitat de vida. La sarcopènia també podrà estar afavorida per l'efecte de la pèrdua de massa muscular intrínseca i associada a l'edat, així com pel sedentarisme, la baixa aportació proteica i els estats de malabsorció. D'altra banda, un estudi recent conclou un efecte directe de la quimioteràpia sobre la pèrdua de massa muscular.²³² Tant la presència de desnutrició com la sarcopènia i la caquèxia són factors de mal pronòstic en aquests pacients, ja que empitjoren la tolerància als tractaments oncoespecífics, la qualitat de vida i la supervivència.²³³

F.3.1 Cribratge nutricional

És primordial que els especialistes que tracten al pacient amb càncer de pàncrees coneguin, disposin i apliquin eines de cribratge nutricional que permetin detectar precoçment estats de desnutrició i caquèxia perquè la intervenció nutricional sigui més eficient. Les guies de la Societat Europea de Nutrició Clínica i Metabolisme (ESPEN, per les sigles en anglès), i de la Societat Americana de Nutrició Parenteral i Enteral (ASPEN, per les sigles en anglès), recomanen realitzar un cribratge nutricional periòdic a tots els pacients diagnosticats de càncer.²³⁴ No hi ha una eina única de cribratge nutricional, per això es recomana utilitzar una de les eines validades específicament per a pacients oncològics. En aquest sentit, l'ICO ha dissenyat i publicat el NUTRISCORE (*Annex II*), una nova eina de cribratge nutricional recomanada específicament per al pacient oncològic ambulatori, amb una

sensibilitat i especificitat més grans que les de les eines de cribratge nutricional per a pacients amb càncer ja existent.²³⁵

F.3.2 Valoració nutricional i morfofuncional

La valoració nutricional permet classificar els pacients segons el seu estat nutricional, tot establint un pla adaptat a cadascun. La valoració global subjectiva generada pel pacient (VGS-GP) és l'eina nutricional validada per al pacient oncològic.²³⁶ Recentment, l'ESPEN ha consensuat els criteris per diagnosticar desnutrició i, en cas positiu, avaluar-ne la severitat, que inclouen almenys un criteri fenotípic (pèrdua de pes, baix índex de massa corporal [IMC] o pèrdua de massa muscular), juntament amb almenys un criteri etiològic (disminució de la ingesta o de l'absorció, o qualsevol situació que condicioni inflamació aguda o crònica).²³⁷

Atesa la importància i l'impacte de la sarcopènia en els resultats oncoespecífics d'aquests pacients, les darreres guies de l'ESPEN recomanen avaluar la massa muscular per a detectar sarcopènia i per a poder aplicar els criteris diagnòstics de desnutrició segons el *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM). La mesura de la massa muscular es pot realitzar mitjançant mesures antropomètriques (circumferència mitjana del braç, circumferència del panxell), mitjançant TC (índex de múscul esquelètic mesurat en la tercera vèrtebra lumbar) o bé mitjançant bioimpedància elèctrica (IMC lliure de greix i os).²³⁴

F.3.3 Intervenció nutricional

La intervenció nutricional que rep el pacient amb càncer de pàncrees és dinàmica i està adaptada en tot moment a la seva situació personal i a la situació oncoespecífica de la malaltia.

Sempre que sigui possible, cal utilitzar la via oral i/o enteral per garantir-ne la nutrició correcta (vegeu la Figura 2: *Abordatge endocrí-nutricional del càncer de pàncreas*).

A causa de l'elevada prevalença de sarcopènia present en aquests pacients, les darreres guies de l'ESPEN recomanen, juntament amb la intervenció nutricional, mantenir o incrementar el nivell d'activitat física, amb l'objectiu de mantenir la massa muscular, millorar la funcionalitat i el perfil metabòlic dels pacients amb càncer.²³⁴

- Durant l'etapa perioperatoria, es recomana proporcionar un suport nutricional intensiu preoperatori en pacients amb desnutrició severa, fins i tot si això implica posposar la cirurgia entre una o dues setmanes. En el perioperatori de pacients amb càncer de pàncrees, està recomanat per les guies ERAS l'ús de fórmules de nutrició enriquides amb immunonutrients com és ara l'arginina, la glutamina, els àcids grassos omega-3 i els nucleòtids; no obstant això, no té una evidència científica robusta que recolzi la seva eficàcia en aquest context.^{236,238-240}
- El tractament oncoespecífic amb intenció curativa del càncer de pàncrees es considera d'alt risc nutricional atès que la toxicitat de la QT i la RT pot exercir un impacte negatiu en la ingesta del pacient, tot afavorint la desnutrició. Es recomana el seguiment d'aquests pacients per part d'unitats de nutrició, fent valoracions nutricionals periòdiques per tal d'iniciar una intervenció nutricional precoç en aquells pacients en què es detecti un dèficit nutricional.

- c) En pacients en tractament amb intenció pal·liativa, l'objectiu del suport nutricional ha d'anar dirigit a intentar pal·liar la simptomatologia que pugui empitjorar-ne l'estat nutricional amb la finalitat de millorar-ne la percepció de qualitat de vida. En aquest sentit, la intervenció nutricional es basarà en l'aplicació de consells dietètics acompanyada, si cal, de suplementació nutricional. La utilització de nutrició artificial en pacients amb càncer de pàncrees no és una pràctica habitual i es reserva per a pacients el pronòstic vital dels quals està més condicionat per l'estat nutricional que per l'evolució de la malaltia. En els casos en què el símptoma principal sigui l'anorèxia (o pèrdua de gana) es poden utilitzar fàrmacs orexígens com ara l'acetat de megestrol o esteroides, tenint sempre en compte els efectes adversos potencials que poden presentar aquests tractaments.

Consell dietètic

Les guies ESPEN sobre suport nutricional en pacients oncològics no quirúrgics recomanen l'ús d'assessorament dietètic específic segons els símptomes com la primera intervenció nutricional per als pacients amb càncer.²³⁵

Suplementació nutricional

Les guies ESPEN recomanen utilitzar suplementació nutricional oral quan el pacient aconsegueixi prendre entre el 50-75 % del total dels seus requeriments nutricionals mitjançant la dieta convencional.²³⁵ No existeixen recomanacions ben establertes sobre el tipus de suplementació nutricional més adequada per a aquests pacients. No obstant això, s'acostumen a utilitzar fórmules de baix volum (200–400 mL/dia) i d'alta concentració calòrica, generalment hiperproteiques, administrades en dues o tres dosis diàries, segons les necessitats, la tolerància i les preferències de cada pacient, de manera individualitzada.

Nutrició enteral

La nutrició enteral està indicada en pacients amb tracte gastrointestinal funcional que són incapaços de cobrir el 50 % dels seus requeriments nutricionals diaris.²³⁵ La utilització d'una sonda nasogàstrica per tal d'administrar nutrició enteral és la via més habitual utilitzada en aquests pacients. Tot i això, la via nasojejunal també s'ha utilitzat en alguns casos on existeixen alteracions gàstriques, mantenint la resta del tub digestiu funcional. Cal utilitzar ostomies d'alimentació en aquells casos en què es prevegi un suport amb nutrició enteral perllongat de més de 4-6 setmanes.

Nutrició parenteral

La nutrició parenteral generalment queda reservada per a pacients amb tracte gastrointestinal no funcional, però que disposin d'un pla terapèutic oncoespecífic i/o quirúrgic que els permeti restablir posteriorment la via oral/enteral.

Les guies ESPEN també contemplen, de manera més excepcional, l'ús de nutrició parenteral domiciliària en certs pacients amb obstrucció intestinal maligna, sempre que no hi hagi afectació metastàtica hepàtica i/o pulmonar, i quan el pronòstic vital estigui condicionat pels dèficits nutricionals i no per la malaltia oncològica en si.²⁴¹

En aquest sentit, s'han establert uns criteris específics que cal que aquests pacients compleixin:

- Índex Karnofsky > 50 %.
- Capacitat del pacient i dels familiars d'entendre el procés de nutrició parenteral domiciliària.
- Autonomia per part del pacient i suport familiar en el seu domicili per tal de dur a terme la tècnica.
- Acord sobre les circumstàncies en què s'ha de suspendre la nutrició parenteral domiciliària abans que hagi estat iniciada.

F.4 Insuficiència pancreàtica exocrina

Un dels aspectes que cal considerar en el pacient amb càncer de pàncrees és la sospita i detecció precoç de dèficits pancreàtics endocrins i exocrins que pot presentar.

Entre el 50-100 % dels pacients amb càncer de pàncrees presenten insuficiència pancreàtica exocrina en diferents graus segons l'estadi tumoral i el tipus de tractament oncoespecífic que reben, fet que pot repercutir negativament en el seu estat nutricional i en la seva qualitat de vida.²³⁶

La insuficiència pancreàtica exocrina es defineix com una activitat dels enzims pancreàtics insuficient per a la digestió dels greixos, que pot ser deguda a un dèficit en la producció pancreàtica o en l'activació intestinal de l'enzim. El seu diagnòstic pot ser bioquímic o clínic en els pacients amb símptomes clars d'esteatorrea (deposicions líquides o poc formades, olioses, abundants, acompanyades en ocasions de flatulència i molèsties abdominals). Quant al diagnòstic bioquímic, la determinació d'elastasa fecal en una mostra de femta ha demostrat ser una tècnica bioquímica senzilla, no invasiva, de baix cost i amb una correlació acceptable amb les determinacions invasives que es consideren tècniques de referència.

Els pacients amb malabsorció de greixos presenten de forma freqüent pèrdua de pes associada a aquest quadre, a més de dèficits d'alguna o algunes vitamines liposolubles, com ara les vitamines A, D, E i K. Per aquest motiu, es recomana una determinació bioquímica anual que inclogui els nivells d'albúmina, calci, magnesi, calcidiol (vitamina D), α -tocoferol (vitamina E), retinol (vitamina A) i el temps de protrombina. És fonamental fer una anamnesi correcta dirigida a detectar la presència d'esteatorrea. Si existeix una sospita clínica clara o una confirmació bioquímica d'esteatorrea s'iniciarà una substitució enzimàtica amb pancreatina en una dosi variable i individualitzada segons el dèficit que presenti el pacient i la quantitat de greix que aporti la seva dieta, generalment entre 25.000 i 100.000 unitats farmacològiques en cada àpat.²⁴²

F.5 Insuficiència pancreàtica endocrina

Els pacients amb càncer de pàncrees, sobretot aquells als quals s'han practicat reseccions pancreàtiques àmplies, desenvolupen freqüentment diabetis secundària a la insuficiència pancreàtica endocrina. D'altra banda, tant el càncer de pàncrees com certs fàrmacs utilitzats durant el tractament de càncer, com són els esteroides, poden afavorir l'aparició de diabetis. Per tant, cal avaluar de forma periòdica la funció pancreàtica endocrina amb l'objectiu de detectar i tractar precoçment la hiperglicèmia (vegeu la Figura 2: Abordatge endocrí-nutricional del càncer de pàncrees).

F.6 Caquèxia cancerosa

La caquèxia cancerosa es defineix com una síndrome multifactorial caracteritzada per una pèrdua persistent de massa muscular esquelètica (amb pèrdua de massa de greix o sense) que no es pot revertir completament amb el suport nutricional convencional i que provoca un deteriorament funcional progressiu.²³¹ La seva prevalença en càncer de pàncrees varia entre el 20 % i el 80 %, essent superior en els estadis més avançats de la malaltia. La presència de caquèxia és un factor de mal pronòstic, ja que empitjora la tolerància als tractaments oncoespecífics, els resultats de la cirurgia i la supervivència d'aquests pacients. No es disposa d'un tractament mèdic eficaç contra la caquèxia ja establerta en càncer de pàncrees i la cirurgia radical del tumor continua sent l'únic tractament eficaç per revertir-la.

