



Linee guida CARCINOMA DEL PANCREAS ESOCRINO

Edizione 2024

Aggiornata a gennaio 2024

In collaborazione con



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica



AISP
Associazione Italiana
per lo Studio del Pancreas



**Società Italiana
di Chirurgia**
Ente Morale - Fondata nel 1882



**SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
ONCOLOGICA**
ESSO AFFILIATED



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

SIAPEC - IAP



**Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica**





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 31 luglio 2020

Aggiornamento 28 ottobre 2021

Aggiornamento 14 giugno 2024

Coordinatore	Michele Reni Oncologo		Oncologia Medica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
Segretario	Oronzo Brunetti Oncologo		Oncologia Medica, IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari
Membri del panel di esperti	Sergio Alfieri Chirurgo	SIC	Chirurgia Generale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
	Alessandro Bittoni Oncologo	AIOM	Oncologia Medica, Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRST IRCCS, Meldola (FC)
	Ivana Cataldo Anatomopatologo		Anatomia Patologica, Ospedale Ca' Foncello, AULSS2, Treviso
	Domenico Corsi Oncologo	AIOM	UOC Oncologia Medica, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina – Gemelli Isola, Roma
	Stefano Crippa Chirurgo	AISP	Chirurgia Pancreatica, Università Vita-Salute – IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
	Mirko D'Onofrio Radiologo	SIRM	Istituto di Radiologia, Policlinico "G.B. Rossi" - Università di Verona, 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	AIOM	Oncologia Medica, A.O.U. Careggi, Firenze
	Michele Milella Oncologo	AIOM	Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
	Monica Niger Oncologo	AIOM	Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Salvatore Paiella Chirurgo	AISP	Chirurgia Generale e del Pancreas, Policlinico "G.B. Rossi", Verona
	Paolo Pedrazzoli Oncologo	AIOM	Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; Università di Pavia
Ilario Giovanni Rapposelli Oncologo	AIOM	Oncologia Medica, Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRST IRCCS, Meldola (FC)	
Enrico Vasile Oncologo	AIOM	Oncologia Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa	
Revisori	Vincenzo Valentini	AIRO	Radioterapia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma
	Gianpaolo Balzano	AISP, SICO	Chirurgia Pancreatica, Università Vita-Salute – IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
	Elisabetta Buscarini	AIGO	Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale Maggiore – ASST, Crema
	Ferdinando De Vita	AIOM	Oncologia Medica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"
	Massimo Di Maio	AIOM	Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino – A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette, Torino

	Guido Giordano		Oncologia Medica e Terapia Biomolecolare, Policlinico Riuniti - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Foggia
	Nicola Silvestris	AIOM	Oncologia Medica, Università degli Studi di Messina
	Giampaolo Tortora	AIOM	Oncologia Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore e Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma
	Giuseppe Zamboni	SIAPEC	Patologia e Diagnostica, Policlinico "G.B. Rossi" – Università di Verona, Verona
Gruppo metodologico	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Valutazione e sintesi delle prove
	Ivan Moschetti		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Valutazione e sintesi delle prove
	Antonino Carmelo Tralongo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Valutazione e sintesi delle prove
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Ricerca bibliografica

Indice

Come leggere le raccomandazioni	5
Scopo e obiettivi della Linea guida	7
Algoritmi	8
1. Epidemiologia, fattori di rischio e predisposizione genetica.....	17
2. Diagnosi.....	19
3. Classificazione e stadiazione	25
4. Incidentalomi pancreatici	34
5. Tumori pancreatici eredo-familiari.....	39
6. Trattamento chirurgico della malattia localizzata	50
7. Terapia adiuvante	63
8. Terapia neoadiuvante nei pazienti con malattia resecabile.....	72
9. Terapia della malattia borderline resectable	74
10. Terapia della malattia localmente avanzata.....	88
11. Terapia della malattia sistemica	94
12. Terapia di seconda linea	111
13. Trattamenti palliativi nella malattia localmente avanzata e metastatica.....	121
14. Complicanze tromboemboliche.....	129
15. Le cure simultanee nel paziente affetto da tumore del pancreas	133
16. La nutrizione nel paziente affetto da tumore del pancreas	136
17. Follow-up	139
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile de evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)</i>	<i>144</i>
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i>	<i>189</i>
<i>Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM</i>	<i>252</i>
<i>Appendice 4: Commenti dei revisori esterni</i>	<i>278</i>
<i>Appendice 5: Conflitti di interesse</i>	<i>284</i>

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
ALTA 	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Forte a favore

(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del PICO* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove:

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su quattro livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell’esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell’authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

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

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it/

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Scopo e obiettivi della Linea guida

Le finalità delle Linee guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”.
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”.
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee guida, in attesa di produrre anche Linee guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la qualità delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

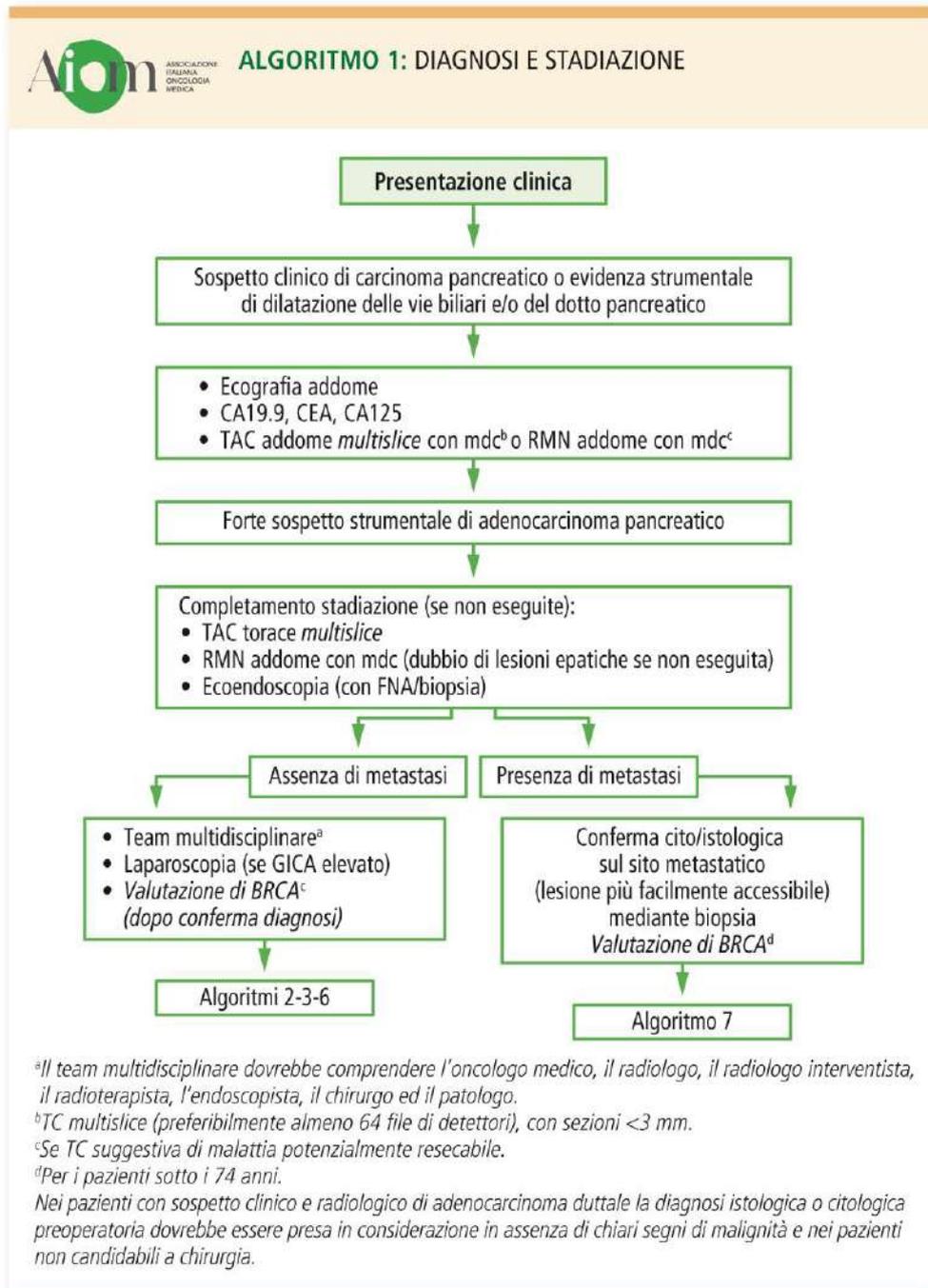
Per i quesiti affrontati con l’intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il panel esprime la sua opinione.

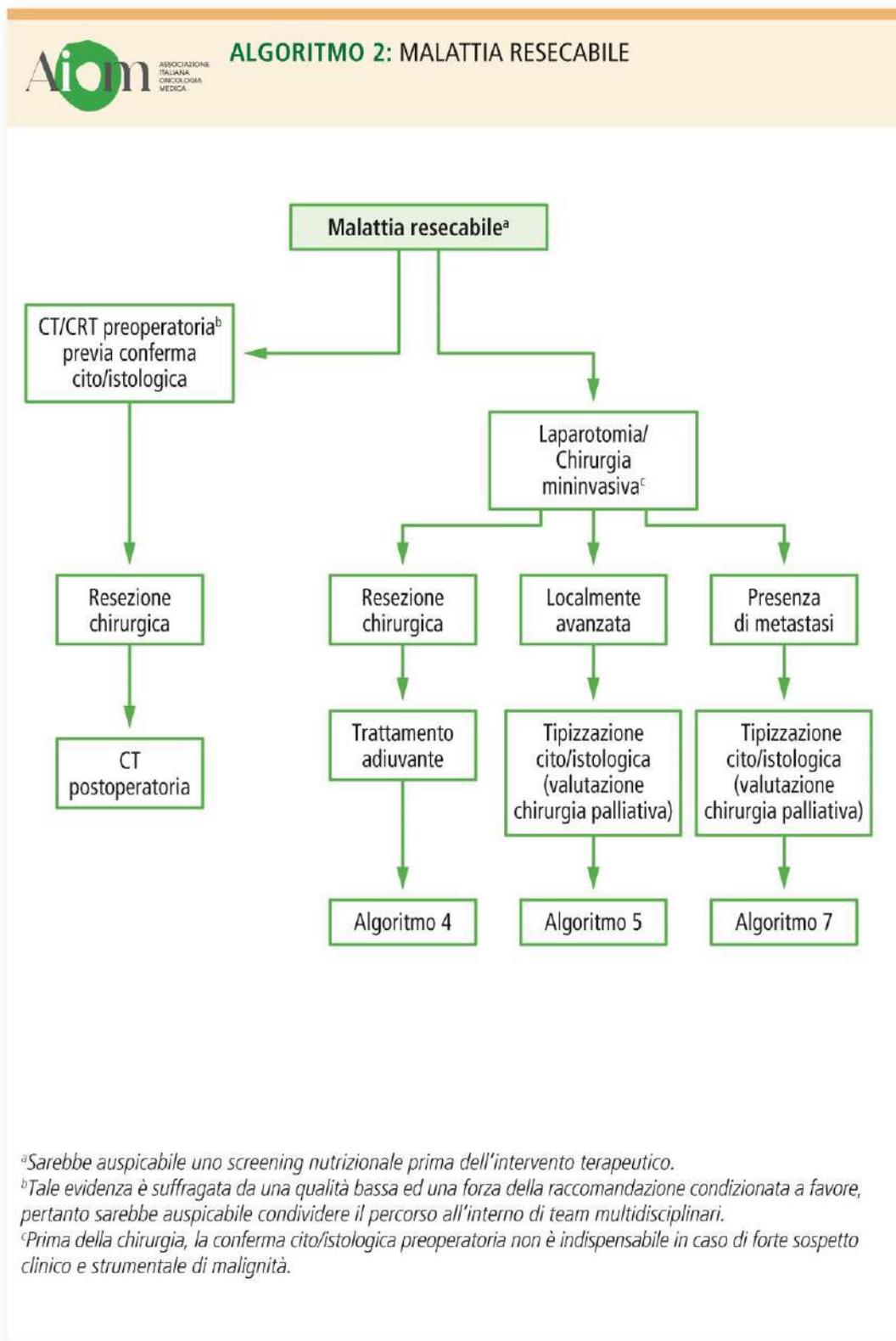
Le Linee guida AIOM sul Carcinoma del pancreas hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la diagnosi del carcinoma pancreatico; il trattamento multimodale chirurgico neoadiuvante/adiuvante della malattia iniziale resecabile, borderline resectable e localmente avanzata; il trattamento della malattia avanzata e la palliazione chirurgica; la stadiazione e il follow-up.

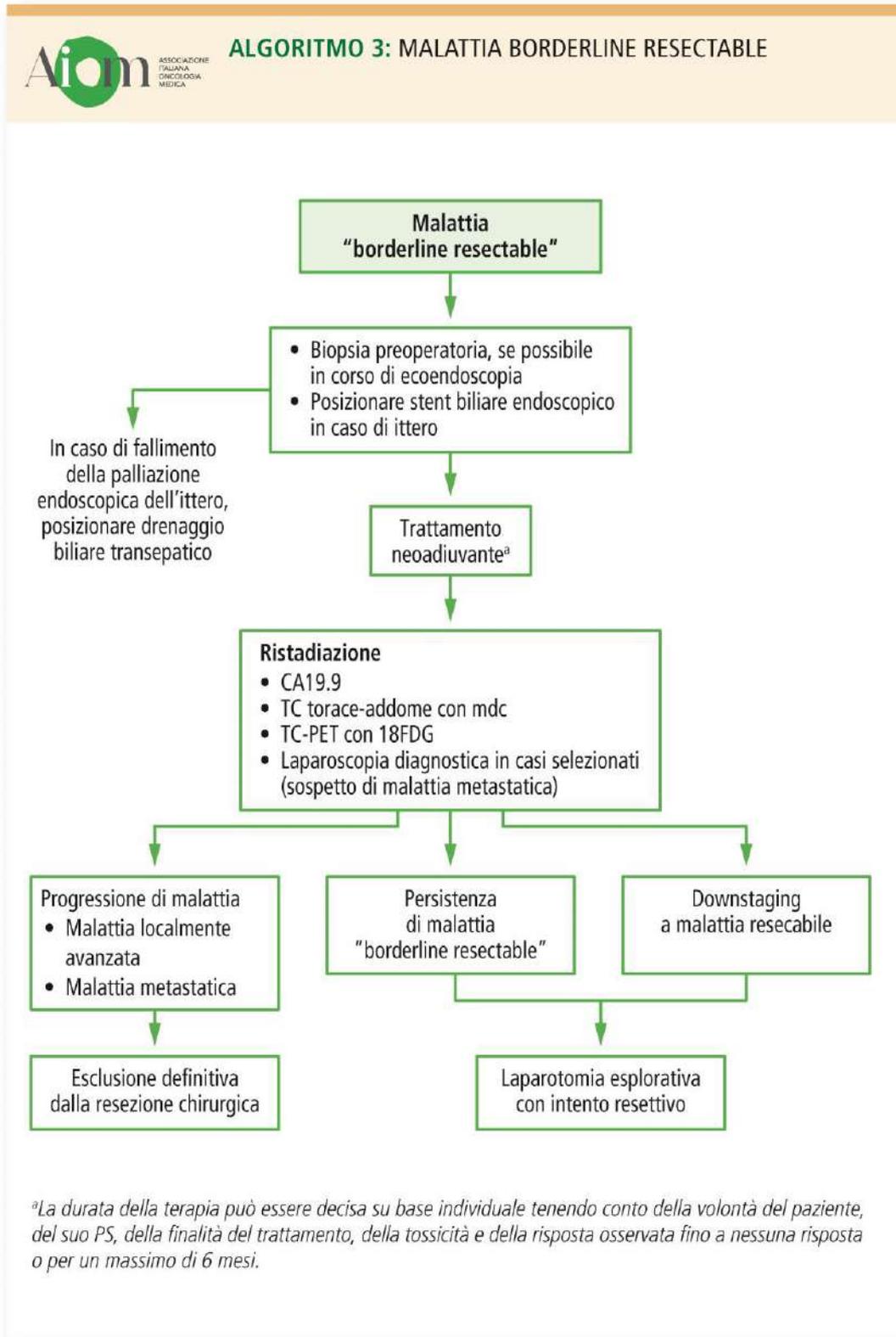
Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con sospetto clinico o con diagnosi di carcinoma pancreatico senza distinzione di sesso o altre condizioni cliniche. Tuttavia, per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (ad es. età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

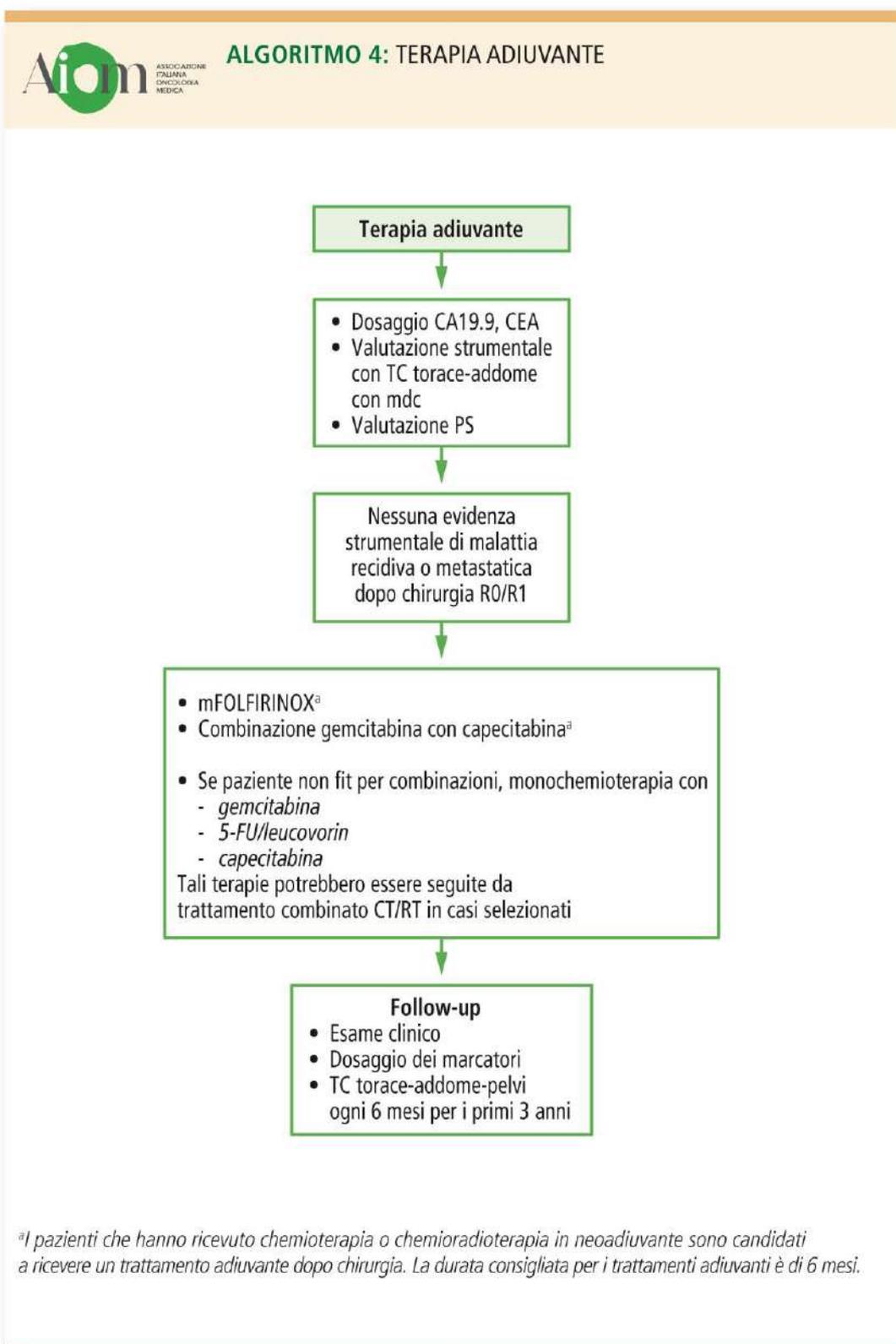
Per tutti gli algoritmi, si rimanda al testo per verificare la forza della raccomandazione delle varie opzioni.

