

# ICO-ICS

## PRAXI

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

V1: Desembre 2018

## ÍNDEX

<b>1. TRACTAMENT MÈDIC I AMB IRRADIACIÓ DE L'ADENOCARCINOMA DE PÀNCREES</b>	<b>4</b>
1.1. Títol	4
1.2. Justificació i objectius	4
1.3. Descripció de l'entitat clínica objecte de la GPC	5
1.4. Identificació de la població d'estudi	6
1.5. Equip de desenvolupament de la guia	6
1.6. Conflicte d'interès	9
1.7. Revisió de la literatura: fonts consultades	9
1.8. Metodologia de revisió sistemàtica de l'evidència científica i gradació de l'evidència	9
1.9. Nivells d'evidència segons ESMO <sup>13</sup>	10
1.10. Graus de recomanació segons ESMO	10
<b>2. MALALTIA RESECABLE</b>	<b>11</b>
2.1. Indicació de la cirurgia com a primer tractament en l'adenocarcinoma de pàncrees localitzat	11
2.2. Tractament quimioteràpic adjuvant	11
2.2.1. Indicació	12
2.2.2. Estudi d'extensió i exploracions recomanades prèvies a l'inici del tractament adjuvant	12
2.2.3. Opcions de QT adjuvant	12
2.3. Quimioteràpia i radioteràpia	14
2.3.1. Pacients amb adenocarcinoma de pàncrees resecat amb marge afectat, cirurgia R1	15
2.3.2. Pacients amb adenocarcinoma de pàncrees resecat amb infiltració ganglionar	16
<b>3. TRACTAMENT DEL CÀNCER DE PÀNCREES BORDERLINE RESECABLE (BRPC)</b>	<b>23</b>
3.1. Introducció	23
3.2. Diagnòstic d'estadificació prequirúrgic	23
3.3. Tractament preoperatori del BRPC	24
3.4. Paper de la radioteràpia neoadjuvant en el càncer de pàncrees borderline (BRPC)	26
3.5. Paper de la QT neoadjuvant en el càncer de pàncrees borderline (BRPC)	27
<b>4. CÀNCER DE PÀNCREES LOCALMENT AVANÇAT (CPLA)</b>	<b>33</b>
4.1. SBRT en el tractament de pacients amb càncer de pàncrees localment avançat (LAPC)	35
<b>5. MALALTIA METASTÀTICA</b>	<b>40</b>
5.1. Tractament de primera línia	40
5.2. Tractament de segona línia	43
5.3. Radioteràpia pal·liativa en el càncer de pàncrees	48

6.	TRACTAMENT DE SUPORT	50
6.1.	Maneig de la malaltia tromboembòlica	50
6.2.	Maneig de les obstruccions duodenal i biliar	51
6.3.	Derivació a la unitat de cures pal·liatives (UCP)	51
6.4.	Suport nutricional	52
6.4.1.	Cribatge nutricional	53
6.4.2.	Valoració nutricional	53
6.4.3.	Intervenció nutricional	53
6.4.4.	Insuficiència pancreàtica exocrina	55
6.4.5.	Insuficiència pancreàtica endocrina	56
6.4.6.	Caquèxia cancerosa	56
7.	CURES D'INFERMERIA ASSOCIADES AL CÀNCER DE PÀNCREES	59
7.1.	Rol assistencial	59
7.2.	Rol de gestió	59
	ANNEX 1. SEGUIMENT	61
	ANNEX 2. CLASSIFICACIÓ RADIOLÒGICA I CLÍNICA DELS BRPC	63
	ANNEX 3. DERIVACIÓ A UNA CONSULTA DE CÀNCER FAMILIAR PER A ESTUDI D'ADENOCARCINOMA DE PÀNCREES. CRITERIS CONSENSUATS DINS DE LA XARXA CATALANA D'ATENCIÓ ONCOLÒGICA. <sup>152</sup>	65
	ANNEX 4. NUTRISCORE	66
	ANNEX 5. DEFINICIÓ DELS DIFERENTS ESQUEMES DE QT INCLOSOS A LA GUIA PROPOSTA D'INDICADORS PER AVALUAR EL SEGUIMENT DELS RESULTATS PROFESSIONALS ALS QUALS VA DIRIGIDA LA GUIA	67 68 69
	DATA D'EDICIÓ/ÚLTIMA ACTUALITZACIÓ	69
	PREVISIÓ SOBRE ACTUALITZACIÓ DE LA GUIA	69
	BIBLIOGRAFIA	70

## 1. TRACTAMENT MÈDIC I AMB IRRADIACIÓ DE L'ADENOCARCINOMA DE PÀNCREES

### 1.1. Títol

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

### 1.2. Justificació i objectius

La Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica és resultat d'un acord estratègic entre dues entitats públiques, l'Institut Català de la Salut (ICS) i l'Institut Català d'Oncologia (ICO), i té com a missió garantir una atenció clínica integral als pacients oncològics i millorar la seva capacitat per 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, en el qual els professionals constitueixen la peça clau de l'organització; el compromís amb la sostenibilitat econòmica i social; la simplificació organitzativa; el diàleg i la transparència; l'atenció integral a les persones, i la integració activa, respectuosa i amb responsabilitat en el sistema sanitari de Catalunya. Actualment 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 la millor 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 aconseguir 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) són un instrument fonamental per oferir una atenció basada en l'evidència i 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 a una discussió terapèutica amb el pacient que permeti arribar a una presa de decisions compartida.

En el nostre àmbit les anomenem guies terapèutiques de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica o ICO-ICSPraxi.

El punt de partida per a les guies conjuntes ICO-ICS són les ICOPraxi, les guies terapèutiques que l'ICO ha desenvolupat durant l'última 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 ICOPraxi 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, és la disminució de la variabilitat en el tractament dels pacients de l'ICO i, en conseqüència, la possibilitat de comunicar resultats globals al "món real". Des que es van crear, les ICOPraxi han resultat una eina molt bona tant per a la gestió clínica

com per a l'avaluació i la incorporació de noves tecnologies i per a la gestió del coneixement. Gràcies a la implicació de tots els professionals de la institució s'han creat 13 guies amb la participació de més de 200 professionals. Les ICOPraxis han tingut èxit i no només s'han convertit en una eina bàsica dins de la institució, sinó també en una peça clau per a l'orientació a resultats en salut.

#### **Objectius:**

- Desenvolupar, difondre, implementar i avaluar resultats de la ICO-ICSPraxi de càncer de pàncrees.
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats als 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.

### **1.3. Descripció de l'entitat clínica objecte de la GPC**

El càncer de pàncrees se situa com la tercera causa més freqüent de càncer en la forma d'adenocarcinoma ductal pancreàtic. La seva incidència ha augmentat un 0,5% cada any en els darrers 10 anys i manté una taxa de mortalitat estable en el període 2005-2014. És un dels càncers més agressius i amb un percentatge més baix de curació. El 2017 es van estimar uns 53.670 casos nous de càncer de pàncrees (el 3,2% de tots els càncers) i 43.090 morts causades per aquest tumor (el 7,2% de la mortalitat per càncer) a tot el món (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>). A Europa, el càncer de pàncrees és el setè més freqüent i representa el 2,9% en homes i el 3,2% en dones. També és la cinquena causa més important de mort per càncer a Europa.<sup>1</sup> Segons dades de la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica, actualment a Europa presenta una incidència de 78.000 casos nous/any i mentre que la taxa de mortalitat disminueix per a altres tipus de càncer, en el cas del càncer de pàncrees s'està incrementant i s'estima que l'any 2020 suposarà la segona causa de mort per càncer. A Catalunya, el 2016, uns 600 homes i 560 dones van ser diagnosticats de càncer de pàncrees.<sup>2,3</sup>

El diagnòstic és poc freqüent abans dels 45 anys. En el 80% dels casos es produeix en edats compreses entre els 60 i els 80 anys. La taxa de mortalitat del càncer de pàncrees és alta, principalment perquè la majoria de pacients (>50%) presenten malaltia metastàtica en el moment del diagnòstic, amb una mediana de supervivència de només 7-11 mesos. El 30%-40% dels pacients presenten malaltia localitzada però no resecable quirúrgicament, amb supervivències d'11-18 mesos. La taxa de supervivència del primer any és baixa, al voltant de l'11-28% i menys del 6% sobreviu als cinc anys.<sup>1</sup> Segons l'American Cancer Society, la taxa de supervivència per estadiatge als cinc anys és la següent: IA, al voltant del 14%; IB: 12%; IIA: 7%; IIB: 5%; III: 3%, i IV: 1%.<sup>4</sup>

L'absència de manifestacions específiques, amb excepció de la icterícia, juntament amb l'agressivitat biològica, fa que en el 80% dels casos d'adenocarcinoma ductal pancreàtic el diagnòstic sigui tardà i la majoria es diagnostiquin en fase localment avançada o metastàtica.<sup>5</sup>

El 60-70% dels tumors s'originen al cap pancreàtic, el 20-25% al cos i a la cua, i en el 10-20% s'observa una afectació difusa de tota la glàndula pancreàtica.<sup>6</sup> Mentre que els tumors del cap del pàncrees tendeixen a diagnosticar-se en fases més primerenques atès que s'associen a icterícia per obstrucció del colèdoc, els tumors del cos i la cua se solen diagnosticar en estadis avançats per la manca d'una clínica alarmant.

Els pacients diagnosticats d'adenocarcinoma pancreàtic han de ser tractats en el marc d'un equip multidisciplinari i integrat, preferiblement en un comitè de tumors format pels especialistes següents: digestòleg, endocrinòleg/dietista, radiòleg, radiòleg intervencionista, cirurgià, patòleg, oncòleg mèdic, oncòleg radioteràpic i especialista en cures pal·liatives.<sup>7</sup>

La planificació del tractament ha de ser valorada de forma individual. És fonamental conèixer l'extensió del tumor, per la qual cosa s'ha de fer una estadificació adequada que permeti establir el pronòstic i les possibilitats de resecció quirúrgica i seleccionar tot seguit l'estratègia terapèutica. S'ha d'avaluar exhaustivament el perfil del pacient a fi de conèixer la capacitat que tindrà de tolerar el tractament proposat. El valor del Ca 19.9 sèric postoperatori com a factor pronòstic independent per a la supervivència dels pacients amb adenocarcinoma de pàncrees resecat s'ha demostrat en múltiples assaigs clínics aleatoritzats<sup>8</sup>. S'han proposat com a punts de tall xifres de Ca 19.9 sèric >2,5 per sobre del límit superior de la normalitat (92,5 U/L)<sup>9</sup> i Ca 19.9 >37 Ku/L,<sup>10</sup> però sembla que hi ha una relació lineal inversament proporcional entre el Ca 19.9 postoperatori i la supervivència global, independentment del tractament adjuvant rebut.<sup>11</sup>

A Catalunya, la Instrucció 01/2012 del CatSalut, de reordenació de l'atenció oncològica d'alta especialització, estableix els procediments quirúrgics que s'han de desenvolupar en centres hospitalaris de referència i el volum mínim de casos de cada procediment, i inclou en aquest apartat la cirurgia del càncer de pàncrees.<sup>12</sup> És per això que el panell d'experts també recomana la derivació dels pacients amb tumors localment avançats i/o potencialment reseccables. Atès el pobre resultat associat als tractaments actuals, amb un impacte molt limitat en la supervivència, recomanem la inclusió del pacient en un assaig clínic sempre que sigui possible.

#### 1.4. Identificació de la població d'estudi

Pacients adults diagnosticats d'adenocarcinoma de pàncrees.

#### 1.5. Equip de desenvolupament de la guia

Lorena Arribas Hortigüela. Dietista Nutricionista. Unitat Funcional de Nutrició Clínica. ICO-l'Hospitalet. Hospitalet de Llobregat.

Miguel Àngel Berenguer Francès. Oncòleg de Radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-l'Hospitalet. Hospitalet de Llobregat.

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

Mariona Calvo Campos. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-l'Hospitalet. Barcelona.

Eugeni Canals Subirats. Oncòleg de Radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Girona. Girona.

Mònica Caro Gallarín. Oncòloga de Radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Badalona. Badalona.

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

María Vicenta Carrizo Ibarra. Oncòloga de Radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

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

Ariadna Gasol Cudos. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

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. 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.

Teresa Macarulla Mercadé. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Begoña Navalpotro Yagüe. Oncòloga de Radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Inmaculada Peiró Martínez. Endocrinòloga. Unitat Funcional de Nutrició Clínica. ICO-l'Hospitalet. Hospitalet de Llobregat.

Cristina Sánchez López. Infermera. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-l'Hospitalet. Hospitalet de Llobregat.

Òlbia Serra Solé. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-l'Hospitalet (Duran i Reynals - Moisès Broggi). Hospitalet de Llobregat-Sant Joan Despí.

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

Helena Verdaguer Mata. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Institut d'Oncologia (VHIO). Institut Català d'Oncologia. Hospitalet de Llobregat- Barcelona

### *Coordinació*

Consuelo Jordán de Luna. Farmacèutica Especialista d'Àrea. Institut Català d'Oncologia.

### *Revisors externs*

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

Ana Reig Castillejo. Oncòloga de Radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital del Mar. Barcelona.

### *Col·laboradors*

Moisés Mira Flores. Oncòleg de Radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Cristina Domínguez. Dietista Nutricionista. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Clara Joaquim Ortiz. Endocrinòloga. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Sílvia Mauri Roca. Endocrinòloga. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. Hego Seguro Gurrutxaga. Dietista Nutricionista. Unitat de Suport Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. María José Sendrós Madroño. Dietista Nutricionista. Unitat de Dietètica i Nutrició. Servei de Suport Integral ICO-Badalona. Badalona.

### *Grup d'Atenció Farmacèutica de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica. Membres:*

Hospital Municipal de Badalona (Muro, Pascual), Hospital de Blanes-Calella (Parada, Albertí, Antón, Hernández), Hospital Esperit Sant (Torre, Fernández, Albiol), Hospital de Figueres (Quiñones, Gol), Hospital del Garraf (Asensio, Castany, Calafell), Hospital d'Igualada (Capdevila, Serrais), Institut d'Assistència Sanitària (Malla), Hospital de Mataró (Guerra, Lianes, Plensa), Hospital de Palamós (Camós, Magaña), Pius Hospital de Valls (Vidal), Hospital de Vilafranca (Cardells, Arranz), ICO-l'Hospitalet (Quer, Galán, Clapés), ICO-Moisès Broggi (Losa, Gràcia), ICO-Girona (López, Gallardo, Rubió), ICO-Badalona (López, Balaña, Ribera), ICO-Tarragona (Vuelta, Sarrà), ICO-Tortosa (Julián), ICO Corporatiu (Clopés, Fontanals, Jordán, Soler), Pla director d'oncologia (Espinàs), Servei Català de la Salut (Campanera, Casas, Llop, Ortín, Palacios, Peláez, Prat, Rey, Roig). Josep Maria Borràs Andrés (Pla director d'oncologia).

### *Responsables de l'àrea d'evidència*

Anna Clopés Estela. Adjunta a la Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

Josep Ramon Germà Lluch. Direcció d'Estratègia Clínica. Institut Català d'Oncologia.

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

### *Responsable de Direcció*

Dra. Candela Calle Rodríguez. Direcció General. Institut Català d'Oncologia.



## 1.6. Conflicte d'interès

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

No hi ha hagut finançament extern i els finançadors de l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses en aquesta guia.

## 1.7. Revisió de la literatura: fonts consultades

Fonts per localitzar altres GPC

National Guideline Clearinghouse	<a href="http://www.guideline.gov/">http://www.guideline.gov/</a>
Guíasalud	<a href="http://www.guiasalud.se/hombre.asp">http://www.guiasalud.se/hombre.asp</a>
Guidelines International Network (GIN)	<a href="http://www.g-y-n.net/">http://www.g-y-n.net/</a>
GPC del NICE	<a href="http://www.nice.org.uk/page.aspx?o = guidelines_completed">http://www.nice.org.uk/page.aspx?o = guidelines_completed</a>
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	<a href="http://www.sign.ac.uk/">http://www.sign.ac.uk/</a>
Tripdatabase	<a href="http://www.tripdatabase.com/index.html">http://www.tripdatabase.com/index.html</a>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	<a href="http://www.nccn.org/">http://www.nccn.org/</a>
Cancer Care Ontario	<a href="http://www.cancercare.on.ca/index_practiceguidelines.htm">http://www.cancercare.on.ca/index_practiceguidelines.htm</a>
ESMO	<a href="https://www.esmo.org/Guidelines">https://www.esmo.org/Guidelines</a>
ASCO	<a href="http://www.asco.org/guidelines">http://www.asco.org/guidelines</a>
Agency for Health Research and Quality (AHQR)	<a href="http://www.ahrq.gov/">http://www.ahrq.gov/</a>

### *Bases de dades*

Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>

Medline

Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

## 1.8. Metodologia de revisió sistemàtica de l'evidència científica i gradació de l'evidència

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

### 1.9. Nivells d'evidència segons ESMO<sup>13</sup>

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència de, com a mínim, un assaig clínic de qualitat metodològica aleatoritzat, controlat, de baix potencial de biaix o de metanàlisis d'assaigs clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assaigs clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metanàlisis d'aquest tipus d'assaigs o d'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

### 1.10. Graus de recomanació segons ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt per eficàcia amb un benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat per eficàcia, però amb un benefici clínic limitat, generalment recomanat.
C	Evidència moderada respecte a baixa eficàcia o resultat final advers, generalment no es recomana.
D	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.

## 2. MALALTIA RESECABLE

L'adenocarcinoma ductal de pàncrees és responsable de més del 90% dels tumors malignes de pàncrees i, tot i que només es diagnostiquen entre el 10 i el 15% dels pacients<sup>14</sup> en estadis I i II clarament resecables, la cirurgia és l'únic tractament curatiu de què disposem fins ara. Les altes taxes de recaiguda local i a distància, sobretot durant el primer any després de la cirurgia, fan que la supervivència dels pacients operats que no han rebut cap mena de tractament adjuvant es trobi entre el 10 i el 13% als cinc anys.<sup>15</sup> Aquest pronòstic advers es deu, entre altres factors, a la dificultat d'obtenir marges microscòpics negatius, especialment al retroperitoneu, i al fet que un 90% dels pacients amb malaltia resecable presenten micrometàstasis en el moment del diagnòstic, la qual cosa justifica l'esforç per tractar de definir un tractament adjuvant òptim.

### 2.1. 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 els pacients amb malaltia resecable (nivell d'evidència II, recomanació B) segons:<sup>16</sup>

1. Criteris radiològics:
  - a. Absència de malaltia a distància.
  - b. No hi ha evidència radiològica de deformitat, distorsió, afectació circumferencial o trombosi tumoral de la vena mesentèrica superior (VMS) ni de la vena porta (VP).
  - c. Existència de plans de separació grassa al voltant del tronc celíac de l'artèria hepàtica (AH) i de l'arteria mesentèrica superior (AMS).
2. Un estat general (ECOG) i un perfil de toxicitat adequats per suportar una cirurgia abdominal.
3. Un Ca 19.9 sèric que, en absència d'icterícia, no suggereixi malaltia a distància.

Els nivells de Ca 19.9 elevats precirurgia s'associen a un risc elevat de malaltia a distància fins i tot quan les proves d'imatge suggereixen malaltia localitzada.<sup>17,18</sup> S'han proposat xifres de Ca 19.9 prequirúrgic de 50 i 100 U/ml com a punt de tall associat a un risc més elevat de recidiva a distància.<sup>19–</sup>

<sup>21</sup> Fins ara, el tractament neoadjuvant no ha demostrat un benefici significatiu en la supervivència dels pacients amb adenocarcinoma de pàncrees localitzat clarament resecable i no ha de ser utilitzat fora del context d'assaigs clínics.<sup>6,22,23</sup>

### 2.2. Tractament quimioteràpic adjuvant

Diversos estudis fase III aleatoritzats, entre els quals destaquen CONKO-001, AGITG-i ESPAC-3, han demostrat que el tractament adjuvant augmenta la supervivència dels pacients amb adenocarcinoma de pàncrees (taula d'evidència).

### 2.1.1. Indicació

El tractament quimioteràpic QT adjuvant ha demostrat benefici en termes de supervivència en tots els pacients amb adenocarcinoma de pàncrees pT1-T4N0-1M0 tractats amb cirurgia R0/R1 que mantenen un ECOG 0-1 i un bon estat nutricional (evidència I, recomanació A). En pacients amb ECOG 2 i estat nutricional subòptim es recomana individualitzar-los segons les comorbiditats preexistents i retardar l'inici de l'adjuvència fins a la recuperació postquirúrgica completa, en el termini de les 12 setmanes següents a la cirurgia.<sup>24</sup>

### 2.1.2. Estudi d'extensió i exploracions recomanades prèvies a l'inici del tractament adjuvant

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 causat per diverses complicacions. Amb aquest objectiu, abans d'iniciar el tractament adjuvant (nivell d'evidència II, recomanació B) aconsellem practicar:<sup>6,25</sup>

- 1) Una TAC toracoabdominopelviana.
- 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 obté un benefici més gran d'un enfocament pal·liatiu del seu tractament.

### 2.1.3. Opcions de QT adjuvant

El primer tractament adjuvant que va demostrar benefici en termes de supervivència és la QT amb 5-fluorouracil (425 mg/m<sup>2</sup>) i leucovorin (20 mg/m<sup>2</sup>) administrats en bolus diaris, en cicles de 5 dies cada 28 dies, fins a un total de sis cicles segons l'esquema de la Clínica Mayo. Els resultats en termes de supervivència i amb relació als malalts que no reben QT són els següents:<sup>26</sup> supervivència mediana, 20,1 mesos i 15,5 mesos (p = 0,009); taxa de supervivència a dos anys, 40% i 30% (p = 0,009); taxa de supervivència a cinc anys, 21% i 8% (p = 0,009).

Posteriorment s'han publicat estudis de tractament adjuvant amb gemcitabina en càncer de pàncrees (CONKO 001 i ESPAC3) en els quals es demostra que el tractament amb gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dies 1, 8 i 15 cada 28 dies) augmenta la supervivència lliure de malaltia SLE comparat amb l'observació postcirurgia (13,4 respecte a 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 supervivència global (22,8 respecte a 20,2 mesos i SG a cinc anys 21% respecte a 9%).<sup>9,15</sup> El tractament adjuvant amb gemcitabina va ser comparat amb l'esquema de la Clínica Mayo i amb l'observació en pacients amb adenocarcinomes periampul·lars a l'estudi ESPAC 3,<sup>27</sup> amb el resultat que les dues branques amb tractament mostren supervivències globals similars (23,6% i 23%). No obstant això, el tractament amb 5-FU provoca més toxicitat (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 el grau, l'estadi, l'afectació ganglionar i el marge de resecció.