Des del punt de vista farmacològic, hi ha dos fàrmacs aprovats per al tractament de l'anorèxia: l'acetat de megestrol i els esteroides en dosis altes. A causa del risc d'episodis trombòtics que ocasiona el primer, no es pot recomanar sistemàticament. D'altra banda, els corticosteroides no estan exempts d'efectes secundaris, per la qual cosa han de ser utilitzats de manera individualitzada.

A continuació, es resumeix l'abordatge d'aquesta malaltia mitjançant l'esquema següent:²³⁹

Figura 1. Abordatge de la caquèxia cancerosa²³⁹

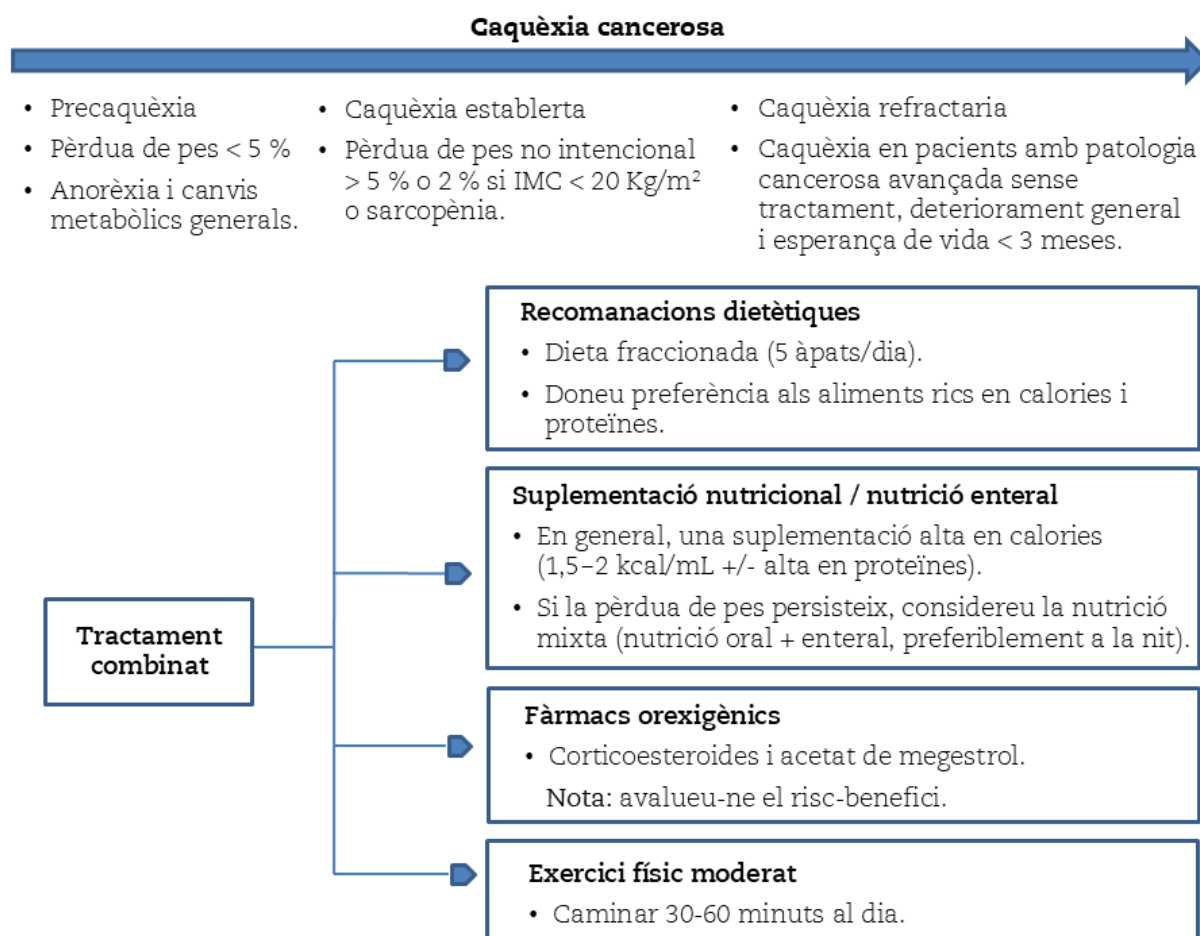
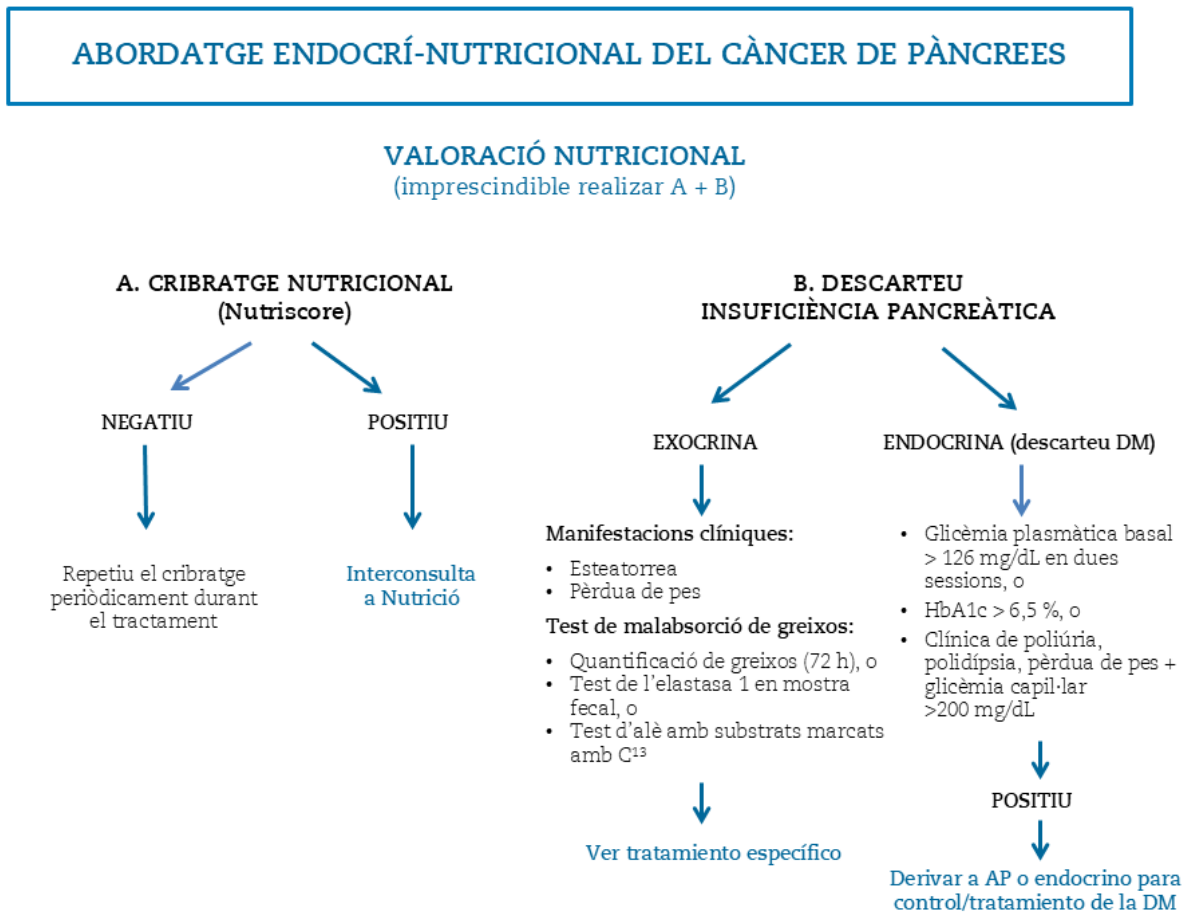


Figura 2. Abordatge endocrí-nutricional del càncer de pàncrees



AP = Atenció Primària

DM = Diabetis Mellitus

G. Cures pal·liatives

L'especialitat multidisciplinària de Cures Pal·liatives s'enfoca en la prevenció i el tractament de símptomes que poden provocar patiment, per tal de millorar la qualitat de vida tant dels pacients com dels seus familiars en situacions de malalties greus, com és el cas de càncer de pàncrees. L'objectiu no només se centra en el control del dolor i altres símptomes, sinó també en la comunicació i la coordinació entre els diversos equips implicats en les diferents etapes de la malaltia, per tal d'assegurar un maneig interdisciplinari del pacient.

Quan aquest maneig s'inicia de manera primerenca, s'han demostrat millores en el resultat, no només del control clínic (amb millora de la càrrega simptomàtica), sinó també en la qualitat de l'atenció i la supervivència. Diversos estudis han demostrat també una disminució en la necessitat d'hospitalització (amb una atenció domiciliària adequada que proporciona una satisfacció més gran per al pacient i les seves famílies en la majoria dels casos), així com en l'ús d'intervencions diagnòstiques, tractaments (incloent-hi quimioteràpies) i cures intensives no beneficioses en pacients que es troben en la fase de final de vida.^{32,201,243-244}

En un estudi de cohort poblacional retrospectiu de pacients amb càncer de pàncrees, s'observa una reducció en l'ús de quimioteràpia i un risc d'ingrés menor a l'UCI, visites a les Unitats d'Emergència i ingressos hospitalaris durant la fase de final de vida.²⁴⁵

La majoria dels pacients amb un diagnòstic recent de càncer de pàncrees presenta malaltia avançada (local o metastàtica), i la possibilitat de cirurgia curativa només s'observa al voltant del 15-20 %. Per tant, els pacients haurien de ser avaluats per cures pal·liatives, no només en l'àmbit simptomàtic físic, sinó també en els aspectes psicològics, socials i espirituals. La derivació primerenca, juntament amb una intervenció precoç, millorarà els resultats clínics i la qualitat de l'atenció.^{201,246}

A nivell simptomàtic, s'observa que a la gran majoria dels pacients amb malaltia localment avançada i/o metastàtica se'ls ofereix tractament per al dolor i altres símptomes.²⁴⁷

El dolor és el principal símptoma de presentació de la malaltia; fins al 90 % dels pacients en presenta i en el 70 % dels casos és sever. El dolor pot presentar diverses característiques (visceral i neuropàtic), però normalment es descriu com un dolor a la zona epigàstrica que s'irradia bilateralment cap a la regió infracostal i dorsal, amb una sensació similar a la d'un "cinturó". Això és deu a la proximitat del tumor al plexe celíac.

Els opioïdes segueixen sent el tractament d'elecció, i s'han de seleccionar i ajustar en funció de les diferents característiques clíniques dels pacients i dels recursos existents. És important considerar, a més dels opioïdes, l'ús de medicaments coanalgèsics, com corticoides, AINE, i, a causa de la naturalesa neuropàtica del tumor pancreàtic, gabapentinoides i antidepressius com la duloxetina.

A més del tractament amb medicació (com els opioïdes i els coanalgèsics), existeixen procediments i intervencions locals per al maneig del dolor, especialment dirigits al plexe celíac i als nervis esplànctics.

Diversos estudis han demostrat l'eficàcia d'aquestes tècniques per al maneig del dolor.