ALGORITMI





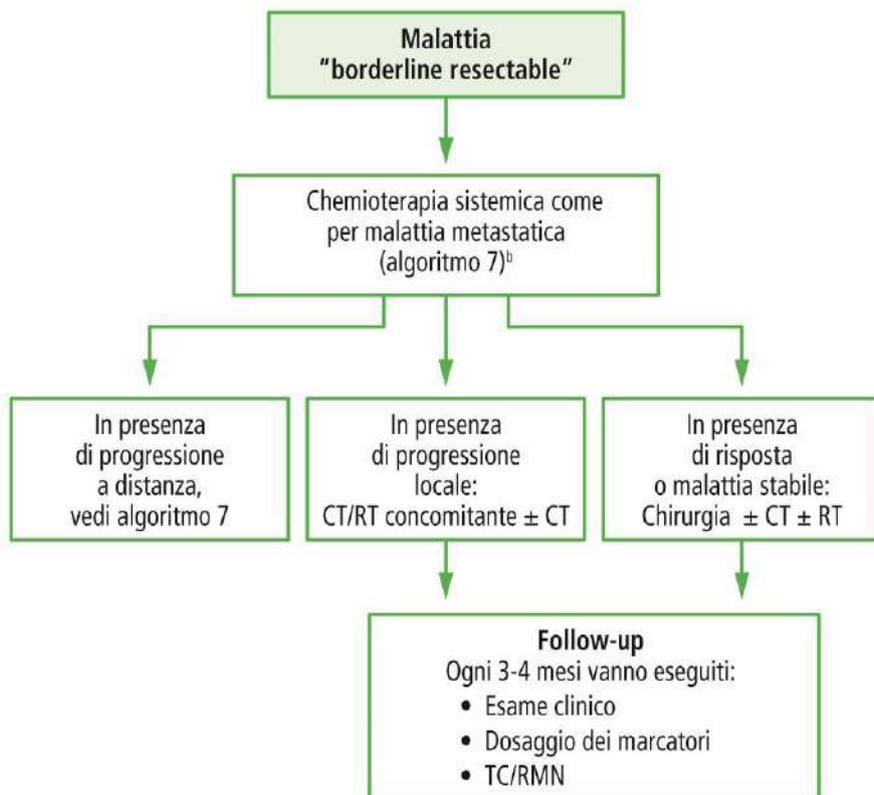






ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

ALGORITMO 5: TERAPIA DELLA MALATTIA BORDERLINE RESECTABLE

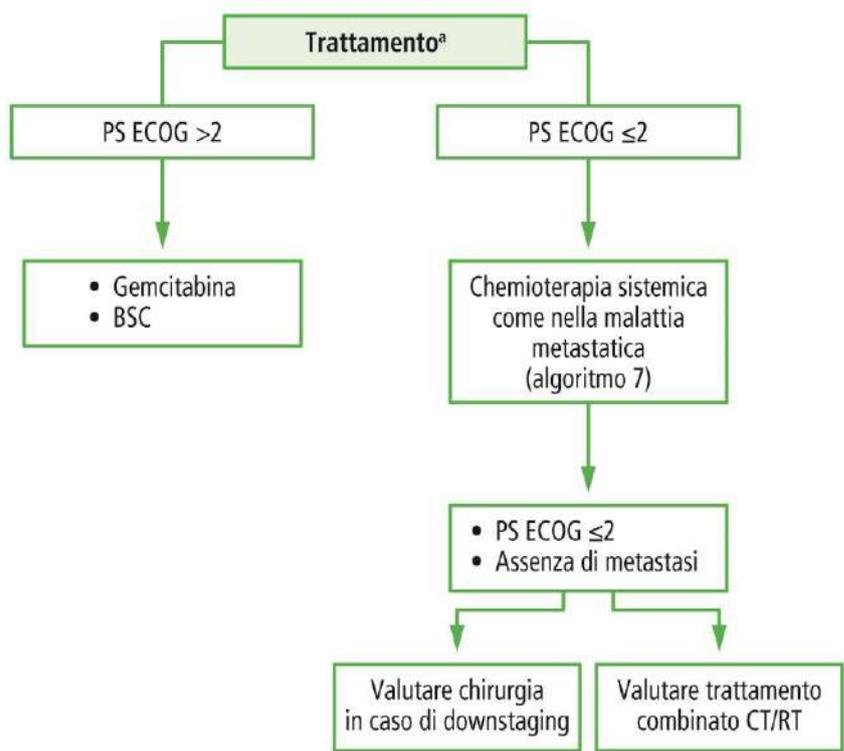


^aSarebbe auspicabile uno screening nutrizionale prima dell'intervento terapeutico.

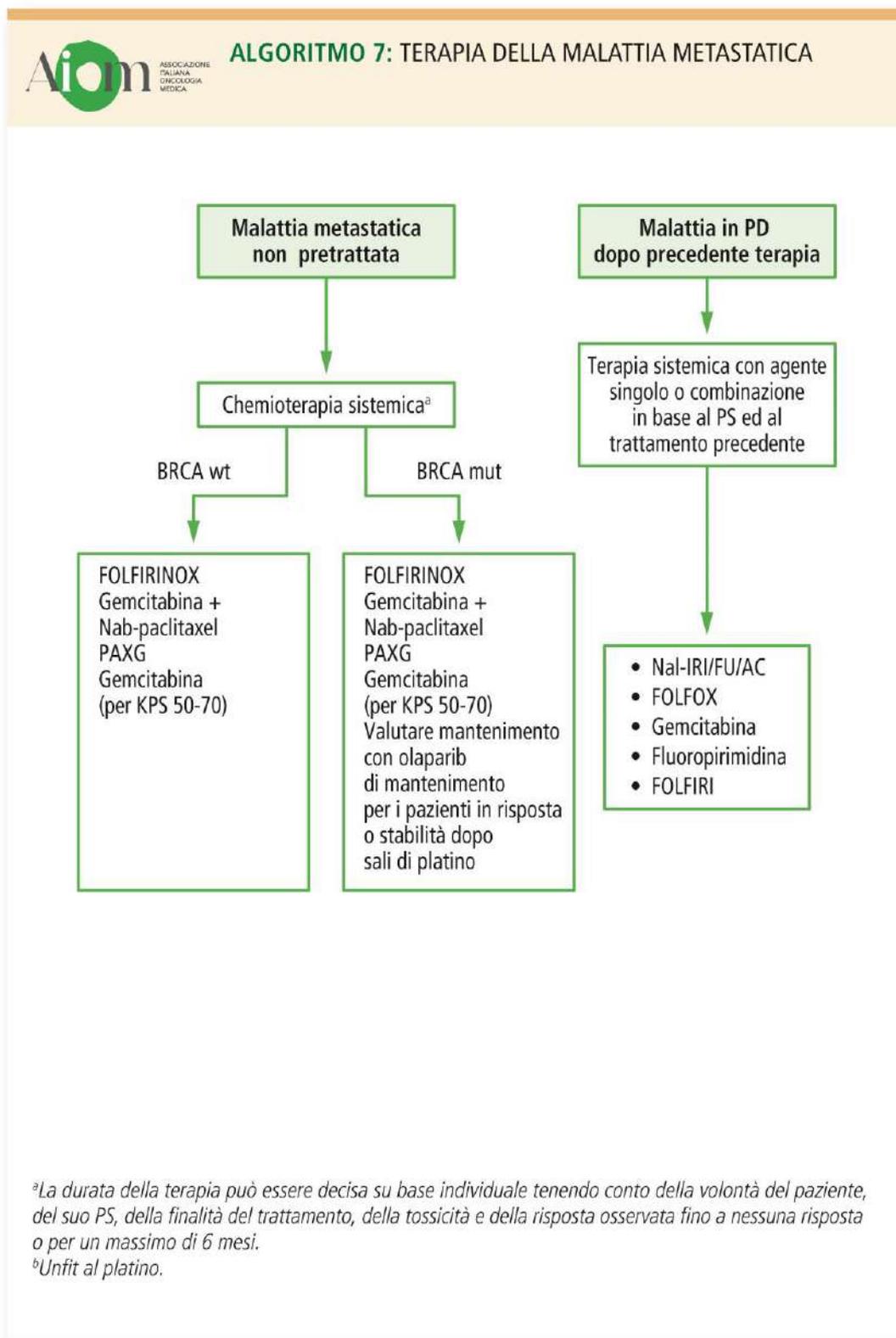
^bLa durata della terapia può essere decisa su base individuale tenendo conto della volontà del paziente, del suo PS, della finalità del trattamento, della tossicità e della risposta osservata fino a nessuna risposta o per un massimo di 6 mesi.



ALGORITMO 6: TERAPIA DELLA MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA

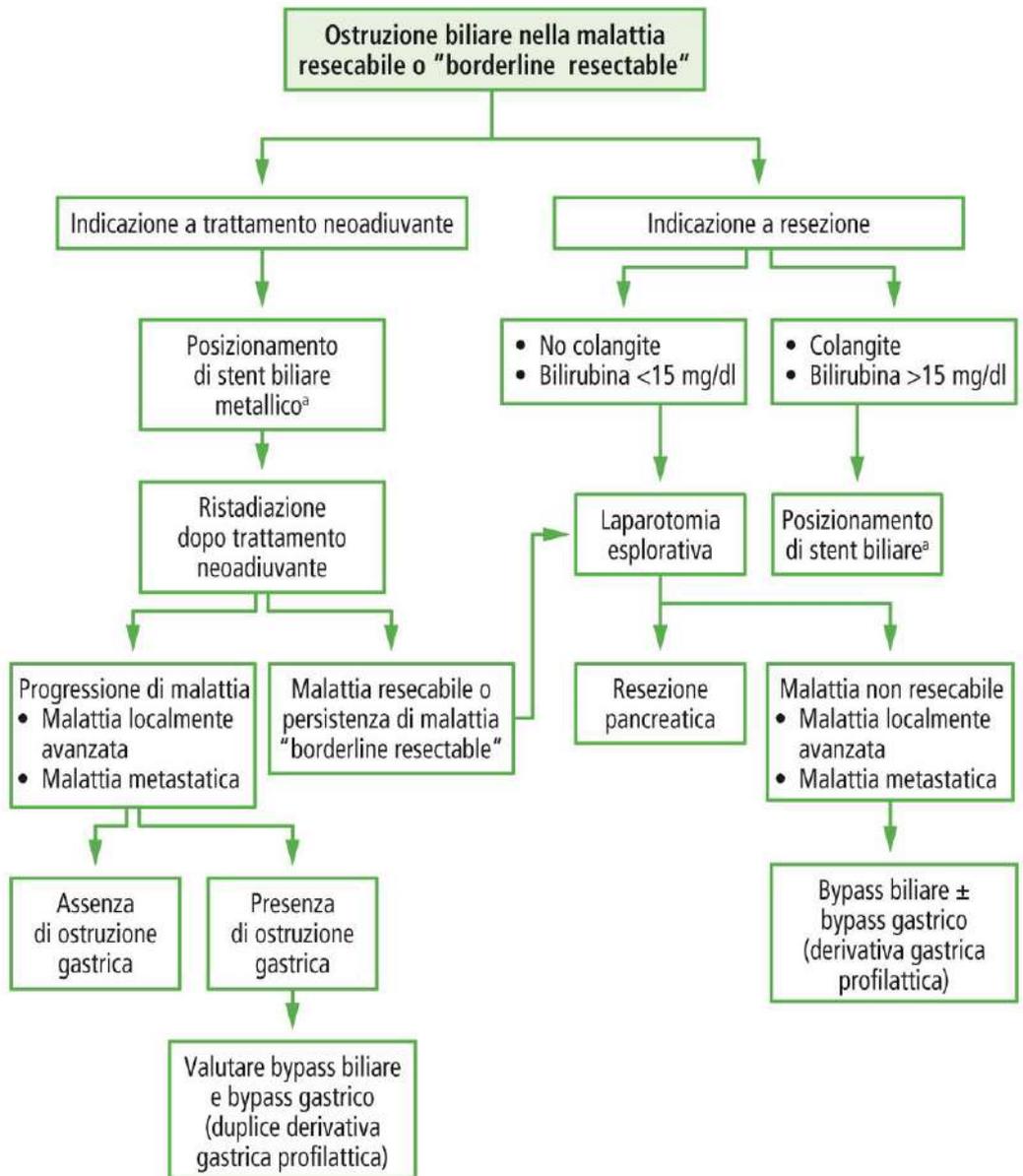


^aSarebbe auspicabile uno screening nutrizionale prima dell'intervento terapeutico.

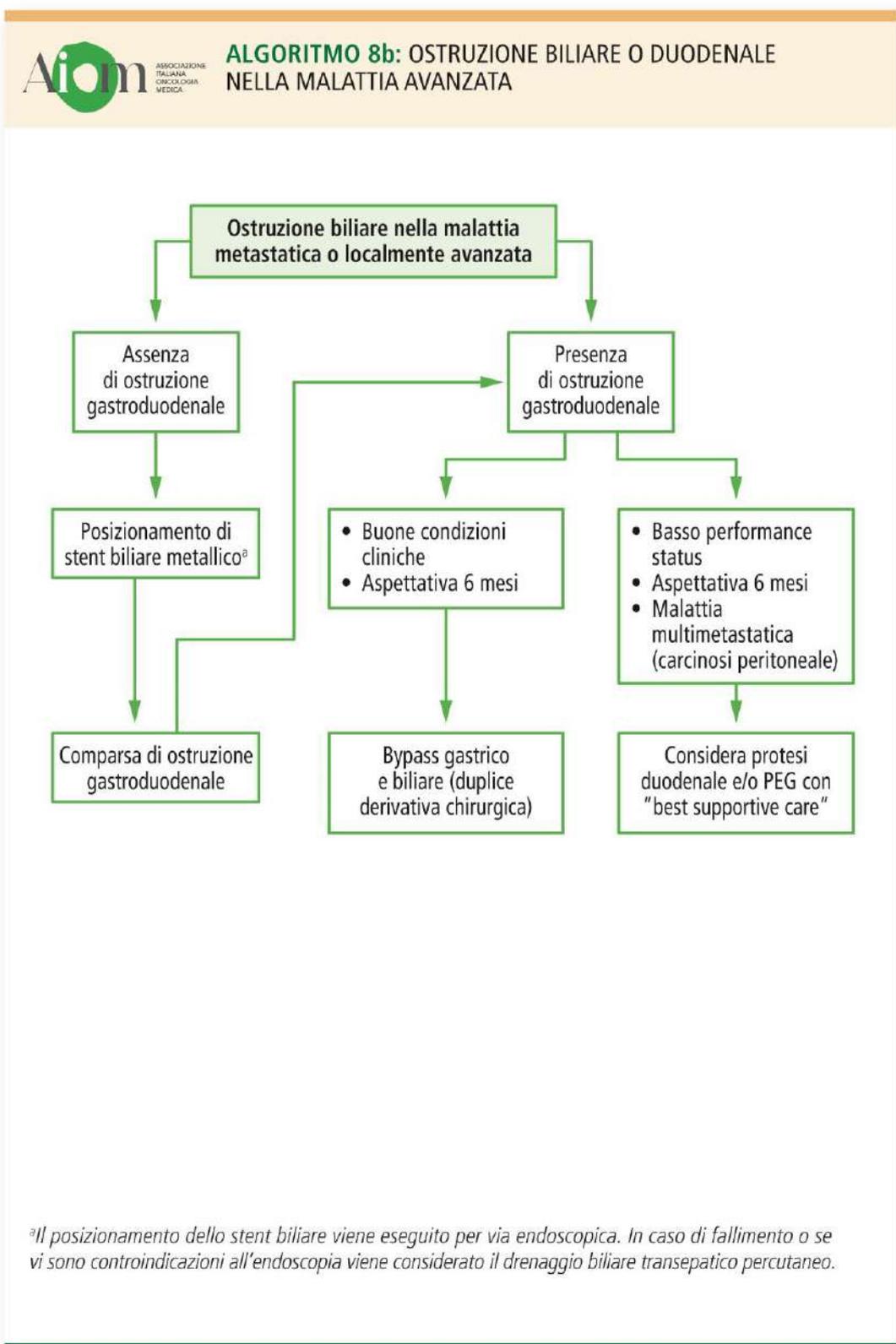




ALGORITMO 8a: OSTRUZIONE BILIARE NELLA MALATTIA RESECABILE O "borderline resectable"



^aIl posizionamento dello stent biliare viene eseguito per via endoscopica. In caso di fallimento o se vi sono controindicazioni all'endoscopia viene considerato il drenaggio biliare transepatico percutaneo.



1. Epidemiologia, fattori di rischio e predisposizione genetica

Nel 2023, sono state stimate in Italia circa 14.800 nuove diagnosi (maschi = 6800; femmine = 8000) di carcinoma del pancreas, secondo gli ultimi dati AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumori) (1). L'andamento temporale dell'incidenza di questa neoplasia è in crescita significativa in entrambi i sessi. Per quanto concerne la mortalità, il carcinoma del pancreas rappresenta la quarta causa di morte sia nel sesso maschile che femminile. In particolare, nel 2022 sono stati stimati 14.900 decessi per carcinoma del pancreas (uomini = 7000; donne = 7900). Il carcinoma del pancreas resta una delle neoplasie a prognosi più infausta con una sopravvivenza a 5 anni dell'11% negli uomini e del 12% nelle donne.

Il fumo di sigaretta rappresenta il fattore di rischio più chiaramente associato all'insorgenza del cancro del pancreas. I fumatori presentano un rischio di incidenza da doppio a triplo rispetto ai non fumatori; ben documentata, inoltre, è la diminuzione del rischio in rapporto alla cessazione del fumo (2). La proporzione di carcinoma pancreatico attribuibile al fumo è dell'ordine del 20-30% nei maschi e del 10% nelle femmine. Tra gli altri fattori di rischio chiamati in causa troviamo fattori dietetici ed abitudini di vita. In particolare, l'obesità, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi e la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca sono correlati a un più alto rischio di sviluppare un carcinoma del pancreas (3-4). Presente, anche se meno marcata, l'associazione con il consumo di alcool. Tra le patologie d'organo che possono predisporre allo sviluppo del carcinoma pancreatico troviamo la pancreatite cronica, che si associa ad un rischio fino a 10 volte più elevato rispetto alla popolazione generale, così come il diabete mellito (1,5-2 volte) e la pregressa gastrectomia (3-5 volte) (5).

Per quanto riguarda i fattori predisponenti genetici, fino al 10% dei pazienti con tumori pancreatici evidenzia una storia familiare. In alcuni casi è possibile spiegare questa familiarità nel contesto di sindromi note quali la sindrome di Peutz-Jeghers (rischio aumentato di oltre 100 volte) (6), la "sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma" (20-30 volte) (7), la mutazione germline del gene BRCA2 (3-10 volte) e BRCA1 (poco meno di 3 volte) (8), la pancreatite ereditaria (10 volte) (9) e la sindrome di Lynch.

Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia 2023. AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM. Pancreas esocrino. Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf

2. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs in the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Vol. 83: Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon, France: IARC, 2004.
3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (eds). Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Second Expert Report. Washington DC: AICR, 2007.
4. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, et al. Anthropometric measures, body mass index and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med.* 2010; 170:791-802.
5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). WHO classification of tumours of the digestive system (4th edition). Lyon: WHO-IARC, 2010.
6. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000; 119:1447-53.
7. Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. *Pancreas.* 1991; 6:127-31.
8. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risk for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol.* 2004; 22:735-42.
9. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic cancer: a review. *JAMA.* 2021; 326(9):851-62.
10. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Dimagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89:442-6.

2. Diagnosi

Quesito 1. Nei pazienti con sospetto clinico e radiologico di adenocarcinoma duttale la diagnosi istologica o citologica preoperatoria è sempre indicata o deve essere considerata in assenza di chiari segni radiologici di malignità e nei pazienti inoperabili?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non è stato incluso alcuno studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Il gruppo di studio internazionale per la chirurgia pancreaticca nel 2014 (1) ha evidenziato che in casi con imaging radiologico fortemente sospetto per malignità operati senza diagnosi istologica preoperatoria, il riscontro di neoplasia benigna su pezzo operatorio dopo resezione chirurgica si attesta tra il 5 e il 13%, mentre una diagnosi istologica di cancro è stata riportata nel 5-9% dei pazienti operati per pancreatite cronica. Il gruppo di studio della società europea per gli ultrasuoni in medicina e biologia (EFSUMB) nel 2015 ha promulgato delle linee guida sull'utilizzo delle procedure interventistiche eco-guidate dove, per il pancreas, viene ribadita la necessità di una conferma istopatologica nei casi con imaging dubbio e nei pazienti inoperabili, candidabili o meno a trattamento neoadiuvante. La diagnosi citologica o istologica può essere ottenuta con varie metodiche tra loro equivalenti, a seconda dell'indicazione e dei protocolli locali. Una combinazione di tecniche può essere utilizzata per migliorare l'accuratezza diagnostica(2). Tuttavia, bisogna considerare che sebbene la specificità della diagnosi preoperatoria (citologica o istologica), con le varie metodiche, sia molto elevata, la sensibilità è spesso bassa e per una quota di pazienti una diagnosi di cancro non può essere esclusa se non con un intervento chirurgico.

Indicazione di buona pratica clinica:

- *Nei pazienti con sospetto clinico e radiologico di adenocarcinoma duttale la diagnosi istologica o citologica preoperatoria deve essere presa in considerazione in assenza di chiari segni di malignità e nei pazienti non candidabili a chirurgia.*

Quesito 2. Nei pazienti con sospetto di adenocarcinoma pancreatico o affetti da massa pancreaticata sospetta per adenocarcinoma, la TC è indicata rispetto alla RMN addome per la diagnosi differenziale e la stadiazione?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 7 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La tomografia computerizzata (TC) diagnostica l'adenocarcinoma duttale con sensibilità e specificità dal 70% fino al 100% (3-9), quindi è sempre indicata nel sospetto di tumore pancreatico.