La metanàlisi duta a terme per Liao *et al.* publicada el 2013, en la qual es van incloure assaigs de tractament quimioteràpic adjuvant amb gemcitabina en monoteràpia, 5-fluorouracil, i de quimioradioteràpia QTRT, va evidenciar un descens de la mortalitat amb la QT adjuvant, mentre que l'aportació de la QTRT era més dubtosa en termes de supervivència però amb un augment no menyspreable de la toxicitat.<sup>28</sup>

En 2016 l'estudi ESPAC4 va demostrar un augment en la supervivència de càncer de pàncrees ressecat amb la combinació de gemcitabina i capecitabina com a tractament adjuvant.<sup>29</sup> Es tracta d'un estudi fase III aleatoritzat multicèntric en el qual es van incloure 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 dues branques (1:1) segons el tractament adjuvant administrat: gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> els dies 1, 8 i 15 del cicle, sis cicles, respecte a capecitabina 830 mg/m<sup>2</sup>/12 h durant 21 dies en cicles de 28 dies (21 d/28 d), en combinació amb gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> els dies 1, 8 i 15 del cicle, sis cicles. L'objectiu primari de l'estudi va ser la supervivència global segons la intenció de tractament. La tolerància al tractament va ser comparable en els dos braços, sense diferències significatives en el nombre d'efectes adversos greus registrats, malgrat que es va objectivar una incidència més alta de diarrea, neutropènia i síndrome mà-peu a la branca de combinació. La combinació de gemcitabina i capecitabina respecte al tractament amb gemcitabina en monoteràpia va demostrar un benefici estadísticament significatiu en SG, amb una mediana de supervivència de 28,8 m (95% CI, 23,5-31,5) respecte a 25,5 m (95% CI, 22,7-27,9 m), HR 0,82 (95% CI, 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 [0,50-0,92]), sense invasió local (HR 0,70 [0,54-0,91]) i amb cirurgia R0, és a dir amb marge de resecció a >1 mm del tumor (HR 0,68 [0,49-0,93]).

S'han comunicat els resultats de l'estudi Unicancer GI PRODIGE 24, que demostra un benefici en supervivència lliure de progressió amb la combinació de fàrmacs FOLFIRINOX (12 cicles quinzenals de l'esquema modificat sense el bolus de fluorouracil) respecte a la gemcitabina en monoteràpia com a tractament adjuvant. En aquest estudi fase III s'han randomitzat 1:1 a 493 pacients, i s'han estratificat segons el tipus de resecció (R0, R1), nivells de CA19.9 (menor de 90 front 91-179) i afectació ganglionar. L'objectiu principal de l'estudi és supervivència lliure de progressió, amb un resultat de 21.6 mesos al braç del triplet, enfront de 12.8 mesos amb Gemcitabina (HR: 0.58, p <0.0001). La supervivència Global va ser de 54.4 mesos amb la combinació, enfront de 35 mesos amb Gemcitabina (HR: 0.64, p: 0.03). La toxicitat, tant hematològica com no hematològica, va ser superior amb el triplet de forma significativa, i només un 66% dels pacients van emplenar els 12 cicles previstos de FOLFIRINOX, davant el 80% amb la Gemcitabina en la seva major part a causa de la toxicitat presentada. Tot i això, atesos els bons resultats d'eficàcia obtinguts, l'esquema ha passat a considerar-se una opció de tractament adjuvant en aquells pacients amb bon estat general (ECOG 0).<sup>30</sup>

Davant els resultats favorables dels estudis esmentats prèviament podem afirmar que a tots els pacients amb adenocarcinoma de pàncrees resecat se'ls han d'oferir sis mesos de QT adjuvant en absència de contraindicacions, una vegada descartada la malaltia disseminada. L'administració de sis mesos de gemcitabina en monoteràpia en pacients amb tumors resecats amb cirurgia R0 i absència d'afectació ganglionar (N0) no subsidiaris de tractament amb radioteràpia adjuvant ha estat considerada fins ara el tractament d'elecció. El règim de combinació de gemcitabina i capecitabina és una nova opció. L'elecció d'un dels dos tractaments depèn del perfil de toxicitats de l'esquema i l'estat del pacient. Les indicacions de radioteràpia adjuvant i els esquemes de QT recomanats per a la concomitància es discuteixen a l'apartat específic.

### 2.3. Quimioteràpia i radioteràpia

El tractament radioteràpic en l'adjuvència de l'adenocarcinoma de pàncrees és controvertit. Les guies de pràctica clínica europees (ESMO CLINICAL PRACTICE) no recomanen el tractament radioteràpic en cap escenari,<sup>31</sup> les guies americanes de la NCCN 2017<sup>32</sup> permeten el tractament radioteràpic adjuvant quan el marge està afectat (R1) o bé si hi ha infiltració ganglionar i la guia de la SEOM<sup>23</sup> es refereix a la radioteràpia considerant que el seu rol en el tractament adjuvant no és prou sòlid però pot ser una opció en els pacients amb cirurgia R1.

El 1987 es va portar a terme l'assaig fase III GITSG que tenia com a objectiu comparar la supervivència de dos grups de pacients tractats només amb cirurgia (n = 22) o amb cirurgia i tractament adjuvant amb QT-RT (n = 21). El tractament adjuvant consistia en radioteràpia (40 Gy amb tècnica Split Course) concomitant amb 5Fu en bol. La mitjana de supervivència dels pacients tractats amb radioquimioteràpia va ser de 21 mesos i la del grup d'observació de 10,9 mesos.<sup>33</sup>

L'any 1999 es va publicar el segon estudi fase III de quimioradioteràpia adjuvant en càncer de pàncrees, liderat per l'EORTC,<sup>34</sup> en el qual es van randomitzar 218 pacients. Dels 114 pacients diagnosticats de neoplàsia de cap de pàncrees, 60 van ser tractats amb radioteràpia (40 Gy amb tècnica Split Course) concomitant amb 5FU en infusió contínua. La supervivència mitjana del grup tractat amb RT/QT adjuvant va ser de 24,5 mesos i la del grup d'observació de 19 mesos. Les diferències no van ser significatives (p = 0,099).

L'estudi fase III ESPAC 1 publicat l'any 2004 va resultar negatiu quant a supervivència global per a la branca de quimioradioteràpia.<sup>26</sup> Es tracta d'un estudi multicèntric amb un disseny 2x2 factorial en el qual es van randomitzar pacients afectats d'una neoplàsia de pàncrees a rebre tractament radioquimioteràpic (73 pacients, 20 Gy administrats en 10 fraccions concomitant amb 5Fu), QT exclusiva amb 5Fu (n = 75) i radioquimioteràpia seguida de QT (n = 72) i 69 pacients van ser inclosos en el grup d'observació. La supervivència mitjana del grup de pacients tractats amb radioquimioteràpia va ser de 15,9 mesos (95% IC; 13,7-19,9), respecte als 17,9 mesos (95% IC 14,8-23,6) dels 144 pacients no assignats al tractament

radioquimioteràpic. Cal destacar que en aquest estudi la dosi de RT era clarament insuficient i que el 30% dels pacients assignats al grup del tractament de combinació van abandonar la radioteràpia abans d'acabar el tractament planificat.

L'estudi RTOG 9704<sup>35</sup> pretenia determinar el paper de la gemcitabina administrada abans i després de la QTRT basada en 5FU respecte al paper del 5FU administrat abans i posteriorment a la QTRT basada en 5FU. S'hi van incloure 538 pacients aleatoritzats a rebre gemcitabina (infusió 30 minuts de 1.000 mg/m<sup>2</sup> setmanal) respecte a 5 FU (infusió contínua de 250 mg/m<sup>2</sup> per dia) un mes abans i durant els tres mesos següents a la concomitància. La supervivència mitjana i la taxa de supervivència global a tres anys del grup intensificat amb gemcitabina van ser de 20,5 mesos i 31%, respectivament, mentre que en el grup sense gemcitabina van ser de 16,9 i 22%, HR 0,82 (95% IC; 0,65-1,03) p = 0,09. En l'anàlisi multivariant, l'efecte beneficiós del tractament amb gemcitabina es va trobar en el límit de la significació estadística (HR = 0,80 (95% CI: 0,63-1,00; p = 0,05).

La capecitabina ha demostrat ser eficaç com a radiosensibilitzador en estadis localment avançats, tal com demostra l'estudi fase II aleatoritzat SCALOP,<sup>36</sup> en el qual es compara radioteràpia amb gemcitabina respecte a radioteràpia amb capecitabina i s'observa un augment de la supervivència en el grup de capecitabina (15,2 mesos i 13,4 mesos; HR 0,39 (0,18-0,81) (p = 0,012). També s'ha utilitzat de forma segura en el tractament adjuvant en estudis no aleatoritzats i es considera una alternativa vàlida a la concomitància amb 5FU (nivell d' evidència IV, grau de recomanació B, consens d'experts).

Finalment, fem referència a l'estudi fase II aleatoritzat EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR, en el qual es van randomitzar 90 pacients afectats de neoplàsia de pàncrees tractats amb cirurgia R0 en dos braços: 45 pacients es van tractar amb quatre cicles de gemcitabina posteriorment a la cirurgia i 45 pacients es van tractar amb dos cicles de gemcitabina prèviament a la radioquimioteràpia amb gemcitabina concomitant (dosi de RT 50,4 Gy). No es van poder demostrar diferències de supervivència, però sí de control local. La taxa de recurrència local en el grup tractat amb RT/QT va ser de l'11% mentre que en el grup tractat amb QT exclusiva va ser del 24%.<sup>37</sup>

Tots aquests estudis suggereixen que hi ha un subgrup de pacients en els quals la radioteràpia ofereix un benefici atès que en millora l'evolució, però hem d'esperar la fi i la publicació dels resultats de l'estudi fase III aleatoritzat RTOG 0848 per conèixer, amb un nivell alt d'evidència, el paper de la radioteràpia en el tractament adjuvant del càncer de pàncrees. Mentrestant, en el moment actual, el paper de la radioquimioteràpia en el càncer de pàncrees se centra en aquells pacients que presenten factors de risc de recidiva locoregional com ara marges quirúrgics afectats i infiltració ganglionar.

### **2.3.1. Pacients amb adenocarcinoma de pàncrees resecat amb marge afectat, cirurgia R1**

Segons els diferents estudis publicats, el percentatge de pacients operats amb marge quirúrgic afectat pot ser des del 17% fins al 50%.

Aquesta disparitat de resultats només reflecteix una definició inadequada de la valoració dels marges. Als Estats Units, el patòleg només considera afectat un marge R1 si hi ha presència de cèl·lules tumorals a la vora de la peça quirúrgica, és a dir si el marge quirúrgic lliure és de 0 mm.<sup>38</sup> No obstant això, a Europa i al Regne Unit la definició de R1 està basada en la "regla de marge lliure  $\leq 1$  mm", tant si es considera el tumor com un gangli infiltrat.<sup>39</sup>

Delpero JR *et al.* arriba a la mateixa conclusió i ho demostra mitjançant un estudi prospectiu amb 150 pacients en els quals estudia l'evolució respecte als marges quirúrgics.<sup>40</sup> Observa que la recidiva local està condicionada per l'estat del marge. En l'anàlisi multivariant va evidenciar que la presència d'un marge a 0 mm com a mínim, sobretot si aquest marge és el de la confluència portomesentèrica, era un factor independent de recidiva locoregional. Així, la supervivència mitjana i la supervivència lliure de progressió (PFS) a dos anys, per als pacients R0 i R1 eren: 19 mesos i 42% per a R0, i 10,5 mesos i 26,5% per a R1  $p = 0,02$ .

Aquesta disparitat en la definició es trasllada als estudis fase III com CONKO 01, en el qual es van incloure un 17% de pacients amb marges R1, ESPAC 1 amb un 19%, o ESPAC 4 amb un 60%. En cap d'aquests estudis s'especifiquen amb detall les condicions de definició del marge R1, a més de la imprecisió que implica el fet que siguin multicèntrics.

Malgrat les inexactituds que envolten al concepte R1 en càncer de pàncrees, la majoria de guies de pràctica clínica coincideixen a recomanar el tractament radioquimioteràpic quan el marge està afectat,<sup>41</sup> basant-se en metanàlisis i bases de dades institucionals. El 2005, Stoken DD va publicar una metanàlisi de cinc estudis aleatoritzats en els quals es va valorar el tractament adjuvant en càncer de pàncrees<sup>42</sup> i va destacar que el tractament quimioteràpic aconseguia una disminució del 25% de la taxa de mortalitat HR 0,75 (95% CI; 0,64-0,90)  $p = 0,001$  respecte als pacients que no van rebre QT. El 2008, Butturini G va publicar una reanàlisi de la metanàlisi de DD Stocken centrant l'estudi en l'evolució dels pacients amb marge afectat R1<sup>43</sup> i va demostrar que en els pacients R1 el tractament radioquimioteràpic tenia la potencialitat de reduir la taxa de mortalitat un 28% HR 0,72 (95% CI; 0,47-1,10). No obstant això, en aquest grup de pacients el tractament quimioteràpic exclusiu incrementava el risc de mort un 4% HR 1,04 (95%CI; 0,78-1,40) comparat amb els pacients R0.

### **2.3.2. Pacients amb adenocarcinoma de pàncrees resecat amb infiltració ganglionar**

Els estudis fase III fets fins a aquest moment no estableixen unes pautes de tractament sòlides per a aquest subgrup de pacients perquè el nombre de pacients reclutats ha estat escàs, perquè s'hi han agrupat diversos tumors (pancreàtics i de les vies biliars) o perquè els pacients no han estat estratificats per factors pronòstics amb impacte en la supervivència (com l'estat del marge o la infiltració ganglionar).

L'any 2014, Eric E Mellon va publicar el primer estudi de la SEER que fa referència al rol de la radioteràpia com a tractament adjuvant en els pacients amb ganglis infiltrats.<sup>44</sup> Va estudiar 2.966 pacients tractats amb



cirurgia i QT, tots catalogats com a N+, a 1.842 dels quals se'ls va afegir radioteràpia i a 1.124 no. L'estudi de les supervivències d'aquests dos grups va demostrar que les supervivències mitjana, global a un any i global a tres anys van ser de 19 mesos, 73% i 25%, respectivament, en els pacients PORT (és a dir, que havien rebut radioteràpia adjuvant) i de 18 mesos, 67% i 20%, en els pacients no-PORT. Les diferències van ser estadísticament significatives  $p < 0,001$ .

Opfermann KJ analitza l'impacte de la radioteràpia en la supervivència dels pacients amb ganglis regionals infiltrats, però tenint en compte el nombre de ganglis estudiats, és a dir la ràtio (LNR), també dins de la plataforma SEER. Objectiva que com més alta és la ràtio més alt és el risc de mortalitat, però que el tractament radioteràpic adjuvant incideix en l'evolució i disminueix la taxa de mortalitat en tots els estrats (LNR 1-19%, LNR 20-40% i LNR >40%).<sup>45</sup>

El 2016, Merrell KW *et al.* va publicar un estudi institucional prospectiu amb l'objectiu d'analitzar l'evolució de 458 pacients, 80 dels quals (17,5%) van ser tractats amb QT adjuvant i 378 (82,5%) amb radioquimioteràpia. Va demostrar que, en el grup de pacients amb ganglis infiltrats, quan la ràtio era (LNR)  $\geq 0,2$  hi havia més risc de recidiva locoregional HR 1,72 (95% CI; 1,06-2,78)  $p = 0,03$ . Però si aquests pacients amb LNR  $\geq 0,2$  eren tractats amb radioquimioteràpia, el risc disminuïa HR 0,23 (95% CI; 0,12-0,42)  $p = 0,02$ . Finalment, els autors conclouien que el tractament combinat RTQT millorava la supervivència HR 0,72 (95% CI; 0,55-0,96)  $p = 0,02$ .<sup>46</sup>

Tenim evidència que el tractament radioquimioteràpic adjuvant beneficia els pacients amb infiltració ganglionar regional, però probablement cal seleccionar millor quins són els pacients als quals la indicació del tractament combinat RTQT beneficia més. Hi ha diferents mètodes per definir l'afectació ganglionar:  $p_{N0/N1}$ , ràtio (LNR = nombre de ganglis positius/nombre de ganglis totals) o Log Odds ( $\log [p_{nod} + 0,5 / t_{nod} - p_{nod} + 0,5]$ ). S'ha de valorar quin discrimina millor l'alt risc de recidiva i, per tant, el grup de pacients més beneficiat amb el tractament combinat RTQT amb intenció adjuvant.<sup>47,48</sup>

## RECOMANACIONS

Atès que la millor estratègia de tractament per als pacients amb CP resecable és encara controvertida, recomanem sempre que sigui possible la inclusió d'aquest tipus de pacients en assaigs clínics.

En cas contrari:

- a. Tots els pacients amb adenocarcinoma de pàncrees resecats es beneficien del tractament amb QT. Disposem de tres opcions de tractament (Nivell d'evidència IA). En funció de l'estat general, la recomanació es la següent:
  - *Pacient ECOG 0-1: m FOLFIRINOX fins a un màxim de 6 cicles.*
  - *Pacient ECOG 0-1 amb contraindicacions per irinotecà i/o oxaliplatí: Gemcitabina-Paclitaxel durant 6 mesos.*
  - *Pacient ECOG 2 i/o comorbiditats o quadre malnutrició sever: Gemcitabina durant 6 mesos.*
- b. Basat en gemcitabina en monoteràpia o en combinació amb capecitabina durant sis mesos.
- c. En pacients amb tumors resecats i marge afectat inferior o igual a 1 mm (R1), es considera una opció el tractament radioquimioteràpic (RT dosi 45-54 Gy en fraccions d'1,8 Gy) i fluoropimidines (Nivell d'evidència IVB).
- d. En pacients amb ganglis positius es considera una opció el tractament radioquimioteràpic amb intenció adjuvant, administrat a una dosi de 45-54 Gy en fraccions d'1,8 Gy i fluoropimidines (Nivell d'evidència IVB).

**Taula 1. Pacients amb càncer de pàncrees amb malaltia resecable**

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	Nombre	Tractaments	Resultats					Validesa/ Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
26	Neoptolemos JP <i>et al.</i> 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)	Objectiu principal					Esquemes de QT obsolets. Dosi i disseny de tractament de RT no estàndard.	
					Taxa SG als 2 anys (%)	29%	41%				
					QTRT (I) vs. no-QTRT (CR)						
					Objectius secundaris						
					Taxa SG a 5 anys (%)	10%	20%				
					QTRT vs. no-QTRT						
					SG QTRT vs. a no-QTRT (mesos)	15,9 (13,7-19,9)	17,9 (14,8-23,6)	0,05	1,28 (0,99-1,66)		
					SG QT vs. no-QT (mesos)	20,1 (16,5-22,7)	15,5 (13-17,7)	0,009	0,71 (0,55-0,92)		
Taxa SG QT vs. a no-QT als 2 i 5 anys (%)	40% i 21%	30% i 8%									
Mediana SG (mesos)	16,9 mesos (n = 69) 13,9 mesos (n = 73) 21,6 mesos (n = 75) 19,9 mesos (n = 72)										
49	Oettle <i>et al.</i> JAMA, 2013 CONKO-001	Fase III randomitzat multicèntric	368	E: gemcitabina (1.000 mg/m <sup>2</sup> d 1, 8, 15, cada 4 setmanes) durant 6 mesos (n = 186) C: observació (n = 182)	Objectiu principal						
					SLE (mesos)	13,4 (11,6-15,3)	6,7 ( 6,0-7,5)	<0,001	0,55 (0,44-0,69)		
					Objectius secundaris						
					Mediana SG (mesos)	22,8 (18,5-27,2)	20,2 (17,7-22,8)	0,01	0,76 (0,61-0,95)		
					Taxa SG als 5 anys (%)	20,7 (14,7-26,6)	10,4 (5,9-15,0)				
					Taxa SG als 5 i 10 anys (%)	12,2 (7,3-17,2)	7,7 (3,6-11,8)				

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	Nombre	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
27	<a href="#">Neoptolemos JP et al. JAMA, 2010</a> ESPAC-3	Fase III randomitzat multicèntric	1.088	E: àc. folínic 20 mg/m <sup>2</sup> , IV + 5-Fu 425 mg/m <sup>2</sup> IV d1-5 cada 28 dies (n = 551)  C: gemcitabina (1.000 mg/m <sup>2</sup> IV d 1, 8, 15 cada 28 dies (n = 537) durant 6 mesos	Objectiu principal						Inclou ampul·lomes, no només adenocarcinoma ductal de pàncrees.
					SG (mesos)	23 (21,1-25,0)	23,6 (21,4-26,4)		0,39	0,94	
					Objectius secundaris						
					SLP (mesos)	14,1 (12,5-15,3)	14,3 (13,5-15,6)		0,53	0,96	
10	<a href="#">Ueno H et al. Japanese study Br J Cancer, 2009</a>	Fase III randomitzat multicèntric	119	E: gemcitabina (1.000 mg/m <sup>2</sup> d 1, 8, 15, cada 4 setmanes (n = 58) durant 3 cicles  C: cirurgia sola (n = 60)	Objectiu principal						Població oriental. Només 3 cicles de QT adjuvant.
					Taxa de SG ( 2 anys)	58,6%	40,0%				
					Objectius secundaris						
SG (mesos)	22,3 (16,1-30,7)	18,4 (15,1-25,3)		0,19	0,77 (0,51-1,14)						
SLP (mesos)	11,4 (8,0-14,5)	5,0 (3,7-8,9)		0,01	0,60 (0,4-0,89)						
35	Regime WF RTOG 97-04 JAMA, 2008	Fase III randomitzat multicèntric	451	E: gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> x 3 setm. seguit de QTRT amb 5-Fu IC seguit de gemcitabina x 12 setm. (n = 221)	Objectiu principal						Els dos braços tenen QTRT, No es compara amb QT sola.
					SG (mesos)	20,5	16,9		0,09	0,82 (0,65-1,03)	
					Taxa SG als 3 anys (%)	31%	22%				
					Objectius secundaris						
					Toxicitat grau ≥3 (%)	58%	9%		0,001		

