



# Linee guida CARCINOMA DEL PANCREAS ESOCRINO

Addendum 2022

In collaborazione con





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida**

**Roma, 31 luglio 2020**

**Aggiornamento 28 ottobre 2021**

**Addendum pubblicato 30 gennaio 2023**

<b>Coordinatore</b>	Michele Reni Oncologo		Oncologia Medica - IRCCS S. Raffaele – Milano
<b>Segretario</b>	Oronzo Brunetti Oncologo		Oncologia Medica –IRCCS Istituto Tumori “Giovanni Paolo II” – Bari
<b>Membri del panel di esperti</b>	Sergio Alfieri Chirurgo	SIC Chirurgia	Chirurgia Generale – Università cattolica del Sacro Cuore – Roma
	Alessandro Bittoni Oncologo		Oncologia Medica - A.O. Univ. Umberto I-Salesi – Ancona
	Ivana Cataldo Anatomopatologo		Anatomia Patologica –Ospedale Ca’ Foncello di Treviso
	Domenico Corsi Oncologo		UOC Oncologia Fatebenefratelli Isola Tiberina – Roma
	Stefano Crippa Chirurgo	AISP	Chirurgia Pancreatica - Univ. Vita e Salute - Ospedale San Raffaele – Milano
	Mirko D'Onofrio Radiologo	SIRM	Istituto di Radiologia - Policlinico GB Rossi - Università di Verona
	Michele Fiore Radioterapista	AIRO	Radioterapia Oncologica - Università Campus Bio-Medico – Roma
	Isabella Frigerio Chirurgo	SICO	Unità Operativa di Chirurgia del Pancreas, Ospedale P. Pederzoli di Peschiera del Garda (VR)
	Elisa Giommoni Oncologo		Oncologia Medica - A.O.U. Careggi - Firenze
	Michele Milella Oncologo		Oncologia Medica– Università degli studi di Verona
	Monica Niger Oncologo		Oncologia Medica – INT – Milano
	Salvatore Paiella Chirurgo	AISP	Chirurgia Generale e del Pancreas - Policlinico “G.B. Rossi”- Verona
	Paolo Pedrazzoli Oncologo		Oncologia Medica - Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo Pavia; Università di Pavia
Ilario Giovanni Rapposelli Oncologo		Oncologia Medica - Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRST S.r.l. - Meldola (FC)	
Enrico Vasile Oncologo		Oncologia Universitaria–Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa	

<b>Revisori</b>	Vincenzo Valentini	AIRO	Radioterapia Oncologica- Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS – Roma
	Gianpaolo Balzano	AISP, SICO	Chirurgia Pancreatica -Università Vita e Salute - Istituto Scientifico Ospedale S. Raffaele IRCCS – Milano
	Elisabetta Buscarini	AIGO	Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva – Ospedale Maggiore - ASST Crema
	Ferdinando De Vita		Oncologia Medica - Università degli Studi della Campania “L. Vanvitelli”
	Massimo Di Maio		Dipartimento di Oncologia, Università di Torino - AO Ordine Mauriziano, Torino
	Guido Giordano		Oncologia medica e Terapia Biomolecolare – Policlinico Riuniti, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Foggia
	Nicola Silvestris		Oncologia Medica – Università degli studi di Messina
	Giampaolo Tortora		Oncologia Medica - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS – Roma
	Giuseppe Zamboni	SIAPEC	Patologia e Diagnostica - Policlinico G.B. Rossi - Università – Verona
<b>Gruppo Metodologico</b>	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi delle evidenze
	Ivan Moschetti		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi delle evidenze
	Antonino Carmelo Tralongo		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi delle evidenze
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica

---

**Principali modifiche rispetto al 2021 - Versione pubblicata su SNLG**

**Aggiornamenti o nuovi quesiti inclusi nella linea guida**

## **Indice**

<b>9. Terapia neoadiuvante nei pazienti con malattia resecabile .....</b>	<b>5</b>
<b>11. Terapia della malattia localmente avanzata .....</b>	<b>6</b>
<b>12. Terapia della malattia sistemica.....</b>	<b>7</b>
<b>QUESITO 27.....</b>	<b>10</b>

## 9. Terapia neoadiuvante nei pazienti con malattia resecabile

**GRADE Quesito 27:** *Nei pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas resecabile, laddove non vi siano controindicazioni ad un intervento chirurgico, un trattamento neoadiuvante (chemioterapia o chemioradioterapia) potrebbe essere indicato per migliorare gli outcome oncologici e chirurgici?*

### RACOMANDAZIONE:

Nei pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas resecabile, laddove non vi siano controindicazioni ad un intervento chirurgico, un trattamento neoadiuvante (chemioterapia o chemioradioterapia) può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione per migliorare gli outcome chirurgici e oncologici (1,2,3).