Tuttavia nel 27% dei casi gli adenocarcinomi pancreatici con dimensione inferiore a 2 centimetri sono isodensi in TC quindi non direttamente identificabili (10). I segni secondari sono presenti in una percentuale statisticamente differente in relazione alle dimensioni tumorali se inferiori o superiori ai 2 centimetri. La identificabilità degli adenocarcinomi pancreatici è risultata superiore per la risonanza magnetica (RM) rispetto alla TC (11). Nei tumori di piccole dimensioni, le sequenze per lo studio della diffusione in RM possono giocare un ruolo nell'identificazione lesionale e dovrebbero essere sempre incluse nel protocollo di studio (11). Choi TW et al. riportano come la sensibilità della RM nell'identificazione diretta dell'adenocarcinoma di piccole dimensioni sia statisticamente superiore a quella della TC (12). Va inoltre riportato come in presenza di lesione solida identificata ecograficamente non vi sia differenza statisticamente significativa nella caratterizzazione dell'adenocarcinoma duttale del pancreas tra CEUS e TC (13). Quanto riportato orienterebbe la gestione della lesione focale solida del pancreas in base alle dimensioni se identificata ecograficamente. Cioè a dire: in presenza di masse pancreatiche di piccole dimensioni, l'esecuzione immediata della CEUS in caso di lesione identificata ecograficamente per una pronta caratterizzazione, e quindi la prosecuzione delle indagini con esame RM, è da preferire alla TC. In presenza di masse pancreatiche di grosse dimensioni la TC rimane l'esame di riferimento.

Uno studio di Granata et al. ha comparato RMN, TC e tecnica ecografica con e senza contrasto su 35 pazienti affetti da metastasi epatiche: tutte le lesioni erano evidenziate alla RMN, pertanto in questo studio la RMN ha ottenuto la migliore performance diagnostica. I limiti di questa esperienza risiedono nella sua natura retrospettiva, nel numero limitato di pazienti e nella non omogeneità della popolazione in studio, che comprendeva pazienti affetti da vari tumori del tratto gastroenterico e non solo carcinomi pancreatici (14). Una

revisione sistematica condotta nel 2013 ha comparato la CEUS con la RMN con mdc in pazienti affetti da lesioni focali epatiche non caratterizzate dall'imaging ecografico su dati derivanti da 22 studi. Non sono state identificate differenze nella performance delle due tecniche nell'identificazione di metastasi epatiche (15). Nella fase di stadiazione sia della malattia resecabile che avanzata è raccomandabile estendere la TC anche al torace, per la possibile presenza di micronoduli polmonari non rilevabili alla radiografia standard, in alcuni casi (5%) anche in assenza di metastasi addominali (16).

La risonanza magnetica è riportata essere superiore alla TC per l'identificazione delle metastasi epatiche (17). In particolare, l'impatto della RM dopo la stadiazione TC incide significativamente sulla stadiazione epatica (18-19).

Limiti: Numero limitato di pazienti inclusi nello studio (imprecisione) ed eterogeneità della popolazione inclusa (indirectness).

Bilancio beneficio/danno: Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico potenzialmente resecabile la risonanza magnetica con sequenze dedicate allo studio della diffusione (DWI) migliora significativamente la performance diagnostica nella caratterizzazione delle lesioni focali epatiche, specie se di piccole dimensioni (≤ 1 cm), identificate alla TC come indeterminate o sospette, migliorando la stadiazione epatica (17).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da neof ormazione solida pancreatic a sospetta per adenocarcinoma, l'esecuzione di una TC <i>multislice</i> torace ed addome dovrebbe essere considerata come esame di prima scelta per la diagnosi differenziale e la stadiazione (10-16)	Forte a favore
√	Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico potenzialmente resecabile la risonanza magnetica migliora la stadiazione epatica	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 3. Nei pazienti affetti da massa pancreatic a sospetta per adenocarcinoma localmente avanzato la TC *multislice* è raccomandabile rispetto alla RMN per una corretta definizione di non resecabilità locoregionale?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La TC presenta un valore predittivo positivo di non resecabilità che varia tra l'89% e il 100% mentre il valore predittivo positivo di resecabilità scende al 45-79% (20-21).

In una metanalisi su studi che comparavano 5 metodiche di imaging (TC, RMN, angiografia, PET, EUS) utilizzate nelle masse pancreatiche sospette, sono state valutate l'accuratezza della diagnosi e la definizione di resecabilità, includendo parametri come il T, N, M e l'invasione vascolare. L'analisi, con conferme in letteratura, suggerisce con evidenza moderata che la TC e la RM hanno simile sensibilità e specificità per definire l'invasione vascolare (11, 22). L'accuratezza dell'imaging risulta inferiore nella ristadiatione post-chemioterapia, e soprattutto la variabilità interosservatore risulta incrementata (23). I criteri predittivi di invasione vascolare basati sul contatto della neoplasia a livello locoregionale non risulterebbero più affidabili dopo terapia neoadiuvante (24).

Limiti: La presenza di stent metallici nelle masse cefalopancreatiche può dare artefatti riducendo l'accuratezza in termini di definizione dell'immagine (indirectness).

Bilancio beneficio/danno: La presenza di endoprotesi biliare può dare artefatti anche in corso di esame RM, inoltre anche la ristadiatione RM a livello locoregionale presenta riduzione dell'accuratezza diagnostica. Quindi risulta consolidato il ruolo della TC.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da massa pancreaticata sospetta l'esecuzione di una TC addome dovrebbe essere considerata come opzione di prima scelta per la definizione di non resecabilità (11, 22-24)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 4. Nei pazienti affetti da eteroplasia pancreaticata non metastatica con infiltrazione vascolare alla TC, l'EUS è utile per la conferma dell'invasione vascolare ai fini della resecabilità?

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

Yang et al. 2014 hanno valutato un totale di 1554 pazienti da 30 studi, di cui solo 9 comparavano EUS con la TC direttamente. La pooled analysis ha evidenziato una sensibilità di EUS e TC del 72% (IC95% 67-77%) e

63% (IC95% 58-67%) rispettivamente, con una specificità dell'89% (IC95% 86-92%) vs 92% (IC95% 90-94%). Nell'analisi, che includeva solo gli studi di confronto diretto, la TC aveva minore sensibilità - 48% (IC95% 0,40-0,56) vs 69% (IC95% 0,61-0,77) - rispetto all'EUS. L'EUS dimostra una migliore definizione dell'invasione vascolare (22).

Li et al. hanno eseguito una metanalisi (726 pazienti) per definire l'accuratezza diagnostica dell'EUS nella stadiazione linfonodale e vascolare di pazienti affetti da tumore pancreatico in sede. I risultati ottenuti in fase preoperatoria venivano comparati con il risultato ottenuto alla stadiazione intraoperatoria o sull'analisi istopatologica definitiva dell'intervento resettivo. La sensibilità e la specificità dell'EUS sono state 0,72 e 0,90 per definire stadi T1-T2 e 0,90 e 0,72 per la definizione di stadi T3 e T4. Globalmente, la sensibilità e la specificità sono state 0,62 e 0,74 per la stadiazione linfonodale (N+ vs N-) e 0,87 e 0,92 per l'invasione vascolare. Gli autori concludono che l'EUS abbia un'accuratezza diagnostica importante per quanto riguarda la descrizione di un'eventuale invasione vascolare, e quindi per la definizione di resecabilità (23).

Limiti: Un limite dell'esame EUS può essere individuato nella distribuzione delle metodiche in termini di accuratezza.

Bilancio beneficio/danno: Nei chiari quadri di non resecabilità locoregionale con evidente infiltrazione massiva degli assi vascolari peripancreatici la TC è sufficiente in quanto accurata nel giudizio di non resecabilità. La documentata elevata risoluzione spaziale dell'EUS nel giudizio di rapporti vascolari ne può giustificare l'impiego nei casi di resecabilità dubbia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da eteroplasia pancreaticata non metastatica e con dubbia resecabilità alla TC, l'EUS può essere presa in considerazione per una valutazione più accurata dell'eventuale coinvolgimento vascolare (22-25)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Asbun HJ, Conlon K, Fernandez-Cruz L, et al. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery*. 2014; 155(5):887-92.
2. Dietrich CF, Lorentzen T, Appelbaum L, et al. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part III – Abdominal treatment procedures. *Ultraschall Med*. 2016; 37(1):27-45.
3. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 182:619-23.

4. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med.* 2004; 141:753-63.
5. Fusari M, Maurea S, Imbriaco M, et al. Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. *Radiol Med.* 2010; 115:453-66.
6. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 170:1315-22.
7. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:844-50.
8. Baum U, Lell M, Nomayr A, et al. Multiplanar spiral CT in the diagnosis of pancreatic tumors. *Radiologe.* 1999; 39(11):958-64.
9. Schima W, Ba-Ssalamah A, Kolblinger C, et al. Pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol.* 2007; 17(3):638-49.
10. Yoon SH, Lee JM, Cho JY, et al. Small (≤ 20 mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphase multidetector CT. *Radiology.* 2011; 259(2):442-52.
11. Park HS, Lee JM, Choi HK, et al. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. *J Magn Reson Imaging.* 2009; 30(3):586-95.
12. Choi TW, Lee JM, Kim JH, et al. Comparison of multidetector CT and gadobutrol-enhanced MR imaging for evaluation of small, solid pancreatic lesions. *Korean J Radiol.* 2016; 17(4):509-21.
13. D'Onofrio M, Crosara S, Signorini M, et al. Comparison between CT and CEUS in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Ultraschall Med.* 2013; 34(4):377-81.
14. Granata V, Fusco R, Catalano O, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance, computed tomography and contrast enhanced ultrasound in radiological multimodality assessment of peribiliary liver metastases. *PLoS One.* 2017; 12(6):e0179951.
15. Westwood M, Joore M, Grutters J, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2013; 17(16):1-243.
16. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; S7:33-40.
17. Jeon SK, Lee JM, Joo I, et al. Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT. *Eur Radiol.* 2018; 28(8):3484-93.
18. Marion-Audibert AM, Vullierme MP, Ronot M, et al. Routine MRI with DWI sequences to detect liver metastases in patients with potentially resectable pancreatic ductal carcinoma and normal liver CT: a prospective multicenter study. *AJR Am J Roentgenol.* 2018; 2011(5):W217-25.
19. Kim HJ, Park MS, Lee JY, et al. Incremental role of pancreatic magnetic resonance imaging after staging computed tomography to evaluate patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res Treat.* 2019; 51(1):24-33.
20. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the American Pancreatic Association. *Gastroenterology.* 2014; 146(1):291-304.
21. Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, et al. Imaging tests for the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Pancreas.* 2016; 45(6):789-95.
22. Yang R, Lu M, Qian X, et al. Diagnostic accuracy of EUS and CT of vascular invasion in pancreatic cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014; 140(12):2077-86.
23. Li JH, He R, Li YM, et al. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Dig Surg.* 2014; 31(4-5):297-305.
24. Beleù A, Calabrese A, Rizzo G, et al. Preoperative imaging evaluation after downstaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a multi-center study. *Cancers (Basel).* 2019; 11(2):E267.
25. Zins M, Matos C, Cassinotto C. Pancreatic adenocarcinoma staging in the era of preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology.* 2018; 287(2):374-90.

3. Classificazione e stadiazione

Quesito 5. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica è raccomandato l'utilizzo di un protocollo standardizzato per il campionamento e il report diagnostico?

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

In uno studio osservazionale di popolazione pubblicato nel 2009 da Westgaard et al. sono stati per la prima volta comparati gli effetti sulla stima della sopravvivenza per ogni singolo parametro riportato in un report istopatologico standardizzato vs un report istopatologico non-standardizzato, su un campione di 506 duodenocefalopancreasectomie per adenocarcinoma del pancreas, della via biliare distale, dell'ampolla di Vater e del duodeno. Sono stati comparati i dati ottenuti dai report istopatologici di un singolo centro (n=113) in cui veniva applicato un protocollo interno per il report diagnostico verso quelli ottenuti da 24 differenti centri (n=393), in quanto nel periodo dello studio non esistevano in Norvegia linee guida e protocolli nazionali.

Lo studio ha confermato che un report non-standardizzato determina una sottostima dello stato linfonodale e del coinvolgimento dei margini di resezione, riconosciuti in letteratura come fattori prognostici indipendenti per il carcinoma del pancreas. Inoltre si è dimostrato che un report non-standardizzato implica una incompleta/insufficiente valutazione di tutti i fattori istopatologici (i.e. dimensioni del tumore, presenza di invasione vascolo-linfatica e/o perineurale, coinvolgimento degli organi e strutture vicine, indicazione del pTNM) ad eccezione del grado di differenziazione della neoplasia. Una possibile limitazione del presente studio è data dal fatto che l'analisi ha preso in considerazione solo i parametri istopatologici e non le tecniche e modalità di campionamento dei pezzi operatori che comunque influenzano il report diagnostico finale (1).

Un altro studio osservazionale retrospettivo di coorte, pubblicato da Katz et al. nel 2011, ha esaminato i dati di arruolamento di 80 pazienti trattati nell'ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group) Z5031 trial, sottoposti a resezione pancreatica. Gli obiettivi dello studio erano: 1. identificare e valutare possibili fonti di variabilità nelle tecniche chirurgiche e nel metodo istopatologico tra i pazienti con carcinoma del pancreas resecabile, prima dell'arruolamento in trial multicentrici per la valutazione dell'efficacia della chemioterapia adiuvante postoperatoria; 2. esaminare la completezza della documentazione relativa ai report chirurgici e istopatologici dei pazienti. Il report istopatologico soddisfaceva i criteri riportati dal CAP (College of American

Pathologists) sia per il campionamento che per la diagnosi solo nel 34% dei casi. Lo studio in esame ha messo in evidenza la mancanza di riproducibilità e di standardizzazione sia nell'approccio chirurgico che nell'analisi istopatologica in assenza di un protocollo standardizzato di campionamento e report (2).

Limiti: Entrambi gli studi sono retrospettivi e hanno incluso casi in un range temporale ampio, con variabilità delle tecniche di campionamento.

Bilancio beneficio/danno: La variabilità nel campionamento e quindi nella successiva interpretazione dei parametri istologici influenza pesantemente il peso prognostico di ciascun parametro istopatologico e quindi anche i risultati degli studi clinici che ne derivano, pertanto l'utilizzo di un report diagnostico standardizzato è indispensabile per garantire l'oggettività dell'analisi dei dati e quindi dei risultati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica può essere preso in considerazione l'utilizzo di un protocollo standardizzato per il campionamento e il report diagnostico (1-2)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 6. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica un numero di linfonodi <12 può essere considerato adeguato ai fini stadiativi?

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

La presenza di metastasi linfonodali è associata ad una prognosi sfavorevole, pertanto è importante identificare e analizzare quanti più linfonodi locoregionali possibili.

Lo studio retrospettivo di Schwarz del 2006 ha analizzato una coorte di 20.631 pazienti, i cui dati erano disponibili all'interno del SEER-database, con diagnosi di carcinoma esocrino del pancreas, classificati sec. TNM 6a edizione, sottoposti a resezione chirurgica, non metastatici e senza infiltrazione dell'arteria mesenterica superiore (non T4) con almeno 1 linfonodo esaminato. Sono stati inclusi nell'analisi pazienti sottoposti a chemio o radioterapia neoadiuvante o con dati chirurgici incompleti, purché questi ultimi fossero estrapolabili dai dati disponibili (tipicamente dal report istopatologico). È stata analizzata la relazione esistente

tra numero di linfonodi esaminati e outcome nell'intera coorte, nei gruppi N0 ed N1 e in 4 sottogruppi specifici (T1/2N0, T3N0, T1/2N1 e T3N1). L'endpoint primario è stato fissato nella sopravvivenza generale. Al fine di identificare il numero ottimale di linfonodi, è stata comparata la sopravvivenza per tutti gli stadi al crescere del numero di linfonodi (range 3-26). Una migliore sopravvivenza è stata riportata all'analisi multivariata sempre in favore dei gruppi con numero di linfonodi maggiore. Il numero di linfonodi negativi (IC95% 0,97-0,99; $p < 0,0001$) e il numero totale di linfonodi asportati hanno dimostrato lo stesso livello di significatività. Inoltre la sopravvivenza migliore è sempre stata rilevata nei gruppi con numero maggiore di linfonodi esaminati. La differenza di sopravvivenza maggiore è stata osservata per l'intera coorte per un valore di cut-off di 11 linfonodi, sebbene la sopravvivenza migliore sia stata raggiunta nel gruppo con un numero di linfonodi superiore a 16 (rispettivamente 11-15 linfonodi per gli N0 e 14-19 per gli N1). Gli autori concludono che, tenendo conto anche dei limiti chirurgici legati a dissezioni linfonodali ampie, almeno 15 linfonodi totali, o circa 10 linfonodi negativi, dovrebbero essere presenti in un pezzo operatorio per definire una chirurgia ad intento curativo e stratificare in modo più accurato la sopravvivenza dei pazienti (3).

Limiti: I limiti dello studio sono la sua retrospettività e l'assenza di una standardizzazione del report diagnostico. Inoltre il numero di linfonodi aveva un range di variabilità molto ampio (3-26 linfonodi).

Lo studio pubblicato successivamente da Tomlinson et al. ha analizzato una coorte di 3505 pazienti, provenienti dal SEER-database, sottoposti a pancreasectomia per adenocarcinoma del pancreas, di cui 1150 pazienti classificati come N0 e 584 come N1a (un singolo linfonodo positivo). L'obiettivo dello studio era quello di determinare il numero ottimale di linfonodi necessari per stadiare accuratamente i pazienti N0; l'endpoint primario era la sopravvivenza generale. Gli autori hanno rilevato che un numero di 15 linfonodi è risultato un importante fattore prognostico indipendente sia all'analisi univariata (log-rank $\chi^2=14,49$) che multivariata (hazard ratio 0,63; IC95% 0,49-0,80; $p < 0,0001$) e che pertanto rappresenta il cut-off ottimale per definire la categoria degli N0 dal momento che per incrementi del numero di linfonodi si sono rilevati soltanto incrementi marginali e non significativi della sopravvivenza (4).

Limiti: I limiti dello studio sono la sua retrospettività con un range temporale di raccolta dei dati molto ampio (1988-2002) in cui si sono succedute metodiche chirurgiche e di analisi istopatologica differenti; inoltre la

mediana del numero di linfonodi riportato nel database è 7 (range 1-54) e solo nel 19% dei casi gli autori hanno riportato pazienti con ≥ 15 linfonodi (4).

Bilancio beneficio/danno: Dai risultati degli studi sopra descritti emerge che sebbene il numero di 15 linfonodi sia il cut-off ottimale per definire una chirurgia ad intento curativo e garantire un'accurata stadiazione linfonodale, tale numero risulta raggiungibile in una piccola percentuale di casi (4). Pertanto, il cut-off di 12 linfonodi riportato da Schwarz (3), rappresenta un valore soglia che definisce una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa, più facilmente raggiungibile nell'analisi istopatologica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica un numero di linfonodi <12 non dovrebbe essere considerato adeguato ai fini stadiativi(3-4)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 7. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica un margine di resezione chirurgico dovrebbe essere considerato positivo (R1) all'esame microscopico quando il tumore giunge fino a 1 mm dallo stesso oppure solo quando risulta presente in corrispondenza del margine?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

L'importanza del valore prognostico della definizione di R1 come margine di resezione con clearance $< 0 = 1$ mm è stata confermata da uno studio prospettico di coorte, pubblicato da Hartwig et al. nel 2011, su 1071 pazienti sottoposti a resezione pancreatica per adenocarcinoma, dove l'assenza di coinvolgimento dei margini (R0 = distanza >1 mm) risulta essere un fattore prognostico favorevole indipendente all'analisi multivariata (5). È stata effettuata una revisione istologica dei casi antecedenti al 2005 per uniformare la definizione di R0 >1 mm. Mentre non è stata dimostrata una differenza di sopravvivenza significativa tra i gruppi R0 ed R1 applicando la precedente definizione (i.e. R1: presenza di tumore sul margine; R0: assenza di tumore sul margine), si è dimostrata una sopravvivenza migliore nel gruppo di pazienti ridefiniti R0 (con clearance >1 mm). L'analisi multivariata ha confermato infatti che la nuova definizione di R0 risulta un fattore prognostico

indipendente di migliore sopravvivenza nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico sottoposti a resezione (R0 rivisto vs R0 precedente/R1/R2; HR 0,64; IC 0,50-0,83; p=0,0005).