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	Nombre	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
				C: 5-Fu 250 mg/m <sup>2</sup> /dia IC x 3 setm. seguit de QTRT amb 5-Fu IC seguit de 5-Fu x 12 setm. (n = 230)							
50	<a href="#">Van Laethem JL</a> <a href="#">J Clin Oncol</a> , 2010	Fase II randomitzat multicèntric	90	E: gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> d 1, 8, 15, cada 4 setmanes x 2 cicles seguit de gemcitabina 300 mg/m <sup>2</sup> concomitant amb RT x 5-6 setm. (n = 45)  C: gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> d 1, 8, 15, cada 4 setmanes x 4 cicles (n = 45)	Objectiu principal						A l'E no s'aconsegueix el 80% de tractaments completats segons el que s'esperava i l'interval és <60%.
					Pacients que completen protocol (%)	73,3% (58,1-85,4)	86,7% (73,2-95)				
					Toxicitat grau 4 (%)	4,7%	0 %				
					Objectius secundaris						
					SG (mesos)	24,3 (20,5-∞)	24,4 (21-∞)				
					SLP (mesos)	11,8 (10,1-19,3)	10,9 (8,3-16,0)				
51	<a href="#">Neoptolemos JP</a> ESPAC-4 <a href="#">Lancet</a> , 2017	Fase III randomitzat multicèntric	730	E: gemcitabina (1.000 mg/m <sup>2</sup> d 1, 8, 15, cada 4 setmanes + capecitabina 1.660 mg/m <sup>2</sup> /dia x 21 dies (+ 7 dies descans) x 6 cicles (n = 364)	Objectiu principal						Anàlisi per subgrups no preespecificat a la població.
					SG (mesos)	28,0 (23,5-31,5)	0,86 (0,73-1,02)	0,032	0,82 (0,68-0,98)		
					Objectius secundaris						
					Taxa SG a l'any	84,1 (79,9-87,5)	80,5 (76,0-84,3)		25,5 (22,7-27,9)		
					Taxa SG als 2 anys (%)	53,8 (48,4-58,8)	52,1 (46,7-57,2)				
					SLP (mesos)	13,9 (12,1-16,6)	13,1 (11,6-15,3)	0,082			

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	Nombre	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
				C: gemcitabina (1.000 mg/m <sup>2</sup> d 1, 8, 15, cada 4 setmanes x 6 cicles (n = 366)							
42	Stocken Metanàlisi British Journal of Cancer, 2005	Metanàlisi 5 assaigs randomitzats	875	1_QT adjuvant vs. a no- QT adjuvant 2_QTRT adjuvant vs. a no-QTRT adjuvant	1_Objectiu principal						
					SG mediana (mesos)	19 (16,4- 21,1)	13,5 (12,2- 15,8)		0,001	0,75, (0,64-0,90)	
					Taxa de SG als 2 i 5 anys (%)	38 i 19 %	28 i 12 %				
					2_Objectiu principal						
					SG mediana (mesos)	15,8 (13,9- 18,1)	15,2 (13,1- 18,2)		0,43	1,09 (0,89-1,32)	
					Taxa de SG als 2 i 5 anys (%)	30 i 12 %	34 i 17 %				
40	Delpero JR HPB (Oxford), 2014	Prospectiu	150	Resecció marges: R0 R1 (0 mm)	Objectiu principal						Dissenyat per confirmar l'impacte en S del resultat dels marges.
					SLP als 2 anys (%)	42 %	26,5 %		0,02		
					SLP mediana (mesos)	19,5	10,5				

SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; SLE: supervivència lliure de malaltia; CR: control; I: experimental.

### 3. TRACTAMENT DEL CÀNCER DE PÀNCREES BORDERLINE RESECABLE (BRPC)

#### 3.1. Introducció

Només el 20% aproximadament dels tumors de pàncrees són resecables en el moment del diagnòstic. Tot i que la supervivència mediana d'aquest grup de pacients és de 20-23 mesos segons les sèries, la cirurgia continua sent l'única oportunitat curativa per a ells.<sup>52</sup>

Els darrers anys, cada vegada hi ha hagut més consens que un grup de pacients, abans considerats com difícilment operables a causa de la relació del tumor amb els vasos, es podrien beneficiar de la cirurgia si se'ls apliqués un tractament previ. Aquest grup de pacients presenten tumors de pàncrees borderline resecables (BRPC).<sup>53</sup>

El concepte de BRPC defineix el càncer de pàncrees localitzat que envolta els vasos mesentèrics en una extensió limitada, per la qual cosa la resecció pot estar compromesa a causa de l'afectació dels marges si no es practica un tractament preoperatori.<sup>54</sup>

#### 3.2. Diagnòstic d'estadificació prequirúrgic

Dues proves són fonamentals en el diagnòstic inicial del BRPC:<sup>55</sup>

1. Ecoendoscòpia (EUS): 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 PAAF. Pot detectar lesions petites (de fins a 2-3 cm) i permet l'obtenció de material per al diagnòstic histològic de seguretat previ al tractament.
2. TC multidetectora (MDCT): és la prova més ben validada per a l'estudi d'imatge d'una massa pancreàtica. Té una sensibilitat del 89-97%, que disminueix al 67% en tumors  $\leq 1,5$  cm. Els protocols per a la pràctica de la MDCT poden variar segons els centres, però el més acceptat és la pràctica d'una TC helicoïdal amb talls  $\leq 3$  mm de gruix i amb reconstrucció multiplanar (coronal i/o sagital) de les imatges. Aquestes reconstruccions són especialment útils per a l'avaluació inicial de la resecabilitat del tumor i fonamentals per valorar la relació d'aquest amb els vasos adjacents.

També es recomana una TC toràcica per a estudi d'extensió, una RM en cas de dubtes en fetges amb esteatosis o lesions hepàtiques complexes i una anàlisi general que inclogui hemograma, bioquímica renal i hepàtica i Ca 19.9.

Segons els criteris radiològics de relació tumor/vasos hi ha dues classificacions acceptades dels BRPC (vegeu annex 2).

### 3.3. Tractament preoperatori del BRPC

En el moment actual, i mentre no disposem d'estudis aleatoritzats amb un disseny i un nombre adequat de pacients, no hi ha cap algorisme terapèutic establert per al BRPC. No obstant això, segons les dades de tres metanàlisis d'estudis retrospectius i prospectius fase 2, les guies de consens de tractament reflecteixen i recomanen<sup>6,22</sup> que el millor abordatge consisteix en una aproximació multidisciplinària que inclogui QT neoadjuvant, QTRT i una posterior cirurgia radical.<sup>22</sup>

- 1) La primera metanàlisi, apareguda el 2010,<sup>56</sup> va analitzar 111 estudis publicats entre 1966 i 2009 amb un total de 4.394 pacients. L'objectiu d'aquesta metanàlisi va ser revisar els efectes del tractament neoadjuvant en la resposta del tumor, la toxicitat, la resecció i les taxes de supervivència. Aquests estudis van utilitzar en un 96,4% quimioteràpia (QT) amb diferents fàrmacs (gemcitabina, 5-FU/capecitabina, mitomicina C, platí i taxans). La radioteràpia (RT) es va utilitzar en gairebé el 94% dels estudis i els rangs de dosis van ser molt variables (24-63 Gy), tot i que la més habitual va ser de 45-50,4 Gy. L'anàlisi dels resultats es va dividir en dos grups: pacients inicialment resecables (grup 1) i pacients inicialment irresecables (grup 2). Per al global de la població de l'estudi es va estimar un 3,9% de respostes completes, un 29,1% de respostes parcials, un 43,9% d'estabilitat i un 20,8% de progressió de la malaltia sota tractament, percentatges que van ser semblants en els dos grups analitzats. El 85,7% dels pacients del grup 1 van ser resecats. El 46,9% de pacients del grup 2 van ser explorats i, d'aquests, el 69,9% van ser resecats. La toxicitat només va ser referida en 63 dels 111 estudis i es va observar una toxicitat global grau 3-4 del 29,4%, sense diferències entre els dos grups. La morbiditat perioperatòria es va estimar en el 34,2% i la mortalitat en el 5,3%, dades que són similars a les publicades en altres sèries de cirurgia major pancreàtica. No es van publicar dades de supervivència en 60 dels estudis analitzats, però en el grup 1 la supervivència mediana va ser de 23 mesos (12-54 mesos) i en el grup 2 la mediana de supervivència per a tot el grup va ser de 9,2 mesos (6-21 mesos), amb una mediana de 20,5 mesos (9-62 mesos) en aquells pacients que finalment van poder ser operats. Amb aquestes dades, els autors conclouen que les taxes de resecció i supervivència són similars després de neoadjuvència en els pacients inicialment resecables –i que, per tant, no hi ha un benefici clar del tractament preoperatori–, però una tercera part aproximadament dels pacients considerats inicialment com a localment avançats/irresecables poden ser resecats després de la teràpia neoadjuvant i, en aquests, la supervivència és comparable a la del grup de més bon pronòstic.
- 2) Un any més tard es va publicar la segona metanàlisi de tractament neoadjuvant en càncer de pàncrees.<sup>57</sup> Només s'hi van analitzar estudis prospectius fase II publicats entre 1960 i 2010. Els pacients es van dividir en resecables (grup A) i borderline/irresecables (grup B). Els objectius principals van ser la taxa de reseccions curatives i la supervivència. Amb un total de 14 estudis



fase II i 536 pacients analitzats es va observar que la taxa de resecció va ser de 65,8% en el grup A i de 31,6% en el grup B, també amb una taxa més alta de R0 en el grup de pacients resecables. La supervivència global mediana va ser de 13,8 mesos (9-26,5 mesos) i, tal com es podia esperar, aquesta era superior en els tumors que havien pogut ser operats (23 mesos grup A i 22,3 mesos grup B). A la llum d'aquestes dades, els autors conclouen que els pacients amb tumors resecables en el moment del diagnòstic tenen un pronòstic similar amb independència de si s'han sotmès a tractament preoperatori, però en els pacients borderline/irresecables s'observen gairebé una tercera part de respostes després de neoadjuvència que permeten la resecció del tumor. En aquest cas la supervivència és similar a la dels pacients del grup A. La metanàlisi acaba recomanant (malgrat les limitacions de l'estudi i dels possibles biaixos inherents) el tractament preoperatori dels pacients amb tumors borderline/irresecables i deixa pendent d'establir el millor esquema de tractament.

- 3) Recentment s'ha publicat una revisió sistemàtica del tractament preoperatori del BRPC. Es tracta del treball de Dhir<sup>58</sup> on s'analitzen i revisen 96 estudis (prospectius i retrospectius, fases 1-2, estudis de cohorts i 14 resums d'ASCO 2015) que inclouen 5.520 pacients (1.056 amb tumors resecables, 935 amb tumors borderline, 1.840 amb tumors localment avançats/irresecables i 1.689 de categories superposades). A diferència de les anteriors, en aquesta revisió totes les publicacions són posteriors a 2009 i el 65% dels estudis estan publicats entre 2013-2015. L'objectiu va ser analitzar l'evidència del tractament neoadjuvant en càncer de pàncrees. Es va utilitzar QT en el 20,8% dels estudis, QT/RT en el 34,4%, QT seguida de QT/RT en el 42,7% i només RT en el 2,1%. En els estudis que descrivien el tipus de QT es va utilitzar FOLFIRINOX en 810 pacients, gemcitabina/taxans en 410, monoteràpia (gemcitabina/5-FU/capecitabina) en 1.521, i biteràpia en 1.113. Es va observar toxicitat  $\geq 3$  en el 36% dels pacients, sobretot toxicitat hematològica. Malgrat això, el 91% dels pacients van poder acabar el tractament. Quant a la resposta radiològica (descrita en 61 estudis), l'estabilitat de la malaltia va ser la troballa més freqüent (59%) i només el 16% dels pacients van progressar durant el tractament en proporcions similars en els diferents grups. La morbiditat (18%) i la mortalitat quirúrgica (1%) no van augmentar en el grup de tractament neoadjuvant. Els autors destaquen que els pacients analitzats després de tractament preoperatori van obtenir una taxa de R0 del 80% i que els pacients amb tumors resecables que van rebre neoadjuvència van assolir supervivències de fins a 30 mesos. En el cas dels tumors borderline, la taxa de R0 va ser del 82% i van obtenir una supervivència de 27,4 mesos. Així doncs, els autors conclouen que la neoadjuvència millora alguns factors pronòstics del càncer de pàncrees.

### 3.4. Paper de la radioteràpia neoadjuvant en el càncer de pàncrees borderline (BRPC)

El paper de la RT preoperatòria en aquests tumors està definit fonamentalment pel coneixement de l'impacte negatiu en termes de supervivència de la cirurgia R1.<sup>59</sup> La RT podria influir en l'assoliment d'una taxa més alta de cirurgies R0.

Clàssicament, i així apareix publicat a la majoria d'estudis, la RT s'ha administrat en règim normofraccionat (1,8-2 Gy/fracció) i assolint una dosi total de 45-50,4 Gy. Aquest esquema ha estat utilitzat en diversos treballs molt recents per un dels grups més experts en aquesta àrea. L'MD Anderson va publicar la seva experiència en 160 pacients tractats amb RT neoadjuvant (50,4 Gy en 28 fraccions o 30 Gy en 10 fraccions). En 66 es va practicar cirurgia amb una taxa de R0 del 94% i es va aconseguir una supervivència de 40 mesos en els pacients operats, mentre que en els no operats va ser de 13 mesos.<sup>60</sup> Els resultats d'un estudi recent, tot i que només amb 22 pacients,<sup>61</sup> mostren que 15 pacients van poder ser operats, en dos es va aconseguir RC patològica i la supervivència mediana va ser de 21,7 mesos, encara que amb una toxicitat grau 3 en el 64%.

Els avantatges d'augmentar la dosi de RT no estan clarament definits, encara que dosis biològiques efectives (DBE)  $\geq 70$  Gy van demostrar benefici en la supervivència contra DBE  $\leq 70$  Gy (36% i 19% a dos anys,  $p = 0,05$ ) en un estudi amb pacients amb càncer de pàncrees localment avançat, LAPC.<sup>62</sup> La tècnica utilitzada en la RT ha de ser altament conformacional, com ara IMRT o VMAT, amb l'objectiu de minimitzar la taxa de toxicitat intestinal. Les tècniques modernes podrien permetre una escalada de dosi per aconseguir el punt esmentat anteriorment, tot i que fins ara la dosi més habitual publicada en els estudis es troba en el rang de 45-54 Gy.

Els últims anys, el paper emergent de la *stereotactic body radiation therapy* (SBRT) està adquirint importància en el tractament de molts tipus de tumors, i també en el de la BRPC. L'avantatge de la SBRT sobre la RT clàssica és fonamentalment que es pot administrar una dosi alta de radiació amb una tècnica d'alta precisió i en poques sessions. Amb aquesta tècnica s'aconsegueix una DBE més elevada, sense retards en el temps fins a la cirurgia, i es facilita la integració del tractament sistèmic en l'estratègia neoadjuvant. En aquest sentit, Melon va publicar la seva experiència amb pacients tractats amb QT d'inducció i posterior SBRT.<sup>63</sup> Dels 159 pacients analitzats, el 51% dels BRPC i el 10% dels LAPC van poder ser operats, amb un 97% de cirurgies R0 i una supervivència dels pacients operats de 34,2 mesos, mentre que en els no operats va ser de 14 mesos.

No obstant això, i atès que no disposem de dades concloents, es necessiten més estudis per considerar la SBRT com a tècnica estàndard de RT en BRPC.

### 3.5. Paper de la QT neoadjuvant en el càncer de pàncrees borderline (BRPC)

El paper de la QT neoadjuvant en el BRPC està determinat pel potencial control de la malaltia micrometastàtica i el de la QTRT, per la seva banda, podria facilitar el percentatge de cirurgia R0 (amb impacte tant en control local com en la supervivència global) i identificar aquells pacients amb malaltia ràpidament progressiva que no es beneficiarien d'una cirurgia pancreàtica amb una morbiditat elevada.

Els diferents esquemes quimioteràpics utilitzats en aquest àmbit depenen de la malaltia metastàtica. A la llum dels resultats significatius assolits amb l'esquema FOLFIRINOX en supervivència global i la taxa de resposta del 31,2% en comparació amb el 9,4% a la branca de gemcitabina en monoteràpia,<sup>64</sup> se situa com a esquema d'elecció en l'àmbit de la neoadjuvència en pacients amb un *performance status* adequat.<sup>65-69</sup>

El Medical College of Wisconsin va recollir la seva experiència amb l'esquema de FOLFIRINOX neoadjuvant en pacients exclusivament borderline.<sup>66</sup> En aquesta sèrie retrospectiva es van incloure 18 pacients que van iniciar tractament amb FOLFIRINOX neoadjuvant amb una mediana de quatre cicles (rang: 3-8). Posteriorment, els 18 pacients van rebre tractament combinat de QTRT (esquema basat en gemcitabina 300-400 mg/m<sup>2</sup> setmanal en nou pacients i en capecitabina 825 mg/m<sup>2</sup>/12 hores en els nou pacients restants). La toxicitat grau III-IV més important atribuïda a la QT va ser gastrointestinal (amb nàusees/vòmits n = 5, pèrdua de pes n = 3 i diarrea n = 2), i toxicitat hematològica (neutropènia n = 2). Deu pacients (71,4%) van necessitar suport amb factors estimulants de colònies granulocítiques. Cinc pacients (36%) van requerir un total de sis ingressos hospitalaris. El tractament neoadjuvant va ser completat per 15 dels 18 pacients (83%) i 12 pacients (67%) van rebre tractament quirúrgic (10 procediments de Whipple, dues pancreatectomies totals), 10 dels quals (83%) van requerir una resecció/reconstrucció venosa portal. Els 12 pacients resecats van obtenir cirurgia R0 i només dos pacients (17%) van ser gangli positius. No es va registrar mortalitat relacionada perioperatòria i no es van evidenciar casos de fugida anastomòtica ni es van practicar reintervencions. Només un pacient va rebre tractament adjuvant. La mediana de supervivència des del diagnòstic en els pacients resecats va ser de 22 mesos (rang: 18-35 mesos).

Hi ha diferents versions de FOLFIRINOX modificat i la publicació de M Blazer *et al.* (sense bol de 5-FU ni leucovorin i amb irinotecan reduït a 165 mg/m<sup>2</sup>) ha demostrat un perfil de toxicitat òptim en l'àmbit de la neoadjuvència (sobretot hematològica en forma de neutropènia) amb unes taxes de resecció d'interès de fins al 61% en 11 pacients amb BRPC i aconseguint resposta patològica completa en dos d'ells.<sup>67</sup>

Disposem dels resultats d'una metanàlisi del grup italià GISCAD que inclou 13 estudis amb 253 pacients on s'utilitza l'esquema FOLFIRINOX en neoadjuvència en BRPC i localment avançat associat o no a radioteràpia prèvia a cirurgia.<sup>70</sup> En el grup de pacients BRPC, el 68,5% van arribar a una cirurgia (95%CI, 55,5-79,2%) segons els resultats disponibles de sis estudis i el 63,5% (95% CI, 49%-76%) van arribar a cirurgia R0 segons dades de cinc estudis.

És interessant assenyalar els resultats d'un estudi multicèntric prospectiu observacional francès que avaluava la resposta patològica, supervivència i seguretat en 80 pacients, 47 amb BRPC i 33 amb càncer de pàncrees localment avançat, després de tractament d'inducció amb QT basada en FOLFIRINOX.<sup>71</sup> L'estudi disposava d'una avaluació radiològica central independent. Posteriorment al tractament d'inducció amb QT, i a criteri de cada centre investigador, els pacients van rebre tractament concomitant amb QT basada en capecitabina concomitant a radioteràpia (54 Gy). Es van administrar una mitjana de sis cicles de FOLFIRINOX (rang 1-30) i el 65% dels pacients van rebre QTRT (64% en pacients BRPC). Un total de 43 pacients (53,7%) va rebre QT adjuvant, preferiblement basada en gemcitabina (74% en els pacients BRPC). L'índex de mortalitat als 30 dies després de cirurgia (2,5%), la taxa de complicacions majors (22,5%) i l'índex de fistules pancreàtiques simptomàtiques (4%) van ser comparables als dels pacients que eren intervinguts directament. El 84% dels pacients van assolir cirurgia R0 (83% en els pacients BRPC). Amb un temps de seguiment de 38,2 mesos des del diagnòstic, la supervivència lliure de malaltia va ser de 17,6 mesos i l'índex de supervivència global als 12 i 24 mesos del 92% i el 81%, respectivament. No hi va haver diferències significatives pel que fa a supervivència entre el grup de BRPC i el localment avançat. Dotze pacients (15%) van assolir una resposta patològica completa. Un 26% dels pacients (n = 22) va assolir una resposta patològica major (pMR) definida com pT0-1pN0. Dels pacients amb pMR, quatre van ser tractats amb QT neoadjuvant exclusiva i 17 amb FOLFIRINOX seguit de QTRT amb una tendència a la significació estadística (p = 0,06). A més a més es va objectivar que la pMR era un factor pronòstic de supervivència lliure de malaltia tant en l'anàlisi univariant (HR 0,33, p = 0,01) com en la multivariant (HR 0,38 p = 0,035).

Desafortunadament, la majoria d'estudis amb QT neoadjuvant avaluats per a BRPC són retrospectius, d'un únic centre, amb temps de seguiment limitat i no solen ser específics per a aquesta entitat en concret atès que engloben conjuntament pacients amb malaltia localment avançada. Els diferents criteris definitoris de "potencial resecabilitat", així com la informació sobre toxicitat i supervivència incompleta, han limitat els resultats d'aquests estudis.