- **Neuròlisi/Bloqueig del plexe celíac:** se sap que el plexe celíac és una extensa xarxa nerviosa que inerva òrgans abdominals, com el pàncrees. El dolor podria millorar si s'inhibeixen les vies sense arribar a la destrucció d'aquestes (bloqueig) o mitjançant la destrucció química de les vies i els ganglis amb alcohol deshidratat (neuròlisi).²⁴⁸⁻²⁵¹

Sabent que es pot realitzar de diverses maneres (percutània i quirúrgica), s'ha demostrat que l'ecografia endoscòpica és un mètode segur i més eficaç que el tractament farmacològic per si sol, amb disminució tant del dolor agut com del dolor a llarg termini.²⁵²

- **Bloqueig del nervi esplàncnic:** es pot realitzar intraoperatòriament o mitjançant col·locació percutània guiada per ecografia o TC d'una solució neurolítica, com l'alcohol. Les dades sobre la seva eficàcia provenen d'un assaig aleatoritzat de pacients amb càncer de pàncrees no resecable a estadis III o IV que presentaven dolor de moderat a intens. Aquests pacients van ser assignats aleatòriament a un bloqueig del nervi esplàncnic o a un control amb placebo, amb injecció salina. L'alleujament del dolor va ser més gran amb el bloqueig esplàncnic.²⁵³

Tot i que molts estudis han demostrat que la neuròlisi simpàtica pot millorar el dolor i disminuir la necessitat d'augmentar les dosis d'opiacis, el seu impacte en la supervivència continua essent controvertit. Diversos estudis que han examinat aquest criteri de valoració suggereixen que no millora ni disminueix la supervivència.²⁵⁴⁻²⁵⁵

Ascitis

Pot aparèixer en pacients amb carcinoma peritoneal, trombosi de la vena porta o compressió extrínseca. Quan no es tracta adequadament, pot anar acompanyat de dolor abdominal, nàusees, vòmits i dificultat respiratòria a causa de l'augment de la pressió tant a la paret abdominal com al diafragma.

El tractament es basa en l'evacuació del líquid mitjançant una paracentesi. Si l'acumulació requereix més d'una paracentesi setmanal, cal valorar l'ús d'un catèter de drenatge peritoneal.^{201,246} A més, l'ús de diürètics com la furosemida i l'espironolactona pot ajudar a l'alleujament simptomàtic en pacients amb hipertensió portal deguda a metàstasis hepàtiques (M1) o síndrome de Budd -Chiari maligne.

Síntomes psicològics

Patir una malaltia com el càncer ja és inquietant per a qualsevol persona. A més, conèixer la història natural del càncer de pàncrees, especialment avançat, pot provocar afeccions psicològiques com trastorns de l'ànim i adaptatiu, així com ansietat. Això empitjora la qualitat de vida i agreuja els símptomes subjacents, en comparació amb les persones que no pateixen aquestes afeccions.²⁵⁶

La depressió és un símptoma freqüent en un percentatge significatiu dels nous casos de càncer de pàncrees. Una revisió sistemàtica va mostrar que aproximadament el 38-45 % dels pacients amb diagnòstic recent de càncer de pàncrees presenten depressió, mentre que l'ansietat prodròmica s'observa en aproximadament el 12 %.²⁵⁷⁻²⁵⁸

És molt important fer una bona avaluació de les diferents dimensions (emocional, psicosocial i espiritual) durant les visites, per tal de derivar a temps als especialistes corresponents (psicooncologia, treball social i psiquiatria en alguns casos). En determinats pacients, caldrà iniciar un tractament amb antidepressius o ansiolítics, segons sigui necessari. ^{244,246}

H. Cures d'Infermeria

El personal d'Infermeria clínica de càncer de pàncrees exerceix una funció crucial dins de l'equip multidisciplinari, tot actuant com a punt de contacte principal per al pacient i la seva família. Ofereix cures integrals basades en amplis coneixements, amb un enfocament holístic que aborda necessitats físiques, emocionals, socials i espirituals en el decurs de tot el procés oncològic. Proporciona atenció integral als pacients en diversos entorns clínics.

El paper que exerceix el personal d'Infermeria clínica demostra l'amplitud i la profunditat de les responsabilitats de les seves funcions, que van més enllà de l'atenció bàsica per abordar les necessitats complexes dels pacients i millorar els resultats de la salut.

Desenvolupa les funcions en dos àmbits: l'assistència directa i la gestió de casos.

Funció assistencial

Es realitza una pràctica directa en el context clínic, tot proporcionant atenció especialitzada en el decurs de la malaltia, mitjançant una avaluació constant de les necessitats individuals i de l'entorn circumdant, per tal de desenvolupar un pla d'atenció personalitzat. A més, s'ofereix orientació sobre el tractament i la malaltia, així com educació per fomentar la salut i l'autonomia en la presa de decisions. En cadascuna de les etapes del procés, es brinda suport emocional continu.

Primera visita

Tots els pacients candidats a tractament oncoespecífic disposen d'una primera visita amb el personal d'infermeria, durant la qual se'ls atén i se'ls explica el funcionament de la institució i l'equip multidisciplinari integrat de la Unitat.

Es fa una valoració integral del pacient a través de l'entrevista clínica, tenint en compte aspectes psicosocials, familiars i nutricionals, entre d'altres. L'objectiu és detectar les necessitats d'atenció i realitzar les derivacions als diferents professionals, com ara psicooncologia, treball social, nutrició i/o deshabitució tabàquica.

Un altre objectiu important en aquesta primera presa de contacte amb el pacient i/o amb els seus familiars és identificar situacions de potencial vulnerabilitat, com ara els intervals de confirmació diagnòstica, complicacions de la malaltia o de tractaments ja rebuts (per exemple, cirurgia), així com la progressió de la malaltia, entre d'altres.

L'educació sanitària del pacient i/o dels seus familiars serà una de les funcions principals d'aquesta primera visita amb l'objectiu de facilitar la comprensió i l'assimilació del diagnòstic i dels possibles tractaments. S'informa el pacient i els seus familiars dels circuits interns i telèfons de suport, on poden contactar en cas que sorgeixin complicacions relacionades amb la malaltia, efectes adversos del tractament, qualsevol aparició de símptomes o dubtes.

És important fer un reforç de la informació rebuda de manera oral i escrita en el moment de les consultes mèdiques sobre el pla terapèutic, la medicació de suport, possibles toxicitats i el maneig dels efectes no desitjats derivats del tractament i/o de la malaltia.

Es valoraran aspectes com la col·locació de catèters venosos centrals i l'organització del servei d'ambulàncies, si el pacient ho necessita.

Es facilitarà l'espai per tal que el pacient i/o els seus familiars verbalitzin qualsevol dubte i inquietud. Es farà una escolta activa, tot proporcionant un acompanyament psicoemocional.

Visites de seguiment

La planificació i gestió de les visites de seguiment dependran de la situació clínica del pacient, del pla terapèutic, de l'esquema i la periodicitat del tractament de quimioteràpia, així com de les necessitats del pacient.

Es duu a terme el control, valoració i seguiment de les toxicitats associades al tractament, tot assessorant el pacient perquè pugui reconèixer-les i actuar adequadament. També se'n fa un seguiment si el pacient ha acudit a urgències.

Es valoren les ferides quirúrgiques, les afeccions cutànies secundàries al tractament citostàtic i la cura de drenatges biliars. Es reforça l'educació sanitària al pacient i als seus familiars sobre les cures amb l'objectiu d'afavorir-ne l'autonomia.

Funció de gestió

Les funcions de gestió durant el procés oncològic engloben diferents activitats d'Infermeria, entre les quals destaquen la gestió de casos en el Comitè, l'agilització del procés de diagnòstic i d'estadiatge (tot controlant la programació, les proves en els terminis previstos i evitant demores i duplicitats), la coordinació dels plans de cura, la gestió d'accessos venosos, així com la connexió entre els diferents serveis de l'hospital i dels recursos extrahospitalaris. Es coordina l'atenció i els plans de cura amb la remissió adequada a altres especialistes, i s'orienta al pacient en cas de contratemps. S'estableix una comunicació efectiva entre els diversos serveis i els nivells d'atenció involucrats en el procés.

I. Assessorament genètic i diagnòstic molecular

I.1 Assessorament genètic

S'estima que entre el 4-10 % dels casos de càncer de pàncrees es desenvolupa a causa d'una predisposició genètica. Sovint, la predisposició genètica a càncer de pàncrees és conseqüència d'una variant patogènica en la línia germinal en els gens com ara *BRCA2*, *BRCA1*, *PALB2*, *ATM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *CDKN2A*, *STK11* o *TP53*.²⁵⁹

Taula 6. Adaptat d'Abe K. et al., 2021

	Risc relatiu de càncer de pàncrees	Incidència acumulada de càncer de pàncrees
<i>STK11</i>	76,2	25,6 % (fins als 70 anys)
<i>CDKN2A</i>	13-39	17 % (fins als 75 anys)
<i>BRCA2</i>	3,5-10	2-7 % (al llarg de la vida)
<i>BRCA1</i>	2,26-3	1-3 % (al llarg de la vida)
<i>APC</i>	4,5	--
<i>MLH1</i>	7,8	6,2 % (fins als 75 anys)
<i>MSH6</i>	1,8	1,4 % (fins als 75 anys)
<i>MSH2</i>	0,6	0,5 % (fins als 75 anys)
<i>PMS2</i>	--	--
<i>ATM</i>	2,41	--
<i>PALB2</i>	2,37	2-3 % (fins als 80 anys)
<i>TP53</i>	7,3	--

El càncer de pàncrees familiar es defineix per la presència de dos o més familiars de primer grau amb càncer de pàncrees (germans, fills o pares).²⁶⁰ De tots els casos de càncer de pàncrees familiar, s'estima que es podrà identificar una mutació o variant patogènica en línia germinal només en el 9-18 % dels casos. De fet, se sospita l'existència de gens implicats en la predisposició germinal a càncer de pàncrees que encara són desconeguts. Cal assenyalar que l'aparició de càncer de pàncrees en una família no sempre és deguda a factors genètics i pot ser conseqüència de factors externs compartits entre els membres de la mateixa família, com ara la dieta, el tabac, la ingesta d'alcohol, etc.²⁶¹

Els portadors germinals de variants patogèniques en aquests gens poden tenir més risc de desenvolupar altres tipus de càncer. Aquest fet ha permès la creació de criteris per identificar pacients o famílies amb un risc de càncer de pàncrees en el transcurs de la vida, formant part del que es coneix com a 'síndromes de predisposició a càncer' (SPC).

El CatSalut publica periòdicament a Catalunya els criteris que recullen la indicació d'estudi germinal en individus amb sospita de SPC en general i amb sospita de predisposició a càncer de pàncrees en particular. En la seva última actualització, el mes de setembre de 2023, elaborada a través del Programa d'Oncologia de Precisió, es recomanava l'estudi genètic en línia germinal per als pacients amb.²⁶²

Criteris individuals

- Diagnòstic de càncer de pàncrees ≤ 60 anys.
- Diagnòstic sincrònic o metacrònic de càncer de pàncrees, mama i/o melanoma.
- Pacient amb càncer de pàncrees per a qui es plantegi tractament amb inhibidors de PARP.

Criteris familiars

- ≥ 3 casos de càncer de pàncrees en la mateixa branca familiar.
- ≥ 3 casos de càncer de pàncrees, mama i/o pròstata metastàtica Gleason > 7 i/o ovari.
- ≥ 2 casos de càncer de pàncrees en familiars de primer grau.
- ≥ 1 cas de càncer de pàncrees i ≥ 1 cas de melanoma < 60 anys.