Limiti: Inclusione all'interno della casistica di casi di adenocarcinoma insorto su neoplasia mucinosa intraduttale papillare (62 casi) e su neoplasia cistica mucinosa (3 casi) e di casi avanzati (sia locoregionali che con metastasi a distanza resecabili) che sono stati comunque sottoposti a chirurgia; questa commistione potrebbe influenzare il dato di sopravvivenza generale, nel primo caso per una differente biologia delle lesioni invasive rispetto all'adenocarcinoma duttale convenzionale. Inoltre un'altra possibile mancanza di trasferibilità dei risultati può essere legata al fatto che una quota di pazienti inclusi era stata sottoposta a terapia neoadiuvante (5).

Un altro studio prospettico pubblicato da Gebauer et al. nel 2015 ha evidenziato come, aumentando la clearance a più di 2 mm per definire un campione R0, la sopravvivenza generale aumentava consensualmente. Tale studio ha paragonato i dati di un singolo centro, raccolti prospetticamente dal 2007, di 118 pazienti i cui pezzi operatori sono stati campionati secondo il protocollo standardizzato proposto da C.S. Verbeke (che definisce R0 i casi con una distanza tumorale dal margine >1 mm), con quelli ottenuti da 116 pazienti (operati dal 2002 al 2006) in cui non è stato applicato tale protocollo per il campionamento. Applicando tale protocollo la percentuale di R1 aumenta significativamente dal 13% (R0 n=92; R1 n=14; coorte 2002-2006) al 52% (R0 n=57; R1 n=61 coorte dal 2007; p <0,001), tuttavia l'analisi statistica non ha evidenziato una differenza di sopravvivenza significativa tra R0 ed R1 in entrambe le coorti. Per 49 pazienti del gruppo R0 della coorte dal 2007, era disponibile il valore della distanza dal margine: 23 pazienti (48%) presentavano una distanza >2 mm, mentre 26 pazienti tra 1 e 2 mm. Comparando le sopravvivenze per questi due sottogruppi gli autori hanno evidenziato una sopravvivenza significativamente migliore nel gruppo con clearance dei margini > o = a 2 mm rispetto al gruppo con valori <2 mm (22,2 mesi vs 15,1 mesi) (p=0,046). L'analisi multivariata ha confermato che solo una distanza dai margini > o = a 2 mm ha un valore prognostico indipendente (6).

Limiti: La natura retrospettiva dello studio e il limitato numero dei casi potrebbe influenzare la significatività statistica dei risultati.

Nel 2017, Kim et al hanno pubblicato una metanalisi che valutava il rischio di morte in diversi gruppi di pazienti identificati da diverse distanze della neoplasia dal margine di resezione (i.e. R0, margine coinvolto;

R0-1, clearance <1 mm; R1, distanza >1 mm) (7). L’analisi ha incluso studi che riportavano gli outcome di sopravvivenza correlandoli con lo stato dei margini di resezione. Di 2894 studi, solo 8 hanno soddisfatto i criteri di inclusione, per un totale di 1932 pazienti valutati. Sono stati esclusi studi che includevano neoplasie pancreatiche diverse oltre al PDAC, studi che non riportavano lo stato dei margini e studi che non riportavano dati sufficienti per la valutazione del rischio di morte (Hazard Ratio, HR) e degli intervalli di confidenza (IC) al 95%, per i diversi valori di distanza dai margini. Il gruppo R1 ha dimostrato un ridotto HR rispetto al gruppo R0-1 (HR 0,74; IC95% 0,61-0,88) che a sua volta aveva un ridotto rischio rispetto al gruppo R0 (HR 0,81; IC95% 0,61-0,88). Gli autori concludono che il gruppo con distanza dal margine >1 mm ha il più ridotto rischio di morte.

Limiti: Gli studi valutati non forniscono informazioni adeguate sulla stratificazione degli altri fattori prognostici rispetto allo stato dei margini (ad es. T ed N) e solo in uno studio sono indicati, rispetto allo stato del margine, i casi che hanno ricevuto terapia adiuvante o neoadiuvante.

Bilancio beneficio/danno: Sembra chiaro che, sebbene aumentando la clearance dei margini la sopravvivenza tenda a migliorare (anche in virtù di dimensioni tumorali inferiori), la probabilità di ottenere margini R0 si riduce notevolmente. L’evidenza mutuata dallo studio prospettico pubblicato da Hartwig et al. sulla casistica più ampia suggerisce che la definizione di R0 (margini indenne) come clearance >1 mm sembra svolgere un ruolo prognostico indipendente all’analisi multivariata. Valore ulteriormente confermato dalla metanalisi di Kim et al. dove 1 mm appare il miglior cut-off per identificare pazienti a più basso rischio di morte.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa*	Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica un margine di resezione dovrebbe essere considerato positivo (R1) all’esame microscopico quando il tumore giunge fino a 1 mm dallo stesso margine (5-7)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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

3.1 Stadiazione

Le recenti modifiche apportate al sistema stadiativo, e adottate dai maggiori sistemi di riferimento internazionale (8), riguardano principalmente il parametro T, che negli stadi non localmente avanzati (T1-T3) è definito dalla dimensione maggiore del tumore misurata microscopicamente. Nel caso di associata presenza di lesioni non invasive (lesioni mucinose o neoplasie intraduttali) dovrà essere considerata la sola componente invasiva ai fini stadiativi. Gli stadi localmente avanzati (T4) risultano prevalentemente non reseccabili e pertanto la loro stadiazione in termini di valutazione dimensionale è principalmente radiologica. La valutazione del T come valore dimensionale rende oggettiva la sua definizione rispetto alla precedente identificazione dell'invasione dei tessuti molli peripancreatici, spesso difficile per le caratteristiche anatomiche dell'organo.

Lo studio di Saka et al. ha adottato un protocollo di campionamento standardizzato su 223 pancreasectomie consecutive rilevando la presenza di invasione del tessuto adiposo peripancreatico nel 91% dei casi che venivano definiti T3, in aggiunta a un ulteriore 4,5% dei casi che presentavano invasione di strutture adiacenti, senza correlazioni significative con la sopravvivenza. Gli autori propongono una suddivisione delle sottoclassi del parametro T su base dimensionale (pT1: ≤ 2 , pT2: $>2-\leq 4$, pT3: >4 cm) che identifica 3 gruppi costituiti dal 13, 64 e 23% dei casi che presentavano una sopravvivenza mediana di 27, 24 e 9 mesi con differenze statisticamente significative ($p=0,004$) a 1 e 3 anni. Successivamente, applicando i nuovi sottogruppi per definire il T a 757 pancreasectomie consecutive è stata confermata la presenza di una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa a 1 e 3 anni tra i 3 sottogruppi (9).

Uno studio multicentrico di validazione del nuovo sistema TNM è stato pubblicato nel 2017. Questo studio ha analizzato i dati di 2318 pazienti sottoposti a pancreasectomia R0. Differenze di sopravvivenza media sono state rilevate tra i centri applicando il sistema TNM 7a edizione, mentre tali differenze venivano meno applicando il sistema TNM 8a edizione, garantendo quest'ultimo una maggiore riproducibilità (10). Pertanto il nuovo sistema stadiativo ha riconosciuto, per la valutazione del T, che il criterio dimensionale rappresenta un parametro più oggettivo e che permette una stratificazione prognostica più accurata del precedente (8).

In futuro, nuovi studi che integrano dati istopatologici a dati biologici/molecolari, potrebbero ulteriormente modificare il sistema stadiativo e classificativo attuale, verso un sempre più personalizzato approccio alla patologia neoplastica.

TNM 8^a edizione

Tumore primitivo

- Tx** il tumore primitivo non può essere definito
- T0** il tumore primitivo non è evidenziabile
- Tis** carcinoma in situ, incluso PanIN-3 (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia)
- T1** tumore limitato al pancreas, di 2 cm o meno nel diametro maggiore
- T1a:** < 0.5 cm -
- T1b:** >0.5 e <1 cm -
- T1c:** >1 e <=2 cm
- T2** tumore limitato al pancreas, compreso tra 2 e 4 cm nel diametro maggiore
- T3** tumore di oltre 4 cm nel diametro maggiore
- T4** tumore che interessa l'asse celiaco o l'arteria mesenterica e/o l'arteria epatica comune

Linfonodi regionali

(devono essere valutati almeno 12 linfonodi)

- Nx** lo stato dei linfonodi regionali non può essere definito
- N0** non metastasi ai linfonodi regionali
- N1** presenza di metastasi da 1 a 3 linfonodi regionali
- N2** presenza di metastasi in 4 o più linfonodi regionali

Metastasi a distanza

- Mx** la presenza di metastasi a distanza non può essere definita
- M0** assenza di metastasi a distanza
- M1** presenza di metastasi a distanza

Stadio

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

Per uniformità di linguaggio è necessario riferirsi ai sistemi classificativo e stadiativo riportati nel manuale stadiativo AJCC/TNM 2017, ottava edizione (8).

Bibliografia

1. Westgaard A, Larønningen S, Mellem C, et al. Are survival predictions reliable? Hospital volume versus standardisation of histopathologic reporting for accuracy of survival estimates after pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2009; 45(16):2850-9.
2. Katz MHG, Merchant NB, Brower S, et al. Standardization of surgical and pathologic variables is needed in multicenter trials of adjuvant therapy for pancreatic cancer: results from the ACOSOG Z5031 trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(2):337-44.
3. Schwarz RE, Smith DD. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(9):1189-200.
4. Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, et al. Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. *Arch Surg*. 2007; 142(8):767-74; discussion 773-4.
5. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg*. 2011; 254(2):311-9.
6. Gebauer F, Tachezy M, Vashist YK, et al. Resection margin clearance in pancreatic cancer after implementation of the Leeds Pathology Protocol (LEEPP): clinically relevant or just academic? *World J Surg*. 2015; 39(2):493-9.
7. Kim KS, Kwon J, Kim K, et al. Impact of resection margin distance on survival of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Res Treat*. 2017; 49(3):824-33.
8. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth Edition. New York: Springer, 2017; 337-47.
9. Saka B, Balci S, Basturk O, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma is spread to peripancreatic soft tissue in the majority of resected cases, rendering the AJCC T-Stage protocol (7th Edition) inapplicable and insignificant: a size-based staging system (pT1: ≤ 2 , pT2: $>2 \leq 4$, pT3: >4 cm) a more valid and clinically relevant. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(6):2010-8.
10. Allen PJ, Kulk D, Castillo FC, et al. Multi-institutional validation study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) changes for T and N staging in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2017; 265(1):185-91.

4. Incidentalomi pancreatici

Gli incidentalomi pancreatici possono essere solidi e cistici e sono di riscontro più frequente nell'età avanzata; la percentuale di maschi varia dal 14,3% all'80,7%; la loro incidenza varia tra il 6% ed il 23% di tutte le resezioni pancreatiche eseguite per qualsiasi causa (1). Un dato clinico importante è che l'aumento delle diagnosi degli incidentalomi pancreatici è dovuto in gran parte al numero crescente degli studi radiologici eseguiti per altre ragioni. Un recente studio di coorte prospettico italiano che ha arruolato 1387 pazienti con lesioni cistiche pancreatiche ha confermato che le lesioni cistiche asintomatiche erano presenti nel 75,5% dei pazienti. Dei 1370 pazienti con lesioni cistiche non infiammatorie del pancreas, l'89,9% presentava una neoplasia mucinosa papillare intraduttale (IPMN) (70,1% IPMN con dotto irregolare, 6,2% IPMN di tipo misto e 4,6% IPMN di condotto principale), il 12,7% presentava un cistoadenoma cistico sieroso, il 2,8% un cistoadenoma mucinoso, l'1,5% una neoplasia neuroendocrina cistica non funzionante, lo 0,7% una neoplasia cistica solida-pseudopapillare, lo 0,3% un adenocarcinoma cistico e l'1,2% una neoplasia cistica indeterminata. Settantotto (5,7%) pazienti sono stati operati dopo il lavoro iniziale (2).

Quesito 8. In pazienti che eseguono esami radiologici per altre ragioni il riscontro occasionale di una lesione solida del pancreas deve essere definito istologicamente oppure è indicato il solo monitoraggio strumentale?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Una revisione sistematica sulle lesioni solide del pancreas ha preso in considerazione 5 studi che hanno arruolato 380 pazienti (range 7-118) con lesioni incidentali solide e cistiche. Tutti gli studi erano retrospettivi e per loro eterogeneità non è stato possibile effettuare una metanalisi (1). La sola conclusione che può essere tratta è che la maggior parte delle lesioni solide sono maligne e che per iniziare una chemioterapia o per valutare la possibilità di un intervento chirurgico è necessaria una caratterizzazione patologica anche per evitare di operare lesioni solide benigne come la pancreatite cronica focale o la pancreatite autoimmune.

Limiti: I dati della letteratura sono basati su casistiche anatomo-patologiche retrospettive e basate su casistiche selezionate e pertanto non si riesce a calcolare un numero di pazienti da valutare per evitare l'evento.

Bilancio beneficio/danno: In caso di riscontro occasionale di massa solida pancreatica è altamente probabile la diagnosi di tumore maligno: l'iter diagnostico terapeutico segue pertanto le linee guida della neoplasia pancreatica maligna fino a conferma o esclusione di questa ipotesi.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La definizione istologica di una lesione solida del pancreas riscontrata occasionalmente ad un esame radiologico dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione, rispetto al solo monitoraggio radiologico (1)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 9. In caso di incidentaloma cistico, dovrebbe essere considerato l'intervento chirurgico?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Una revisione sistematica della letteratura ha preso in considerazione 4 studi retrospettivi che avevano arruolato 356 pazienti asintomatici (range 73-112), la maggior parte con lesioni cistiche che erano a potenziale maligno o maligne. Per l'eterogeneità degli studi non è stato possibile effettuare una metanalisi (3).

Una volta esclusi i pazienti non candidabili all'intervento chirurgico per età e comorbidità e quelli con cistoadenoma sieroso, si indica l'intervento chirurgico ai pazienti con cistoadenoma mucinoso e a quelli con IPMN con segni di alto rischio neoplastico (high-risk stigmata). Una recente revisione delle Consensus Guidelines di Fukuoka ha definito come high-risk stigmata la presenza di ittero ostruttivo, noduli murali vascolarizzati ≥ 5 mm, diametro del dotto principale ≥ 10 mm (1).

Secondo le linee guida europee, la resezione chirurgica di un cistoadenoma mucinoso è indicata se ≥ 4 cm o in presenza di noduli murali (4).

Limiti: I dati della letteratura sono basati su casistiche cliniche, chirurgiche ed anatomo-patologiche, nella maggior parte di casi retrospettive.

Bilancio benefico/danno: In caso di riscontro occasionale di cistoadenoma mucinoso la trasformazione maligna è altamente probabile e, in caso di IPMN con high-risk stigmata, in circa il 50% dei pazienti è possibile riscontrare una displasia grave che può evolvere in carcinoma invasivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In caso di incidentaloma cistico, l'intervento chirurgico dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica solo in caso di cistoadenoma mucinoso ≥ 4 cm (o in presenza di noduli murali se < 4 cm) e in caso di IPMN con high-risk stigmata (3)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 10. Il monitoraggio mediante tecniche di imaging come follow-up dovrebbe essere preso in considerazione per gli IPMN dei dotti secondari?

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

Negli IPMN senza indicazione chirurgica immediata, in pazienti potenzialmente candidabili all'intervento chirurgico, è indicato un monitoraggio preferibilmente con risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto associata a pancreatografia-RM che dovrebbe essere programmata come segue: diametro inferiore a 10 mm ogni 12 mesi, diametro tra 10 e 20 mm ogni 6-12 mesi, diametro maggiore di 20 mm ogni 3-6 mesi. Se dopo 2 anni dalla diagnosi iniziale la lesione cistica è stabile, il *timing* del follow-up può essere modificato come segue: diametro inferiore a 10 mm ogni 24 mesi, diametro tra 10 e 20 mm ogni 18 mesi, diametro maggiore di 20 mm ogni 12 mesi (1-3). Il notevole incremento di riscontro incidentale di lesioni cistiche pone il problema della durata del monitoraggio di queste lesioni. Non esistono studi clinici prospettici osservazionali o randomizzati, ma solo pareri di esperti (5). I risultati di uno studio retrospettivo multicentrico italiano che ha arruolato un elevato numero di soggetti portatori di IPMN dei dotti secondari ha dimostrato che la gestione non operativa a lungo termine è sicura per gli IPMN dei dotti secondari senza segni clinici e radiologici di allarme e segni di alto rischio di evoluzione verso il cancro; l'interruzione della sorveglianza non può essere raccomandata poiché il 17% dei pazienti (1/6) ha sviluppato segni clinici e radiologici di allarme e segni di

alto rischio di evoluzione verso il cancro ben oltre i 5 anni di sorveglianza e senza precedenti modifiche rilevanti. In conclusione, un'intensificazione del follow-up dovrebbe essere presa in considerazione dopo 5 anni (6-7).

È da sottolineare che sono pochi gli studi che hanno confrontato diverse strategie di gestione di pazienti affetti da IPMN dei dotti secondari e sono basati nella maggior parte dei casi su studi di coorte e retrospettivi. Huang et al. (8) hanno confrontato tre diverse strategie per una coorte di pazienti di 60 anni con IPMN dei dotti secondari: una strategia di sorveglianza, una basata sulla resezione chirurgica in relazione all'insorgenza dei sintomi ma senza sorveglianza e la chirurgia immediata dopo la diagnosi iniziale. L'outcome primario era il costo degli anni di vita (QALY) adeguati alla qualità e la strategia di non sorveglianza era la meno costosa, ma anche la meno efficace, mentre la strategia di chirurgia era la più costosa ed efficace. Il costo della strategia di sorveglianza è stato di 20.096 dollari aggiuntivi per QALY rispetto alla strategia di non sorveglianza, ma è più efficace, quindi la strategia di sorveglianza sembra essere un'opzione economica rispetto a nessuna sorveglianza. L'altro aspetto che bisogna considerare è la qualità della vita dei pazienti con IPMN dei dotti secondari ed è stato dimostrato in uno studio prospettico che un follow-up di 6 o 12 mesi con la risonanza magnetica non influisce sulla qualità della vita dei pazienti (9).

Limiti: I dati della letteratura basati su studi prospettici e retrospettivi hanno durata nella maggior parte dei casi non superiori a 10 anni e pertanto sono attesi studi a più lungo follow-up che sono in corso.

Bilancio beneficio/danno: Il monitoraggio costante delle gli IPMN senza segni di sospetta degenerazione è indicato per evitare, nei casi privi di segni di degenerazione, un overtreatment chirurgico, dati i rischi di morbilità e mortalità postoperatoria: il beneficio di una gestione medica garantisce quindi un buon rapporto costo/efficacia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Il monitoraggio mediante tecniche di imaging dovrebbe essere preso in considerazione per gli IPMN senza high-risk stigmata e va continuato finché il paziente rimarrà potenzialmente operabile (5-6)	Condizionata a favore
COI: S. Crippa è autore di uno studio preso a supporto della raccomandazione		

Bibliografia

1. Pezzilli R. Asymptomatic lesions of the pancreas: an overview. *J Gastroenterol Hepatol Res.* 2014; 3:1216-9.
2. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol.* 2010; 7:754-73.
3. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology.* 2017; 17:738-53.
4. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut.* 2018; 67(5):789-804.
5. Buscarini E, Pezzilli R, Cannizzaro R, et al. Italian consensus guidelines for the diagnostic work-up and follow-up of cystic pancreatic neoplasms. *Dig Liver Dis.* 2014; 46:479-93.
6. Jais B, Rebours V, Malleo G, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club. *Gut.* 2016; 65:305-12.
7. Crippa S, Pezzilli R, Bissolati M, et al. Active surveillance beyond 5 years is required for presumed branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms undergoing non-operative management. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112:1153-61.
8. Huang ES, Gazelle GS, Hur C. Consensus guidelines in the management of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm: a cost-effectiveness analysis. *Dig Dis Sci.* 2010; 55:852-60.
9. Pezzilli R, Calculli L. Branch-type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: clinically and patient-reported outcomes. *Pancreas.* 2015; 44:221-6.

5. Tumori pancreatici eredo-familiari

La prevenzione secondaria del carcinoma del pancreas non è realizzabile vista la sua incidenza relativamente bassa. Il 10% dei soggetti affetti da carcinoma pancreatico apparentemente sporadico risulta avere familiarità per la patologia, connotando la presenza di aggregazione familiare come elemento indice su cui basare l'identificazione dei soggetti a rischio per carcinoma del pancreas. Il rischio su base eredo-familiare si suddivide in due diversi profili: la familiarità propriamente detta e la presenza di mutazioni a carico di geni di suscettibilità per carcinoma pancreatico, con o senza familiarità. Entrambi i gruppi condividono un rischio *lifetime* di sviluppare la patologia >5%, cut-off di opportunità per intraprendere una sorveglianza per carcinoma pancreatico, secondo raccomandazioni da parte di esperti internazionali (1-2).

Quesito 11. I soggetti con familiarità per tumore pancreatico, definita come la presenza di almeno due parenti sulla stessa linea di sangue, di cui almeno uno di primo grado (ad es. padre, madre, fratello, sorella, figlio, figlia), e fino al III grado di parentela, dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza per tumore pancreatico?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA FLOW di selezione degli studi*).