D'altra banda, recentment s'han publicat les dades de l'assaig A021101 dirigit pel grup americà Alliance for Clinical Trials in Oncology i es troba en procés de reclutament l'assaig A021501 del mateix grup. Tots dos són estudis específics per a pacients amb BRPC, prospectius, multicèntrics, dissenyats amb un control de qualitat radiogràfic rigorós i seguint uns protocols ben establerts de cirurgia i anàlisi

histopatològica. Catorze institucions van participar a l'estudi A021101 fase II, amb objectius basats en la taxa de reclutament a l'assaig, la toxicitat del tractament preoperatori i les taxes de resecció quirúrgica.<sup>61</sup> S'hi van incloure 22 pacients amb BRPC que van rebre tractament neoadjuvant segons esquema FOLFIRINOX modificat per a un total de quatre cicles. Els pacients van rebre profilàcticament factors estimulants de colònies granulocítiques en cada cicle. Posteriorment, els pacients van ser avaluats amb TC o R i aquells en què es va descartar la progressió van continuar tractament amb radioteràpia externa (50,4 Gy, 28 fraccions a 1,8 Gy/fracció) durant 5,5 setmanes concomitant a capecitabina (825 mg/m<sup>2</sup> oral dues vegades al dia). La cirurgia es va practicar entre les 4 i les 10 setmanes posteriors al tractament amb QTRT i va requerir una nova valoració radiològica prèvia. Si el pacient mantenia un PS 0-1 després de la cirurgia se sotmetia a dos cicles de QT adjuvant amb gemcitabina en monoteràpia a dosis de 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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). Durant el tractament preoperatori, 14 pacients (64%; 95%CI, 41%-83%) van presentar una toxicitat grau 3 o superior i les manifestacions més freqüents van ser diarrees (n = 3), neutropènia (n = 3), deshidratació (n = 4), hipocalèmia (n = 3) i tromboembolisme (n = 3). Deu pacients (45%) van presentar un retard del tractament (mediana de retard d'una setmana; rang 0,6-3,9) i nou pacients (41%) van requerir una reducció de dosi de la QT neoadjuvant. Durant la QTRT, un pacient va presentar un retard en el tractament, un altre va requerir una reducció de la capecitabina i cinc pacients van interrompre el tractament radioteràpic. Cap pacient va experimentar un retard superior a quatre setmanes durant el període preoperatori. En sis pacients (27%; 95% CI 7-46%) es van observar respostes radiològiques al tractament preoperatori (dues respostes completes després de FOLFIRINOX modificat). Cinc pacients van progressar prèvia cirurgia: un pacient amb progressió local i a distància després de QT neoadjuvant i tres pacients amb progressió a distància després de QTRT. En 15 dels 22 pacients inclosos a l'assaig (68%; 95% CI, 49-88%) es va poder practicar la cirurgia pancreàtica amb un temps mitjà després de la quimio-radioteràpia de 6,3 setmanes (rang, 4,1-11,1 setmanes). En 14 del total de 15 pacients es va aconseguir una cirurgia R0 (93%, 64% dels 22 pacients que van iniciar l'estudi). Dotze pacients (80%) van requerir resecció vascular. Cinc dels 15 pacients resecats (33%) van tenir menys del 5% de cèl·lules tumorals viables en la mostra tumoral (dada que va donar lloc a una supervivència més llarga) i en dos d'ells (13%) es va aconseguir una resposta patològica completa al tractament preoperatori. El 53% dels pacients (n = 8) va experimentar toxicitat grau 3 o efectes adversos greus en els 30 dies següents a la cirurgia i un d'ells va morir en els 90 dies postcirurgia. Deu pacients del total dels inclosos a l'assaig (67%) van iniciar QT adjuvant i nou la van poder completar. El 50% va experimentar almenys un esdeveniment grau 3 durant el tractament postoperatori. La mediana de supervivència global de tots els pacients des del registre va ser de 21,7 mesos (95% CI, 15,7 fins a no assolit). Tot i les limitacions de ser un estudi amb pocs pacients i d'una sola branca, és el primer ben dissenyat per a aquest grup de pacients amb BRPC, prospectiu, multicèntric, seguint uns criteris radiològics, patològics i quirúrgics estrictes, i assolix una supervivència similar a la dels pacients resecables d'inici que reben QT adjuvant.

Actualment, tal com hem assenyalat, es troba en curs l'estudi aleatoritzat fase II A021501 (NCT02839343) en pacients amb BRPC localitzat al cap del pàncrees, que pretén comparar dos esquemes preoperatoris intensius: QT exclusiva amb FOLFIRINOX modificat per vuit cicles vs. a FOLFIRINOX modificat per set cicles seguit de *stereotactic body radiation therapy* (SBRT). Els dos grups de pacients se sotmetran a QT adjuvant després de cirurgia pancreàtica amb FOLFOX per quatre cicles. Es preveu reclutar 134 pacients i els objectius principals són la supervivència global als 18 mesos en els dos grups i les taxes de resposta patològica, toxicitat i resecció.

En l'àmbit de la QT neoadjuvant en el BRPC també s'han mostrat eficaços els esquemes basats en gemcitabina. Disposem d'un estudi retrospectiu amb 110 pacients amb BRPC que va registrar unes taxes de resecció i cirurgia R0 del 51% i el 96%, respectivament, amb una mediana de supervivència global de 19,2 mesos. Els pacients havien rebut diferents règims basats en gemcitabina i el més prevalent va ser el triplet gemcitabina/ docetaxel/capecitabina, seguit de SBRT 40 Gy en cinc fraccions.<sup>72</sup> Atesos els beneficis registrats en malaltia avançada de l'esquema nab-paclitaxel-gemcitabina, aquest règim també es perfila com a candidat en neoadjuvència en BRPC i malaltia resecable.

Disposem d'un estudi amb 25 pacients de càncer de pàncrees potencialment resecable que va demostrar un perfil de seguretat correcte d'aquest esquema, amb una taxa de resecció del 68% i en el qual tots els pacients van assolir una cirurgia R0. La mediana de supervivència global va ser de 31 mesos en els pacients que van assolir la cirurgia. Els pacients van rebre dos cicles de nab-paclitaxel-gemcitabina prèviament a la cirurgia i quatre cicles de gemcitabina en monoteràpia en adjuvència.<sup>73</sup> En una fase I amb 10 pacients amb BRPC es van registrar taxes de resecció del 80% i respostes patològiques de fins al 30%. Tot i així, la proporció de pacients amb toxicitat grau 3 o més (principalment neutropènia) va ser del 90% i no es va observar cap resposta radiològica.<sup>74</sup> Probablement, els resultats de l'assaig fase II actualment en marxa de la SWOG 1505 (NCT02562716) en pacients resecables, que compara tractament preoperatori amb tres cicles de FOLFIRINOX vs. a tres cicles de nab-paclitaxel-gemcitabina prèvia cirurgia, podran confirmar el paper del doblet en l'àmbit de la neoadjuvència.

## RECOMANACIONS

Atès que la millor estratègia de tractament per als pacients amb càncer de pàncrees borderline encara no està ben establerta, recomanem la inclusió d'aquest tipus de pacients en assaigs clínics sempre que sigui possible.

En cas contrari:

1. La selecció de l'**estratègia de tractament** per al càncer de pàncrees borderline depèn de l'estat general, la comorbiditat i els paràmetres analítics del pacient, de manera que en el pacient amb tots aquests paràmetres favorables la nostra recomanació és plantejar QT-RT (45-54 Gy) si la malaltia està controlada després de QT d'inducció durant un mínim de tres mesos (Nivell d'evidència II B).
2. La selecció del **millor esquema per a la QT d'inducció** també depèn de les característiques del pacient. Les dades de què disposem fins ara, tot i que no són conclouents, fan pensar que la millor opció són les combinacions més actives en malaltia avançada: nab-paclitaxel-gemcitabina i FOLFIRINOX (nivell d'evidència II B). Malgrat que no han estat comparats directament, l'esquema s'ha de triar segons els perfils següents:
  - a. Pacients menors de 75 anys amb ECOG 0-1: nab-paclitaxel-gemcitabina o FOLFIRINOX.
  - b. Pacients amb alguna limitació (edat superior a 75 anys o comorbiditats) o ECOG 2 per càrrega tumoral: nab-paclitaxel-gemcitabina.
  - c. Pacients amb ECOG 2 per comorbiditats: valoreu gemcitabina.
3. El **millor radiosensibilitzador** per a la combinació amb la RT és la capecitabina (Nivel de evidència II B). En cas que estigui contraindicada, una opció amb un nivell d'evidència més baix és el tractament amb gemcitabina en concomitència amb RT (Nivel de evidència IIC).
4. Després de cirurgia i discussió en comitè multidisciplinari, els pacients seleccionats es poden beneficiar de QT adjuvant.

**Taula 2. Assaigs que inclouen població amb càncer de pàncrees BR i LA**

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	Nombre	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
58	Dhir <i>et al.</i> World Journal of Surgical Oncology, 2017	Revisió sistemàtica i metanàlisi	5.520	- QT (20,8%) - QT → QT-RDT (42,7%) - QT-RDT (34,4%) - RDT (2,1%)	Objectiu principal						96 estudis prospectius i retrospectius, fase 1-2, estudis de cohorts i 14 resums ASCO 2015.
					Evidència del tractament neoadjuvant	Cirurgia R0 >80% en pacients que van rebre neoadjuvència BRCP cirurgia R0: 82%. OSm: 27,4 mesos Toxicitat grau 3-4: 36%					
62	Katz <i>et al.</i> JAMA Surg, 2016	Estudi multicèntric, prospectiu, braç únic	22	Tractament QT mFOLFIRINOX x 4 ↓ RDT-capecitabina ↓ Cirurgia ↓ Gemcitabina si PS: 0-1	Objectiu principal						
					Taxa de reclutament a l'assaig, toxicitat al tractament preoperatori i taxes de resecció quirúrgiques	Taxa de reclutament: 2,6 pacients/mes Toxicitat grau 3-4: 64% Cirurgia pancreàtica: 68% (80% van requerir resecció vascular, 93% van presentar marges negatius, 33% van presentar >5% cèl·lules tumorals residuals, 13% van tenir CRp) mOS: 21,7 mesos					
75	Murphy JE <i>et al.</i>	Fase II, centre únic, un braç	48	FOLFIRINOX	Objectiu principal						
					R0	31/48 65% IC 95% [49%-78%]					
					Objectius secundaris						
					SLP	14,7 IC 95% [10,5-NA]					
					SLP 2 anys	43%					
57	Assifi MM <i>et al.</i> Surgery, 2011	Metanàlisi de 14 estudis prospectius fase II	536	<u>Grup A:</u> pacients resecables <u>Grup B:</u> pacients irreseccables/borderline	Objectiu principal <b>A B</b>						
					Resecabilitat	65,8%	31,6%				
					Supervivència	23 mesos	22,3 mesos				
					Objectius secundaris						
					Resposta per criteri RECIST	9,5%	31,8%				
					Toxicitat grau 3-4	37%	46,2%				
					Recurrència	17%	21,8%				



#### 4. CANCER DE PÀNCREES LOCALMENT AVANÇAT (CPLA)

El càncer de pàncrees localment avançat (CPLA) es defineix com un tumor sense metàstasis que no és considerat resecable ni borderline resecable sobre la base de criteris radiològics i d'extensió de l'afectació vascular.<sup>76</sup>

Els pacients amb CPLA presenten un pronòstic intermedi entre els que pateixen malaltia resecable i malaltia avançada. En estudis antics, aquests pacients presentaven mitjanes de supervivència global (mSG) de 9 a 11 mesos.<sup>77</sup> A l'estudi fase 3 dels grups GERCOR/GISCAD, la combinació de gemcitabina amb oxaliplatí ofereix resultats acceptables de resposta tumoral (Louvret).<sup>78</sup> No obstant això, en estudis més recents en els quals s'han utilitzat nous esquemes de tractament, aquestes xifres són clarament superades i s'aconsegueix una mSG de fins a 24 mesos.<sup>79,80</sup>

La millor estratègia de tractament del CPLA continua sent motiu de controvèrsia. Si bé la QT-RT és una estratègia utilitzada freqüentment en CPLA, el valor d'afegir RT a la QT no és clar. El paper de la RT en combinació amb QT (QT-RT) vs. a QT sola (QT) en la malaltia localment avançada i/o irreseccable ha estat en debat continu des de la dècada dels vuitanta, amb les publicacions de Klaassen i Hazel,<sup>81,82</sup> fins ara, amb estudis més recents com el de Loehrer *et al.*<sup>83</sup> En els treballs més antics es proposaven dosis de RT baixes que a més es comparaven amb QT poc efectiva i en el de Loehrer *et al.* s'utilitzava gemcitabina concomitant a radioteràpia, que actualment sabem que és inferior i més tòxica que altres opcions disponibles. La metanàlisi d'Huguet,<sup>84</sup> publicada el 2009, que inclou la revisió de 21 estudis (dues metanàlisis, 13 estudis aleatoritzats i sis estudis no aleatoritzats), però amb una clara heterogeneïtat referent a dosi de RT, conclouen que l'ús concomitant de QT-RT no millorava les dades de supervivència i, per contra, augmentava la toxicitat si es comparava amb QT sola. D'altra banda, la QT-RT augmentava la supervivència comparada amb el tractament de suport o amb RT exclusiva, però també era més tòxica. La conclusió a què arribaven els autors és que probablement la presència de malaltia microscòpica era la desencadenant dels pobres resultats de la RT-QT i que, probablement, l'inici de la RT hauria de ser després de la QT i no conjuntament. Una altra metanàlisi més recent, publicada el 2013,<sup>85</sup> mostrava xifres similars a les d'Huguet, amb millors resultats en supervivència a sis i 12 mesos en el grup tractat amb RT-QT que en els grups de QT i RT soles, però sense diferència als 18 mesos. En una anàlisi per subgrups no s'evidenciaven diferències entre el grup de RT-QT i QT sola, però sí en el grup de RT-QT si es comparava amb el de RT sola, fins i tot a dosis superiors a 50 Gy. Per contra, el grup de RT-QT va presentar més toxicitats graus III i IV que els grups de RT i QT soles. Els autors arribaven a la conclusió que la combinació de QT-RT pot prolongar la supervivència global a costa d'un increment de la toxicitat.

Una altra estratègia, utilitzada en aquells pacients que no han desenvolupat malaltia metastàtica durant un tractament sistèmic més o menys llarg, que denominem QT d'inducció, és afegir QT-RT amb l'objectiu d'augmentar el control local. En aquest sentit disposem dels resultats positius de l'anàlisi retrospectiva dels pacients amb CPLA que havien estat inclosos en estudis fases II i III del grup francès GERCOR i que després de rebre un mínim de tres mesos de QT d'inducció comparaven la supervivència d'aquells pacients que havien rebut QT-RT amb la dels pacients que continuaven amb QT sola.<sup>86</sup> Més recentment, un estudi fase III ha aportat resultats avaluant la mateixa estratègia.<sup>79</sup> El LAP07 és un estudi internacional que va ser dissenyat per avaluar si la QT-RT en pacients amb CPLA i malaltia controlada després de quatre mesos de QT d'inducció basada en gemcitabina podria millorar els resultats de supervivència comparada amb QT sola. Inicialment, aquest estudi estava planejat per incloure 722 pacients, però el reclutament es va aturar de forma prematura en una anàlisi intermèdia per futilitat. Finalment va arribar a incloure un total de 449 pacients amb només 269 pacients avaluables per a l'objectiu principal (SG). Amb un seguiment de 36 mesos no va mostrar diferències en SG entre la QT-RT i la QT sola. No obstant això, sí que es van observar diferències en altres paràmetres com ara la taxa de progressió local, que va ser més baixa a la branca de QT-RT (46% i 32%,  $p = 0,03$ ) i en la supervivència lliure de tractament, que també va ser favorable a la branca de QT-RT (6,1 i 3,7 mesos,  $p = 0,02$ ), a més d'una supervivència lliure de progressió (SLP) a favor de QT-RT que es va acostar a la significació estadística (8,4 i 9,9 mesos,  $p = 0,06$ ). En aquest estudi, els esquemes de QT en el tractament d'inducció van ser gemcitabina en monoteràpia i gemcitabina amb erlotinib, i en la QT-RT es va utilitzar capecitabina com a radiosensibilizador. Tenint en compte que sabem que el benefici d'afegir l'erlotinib a la gemcitabina en malaltia avançada és escàs,<sup>87</sup> alguns autors han suggerit que la utilització de combinacions de QT més actives com a QT d'inducció, combinacions que han demostrat millorar el control de la malaltia en malaltia avançada, com ara nab-paclitaxel-gemcitabina o FOLFIRINOX, podrien ser una bona estratègia en aquest perfil de pacients<sup>64,88</sup>. En aquesta línia ja hi ha treballs que han referit resultats amb FOLFIRINOX objectivant una taxa de respostes radiològiques i reseccions quirúrgiques (conversions) de fins al 30% dels pacients.<sup>89,90</sup> En el mateix sentit, i amb nab-paclitaxel-gemcitabina, estem pendents dels resultats dels estudis LAPACT i SCALOP-2<sup>91</sup>. La utilització de tècniques de RT més modernes també podria millorar els resultats de l'estratègia combinada. En aquest aspecte, i com a crítica a l'estudi LAP07, cal assenyalar que només 32 pacients van ser tractats amb la dosi de RT fixada al protocol de l'assaig.

Finalment, en una metanàlisi que inclou 41 estudis prospectius, amb aproximadament 1.000 pacients que van rebre QT-RT després de QT d'inducció i 1.000 pacients que van rebre QT sola, l'estratègia d'afegir QT-RT després de QT d'inducció continua sense demostrar benefici pel que fa a supervivència en el global dels pacients. No obstant això, sí que s'observa un benefici estadísticament significatiu a favor de l'estratègia de combinació quan la QT d'inducció dura almenys tres mesos.<sup>92</sup>

Quant al millor tractament de QT concomitant amb RT, les dades de l'estudi SCALOP, un estudi fase II aleatoritzat que comparava la QT-RT basada en gemcitabina amb la QT-RT basada en capecitabina, suggereixen que la radioteràpia combinada amb fluoropirimidines aconsegueix millors resultats que quan es combina amb gemcitabina.<sup>36</sup> De la mateixa manera, les mSG i les baixes taxes de toxicitat associades a la QT-RT amb capecitabina de l'estudi LAP07 confirmen aquesta elecció.

#### 4.1. SBRT en el tractament de pacients amb càncer de pàncrees localment avançat (LAPC)

Atesos els pobres resultats que continuem obtenint amb la combinació de quimioteràpia i radioteràpia en termes de control local (CL) i supervivència global (SG) en pacients amb càncer de pàncrees localment avançat (LAPC), ha sorgit un especial interès per l'escalada de dosis utilitzant tècniques que inclouen la radioteràpia d'intensitat modulada (IMRT), alhora que es limita la dosi en els òrgans de risc. Ben-Josef *et al.* van avaluar el paper de la IMRT per escalar la dosi de radiació fins a 60 Gy entre els pacients amb LAPC que rebien un esquema de gemcitabina.<sup>29,93</sup> En aquest estudi, es va aconseguir una mediana de SG de 14,8 mesos amb taxes de toxicitat baixes i una SLP del 59% als dos anys.

Durant l'última dècada, l'interès per augmentar la dosi en el tumor i d'aquesta manera lluitar contra la probable radioresistència inherent a la histologia ha produït avenços en recerca en el camp de la radioteràpia que han permès conèixer els efectes de l'augment de la dosi biològica equivalent (DBE) en termes de probabilitat de control tumoral i toxicitat.<sup>94</sup> Els estudis s'han pogut portar a terme gràcies als nous sistemes de visualització del volum que es pretén tractar i als nous algorismes de càlcul que han permès desenvolupar un nou sistema de tractament (Karolinska Hospital d'Estocolm, 1992) anomenat *stereotactic body radiation therapy* (SBRT).

La SBRT és una tècnica d'irradiació d'alta precisió que permet administrar en un nombre limitat de fraccions (en general entre una i cinc) dosis molt altes en el tumor amb efecte biològic ablatiu altament citotòxic i dosis mínimes sobre els teixits sans circumdants.<sup>95</sup>

Els primers estudis portats a terme amb SBRT en dosi única d'entre 15-25 Gy, publicats entre 2004 i 2008,<sup>96</sup> van mostrar que les taxes de toxicitat aguda van ser importants i no obstant això les taxes de SG no semblaven superar els nou mesos.

Investigadors de la Universitat de Stanford, la Universitat Johns Hopkins i el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center van fer un estudi multiinstitucional fase II per determinar si la gemcitabina amb SBRT fraccionada resultava equivalent amb relació a CL i toxicitat tardana gastrointestinal en comparació amb els estudis fets en pacients tractats amb GEM i dosi única de SBRT. Quaranta-nou pacients amb LAPC van rebre GEM seguida de SBRT (33 Gy en cinc fraccions). Els resultats d'aquest estudi van mostrar toxicitat grau 2-3 només en cinc pacients i grau 4 en un pacient (úlceres duodenals agudes). La

mediana de SG va ser de 13,9 mesos i la probabilitat de supervivència lliure de malaltia a un any del 78%. En quatre pacients (8%) es va practicar una resecció quirúrgica amb marges negatius.<sup>97</sup> A partir de llavors, la majoria d'estudis s'han dissenyat utilitzant SBRT fraccionada. L'any 2011, Mahadevan *et al.*<sup>98</sup> van presentar els seus resultats amb 39 pacients tractats inicialment amb GEM i posteriorment amb tres fraccions de 8 a 12 Gy. Els pacients van tenir una taxa de CL a un any del 85% i una mediana de SG de 20 mesos, amb una toxicitat tardana superior a grau 2 en tres pacients (9%).

S'han publicat nombrosos estudis que han avaluat diferents fraccionaments de forma seqüencial amb GEM o 5 FU i que han obtingut dades similars a les ja descrites quant a SG i taxes de supervivència lliures de progressió i, especialment, amb taxes de toxicitat aguda i crònica acceptables. Les publicacions posen gran èmfasi en les dosis màximes i en les dosis de tolerància dels òrgans adjacents i detallen de forma clara els mètodes utilitzats per a la identificació del tumor, com ara la implantació de marcadors fiducials. En aquesta línia, Tozzi *et al.*<sup>99</sup> van presentar els resultats de la seva institució amb 30 pacients tractats amb GEM neoadjuvant i posteriorment 45 Gy en sis fraccions de 7,5 Gy. La delimitació del tumor i dels òrgans de risc es va fer amb l'ajuda de ressonància magnètica i/o tomografia per emissió de positrons (PET). La supervivència lliure de progressió local va ser del 96% a l'any i als dos anys. La SG a l'any va ser del 47% amb una mediana d'11 mesos i cap pacient va presentar toxicitat grau 3 o superior.