Les guies de pràctica clínica NCCN recomanen un estudi genètic de línia germinal a tots els pacients amb càncer de pàncrees des del 2019, independentment de la seva edat i història familiar. Aquesta recomanació es recull actualment a la versió 2023 de les guies de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica.^{29,263}

El *mainstreaming* en càncer de pàncrees, és a dir, universalitzar l'estudi germinal a tots els pacients amb càncer de pàncrees i no limitar-ho només a les persones amb criteris estrictes de SPC, pot resultar interessant per dos motius:²⁶⁴

- **Pel que fa a la família:** detectar una característica genètica d'aquest tipus permet identificar membres de la família que siguin portadors sans i que podrien beneficiar-se potencialment d'estratègies de detecció precoç i, fins i tot, prevenció primària. Tot i que calen millores en aquest àmbit, existeix evidència de benefici clínic en el seguiment d'individus d'alt risc que pertanyen a famílies amb criteris de càncer de pàncrees familiar.

En aquest sentit, recentment s'han publicat els resultats de l'estudi CAPS5 (*CAnCER of Pancrees Screening Study-5*), així com l'anàlisi conjunta de les cohorts CAPS1, CAPS2, CAPS3, CAPS4 i CAPS5 (CAPS1-5):²⁶⁵

- A l'estudi CAPS5 (2014–2021), es va realitzar una ressonància magnètica i/o una ecoendoscòpia anual a 1.461 individus sans amb criteris d'alt risc: el 51,5 % presentava criteris de càncer de pàncrees familiar sense diagnòstic genètic; el 44 % eren portadors germinals de variants patogèniques en *CDKN2A* i *STK11* o *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2* i presentaven antecedents familiars de càncer de pàncrees i el 4,5 % complia altres criteris. El seguiment va identificar 17 pacients amb lesions sospitoses. Després de la cirurgia reglada o biòpsia, es va demostrar que el 70,6 % (12/17) de les lesions van ser adenocarcinomes (9 casos) o lesions premalignes (2 neoplàsies mucinoses papil·lars intraductals i 1 neoplàsia intraepitelial pancreàtica d'alt grau). Cinc pacients van ser intervinguts quirúrgicament, ja que presentaven lesions no subsidiàries de resecció (1 neoplàsia mucinosa papil·lar intraductal i 4 neoplàsies intraepitelials pancreàtiques de baix grau). Dels 9 pacients diagnosticats d'adenocarcinoma de pàncrees durant el seguiment, el 88,9 % (8/9) presentaven lesions resecables: 4 estadi IA, 3 estadi IB, 1 estadi IIB i 1 estadi III. Tot i que és aviat, la mediana de supervivència de la cohort 2014–2021 és de 3,84 anys. Per aquest motiu, els autors consideren que és un estudi positiu. Poc més de la meitat dels pacients a qui es va realitzar una intervenció oncològica (58,8 %, 10/17 pacients) complien les recomanacions internacionals per dur a terme una cirurgia reglada (adenocarcinoma de pàncrees en estadi I o lesió premaligna).²⁶⁶

Analitzant la cohort completa de l'estudi CAPS1-5 (1.731 pacients reclutats entre els anys 1998 i 2021), es van identificar 26 pacients amb adenocarcinoma de pàncrees, dels quals 7 van ser identificats fora de seguiment i tots ells presentaven estadi IV. Dels 19 pacients identificats en seguiment: 57,9 % presentaven estadi I, 15,8 % estadi II, 21,1 % estadi III i 5,2 % estadi IV. La mediana de supervivència dels pacients diagnosticats durant el seguiment, en comparació amb els diagnosticats fora de seguiment, és significativament superior (9,8 anys enfront de 1,5 anys; IC95%: 5,2–NA), essent la supervivència a 5 anys dels casos detectats durant el seguiment del 73,3 %. Es desconeix el nombre de falsos positius, és a dir, quantes cirurgies es van dur a terme en total i, d'aquestes, quantes lesions sospitoses van resultar ser benignes o que no requerien cirurgia. Precisament, el sobretractament és una de les principals limitacions del seguiment de pacients amb alt risc de càncer de pàncrees.

- **Pel que fa al pacient:** per les implicacions terapèutiques (*veure Apartat I.2 Implicacions terapèutiques del diagnòstic genètic germinal*).

I.2 Implicacions terapèutiques del diagnòstic genètic germinal

S'estima que fins al 24 % dels pacients amb adenocarcinoma de pàncrees presenta algun defecte a la via de resposta al dany a l'ADN (DDR, per les sigles en anglès), principalment a la via de reparació per recombinació homòloga (HRR, per les seves sigles en anglès).²⁹ Les proteïnes *BRCA1*, *BRCA2* o *PALB2*, entre d'altres, formen part d'aquesta via.

Olaparib és un inhibidor de PARP. La família d'enzims PARP està implicada en diversos processos cel·lulars, destacant-ne el paper en una de les múltiples vies de reparació de l'ADN: la reparació per escissió de bases (BER, per les sigles en anglès). A través de la via de BER es reparen els errors de l'ADN de cadena única. La inhibició de PARP prevé la reparació d'aquests errors de cadena única.

L'acumulació d'errors de cadena única provoca l'aparició de danys de doble cadena de l'ADN, que depenen de la via de HRR per ser reparats. Pel que fa a les sals de platí, exerceixen un efecte directe de dany sobre l'ADN de doble cadena, mitjançant la generació de ponts intra i intercadena que inhibeixen la seva síntesi.

En cèl·lules deficientes en la HRR tractades amb inhibidors de PARP, com les cèl·lules haploinsuficients en BRCA1, BRCA2 o PALB2, l'acumulació d'errors de cadena simple de l'ADN provoca l'acumulació d'errors en la cadena doble que no poden ser reparats, fet que provoca l'arrest del cicle cel·lular i/o la mort cel·lular.

Es coneix la millor resposta a les sals de platí en pacients amb adenocarcinoma de pàncrees portadors de variants patogèniques en BRCA2 o BRCA1, en els quals es presumeix una implicació d'aquesta condició genètica en l'etiopatogènia del tumor.^{157,267} En aquest sentit, tal com es recull breument a la guia de la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica de l'any 2020, l'assaig clínic de Fase III POLO va demostrar que els pacients portadors de variants patogèniques en BRCA1 o BRCA2 en línia germinal i amb adenocarcinoma de pàncrees en estadi IV (ECOG PS 0-1) es beneficiaven, en termes de SLP, de realitzar tractament de manteniment amb olaparib, en comparació amb no fer-ho, després d'una primera línia de quimioteràpia basada en sals de platí (7,4 mesos enfront de 3, 8, respectivament, HR = 0,53; IC95%: 0,35–0,82).²⁶⁷ No obstant això, l'anàlisi final de SG no va detectar benefici en termes de SG entre ambdues cohorts (19 mesos enfront de 19,2 mesos; HR: 0,83; IC95%: 0,56–1,22). Tot plegat, juntament amb l'absència de braç comparador amb quimioteràpia fins a la progressió, ressalta les limitacions d'aquest estudi.¹⁶²

Conèixer l'existència de variants patogèniques en línia germinal en BRCA1 o BRCA2 en pacients amb adenocarcinoma de pàncrees avançat permetria potencialment prioritzar l'ús de règims basats en platí en primera línia per a aquests pacients, així com l'ús d'olaparib de manteniment després del tractament amb platí, malgrat que el benefici estimat actualment és limitat.

La Societat Europea d'Oncologia Mèdica considera olaparib com un fàrmac amb un *nivell d'evidència IB* (segons l'escala ESCAT). Per aquest motiu, tant la guia de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica com les guies de les societats nord-americanes (ASCO i NCCN) actuals recomanen oferir un estudi genètic germinal de BRCA2 i BRCA1 a tots els pacients amb adenocarcinoma de pàncrees avançat, independentment de la sospita de SPC (*nivell d'evidència IVB*).^{29,243,263}

Després dels resultats de l'estudi POLO, les agències reguladores del medicament en el nostre entorn (EMA) i als EUA (FDA) han concedit la seva aprovació per a l'ús d'olaparib en el tractament de manteniment del càncer de pàncrees avançat en pacients amb variants patogèniques germinals en els gens BRCA1 i BRCA2, la malaltia dels quals no ha progressat després d'un mínim de 16 setmanes de tractament amb platí sense progressió. No obstant això, a Espanya aquesta indicació no està actualment finançada dins de la cartera de serveis del Sistema Nacional de Salut.

I.3 Diagnòstic molecular

Els gens que cal estudiar en línia germinal en pacients amb càncer de pàncrees poden variar entre els diferents centres. En general, s'accepta que, tenint en compte la seva implicació terapèutica, caldria incloure, com a mínim, l'anàlisi dels gens *BRCA2* i *BRCA1*.

D'acord amb el consens CatSalut, a Catalunya l'estudi germinal dels pacients amb càncer de pàncrees o criteris de SPC inclou l'anàlisi de: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *ATM*, *PALB2*, *CDKN2A* i *STK11* (*PRSS1* únicament en casos de pancreatitis crònica hereditària).²⁶²

Es recomana fer l'estudi genètic mitjançant seqüenciació massiva amb Seqüenciació de Nova Generació (NGS, per les sigles en anglès), per tal d'incloure l'anàlisi de les regions codificants i adjacents dels gens que cal analitzar.

Recomanacions

- Tots els pacients amb criteris de càncer de pàncrees familiars han de ser remesos a una unitat d'assessorament genètic.
- El seguiment d'individus sans amb alt risc de càncer de pàncrees, amb o sense diagnòstic genètic, ha de ser valorat de forma individualitzada. Sempre que sigui possible, és recomanable incloure aquests pacients en registres i projectes de recerca.
- Per les seves implicacions terapèutiques, cal oferir estudi germinal de *BRCA1* i *BRCA2* a tots els pacients amb adenocarcinoma de pàncrees candidats a rebre sals de platí o inhibidors de PARP.

Annex 1. Seguiment

Malaltia resecable			
Mes	Visita/Exploració física	Bioquímica oncològica/Hemograma	TC toracoabdominal
3	x	x	
6	x	x	x
9	x	x	
12	x	x	x
15	x	x	
18	x	x	x
21	x	x	
24	x	x	x
30	x	x	
36			
32	x		
36	x	x	x
42	x		
48	x	x	x
54	x		
60	x	x	x

TC = tomografia computada.

*Si la TC és dubtosa quant a persistència de la malaltia, cal indicar PET.

Resecció <i>borderline</i> /CPLA en curs de tractament			
Visita	Visita / Exploració física	Bioquímica oncològica / Hemograma CA 19-9	TC tòracoabdominal
Basal	x	x	x
Post-QT de inducció	x	x	x
4-6 setmanes Post-QTRT	x	x	x
15	x		
18			
20	x		
24	x	x	x
28	x		
30			
32	x		
36	x	x	x
42	x		
48	x	x	x
54	x		
60	x	x	x

CPLA = càncer de pàncrees localment avançat; QT = quimioteràpia; RT = radioteràpia, TC = tomografia computada.

*En els pacients que han estat operats després de rebre un tractament neoadjuvant, es recomana el mateix seguiment que per als pacients amb malaltia resecable.

Malaltia metastàtica			
Visita	Visita/Exploració física	Bioquímica oncològica / Hemograma CA 19-9	TC toracoabdominal
8 – 12 setmanes	x	x	x

TC = tomografia computada.

Annex 2. Nutriscore

NUTRISCORE

Realitzeu el nou mètode de cribratge al pacient (0-9 punts).

A. Ha perdut pes de manera involuntària durant els darrers 3 mesos?

- No 0
- No estic segur 2

Sí. Quants quilos ha perdut?