Nel 2018, Paiella et al. (3) hanno analizzato il tasso di raggiungimento degli obiettivi di un programma di sorveglianza nei soggetti ad alto rischio di carcinoma del pancreas per familiarità, mediante revisione sistematica della letteratura e metanalisi di prevalenza. L'obiettivo dello screening veniva considerato raggiunto in caso di diagnosi di carcinoma pancreatico resecabile, o di neoplasia papillare intraduttale mucinosa (IPMN) con displasia di alto grado, o, infine, di neoplasia intraepiteliale (PanIN)-3, in base alle indicazioni di un gruppo internazionale di esperti (1). L'analisi è stata condotta su un campione finale di 16 studi, comprendenti 1551 soggetti ad alto rischio per carcinoma pancreatico, aventi un'età media approssimativa di 52 anni. Dei 16 studi, 15 erano prospettici di coorte e 1 era caso-controllo. È stato identificato un tasso dell'1,6% di raggiungimento degli obiettivi dello screening, con 13 diagnosi di carcinoma pancreatico. Tale percentuale è molto elevata, se si considera che il rischio di un cancro pancreatico a 52 anni di età è intorno allo 0,02% (4), e dimostra che in popolazioni ben selezionate è possibile diagnosticare carcinomi

pancreatici precoci o lesioni pre-carcinomatose attraverso programmi di sorveglianza dedicati. Analoghi risultati sono stati riportati da altre 2 revisioni sistematiche (5-6).

I potenziali rischi, i benefici e le incertezze della sorveglianza per il carcinoma del pancreas devono essere discussi con i soggetti candidati. Quando possibile, la sorveglianza andrebbe effettuata in centri dove sono presenti gruppi multidisciplinari dedicati alla patologia pancreatico.

Limiti: Lo studio citato ha delle limitazioni in termini di *selection bias* ed eterogeneità per alcuni degli *outcome* considerati. Altri limiti derivano dalla natura degli studi considerati. Inoltre, gli studi analizzati non consentivano di estrapolare dati di *efficacia* del programma di sorveglianza (intesa come una più lunga sopravvivenza a fronte di un'avvenuta diagnosi precoce).

Nel 2018, lo studio di Canto et al. ha riportato i risultati della casistica prospettica e monocentrica (Johns Hopkins Institute) di tutti i soggetti sottoposti a sorveglianza per carcinoma pancreatico mediante ecoendoscopia, risonanza magnetica o TC, e seguiti nel tempo per 5,6 anni (mediana) (7). Dall'analisi di 354 individui, di cui la maggioranza erano casi con familiarità (97%), è emerso che il 7% andava incontro a progressione neoplastica, in forma di carcinoma pancreatico o displasia di alto grado in IPMN, con un tasso di progressione dell'1,6%/anno. La maggioranza di questi casi (93%) aveva lesioni sospette identificabili radiologicamente. Il 90% dei casi diagnosticati era resecabile, con una sopravvivenza a 3 anni dell'85%.

Limiti: Lo studio soffre di eterogeneità in termini di tecniche di sorveglianza e si svolge in un periodo di tempo molto lungo (16 anni), durante il quale si sono verificati importanti cambiamenti nelle tecniche diagnostiche (indirectness). Il tasso di soggetti sottoposti a test genetico è stato basso.

Nel 2019, l'Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas (AISP) ha pubblicato i risultati di uno studio prospettico osservazionale italiano multicentrico, iniziato nel 2015 (8) e in corso (9) (www.aisponline.it). In particolare, sono stati pubblicati i risultati del primo esame di sorveglianza di 187 soggetti ad alto rischio, per familiarità e/o per predisposizione genetica. È stato identificato un tasso del 2,6% di diagnosi di malignità (n=5: 1 IPMN-carcinoma e 4 adenocarcinomi duttali pancreatici, di cui solo uno resecabile; 4 casi su 5 erano stati diagnosticati nel gruppo dei soggetti con familiarità propriamente detta). All'analisi multivariata, è risultato che avere più di 50 anni (OR 3,3; IC95% 1,4-8), essere un non-fumatore (OR 2,8, IC95% 1,1-7,5) ed avere/avere avuto più di due parenti affetti da carcinoma pancreatico sulla stessa linea di sangue (OR 2,7;

IC95% 1,1-6,4) sono fattori indipendentemente associati al rischio di diagnosi di lesioni maligne o pre-maligne al momento del primo esame di sorveglianza (tutte $p < 0,05$). Anche da questo studio, tuttavia, non è possibile estrapolare dati di sopravvivenza, dunque di efficacia del programma di sorveglianza.

Limiti: Disegno di studio. Inoltre solo una minoranza dei soggetti inclusi era stata sottoposta a test genetico per noti geni di suscettibilità al carcinoma del pancreas, pertanto non è quantificabile quanti *carrier* di mutazioni genetiche contenesse realmente il gruppo dei soggetti con familiarità propriamente detta.

Bilancio beneficio/danno: Il beneficio, in termini di percentuale di raggiungimento degli obiettivi del programma di sorveglianza (alti tassi di diagnosi di lesioni pre-maligne e maligne in soggetti con familiarità per carcinoma pancreatico) supera il danno derivante dal tasso di chirurgia non necessaria.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa*	Nei soggetti con familiarità per tumore pancreatico, definita come la presenza di almeno due parenti sulla stessa linea di sangue, di cui almeno uno di primo grado, e fino al III grado di parentela, la sorveglianza per tumore pancreatico nell'ambito di programmi di ricerca dedicati dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (3, 5-7)	Forte a favore
COI: S. Paiella è autore di uno studio a supporto della raccomandazione		

* La qualità dell'evidenza è influenzata dalla presenza di studi prospettici che non rispondono pienamente al quesito clinico sull'efficacia di un programma di sorveglianza per carcinoma pancreatico, a parte il lavoro di Canto et al.⁷ Tuttavia, il panel esprime una raccomandazione positiva forte, dal momento che il raggiungimento della diagnosi precoce e l'implementazione con opportuni trattamenti oncologici (chirurgia e chemioterapia) appaiono essere la strada da percorrere per il cambiamento della storia naturale del carcinoma del pancreas.

Quesito 12. I soggetti affetti da sindromi/mutazioni genetiche che conferiscono un aumentato rischio di tumore del pancreas, con o senza familiarità in base alla condizione, dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza per tumore pancreatico?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nel 2016, uno studio multicentrico, collaborativo, retrospettivo, di soggetti a rischio di carcinoma pancreatico, prospetticamente arruolati, ha coinvolto 197 individui con sindromi/mutazioni genetiche che conferiscono un aumentato rischio di cancro del pancreas; nello specifico, erano stati testati i geni BRCA1, BRCA2, PALB2,

ed era stata coinvolta una popolazione di *carrier* di CDKN2A (10). Tra questi, 1 soggetto su 19 (5,2%) portatori di mutazione a carico di BRCA1/2 o PALB2 aveva sviluppato un carcinoma pancreatico mentre per i portatori di mutazione a carico di CDKN2A l'incidenza di insorgenza di un tumore del pancreas ha raggiunto il 7,3% (13/178).

Nello studio di Canto et al. del 2018 (7), longitudinale, prospettico, osservazionale e monocentrico, 41 soggetti erano stati sottoposti a sorveglianza per cancro del pancreas per una mutazione a carico dei geni BRCA1, BRCA2 o PALB2. Di questi, 1 paziente (2%) aveva sviluppato un carcinoma pancreatico.

Hu et al., nel 2018, hanno pubblicato uno studio caso-controllo in cui riportano i risultati dell'analisi di 21 geni di suscettibilità al carcinoma pancreatico in 3030 adulti con carcinoma pancreatico (vs 176.241 controlli di cui erano disponibili dati sulla presenza di mutazioni germinali a carico di quei 21 geni) (11). I geni sottoposti ad analisi per mutazione germinale sono stati ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, FANCC, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, NBN, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D e TP53. È stato identificato un tasso di mutazioni a carico di 6 di questi geni (CDKN2A, TP53, MLH1, BRCA1, BRCA2 e ATM) nel 7,9% dei pazienti con storia familiare di carcinoma del pancreas.

Per contro, nel 2018, l'analisi retrospettiva monocentrica di DaVee et al. ha riportato i risultati di un programma di sorveglianza per carcinoma pancreatico, basato su ecoendoscopia, risonanza magnetica o TC, e rivolto ai soggetti con mutazioni genetiche a carico dei geni BRCA1, BRCA2, p53, STK11, MSH2, ATM e APC, con o senza familiarità per carcinoma pancreatico (12). Su 86 casi, 64 (74,4%) erano portatori di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2, e in 23 di essi (26,7%) sono state identificate anomalie pancreatiche, ma nessun caso di lesione pre-maligna o francamente maligna.

I potenziali rischi, i benefici e le incertezze della sorveglianza per carcinoma del pancreas devono essere discussi con i soggetti candidati. Quando indicata, la sorveglianza dei soggetti a rischio per sindromi/mutazioni genetiche predisponenti andrebbe effettuata in centri dove sono presenti gruppi multidisciplinari di pancreatologia, e la possibilità di consulenza da parte di genetista che segua tali soggetti anche per il rischio oncologico in organi diversi dal pancreas.

Limiti degli studi: Tutti gli studi considerati hanno delle limitazioni legate al *selection bias*, all'eterogeneità del rischio delle popolazioni di *carrier* e alla natura stessa dei geni testati per singolo gruppo di soggetti a rischio.

Bilancio beneficio/danno: La sorveglianza di soggetti portatori di mutazioni germinali a carico di dedicati geni con o senza familiarità per carcinoma pancreatico, o affetti da sindromi (sindrome del melanoma familiare, sindrome di Lynch), o da pancreatite ereditaria, può portare all'identificazione del carcinoma pancreatico in soggetti asintomatici. Si rimanda ai criteri del Registro Italiano di Famiglie A Rischio di Carcinoma del Pancreas (IRFARPC) dell'Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas (AISP) (9), per dettagli sulle categorie di rischio da sottoporre a sorveglianza per carcinoma pancreatico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa*	Nei soggetti affetti da sindromi/mutazioni genetiche ^o che conferiscono un aumentato rischio di tumore del pancreas, con o senza familiarità in base alla condizione, la sorveglianza per tumore pancreatico nell'ambito di programmi di ricerca dedicati dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (7, 10-12)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

* La qualità dell'evidenza è influenzata dalla presenza di studi prospettici di qualità sufficiente che non rispondono pienamente al quesito clinico sull'efficacia di un programma di sorveglianza per carcinoma pancreatico, a parte il lavoro di Canto et al.⁷ Tuttavia, il panel esprime una raccomandazione positiva forte, dal momento che il raggiungimento della diagnosi precoce e l'implementazione con opportuni trattamenti oncologici (chirurgia e chemioterapia) appaiono essere la strada da percorrere per il cambiamento della storia naturale del carcinoma del pancreas.

• Per la definizione delle categorie di rischio si rimanda a Capurso et al.⁹

Quesito 13. A quale età dovrebbe iniziare la sorveglianza per tumore pancreatico nei soggetti a rischio per familiarità per tumore del pancreas e/o presenza di sindromi/mutazioni genetiche ad alto rischio?

In relazione al quesito, la ricerca non ha prodotto risultati appropriati. Si può fare riferimento al Registro Italiano di Famiglie A Rischio di Carcinoma del Pancreas (IRFARPC) dell'Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas (AISP), secondo cui l'arruolamento e quindi poi la sorveglianza attiva in base all'età, vanno realizzati in maniera diversa a seconda dei profili di rischio (familiare e/o genetico) (9).

Quesito 14. Quale strategia di sorveglianza (ad es. tecniche diagnostiche e intervallo di sorveglianza) dovrebbe essere adottata nei soggetti a rischio per familiarità per tumore del pancreas e/o per presenza di sindromi/mutazioni genetiche ad alto rischio?

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

Uno studio prospettico, multicentrico, di coorte, di Canto et al. del 2012, ha riportato i risultati dell'analisi di 225 soggetti asintomatici sottoposti a TC, risonanza magnetica ed ecoendoscopia, in cieco per lo sperimentatore, nell'ambito di programmi di sorveglianza per carcinoma pancreatico (13). Gli autori riportano che l'ecoendoscopia e la risonanza magnetica con colangiopancreatografia sono risultate interscambiabili nell'identificazione delle lesioni solide e cistiche del pancreas (33,3% e 42,6%, rispettivamente), con risultati migliori della TC (11%).

Limiti: Disegno dello studio. La presenza dell'ecoendoscopia rendeva i dati ottenuti non oggettivi, essendo una tecnica operatore-dipendente, e diversi ecoendoscopisti erano stati coinvolti nello studio.

Nel 2015, uno studio multicentrico, prospettico, in cieco per lo sperimentatore, ha arruolato 139 soggetti asintomatici nell'ambito di programmi di sorveglianza dedicati per cancro del pancreas. Delle 11 lesioni clinicamente rilevanti identificate, 6 erano state identificate da entrambe le tecniche (55%). L'ecoendoscopia e la risonanza magnetica con colangiopancreatografia avevano identificato 8/11 (73%) e 9/11 (82%) lesioni rispettivamente. L'ecoendoscopia si era dimostrata più sensibile nell'identificazione delle lesioni solide, mentre la risonanza magnetica nell'identificazione delle lesioni cistiche.

Limiti: Disegno dello studio. Inoltre pochi casi erano stati sottoposti a resezione chirurgica; dunque, in assenza di esame istologico definitivo, rimane l'incertezza diagnostica delle presunte diagnosi raggiunte con ecoendoscopia e con risonanza magnetica; ciò indebolisce il confronto tra le due tecniche.

Bilancio beneficio/danno: Quando non è possibile effettuare la sorveglianza con l'uso combinato di entrambe le metodiche (risonanza magnetica con colangiopancreatografia ed ecoendoscopia), i benefici derivanti dall'eventuale uso di una sola delle due metodiche sono comunque maggiori della possibilità di non studiare la ghiandola pancreatica.

Per quanto riguarda il *timing* della sorveglianza, non sono stati identificati studi in grado di rispondere a questa domanda.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei soggetti a rischio per familiarità per tumore del pancreas e/o per presenza di sindromi/mutazioni genetiche ad alto rischio, la sorveglianza con l'utilizzo combinato di risonanza magnetica con colangiopancreatografia ed ecoendoscopia dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (13-14)	Condizionata a favore
√	Nei centri ad alto expertise in pancreatologia, le due tecniche possono essere impiegate interscambiabilmente, possibilmente nell'ambito di progetti di ricerca	
√	L'intervallo di sorveglianza dovrebbe essere annuale in assenza di anomalie	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 15. Nei soggetti con familiarità per tumore pancreatico, definita come la presenza di due parenti sulla stessa linea di sangue di cui almeno uno di I grado e fino al III grado di parentela, è indicata la consulenza genetica per valutazione del test dei geni *APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH6, MSH2, PMS2, EPCAM, PALB2, STK11, TP53*?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text nessuno studio è stato incluso (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Vengono pertanto accettate le raccomandazioni dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) (14), che prevedono che i soggetti con i criteri di familiarità accertata per cancro del pancreas, o affetti da sindromi genetiche predisponenti con o senza familiarità (si vedano i criteri di arruolamento del IRFARPC dell'AISP (9), siano candidati a consulenza genetica per i geni di suscettibilità per il carcinoma del pancreas. In assenza di una diagnosi già presente in un familiare, il test genetico dovrebbe essere basato su un pannello composto dai seguenti geni: *APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH6, MSH2, PMS2, EPCAM, PALB2, STK11, TP53*. Il percorso del soggetto candidato alla consulenza genetica e al test genetico dovrebbe coinvolgere il medico curante e i familiari del candidato.

Quesito 16. Qual è il trattamento chirurgico dei soggetti a rischio per tumore del pancreas, per familiarità per tumore del pancreas e/o presenza di sindromi/mutazioni genetiche ad alto rischio, in caso di riscontro di lesioni pre-maligne o tumori conclamati? È indicata la pancreasectomia profilattica?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La revisione sistematica e metanalisi di proporzione di Paiella et al. (3) includeva 1551 soggetti ad alto rischio sottoposti a chirurgia pancreaticata. Gli studi inclusi sono stati 16, di cui solo 1 era con disegno caso-controllo, mentre gli altri erano coorti prospettiche. Soltanto in 1 studio non venivano riportati dati chirurgici, invece negli altri studi almeno un paziente era stato sottoposto a chirurgia, per un totale di 105 interventi (6,3%). L'intervento chirurgico più frequente era stato la pancreasectomia distale (45%), seguito dalla pancreasectomia totale (21%); meno frequenti erano state la duodenocefalopancreasectomia e le resezioni atipiche (16% e 12%, rispettivamente). L'alto tasso di pancreasectomie totali poteva dimostrare la volontà di effettuare una chirurgia "definitiva" nell'idea di evitare una ricomparsa della malattia, presupponendo un danno genetico sottostante in grado di causare eventuali recidive della patologia pancreaticata per la quale si è intervenuti. Tuttavia, in assenza di evidenza per tale quesito, la scelta del tipo di intervento chirurgico da effettuare deve essere presa in contesti multidisciplinari ad alto expertise, coinvolgendo attivamente il paziente che prenderà una scelta consapevole. Andranno confrontate le sequele chirurgiche a breve e lungo termine di pancreasectomia totale vs pancreasectomia parziale (mantenimento di parte della funzione pancreaticata), a fronte dei possibili benefici oncologici. Tale decisione andrebbe ragionevolmente presa anche in relazione al *timing* di comparsa della lesione per la quale è indicata la chirurgia (intervallo ridotto vs lesione incidente dopo lungo tempo dall'inizio della sorveglianza) e alla categoria di rischio del soggetto.

Limiti: Gli studi inclusi nella metanalisi erano eterogenei in termini di popolazioni a rischio arruolate e di tecniche diagnostiche impiegate. Inoltre, coprivano un lungo periodo di studio, durante il quale si erano verificati sia progressi diagnostici, sia la creazione di linee guida internazionali (1) che stabilivano i criteri di arruolamento dei soggetti a rischio.

Bilancio beneficio/danno: In caso di riscontro di quadri diagnostici suscettibili di resezione chirurgica, il beneficio derivante dal seguire i criteri della chirurgia radicale oncologica *standard* del pancreas superano i possibili danni derivanti dalla possibilità che si verifichino recidive di malattia alla porzione di pancreas preservato. Inoltre, vista la complessità della chirurgia pancreaticata, e dati i suoi elevati tassi di morbilità e mortalità, il beneficio di continuare con la sorveglianza secondaria secondo raccomandazioni supera i possibili benefici oncologici derivanti da una chirurgia profilattica (pancreasectomia totale profilattica).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei soggetti a rischio per tumore del pancreas, in caso di riscontro di lesioni pre-maligne o tumori conclamati alla sorveglianza può essere preso in considerazione un intervento di pancreasectomia parziale o totale (3)	Condizionata a favore
√	La scelta se effettuare una pancreasectomia parziale vs totale va valutata caso per caso, in relazione al <i>timing</i> di comparsa della lesione indice e al profilo di rischio neoplastico del soggetto	
Molto bassa	Nei soggetti con profilo di rischio elevato per carcinoma pancreatico, in assenza di anomalie radiologiche di sorta, la pancreasectomia totale profilattica non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (3)	Condizionata a sfavore
COI: S. Paiella è autore di uno studio a supporto della raccomandazione		

Bibliografia

- Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013; 62(3):339-47.
- Goggins M, Overbeek KA, Brand R, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020; 69(1):7-17.
- Paiella S, Salvia R, De Pastena M, et al. Screening/surveillance programs for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: a systematic review and proportion meta-analysis of screening results. *Pancreatology*. 2018; 18(4):420-8. Epub 2018/05/02.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Identifying patients with suspected colorectal cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Br J Gen Pract*. 2012; 62(594):e29-37. Epub 2012/04/24.
- Signoretti M, Bruno MJ, Zerboni G, et al. Results of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2018; 6(4):489-99.
- Corral JE, Mareth KF, Riegert-Johnson DL, et al. Diagnostic yield from screening asymptomatic individuals at high risk for pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(1):41-53.
- Canto MI, Almario JA, Schulick RD, et al. Risk of neoplastic progression in individuals at high risk for pancreatic cancer undergoing long-term surveillance. *Gastroenterology*. 2018; 155(3):740-51e2. Epub 2018/05/29.
- Paiella S, Capurso G, Cavestro GM, et al. Results of first-round of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer from the AISP (Italian Association for the Study of the Pancreas) Registry. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114(4):665-70. Epub 2018/12/13.
- Capurso G, Paiella S, Carrara S, et al. Italian registry of families at risk of pancreatic cancer: AISP Familial Pancreatic Cancer Study Group. *Dig Liver Dis*. 2020; 52(10):1126-30. Epub 2020/08/21.

10. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, 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.* 2016; 34(17):2010-9.
11. Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. *JAMA.* 2018; 319(23):2401-9.
12. DaVee T, Coronel E, Papafragkakis C, et al. Pancreatic cancer screening in high-risk individuals with germline genetic mutations. *Gastrointest Endosc.* 2018; 87(6):1443-50. Epub 2018/01/09.
13. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology.* 2012; 142(4):796-804; quiz e14-5.
14. Stoffel EM, McKernin SE, Brand R, et al. Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol.* 2019; 37(2):153-64. Epub 2018/11/21.

Quesito 17 GRADE. Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico, indipendentemente dallo stadio di malattia, lo screening per gBRCA dovrebbe essere utilizzato per tutti i pazienti fino a 74 anni d'età?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas, indipendentemente dallo stadio di malattia e fino a 74 anni d'età, lo screening per gBRCA può essere preso in considerazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

In una recente revisione della letteratura relativa a questo quesito sono stati valutati 4 studi retrospettivi relativi a *case collections*.

Nel primo studio di Hahn et al. del 2003(1) sono state analizzate 26 famiglie in cui c'erano in totale 64 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas. Tre (12%) di queste 26 famiglie avevano una mutazione del gene *BRCA2*. La prima famiglia aveva 3 parenti di primo grado con neoplasia del pancreas, la seconda famiglia 2 parenti di primo grado con neoplasia del pancreas; la terza famiglia aveva 4 parenti di primo grado affetti da neoplasia del pancreas.

Nello studio di Couch et al. (2) del 2007, su 151 famiglie analizzate sono state riscontrate 5 mutazioni diverse del gene *BRCA2*. Di queste 5 mutazioni, 3 sono state individuate nelle 118 famiglie con almeno 2 parenti di primo e secondo grado con neoplasia del pancreas e 2 sono state individuate nelle 33 famiglie con solo parenti di secondo grado affetti da neoplasia del pancreas. Nessuna delle 12 famiglie con almeno 3 parenti di primo grado con neoplasia del pancreas era portatrice della mutazione del *BRCA2*.

Nello studio di Mocci et al. (3) eseguito nel 2013 su 538 famiglie con mutazione del *BRCA1*, è stato visto che 61 avevano almeno un parente affetto da adenocarcinoma del pancreas e 4 avevano 2 o più parenti affetti. Delle 338 famiglie con mutazione del *BRCA2*, 49 avevano almeno un parente affetto da neoplasia del pancreas e 7 ne avevano 2 o più affetti. I pazienti non selezionati, consecutivi, incidenti con adenocarcinoma duttale pancreatico sono stati reclutati in un singolo centro oncologico per un periodo di 2 anni. Nel 2015, Holter et al. in uno studio monocentrico di coorte, hanno arruolato 306 pazienti consecutivi con adenocarcinoma del pancreas. Sono state identificate mutazioni patogene della linea germinale *BRCA* in 14 pazienti (4,6%; IC95% da 2,2% a 6,9%), inclusi 11 pazienti con una mutazione *BRCA2* e 3 pazienti con una mutazione *BRCA1*. Le mutazioni patogene di *BRCA* sono state identificate nel 4,6% di un'ampia coorte di pazienti clinici.

Nello studio di Peretti et al. (4) del 2021 su 76 soggetti con mutazione del gene *BRCA1-2*, 15 (20%) avevano una storia familiare. Dei 21 soggetti con mutazione di *BRCA1-2* di significato incerto, 4 avevano storia familiare.

A latere, la possibilità di individuare una sindrome ereditaria familiare può impattare sulla diagnosi precoce di altre patologie oncologiche nei familiari.

Implicazioni per le ricerche future: Uno studio prospettico con adeguata potenza statistica che abbia possibilità di definire gli outcome oncologici di questi pazienti sarebbe auspicabile, ma difficilmente attuabile alla luce di individuare un panel di pazienti di controllo, poiché tutti i pazienti con adenocarcinoma del pancreas eseguono la valutazione di *BRCA* a causa dei risvolti terapeutici.

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi:

Si tratta di una serie di casi non controllati, con alto rischio di distorsione, inconsistency, indirectness e imprecisione. I dati sono per lo più descrittivi e non implicano la descrizione di vantaggi in termini di sopravvivenza o altri outcome oncologici nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas. Lo screening è utile però all'identificazione dei pazienti suscettibili a terapia con derivati del platino e con olaparib di mantenimento.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Bibliografia

1. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(3):214-21.
2. Couch F, Johnson M, Rabe K, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16(2):342-6.
3. Mocchi E, Milne RL, Méndez-Villamil EY, et al. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(5):803-11.
4. Holter S, Borgida A, Dodd A, et al. Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33(28):3124-9.
5. Peretti U, Cavaliere A, Niger M, et al. Germinal BRCA1-2 pathogenic variants (gBRCA1-2pv) and pancreatic cancer: epidemiology of an Italian patient cohort. *ESMO Open.* 2021; 6(1):100032.

6. Trattamento chirurgico della malattia localizzata

Quesito 18. Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico sottoposti a pancreasectomia parziale con riscontro intraoperatorio di margine chirurgico pancreatico positivo per displasia severa/carcinoma, la pancreasectomia totale di completamento migliora la sopravvivenza?

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

Petrucciani et al. nel 2016 (1) hanno pubblicato una revisione sistematica con l'obiettivo di valutare se i pazienti con adenocarcinoma duttale sottoposti a un'estensione della resezione pancreatica fino a pancreasectomia totale per ottenere un margine pancreatico R0 avessero una prognosi differente rispetto ai pazienti con resezione R1 o con resezione primaria R0. In questo lavoro sono stati inclusi 4 studi retrospettivi per un totale di 2580 pazienti: 1947 pazienti (75,5%) sono stati sottoposti a una resezione R0 primaria, 176 (6,8%) a una resezione R0 secondaria (sR0; R1 intraoperatorio convertito a R0 per ulteriore resezione) e 457 (17,7%) a resezione R1 finale. In tutti gli studi inclusi nella revisione sistematica, la sopravvivenza mediana per i pazienti sottoposti a resezione primaria R0 (range: 19-29 mesi) è stata significativamente superiore rispetto a quella dei pazienti sottoposti a resezione sR0 (range: 11,9-18 mesi) o R1 (range: 13,7-23 mesi). L'estensione della resezione chirurgica successiva a pancreasectomia parziale R1 al fine di ottenere margini di resezione negativi (sR0) non migliora la sopravvivenza.

Limiti: Elevata eterogeneità tra i diversi studi retrospettivi inclusi nel lavoro per quanto concerne gli outcome primari (sopravvivenza, dati patologici, caratteristiche chirurgiche); un possibile e importante bias di selezione è rappresentato dalla diversa definizione di resezione R0/R1 nei diversi studi. Tre studi riportano informazioni sul trattamento neoadiuvante/adiuvante senza specifici dettagli sugli schemi di trattamento; solo uno studio riporta dati riguardo al *timing* e alla sede di ricorrenza. Tutti gli studi inseriti in tale revisione sistematica sono concordi nell'affermare una mancanza di beneficio dalla ri-resezione pancreatica (fino a pancreasectomia totale) in presenza di una trancia pancreatica R1.

Crippa et al. nel 2020 (2) hanno valutato il significato prognostico della positività intraoperatoria della trancia di resezione pancreatica in pazienti sottoposti a duodenocefalopancreasectomia (DCP) per adenocarcinoma della testa del pancreas. Tutti i pazienti con trancia pancreatica positiva sono stati sottoposti ad allargamento

della resezione pancreatica fino ad ottenere una trancia negativa mediante procedure di DCP estesa o pancreasectomia totale. Lo studio retrospettivo multicentrico ha incluso 371 pazienti, 58 (16%) con trancia pancreatica positiva per adenocarcinoma/displasia ad alto grado; 313 (84%) pazienti sono stati sottoposti a DCP “standard”, 22 (6%) a DCP estesa e 36 (10%) a pancreasectomia totale. La mortalità postoperatoria è risultata significativamente maggiore nei pazienti sottoposti a pancreasectomia totale (11% versus 4,5% e 1%, rispettivamente, nelle DCP estese e standard; $p=0,01$). Le resezioni R1 (considerando il margine mediale, retroperitoneale/vasi mesenterici e circonferenziale) sono state il 60% nelle DCP standard, 95% nelle DCP estese e 81% nelle pancreasectomie totali ($p=0,01$). Complessivamente il tasso di R1 è stato del 60% nei pazienti con trancia pancreatica intraoperatoria negativa e 86% per i pazienti con trancia positiva successivamente convertita a negativa con l’estensione della resezione chirurgica ($p < 0,0001$). Le DFS e DSS mediane sono state, rispettivamente, di 20 e 37 mesi nei pazienti con trancia pancreatica intraoperatoria negativa e di 12 e 23 mesi nei pazienti con trancia positiva. La presenza di una trancia pancreatica positiva all’esame estemporaneo è risultata essere un fattore indipendente di ricorrenza di malattia e di ridotta sopravvivenza all’analisi multivariata, insieme ad altri fattori prognostici noti (presenza di una resezione R1 all’esame istologico definitivo, presenza di metastasi linfonodali, presenza di infiltrazione perineurale).

Limiti: Studio retrospettivo, assenza di un gruppo di controllo costituito da pazienti con trancia pancreatica intraoperatoria “positiva” ma non sottoposti a sua conversione in trancia negativa mediante estensione della chirurgia; assenza di un gruppo di controllo costituito da pancreasectomia parziale con trancia pancreatica positiva all’esame istologico definitivo; assenza di dati di qualità di vita.

Bilancio beneficio/danno: L’estensione della resezione pancreatica fino a pancreasectomia totale di completamento per ottenere un R0 non sembra aumentare la sopravvivenza, a fronte di possibili complicanze legate all’intervento chirurgico (diabete, insufficienza esocrina, peggioramento della qualità di vita).

La presenza di una trancia pancreatica positiva all’esame istologico estemporaneo rappresenta un fattore indipendente di ricorrenza di malattia e di ridotta sopravvivenza; questo dato dovrebbe essere considerato dal chirurgo prima di procedere a estensione della resezione soprattutto in caso di eventuale pancreasectomia totale, procedura gravata da una mortalità postoperatoria significativamente più elevata delle pancreasectomie parziali.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico sottoposti a pancreasectomia parziale con riscontro intraoperatorio di margine chirurgico pancreatico positivo per displasia severa/carcinoma, la pancreasectomia totale di completamento non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione al fine di migliorare la sopravvivenza (1-2)	Condizionata a sfavore
COI: S. Crippa è autore di uno studio preso a supporto della raccomandazione		

Bibliografia

- Petruciani N, Nigri G, Debs T, et al. Frozen section analysis of the pancreatic margin during pancreaticoduodenectomy for cancer: does extending the resection to obtain a secondary R0 provide a survival benefit? Results of a systematic review. *Pancreatol.* 2016; 16:1037-43.
- Crippa S, Guarneri G, Belfiori G, et al. Positive neck margin at frozen section analysis is a significant predictor of tumour recurrence and poor survival after pancreatodudenectomy for pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2020; 46:1524-31.

Quesito 19. Nei pazienti con adenocarcinoma della testa del pancreas candidati ad intervento chirurgico con ittero ostruttivo, è indicata la palliazione preoperatoria dell'ittero?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Fang et al. hanno pubblicato nel 2013 una revisione sistematica e metanalisi (1) per valutare l'utilità del posizionamento del drenaggio biliare nei pazienti con ittero ostruttivo e neoplasia periampollare candidati a pancreasectomia. Nella metanalisi sono stati inclusi 6 studi prospettici randomizzati con 520 pazienti, randomizzati a drenaggio biliare prima della chirurgia (265 pazienti) o chirurgia senza drenaggio biliare (255 pazienti). Sono stati identificati 3 outcome primari: mortalità postoperatoria, complicanze maggiori, qualità di vita. Il drenaggio biliare preoperatorio è stato rappresentato dal drenaggio percutaneo in 4 trial e dal drenaggio endoscopico in 2. Il livello di bilirubinemia era compreso tra 40 e 250 micromoli per decilitro (2,3-14,6 mg/decilitro). La percentuale di pazienti con adenocarcinoma era variabile dal 60 al 95%. La metanalisi ha dimostrato che non c'è alcuna differenza tra i due gruppi per quanto riguarda la mortalità postoperatoria (risk ratio 1,12; IC95% 0,73-1,71; p=0,60). Le complicanze postoperatorie maggiori (grado III-IV secondo Clavien-Dindo) sono significativamente più frequenti nei pazienti sottoposti a drenaggio biliare preoperatorio (599

complicazioni per 1000 pazienti) rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia immediata (361 complicazioni per 1000 pazienti) (rate ratio 1,66; IC95% 1,28-2,16; $p < 0,001$). Non ci sono differenze statisticamente significative in termini di durata della degenza ospedaliera post-chirurgica tra i due gruppi: differenza media di 4,87 giorni (IC95% da -1,28 a 11,02; $p=0,12$).

Limiti: Assenza di dati riguardanti la qualità di vita; presenza di diversi istotipi tumorali nei trial incluse neoplasie non invasive che tuttavia sembrerebbe non influenzare l'outcome a breve termine; assenza di dati di sopravvivenza a lungo termine; non vi è una sotto-analisi rispetto alla procedura per effettuare il drenaggio (endoscopica o radiologica).

Bilancio beneficio/danno: La palliazione preoperatoria dell'ittero ottenuta mediante drenaggio biliare endoscopico/radiologico si associa ad un rischio significativo di complicanze infettive postoperatorie; tali procedure sono indispensabili in pazienti con colangite o con elevati livelli di bilirubina, mentre l'intervento chirurgico diretto può essere la miglior scelta in termini di rischi/benefici per gli altri pazienti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nel paziente itterico candidato ad un intervento chirurgico curativo, la palliazione preoperatoria dell'ittero non deve essere presa in considerazione poiché aumenta le complicanze postoperatorie (1)	Forte a sfavore
√	La palliazione preoperatoria andrebbe pertanto riservata esclusivamente ai pazienti con colangite o con livelli di bilirubina >15 mg/dl	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg.* 2013; 100:1589-96.

Quesito 20. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas candidati ad intervento chirurgico radicale e con elevati valori di CA19.9, è indicata la laparoscopia diagnostica?

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

Allen et al. hanno pubblicato nel 2016 una revisione sistematica e metanalisi (1) per valutare l'accuratezza diagnostica della laparoscopia di stadiazione in pazienti con adenocarcinoma della testa del pancreas/adenocarcinoma periampollare sottoposti a stadiazione preoperatoria con tomografia computerizzata (TC). In questa metanalisi sono stati inclusi 16 studi, prevalentemente retrospettivi pubblicati tra il 1995 e il 2014, per un totale di 1146 pazienti. Sette studi hanno incluso solo pazienti con adenocarcinoma pancreatico istologicamente confermato. La probabilità mediana pre-test di neoplasia non-resecabile dopo TC è stata del 41,4% (41/100 pazienti con neoplasia definita resecabile hanno avuto un tumore non resecabile alla laparotomia). La sensibilità globale della laparoscopia diagnostica è stata del 64,4% (IC95% 50,1-76,6%). Considerando una probabilità pre-test del 41,4%, la probabilità post-test di avere una malattia non resecabile per i soggetti sottoposti a TC e laparoscopia con entrambi i test negativi è pari a 0,20 (IC95% 0,15-0,27). Questo vuol dire che se un paziente ha una neoplasia definita come resecabile alla TC e alla laparoscopia diagnostica, c'è una probabilità pari al 20% che la neoplasia sia non resecabile alla laparotomia contro il 41% dei pazienti che hanno ricevuto solo la TC. È stata effettuata una sotto-analisi considerando esclusivamente i pazienti con carcinoma pancreatico. In questo sotto-gruppo la sensibilità globale della laparoscopia diagnostica è stata pari al 67,9% (IC95% 41,1-86,5%). La probabilità post-test di avere un carcinoma non resecabile alla laparotomia in pazienti considerati resecabili alla TC e alla laparoscopia è stata del 18% contro il 40% nei pazienti sottoposti esclusivamente a TC.

Limiti: Solo uno studio con 52 pazienti è stato considerato a basso rischio di bias; studi inclusi pubblicati in un arco temporale ampio con tecniche e sensibilità di imaging che si sono modificate nel tempo; non vengono specificati i criteri in base ai quali i pazienti sono stati selezionati o meno per la laparoscopia diagnostica; assenza di valutazione costo/efficacia della laparoscopia diagnostica vs imaging preoperatorio con TC; assenza di comparazione con TC di ultima generazione/ecoendoscopia.

De Rosa et al. hanno pubblicato nel 2016 una review di studi di coorte retrospettivi (2) con l'obiettivo di identificare possibili indicazioni per effettuare una laparoscopia di stadiazione nei pazienti con un carcinoma del pancreas potenzialmente resecabile all'imaging preoperatorio. Il lavoro in oggetto ha analizzato 24 studi senza effettuare una revisione sistematica o una metanalisi. Dall'analisi dei lavori considerati è emerso che i due parametri maggiormente associati alla presenza di un tumore non resecabile alla laparotomia sono stati il

livello del marcatore CA19.9 e il diametro della lesione. Nello studio viene anche prodotto un algoritmo diagnostico basato sulle evidenze attuali suggerendo di effettuare la laparoscopia diagnostica nei pazienti con CA19.9 >150 U/ml e diametro >3 cm.

Limiti: Studi retrospettivi; assenza di valutazione costo/efficacia.

Bilancio beneficio/danno: La laparoscopia diagnostica è una procedura da effettuarsi in anestesia generale ma è a basso rischio per il paziente. Nei pazienti con elevato rischio di malattia metastatica (ad es. elevati valori di CA19.9), la laparoscopia diagnostica è una procedura mini-invasiva che trova indicazione per escludere la presenza di metastasi prima di effettuare una laparotomia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas candidati a intervento chirurgico radicale e con elevati valori di CA19.9, la laparoscopia diagnostica può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione in quanto migliora la stadiazione preoperatoria (1-2)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 7:CD009323.
- De Rosa A, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB (Oxford).* 2016; 18:13-20.

Quesito 21. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas candidati ad intervento chirurgico radicale, la linfadenectomia allargata associata a duodenocefalopancreasectomia migliora la sopravvivenza rispetto ai pazienti che non la ricevono?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Secondo l'International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) la *linfadenectomia standard* associata alla duodenocefalopancreasectomia dovrebbe prevedere l'asportazione delle seguenti stazioni linfonodali: pilorica superiore, pilorica inferiore, anteriore all'arteria epatica, versante portale e biliare dell'ilo epatico, del

dotto cistico, pancreaticoduodenale anteriore e posteriore, e del versante destro dell'arteria mesenterica superiore (1). L'asportazione di altre stazioni linfonodali al di là di queste (più comunemente del versante posteriore dell'arteria epatica, della regione para-aortica/inter-aortocavale, del tripode celiaco e del versante sinistro dell'arteria mesenterica superiore) è da considerarsi *allargata*.

Nel 2019 Wang et al. (2) hanno pubblicato i risultati di una metanalisi che ha valutato 8 studi clinici, di cui 4 randomizzati controllati e 4 non-randomizzati, aventi come obiettivo la valutazione dell'efficacia oncologica della linfadenectomia allargata. Sono stati arruolati 680 pazienti, 332 (48,3%) avevano ricevuto la linfadenectomia standard, 348 (51,7%) la linfadenectomia allargata. Con la linfadenectomia estesa è stato prelevato un numero significativamente più elevato di linfonodi asportati rispetto alla linfadenectomia standard (differenza media = 15,73; IC95% 15,2-6,17; p=0,000) con un'elevata eterogeneità tra gli studi ($I^2=79,1\%$). Non sono stati identificati vantaggi statisticamente significativi associati alla linfadenectomia allargata per quanto riguarda il tasso di metastasi linfonodale (Odds Ratio [OR] 0,71; IC95% 0,47-1,07; p=0,105) e positività dei margini di resezione (OR 1,28; IC95% 0,73-2,25; p=0,392). La metanalisi ha dimostrato che i pazienti sottoposti a linfadenectomia estesa non hanno un beneficio in termini prognostici, sia considerando soltanto gli studi clinici randomizzati controllati (HR 1,12; IC95% 0,87-1,45; p=0,368), che i non-randomizzati (HR 0,75; IC95% 0,56-1,02; p=0,065). La linfadenectomia estesa non è risultata associata a un rischio significativamente elevato di complicanze postoperatorie totali (gruppo degli studi randomizzati controllati: OR 0,76; IC95% 0,48-1,19; p=0,227; gruppo degli studi non-randomizzati: OR 0,84; IC95% 0,48-1,47; p=0,544), né dettagliatamente della maggior parte delle singole complicanze postoperatorie (fistola pancreatica: OR 0,81; IC95% 0,41-1,58; p=0,536; svuotamento gastrico ritardato: OR 1,02; IC95% 0,55-1,91; p=0,946; emorragie addominali: OR 0,76; IC95% 0,26-2,27; p=0,624; raccolte/ascessi addominali: OR 0,91; IC95% 0,37-2,26; p=0,846; infezioni del sito chirurgico: OR 0,79; IC95% 0,35-1,77; p=0,573). Da segnalare un tasso più alto di diarrea postoperatoria (entro 3 mesi) nel gruppo di pazienti sottoposti a linfadenectomia allargata (45,1% vs 18,2%; OR 0,20; p=0,014) e maggiori tempi di ospedalizzazione.