### Forza della raccomandazione: **CONDIZIONATA A FAVORE**

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

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi).

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a settembre 2022. Sono stati acquisiti 5 records in full-text, di cui 2 esclusi per mancanza di confronto.

Sono stati inclusi 3 studi:

Lo studio di Golcher 2015 et al. (1) ha incluso 66 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas resecabile, randomizzandone 33 a trattamento chemioradioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia e chemioterapia adiuvante e 33 a trattamento chirurgico seguito da chemioterapia adiuvante.

La resezione del tumore è stata eseguita in 23 pazienti del braccio chirurgia seguita da terapia adiuvante e in 19 pazienti del braccio di neoadiuvante. Il tasso di resezione R0 era rispettivamente del 48% e del 52% ( $p = 0,81$ ). Le complicanze postoperatorie erano comparabili in entrambi i gruppi. La sopravvivenza mediana è stata di 14,4 nei pazienti trattati con chirurgia up-front e di 17,4 mesi nel gruppo sperimentale ( $p = 0,96$ ). Dopo la resezione del tumore, la sopravvivenza era di 18,9 contro 25,0 mesi, rispettivamente ( $p = 0,79$ ).

Recentemente Reni e colleghi (2) hanno pubblicato i risultati di un lavoro di fase 2 randomizzato condotto in nove centri italiani. Sono stati arruolati 88 pazienti con malattia resecabile istologicamente accertata suddivisi in 3 gruppi: 26 sottoposti a chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante con gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1, 8, 15 ogni 4 settimane per sei cicli (Gruppo A); 30 hanno ricevuto chirurgia seguita da sei cicli di chemioterapia adiuvante secondo lo schema PEXG (cisplatino 30 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina 30 mg/m<sup>2</sup> e gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1 e 15 ogni 4 settimane e capecitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1-28, gruppo B); 32 hanno ricevuto tre cicli di PEXG prima e tre cicli dopo l'intervento (gruppo C). L'obiettivo principale dello studio è stato la percentuale di pazienti senza eventi a 1 anno, laddove per eventi si intende progressione, recidiva, nuova comparsa di tumore, metastasi a distanza o morte.

Sei pazienti del gruppo A (23%, IC95% 7-39) sono risultati senza eventi a 1 anno, così come 15 nel gruppo B (50%, IC95% 32-68%) e 19 (66%, IC95% 49-83%) nel gruppo C. La sopravvivenza globale mediana è stata pari a 20.4 mesi (IC95% 14,6-25,8) per i pazienti del gruppo A, 26.4 mesi (IC95% 15,8-26,7) per i pazienti del gruppo B, e 38.2 mesi (IC95% 27,3-49,1) per i pazienti del gruppo C.

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

Lo studio di Versteijne et al. nel 2022 (3) ha incluso 246 pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile e borderline resecabile randomizzandone 119 a trattamento chemioradioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia e da chemioterapia adiuvante e 127 a chirurgia immediata seguita da chemioterapia adiuvante. A un follow-up mediano di 59 mesi, la mediana di sopravvivenza era migliore nel gruppo trattato con chemioradioterapia neoadiuvante rispetto al gruppo controllo (HR 0,73; 95% CI, 0,56-0,96;  $p$

= 0,025). Sebbene la differenza nella sopravvivenza mediana fosse di soli 1,4 mesi (15,7 mesi vs 14,3 mesi), la percentuale di sopravvivenza a 5 anni era del 20,5% (95% CI, da 14,2 a 29,8) con la chemioradioterapia neoadiuvante e del 6,5% (95% CI, da 3,1 a 13,7) con intervento chirurgico up-front.