El 2017 es va publicar una metanàlisi de 19 estudis que inclouen 1.009 pacients amb LAPC tractats amb SBRT.<sup>100</sup> La SG a l'any era de 51,6% i la mediana de supervivència de 17 mesos (5,7 a 47 mesos). El CL a un any era del 72,3%. La presència d'esdeveniments adversos greus no va excedir el 10%. El control local semblava correlacionar-se amb la dosi total de SBRT i el nombre de fraccions. Conclou que els avantatges de la SBRT en termes de temps de tractament, SG i CL satisfactori indiquen que és una opció efectiva per al càncer de pàncrees inoperable que requereix, però, una validació en estudis aleatoritzats.

Serien candidats a plantejar SBRT els pacients que compleixen els criteris següents:

1. Confirmació histològica de càncer de pàncrees.
2. Diàmetre màxim del tumor <6 cm.
3. Inexistència de malaltia a distància.
4. En el moment del diagnòstic, el tumor primari ha d'haver estat considerat tècnicament irreseccable i/o mèdicament inoperable per un comitè d'experts.
5. El pacient ha d'haver rebut tractament sistèmic durant un mínim de dos mesos i ha de tenir una primera valoració posttractament de no-evidència de progressió de la malaltia.
6. Karnofsky >70.
7. Expectativa de vida >12 setmanes.

## RECOMANACIONS

Atès que la millor estratègia de tractament per als pacients amb CPLA és encara controvertida, recomanem sempre que sigui possible la inclusió d'aquest tipus de pacients en assaigs clínics.

En cas contrari:

1. La selecció de l'estratègia **de tractament** en el CPLA depèn de l'estat general, la comorbiditat i els paràmetres analítics del pacient, de manera que en els pacients amb tots aquests paràmetres favorables la nostra recomanació és plantejar QT-RT (45-54 Gy) si la malaltia està controlada després de QT d'inducció durant un mínim de tres mesos (Nivell d'evidència II B).
2. La selecció del **millor esquema per a la QT d'inducció** també depèn de les característiques del pacient. Les dades de què disposem fins ara, tot i que no són concloents, fan pensar que la millor opció són les combinacions més actives en malaltia avançada (nab-paclitaxel-gemcitabina + FOLFIRINOX) (Nivell d'evidència II B). Malgrat que els esquemes no han estat comparats directament, l'esquema s'ha de triar segons els perfils següents:
  - a. Pacients menors de 75 anys amb ECOG 0-1: nab-paclitaxel-gemcitabina o FOLFIRINOX.
  - b. Pacients amb alguna limitació (edat superior a 75 anys o comorbiditats) o ECOG 2 per càrrega tumoral: nab-paclitaxel-gemcitabina.
  - c. Pacients amb ECOG 2 per a comorbiditats: valoreu gemcitabina.
3. El millor radiosensibilitzador per a la combinació amb la RT és la capecitabina (Nivell d'evidència II B). En cas que estigui contraindicada, una opció amb un nivell d'evidència més baix és el tractament amb gemcitabina en concomitància amb RT (Nivell d'evidència IIC).
4. En pacients seleccionats, després de la QT d'inducció es podria administrar SBRT (Nivell d'evidència II B).

**Taula 3. Assaigs en neoadjuvència i pàncrees borderline**

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	Nombre	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
101	LAP07 Hammel P <i>et al.</i> JAMA, 2016	Fase III randomitzat, multicèntric	449	<u>1a random.</u> 223 GEM 1.000 mg/m <sup>2</sup> (CR) 219 GEM 1.000 mg/m <sup>2</sup> setmanal + erlotinib 100 mg/d (E) <u>2a random.</u> (p lliure de PRO després de 4 mesos) 136 pacients 2 mesos de la mateixa QT 133 QTRT (54 Gy + CAPI 800 mg/m <sup>2</sup> c/12 h)	Objectiu principal						173 (39%) no van ser randomitzats per PRO.
					SG (mesos)	11,9	13,6		0,09	1,19 [0,97-1,45]	
					Objectius secundaris						
					Toxicitat durant la inducció Anèmia grau 3-4 Neutropènia febril Diarrea Erupció acniforme				0,05 0,03 0,006 0,007		
				SLP	6,5	7,8		0,26	1,12; [ 0,92-1,36]		
87	Moore M <i>et al.</i> J Clin Oncol, 2007	Fase III randomitzat, multicèntric	469	GEM + ERLO (285) (E) GEM + PBO (284) (CR)	Objectiu principal						8 p van presentar malaltia intersticial pulmonar (7 en branca ERLO).
					SG	6,24	5,91				
					% SG 1 ANY	23%	17%	0,23			
					Objectius secundaris						
				SLP			0,004		0,77 [ 0,64 a 0,92]		
85	Chen Yu <i>et al.</i> World J Gastroenter, 2013	Metanàlisi = 15 assaigs clínics	1.128		SG (als 6, 12,18 mesos)						Globalment, la QTRT va ser superior als 6 i 12 mesos (no als 18). En la subanàlisi de localment avançat no es van trobar diferències.
					Subanàlisi per a càncer localment avançat						
					SG (als 6, 12, 18 mesos)	1,52 1,49 1,07	0,97-2,36, 0,77-2,88 0,33-3,45		0,07 0,23 0,91		
80	Suker M <i>et al.</i> The Lancet Oncology, 2016	Revisió sistemàtica		13 estudis (1 fase II no aleatoritzat, 1 prospectiu de cohorts i 11	Objectiu principal						**No es va trobar cap correlació entre el %
					SG des de l'inici del tractament* (mediana, mesos)	24,2 IC 95% [21,6-26,8]					

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	Nombre	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
				retrospectius)/689 pacients/355 CP LA	SG a 1 any SG a 2 any	80,0% IC 95% [74,7-84,4] 50,2% IC 95% IC [42,9-57,5]					de reseccions i la SG.
					Objectius secundaris						
					Tractament subsegüent QTRT Reseccions** R0	8 estudis; 154/271 pacients = 63,5% IC 95% 43,3-81,6 I2 = 90% 12 estudis 91/325 pacients 25,9 95% IC [20,2-31,9] I2 = 24% 78,4% IC 95% [60,2-92,2] I2 = 64%					
89	Sadot I <i>et al.</i> Ann Surg Oncol, 2015				Objectiu principal						
					Taxa de conversió a malaltia resecable ORR	31% (31 pacients )/R0 = 16 pacients (55%)					
					SG mediana (mesos) IC 95%	29% (20% sense RT)					
					SLP mediana (mesos) IC 95%	25 [19-31] 16[14-18]					
78	Louvet	Fase III Aleatoritzat obert	326	Gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> dia 1 i oxaliplatí 100 mg/m <sup>2</sup> cada 15 dies (n = 163) O gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> setmanal (n = 163)	Objetivo principal						
					SG a un any	34,7%	27,8%			p = 0,22	
					SG (població ITT) (mediana en mesos)	8,8	6,9			p = 0,15	
					Objectius secundaris						
					SLP (mediana en mesos)	5,8	3,7			p = 0,04	
					Taxa de resposta	26,8% ±7,1%	17,3% ± 6,1%			p = 0,44	

QT: quimioteràpia; GEM = gemcitabina; CAPI: capecitabina; oxali = oxaliplatí; ITT = població per intenció de tractar

## 5. MALALTIA METASTÀTICA

### 5.1. Tractament de primera línia

L'any 1997, Burris *et al.* van publicar els resultats d'un estudi que demostrava la millor supervivència (SG) i millora clínica dels pacients afectats de càncer de pàncrees metastàtic tractats amb gemcitabina vs. als tractats amb 5-fluorouracil (5-FU).<sup>102</sup> Des d'aleshores, aquest va ser el tractament estàndard en aquest grup de malalts.

L'estudi va incloure 126 pacients amb malaltia avançada i un IK  $\geq 50\%$ . Els malalts tractats amb gemcitabina van presentar una SG de 5,65 mesos comparada amb els 4,41 mesos dels malalts tractats amb 5-FU ( $p = 0,0025$ ). El benefici clínic també va ser superior en el grup tractat amb gemcitabina (23,8% vs. a 4,8%,  $p = 0,0022$ ). El tractament va ser ben tolerat.

Els darrers anys s'han publicat dos estudis fase III que han demostrat la superioritat d'esquemes de combinació (FOLFIRINOX i gemcitabina + nab-paclitaxel) vs. a gemcitabina en monoteràpia.

Des que es disposa d'aquests esquemes més actius, l'ús de gemcitabina ha quedat reduït a aquells malalts que no es consideren candidats a ser tractats amb biteràpia o triple teràpia, ja sigui a causa de comorbiditats o estat general.

L'estudi francès ACCORD 11 va incloure 342 pacients afectats d'adenocarcinoma de pàncrees metastàtic amb bon estat general (ECOG 0-1), menors de 75 anys, que van ser aleatoritzats a ser tractats amb gemcitabina o FOLFIRINOX (tractament descrit a l'annex 5).<sup>64</sup> La triple teràpia va demostrar una superioritat en SG (11 mesos vs. a 6,8 mesos, HR 12,57,  $p < 0,001$ ), i en supervivència lliure de progressió (SLP) (6,4 mesos vs. a 3,3 mesos, HR 12,47,  $p < 0,001$ ).

No obstant això, el tractament experimental va resultar més tòxic i en el grup experimental van destacar com a toxicitats grau 3 o 4 més freqüents 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%).

Actualment l'esquema FOLFIRINOX es reserva per als malalts amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic en bon estat general (ECOG 0-1) i edat inferior a 75 anys.

L'estudi MPACT és un fase III internacional que va incloure 861 pacients amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic amb IK  $\geq 70\%$  i sense límit d'edat. Els malalts van ser tractats amb gemcitabina en combinació amb nab-paclitaxel o amb gemcitabina sola.<sup>88</sup> El grup experimental va demostrar una SG



superior (8,5 mesos vs. a 6,7 mesos, HR 0,72,  $p = 0,001$ ) i una SLP també superior (5,5 mesos vs. a 3,7 mesos, HR 0,69,  $p = 0,001$ ).

El grup tractat amb gemcitabina i nab-paclitaxel va presentar com a manifestacions de toxicitat graus 3 i 4 més rellevants: neutropènia (38%), febre neutropènica (3%), astènia (17%) i neuropatia perifèrica (17%).

Es va portar a terme una anàlisi de subgrups que va demostrar que tots els malalts inclosos a l'estudi es beneficiaven de la combinació. La població es va dividir en IK 90-100 i IK 80-70 (HR 12,59 i HR 0,77) i en <65 anys i  $\geq 65$  anys (HR 0,65 i HR 0,80).

L'estudi fase I/II Fragance va testar l'eficàcia i seguretat de la combinació de gemcitabina amb nab-paclitaxel en la població afectada d'adenocarcinoma de pàncrees avançat amb ECOG 2.<sup>103</sup>

De la fase I es van escollir els esquemes de gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> dies 1, 8, 15/21 dies amb nab-paclitaxel 100 o 125 mg/m<sup>2</sup> dies 1, 8, 15/28 dies per ser analitzats en la fase II de l'estudi.

S'hi van incloure 221 malalts i es va demostrar que el perfil d'efectes secundaris en la població ECOG 2 (poc representada a l'estudi MPACT) era similar a la registrada a l'estudi MPACT. Les toxicitats graus 3 i 4 més freqüents van ser: anèmia, neutropènia, trombopènia, astènia i neurotoxicitat.

L'eficàcia va ser comparable a la referida a l'estudi fase III, que suporta la utilització d'aquest esquema en pacients ECOG 2, especialment si la causa de la deterioració és el tumor.

Actualment, el règim de gemcitabina en combinació amb nab-paclitaxel està indicat en la població amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic amb IK  $\geq 70\%$  i sense límit d'edat.

Els resultats de l'estudi Fragance avalen la utilització de l'esquema de nab-paclitaxel- gemcitabina i en la població ECOG 2.

Actualment s'estan testant moltes noves molècules en el que es considera tractament estàndard d'aquesta malaltia amb FOLFIRINOX o amb nab-paclitaxel i gemcitabina. La gran majoria d'estudis utilitzen nab-paclitaxel i gemcitabina com a base per raons de toxicitat.

La millor opció de tractament per als malalts amb càncer de pàncrees amb metàstasi sempre és un assaig clínic.

Entre un 5-7% dels pacients amb càncer de pàncrees poden presentar una mutació germinal o somàtica en el gen BRCA1 o BRCA2 i es poden beneficiar d'un tractament amb QT basada en platí, segons dades d'estudis no aleatoritzats.<sup>104</sup>

**Taula 4. Assaigs clínics disponibles en malaltia metastàtica. Primera línia**

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	Nombre	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RA R	p	HR (IC 95%)	
102	Burris HA 3rd et al. J Clin Oncol, 1997	Estudi prospectiu aleatoritzat	126	GEM vs. a FU	Objectiu principal						1a línia
						n (63)	n (63)				
					Benefici clínic (dolor, deterioració funcional i pèrdua de pes)	23,8 %	4,8%		0,0022		
					Objectius secundaris						
					SG	5,65 mesos	4,41 mesos		0,0025		
					Temps fins a la progressió	9 setmanes	4 setmanes		0,0002		
64	Conroy T et al. N Engl J Med, 2011	Fase II-III aleatoritzat ACCORD 11	342	FOLFIRINOX vs. a GEM	Objectiu principal						1a línia
						n (171)	n (171)				
					SG	11,1 mesos	6,8 mesos		<0,001	0,57 [0,45-0,73]	
					Objectius secundaris						
					SLP	6,4 mesos	3,3 mesos		<0,001	0,47 [0,37-0,59]	
					TRO	31,6% (54 de 171)	9,4% (16 de 171)		<0,001		
88	Von Hoff DD et al. N Engl J Med, 2013	Fase III aleatoritzat MPACT	861	Nab-PAC + GEM vs. a GEM	Objectiu principal						1a línia
						n (431)	n (430)				
					SG	8,5 mesos	6,7 mesos		<0,001	0,72 [0,62-0,83]	
					Objectius secundaris						
					SLP	5,5 mesos	3,7 mesos		<0,001	0,69 [0,58-0,82]	
					TRO	23% (99 de 431)	7% (31 de 430)		<0,001	3,19 [2,18-4,66]	

NC: no aconseguit (*not reached*); SG: mediana de supervivència global; SLP: mediana de supervivència lliure de progressió; TRO: taxa de resposta objectiva; TRG: taxa de resposta global; MTS: millor teràpia de suport

## 5.2. Tractament de segona línia

Diferents fàrmacs han mostrat activitat després de la fallada de la primera línia de tractament de pacients afectats d'adenocarcinoma de pàncrees metastàtic, per la qual cosa s'han portat a terme alguns assaigs clínics fase 3 per provar-ne l'eficàcia.

L'estudi Conko<sup>105</sup> és un assaig clínic fase II aleatoritzat i obert que va comparar l'esquema d'oxaliplatí, àcid folínic i fluorouracil vs. al millor tractament de suport. Requeria un total de 165 pacients per demostrar una diferència en supervivència estadísticament significativa, però només va incloure 46 pacients i va acabar prematurament. La mediana de supervivència dels pacients del braç de QT (23 pacients) va ser de 4,82 mesos, mentre que la dels pacients del braç de tractament de suport (23 pacients) va ser de 2,3 mesos ( $p = 0,008$ ).

Més endavant es va fer l'estudi Conko-003,<sup>106</sup> un assaig clínic fase 3 aleatoritzat i obert que es va desenvolupar en 16 institucions alemanyes. Entre gener de 2004 i maig 2007 s'hi van incloure 168 pacients amb adenocarcinoma de pàncrees avançat que havien progressat a una primera línia basada en gemcitabina. L'objectiu principal de l'estudi va ser la supervivència global. Els pacients van ser aleatoritzats a rebre àcid folínic 200 mg/m<sup>2</sup> i fluorouracil 2.000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 (95% IC 4,1-7,4) i la del grup FF de 3,3 mesos (95% IC 2,7 a 4,0). L'*hazard ratio* (HR) va ser de 0,66 (95% IC 0,48-0,92,  $p = 0,01$ ). La taxa d'efectes adversos va ser similar en els dos grups, a excepció de la neurotoxicitat graus 1 i 2 que va ser registrada en 29 pacients (38,2%) en el grup OFF i sis (7,1%) en el grup FF ( $p < 0,001$ ).

Un altre assaig clínic fase 3 ha avaluat la combinació d'oxaliplatí i 5-fluorouracil (5-FU) i ha obtingut resultats contradictoris. L'estudi Pancreox<sup>107</sup> és un assaig clínic fase 3 aleatoritzat i multicèntric en el qual es van incloure pacients amb adenocarcinoma de pàncrees avançat amb ECOG 0-2 que prèviament havien rebut tractament amb gemcitabina. L'objectiu primari de l'estudi va ser la supervivència lliure de progressió. Els pacients van ser aleatoritzats a rebre mFOLFOX6 vs. a 5-FU i leucovorin. No hi va haver diferències en supervivència lliure de progressió (3,1 mesos vs. a 2,9 mesos;  $p = 0,99$ ). La supervivència global va ser inferior, així mateix, en els pacients assignats a la branca de mFOLFOX6 (5,1 mesos vs. a 9,9 mesos;  $p = 0,02$ ). En els pacients assignats a la branca de mFOLFOX6 es va produir un augment de la toxicitat amb un 63% d'esdeveniments grau 3-4, mentre que en els del braç de fluorouracil i leucovorin només va ser de l'11%. En aquest assaig clínic la mediana de supervivència observada en el braç control va ser superior a la registrada en estudis previs amb tractament amb 5-FU i leucovorin. En el braç experimental també es va observar una toxicitat superior a la referida en estudis previs.

Recentment s'ha publicat l'estudi NAPOLI-1,<sup>108</sup> un assaig clínic fase 3, multicèntric, aleatoritzat i obert. S'hi van incloure pacients amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic que havien estat tractats prèviament amb QT basada en gemcitabina. Els pacients es van randomitzar a rebre irinotecan nanoliposomal en monoteràpia, fluorouracil i àcid folínic, i la combinació d'irinotecan nanoliposomal, fluorouracil i àcid fòlic. L'objectiu primari de l'estudi va ser la supervivència global. Entre el gener de 2012 i el setembre 2013, 417 pacients van ser assignats a tractament. La supervivència global en els pacients assignats a la branca de combinació va ser de 6,1 mesos vs. a 4,2 mesos en els de la branca de fluorouracil i àcid folínic. No hi va haver diferències entre la branca d'irinotecan nanoliposomal i 5-FU i àcid folínic. Els esdeveniments grau 3 o grau 4 que es van produir més freqüentment van ser neutropènia, diarrea, nàusees, vòmits i fatiga.

Al nostre àmbit, nal-irinotecan (irinotecan liposomal) es troba pendent de posicionament per part del CAMHDA.

No es disposa d'assaigs clínics aleatoritzats que demostrin el benefici d'un règim terapèutic després de la progressió a FOLFIRINOX. Tanmateix, hi ha dades d'activitat i dades basades en estudis retrospectius que indiquen que tant la combinació de gemcitabina amb nab-paclitaxel com la gemcitabina en monoteràpia poden ser actives en segona línia.<sup>109,110</sup>

La capecitabina ha mostrat activitat en pacients amb adenocarcinoma de pàncrees prèviament tractats.<sup>111</sup> Tot i que no disposem d'assaigs clínics fase 3 que en demostrin l'eficàcia, són una opció per als pacients amb ECOG 2 o amb contraindicacions per rebre tractaments en combinació.

### *Tractament més enllà de la segona línia*

Actualment no hi ha assaigs clínics que demostrin eficàcia més enllà de la segona línia, per la qual cosa no hi ha establert un tractament estàndard. No obstant això, després de la introducció del tractament amb irinotecan-nanoliposomal hi ha l'opció de valorar el tractament de tercera línia en pacients seleccionats.

En primera opció s'ha de valorar la inclusió dins d'un assaig clínic. En aquells pacients que no puguin ser inclosos dins d'un assaig es pot valorar el tractament amb les combinacions prèviament descrites en funció del tractament rebut en línies prèvies.

Taula 5. Assaigs clínics disponibles en malaltia metastàtica. Segona línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	Nombre	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
105	Pelzer O <i>et al.</i> Eur J Cancer, 2011	Fase III aleatoritzat CONKO	46	OFF + MTS (oxaliplatí + àcid folínic + Fu) vs. a MTS	Objectiu principal						2a línia progressió a gemcitabina. Final precoç (segons normes predefinides al protocol) per baix reclutament (no-acceptació de MTS per pacients i oncòlegs).	
						n(23)	n(23)					
					SG 2L	4,82 mesos	2,30 mesos		0,008	0,45 [0,24-0,83]		
					Objectius secundaris							
				SG seqüència des d'1 L (mesos)	9,09	7,90		0,031	0,50 [0,27-0,95]			
106	Oettle H. JCO, 2014	Fase III aleatoritzat, obert CONKO-003	160	- Àc, folínic + 5-Fu inf 24 h dies 1, 8, 15 i 22 (FF) - FF + oxali dies 8 i 22 (OFF)	Objectiu principal						2a línia progressió a gemcitabina.	
						n(76)	n(84)					
					SG (mesos)	5,9 mesos	3,3 mesos		0,010	0,66 [0,48-0,91]		
					Objectius secundaris							
				SLP	2,9 mesos	2,0 mesos		0,019	0,68 [0,50-0,94]			
6	Gill S. JCO, 2016	Fase III aleatoritzat, obert PANCREOX	108	- FU/LV - mFOLFOX6	Objectiu principal						2a línia progressió a gemcitabina. SG grup control més llarga que l'esperada. Toxicitat grau 3- 4 grup exp 63%.	
						n(54)	n(54)					
					SLP	3,1 mesos	2,9 mesos		0,989	1,00 [0,66-1,53]		
					Objectius secundaris							
				SG	6,1 mesos	9,9 mesos		0,024	1,78 [1,08-2,93]			
				Taxa de resposta global (resposta parcial)	13,2%	8,5%		0,361				
7	Wang-Gillam A. Lancet, 2015	Fase III aleatoritzat, obert NAPOLI-1	417	- 5-Fu + folínic (149) - Nal-Iri (151) - Nal-Iri + 5-Fu + folínic (117)	Objectiu principal						1 línia (12%) 2 línia (56%) ≥3 línia (32%) Tractats prèviament amb un esquema amb gemcitabina.	
						n(117)	n(149)					
					SG	6,1 mesos	4,2 mesos		0,012	0,67 [0,49-0,92]		
					Objectius secundaris							
				SLP	3,1 mesos	1,5 mesos		0,000 1	0,56 [0,41-0,75]			
8	Cartwright TH. JCO, 2002	Fase II	42	- Capi	Objectiu principal						2a línia	
					Benefici clínic							
						24% [12,1-39,5%] (10 de 42)						
					Objectius secundaris							
				TRO (parcial)	7,3% (3 de 41)							
				Taxa de resposta global	9,5% (4 de 42)							

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	Nombre	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
109	Zhang, Hanbo	Retrospectiu registre CancerCare Manitoba (CCMB)	146	Segona línia després de FOLFIRINOX: Nab-paclitaxel- gemcitabina: 30 (50%) NG GEM 8 (16%) MTS 22 (37%)		NG	GEM					
					SLP (mesos)	3,61	2,51		0,03	2,48 [1,08-5,65]		
					SG (mesos)	5,69	3,82		No regist rada	2,611 [1,11-6,38]		
					Neutropènia graus 3 i 4	27%	6,7%					
112	Portal A.	Prospectiu Un braç	57	Nab-paclitaxel- gemcitabina	Objectiu principal						Pacients que han progressat a FOLFIRINOX.	
					SLP (m)	5,1 IC 95% [3,2-6,2]						
					% SLP 6 m	39% IC 95% [0,25-0,52]						
					% SLP 12 m	6% IC 95% [0,01-0,23]						
					Objectius secundaris							
US	8,8 IC 95% [6,2-9,7]											
% SG 6 m	69% IC 95% [0,53-0,80]											
% SG 12 m	15% IC 95% [0,03-0,36]											

NC: no aconseguit (*not reached*); SG: mediana de supervivència global; SLP: mediana de supervivència lliure de progressió; TRO: taxa de resposta objectiva; TRG: taxa de resposta global; MTS: millor teràpia de suport; NG : nab-paclitaxel gemcitabina.