Limiti: Uno studio randomizzato controllato non è stato incluso nella metanalisi, che ha incluso invece 4 studi non-randomizzati, alcuni con pochi pazienti. In generale, la metanalisi ha presentato alti livelli di eterogeneità

(dal 79,1% al 97,2%) per le sotto-analisi riguardanti il tasso di metastasi linfonodali e di positività del margine di resezione e per le sotto-analisi di sopravvivenza.

Bilancio beneficio/danno: La linfoadenectomia estesa, a fronte di un possibile incremento di complicanze postoperatorie, non si associa a un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinomi della testa del pancreas.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La linfoadenectomia allargata non deve essere presa in considerazione come trattamento standard in quanto non migliora la sopravvivenza nell'adenocarcinoma duttale della testa del pancreas sottoposto a resezione chirurgica (2)	Forte a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014; 156(3):591-600.
2. Wang W, He Y, Wu L, Ye L, Yao L, Tang Z. Efficacy of extended versus standard lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. An update meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2019, 19(8):1074-80.

Quesito 22. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile, è indicata la chirurgia pancreatica nei centri ad alto/altissimo volume rispetto ai centri a basso volume al fine di ridurre la morbilità e la mortalità postoperatoria?

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

Hata et al. hanno pubblicato nel 2016 (1) i risultati di una metanalisi che ha valutato l'influenza del volume di attività di chirurgia pancreatica sulla mortalità e morbilità postoperatoria dopo intervento di duodenocefalopancreasectomia (DCP). Gli autori hanno identificato 13 studi che analizzavano database nazionali provenienti da 11 nazioni con 58.023 pazienti (periodo 1990-2010). Il valore cut-off utilizzato per definire un centro ad alto volume variava da 10 a 54 DCP/anno, con un valore mediano pari a 20 e una percentuale di centri ad alto volume compresa tra 3 e 64% nei vari studi. Il pooled odds ratio (OR) globale per

quanto riguarda la mortalità postoperatoria è stato di 2,37 a favore dei centri ad alto volume (IC95% 1,95-2,88) con un'eterogeneità elevata ($I^2=63\%$). Gli autori hanno effettuato un'analisi di sensibilità eliminando i 3 studi con la più elevata eterogeneità e quest'analisi ha dimostrato un pooled OR di 2,04 (IC95% 1,79-2,33), a favore dei centri ad alto volume senza eterogeneità ($I^2=0\%$; $p < 0,0001$). Gli autori hanno inoltre definito una serie di categorie in base al numero di interventi effettuati. Il pooled OR per mortalità postoperatoria è di 1,94 per la categoria 1-19 DCP/anno, di 2,34 per la categoria 20-29 DCP/anno e di 4,05 per la categoria >30 DCP/anno. La durata della degenza postoperatoria è risultata in media 3,3 giorni (IC95% 1,98-4,55; $p < 0,00001$) in meno nel gruppo "ad alto volume" con moderata eterogeneità per quest'analisi ($I^2=43\%$).

Limiti: Differenze tra gli studi considerando la definizione di centro ad alto/basso volume e le caratteristiche dei pazienti operati (in particolare età e comorbidità associate); differenze tra sistemi sanitari di diversi Paesi coinvolti (Asia, Europa, Stati Uniti); eterogeneità moderata/elevata per quanto concerne l'analisi di alcuni outcome.

Balzano et al. hanno pubblicato nel 2020 (2) i risultati di uno studio che ha esplorato il rapporto volume di chirurgia/risultati chirurgici su scala nazionale italiana, utilizzando i dati provenienti dal Ministero della Salute, considerando tutte le resezioni pancreatiche effettuate nel triennio 2014-2016. Gli ospedali sono stati suddivisi in 5 gruppi in base al numero di resezioni effettuate utilizzando come cut-off i quintili. Nel periodo di studio 12.662 interventi sono stati eseguiti in 395 ospedali. Gli ospedali sono stati suddivisi in: *volume molto basso* (0-10 interventi/anno, 305 centri, 2373 interventi; 18,7%), *volume basso* (10-25 interventi/anno, 52 centri, 2430 interventi; 19,2%), *volume medio* (25-60 interventi/anno, 26 centri, 2797 interventi; 22,1%), *volume alto* (60-166 interventi/anno, 8 centri, 2226 interventi; 17,6%), *volume molto alto* (>166 interventi/anno, 4 centri, 2836 interventi; 22,4%). Su scala nazionale la mortalità ospedaliera post-chirurgia pancreaticata è stata pari al 6,2%, essendosi rivelata più alta per la pancreasectomia totale (10,2%) e più bassa per la pancreasectomia distale (3,4%). La mortalità ospedaliera post-duodenocefalopancreasectomia è risultata pari al 6,8%. I tassi di mortalità globale dei centri a volume molto basso e a volume molto alto si sono dimostrati significativamente differenti (10,6% vs 3,1%, rispettivamente; $p < 0,001$). Questo dato si è confermato considerando soltanto l'intervento di duodenocefalopancreasectomia (12,3% vs 3,4%; $p < 0,001$).

Lo studio ha anche evidenziato come un volume minimo sia un criterio necessario ma non sufficiente per selezionare gli ospedali adeguati. Infatti, considerando i 92 centri con volume >10 resezioni/anno, circa metà degli ospedali presentava tassi di mortalità superiori al 5%, con picchi fino al 20%. Tassi di mortalità simili sono stati identificati anche in centri con almeno 25 interventi/anno. Se gli standard di cura dei centri ad alto volume fossero stati applicati a tutti i pazienti operati, si sarebbero potuti evitare 396 decessi (50,2%).

Limiti: Studio basato su un registro, quindi retrospettivo.

Bilancio beneficio/danno: L'esecuzione di interventi di chirurgia del pancreas in centri ad alto/altissimo volume offre le maggiori probabilità di ridurre il rischio di morbidità e mortalità postoperatoria.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile, la chirurgia pancreatico-duodenale nei centri ad alto/altissimo volume dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla chirurgia nei centri di basso volume al fine di ridurre la morbidità e la mortalità postoperatoria (1-2)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Hata T, Motoi F, Ishida M, et al. Effect of hospital volume on surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2016; 263:664-72.
2. Balzano G, Guarneri G, Pecorelli N, et al. Modelling centralization of pancreatic surgery in a nationwide analysis. *Br J Surg.* 2020; 107:1510-9.

Quesito 23. Nei pazienti con adenocarcinoma resecabile, la chirurgia pancreatico-duodenale mini-invasiva (resezione robotica o laparoscopica) si associa a risultati operatori e di sopravvivenza simili alla chirurgia tradizionale?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Per quanto riguarda la duodenocefalopancreasectomia, 4 metanalisi hanno valutato il confronto dei risultati chirurgici e di sopravvivenza dei pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico, comparando la tecnica mini-invasiva (laparoscopica e/o robotica) con la tecnica open tradizionale.

La metanalisi di Peng et al. (1) ha coinvolto 11.180 pazienti (da 10 studi) affetti da carcinoma pancreatico. Di questi, 1437 avevano ricevuto la chirurgia mini-invasiva, i restanti 9743 quella tradizionale open. L'obiettivo è stato quello di confrontare le due procedure in termini di efficacia oncologica. I pazienti sottoposti a chirurgia mini-invasiva hanno presentato una sopravvivenza libera da malattia più lunga, rispetto a coloro che sono stati sottoposti a chirurgia tradizionale (HR 0,77; IC95% 0,61-0,98; p=0,033), ma non una più lunga sopravvivenza globale. Inoltre, i pazienti sottoposti a chirurgia mini-invasiva hanno raggiunto la terapia adiuvante più precocemente (differenza media pesata: 10,17 giorni; IC95% 2,45-17,9; p=0,010).

Nella metanalisi di Jiang et al. (2) di confronto tra chirurgia laparoscopica e tecnica open, che ha incluso 8 studi per un totale di 15.278 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas, sono stati valutati sia i risultati operatori che quelli oncologici. Un totale di 1744 pazienti è stato sottoposto a chirurgia laparoscopica, contro 13.534 pazienti sottoposti a chirurgia tradizionale. Dall'analisi non sono emerse differenze circa la sopravvivenza a 5 anni (HR 0,97; IC95% 0,82-1,15; p=0,76). Sono state identificate differenze statisticamente significative in favore della chirurgia laparoscopica, per quanto riguarda il tasso di resezioni R0, il numero di linfonodi asportati, le perdite ematiche intraoperatorie e la durata dell'ospedalizzazione.

Anche la metanalisi di Chen et al. (3) ha confrontato la tecnica laparoscopica con quella tradizionale open da un punto di vista oncologico, analizzando 6 studi di coorte, per un totale di 1264 pazienti (laparoscopia/open: 282/982). Non sono state identificate differenze statisticamente significative tra le due tecniche per quanto concerne il numero di linfonodi asportati, il tasso di resezioni R0, il tasso di accesso alla terapia adiuvante e la lunghezza del tempo di accesso alla terapia adiuvante. Inoltre, risultati sovrapponibili sono stati identificati considerando la sopravvivenza a 1 e 2 anni, mentre la sopravvivenza a 3, 4 e 5 anni è stata più lunga nei pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica (3 anni: OR 1,50; IC95% 1,12-2; p=0,007); 4 anni (OR 1,73; IC95% 1,02-2,93; p=0,04); 5 anni (OR 2,11; IC95% 1,35-3,31; p=0,001).

Infine, la metanalisi di Sun et al. (4) ha confrontato i pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico sottoposti a chirurgia mini-invasiva (sia laparoscopica che robot-assistita) con quelli sottoposti a chirurgia tradizionale, sia da un punto di vista chirurgico che oncologico. Sono stati considerati 9 studi retrospettivi, comprendenti 11.242 pazienti (1377 sottoposti a chirurgia mini-invasiva, di cui solo 19 a chirurgia robot-assistita, e 9865 sottoposti a chirurgia tradizionale open). Per quanto riguarda i risultati operatori, la metanalisi riporta tassi di

complicanze postoperatorie sovrapponibili tra le due tecniche, mentre la durata della degenza ospedaliera è più breve in favore della tecnica mini-invasiva (differenza media = 4,66 giorni; IC95% 0,19-9,13; p=0,04), così come le perdite ematiche sono state minori nel caso della tecnica mini-invasiva. Da un punto di vista oncologico, il tasso di resezione R0 (Rischio Relativo = 1,06; IC95% 1,01-1,12; p=0,02) e la sopravvivenza libera da malattia (HR 1,30; IC95% 1,02-1,66; p=0,04) sono stati gli unici parametri in favore della tecnica mini-invasiva. Invece, il numero e la positività dei linfonodi asportati, il tempo di accesso alla terapia adiuvante e la sopravvivenza globale hanno presentato risultati sovrapponibili tra le due tecniche.

Limiti: Gli studi inclusi hanno considerato solo studi clinici non-randomizzati, non è stato quasi mai possibile valutare l'impatto della curva di apprendimento per quanto riguarda la tecnica mini-invasiva, le informazioni sul tasso di R0 e sullo stadio di malattia dei singoli studi non erano sempre complete, e inoltre è evidente uno sbilanciamento numerico in favore della tecnica open.

Due metanalisi hanno confrontato invece i risultati chirurgici e oncologici della pancreasectomia distale mini-invasiva con la tecnica tradizionale per l'adenocarcinoma del corpo-coda del pancreas.

Lo studio di Yang et al. (5) ha valutato 11 studi retrospettivi per un totale di 4829 pazienti (1076 sottoposti a tecnica mini-invasiva, 3753 a tecnica open). I risultati oncologici (sopravvivenza a 3 e 5 anni) erano sovrapponibili tra le due tecniche, così come la maggior parte dei risultati operatori. La tecnica mini-invasiva si associava a maggiori tassi di resezione R0, a minori perdite ematiche intraoperatorie, a una minore degenza ospedaliera e a migliori risultati in termini di morbilità e mortalità.

La metanalisi di van Hilst et al. (6) ha incluso 21 studi per un totale di 11.246 pazienti. Di questi, 3013 erano stati sottoposti a pancreasectomia distale mini-invasiva (di cui 527 a tecnica robot-assistita) e 8233 a tecnica tradizionale open. La sopravvivenza globale, il tasso di resezioni R0 e il tasso di terapia adiuvante hanno presentato risultati comparabili tra le due tecniche. Con la tecnica mini-invasiva sono stati asportati meno linfonodi (differenza media pesata = -1,3 linfonodi; IC95% -2,46-0,15; p=0,03). Parametri patologici come diametro tumorale, infiltrazione perineurale e linfovaskolare erano in favore della tecnica mini-invasiva, come risultato di un bias di allocazione secondo cui i tumori trattati con la tecnica mini-invasiva risultavano in uno stadio più precoce, pertanto il confronto sui risultati oncologici rimane incerto.

Limiti: Studi retrospettivi ad alto rischio di selezione della popolazione inclusa.

Bilancio beneficio/danno: La chirurgia mini-invasiva offre risultati simili alla chirurgia tradizionale in termini di morbilità e mortalità postoperatoria. La chirurgia mini-invasiva ha il potenziale vantaggio di minori perdite ematiche, di una minor degenza postoperatoria, di un più rapido accesso alla terapia adiuvante, con sovrapponibili, o addirittura migliori, risultati in termini di tasso di resezioni R0, di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza globale.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma resecabile il trattamento chirurgico mini-invasivo può essere preso in considerazione come opzione terapeutica associandosi a una percentuale di mortalità e morbilità postoperatorie simili alla chirurgia tradizionale. Potenziali vantaggi della chirurgia mini-invasiva sono rappresentati dalla riduzione delle perdite ematiche e della durata del ricovero (1-6)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Peng L, Zhou Z, Cao Z, et al. Long-term oncological outcomes in laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2019; 29(6):759-69.
2. Jiang YL, Zhang RC, Zhou YC. Comparison of overall survival and perioperative outcomes of laparoscopic pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019; 19(1):781.
3. Chen K, Zhou Y, Jin W, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic outcomes and long-term survival. *Surg Endosc.* 2020; 34:1948-58.
4. Sun R, Yu J, Zhang Y, et al. Perioperative and oncological outcomes following minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic duct adenocarcinoma. *Surg Endosc.* 2021; 35(5):2273-85.
5. Yang DJ, Xiong JJ, Lu HM, et al. The oncological safety in minimally invasive versus open distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019; 9(1):1159.
6. van Hilst J, Korrel M, de Rooji T, et al. Oncologic outcomes of minimally invasive versus open distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45(5):719-27.

7. Terapia adiuvante

Quesito 24. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato radicalmente e con Karnofsky score di almeno 50, è preferibile un regime chemioterapico adiuvante di combinazione con gemcitabina + capecitabina rispetto alla sola gemcitabina?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio ESPAC-4 (1) ha randomizzato 732 pazienti a ricevere con proporzione 1:1 terapia adiuvante con gemcitabina associata a capecitabina verso sola gemcitabina. L'endpoint primario dello studio era l'OS. L'arruolamento nello studio è stato eseguito tra il 2008 e il 2014. Con un follow-up mediano di 43,2 mesi (IC95% 39,7-45,5), lo studio evidenzia una mOS di 28,0 mesi (IC95% 23,5-31,5) per il braccio sperimentale e di 25,5 mesi (22,7-27,9) per il controllo, con un HR di 0,82 (IC95% 0,68-0,98; p=0,032). Le OS stimate sono di 80,5% (IC95% 76,0-84,3) a 12 mesi e 52,1% (46,7-57,2) a 2 anni nel braccio gemcitabina e 84,1% (79,9-87,5) a 12 mesi e 53,8% (48,4-58,8) a 2 anni nel braccio di combinazione. La RFS mediana, endpoint secondario dello studio, è 13,1 mesi (11,6-15,3) per il gruppo di pazienti trattati in mono CT e 13,9 (12,1-16,6) per il braccio di associazione cap+gem (HR 0,86; IC95% 0,73-1,02; p=0,082). Pur essendo tali numeri incoraggianti a favore della terapia di combinazione, essi non possono essere considerati conclusivi per la formulazione di una raccomandazione, in quanto il follow-up immaturo non consente di considerare i risultati sufficientemente precisi e affidabili. Inoltre, non era previsto come criterio di inclusione un limite massimo del valore di CA19.9 e non era necessario eseguire un restaging postoperatorio. Questo comporta l'aver verosimilmente arruolato un'ampia quota di pazienti potenzialmente metastatici che avrebbero beneficiato di più di una doppietta rispetto alla monoterapia, inficiando la generalizzabilità dei risultati ottenuti nella pratica clinica alla popolazione radicalmente operata, che di conseguenza potrebbe essere esposta a maggiori tossicità senza un significativo beneficio. In effetti, nelle analisi retrospettive per sottogruppo, il beneficio della combinazione sembra confermato solo nella popolazione con CA19.9 postoperatorio elevato. Inoltre, l'assenza di differenza significativa in termini di RFS tra i 2 gruppi non sembra coerente con un ipotetico beneficio della combinazione rispetto alla monoterapia.

Limiti: Indirectness legata al follow-up non adeguato e alla presenza verosimile di pazienti potenzialmente metastatici.

Bilancio beneficio/danno: Complessivamente, valutati i benefici e i possibili eventi avversi legati alla terapia adiuvante con capecitabina e gemcitabina, non si stima favorevole il rapporto rischio/beneficio della terapia adiuvante con la doppietta per tutti i pazienti radicalmente operati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Per i pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato in modo macroscopicamente radicale (R0-R1) con Karnofsky score di almeno 50 può essere considerata una chemioterapia di combinazione con gemcitabina e capecitabina (1)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ganeh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389(10073):1011-24.

Quesito 25. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato radicalmente (R0-R1) con Karnofsky score di almeno 50 un trattamento chemioradioterapico postoperatorio somministrato con una dose di radioterapia di almeno 50 Gy in associazione a gemcitabina o a fluoropirimidina ottiene un beneficio in termini di miglioramento della sopravvivenza?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio randomizzato ESPAC-1 pubblicato da Neoptolemos et al. nel 2004 (1) ha valutato (con disegno fattoriale 2x2) l'efficacia della chemioterapia sistemica postoperatoria verso nessuna CT e del trattamento chemioradioterapico con 5-FU come radiosensibilizzante verso nessuna chemioradioterapia in 289 pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas sottoposti a chirurgia R0-R1. Obiettivo primario dello studio è stato la sopravvivenza globale. È stato evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale (OS) nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia sistemica associata o meno a

chemioradioterapia rispetto a quelli che non hanno ricevuto chemioterapia sistemica (hazard ratio for death: 0,71; IC95% 0,55-0,92; p=0,009). Al contrario, la sopravvivenza dei pazienti che avevano ricevuto chemioradioterapia da sola o in associazione a chemioterapia sistemica è risultata peggiore rispetto a quella dei pazienti non sottoposti a chemioradioterapia, che avevano ricevuto chemioterapia sistemica o sola osservazione (hazard ratio for death: 1,28; IC95% 0,99-1,66; p=0,05). Anche se lo studio non era dimensionato per confrontare i vari sottogruppi, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i quattro bracci di trattamento (sola chirurgia, 69 pazienti; chirurgia seguita da chemioterapia sistemica adiuvante, 75 pazienti; chirurgia seguita da chemioradioterapia, 73 pazienti; chirurgia e chemioradioterapia seguita da chemioterapia sistemica, 72 pazienti). Sulla base di questi risultati, gli autori hanno concluso che la radiochemioterapia postoperatoria non solo non è efficace ma ha un effetto negativo sulla sopravvivenza.

Limiti: Lo studio ha gravi e numerosi limiti. I principali sono il diverso *timing* dei trattamenti (la chemioterapia sistemica è stata ritardata nel braccio trattato con chemioradioterapia seguita da chemioterapia rispetto al gruppo trattato con sola chemioterapia) e la modalità con cui è stato effettuato il trattamento chemioradioterapico. Analizzando gli aspetti legati al trattamento radiante occorre infatti precisare che l'assenza di un controllo relativo all'assicurazione di qualità del trattamento radiante, lo schema "split course", la dose inappropriata di 40 Gy somministrata, l'impiego del Cobalto 60 come sorgente di trattamento a fasci esterni e di obsolete tecniche di radioterapia 2D rendono i risultati dello studio non generalizzabili nella pratica clinica odierna. Inoltre, l'attività del 5-FU, nel lavoro utilizzato in bolo come radiosensibilizzante, è inferiore a quella del 5-FU somministrato in infusione continua e alla gemcitabina, pertanto non appare attualmente adeguata. In pratica, i risultati di questo studio sono da considerare ininterpretabili e non conclusivi.