La metanalisi di questi studi ha infine confermato un vantaggio di sopravvivenza (HR 0,73; 95% CI 0,60-0,89; p = 0,82) e tempo libero da malattia (HR 0,72; 95% CI 0,59-0,87; p = 0,78) statisticamente significativo.

Limiti: rischio di distorsione (performance bias)

Bilancio beneficio/danno: questi studi di fase 2 randomizzati forniscono evidenza dell'efficacia della chemio(radio)terapia neoadiuvante nell'adenocarcinoma duttale pancreatico resecabile. Anche se è necessario uno studio di fase 3 confermatario, un trattamento periperatorio o chemio radio combinato potrebbe migliorare gli outcome chirurgici e oncologici.

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

#### Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: il range temporale degli studi considerati nella meta-analisi è troppo ampio; gli schemi di trattamento chemioterapico, la chemioterapia concomitante alla radioterapia e le schedule di radioterapia sono troppo eterogenee.

**Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA**

**COI: M. Reni è autore di uno studio preso a supporto della raccomandazione**

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

#### Bibliografia

1. Golcher, H., Brunner, T. B., Witzigmann, H., Marti, L., Bechstein, W. O., Bruns, C., Jungnickel, H., Schreiber, S., Grabenbauer, G. G., Meyer, T., Merkel, S., Fietkau, R., Hohenberger, W.. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *StrahlentherOnkol*; Jan 2015.
2. Reni, M., Balzano, G., Zanon, S., Zerbi, A., Rimassa, L., Castoldi, R., Pinelli, D., Mosconi, S., Doglioni, C., Chiaravalli, M., Pircher, C., Arcidiacono, P. G., Torri, V., Maggiora, P., Ceraulo, D., Falconi, M., Gianni, L.. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet GastroenterolHepatol*; Jun 2018.
3. Versteijne, E., van Dam, J. L., Suker, M., Janssen, Q. P., Groothuis, K., Akkermans-Vogelaar, J. M., Besselink, M. G., Bonsing, B. A., Buijsen, J., Busch, O. R., Creemers, G. M., van Dam, R. M., Eskens, Falm, Festen, S., de Groot, J. W. B., Groot Koerkamp, B., de Hingh, I. H., Homs, M. Y. V., van Hooft, J. E., Kerver, E. D., Luelmo, S. A. C., Neelis, K. J., Nuyttens, J., Paardekooper, Gmm, Patijn, G. A., van derSangen, M. J. C., de Vos-Geelen, J., Wilmink, J. W., Zwinderman, A. H., Punt, C. J., van Tienhoven, G., van Eijck, C. H. J.. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J ClinOncol*; Apr 10 2022.

## 11. Terapia della malattia localmente avanzata

In attesa della pubblicazione completa dei dati definitivi, si desidera anticipare una riflessione sui risultati dello studio NEOPAN presentati all'ESMO GI 2022 a Parigi. Lo studio randomizzava i pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas con malattia localmente avanzata performance status secondo ECOG  $\leq$ 1

e nessuna ischemia cardiaca a ricevere FOLFIRINOX (ogni 14 giorni per 12 cicli) o Gem 1000 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1, 8 e 15 per sei cicli di 28 giorni ad eccezione del ciclo 1 con un'infusione a D22. L'endpoint primario era la PFS. Gli endpoint secondari erano l'OS, la percentuale di interventi chirurgici secondari con intento curativo, il tasso di risposta obiettiva, il tasso di controllo della malattia, il tempo al fallimento del trattamento, la qualità della vita e la sicurezza. Con un follow-up mediano di 43,7 mesi, la PFS mediana è stata di 9,8 mesi (IC 95%: 7,2; 11,7) con FOLFIRINOX rispetto a 7,5 mesi (IC 95%: 6,0; 9,2) con Gemcitabina, (HR=0,57; IC 95%: 0,3; 1,08; p=0,0468). Sebbene la sopravvivenza fosse un endpoint secondario dello studio, occorre sottolineare che la mediana è stata di 15,1 mesi (IC 95%: 11,9; 20,3) nel braccio sperimentale rispetto a 15,6 mesi (IC 95%: 11,7; 18,6) nel braccio controllo (HR=1,03 (IC 95%: 0,53; 1,98); p= 0,66). Oltre a non ottenere alcun vantaggio in termini di sopravvivenza, FOLFIRINOX ha significativamente aumentato la probabilità di provocare eventi avversi. Si attendono i dati definitivi per comprendere se lo studio impatterà sull'indicazione dell'uso del FOLFIRINOX nei pazienti affetti da malattia localmente avanzata.