## RECOMANACIONS

**Es considera com a primera opció la inclusió en un assaig clínic sempre que estigui disponible.**

### 1a línia:

- En pacients menors de 75 anys amb ECOG 0-1: nab-paclitaxel-gemcitabina o FOLFIRINOX. (Nivell d'evidència IA)
- Pacients amb alguna limitació (edat superior a 75 anys o comorbiditats) o ECOG 2 per càrrega tumoral: nab-paclitaxel-gemcitabina (Nivell d'evidència IA).
- Pacients amb ECOG 2 per comorbiditats: valoreu gemcitabina o tractament de suport (Nivell d'evidència IA).
- Pacients amb ECOG 3 o 4: tractament de suport.

### 2a línia:

- Pacients en progressió a QT basada en gemcitabina, ECOG 1, sense neurotoxicitat residual, es recomana tractament amb oxaliplatí i 5FU/LV (Nivell d'evidència IA).
- Pacients en progressió a primera línia amb FOLFIRINOX: es recomana tractament amb gemcitabina o la combinació de nab-paclitaxel-gemcitabina (Nivell d'evidència IIIB).
- Pacients amb ECOG 2 per càrrega tumoral o amb contraindicació a oxaliplatí, en progressió a combinacions amb gemcitabina: es recomana tractament amb capecitabina en monoteràpia (Nivell d'evidència IIB).

### 3a línia i posteriors:

En primera opció s'ha de valorar la inclusió dins d'un assaig clínic. En aquells pacients que no puguin ser inclosos en un assaig es pot valorar el tractament amb les combinacions descrites prèviament en funció del tractament rebut en línies prèvies.

### 5.3. Radioteràpia pal·liativa en el càncer de pàncrees

La finalitat 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 de l'alleujament i minimitzar els efectes secundaris i el temps de tractament.

Respecte a la RT en monoteràpia en el càncer de pàncrees irreseccable, cal assenyalar que en aquells pacients als quals no es pot administrar QT s'ha de retardar la progressió local que pugui provocar dolor o símptomes obstructius. Històricament, els resultats han estat baixos, amb progressió local en més del 70% dels pacients, raó per la qual el paper de la RT en monoteràpia queda reservat a pacients amb comorbiditats importants que impedeixin l'administració de QT, dolor mal controlat malgrat la medicació o afectació del plexe celíac.

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

- Al tumor.
- A símptomes locals o regionals: se solen relacionar amb dolor, hemorràgia, infiltració d'estructures veïnes i obstrucció local (biliar o gàstrica).
- A metàstasis (òssies, cerebrals, hepàtiques).

La utilització de radioteràpia en el cas de metàstasis és similar a la d'altres localitzacions i està avalada per les recomanacions de l'ASTRO.<sup>113,114</sup>

Pel que fa a la radioteràpia sobre el tumor i la simptomatologia locoregional, l'evidència no és consistent. Tanmateix, s'han observat bons resultats de la radioteràpia pal·liativa en el control analgèsic.

S'utilitzen diferents esquemes de tractament:

Basant-nos en les guies ASCO, es poden utilitzar esquemes curts de radioteràpia en pacients amb símptomes relacionats amb dolor i/o icterícia i/o hemorràgia gastrointestinal i infiltració local amb obstrucció gàstrica i/o duodenal (tipus: basat en l'evidència, els beneficis superen els danys; qualitat de l'evidència: intermèdia; recomanació: moderada).<sup>115</sup>

Malgrat que no hi ha cap esquema clarament superior als altres, generalment s'utilitzen esquemes de 5-10 sessions per al control local de símptomes com ara dolor, hemorràgia i icterícia, fins i tot en pacients amb bon PS tractats amb monoquimioteràpia.<sup>22,115</sup>

Amb referència al dolor, 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 la setmana, amb millora de la simptomatologia.



Altres esquemes de tractament publicats amb bona tolerància i millora del dolor associada són similars:  
1 x 6 Gy, 5 x 2,2 Gy, 6 x 3 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy.<sup>116</sup>

El tractament pal·liatiu és en molts casos l'única opció de tractament en aquests pacients i no hi ha una evidència clara dels resultats de l'ús de radioteràpia ja que l'escassa supervivència no permet portar a terme estudis ben dissenyats. No obstant això, valorant els articles esmentats, la radioteràpia pal·liativa pot oferir un benefici en el control del dolor o de la simptomatologia associada (nivell d'evidència 3).

### **RECOMANACIÓ**

Recomanem una dosi de 30 Gy en 10 fraccions, 20 Gy en 4 o 5 sessions. Una altra opció vàlida, segons les característiques del pacient, podria ser 1 x 8 Gy i es pot valorar 2 x 8 Gy segons l'evolució clínica.

## 6. TRACTAMENT DE SUPORT

Malgrat els avenços diagnòstics i terapèutics, l'adenocarcinoma de pàncrees constitueix la tercera causa de mortalitat oncològica als països occidentals perquè la majoria de casos es diagnostiquen en estadis localment avançats i/o metastàtics.<sup>1</sup>

El tractament de suport serveix per millorar les condicions dels malalts, de manera que puguin rebre el millor tractament oncoespecífic i minimitzar els efectes secundaris derivats. També és el pilar fonamental per a aquells pacients que no poden rebre tractament per tractar les múltiples complicacions derivades de la malaltia. Els objectius del tractament de suport són millorar el control simptomàtic, reduir els ingressos hospitalaris i, com a conseqüència d'això, millorar la qualitat de vida dels pacients.

### 6.1. Maneig de la malaltia tromboembòlica

L'adenocarcinoma de pàncrees es considera un dels tumors més trombogènics i la malaltia tromboembòlica (ETE) és una de les complicacions més freqüents en aquests pacients amb una incidència del 20-35%.<sup>117-120</sup> El desenvolupament d'ETE augmenta la morbimortalitat (HR 1,6-2,6)<sup>117,120-124</sup> i el risc és més gran en el període perioperatori, en els pacients en curs de QT (QMT) i en la malaltia metastàtica.

L'any 2008, Khorana<sup>125</sup> va publicar un model predictiu de risc d'ETE simptomàtica en els pacients oncològics en curs de QT que analitza cinc variables:

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

Aquestes cinc variables divideixen els pacients en tres categories:

- Risc baix (*score* 0): incidència d'ETE 0,3-0,8%.
- Risc intermedi (*score* 1-2): incidència d'ETE 1,8-2%.
- Risc alt (*score*  $\geq 3$ ): incidència d'ETE 6,7-7,1%.

S'han publicat dos assaigs aleatoritzats en pacients amb càncer de pàncrees<sup>126,127</sup> en què s'ha estudiat la reducció del risc d'ETE amb l'administració profilàctica d'heparina. En els dos estudis es va objectivar una reducció del risc de trombosi però cap dels dos tenia la supervivència com a *endpoint* principal. Una de les limitacions més importants per a l'aplicació generalitzada de la tromboprofilaxi és l'absència de benefici en la supervivència global. Les diferents guies internacionals no recomanen l'ús d'heparina de baix pes molecular (HBPM) en l'entorn ambulatori dels pacients oncològics, incloent-hi els pacients afectats de càncer de pàncrees<sup>22,128</sup> (evidència IA). S'ha d'avaluar el risc de cada pacient, valorar el risc/benefici i considerar la tromboprofilaxi amb HBPM en els pacients d'alt risc (Khorana score  $\geq 3$  sense contraindicacions com, per exemple, alt risc d'hemorràgia).

## 6.2. Maneig de les obstruccions duodenal i biliar

Les sèries més recents suggereixen que entre el 51%-72% dels pacients amb càncer de pàncrees debuten amb icterícia que pot causar pruija, augment de la incidència de colangitis i disfunció hepàtica, quadre que s'associa a síndrome emètica i síndrome de caquèxia-anorèxia.<sup>55</sup> Actualment, el tractament d'elecció és la col·locació d'una pròtesi biliar, que és tan efectiva com la cirurgia derivativa pal·liativa de la via biliar i s'associa a una morbimortalitat més baixa. La cirurgia derivativa es reserva per als pacients inicialment estadificats com a resecables i que en l'acte quirúrgic s'objectiva que són irresecables.<sup>129</sup>

Les pròtesis es poden inserir per via endoscòpica (colangiopancreatografia retrògrada, CPRE) o per via percutània (colangiopancreatografia transhepàtica, CPTH). La col·locació de pròtesis via CPTH comporta un risc més gran de complicacions i només es recomana quan la CPRE no és tècnicament factible (evidència IA). La majoria de centres prefereixen la col·locació de pròtesis parcialment o totalment recobertes atès que donen lloc a una incidència més baixa d'oclusions o reestenosis.<sup>130,131</sup>

L'obstrucció duodenal té una incidència més baixa (10-25%) i sol aparèixer a les etapes avançades de la malaltia, després de l'obstrucció biliar. En aquestes etapes, la col·locació d'una pròtesi duodenal metàl·lica autoexpandible és un procediment clínic eficaç, confirmat per qüestionaris específics de qualitat de vida (GFS, GOOS), que permet recuperar la ingesta per via oral ràpidament i disminuir la morbiditat, la mortalitat i l'estada hospitalària amb millors resultats que les gastroentostomosis quirúrgiques.<sup>132-134</sup> La gastrojejunostomia terapèutica com a tractament de l'obstrucció gastroduodenal en 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 practicar de manera rutinària<sup>135</sup>

## 6.3. Derivació a la unitat de cures pal·liatives (UCP)

En el curs clínic de l'adenocarcinoma de pàncrees, fins al 90% dels pacients refereixen dolor en alguna etapa i aquest és sever en el 50-70% dels casos i, en general, difícil d'abordar.<sup>136,137</sup> El dolor pot ser visceral, somàtic o neuropàtic i el tractament d'elecció per al dolor moderat-sever continuen sent els

opioides. Es pot titular amb qualsevol opioide prescrivint-ne dosis extremes, a excepció de la metadona que es reserva com a segona opció atès que presenta una vida mitjana llarga i múltiples interaccions que requereixen que el maneig del fàrmac quedi necessàriament a càrrec de personal expert en cures pal·liatives.<sup>138</sup> La metadona pot ser més efectiva en pacients amb un gran component neuropàtic del dolor per afectació d'un plexe. Si bé els opiacis són el tractament d'elecció, no podem oblidar els coadjuvants com ara els AINE, els corticoides o els neurolèptics.

Per al difícil control del dolor sever rebel als opiacis es poden plantejar altres opcions:

- Bloqueig del plexe celíac tant per via quirúrgica com percutània o endoscòpica guiada per ultrasons. Comparat amb el tractament analgèsic convencional, el bloqueig del plexe celíac millora el control del dolor i/o disminueix la dosi d'analgèsia de tercer nivell i, per consegüent, els efectes secundaris derivats amb una taxa de complicacions baixa.<sup>139,140</sup>
- Col·locació d'un catèter intratecal que permet un millor control del dolor i minimitza els efectes secundaris<sup>141</sup> a les etapes avançades de la malaltia.

Davant aquesta complexitat en l'abordatge simptomàtic del dolor, la Societat Americana d'Oncologia Mèdica (ASCO) recomana la derivació precoç dels pacients amb càncer metastàtic o mal control simptomàtic a unitats de cures pal·liatives<sup>142</sup>.

#### 6.4. Suport nutricional

La prevalença de desnutrició en els pacients amb càncer de pàncrees és molt elevada i, de fet, més del 80% presenten pèrdua de pes en el moment del diagnòstic que, en una tercera part d'aquests és superior al 10%.<sup>143</sup>

D'altra banda, entre el 20 i el 80% dels pacients afectats de càncer de pàncrees presenten caquèxia cancerosa, més important en els estadis més avançats de la malaltia.<sup>144</sup>

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., com també 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 seva qualitat de vida.

Tant la presència de desnutrició com la caquèxia són factors de mal pronòstic en aquests pacients, atès que empitjoren la tolerància als tractaments oncoespecífics, la qualitat de vida i la supervivència.<sup>145,146</sup>

#### 6.4.1. Cribratge nutricional

És primordial que els especialistes que tracten el pacient amb càncer de pàncrees coneguin, tinguin a la seva disposició 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 i de la Societat Americana de Nutrició, ESPEN i ASPEN, respectivament, recomanen practicar un cribratge nutricional periòdic a tots els pacients diagnosticats de càncer.<sup>147</sup>

No hi ha una eina única de cribratge nutricional i es recomana utilitzar una de les validades per al pacient oncològic. Recentment, l'ICO ha dissenyat i publicat el NUTRISCORE (annex 4), una nova eina de cribratge nutricional recomanada específicament per al pacient oncològic ambulatori, amb una sensibilitat i una especificitat superiors a les de les eines de cribratge nutricional per al pacient afectat de càncer ja existents.<sup>148</sup>

#### 6.4.2. Valoració nutricional

La valoració nutricional permet classificar els pacients segons l'estat nutricional i establir un pla adaptat a cadascun d'ells. La Valoració Global Subjectiva Generada pel Pacient (VGS-GP) és l'eina nutricional validada per al pacient oncològic.<sup>149</sup>

#### 6.4.3. Intervenció nutricional

La intervenció nutricional que rep el pacient afectat de 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 es pot s'utilitza la via oral i/o enteral per garantir una correcta nutrició (vegeu document annex sobre tractament nutricional del pacient amb càncer de pàncrees).

- a) Durant l'etapa perioperatòria, en els pacients amb desnutrició severa es recomana un suport nutricional intensiu preoperatori, encara que això suposi haver de retardar la cirurgia una o dues setmanes. L'ús de fórmules de nutrició enriquides amb immunonutrients (arginina, glutamina, àcids grassos omega-3, nucleòtids) en el perioperatori de pacients amb càncer de pàncrees, tot i que està recomanat per les guies ERAS, no està avalat per una evidència científica robusta.<sup>149-151</sup>
- b) El tractament oncoespecífic amb intenció curativa del càncer de pàncrees es considera d'alt risc nutricional atès que la toxicitat de la QMT i la RDT pot exercir un impacte negatiu en la ingesta del pacient i afavorir-ne la desnutrició. Es recomana el seguiment d'aquests pacients per part d'unitats de nutrició, amb valoracions nutricionals periòdiques per tal d'iniciar una intervenció nutricional precoç en aquells casos en què s'apreciï un dèficit nutricional.

- c) En els 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 l'estat nutricional amb la finalitat de millorar la seva percepció de qualitat de vida. En aquest sentit, la intervenció nutricional s'ha de basar en l'aplicació de consells dietètics acompanyada, si cal, d'una suplementació nutricional. L'ús de nutrició artificial en aquests pacients no és una pràctica habitual i queda reservada a pacients en què el pronòstic vital està condicionat per l'estat nutricional més que per l'evolució del càncer de pàncrees. En els casos en què el símptoma principal és l'anorèxia (o pèrdua de gana) es pot recórrer a fàrmacs orexígens com ara 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 de consell dietètic específic segons els símptomes com a primera intervenció nutricional en els pacients amb càncer.<sup>147</sup>

#### *Suplementació nutricional*

Les guies ESPEN recomanen utilitzar suplementació nutricional oral quan el pacient aconsegueix prendre entre el 50% i el 75% del total dels seus requeriments nutricionals mitjançant la dieta convencional.<sup>147</sup> No hi ha unes recomanacions ben establertes sobre el tipus de suplementació nutricional més adequat per a aquests pacients, si bé se solen utilitzar fórmules amb poc volum (200-400 ml/ dia) i alta concentració calòrica, generalment hiperprotèiques, repartides en dues o tres dosis al dia segons les necessitats, la tolerància i les preferències de cada pacient, generalment de forma individualitzada.

#### *Nutrició enteral*

La nutrició enteral està indicada en pacients amb tracte gastrointestinal funcionant i incapaços de cobrir el 50% dels seus requeriments nutricionals diaris.<sup>147</sup> La utilització d'una sonda nasogàstrica per administrar nutrició enteral és la via més utilitzada en aquests pacients, tot i que la via nasojejunal també s'ha utilitzat en alguns casos d'alteració gàstrica amb la resta de tub digestiu funcionant. Les ostomies d'alimentació queden reservades als casos en què es prevegi un suport amb nutrició enteral prolongat de més de 4-6 setmanes.

#### *Nutrició parenteral*

La nutrició parenteral queda reservada generalment als pacients amb tracte gastrointestinal no funcionant però que disposen d'un pla terapèutic oncoespecífic i/o quirúrgic que posteriorment els permet restablir la via oral/enteral.

Les guies ESPEN també consideren de forma més excepcional la utilització de nutrició parenteral domiciliària en alguns pacients amb obstrucció intestinal maligna, sense afectació metastàtica hepàtica i/o pulmonar i amb un pronòstic vital més condicionat pels dèficits nutricionals que per la malaltia oncològica pròpiament dita.<sup>145</sup>

En aquest sentit, s'han establert uns criteris específics que aquests pacients han de complir:

- 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 a casa seva per dur a terme la tècnica.
- Acord vs. a les circumstàncies en què s'ha de suspendre la nutrició parenteral domiciliària abans d'haver estat iniciada.

#### 6.4.4. Insuficiència pancreàtica exocrina

Un dels aspectes que cal tenir present 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% i el 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, la qual pot repercutir negativament en el seu estat nutricional i en la seva qualitat de vida.<sup>149</sup>

La insuficiència pancreàtica exocrina es defineix com una activitat insuficient dels enzims pancreàtics 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 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). Per 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 considerades tècniques de referència.

En moltes ocasions, els pacients amb malabsorció de greixos presenten pèrdua de pes associada a aquest quadre, a més de dèficits d'alguna o algunes vitamines liposolubles com les vitamines A, D, E i K. És per això que s'aconsella una determinació bioquímica anual que inclogui albúmina, calci, magnesi, calcidiol (vitamina D),  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), retinol (vitamina E) i temps de protrombina.

És fonamental practicar una correcta anamnesi dirigida a establir la presència d'esteatorrea. En cas de clara sospita clínica o confirmació bioquímica d'esteatorrea s'ha d'iniciar una substitució enzimàtica amb pancreatina (Kreon ®) a una dosi variable i individualitzada segons el dèficit que presenta el pacient i la quantitat de greix que li aporta la dieta, generalment entre 25.000 i 100.000 unitats farmacològiques en cada àpat.

#### 6.4.5. Insuficiència pancreàtica endocrina

Els pacients afectats de càncer de pàncrees, sobretot aquells als quals s'han practicat reseccions pancreàtiques àmplies, desenvolupen freqüentment una 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 ara els esteroides, poden afavorir l'aparició de diabetis. Per tot això cal avaluar periòdicament la funció pancreàtica endocrina amb l'objectiu de diagnosticar i tractar precoçment la hiperglicèmia (vegeu l'algorisme de tractament nutricional en pacients diagnosticats de càncer de pàncrees).