- 1-5 1
- 6-10 2
- 11-15 3
- > 15 4
- No estic segur 2

B. Ha menjat menys durant la darrera setmana perquè li ha disminuït la gana?

- No 0
- Sí 1

Localització / neoplàsies	Risc nutricional	Puntuació
Pàncrees	Alt*	+ 2

Tractament	Sí (+2)	No (+0)
El pacient està rebent radioteràpia i quimioteràpia concomitant		
	Sí (+1)	No (+0)
El pacient està rebent quimioteràpia		
	Sí (+0)	No (+0)
Altres tractaments o tractaments exclusivament simptomàtics		

*Aquest cribratge s'ha de repetir SETMANALMENT als pacients amb risc nutricional elevat.

Resultat de la prova: _____ punts.

Si la puntuació és ≥ 5 , el pacient presenta risc de desnutrició i cal de derivar-lo a la Unitat de Nutrició.

Annex 3. Definició dels diferents esquemes de QT inclosos a la Guia

PROTOCOL	FÀRMACS I DOSIFICACIÓ	FREQÜÈNCIA
Capecitabina concomitant amb RT	Capecitabina 830 mg/m ² c/12 h concomitant amb RT	Concomitant amb RT
Gemcitabina en monoteràpia	Gemcitabina 1.000 mg/m ² dies 1, 8 i 15 cada 28 dies	Cicles cada 28 dies
Gemcitabina + capecitabina	Capecitabina 830 mg/m ² c/12 h x 21 dies + gemcitabina 1.000 mg/m ² dies 1, 8 i 15 cada 28 dies	Cicles cada 28 dies
FOLFIRINOX modificat	Oxaliplatí 85 mg/m ² ; irinotecan 150 mg/m ² ; folinat càlcic 400 mg/m ² ; fluorouracil 2.400 mg/m ² en infusió de 46 h; cicles cada 14 dies	Cicles cada 14 dies
FOLFIRINOX	Oxaliplatí 85 mg/m ² ; irinotecan 180 mg/m ² ; folinat càlcic 400 mg/m ² ; fluorouracil bolus 400 mg/m ² ; fluorouracil 2.400 mg/m ² en infusió de 46 h; cicles cada 14 dies	Cicles cada 14 dies
Nab-paclitaxel + gemcitabina	Nab-paclitaxel 125 mg/m ² dies 1, 8 i 15; cicles cada 28 dies Gemcitabina 1.000 mg/m ² dies 1, 8, 15	Cicles cada 28 dies
Nal-irinotecan + folinat + fluorouracil	Nal-irinotecan 80 mg/m ² dia 1; folinat 400 mg/m ² dia 1; fluorouracil 2.400 mg/m ² en infusió de 46 h; cicles cada 14 dies	Cicles cada 14 dies
FOLFOX	Oxaliplatí 85 mg/m ² ; folinat càlcic 400 mg/m ² ; fluorouracil bolus 400 mg/m ² ; fluorouracil 2.400 mg/m ² en infusió de 46 h; cicles cada 14 dies	Cicles cada 14 dies
Capecitabina en monoteràpia	Capecitabina 1250 mg/m ² c/12 h x 14 dies, cicles cada 21 dies	Cicles cada 21 dies

h = hores; RT = radioteràpia;

Annex 4. Proposta d'indicadors per tal d'avaluar el seguiment dels resultats

S'estableixen els indicadors de qualitat esmentats a continuació per tal d'avaluar els resultats derivats de la implantació de l'ICO-ICSPraxi per al tractament per al tractament mèdic i amb irradiació de l'adenocarcinoma de pàncrees a partir de la data inicial d'aplicació. Es recomana que l'avaluació i el seguiment dels indicadors esmentats els duguin a terme els membres responsables de l'elaboració d'aquesta ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració complementària necessària en cada cas (gestor de dades clíniques, comitè d'avaluació extern, etc.).

Indicadors de resultat

- Registre de la taxa de malaltia *borderline* finalment operada.
- Supervivència global al cap de l'any.
- Supervivència global al cap de 3 anys.
- Supervivència global al cap de 5 anys.

Indicadors de procés

- Interval entre el diagnòstic i l'inici del tractament.
- Percentatge de compliment del tractament planificat.
- Percentatge de pacients que requereixen suport nutricional durant el tractament.
- Percentatge de pacients tractats segons les recomanacions de l'ICO-ICSPraxi.

Bibliografia

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*. 2021;326(9):851-862. doi:10.1001/jama.2021.13027
3. ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf. Accessed March 9, 2022. <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/1/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>
4. Dyba T, Randi G, Bray F, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. 2021;157:308-347. doi:10.1016/j.ejca.2021.07.039
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
6. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46(3):201-211. doi:10.1007/s12029-015-9724-1
7. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10-27. doi:10.14740/wjon1166
8. Cancer of the Pancreas - Cancer Stat Facts. SEER. Accessed December 19, 2023. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
9. Afghani E, Klein AP. Pancreatic Adenocarcinoma: Trends in Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022;36(5):879-895. doi:10.1016/j.hoc.2022.07.002
10. Latenstein AEJ, van der Geest LGM, Bonsing BA, et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2020;125:83-93. doi:10.1016/j.ejca.2019.11.002
11. Kirkegård J, Bojesen AB, Nielsen MF, Mortensen FV. Trends in pancreatic cancer incidence, characteristics, and outcomes in Denmark 1980-2019: A nationwide cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2022;80:102230. doi:10.1016/j.canep.2022.102230
12. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology*. 2014;146(1):291-304.e1. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.004
13. Dimarco M, Cannella R, Pellegrino S, et al. Impact of structured report on the quality of preoperative CT staging of pancreatic ductal adenocarcinoma: assessment of intra- and inter-reader variability. *Abdom Radiol N Y*. 2020;45(2):437-448. doi:10.1007/s00261-019-02287-7

14. Zins M, Matos C, Cassinotto C. Pancreatic Adenocarcinoma Staging in the Era of Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiology*. 2018;287(2):374-390. doi:10.1148/radiol.2018171670
15. Fukukura Y, Kumagae Y, Fujisaki Y, et al. Adding Delayed Phase Images to Dual-Phase Contrast-Enhanced CT Increases Sensitivity for Small Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(4):888-897. doi:10.2214/AJR.20.25430
16. Hong SB, Choi SH, Kim K won, et al. Meta-analysis of MRI for the diagnosis of liver metastasis in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Magn Reson Imaging*. 2020;51(6):1737-1744. doi:10.1002/jmri.26969
17. Wu LM, Hu JN, Hua J, Liu MJ, Chen J, Xu JR. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared with fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for pancreatic malignancy: a meta-analysis using a hierarchical regression model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(6):1027-1035. doi:10.1111/j.1440-1746.2012.07112.x
18. Wang L, Dong P, Wang WG, Tian BL. Positron emission tomography modalities prevent futile radical resection of pancreatic cancer: A meta-analysis. *Int J Surg Lond Engl*. 2017;46:119-125. doi:10.1016/j.ijsu.2017.09.003
19. Ta R, O'Connor DB, Sulistijo A, Chung B, Conlon KC. The Role of Staging Laparoscopy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg*. 2019;36(3):251-260. doi:10.1159/000488372
20. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1727-1733. doi:10.1245/s10434-009-0408-6
21. Springfield C, Ferrone CR, Katz MHG, et al. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(5):318-337. doi:10.1038/s41571-023-00746-1
22. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(8):1035-1046. doi:10.1245/ASO.2006.08.011
23. Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer alliance for clinical trials in oncology trial A021101. *JAMA Surg*. 2016;151(8). doi:10.1001/jamasurg.2016.1137
24. Versteijne E, van Eijck CHJ, Punt CJA, et al. Preoperative radiochemotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC trial): study protocol for a multicentre randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):127. doi:10.1186/s13063-016-1262-z
25. Shen YN, Bai XL, Li GG, Liang TB. Review of radiological classifications of pancreatic cancer with peripancreatic vessel invasion: are new grading criteria required? *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 2017;17(1):14. doi:10.1186/s40644-017-0115-7

26. Gilbert JW, Wolpin B, Clancy T, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: conceptual evolution and current approach to image-based classification. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(9):2067-2076. doi:10.1093/annonc/mdx180
27. Park SJ, Jang S, Han JK, et al. Preoperative assessment of the resectability of pancreatic ductal adenocarcinoma on CT according to the NCCN Guidelines focusing on SMA/SMV branch invasion. *Eur Radiol*. 2021;31(9):6889-6897. doi:10.1007/s00330-021-07847-4
28. Katz MHG, Pisters PWT, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. 2008;206(5):833-846; discussion 846-848. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.020
29. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. Published online September 2023. doi:10.1016/j.annonc.2023.08.009
30. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(4):845-847. doi:10.1245/s10434-017-6025-x
31. Ghabi EM, Shoucair S, Ding D, et al. Tailoring Adjuvant Chemotherapy to Biologic Response Following Neoadjuvant Chemotherapy Impacts Overall Survival in Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2023;27(4):691-700. doi:10.1007/s11605-022-05476-w
32. Khorana AA, Mckernin SE, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Adenocarcinoma: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2019;37. doi:10.1200/JCO.19
33. Tamburrino D, Partelli S, Crippa S, Manzoni A, Maurizi A, Falconi M. Selection criteria in resectable pancreatic cancer: a biological and morphological approach. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11210-11215. doi:10.3748/wjg.v20.i32.11210
34. Mattiucci GC, Morganti AG, Cellini F, et al. Prognostic Impact of Presurgical CA19-9 Level in Pancreatic Adenocarcinoma: A Pooled Analysis. *Transl Oncol*. 2019;12(1):1-7. doi:10.1016/j.tranon.2018.08.017
35. Bergquist JR, Puig CA, Shubert CR, et al. Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study. *J Am Coll Surg*. 2016;223(1):52-65. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.009
36. Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Ann Surg*. 2018;268(2):215-222. doi:10.1097/SLA.0000000000002705
37. Versteijne E, Suker; Mustafa, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:1763-1773. doi:10.1200/JCO.19
38. Doppenberg D, van Dam JL, Han Y, et al. Predictive value of baseline serum carbohydrate antigen 19-9 level on treatment effect of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with

- resectable and borderline resectable pancreatic cancer in two randomized trials. *Br J Surg*. 2023;110(10):1374-1380. doi:10.1093/bjs/znad210
39. Seufferlein T, Uhl W, Kornmann M, et al. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)-a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2023;34(1):91-100. doi:10.1016/j.annonc.2022.09.161
 40. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(2):157-168. doi:10.1016/S2468-1253(22)00348-X
 41. Smaglo BG. Role for Neoadjuvant Systemic Therapy for Potentially Resectable Pancreatic Cancer. *Cancers*. 2023;15(8):2377. doi:10.3390/cancers15082377
 42. Uson Junior PLS, Dias E Silva D, de Castro NM, et al. Does neoadjuvant treatment in resectable pancreatic cancer improve overall survival? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *ESMO Open*. 2023;8(1):100771. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100771
 43. Roesel R, Deantonio L, Bernardi L, et al. Neo-Adjuvant Treatment in Primary Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and PRISMA-Compliant Updated Metanalysis of Oncological Outcomes. *Cancers*. 2023;15(18):4627. doi:10.3390/cancers15184627
 44. Nie D, Lan Q, Shi B, Xu F. Survival outcomes of surgical and non-surgical treatment in elderly patients with stage I pancreatic cancer: A population-based analysis. *Front Med*. 2022;9:958257. doi:10.3389/fmed.2022.958257
 45. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(17):1844-1853. doi:10.1001/jama.2016.4324
 46. Tchelebi LT, Lehrer EJ, Trifiletti DM, et al. Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRiSP): An international systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2020;126(10):2120-2131. doi:10.1002/cncr.32756
 47. Cao BY, Wang QQ, Zhang LT, et al. Survival benefits and disparities in radiation therapy for elderly patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2023;15(1):155-170. doi:10.4251/wjgo.v15.i1.155
 48. Reyngold M, O'Reilly EM, Varghese AM, et al. Association of Ablative Radiation Therapy With Survival Among Patients With Inoperable Pancreatic Cancer. *JAMA Oncol*. 2021;7(5):735-738. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0057
 49. Bryant JM, Palm RF, Herrera R, et al. Multi-Institutional Outcomes of Patients Aged 75 years and Older With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treated With 5-Fraction Ablative Stereotactic Magnetic Resonance Image-Guided Adaptive Radiation Therapy (A-SMART). *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. 2023;30:10732748221150228. doi:10.1177/10732748221150228