## 12. Terapia della malattia sistemica

**GRADE Quesito 34. L'Olaparib di mantenimento dovrebbe essere utilizzato per pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico gBRCA1-2 mutati, che sono liberi da progressione dopo almeno 4 mesi di chemioterapia di prima linea contenente un sale di platino?**

### RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico gBRCA1-2 mutati, che sono liberi da progressione dopo almeno 4 mesi di chemioterapia di prima linea contenente un sale di platino, l'olaparib di mantenimento può essere preso in considerazione.

### Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

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

Uno studio multicentrico in doppio cieco di fase III, ha valutato 154 pazienti (su 3315 pazienti screenati) con PDAC metastatico e mutazione germinale di BRCA 1-2 senza progressione della malattia durante almeno 4 mesi di chemioterapia di prima linea a base di un derivato del platino [1]. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere olaparib (92 pazienti) o placebo (62) con un rapporto 3: 2. Questo studio ha mostrato che la PFS mediana era più lunga nel gruppo olaparib rispetto al gruppo di controllo (mediana 7,4 mesi contro 3,8 mesi, rispettivamente; con un HR per progressione della malattia o morte di 0,53; IC 95%, da 0,35 a 0,82; p = 0,004). Un'analisi ad interim dell'OS, a un follow-up del 46%, non ha mostrato differenze tra il gruppo sperimentale e il gruppo placebo (mOS: 18,9 mesi vs 18,1 mesi, rispettivamente; HR per morte, 0,91; IC 95%, 0,56-1,46; p = 0,68). L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stata del 40% e del 23% nel gruppo olaparib e di controllo, rispettivamente (95% CI, da -0,02 a 31). Inoltre, il 5% dei pazienti ha interrotto la terapia sperimentata a causa di eventi avversi.

Il beneficio della PFS di questa terapia, insieme al suo profilo di tossicità relativamente sicuro, potrebbe suggerire un possibile ruolo di olaparib come trattamento di mantenimento dopo una chemioterapia basata sui Sali di platino come induzione.

Più recentemente, nell'analisi con follow-up più maturo di questo studio [2] gli autori hanno riportato una sopravvivenza a tre anni del 33,9% nel braccio sperimentale contro il 17,8% del braccio di controllo. Occorre inoltre sottolineare che il 27,1% dei pazienti nel braccio placebo hanno ricevuto un successivo inibitore di PARP, anche se, nell'analisi di sensibilità aggiustata per il crossover il dato di sopravvivenza di 19,0 mesi nel braccio olaparib rispetto a 18,1 mesi nel braccio placebo (HR, 0,81; IC 95%, da 0,56 a 1,24), era sovrapponibile a quello già riportato.

**Implicazioni per le ricerche future:** dati interessanti su studi di mantenimento e/o combinazione con altri inibitori di PARP, potrebbero migliorare gli outcome oncologici dei pazienti con carcinoma del pancreas BRCA mutati.

### Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA per imprecisione, dovuta principalmente ad ampi intervalli di confidenza per alcuni outcomes. Lo studio è randomizzato, e nonostante i dati siano riportati



su un piccolo numero di pazienti, la certezza delle prove non è stata abbassata a causa della bassa incidenza della mutazione.

**Qualità globale delle evidenze: MODERATA**

**COI: R.M. ha partecipato allo studio registrativo**

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

#### Bibliografia

1. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *The New England journal of medicine*; 2019.
2. Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, Bordia S, McGuinness D, Cui K, Locker GY, Golan T. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *Journal Clinical Oncology*; 2022.