#### 6.4.6. Caquèxia cancerosa

La caquèxia cancerosa es defineix com una síndrome multifactorial caracteritzada per una pèrdua permanent de massa muscular esquelètica (amb o sense pèrdua de la massa grassa) que no pot ser revertida completament amb suport nutricional convencional i condueix a una deterioració funcional progressiva.<sup>144</sup> La prevalença de caquèxia cancerosa en càncer de pàncrees varia entre el 20 i el 80% i és més elevada en els estadis més avançats de la malaltia. La presència de caquèxia és un factor de mal pronòstic atès que empitjora la tolerància als tractaments oncoespecífics, els resultats de la cirurgia i la supervivència dels 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 megesterol i els esteroides a dosis altes. El risc d'episodis trombòtics que ocasiona el primer fa que no es pugui recomanar sistemàticament. D'altra banda, els corticosteroides no estan exempts d'efectes secundaris, per la qual cosa han de ser utilitzats de forma individualitzada. A continuació oferim un resum de l'abordatge d'aquesta malaltia mitjançant un esquema.<sup>151</sup>



Figura 1. Abordatge de la caquèxia cancerosa<sup>151</sup>

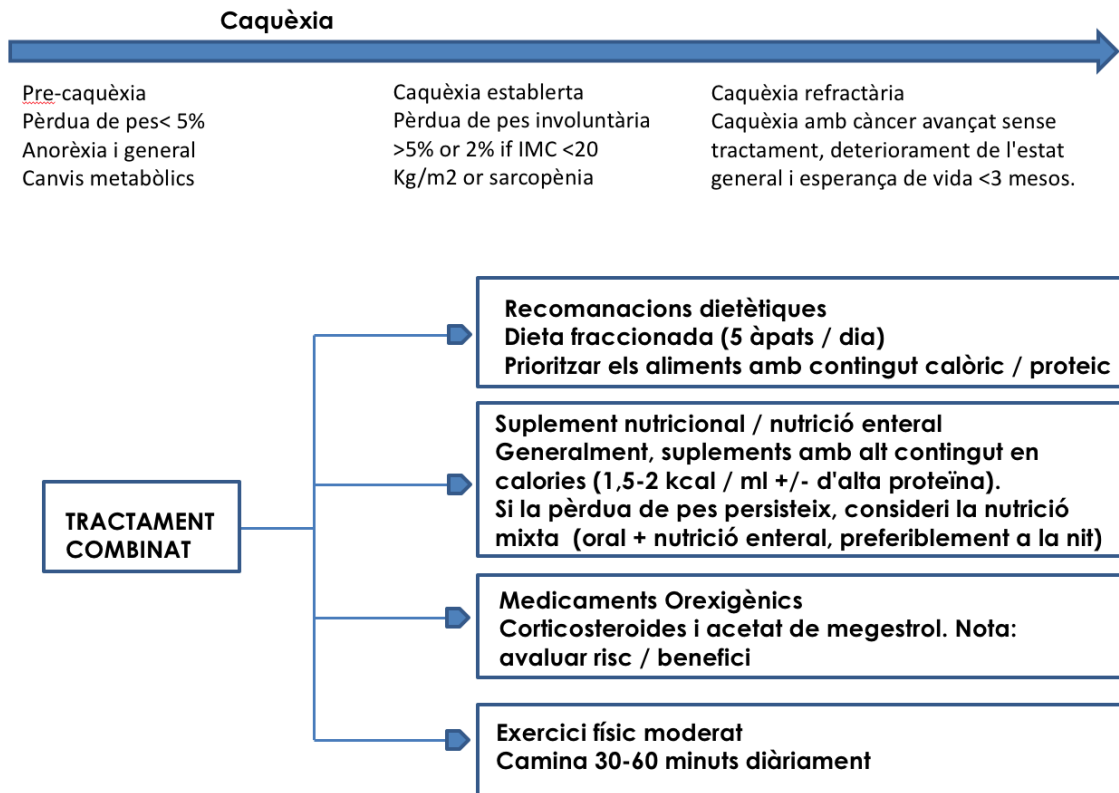
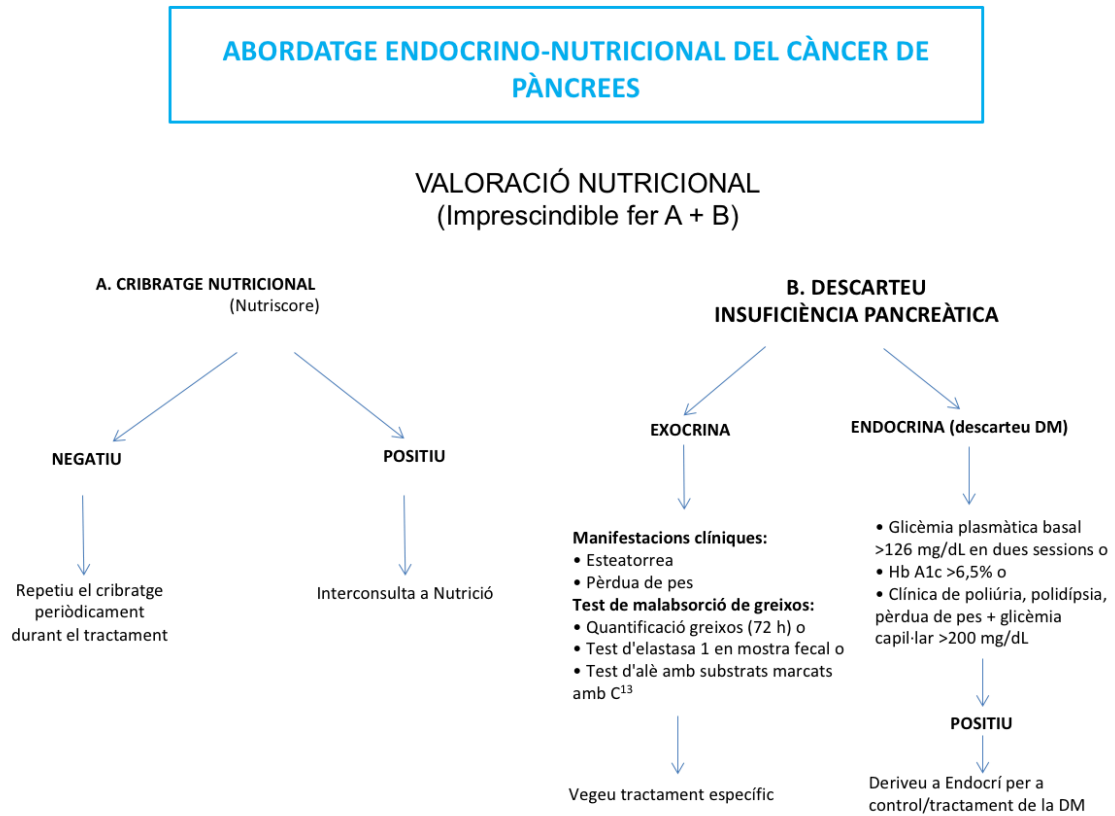


Figura 2. Abordatge endocrino-nutricional del càncer de pàncrees



## 7. CURES D'INFERMERIA ASSOCIADES AL CÀNCER DE PÀNCREES

La infermera clínica de càncer de pàncrees, com a part de l'equip multidisciplinari, té un paper fonamental en el tractament del pacient i és la persona de referència per a aquest i per a la família. Proporciona atenció integral i continuïtat en les cures durant tot el procés oncològic i el seu rol inclou suport assistencial i funcions de gestió.

### 7.1. Rol assistencial

#### *Primera visita*

Tots els pacients candidats a tractament oncoespecífic tenen una primera visita amb infermeria, en la qual el pacient és acollit i se li presenten la institució i l'equip integrant de la unitat.

S'informa el pacient i la família dels circuits i telèfons de suport on poden contactar en cas d'aparició de símptomes o dubtes.

Es fa una valoració integral del pacient tenint en compte aspectes psicosocials i nutricionals, entre d'altres, amb l'objectiu d'establir les seves necessitats d'atenció i poder fer les derivacions als diferents professionals: psicooncologia, treball social, nutrició, etc.

L'educació sanitària del pacient i/o la família és molt important en aquesta primera visita i està molt present durant tot el procés oncològic.

Es proporciona informació (oral i escrita) sobre la malaltia, proves diagnòstiques i terapèutiques, tractament de QT/QRT (via d'administració, durada, periodicitat), toxicitat associada més freqüent i recomanacions per al control i el maneig dels possibles símptomes.

En cas de dificultat d'accés venós es gestiona la col·locació de catèters venosos centrals.

#### *Visites de seguiment*

Durant les visites de seguiment es monitoren els símptomes relacionats amb la toxicitat associada al tractament i s'assessora el pacient perquè els pugui controlar i actuar adequadament.

Es porta a terme el control i seguiment (presencial o telefònic) del pacient.

Les visites inclouen les cures específiques de ferides quirúrgiques, drenatges biliars, etc., quan són necessàries, i l'educació sanitària del pacient i els familiars sobre aquests aspectes per afavorir la seva autonomia.

### 7.2. Rol de gestió

Les funcions de gestió durant el procés oncològic engloben diferents activitats d'infermeria entre les quals destaquen la gestió de casos del comitè, agilitar el procés de diagnòstic i estadificació (control de programació, proves i visites en els termes previstos i evitant retards i duplicitats), la coordinació

dels plans de cures, la gestió d'accessos venosos i la connexió entre els diferents serveis de l'hospital i dels recursos extrahospitalaris.

Donar informació adequada en cada moment i gestionar les diferents necessitats que puguin sorgir durant el procés oncològic són els aspectes clau per proporcionar unes cures de qualitat.

## ANNEX 1. SEGUIMENT

Malaltia resecable			
Mes	Visita/Exploració física	Bioquímica oncològica /Hemograma	TAC 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

\*Si el TAC és dubtós quant a persistència de malaltia, indiqueu una PET.

<b>Resecabilitat borderline/CPLA en curs de tractament</b>			
Visita	Visita/ Exploració física	Bioquímica oncològica/ Hemograma Ca 19.9	TAC toracoabdominal
Basal	x	x	x
Post-QT d'inducció	x	x	x
4-6 setmanes Post-QT-RT	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

QT: quimioteràpia; RT: radioteràpia.

\*En els pacients operats després de neoadjuvència es recomana el mateix seguiment que en els resecables.

<b>Metastàtic</b>			
Visita	Visita/Exploració física	Bioquímica oncològica/ Hemograma Ca 19.9	TAC toracoabdominal
8-12 setmanes	x	x	x

## ANNEX 2. CLASSIFICACIÓ RADIOLÒGICA I CLÍNICA DELS BRPC

La classificació radiològica i clínica dels BRPC ha anat evolucionant amb el pas del temps. Segons els criteris radiològics de relació tumor/vasos, hi ha tres classificacions acceptades dels BRPC que enumerem a continuació.

### 1) Consens internacional 2017

La més recent es basa en un consens internacional d'experts publicat a *Pancreatology* (Isaji S, Mizuno S, Windsor JA *et al.* International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* (2017): 1-10).

En aquest article es van definir els pacients amb BRPC sobre la base de tres dimensions:

- Anatòmica (A)
- Biològica (B)
- Situació clínica (C)

#### Criteris anatòmics (A) per a la definició de BRPC

1. Considerant la relació venosa: contacte  $\geq 180^\circ$  de la VMS (vena mesentèrica superior)/VP (vena porta) o invasió amb oclusió bilateral que no excedeixi la vora inferior del duodè. Ni contacte ni invasió de la AMS (artèria mesentèrica superior), el TC (tronc celíac) ni la AHC (artèria hepàtica comuna).
2. Considerant la relació arterial: contacte  $< 180^\circ$  amb AMS/TC sense que s'observi deformitat/estenosi o contacte amb la AHC, sense contacte amb el TC i/o la AHP (artèria hepàtica proximal).

#### Criteris biològics (B) per a la definició de BRPC

Tumor amb característiques anatòmiques potencialment resecables, amb troballes clíniques de sospita però sense confirmació de metastasi, incloent-hi Ca 19.9  $> 500$  U/ml, o ganglis regionals metastàtics confirmats per biòpsia o PET-TC.

#### Criteris clínics (C) per a la definició de BRPC

Pacients amb tumors potencialment resecables anatòmicament i PS  $\leq 2$ .

### 2) NCCN

La NCCN defineix els tumors borderline seguint els punts següents (Al-Hawary MM, Francis ANAR, Chari ST *et al.* Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology* 2014 Jan; 270 (1): 248-260):

	Relació arterial	Relació venosa
<b>Tumors de cap i procés uncinat</b>	Contacte amb AMS <180°	Contacte amb VMS o VP >180°
	Contacte amb AHC que no arriba a la bifurcació i permet una resecció i una reconstrucció segures	Contacte amb VMS o VP <180° però amb contorns irregulars o trombosis (sempre que distalment i proximalment el vas sigui favorable per a resecció i reconstrucció)
<b>Tumors de cos i cua</b>	Contacte amb TC <180°	Contacte amb VCI
	Contacte amb TC >180° però amb l'aorta i la gastroduodenal intactes (en aquest punt no hi ha consens)	

AMS: artèria mesentèrica superior; AHC: artèria hepàtica comuna; TC: tronc celiac; VMS: vena mesentèrica superior; VP: vena porta; VCI: vena cava inferior.

### 3) MD Anderson

El grup de l'MD Anderson, liderat per Katz, estableix una definició sensiblement diferent dels BRPC considerant criteris radiològics, en relació amb la biologia del tumor i tenint en compte l'estat general del pacient (Prakash LR, Katz MH. Multimodality management of borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Chin Clin Oncol* 2017; 6(3): 27). Distingeix tres variants:


- **Tipus A:** presenta una o més de les característiques següents:
  - *Interface tumor/AMS-TC* ≤ 180°.
  - *Interface tumor/AHC* de qualsevol grau, però en un segment curt.
  - Oclusió curta d'un segment de la VMS, VP o confluent VMS-VP que sigui candidat a resecció i reconstrucció.
  
- **Tipus B:** pacients que, sense que es pugui assegurar que presenten disseminació, podrien ser sospitosos de presentar metàstasis en el moment del diagnòstic:
  - Imatges hepàtiques indeterminades.
  - Sospita d'afectació ganglionar a distància.
  - Confirmació histològica d'afectació ganglionar locoregional.
  - Ca 19.9 ≥1.000 U/ml amb nivells normals de bilirubina.
  
- **Tipus C:** pacients que requereixen una avaluació més exhaustiva prèvia a la cirurgia per:
  - Edat ≥80 anys
  - Comorbiditat important
  - PS ≥2



### **ANNEX 3. DERIVACIÓ A UNA CONSULTA DE CÀNCER FAMILIAR PER A ESTUDI D'ADENOCARCINOMA DE PÀNCREES. CRITERIS CONSENSUATS DINS DE LA XARXA CATALANA D'ATENCIÓ ONCOLÒGICA.<sup>152</sup>**

- Familiars de primer grau d'un afectat de càncer de pàncrees de famílies amb càncer de pàncrees familiar (dos o més afectats de càncer de pàncrees amb confirmació mitjançant informe).
- Portadors de mutació de *CDKN2A (p16)* (famílies amb melanoma familiar i càncer de pàncrees).
- Portadors de mutació a *BRCA1*, *BRCA2* o *PALB2* i un o més familiars de primer grau afectats (confirmats mitjançant informe).

## ANNEX 4. NUTRISCORE

NUTRISCORE																								
<p>Apliqui el nou mètode de cribratge al pacient (0-9 punts).</p> <p><b>A. Ha perdut pes de manera involuntària durant els últims tres mesos?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No 0</li> <li>• No n'estic segur<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>Sí. Quants quilos ha perdut?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-5 1</li> <li>• 6-10 2</li> <li>• 11-15 3</li> <li>• &gt;15 4</li> <li>• No n'estic segur<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>B. Ha menjat menys durant l'última setmana perquè li ha disminuït la gana?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No 0</li> <li>• Sí 1</li> </ul>																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Localització / Neoplàsia</th> <th>Risc nutricional</th> <th>Puntuació</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pàncrees</td> <td>Alt*</td> <td>+2</td> </tr> </tbody> </table>		Localització / Neoplàsia	Risc nutricional	Puntuació	Pàncrees	Alt*	+2																	
Localització / Neoplàsia	Risc nutricional	Puntuació																						
Pàncrees	Alt*	+2																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tractament</th> <th>SÍ (+2)</th> <th>NO (+0)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>El pacient està rebent radioteràpia i quimioteràpia concomitant</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <th>SÍ (+1)</th> <th>NO (+0)</th> </tr> <tr> <td>El pacient està rebent quimioteràpia</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>El pacient només està rebent radioteràpia</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <th>SÍ (+0)</th> <th>NO (+0)</th> </tr> <tr> <td>Altres tractaments o tractament exclusivament simptomàtic</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Tractament	SÍ (+2)	NO (+0)	El pacient està rebent radioteràpia i quimioteràpia concomitant				SÍ (+1)	NO (+0)	El pacient està rebent quimioteràpia			El pacient només està rebent radioteràpia				SÍ (+0)	NO (+0)	Altres tractaments o tractament exclusivament simptomàtic				
Tractament	SÍ (+2)	NO (+0)																						
El pacient està rebent radioteràpia i quimioteràpia concomitant																								
	SÍ (+1)	NO (+0)																						
El pacient està rebent quimioteràpia																								
El pacient només està rebent radioteràpia																								
	SÍ (+0)	NO (+0)																						
Altres tractaments o tractament exclusivament simptomàtic																								
<p>*Aquest cribratge s'ha de repetir SETMANALMENT als pacients amb risc nutricional alt.</p> <p><b>Resultat del test</b> punts</p> <p><b>Si la puntuació <math>\geq 5</math>, el pacient presenta risc de desnutrició. Ha de ser derivat a la unitat de nutrició.</b></p> <p>Arribas L. et al. <i>Nutrition</i>, 2016. In press.</p>																								

## ANNEX 5. DEFINICIÓ DELS DIFERENTS ESQUEMES DE QT INCLOSOS A LA GUIA

Fàrmacs i dosificació	Freqüència
FLUOROURACIL 250 mg/m <sup>2</sup> /dia IV contínua	Infusió contínua Concomitant amb RT
GEMCITABINA 1.000 mg/m <sup>2</sup> 30 min-2 h IV (CONKO 001/ ESPAC03)	Dies 1, 8,15 C/28 dies
CAPECITABINA 830 mg/m <sup>2</sup> /12 h OR GEMCITABINA 1.000 mg/m <sup>2</sup> IV	Durant 21 dies Dies 1, 8 i 15 C/28 dies; 6 cicles
FOLFIRINOX IV OXALIPLATÍ 85 mg/m <sup>2</sup> 2 h FOLINAT CÀLCIC 400 mg/m <sup>2</sup> 2 h IRINOTECA 180 mg/m <sup>2</sup> 90 min FLUOROURACIL 400 mg/m <sup>2</sup> 10 min FLUOROURACIL 2.400 mg/m <sup>2</sup> 46 h	C/14 dies
NAB-PACLITAXEL 125 mg/m <sup>2</sup> IV 30 min GEMCITABINA 1.000 mg/m <sup>2</sup> IV 30 min	Dies 1, 8,15 C/28 dies (S'administra primerament el NAB-PACLITAXEL)
NAL-IRINOTECAN 80 mg/m <sup>2</sup> * IV 90 min FOLINAT CÀLCIC 400 mg/m <sup>2</sup> IV 30 min FLUOROURACIL 2.400 mg/m <sup>2</sup> IC 46 h	C/14 dies

h: hores; min: minuts.

## PROPOSTA D'INDICADORS PER AVALUAR EL SEGUIMENT DELS RESULTATS

S'estableixen els indicadors de qualitat esmentats a continuació per avaluar els resultats derivats de la implantació de la ICO-ICSPraxi per al tractament del càncer de pàncrees epitelial a partir de la data inicial d'aplicació. Seria desitjable que l'avaluació i el seguiment d'aquests indicadors fossin portats a terme pels membres responsables de l'elaboració d'aquesta ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració complementària necessària en cada cas (*personal data manager*, comitè d'avaluació extern, etc.).

### Indicadors de resultat

- Registre de taxa de malaltia borderline finalment operada.
- Supervivència global a l'any.
- Supervivència global als tres anys.
- Supervivència global als cinc anys.

### Indicadors de procés

- Interval entre el diagnòstic i el començament del tractament.
- Percentatge de compliment del tractament planificat.
- Percentatge de pacients que requereixen suport nutricional durant el tractament.
- Percentatge de pacients tractats segons la ICO-ICSPraxi.

## **PROFESSIONALS ALS QUALS VA DIRIGIDA LA GUIA**

Professionals de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica, oncòlegs mèdics, oncòlegs radioteràpics i farmacèutics.

## **DATA D'EDICIÓ/ÚLTIMA ACTUALITZACIÓ**

Primera edició: Desembre 2018.

## **PREVISIÓ SOBRE ACTUALITZACIÓ DE LA GUIA**

Es preveu revisar i actualitzar les recomanacions establertes en aquesta guia, segons els criteris utilitzats en el moment d'elaborar-la, cada tres anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària.

## BIBLIOGRAFIA

1. Globocan. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. SEOM. La cifras del càncer en España. Seom [Internet]. 2017;28. Disponible en: [https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Esp\\_2017.pdf%0Ahttps://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017#content](https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf%0Ahttps://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017#content)
3. Direcció general de planificació i recerca en salut. Departament de salut. Generalitat de Catalunya. Pla contra el Càncer a Catalunya 2015-2020. Marzo [Internet]. 2015;40. Disponible en: [http://cancer.gencat.cat/web/.content/00\\_HOME/slider/PDO-CATALA.pdf](http://cancer.gencat.cat/web/.content/00_HOME/slider/PDO-CATALA.pdf)
4. Pancreatic Cancer Survival Rates, by Stage [Internet]. [citado 20 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
5. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Clin Transl Oncol [Internet]. junio de 2005 [citado 19 de febrero de 2018];7(5):189-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15960930>
6. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 26 de septiembre de 2015 [citado 19 de febrero de 2018];26(suppl 5):v56-68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314780>
7. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Minist Sanid y Política Soc [Internet]. 2010;1-172. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
8. Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al. Postresection CA 19-9 Predicts Overall Survival in Patients With Pancreatic Cancer Treated With Adjuvant Chemoradiation: A Prospective Validation by RTOG 9704. J Clin Oncol [Internet]. 20 de diciembre de 2008 [citado 1 de marzo de 2018];26(36):5918-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029412>
9. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer A Randomized Controlled Trial. [citado 19 de febrero de 2018]; Disponible en: <http://pmmp.cnki.net/Resources/CDDPdf/evd%5C200801%5CJAMA%5C随机对照试验%5Cjama200729701267.pdf>
10. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer:

- Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer*. 2009;
11. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, 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*. 2017;
  12. Instrucció 01/2012, de 10 de gener de 2012. *CatSalut. Servei Català de la Salut* [Internet]. [citado 11 de mayo de 2018]. Disponible en: [http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/article\\_instruccio\\_01\\_2012](http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/article_instruccio_01_2012)
  13. Society for Medical Oncology E. SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores. 2015 [citado 16 de marzo de 2018]; Disponible en: <http://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>
  14. Pancreas @ Seer.Cancer.Gov [Internet]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
  15. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer. *JAMA* [Internet]. 9 de octubre de 2013 [citado 19 de febrero de 2018];310(14):1473. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104372>
  16. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de julio de 2017 [citado 19 de febrero de 2018];35(20):2324-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28398845>
  17. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Castillo CF, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 Levels Can Predict Stage and Survival in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2006 [citado 19 de febrero de 2018];24(18):2897-902. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782929>
  18. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. junio de 2012 [citado 19 de febrero de 2018];3(2):105-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811878>
  19. Kang CM, Kim JY, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, et al. The Use of Adjusted Preoperative CA 19-9 to Predict the Recurrence of Resectable Pancreatic Cancer. *J Surg Res* [Internet]. 1 de junio de 2007 [citado 19 de febrero de 2018];140(1):31-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418869>
  20. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, 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*. 2008;26(21):3503-10.