50. Zhu X, Li F, Liu W, et al. Stereotactic body radiation therapy plus induction or adjuvant chemotherapy for early stage but medically inoperable pancreatic cancer: A propensity score-matched analysis of a prospectively collected database. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1295-1304. doi:10.2147/CMAR.S163655
51. Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2014;25(11):2134-2146. doi:10.1093/annonc/mdu104
52. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1200-1210. doi:10.1056/NEJMoa032295
53. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(10):1073-1081. doi:10.1001/jama.2010.1275
54. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1095-1103. doi:10.1016/S1470-2045(13)70388-7
55. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2017;389(10073):1011-1024. doi:10.1016/S0140-6736(16)32409-6
56. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2395-2406. doi:10.1056/nejmoa1809775
57. Conroy T, Castan F, Lopez A, et al. Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(11):1571-1578. doi:10.1001/jamaoncol.2022.3829
58. Tempero MA, Pelzer U, O'Reilly EM, et al. Adjuvant nab-Paclitaxel + Gemcitabine in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2023;41(11):2007-2019. doi:10.1200/JCO.22.01134
59. Labori KJ, Bratlie SO, Andersson B, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(3):205-217. doi:10.1016/S2468-1253(23)00405-3
60. pancreatic.pdf. Accessed December 11, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
61. Leonhardt CS, Niesen W, Kalkum E, et al. Prognostic relevance of the revised R status definition in pancreatic cancer: meta-analysis. *BJS Open.* 2022;6(2):zrac010. doi:10.1093/bjsopen/zrac010
62. Royal College of Pathologists. *Minimum Dataset for the Histopathological Reporting of Pancreatic, Ampulla of Vater and Bile Duct Carcinoma.* Royal College of Pathologists; 2000.
63. Strobel O, Hank T, Hinz U, et al. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. *Ann Surg.* 2017;265(3):565-573. doi:10.1097/SLA.0000000000001731

64. Kaltenmeier C, Nassour I, Hoehn RS, et al. Impact of Resection Margin Status in Patients with Pancreatic Cancer: a National Cohort Study. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2021;25(9):2307-2316. doi:10.1007/s11605-020-04870-6
65. Osipov A, Nissen N, Rutgers J, et al. Redefining the Positive Margin in Pancreatic Cancer: Impact on Patterns of Failure, Long-Term Survival and Adjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(12):3674-3682. doi:10.1245/s10434-017-6076-z
66. Gnerlich JL, Luka SR, Deshpande AD, et al. Microscopic margins and patterns of treatment failure in resected pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2012;147(8):753-760. doi:10.1001/archsurg.2012.1126
67. Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB*. 2009;11(4):282-289. doi:10.1111/j.1477-2574.2009.00055.x
68. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB*. 2014;16(1):20-33. doi:10.1111/hpb.12061
69. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005;92(8):1372-1381. doi:10.1038/sj.bjc.6602513
70. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2008;143(1):75-83; discussion 83. doi:10.1001/archsurg.2007.17
71. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(21):3503-3510. doi:10.1200/JCO.2007.15.8469
72. Takahashi C, Shridhar R, Huston J, Meredith K. Adjuvant therapy for margin positive pancreatic cancer: A propensity score matched analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2022;22(3):396-400. doi:10.1016/j.pan.2022.03.008
73. Mellon EA, Springett GM, Hoffs SE, et al. Adjuvant radiotherapy and lymph node dissection in pancreatic cancer treated with surgery and chemotherapy. *Cancer*. 2014;120(8):1171-1177. doi:10.1002/cncr.28543
74. Opfermann KJ, Wahlquist AE, Garrett-Mayer E, Shridhar R, Cannick L, Marshall DT. Adjuvant radiotherapy and lymph node status for pancreatic cancer: results of a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry Data. *Am J Clin Oncol*. 2014;37(2):112-116. doi:10.1097/COC.0b013e31826e0570
75. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):981-990. doi:10.1245/s10434-009-0743-7
76. Merchant NB, Rymer J, Koehler EAS, et al. Adjuvant chemoradiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: who really benefits? *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):829-838; discussion 838-841. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.020

77. Merrell KW, Haddock MG, Quevedo JF, et al. Predictors of Locoregional Failure and Impact on Overall Survival in Patients With Resected Exocrine Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(3):561-570. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.11.003
78. Sohal DPS, Duong M, Ahmad SA, et al. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(3):421-427. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7328
79. Groot Koerkamp B, Janssen QP, van Dam JL, et al. LBA83 Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy for borderline resectable and resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): A multicenter randomized controlled trial. *Ann Oncol.* 2023;34:S1323-S1323. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.084
80. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? *Ann Surg.* 2013;257(4):731-736. doi:10.1097/SLA.0b013e318263da2f
81. Weber GF, Kersting S, Haller F, Grützmann R. R1-Resektion beim Pankreaskarzinom. *Chirurg.* 2017;88(9):764-770. doi:10.1007/s00104-017-0462-8
82. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* Published online September 2023. doi:10.1016/j.annonc.2023.08.009
83. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-1825. doi:10.1056/nejmoa1011923
84. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for Borderline Resectable Pancreas Cancer: A New Treatment Paradigm? *The Oncologist.* 2014;19(3):266-274. doi:10.1634/theoncologist.2013-0273
85. Blazer M, Wu C, Goldberg RM, et al. Neoadjuvant Modified (m) FOLFIRINOX for Locally Advanced Unresectable (LAPC) and Borderline Resectable (BRPC) Adenocarcinoma of the Pancreas. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1153-1159. doi:10.1245/s10434-014-4225-1
86. Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, et al. Pathologic Major Response After FOLFIRINOX is Prognostic for Patients Secondary Resected for Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: An AGEO-FRENCH, Prospective, Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1196-1205. doi:10.1245/s10434-015-4783-x
87. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. *Preoperative Chemoradiation and Pancreaticoduodenectomy for Adenocarcinoma of the Pancreas.*
88. Mehta EK, Fisher G, Ford JA, et al. *Preoperative Chemoradiation for Marginally Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas.*
89. Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Ann Surg.* 2018;268(2):215-222. doi:10.1097/SLA.0000000000002705
90. Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer alliance for

- clinical trials in oncology trial A021101. *JAMA Surg.* 2016;151(8). doi:10.1001/jamasurg.2016.1137
91. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):963-969. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0329
 92. Janssen QP, Buettner S, Suker M, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and patient-level meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(8):782-794. doi:10.1093/jnci/djz073
 93. van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2022;160:140-149. doi:10.1016/j.ejca.2021.10.023
 94. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2395-2406. doi:10.1056/nejmoa1809775
 95. Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol.* 2015;54(7):979-985. doi:10.3109/0284186X.2015.1004367
 96. Yamaguchi J, Yokoyama Y, Fujii T, et al. Results of a Phase II Study on the Use of Neoadjuvant Chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for Borderline-resectable Pancreatic Cancer (NUPAT-01). *Ann Surg.* 2022;275(6):1043-1049. doi:10.1097/SLA.0000000000005430
 97. Versteijne E, Van Dam JL, Suker; Mustafa, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol.* Published online 2022:0. doi:10.1200/JCO.21
 98. Janssen QP, van Dam JL, Bonsing BA, et al. Total neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy and adjuvant gemcitabine for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 trial): study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2021;21(1). doi:10.1186/s12885-021-08031-z
 99. Groot Koerkamp B, Janssen QP, van Dam JL, et al. LBA83 Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy for borderline resectable and resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): A multicenter randomized controlled trial. *Ann Oncol.* 2023;34:S1323. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.084
 100. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(2):157-168. doi:10.1016/S2468-1253(22)00348-X
 101. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, et al. Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(9):1263-1270. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2319

102. Mellon EA, HOFFE SE, Springett GM, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol.* 2015;54(7):979-985. doi:10.3109/0284186X.2015.1004367
103. Yamaguchi J, Yokoyama Y, Fujii T, et al. Results of a Phase II Study on the Use of Neoadjuvant Chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for Borderline-resectable Pancreatic Cancer (NUPAT-01). *Ann Surg.* 2022;275(6):1043-1049. doi:10.1097/SLA.0000000000005430
104. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):963-969. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0329
105. Li H, Zeng MS, Zhou KR, Jin DY, Lou WH. Pancreatic adenocarcinoma: the different CT criteria for peripancreatic major arterial and venous invasion. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29(2):170-175. doi:10.1097/01.rct.0000155060.73107.83
106. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30. doi:10.3322/caac.21166
107. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v56-68. doi:10.1093/annonc/mdv295
108. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1605-1617. doi:10.1056/NEJMra0901557
109. Eshmuminov D, Aminjonov B, Palm RF, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine-based Chemotherapy for Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Multi-institutional, Patient-Level, Meta-analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(7):4417-4428. doi:10.1245/s10434-023-13353-2
110. Kim R, Saif MW. Is there an optimal neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer? *JOP J Pancreas.* 2007;8(3):279-288.
111. Conroy T, Gavaille C, Samalin E, Ychou M, Ducreux M. The role of the FOLFIRINOX regimen for advanced pancreatic cancer. *Curr Oncol Rep.* 2013;15(2):182-189. doi:10.1007/s11912-012-0290-4
112. Janssen QP, van Dam JL, Dopperberg D, et al. FOLFIRINOX as Initial Treatment for Localized Pancreatic Adenocarcinoma: A Retrospective Analysis by the Trans-Atlantic Pancreatic Surgery Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(5):695-703. doi:10.1093/jnci/djac018
113. Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):295-301. doi:10.1245/s10434-014-3898-9
114. Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, et al. FOLFIRINOX Induction Therapy for Stage 3 Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(11):3512-3521. doi:10.1245/s10434-015-4647-4
115. Stein SM, James ES, Deng Y, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2016;114(7):737-743. doi:10.1038/bjc.2016.45

116. Michelakos T, Pergolini I, Castillo CFD, et al. Predictors of Resectability and Survival in Patients With Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX. *Ann Surg.* 2019;269(4):733-740. doi:10.1097/SLA.0000000000002600
117. Kim SS, Nakakura EK, Wang ZJ, et al. Preoperative FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic cancer: Is radiation necessary in the modern era of chemotherapy? *J Surg Oncol.* 2016;114(5):587-596. doi:10.1002/jso.24375
118. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):801-810. doi:10.1016/S1470-2045(16)00172-8
119. Ozaka M, Nakachi K, Kobayashi S, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2023;181:135-144. doi:10.1016/j.ejca.2022.12.014
120. Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(2):128-138. doi:10.1016/S2468-1253(20)30330-7
121. Kunzmann V, Algül H, Goekkurt E, et al. Conversion rate in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-paclitaxel/gemcitabine- or FOLFIRINOX-based induction chemotherapy (NEOLAP): Final results of a multicenter randomised phase II AIO trial. *Ann Oncol.* 2019;30:v253. doi:10.1093/annonc/mdz247
122. Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):4505-4505. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4505
123. Perri G, Prakash L, Qiao W, et al. Response and Survival Associated With First-line FOLFIRINOX vs Gemcitabine and nab-Paclitaxel Chemotherapy for Localized Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg.* 2020;155(9):832-839. doi:10.1001/jamasurg.2020.2286
124. Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, Mao AW. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7461-7471. doi:10.3748/wjg.v19.i42.7461
125. Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, Hollis DR, Mayer RJ, Tempero MA. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer.* 2003;34(2-3):107-116. doi:10.1385/ijgc:34:2-3:107
126. Girard N, Mornex F, Bossard N, Ychou M, Chauffert B, Wautot V. Estimating optimal dose of twice-weekly gemcitabine for concurrent chemoradiotherapy in unresectable pancreatic carcinoma: mature results of GEMRT-01 Phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(5):1426-1432. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.053

127. Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):801-808. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.053
128. Shibuya K, Oya N, Fujii T, et al. Phase II study of radiation therapy combined with weekly low-dose gemcitabine for locally advanced, unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(2):115-119. doi:10.1097/COC.0b013e3181c4c7a8
129. Loehrer PJ, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(31):4105-4112. doi:10.1200/JCO.2011.34.8904
130. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(5):1293-1302. doi:10.1016/s0360-3016(01)02740-7
131. Huang J, Robertson JM, Margolis J, et al. Long-term results of full-dose gemcitabine with radiation therapy compared to 5-fluorouracil with radiation therapy for locally advanced pancreas cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2011;99(2):114-119. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.038
132. Zhu CP, Shi J, Chen YX, Xie WF, Lin Y. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2011;99(2):108-113. doi:10.1016/j.radonc.2011.04.001
133. 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*. 2013;14(4):317-326. doi:10.1016/S1470-2045(13)70021-4
134. Hurt CN, Mukherjee S, Bridgewater J, et al. Health-Related Quality of Life in SCALOP, a Randomized Phase 2 Trial Comparing Chemoradiation Therapy Regimens in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(4):810-818. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.08.026
135. Fietkau R, Ghadimi M, Grützmann R, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemotherapy alone for nonresectable locally advanced pancreatic cancer: First results of the CONKO-007 trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):4008-4008. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4008
136. Huguet F, André 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(3):326-331. doi:10.1200/JCO.2006.07.5663
137. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer*. 2007;110(1):47-55. doi:10.1002/cncr.22735
138. Huguet F, Girard N, Guerche CSE, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(13):2269-2277. doi:10.1200/JCO.2008.19.7921

139. Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2017;116(10):1264-1270. doi:10.1038/bjc.2017.95
140. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2015;121(7):1128-1137. doi:10.1002/cncr.29161
141. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1985;3(3):373-378. doi:10.1200/JCO.1985.3.3.373
142. Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S, et al. Preoperative Chemoradiation in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: A Phase II Study. *Onkologie*. 2000;23(5):436-442. doi:10.1159/000027214
143. Macchia G, Valentini V, Mattiucci GC, et al. Preoperative chemoradiation and intra-operative radiotherapy for pancreatic carcinoma. *Tumori*. 2007;93(1):53-60. doi:10.1177/030089160709300110
144. Thomas CR, Weiden PL, Traverso LW, Thompson T. Concomitant intraarterial cisplatin, intravenous 5-fluorouracil, and split-course radiation therapy for locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma: a phase II study of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC-703). *Am J Clin Oncol*. 1997;20(2):161-165. doi:10.1097/00000421-199704000-00012
145. Philip PA. Locally advanced pancreatic cancer: where should we go from here? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(31):4066-4068. doi:10.1200/JCO.2011.37.2532
146. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008;19(9):1592-1599. doi:10.1093/annonc/mdn281
147. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer*. 2009;115(3):665-672. doi:10.1002/cncr.24059
148. Rwigyema JCM, Parikh SD, Heron DE, et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(1):63-69. doi:10.1097/COC.0b013e3181d270b4
149. Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(3):735-742. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.046
150. Yang W, Reznik R, Fraass BA, et al. Dosimetric evaluation of simultaneous integrated boost during stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim*. 2015;40(1):47-52. doi:10.1016/j.meddos.2014.09.001

151. Burris HA, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997;15(6):2403-2413. doi:10.1200/JCO.1997.15.6.2403
152. Ozaka M, Ishii H, Sato T, et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(6):1017-1023. doi:10.1007/s00280-018-3577-9
153. Von Hoff Daniel D., Ervin Thomas, Arena Francis P., et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-1703. doi:10.1056/NEJMoa1304369
154. Hidalgo M, Pazo Cid R, Guillen-Ponce C, et al. 623PDA phase I and randomized phase II trial to evaluate the efficacy and safety of nab-paclitaxel (nab-P) in combination with gemcitabine (G) for the treatment of patients with ECOG 2 advanced pancreatic cancer (PDAC). *Ann Oncol*. 2017;28. doi:10.1093/annonc/mdx369.007
155. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2023;402(10409):1272-1281. doi:10.1016/S0140-6736(23)01366-1
156. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1132-1138. doi:10.1038/bjc.2014.418
157. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, et al. Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(13):1378-1388. doi:10.1200/JCO.19.02931
158. Emelyanova M, Pudova E, Khomich D, et al. Platinum-based chemotherapy for pancreatic cancer: impact of mutations in the homologous recombination repair and Fanconi anemia genes. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221083050. doi:10.1177/17588359221083050
159. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer*. 2020;122(3):333-339. doi:10.1038/s41416-019-0582-7
160. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317-327. doi:10.1056/NEJMoa1903387
161. Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(34):3929-3939. doi:10.1200/JCO.21.01604
162. Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(22):2497-2505. doi:10.1200/JCO.21.00003

163. Gränsmark E, Bågenholm Bylin N, Blomstrand H, Fredrikson M, Åvall-Lundqvist E, Elander NO. Real World Evidence on Second-Line Palliative Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:1176. doi:10.3389/fonc.2020.01176
164. Pelzer U, Arnold D, Reitzig P, et al. First-line treatment of pancreatic cancer patients with the combination of 5-fluorouracil/folinic acid plus gemcitabine: a multicenter phase II trial by the CONKO-study group. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(5):1173-1178. doi:10.1007/s00280-011-1602-3
165. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(23):2423-2429. doi:10.1200/JCO.2013.53.6995
166. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(32):3914-3920. doi:10.1200/JCO.2016.68.5776
167. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10018):545-557. doi:10.1016/S0140-6736(15)00986-1
168. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2019;108:78-87. doi:10.1016/j.ejca.2018.12.007
169. acord-CFT-SISCAT-nal-irinotecan-Cpancrees2L.pdf. Accessed April 18, 2024. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/irinotecan-liposomic-pegilat-Cpancrees-2L/acord-CFT-SISCAT-nal-irinotecan-Cpancrees2L.pdf
170. Wang L, Qin S, Zhou Y, et al. LBA61 HR070803 plus 5-FU/LV versus placebo plus 5-FU/LV in second-line therapy for gemcitabine-refractory locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A multicentered, randomized, double-blind, parallel-controlled phase III trial (HR-IRI-APC). *Ann Oncol*. 2022;33:S1426. doi:10.1016/j.annonc.2022.08.063
171. Wainberg ZA, Feeney K, Lee MA, et al. Meta-analysis examining overall survival in patients with pancreatic cancer treated with second-line 5-fluorouracil and oxaliplatin-based therapy after failing first-line gemcitabine-containing therapy: effect of performance status and comparison with other regimens. *BMC Cancer*. 2020;20(1):633. doi:10.1186/s12885-020-07110-x
172. Lu W, Wang L, Li X, Tang K. Efficacy and safety of FOLFIRINOX as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2022;50(4):3000605221093225. doi:10.1177/03000605221093225
173. Petrelli F, Parisi A, Tomasello G, et al. Comparison of different second line treatments for metastatic pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):212. doi:10.1186/s12876-023-02853-w

174. Hecht JR, Lonardi S, Bendell J, et al. Randomized Phase III Study of FOLFOX Alone or With Pegilodecakin as Second-Line Therapy in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer That Progressed After Gemcitabine (SEQUOIA). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(10):1108-1118. doi:10.1200/JCO.20.02232
175. Hurwitz H, Van Cutsem E, Bendell J, et al. Ruxolitinib + capecitabine in advanced/metastatic pancreatic cancer after disease progression/intolerance to first-line therapy: JANUS 1 and 2 randomized phase III studies. *Invest New Drugs*. 2018;36(4):683-695. doi:10.1007/s10637-018-0580-2
176. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(1):160-164. doi:10.1200/JCO.2002.20.1.160
177. Park SJ, Kim H, Shin K, Lee MA, Hong TH. Oral chemotherapy for second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2019;11(11):1021-1030. doi:10.4251/wjgo.v11.i11.1021
178. Zhang H, Kellett C, Lambert P, Kim CA. Efficacy and Tolerability of Second-line Nab-paclitaxel and Gemcitabine After Failure of First-line FOLFIRINOX for Advanced Pancreas Cancer: A Single-institution Experience. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(3):e451-e456. doi:10.1016/j.clcc.2018.03.003
179. da Rocha Lino A, Abrahão CM, Brandão RM, et al. Role of gemcitabine as second-line therapy after progression on FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(5):511-515. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.041
180. De La Fouchardière C, Malka D, Cropet C, et al. Gemcitabine and Paclitaxel Versus Gemcitabine Alone After 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, and Irinotecan in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: A Randomized Phase III PRODIGE 65-UCGI 36-GEMPAX UNICANCER Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2024;42(9):1055-1066. doi:10.1200/JCO.23.00795
181. Portal A, Pernot S, Tougeron D, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort. *Br J Cancer*. 2015;113(7):989-995. doi:10.1038/bjc.2015.328
182. Gemcitabine + Nab-paclitaxel or Gemcitabine alone after FOLFIRINOX failure in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a real-world AGEO study | British Journal of Cancer. Accessed December 12, 2023. <https://www.nature.com/articles/s41416-022-01713-w>
183. Taieb J, Prager GW, Melisi D, et al. First-line and second-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma in routine clinical practice across Europe: a retrospective, observational chart review study. *ESMO Open*. 2020;5(1):e000587. doi:10.1136/esmoopen-2019-000587
184. Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(1):33-43. doi:10.1056/NEJMoa2208470
185. KRYSTAL-1: Updated activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients (Pts) with unresectable or metastatic pancreatic cancer (PDAC) and other gastrointestinal (GI) tumors harboring a KRASG12C mutation. | Journal of Clinical Oncology. Accessed December 12, 2023. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.519

186. Castet F, Fabregat-Franco C, Castillo G, et al. Clinical and genomic characterisation of early-onset pancreatic cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2023;194:113338. doi:10.1016/j.ejca.2023.113338
187. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-739. doi:10.1056/NEJMoa1714448
188. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):271-282. doi:10.1016/S1470-2045(19)30691-6
189. acord-cft-siscat-larotrectinib-entrectinib-tumors-ntrk.pdf. Accessed June 6, 2024. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/larotrectinib-tumors-ntrk/acord-cft-siscat-larotrectinib-entrectinib-tumors-ntrk.pdf
190. Philip PA, Azar I, Xiu J, et al. Molecular Characterization of KRAS Wild-type Tumors in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2022;28(12):2704-2714. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-3581
191. Schram AM, Goto K, Kim DW, et al. Efficacy and safety of zenocutuzumab, a HER2 x HER3 bispecific antibody, across advanced NRG1 fusion (NRG1+) cancers. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):105-105. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.105
192. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1261-1273. doi:10.1016/S1470-2045(22)00541-1
193. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10. doi:10.1200/JCO.19.02105
194. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):965-976. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.026
195. Gondi V, Bauman G, Bradfield L, et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. Published online May 6, 2022:S1879-8500(22)00054-6. doi:10.1016/j.prro.2022.02.003
196. Morganti AG, Trodella L, Valentini V, et al. Pain relief with short-term irradiation in locally advanced carcinoma of the pancreas. *J Palliat Care*. 2003;19(4):258-262.
197. Wolny-Rokicka E, Sutkowski K, Grządziel A, et al. Tolerance and efficacy of palliative radiotherapy for advanced pancreatic cancer: A retrospective analysis of single-institutional experiences. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(6):1088-1092. doi:10.3892/mco.2016.851
198. Ebrahimi G, Rasch CRN, van Tienhoven G. Pain relief after a short course of palliative radiotherapy in pancreatic cancer, the Academic Medical Center (AMC) experience. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2018;57(5):697-700. doi:10.1080/0284186X.2017.1400692