**Purtroppo ad oggi, con nota del 11/01/2023 (<https://www.aifa.gov.it/-/olaparib-non-rimborsabile-per-il-carcinoma-del-pancreas>) AIFA ha confermato la NON RIMBORSABILITÀ del farmaco, attualmente disponibile in fascia C (Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n.148 del 27-06-2022).**



## **Appendice I: Tabelle GRADE evidence profile**



## QUESITO 27

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

POPULATION:	pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile
INTERVENTION:	un trattamento neoadiuvante (chemioterapia o chemioradioterapia)
COMPARISON:	chirurgia di prima intenzione
MAIN OUTCOMES:	OS; Progression free survival; Anemia G3-4; Neutropenia G3-4; Trombocitopenia G3-4; Fatigue G3-4;
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Dr Reni astenuto dalla votazione per COI

## VALUTAZIONE

<b>Problem</b>		
Is the problem a priority?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Il trattamento sistemico neoadiuvante in alternativa alla chirurgia upfront nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas alla diagnosi con malattia radiologicamente resecabile rappresenta a oggi un argomento molto dibattuto. In assenza sia di evidenze basate sui risultati di trial clinici randomizzati sia di marcatori molecolari predittivi di risposta, la valutazione di parametri clinici e laboratoristici nell'ambito di una valutazione interdisciplinare è da considerarsi un percorso obbligato.	
<b>Desirable Effects</b>		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a settembre 2022. Sono stati acquisiti 5 records in full-text, di cui 2 esclusi per mancanza di confronto. Sono stati inclusi 3 studi:	

- Varies
- Don't know

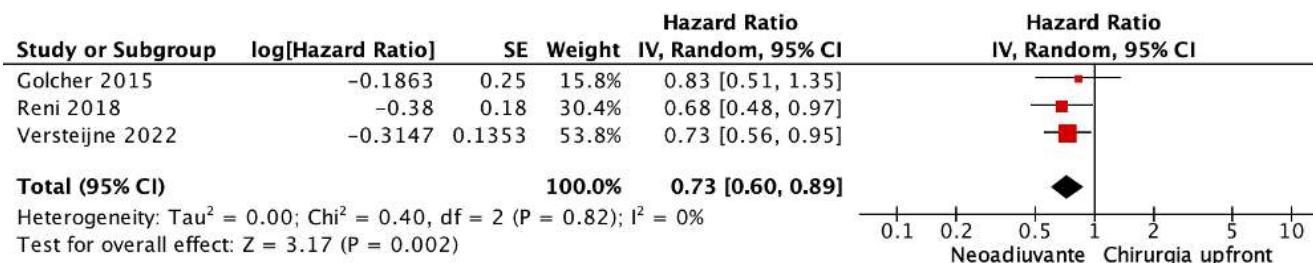
Lo studio di Golcher 2015 et al. ha incluso 66 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas resecabile, randomizzandone 33 a trattamento chemioradioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia e chemioterapia adiuvante e 33 a trattamento chirurgico seguito da chemioterapia adiuvante. Lo studio di Reni et al. ha incluso 62 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas in stadio I-II (resecabile) con randomizzazione a 3 cicli di PEXG seguiti da intervento chirurgico e da altri 3 cicli di PEXG o chirurgia immediata seguita da 6 cicli di PEXG. Lo studio di Versteijne et al. ha incluso 246 pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile e borderline resecabile randomizzandone 119 a trattamento chemioradioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia e da chemioterapia adiuvante e 127 pazienti a chirurgia immediata seguita da chemioterapia adiuvante.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con chirurgia immediata	Rischio con un trattamento neoadiuvante (chemioterapia o chemioradioterapia)				
OS	Popolazione in studio		HR 0.73 (0.60 a 0.89)	(3 RCT) <sup>1,2,3</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>	
	0 per 100	NaN per 100 (-- a --)				
Progression free survival	Popolazione in studio		HR 0.72 (0.59 a 0.87)	(3 RCT) <sup>1,2,3</sup>	⊕⊕○○ Bassa <sup>a,b</sup>	
	0 per 100	NaN per 100 (-- a --)				