21. Sugiura T, Uesaka K, Kanemoto H, Mizuno T, Sasaki K, Furukawa H, et al. Serum CA19-9 is a Significant Predictor among Preoperative Parameters for Early Recurrence after Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 13 de mayo de 2012 [citado 20 de febrero de 2018];16(5):977-85. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-012-1859-9>
22. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 19 de febrero de 2018];15(8):1028-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28784865>
23. Vera R, Dotor E, Feliu J, González E, Laquente B, Macarulla T, et al. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(12):1172-8.
24. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, et al. Optimal Duration and Timing of Adjuvant Chemotherapy After Definitive Surgery for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Ongoing Lessons From the ESPAC-3 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de febrero de 2014 [citado 19 de febrero de 2018];32(6):504-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419109>
25. Macarulla T, Fernández T, Gallardo ME, Hernando O, López AM, Hidalgo M. Adjuvant treatment for pancreatic ductal carcinoma. *Clin Transl Oncol* [Internet]. octubre de 2017 [citado 19 de febrero de 2018];19(10):1199-204. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28639051>
26. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 18 de marzo de 2004 [citado 19 de febrero de 2018];350(12):1200-10. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa032295>
27. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection. *JAMA* [Internet]. 8 de septiembre de 2010 [citado 19 de febrero de 2018];304(10):1073. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823433>
28. Liao WC, Chien KL, Lin YL, Wu MS, Lin JT, Wang HP, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;
29. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, 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* [Internet]. 11 de marzo de 2017 [citado 19 de febrero de 2018];389(10073):1011-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129987>
30. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant



- mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2018 [citado 10 de octubre de 2018];36(18\_suppl):LBA4001-LBA4001. Disponible en: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.18\\_suppl.LBA4001](http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4001)
31. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P, ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2012 [citado 19 de febrero de 2018];23(suppl 7):vii33-vii40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997452>
  32. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2017;
  33. Nava HR, Panahon A, Penetrante R, Goodwin P, Kalser MH, Barkin JS, et al. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* [Internet]. 1987;59(12):2006-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3567862>
  34. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Laure Couvreur M, Veenhof CH, et al. Adjuvant Radiotherapy and 5-Fluorouracil After Curative Resection of Cancer of the Pancreas and Periampullary Region Phase III Trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group.
  35. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil vs Gemcitabine Chemotherapy Before and After Fluorouracil-Based Chemoradiation Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;299(9):1019-26.
  36. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 1 de abril de 2013 [citado 20 de febrero de 2018];14(4):317-26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204513700214>
  37. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: A randomized EORTC-40013-22012/FFCD- 9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4450-6.
  38. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. [Internet]. Springer; 2010 [citado 19 de febrero de 2018]. 648 p. Disponible en: <http://www.springer.com/la/book/9780387884424>
  39. Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct (3e) [Internet]. [citado 19 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/g091-pancreasdataset-mar17.html>

40. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere 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.
41. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2541-56.
42. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JHG, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005;92(8):1372-81.
43. Butturini G, Stocken D, Wente M, Al E. Influence of Resection Margins and Treatment on Survival in Patients With Pancreatic Cancer. *Arch Surg*. 2008;143(1):75-83.
44. Mellon EA, Springett GM, Hoffe SE, Hodul P, Malafa MP, Meredith KL, et al. Adjuvant radiotherapy and lymph node dissection in pancreatic cancer treated with surgery and chemotherapy. *Cancer*. 2014;120(8):1171-7.
45. 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 Cancer Clin Trials* [Internet]. 2014;37(2):112-6. Disponible en: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52337914%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e31826e0570%5Cnhttp://sfx.metabib.ch/sfx\\_locator?sid=EMBASE&issn=1537453X&id=doi:10.1097/COC.0b013e31826e0570&atitle=Adjuvant+radiotherapy](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52337914%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e31826e0570%5Cnhttp://sfx.metabib.ch/sfx_locator?sid=EMBASE&issn=1537453X&id=doi:10.1097/COC.0b013e31826e0570&atitle=Adjuvant+radiotherapy)
46. Merrell KW, Haddock MG, Quevedo JF, Harmsen WS, Kendrick ML, Miller RC, et al. Predictors of Locoregional Failure and Impact on Overall Survival in Patients with Resected Exocrine Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2016;94(3):561-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.003>
47. La Torre M, Nigri G, Petrucciani N, Cavallini M, Aurello P, Cosenza G, et al. Prognostic assessment of different lymph node staging methods for pancreatic cancer with R0 resection: pN staging, lymph node ratio, log odds of positive lymph nodes. *Pancreatology* [Internet]. julio de 2014 [citado 1 de marzo de 2018];14(4):289-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25062879>
48. Riediger H, Kulemann B, Wittel U, Adam U, Sick O, Neeff H, et al. Prognostic Role of Log Odds of Lymph Nodes After Resection of Pancreatic Head Cancer. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2016 [citado 1 de marzo de 2018];20(10):1707-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27384432>
49. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer. *JAMA* [Internet]. 9 de octubre de 2013 [citado 1 de marzo de 2018];310(14):1473. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104372>

50. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Go??r?? D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Supplement 5):v56-68.
51. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, 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* [Internet]. 11 de marzo de 2017 [citado 1 de marzo de 2018];389(10073):1011-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129987>
52. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Postoperative adjuvant chemoradiation improves survival: A prospective, single-institution experience. *Ann Surg*. 1997;225(5):621-36.
53. Lopez NE, Prendergast C, Lowy AM. Borderline resectable pancreatic cancer: Definitions and management. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10740-51.
54. Katz MHG, Marsh R, Herman JM, Shi Q, Collison E, Venook AP, et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Need for Standardization and Methods for Optimal Clinical Trial Design. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 23 de agosto de 2013 [citado 1 de marzo de 2018];20(8):2787-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435609>
55. Pietryga JA, Morgan DE. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. agosto de 2015 [citado 20 de febrero de 2018];6(4):343-57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261722>
56. Gillen S, Schuster T, Büschenfelde CM Zum, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010;7(4):1-15.
57. Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis of phase II trials. *Surgery*. 2011;150(3):466-73.
58. Dhir M, Malhotra GK, Sohal DPS, Hein NA, Smith LM, O'Reilly EM, et al. Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of 5520 patients. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):1-18.
59. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2855-62.
60. Katz MHG, Pisters PWT, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: The Importance of This Emerging Stage of Disease. *J Am Coll Surg* [Internet]. mayo de 2008 [citado 1 de marzo de 2018];206(5):833-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471707>
61. Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, Herman JM, Marsh R de W, Collisson E, 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 [Internet]. 17 de agosto de 2016 [citado 1 de marzo de 2018];151(8):e161137. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275632>
62. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen H-C, Rao A, Das P, et al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 15 de marzo de 2016 [citado 1 de marzo de 2018];94(4):755-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26972648>
63. Mellon EA, Strom TJ, Hoffe SE, Frakes JM, Springett GM, Hodul PJ, et al. Favorable perioperative outcomes after resection of borderline resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant stereotactic radiation and chemotherapy compared with upfront pancreatectomy for resectable cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(4):547-55.
64. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(19):1817-25. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1011923>
65. Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, Maldonado JC, Ernani V, Loaiza-Bonilla A, et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer* [Internet]. 29 de diciembre de 2012 [citado 1 de marzo de 2018];12(1):199. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642850>
66. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, Ritch P, Thomas JP, Wiebe L, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for Borderline Resectable Pancreas Cancer: A New Treatment Paradigm? *Oncologist* [Internet]. 2014;19(3):266-74. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.2013-0273>
67. Blazer M, Wu C, Goldberg RM, Phillips G, Schmidt C, Muscarella P, et al. Neoadjuvant Modified (m) FOLFIRINOX for Locally Advanced Unresectable (LAPC) and Borderline Resectable (BRPC) Adenocarcinoma of the Pancreas. *Ann Surg Oncol* [Internet]. abril de 2015 [citado 1 de marzo de 2018];22(4):1153-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25358667>
68. Nanda RH, El-Rayes B, Maithel SK, Landry J. Neoadjuvant modified FOLFIRINOX and chemoradiation therapy for locally advanced pancreatic cancer improves resectability. *J Surg Oncol* [Internet]. junio de 2015 [citado 1 de marzo de 2018];111(8):1028-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26073887>
69. Boone BA, Steve J, Krasinskas AM, Zureikat AH, Lembersky BC, Gibson MK, et al. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 1 de marzo de 2018];108(4):236-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23955427>
70. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: A meta-analytical review of published studies. *Pancreas*. 2015;44(4):515-21.
71. Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, Blanc JF, Laurent C, Turrini O, 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;22:1196-205.
72. Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 9 de agosto de 2015 [citado 1 de marzo de 2018];54(7):979-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25734581>
73. Ielpo B, Duran H, Diaz E, Fabra I, Caruso R, Ferri V, et al. Preoperative treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel is a safe and effective chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2016;42(9):1394-400. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.01.006>
74. OKADA K-I, HIRONO S, KAWAI M, MIYAZAWA M, SHIMIZU A, KITAHATA Y, et al. Phase I Study of Nab–Paclitaxel plus Gemcitabine as Neoadjuvant Therapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Anticancer Res* [Internet]. 10 de febrero de 2017 [citado 1 de marzo de 2018];37(2):853-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28179342>
75. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, Jiang W, Yeap BY, Drapek LC, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018;02114:1-7. Disponible en: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.0329>
76. Li H, Zeng MS, Zhou KR, Jin DY. Pancreatic Adenocarcinoma. *Scanning*. 2005;29(2):170-5.
77. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 29 de abril de 2010 [citado 24 de noviembre de 2017];362(17):1605-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427809>
78. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al. Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2005 [citado 20 de julio de 2018];23(15):3509-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908661>
79. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, 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. *Jama* [Internet]. 2016;315(17):1844. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.4324>
80. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. junio de 2016 [citado 2 de marzo de 2018];17(6):801-10. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516001728>

81. 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.* 1985;3(3):373-8.
82. Hazel JJ, Thirlwell MP, Huggins M et al. M. No Title Multi-drug chemotherapy with and without radiation for carcinoma of the stomach and pàncreas: a prospective randomized trial. *Assoc Radiol.* 1981;32:164.
83. Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4105-12.
84. Huguet F, Girard N, Séblain-El Guerche C, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: A qualitative systematic review. *J Clin Oncol.* 2009;27(13):2269-77.
85. Chen Y. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013;19(42):7461. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i42/7461.htm>
86. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, 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.* 2007;25(3):326-31.
87. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2007 [citado 24 de noviembre de 2017];25(15):1960-6. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.07.9525>
88. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(18):1691-703. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1304369>
89. Sadot E, Doussot A, O'reilly EM, Lowery MA, Goodman KA, Kinh R, et al. FOLFIRINOX induction therapy for stage III pancreatic adenocarcinoma. [citado 14 de noviembre de 2017]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849545/pdf/nihms778108.pdf>
90. Vinekar K, Schaad N, Ali M, Lucien B, Leshem E, Oboho IK, et al. *HHS Public Access.* 2016;34(10):1-15.
91. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [citado 24 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/>
92. Chang JS, Chiu Y-F, Yu J-C, Chen L-T, Ch'ang H-J. The Role of Consolidation Chemo-Radiotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer Receiving Chemotherapy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat* [Internet]. 2017;1-13. Disponible en: <http://www.e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2017.105>

93. Ben-josef E, Schipper M, Ph D, Francis IR, Hadley S, Ph D, et al. NIH Public Access. 2013;84(5):1166-71.
94. Brunner TB, Nestle U, Grosu AL, Partridge M. SBRT in pancreatic cancer: What is the therapeutic window? *Radiother Oncol* [Internet]. 2015;114(1):109-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.10.015>
95. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(2):326-32.
96. Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(4):1017-21.
97. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, 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):1128-37.
98. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, Sullivan R, Bullock A, Buchbinder E, et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):615-22.
99. Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarra P, Iftode C, Mancosu P, et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: Preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiat Oncol* [Internet]. 2013;8(1):1. Disponible en: *Radiation Oncology*
100. Petrelli F, Comito T, Ghidini A, Torri V, Scorsetti M, Barni S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(2):313-22.
101. Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, 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 - J Am Med Assoc*. 2016;315(17):1844-53.
102. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, 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* [Internet]. junio de 1997 [citado 22 de febrero de 2018];15(6):2403-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196156>
103. Hidalgo M, Pazo-Cid R, Guillen-Ponce C, López R, Vera R, Reboredo M, 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* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 22 de febrero de 2018];28(suppl\_5). Disponible en: <http://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdx369.007/4108706/623PDA->

- phase-I-and-randomized-phase-II-trial-to
104. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer* [Internet]. 29 de setembre de 2014 [citado 22 de febrero de 2018];111(6):1132-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072261>
  105. Pelzer U, Arnold D, Reitzig P, Herrenberger J, Korsten FW, Kindler M, 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* [Internet]. 15 de noviembre de 2011 [citado 22 de febrero de 2018];68(5):1173-8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00280-011-1602-3>
  106. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, 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* [Internet]. 10 de agosto de 2014 [citado 22 de febrero de 2018];32(23):2423-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982456>
  107. Gill S, Ko YJ, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, 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*. 2016;34(32):3914-20.
  108. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson 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*. 2016;387(10018):545-57.
  109. Zhang H, Kellett C, Lambert PJ, Kim C. Efficacy and tolerability of second-line nab-paclitaxel and gemcitabine (NG) after failing first-line FOLFIRINOX in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (APC): A single-institution experience. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2017;35(15\_suppl):e15723-e15723. Disponible en: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.e15723](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e15723)
  110. da Rocha Lino A, Abrahão CM, Brandão RM, Gomes JR, Ferrián AM, Machado MCC, et al. Role of gemcitabine as second-line therapy after progression on FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. octubre de 2015 [citado 22 de febrero de 2018];6(5):511-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487945>
  111. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, Chen Y-M, Szatrowski TP, Cox J V., et al. Phase II Study of Oral Capecitabine in Patients With Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de enero de 2002 [citado 22 de febrero de 2018];20(1):160-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773165>
  112. Portal A, Pernot S, Tougeron D, Arbaud C, Bidault AT, De La Fouchardière C, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: An



- AGEO prospective multicentre cohort. *Br J Cancer*. 2015;113(7):989-95.
113. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 15 de marzo de 2011 [citado 22 de febrero de 2018];79(4):965-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277118>
  114. ASTRO guideline - Brain mets - American Society for Radiation Oncology (ASTRO) [Internet]. [citado 22 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.astro.org/Patient-Care/Clinical-Practice-Statements/ASTRO-s-guideline-on-brain-metastases/>
  115. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, et al. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2654-67.
  116. Wolny-Rokicka E, Sutkowski K, Grządziel A, Dorsz Ż, Tukiendorf A, Lipiński J, et al. Tolerance and efficacy of palliative radiotherapy for advanced pancreatic cancer: A retrospective analysis of single-institutional experiences. *Mol Clin Oncol* [Internet]. junio de 2016 [citado 22 de febrero de 2018];4(6):1088-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27284450>
  117. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* [Internet]. 28 de junio de 2011 [citado 1 de marzo de 2018];106(2):371-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21713322>
  118. Shaib W, Deng Y, Zilberman D, Lundberg B, Saif MW. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res* [Internet]. octubre de 2010 [citado 1 de marzo de 2018];30(10):4261-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036750>
  119. 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* [Internet]. 19 de octubre de 2014 [citado 1 de marzo de 2018];16(10):927-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24643701>
  120. Epstein AS, Soff GA, Capanu M, Crosbie C, Shah MA, Kelsen DP, et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer* [Internet]. 15 de junio de 2012 [citado 1 de marzo de 2018];118(12):3053-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989534>
  121. Nakchbandi W, Müller H, Singer M V., Löhr M, Nakchbandi IA. Effects of low-dose warfarin and regional chemotherapy on survival in patients with pancreatic carcinoma. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 8 de enero de 2006 [citado 1 de marzo de 2018];41(9):1095-104. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365520600575720>
  122. van Doormaal FF, Di Nisio M, Otten H-M, Richel DJ, Prins M, Buller HR. Randomized Trial of the Effect of the Low Molecular Weight Heparin Nadroparin on Survival in Patients With Cancer. *J*

- Clin Oncol [Internet]. 20 de mayo de 2011 [citado 1 de marzo de 2018];29(15):2071-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502549>
123. Sgouros J, Maraveyas A. Excess premature (3-month) mortality in advanced pancreatic cancer could be related to fatal vascular thromboembolic events. A hypothesis based on a systematic review of phase III chemotherapy studies in advanced pancreatic cancer. Acta Oncol (Madr) [Internet]. 8 de enero de 2008 [citado 1 de marzo de 2018];47(3):337-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17957501>
124. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. J Clin Oncol [Internet]. 20 de junio de 2015 [citado 1 de marzo de 2018];33(18):2028-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987694>
125. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood [Internet]. 15 de mayo de 2008 [citado 1 de marzo de 2018];111(10):4902-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216292>
126. Riess H, Pelzer U, Opitz B, Stauch M, Reitzig P, Hahnfeld S, et al. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: Final results of the CONKO-004 trial. J Clin Oncol [Internet]. 20 de mayo de 2010 [citado 1 de marzo de 2018];28(15\_suppl):4033-4033. Disponible en: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.15\\_suppl.4033](http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.4033)
127. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. Eur J Cancer [Internet]. junio de 2012 [citado 1 de marzo de 2018];48(9):1283-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100906>
128. Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, Borrega García P, Martín Jiménez M, Spanish Society for Medical Oncology. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. Clin Transl Oncol [Internet]. 1 de diciembre de 2014 [citado 1 de marzo de 2018];16(12):1079-90. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-014-1238-y>
129. 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 [Internet]. febrero de 2014 [citado 1 de marzo de 2018];47(2):307-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830531>
130. 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 [Internet]. abril de 2007 [citado 1 de marzo de 2018];33(2):213-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157990>
131. Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, Konishi H, Yazumi S, Nakai Y, 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* [Internet]. 17 de novembre de 2013 [citado 1 de marzo de 2018];108(11):1713-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042190>
132. van Hooft J, van Montfoort M, Jeurink S, Bruno M, Dijkgraaf M, Siersema P, et al. Safety and efficacy of a new non-foreshortening nitinol stent in malignant gastric outlet obstruction (DUONITI study): a prospective, multicenter study. *Endoscopy* [Internet]. 7 de agosto de 2011 [citado 1 de marzo de 2018];43(08):671-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21656455>
  133. van Hooft JE, Uitdehaag MJ, Bruno MJ, Timmer R, Siersema PD, Dijkgraaf MGW, et al. Efficacy and safety of the new WallFlex enteral stent in palliative treatment of malignant gastric outlet obstruction (DUOFLEX study): a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* [Internet]. mayo de 2009 [citado 1 de marzo de 2018];69(6):1059-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152912>
  134. Hosono S, Ohtani H, Arimoto Y, Kanamiya Y. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis. *J Gastroenterol* [Internet]. 26 de abril de 2007 [citado 1 de marzo de 2018];42(4):283-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17464457>
  135. de Rooij PD, Rogatko A, Brennan MF. Evaluation of palliative surgical procedures in unresectable pancreatic cancer. *Br J Surg* [Internet]. septiembre de 1991 [citado 1 de marzo de 2018];78(9):1053-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1718529>
  136. Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, McNicol ED, Testoni PA. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 16 de marzo de 2011 [citado 2 de marzo de 2018];(3):CD007519. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412903>
  137. Yan BM, Myers RP. Neurolytic Celiac Plexus Block for Pain Control in Unresectable Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1 de febrero de 2007 [citado 2 de marzo de 2018];102(2):430-8. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.2006.00967.x>
  138. Mercadante S, Tirelli W, David F, Arcara C, Fulfaro F, Casuccio A, et al. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study. *Clin J Pain* [Internet]. [citado 2 de marzo de 2018];26(9):794-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20973155>
  139. Wyse JM, Carone M, Paquin SC, Usatii M, Sahai A V. 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* [Internet]. 10 de septiembre de 2011 [citado 2 de marzo de 2018];29(26):3541-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844506>
  140. Mercadante S, Klepstad P, Kurita GP, Sjøgren P, Giarratano A, European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Sympathetic blocks for visceral cancer pain management: A

- systematic review and EAPC recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 2 de marzo de 2018];96(3):577-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297518>
141. Stearns L, Boortz-Marx R, Du Pen S, Friehs G, Gordon M, Halyard M, et al. Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain: a multidisciplinary consensus of best clinical practices. *J Support Oncol* [Internet]. 2005 [citado 2 de marzo de 2018];3(6):399-408. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16350425>
  142. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de marzo de 2012 [citado 24 de octubre de 2018];30(8):880-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312101>
  143. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, Shah RM, Tran Cao HS, Massarweh NN, et al. Nutritional and metabolic derangements in pancreatic cancer and pancreatic resection. *Nutrients*. 2017;9(3):1-15.
  144. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011;12(5):489-95. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)
  145. 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*. 2009;15(22):6973-9.
  146. Ozola Zalite I, Zykus R, Francisco Gonzalez M, Saygili F, Pukitis A, Gaujoux S, et al. Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review. *Pancreatology* [Internet]. 2015;15(1):19-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2014.11.006>
  147. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* [Internet]. 2017;36(1):11-48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
  148. Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition*. 2017;33:297-303.
  149. 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):779-85.
  150. Martin RCG, Agle S, Schlegel M, Hayat T, Scoggins CR, McMasters KM, et al. Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE). *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2017;43(4):772-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2017.01.002>
  151. Laquente B, Calsina-Berna A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Peiró I, Carrato A. Supportive care in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(11):1293-302.

152. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthäi E, Carrato A, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de junio de 2016 [citado 2 de marzo de 2018];34(17):2010-9.  
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114589>

**ICO L'Hospitalet**

Hospital Duran i Reynals  
Granvia de L'Hospitalet, 199-203  
08908 L'Hospitalet de Llobregat

**ICO Badalona**

Hospital Germans Trias i Pujol  
Ctra. del Canyet s/n  
08916 Badalona

**Hospital Arnau de Vilanova**

Av. Alcalde Rovira Roure, 80  
25198 Lleida

**ICO Girona**

Hospital Doctor Trueta  
Av. França s/n  
17007 Girona

**ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre**

Hospital Joan XXIII  
Carrer Dr. Mallafrè Guasch, 4  
43005 Tarragona

**Hospital Vall d'Hebron**

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona

<http://ico.gencat.cat>  
Twitter: @ICOnoticies  
[www.facebook.com/ICOnoticies](http://www.facebook.com/ICOnoticies)