199. Tian Q, Zhang F, Wang Y. Clinical assessment of palliative radiotherapy for pancreatic cancer. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2018;22(8):778-783. doi:10.1016/j.canrad.2018.02.004
200. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(22):2654-2668. doi:10.1200/JCO.2016.67.5561
201. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, et al. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(1):44-54. doi:10.1038/nrclinonc.2009.188
202. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):e28-37. doi:10.1016/S1470-2045(12)70510-7
203. Kavanagh BD, McGarry RC, Timmerman RD. Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases. *Semin Radiat Oncol*. 2006;16(2):77-84. doi:10.1016/j.semradonc.2005.12.003
204. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2006;45(7):831-837. doi:10.1080/02841860600897934
205. Schefter TE, Rusthoven KE, Kavanagh BD, et al. No Title. 2009;27(10). doi:10.1200/JCO.2008.19.6329
206. Scorsetti M, Comito T, Clerici E, et al. Phase II trial on SBRT for unresectable liver metastases: long-term outcome and prognostic factors of survival after 5 years of follow-up. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2018;13(1):234. doi:10.1186/s13014-018-1185-9
207. Hong TS, Wo JY, Borger DR, et al. Phase II Study of Proton-Based Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Importance of Tumor Genotype. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9). doi:10.1093/jnci/djx031
208. Scorsetti M, Comito T, Franceschini D, et al. Is there an oligometastatic state in pancreatic cancer? Practical clinical considerations raise the question. *Br J Radiol*. 2020;93(1106):20190627. doi:10.1259/bjr.20190627
209. Elamir AM, Karalis JD, Sanford NN, et al. Ablative Radiation Therapy in Oligometastatic Pancreatic Cancer to Delay Polyprogression, Limit Chemotherapy, and Improve Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;114(4):792-802. doi:10.1016/j.ijrobp.2022.07.019
210. GLOBOCAN PROJECT. OMS. <http://globocan.iarc.fr/>
211. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost*. 2011;106(2):371-378. doi:10.1160/TH10-12-0789
212. Shaib W, Deng Y, Zilberman D, Lundberg B, Saif MW. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res*. 2010;30(10):4261-4264.
213. Muñoz Martín AJ, García Alfonso P, Rupérez Blanco AB, Pérez Ramírez S, Blanco Codesido M, Martín Jiménez M. Incidence of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy and analysis of Khorana's predictive model. *Clin*

Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. 2014;16(10):927-930.
doi:10.1007/s12094-014-1165-y

214. Epstein AS, Soff GA, Capanu M, et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer.* 2012;118(12):3053-3061. doi:10.1002/cncr.26600
215. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-4907. doi:10.1182/blood-2007-10-116327
216. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: Final results of the CONKO-004 trial. | *Journal of Clinical Oncology.* Accessed December 12, 2023.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.4033
217. Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2012;48(9):1283-1292. doi:10.1016/j.ejca.2011.10.017
218. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):e334-e347. doi:10.1016/S1470-2045(22)00160-7
219. Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncology.* 2021;3(2):173-190. doi:10.1016/j.jaccao.2021.03.001
220. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2020;22(2):171-186. doi:10.1007/s12094-019-02263-z
221. Pietryga JA, Morgan DE. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(4):343-357. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.024
222. Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47(2):307-314. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.03.013
223. Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(2):213-221. doi:10.1016/j.ctrv.2006.10.006
224. Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, et al. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1713-1722. doi:10.1038/ajg.2013.305
225. Hayat U, Bakker C, Dirweesh A, et al. EUS-guided versus percutaneous transhepatic cholangiography biliary drainage for obstructed distal malignant biliary strictures in patients who have failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound.* 2022;11(1):4-16. doi:10.4103/EUS-D-21-00009

226. de Rooij PD, Rogatko A, Brennan MF. Evaluation of palliative surgical procedures in unresectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 1991;78(9):1053-1058. doi:10.1002/bjs.1800780909
227. Troncone E, Fugazza A, Cappello A, et al. Malignant gastric outlet obstruction: Which is the best therapeutic option? *World J Gastroenterol*. 2020;26(16):1847-1860. doi:10.3748/wjg.v26.i16.1847
228. Vanella G, Bronswijk M, van Wanrooij RL, et al. Combined endoscopic management of Biliary and gastric OutLET obstruction (CABRIOLET Study): A multicenter retrospective analysis. *DEN Open*. 2023;3(1):e132. doi:10.1002/deo2.132
229. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, et al. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. *Nutrients*. 2017;9(3):243. doi:10.3390/nu9030243
230. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-495. doi:10.1016/S1470-2045(10)70218-7
231. Klassen PN, Baracos V, Ghosh S, Martin L, Sawyer MB, Mazurak VC. Muscle and Adipose Wasting despite Disease Control: Unaddressed Side Effects of Palliative Chemotherapy for Pancreatic Cancer. *Cancers*. 2023;15(17):4368. doi:10.3390/cancers15174368
232. Hou YC, Chen CY, Huang CJ, et al. The Differential Clinical Impacts of Cachexia and Sarcopenia on the Prognosis of Advanced Pancreatic Cancer. *Cancers*. 2022;14(13):3137. doi:10.3390/cancers14133137
233. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11-48. doi:10.1016/j.clnu.2016.07.015
234. Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2017;33:297-303. doi:10.1016/j.nut.2016.07.015
235. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(8):779-785. doi:10.1038/sj.ejcn.1601412
236. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2019;38(1):1-9. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.002
237. Martin RCG, Agle S, Schlegel M, et al. Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE). *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2017;43(4):772-779. doi:10.1016/j.ejso.2017.01.002
238. Laquente B, Calsina-Berna A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Peiró I, Carrato A. Supportive care in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2017;19(11):1293-1302. doi:10.1007/s12094-017-1682-6
239. De Luca R, Gianotti L, Pedrazzoli P, et al. Immunonutrition and prehabilitation in pancreatic cancer surgery: A new concept in the era of ERAS® and neoadjuvant treatment. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2023;49(3):542-549. doi:10.1016/j.ejso.2022.12.006

240. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15(22):6973-6979. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-1525
241. Powell-Brett S, de Liguori Carino N, Roberts K. Understanding pancreatic exocrine insufficiency and replacement therapy in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2021;47(3 Pt A):539-544. doi:10.1016/j.ejso.2020.03.006
242. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(27):3217-3230. doi:10.1200/JCO.20.01364
243. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M, et al. Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016;65:61-68. doi:10.1016/j.ejca.2016.06.007
244. Jang RW, Krzyzanowska MK, Zimmermann C, Taback N, Alibhai SMH. Palliative care and the aggressiveness of end-of-life care in patients with advanced pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(3):dju424. doi:10.1093/jnci/dju424
245. Sohal DPS, Mangu PB, Khorana AA, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(23):2784-2796. doi:10.1200/JCO.2016.67.1412
246. Smyth EN, Bapat B, Ball DE, André T, Kaye JA. Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Treatment Patterns, Health Care Resource Use, and Outcomes in France and the United Kingdom Between 2009 and 2012: A Retrospective Study. *Clin Ther*. 2015;37(6):1301-1316. doi:10.1016/j.clinthera.2015.03.016
247. Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, McNicol ED, Testoni PA. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(3):CD007519. doi:10.1002/14651858.CD007519.pub2
248. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(9):1092-1099. doi:10.1001/jama.291.9.1092
249. Ischia S, Ischia A, Polati E, Finco G. Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. A prospective, randomized study in 61 patients with pancreatic cancer pain. *Anesthesiology*. 1992;76(4):534-540. doi:10.1097/00000542-199204000-00008
250. Rykowski JJ, Hilgier M. Efficacy of neurolytic celiac plexus block in varying locations of pancreatic cancer: influence on pain relief. *Anesthesiology*. 2000;92(2):347-354. doi:10.1097/00000542-200002000-00014
251. Amr YM, Makharita MY. Neurolytic sympathectomy in the management of cancer pain-time effect: a prospective, randomized multicenter study. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(5):944-956.e2. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.01.015
252. Dong D, Zhao M, Zhang J, et al. Neurolytic Splanchnic Nerve Block and Pain Relief, Survival, and Quality of Life in Unresectable Pancreatic Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2021;135(4):686-698. doi:10.1097/ALN.0000000000003936
253. Wyse JM, Carone M, Paquin SC, Usatii M, Sahai AV. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in

patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(26):3541-3546. doi:10.1200/JCO.2010.32.2750

254. Rathmell JP, Rickerson EM, Tulskey JA, Lillemoe KD. Reassessing the Role for Sympathetic Neurolysis in Patients with Pancreatic Cancer. *Anesthesiology*. 2021;135(4):573-575. doi:10.1097/ALN.0000000000003880
255. Kelsen DP, Portenoy RK, Thaler HT, et al. Pain and depression in patients with newly diagnosed pancreas cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995;13(3):748-755. doi:10.1200/JCO.1995.13.3.748
256. Cosci F, Fava GA, Sonino N. Mood and anxiety disorders as early manifestations of medical illness: a systematic review. *Psychother Psychosom*. 2015;84(1):22-29. doi:10.1159/000367913
257. Jacobsson L, Ottosson JO. Initial mental disorders in carcinoma of pancreas and stomach. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1971;221:120-127. doi:10.1111/j.1600-0447.1971.tb02144.x
258. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol*. 2021;26(10):1784-1792. doi:10.1007/s10147-021-02015-6
259. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, et al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2004;2(7):606-621. doi:10.1016/s1542-3565(04)00244-7
260. Petersen GM. Familial pancreatic cancer. *Semin Oncol*. 2016;43(5):548-553. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.09.002
261. Balaguer F, Balmaña Gelpí J, Bellosillo B, et al. Determinacions del perfil genètic de les síndromes hereditàries de càncer en l'adult i pediatria. *Scientia*. Published online September 2022. Accessed November 24, 2022. <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/8438.2>
262. Daly MB, Pal T, Maxwell KN, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2023;21(10):1000-1010. doi:10.6004/jnccn.2023.0051
263. Ramsey ML, Tomlinson J, Pearlman R, et al. Mainstreaming germline genetic testing for patients with pancreatic cancer increases uptake. *Fam Cancer*. 2023;22(1):91-97. doi:10.1007/s10689-022-00300-5
264. Dbouk M, Katona BW, Brand RE, et al. The Multicenter Cancer of Pancreas Screening Study: Impact on Stage and Survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(28):3257-3266. doi:10.1200/JCO.22.00298
265. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62(3):339-347. doi:10.1136/gutjnl-2012-303108
266. Gómez-España MA, Montes AF, Garcia-Carbonero R, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2021;23(5):988-1000. doi:10.1007/s12094-021-02573-1