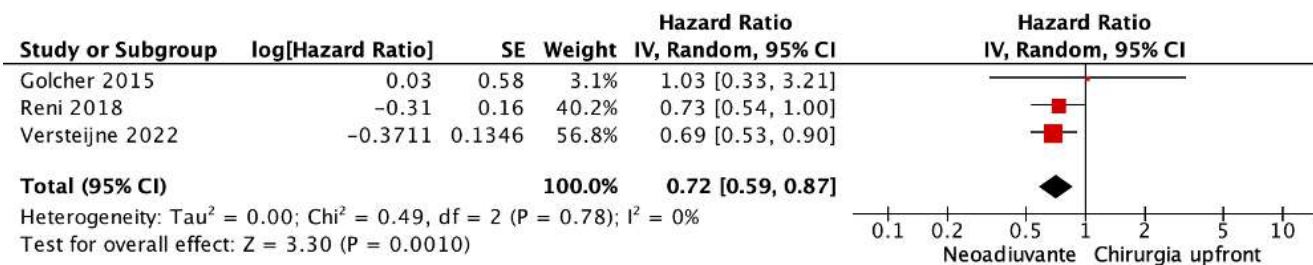
1. Versteijne, E., van Dam, J. L., Suker, M., Janssen, Q. P., Groothuis, K., Akkermans-Vogelaar, J. M., Besselink, M. G., Bonsing, B. A., Buijsen, J., Busch, O. R., Creemers, G. M., van Dam, R. M., Eskens, Falm, Festen, S., de Groot, J. W. B., Groot Koerkamp, B., de Hingh, I. H., Homs, M. Y. V., van Hooft, J. E., Kerver, E. D., Luelmo, S. A. C., Neelis, K. J., Nuyttens, J., Paardekooper, Gmm, Patijn, G. A., van derSangen, M. J. C., de Vos-Geelen, J., Wilmink, J. W., Zwinderman, A. H., Punt, C. J., van Tienhoven, G., van Eijck, C. H. J. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. J ClinOncol; Apr 10 2022.
2. Reni, M., Balzano, G., Zanon, S., Zerbi, A., Rimassa, L., Castoldi, R., Pinelli, D., Mosconi, S., Doglioni, C., Chiaravalli, M., Pircher, C., Arcidiacono, P. G., Torri, V., Maggiore, P., Ceraulo, D., Falconi, M., Gianni, L. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. Lancet GastroenterolHepatol; Jun 2018.
3. Golcher, H., Brunner, T. B., Witzigmann, H., Marti, L., Bechstein, W. O., Bruns, C., Jungnickel, H., Schreiber, S., Grabenbauer, G. G., Meyer, T., Merkel, S., Fietkau, R., Hohenberger, W. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. StrahlentherOnkol; Jan 2015.

- a. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione, dovuto ad ampio intervallo di confidenza.
- b. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias

OS



DSF



### Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Large
- Moderate
- Small
- Trivial
- Varies
- Don't know

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a settembre 2022. Sono stati acquisiti 5 records in full-text, di cui 2 esclusi per mancanza di confronto.

Sono stati inclusi 3 studi:

Lo studio di Golcher 2015 et al. ha incluso 66 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas resecabile, randomizzandone 33 a trattamento chemioradioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia e chemioterapia adiuvante e 33 a trattamento chirurgico seguito da chemioterapia adiuvante.

Lo studio di Reni et al. ha incluso 62 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas in stadio I-II (resecabile) con randomizzazione a 3 cicli di PEXG seguiti da intervento chirurgico e da altri 3 cicli di PEXG o chirurgia immediata seguita da 6 cicli di PEXG

Lo studio di Versteijne et al. ha incluso 246 pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile e borderline resecabile randomizzandone 119 a trattamento chemioradioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia e da chemioterapia adiuvante e 127 pazienti a chirurgia immediata seguita da chemioterapia adiuvante.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con chirurgia immediata	Rischio con un trattamento neoadiuvante (chemioterapia o chemioradioterapia)				
Anemia G3-4	Popolazione in studio		<b>RR 1.25</b> (0.39 a 4.02)	42 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>	
	19 per 100	<b>24 per 100</b> (7 a 77)				
Neutropenia G3-4	Popolazione in studio		<b>RR 0.83</b> (0.47 a 1.49)	42 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>	
	57 per 100	<b>47 per 100</b> (27 a 85)				
Trombocitopenia G3-4	Popolazione in studio		<b>RR 1.00</b> (0.07 a 14.95)	42 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>	
	5 per 100	<b>5 per 100</b> (0 a 71)				
Fatigue G3-4	Popolazione in studio		<b>RR 0.33</b> (0.04 a 2.95)	42 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○○ Bassa <sup>a,b</sup>	
	14 per 100	<b>5 per 100</b> (1 a 42)				

1. Reni, M., Balzano, G., Zanon, S., Zerbi, A., Rimassa, L., Castoldi, R., Pinelli, D., Mosconi, S., Doglioni, C., Chiaravalli, M., Pircher, C., Arcidiacono, P. G., Torri, V., Maggiora, P., Ceraulo, D., Falconi, M., Gianni, L. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet GastroenterolHepatol*; Jun 2018.

a. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione, dovuto ad ampio intervallo di confidenza.

	b. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias	
--	--	--

### Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	La certezza nelle prove è stata considerata complessivamente BASSA per rischio di performance bias e per imprecisione.	

### Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata.	In assenza di evidenze per lo specifico quesito, il panel nella maggioranza dei suoi estensori esprime il giudizio riportato

## Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		<p>Questi studi forniscono evidenza dell'efficacia della chemioterapia neoadiuvante nell'adenocarcinoma duttale pancreatico resecabile. Anche se è necessario uno studio di fase 3 confermatario, un trattamento periperatorio potrebbe migliorare gli outcome chirurgici e oncologici.</p>

## Equity

What would be the impact on health equity?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>● Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	

## Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a novembre 2022. E' stato incluso uno studio:</p> <p>Lo studio di Heinrich et al. ha distribuito una survey ai membri della European-AfricanHepato-PancreatoBiliary Association (E-AHPBA) e al gruppo pancreas della European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) riguardo la definizione di resecabilità locale, l'indicazione alla terapia neoadiuvante. Hanno risposto 117 partecipanti da 37 diverse nazioni. La maggior parte (75.4%) crede che l'adenocarcinoma del pancreas borderline-resectable ha un alto rischio di resezione R1 e che la terapia neoadiuvante potrebbe incrementare il tasso di R0 (79.8%). Il 55.7% ritiene che la chemioterapia può convertire un adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato</p>	<p>Ad oggi, non è chiara la popolazione alla quale va riservato un trattamento neoadiuvante nel resecabile. Come proposto da altri panel il coinvolgimento vascolare che definisce la parologia come bourer-line resectable, dolore o altra sintomatologia, un CEA elevato in</p>



	in resecabile. Nel caso però in cui l'adenocarcinoma sia resecabile, solo l'8.8% inizierebbe con la chemioterapia, a differenza del borderline in cui il 68.4% inizierebbe con un trattamento neoadiuvante.	assenza di ittero, potrebbero essere alcune delle variabili che selezionano questa tiologia di paziente.
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a novembre 2022.</p> <p>E' stato incluso uno studio:  Lo studio di Heinrich et al. ha distribuito una survey ai membri della European-AfricanHepato-PancreatoBiliary Association (E-AHPBA) e al gruppo pancreas della European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) riguardo la definizione di resecabilità locale, l'indicazione alla terapia neoadiuvante. Hanno risposto 117 partecipanti da 37 diverse nazioni.</p> <p>La maggior parte (75.4%) crede che l'adenocarcinoma del pancreas borderline-resectable ha un alto rischio di resezione R1 e che la terapia neoadiuvante potrebbe incrementare il tasso di R0 (79.8%). Il 55.7% ritiene che la chemioterapia può convertire un adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato in resecabile. Nel caso però in cui l'adenocarcinoma sia resecabile, solo l'8.8% inizierebbe con la chemioterapia, a differenza del borderline in cui il 68.4% inizierebbe con un trattamento neoadiuvante.</p>	

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know

CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			Not included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

						e s	o w
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		V a r i e s	D o n ' t k n o w

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention  <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention  <input type="radio"/>	<b>Conditional recommendation for the intervention</b>  <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention  <input type="radio"/>
--	--	--	--

## CONCLUSIONI

### *Recommendation*

Un trattamento neoadiuvante (chemioterapia o chemioradioterapia) vs. chirurgia immediata in pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica.

### *Justification*

### *Subgroup considerations*

*Implementation considerations*

*Monitoring and evaluation*

*Research priorities*

**REFERENCES SUMMARY**



## **Appendice 4: Commenti dei revisori esterni**



<b>NOME REVISORE</b>	<b>REVISIONE PROPOSTA</b>	<b>OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI</b>
Massimo Di Maio	1. Revisioni minori nel testo	1. Revisioni accettate
Gianpaolo Balzano	1. Revisioni minori nel testo	1. Revisioni accettate
Guido Giordano	1. Revisioni minori nel testo	1. . Revisioni accettate