La metanalisi pubblicata da Stocken et al. nel 2005 (2) ha raccolto i dati di 5 studi clinici randomizzati per investigare il ruolo della chemioterapia e della radiochemioterapia nel setting adiuvante su un campione di 875 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas. Obiettivo primario dello studio è stato valutare l'impatto sulla sopravvivenza. In particolare, dalla metanalisi emerge che la chemioterapia adiuvante induce una riduzione del rischio di morte del 25% (HR 0,75; IC95% CI 0,64; 0,90; p=0,001), con una mediana di sopravvivenza di 19 mesi (IC95% 16,4-21,1) rispetto ai 13,5 mesi (IC95% 12,2-15,8) di chi non veniva sottoposto al trattamento. La sopravvivenza a 2 e a 5 anni è stata del 38% e del 19% rispettivamente, rispetto al 28% e 12% del gruppo

di pazienti non trattati. Dalla metanalisi non emerge un dato significativo di riduzione del rischio di morte nei pazienti trattati con chemioradioterapia (HR 1,09; IC95% 0,89-1,32; p=0,43), con una mediana di sopravvivenza di 15,8 mesi (IC95% 13,9-18,1) rispetto ai 15,2 mesi (IC95% 13,1-18,2) dei pazienti non trattati. La sopravvivenza a 2 e 5 anni è stata del 30% e 12% rispettivamente, rispetto al 34% e 17% dei pazienti non trattati. Un'analisi di sottogruppi ha mostrato che la chemioradioterapia è più efficace della chemioterapia nei pazienti operati con margini di resezione positivi ($\chi^2=4,2$; p=0,04). Tuttavia, il numero limitato di pazienti, l'inadeguata qualità della radioterapia, l'assenza di una correzione per analisi multiple e l'intervallo di confidenza molto ampio e a cavallo dell'unità rendono l'informazione imprecisa e inadeguata per trarre conclusioni serie.

Limiti: Una importante limitazione della metanalisi è che gli studi con la radioterapia hanno utilizzato tutti lo schema radioterapico “split course”, una dose totale inappropriata di 40 Gy, l'impiego del Cobalto-60 e di obsolete tecniche di radioterapia, rendendo i risultati difficilmente trasferibili alla popolazione attuale.

Van Laethem et al. hanno pubblicato nel 2010 (3) i risultati di uno studio randomizzato di fase II che valutava dopo resezione chirurgica 4 cicli di gemcitabina (braccio di controllo) o chemioterapia con gemcitabina per 2 cicli seguita da gemcitabina settimanale in associazione a radioterapia (dose totale 50,4 Gy). L'obiettivo principale dello studio era escludere una diminuzione di oltre il 60% del completamento del trattamento adiuvante e un aumento superiore al 40% di tossicità ematologiche o gastrointestinali nel braccio di associazione rispetto al controllo. Dei 90 pazienti arruolati (45 per braccio), l'86,7% e il 73,3% rispettivamente hanno completato il trattamento adiuvante (IC95% 58,1%-85,4%). Il profilo di tollerabilità della terapia combinata è apparso buono, con solo 3 casi di tossicità di grado 3 o superiore nel braccio sperimentale. La DFS mediana (endpoint secondario dello studio) è stata di 12 mesi nel braccio sperimentale e di 11 mesi con sola chemioterapia. Il controllo locale di malattia appare soddisfacente (tasso di recidiva locale: 11% nel braccio di combinazione, 24% nel braccio di controllo).

Limiti: I pazienti inclusi avevano ricevuto tutti una resezione R0, pertanto l'effetto sul controllo locale di malattia potrebbe essere sottostimato rispetto agli altri studi di terapia adiuvante. Lo studio è stato disegnato prima della pubblicazione dello studio CONKO-001 e la durata del trattamento del braccio di controllo appare

inappropriata. Esso dimostra comunque la fattibilità del trattamento sequenziale di chemioterapia seguito da chemioradioterapia con gemcitabina.

Lo studio di fase III RTOG 9704 pubblicato da Regine et al. nel 2008 (4) ha valutato in 451 pazienti con adenocarcinoma pancreatico, dopo resezione chirurgica, la terapia con gemcitabina 1000 mg/m²/settimanale (230 pazienti) o 5-FU in infusione continua a 250 mg/m²/die (221 pazienti) per 3 settimane prima e per 12 settimane dopo la radioterapia eseguita con una dose totale di 50,4 Gy (1,8 Gy/die) concomitante a 5-FU 250 mg/m²/die in infusione continua. L'endpoint primario è stato l'analisi della sopravvivenza globale per tutti i pazienti, con un'attenzione particolare per quelli con malattia cefalopancreatica. Gli autori hanno dimostrato che, nel sottogruppo di pazienti con carcinoma della testa del pancreas (388 pazienti), non era evidente una differenza statisticamente o clinicamente significativa in termini di sopravvivenza assoluta tra i 2 bracci (OS mediana e sopravvivenza a 3 anni: 20,5 mesi e 31% vs 16,9 mesi e 22%, rispettivamente; HR 0,82; IC95% 0,65-1,03; p=0,09). Il tasso di recidive locali nel braccio con gemcitabina è stato del 23% vs il 28% del braccio con fluorouracile. Un aggiornamento dei dati del RTOG 9704 a 5 anni ha confermato l'assenza di differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi, sebbene i pazienti con neoplasie della regione cefalopancreatica continuano a mostrare un trend positivo in termini di sopravvivenza assoluta nel braccio con gemcitabina (p=0,08) (5).

Un'analisi secondaria del trial RTOG 9704 (6) è stata condotta valutando il controllo di qualità del trattamento di radioterapia (RT Quality Assurance, RTQA) in 2 gruppi di pazienti trattati ("per protocol" vs "not per protocol"). La sopravvivenza è stata significativamente maggiore nei pazienti trattati in maniera aderente a quanto imposto nel protocollo (p=0,019).

Limiti: Alto rischio di performance e detection bias, imprecisione nelle stime di alcuni esiti (tasso di recidive).

Bilancio beneficio/danno: In pratica è la prima volta che viene dimostrato che l'efficacia della radioterapia è funzione della qualità della stessa. Pertanto, la somministrazione di un trattamento RT non aderente agli standard prefissati potrebbe inficiare l'esito del trattamento adiuvante di combinazione in termini di outcome.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La chemioradioterapia può essere considerata nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato in modo macroscopicamente radicale (R0-R1) con Karnofsky score di almeno 50 sia dopo chirurgia R0 sia dopo chirurgia R1, con una dose di radioterapia di almeno 50 Gy (frazionamento convenzionale e con le moderne tecniche di radioterapia conformazionale) in associazione a gemcitabina o a fluoropirimidina (1-4, 6)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350:1200-10.
2. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2005; 92(8):1372-81.
3. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(29):4450-6.
4. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299:1019-26.
5. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18:1319-26.
6. Abrams RA, Winter KA, Regine WF, et al. Failure to adhere to protocol specified radiation therapy guidelines was associated with decreased survival in RTOG 9704 -- a phase III trial of adjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy for patients with resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82:809-16.

Quesito 26. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas resecato radicalmente (R0/R1) con PS ECOG 0 oppure 1 ed età compresa tra i 18 e i 75 anni un regime chemioterapico adiuvante di combinazione secondo schema FOLFIRINOX modificato è superiore rispetto alla sola gemcitabina in termini di DFS?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio francese PRODIGE24/ACCORD6 di fase III randomizzato, recentemente pubblicato da Conroy et al. (1), ha randomizzato 493 pazienti radicalmente operati per adenocarcinoma pancreatico (R0/R1), con un PS (secondo ECOG) tra 0 e 1 ed età compresa tra 18 e 79 anni, a ricevere un trattamento adiuvante secondo schema FOLFIRINOX modificato (5-fluorouracile, irinotecan, oxaliplatino) vs gemcitabina in monoterapia.

La gemcitabina era somministrata secondo la schedula classica (1000 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni), mentre il braccio mFOLFIRINOX prevedeva una riduzione di dose dell'irinotecan (eseguita dopo un'analisi di sicurezza prevista nel protocollo) e l'omissione del bolo di 5-FU rispetto alla schedula originale (oxaliplatino 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², irinotecano 150 mg/m² e 5-FU 2400 mg/m² in infusione continua per 46 ore, ogni 14 giorni). Era prevista una durata del trattamento di 6 mesi in entrambi i bracci.

I 493 pazienti arruolati (247 nel braccio mFOLFIRINOX e 246 nel braccio gemcitabina) sono stati stratificati per centro, interessamento linfonodale, stato di margini di resezione e livelli postoperatori di CA19.9 (≤ 90 U/ml vs 91-180). L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da malattia (DFS), mentre endpoint secondari erano la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da metastasi (MFS) e il profilo di tossicità.

Le caratteristiche demografiche e di malattia sono risultate bilanciate tra i due bracci di trattamento, fatta eccezione per l'invasione linfovaskolare, più frequente nel braccio mFOLFIRINOX (73,7% vs 63,1%; p=0,02).

Ad un follow-up mediano di 33,6 mesi, la sopravvivenza mediana libera da malattia è stata di 21,6 mesi nel gruppo mFOLFIRINOX e 12,8 mesi nel gruppo gemcitabina (HR 0,58; IC95% 0,46-0,73; p < 0,001). Il tasso di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni era del 39,7% nel gruppo mFOLFIRINOX e del 21,4% nel gruppo gemcitabina. La mOS è stata di 54,4 mesi nel gruppo mFOLFIRINOX e 35,0 mesi in quello di controllo (HR 0,64; IC95% 0,48-0,86; p=0,003), mentre la MFS mediana è risultata 30,4 mesi vs 17,7 mesi (HR 0,59). Il tasso di sopravvivenza globale a 3 anni è stato del 63,4% nel gruppo mFOLFIRINOX e del 48,6% nel gruppo gemcitabina.

Il vantaggio del trattamento con FOLFIRINOX in termini di OS e DFS è stato mantenuto in quasi tutti i sottogruppi di pazienti analizzati. In particolare, il beneficio del regime sperimentale vs gemcitabina era simile tra i pazienti di età <65 anni e quelli con età ≥ 65 anni. Nei 101 pazienti con età ≥ 70 anni (20,5%), tuttavia, il vantaggio in termini di DFS di mFOLFIRINOX rispetto a gemcitabina non ha raggiunto la significatività (HR 0,86; IC95% 0,53-1,39).

L'incidenza di eventi avversi di grado 3/4 è stata superiore per il braccio sperimentale rispetto allo standard (75,9% vs 52,9%), soprattutto in termini di diarrea (18,9% vs 3,7%), fatigue (11% vs 4,6%), mucosite (2,5%

vs 0%), neuropatia periferica (9,3% vs 0%) e vomito (5,1% vs 1,2%). Tali eventi hanno condizionato il mancato completamento dei cicli previsti di trattamento: solo il 66,4% dei pazienti nel braccio mFOLFIRINOX ha completato i 6 mesi di terapia, verso il 79% di quelli arruolati nel braccio gemcitabina ($p=0,002$), e nell'8,8% dei casi del braccio sperimentale ciò è stato imputabile alle tossicità. È stata registrata una morte tossica nel braccio di controllo (polmonite interstiziale).

Punto di forza di questo studio è la selezione dei pazienti arruolati, con obbligo di stadiazione basale con TC post-chirurgica ed esclusione dei pazienti con elevati livelli di CA19.9 (>180 U/ml) post-intervento: ciò ha permesso di escludere i casi con potenziale malattia avanzata dall'arruolamento.

Lo studio dimostra dunque un ampio vantaggio per la popolazione oggetto del trattamento sperimentale rispetto allo standard ma deve essere utilizzata cautela ad estendere l'indicazione a tutti i pazienti radicalmente operati, in quanto devono essere considerati gli effetti collaterali extra-ematologici che gravano sul braccio sperimentale ed il fatto che l'accrual lento (approssimativamente 1,5 pazienti per centro per anno) suggerisce un'attenta selezione dei pazienti. Occorre poi considerare che il follow-up dello studio è eccessivamente breve per questa tipologia di pazienti, con un numero di pazienti esposti al rischio molto basso dopo i 30 mesi, rendendo poco affidabili i risultati di sopravvivenza a medio-lungo termine. Inoltre, la mediana di sopravvivenza è stata erroneamente calcolata stimandola dalle curve attuariali di Kaplan-Meier e non è pertanto noto il valore corretto.

Limiti: Rischio di distorsione per performance bias; follow-up inadeguato.

Bilancio beneficio/danno: I dati sostengono una modifica della pratica clinica ponendo mFOLFIRINOX come trattamento adiuvante di scelta in pazienti accuratamente selezionati, di età tra i 18 e i 75 anni e con buon PS, visto l'aggravio di tossicità evidenziato.

Complessivamente, valutati i benefici e i possibili eventi avversi legati alla terapia adiuvante con tripletta, si stima favorevole il rapporto rischio/beneficio della terapia adiuvante con mFOLFIRINOX in pazienti selezionati con PS ECOG 0-1 ed età tra i 18 e 75 anni.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas operato con un PS ECOG 0 oppure 1 ed età tra i 18 e i 75 anni, accuratamente selezionati, un trattamento chemioterapico adiuvante con mFOLFIRINOX per 6 mesi dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa alla monoterapia con gemcitabina (1)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Conroy T, Hammel P, Hebba M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379:2395-406.

8. Terapia neoadiuvante nei pazienti con malattia resecabile

Quesito 27 GRADE. Nei pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas resecabile, laddove non vi siano controindicazioni ad un intervento chirurgico, un trattamento neoadiuvante (PEXG o chemioradioterapia a base di gemcitabina) potrebbe essere indicato in alternativa alla chirurgia up-front?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas resecabile, laddove non vi siano controindicazioni ad un intervento chirurgico, un trattamento neoadiuvante (PEXG o chemioradioterapia a base di gemcitabina) potrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa alla chirurgia up-front, che resterebbe una valida opzione (1-3).

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

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

Lo studio di Golcher et al. del 2015 (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 mesi 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 II randomizzato condotto in 9 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/m² nei giorni 1, 8, 15 ogni 4 settimane per 6 cicli (gruppo A); 30 hanno ricevuto chirurgia seguita da 6 cicli di chemioterapia adiuvante secondo lo schema PEXG (cisplatino 30 mg/m², epirubicina 30 mg/m² e gemcitabina 800 mg/m² nei giorni 1 e 15 ogni 4 settimane e capecitabina 1250 mg/m² nei giorni 1-28, gruppo B); 32 hanno ricevuto 3 cicli di PEXG prima e 3 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. del 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 di controllo (HR 0,73; IC95% 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% (IC95% 14,2-29,8) con la chemioradioterapia neoadiuvante e del 6,5% (IC95% 3,1-13,7) con intervento chirurgico up-front.

La metanalisi di questi studi ha infine confermato un vantaggio di sopravvivenza (HR 0,73; IC95% 0,60-0,89; p=0,82) e tempo libero da malattia (HR 0,72; IC95% 0,59-0,87; p=0,78) statisticamente significativo.

Limiti: Rischio di distorsione (performance bias).

Bilancio beneficio/danno: Questi studi di fase II randomizzati forniscono evidenza dell'efficacia della chemio(radio)terapia neoadiuvante nell'adenocarcinoma duttale pancreatico resecabile. Anche se è necessario uno studio di fase III confermatario, un trattamento perioperatorio 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'accredito 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 prove

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

Qualità globale delle prove: 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 della raccomandazione vedi Appendice 1.

Bibliografia

1. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol.* 2015; 191(1):7-16.
2. Reni M, Balzano G, Zanon S, et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3(6):413-23.
3. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the Dutch randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol.* 2022; 40(11):1220-30.

9. Terapia della malattia borderline resectable

Esistono in letteratura diverse definizioni di malattia “borderline resectable”, che sono andate modificandosi nel tempo e il cui significato prognostico al momento non è stato validato in adeguati studi prospettici. In generale, questa condizione è relativamente rara e si caratterizza per un elevato rischio di resezione non radicale in caso di esplorazione chirurgica e di recidiva precoce dopo intervento chirurgico (1-3).

Considerando la disomogeneità nella definizione di questo specifico setting di pazienti, i pazienti con malattia “borderline resectable” sono spesso inclusi in studi clinici insieme ai pazienti con malattia resecabile o insieme a quelli con malattia localmente avanzata.

Quesito 28. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas “borderline resectable” un trattamento preoperatorio incrementa la sopravvivenza rispetto a una resezione chirurgica immediata?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l’acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Ci sono molteplici metanalisi disponibili sull’argomento ma nessuna include studi randomizzati inerenti al trattamento dei pazienti con malattia “borderline resectable”.

Una metanalisi del Dutch Pancreatic Cancer Group pubblicata ad aprile 2018 ha valutato il ruolo di un trattamento neoadiuvante rispetto alla chirurgia immediata in pazienti con carcinoma del pancreas resecabile o borderline resecabile (1). La metanalisi ha incluso 3 studi randomizzati (tutti inerenti pazienti con malattia resecabile e in solo 2 dei quali era stata effettuata una randomizzazione tra chirurgia immediata e terapia neoadiuvante) (2-4), 12 studi di coorte prospettici e 14 studi di coorte retrospettivi.

Il trattamento neoadiuvante includeva sempre un trattamento chemioterapico, contenente gemcitabina in 26 studi. La radioterapia era utilizzata come parte del trattamento neoadiuvante in combinazione alla chemioterapia in 29 studi, con dosi che variavano da 30 a 54 Gy. L’utilizzo di una chemioterapia adiuvante postoperatoria era previsto in 10 su 12 studi includenti pazienti trattati con chirurgia iniziale e in 18 su 35 studi su pazienti trattati con chemioterapia o chemioradioterapia neoadiuvante.

Per quanto riguarda i pazienti con carcinoma pancreatico borderline resecabile, sono stati inclusi 927 pazienti trattati con chirurgia up-front e 881 trattati con terapia neoadiuvante. Nessuno degli studi randomizzati inclusi nella metanalisi riguardava pazienti con carcinoma pancreatico borderline resecabile.

La percentuale di pazienti sottoposti a resezione chirurgica nei due gruppi è stata dell'85,3% (82,9-87,5%) tra quelli trattati con chirurgia immediata e del 65% (61,8-68,2%) tra quelli trattati con terapia neoadiuvante, ma la percentuale di resezioni chirurgiche radicali tra i pazienti operati è stata del 63,9% in assenza di trattamenti neoadiuvanti e dell'88,6% per i pazienti trattati prima dell'intervento. Pertanto, sebbene sembri esserci una differenza di circa il 20% in termini di pazienti operati a svantaggio del trattamento neoadiuvante, la percentuale di pazienti sottoposti a resezione chirurgica risultata radicale R0 è simile (55% vs 58%).

Le tossicità riportate con il trattamento neoadiuvante sono quelle attese per i trattamenti chemioterapici o chemioradioterapici utilizzati, prevalentemente con eventi di tipo gastroenterico o ematologico, con percentuali differenti in base al trattamento utilizzato ma apparentemente non aumentate di intensità o frequenza rispetto a trattamenti usati in fase postoperatoria. Non vi sono inoltre aumenti della morbilità e mortalità dell'intervento chirurgico.

La sopravvivenza mediana è risultata a vantaggio del trattamento neoadiuvante, con una sopravvivenza mediana di 19,2 mesi (11-32) per i pazienti trattati in fase preoperatoria contro i 12,8 mesi (11,6-16,3) per i pazienti con carcinoma pancreatico borderline resecabile trattati con chirurgia up-front.

Rispetto al tipo di trattamento neoadiuvante ricevuto, la sopravvivenza è stata di 20,9 mesi (range 13,6-27,2) per i pazienti trattati con chemioterapia esclusiva e 17,8 mesi (range 9,4-32) per quelli trattati con chemioradioterapia.

Analoghi risultati in termini di sopravvivenza e resezioni chirurgiche sono stati ottenuti in una metanalisi più recente (5), in cui un'analisi aggiuntiva indica che l'aggiunta di un trattamento radiante alla chemioterapia neoadiuvante non ha effetti significativi sulla sopravvivenza globale.

Un'altra recente metanalisi ha incluso solo pazienti con malattia "borderline resectable" trattati con FOLFIRINOX come chemioterapia neoadiuvante all'interno di 24 studi clinici (8 prospettici e 16 retrospettivi) per un totale di 313 pazienti (per 283 dei quali, arruolati in 20 studi, è stato possibile analizzare i dati dei singoli

pazienti) (6). Questo studio dimostra risultati vantaggiosi in termini di sopravvivenza e tassi di resezione con il trattamento neoadiuvante.

Dopo la pubblicazione di queste metanalisi, altri studi retrospettivi hanno confermato tali risultati; in particolare, una recente analisi del “National Cancer Database” che ha incluso 1980 pazienti con malattia “borderline resectable” ha dimostrato un incremento nella sopravvivenza mediana (25,7 vs 19,6 mesi, $p < 0,0001$) riscontrando interessanti segni di risposta patologica (riduzione della positività linfonodale e della positività dei margini di resezione chirurgica) nei pazienti operati dopo chemioterapia neoadiuvante rispetto a quelli sottoposti a chirurgia up-front e successiva chemioterapia adiuvante (7).

Infine, recentemente, sono stati pubblicati anche i risultati di due studi randomizzati non inclusi nelle metanalisi ad oggi disponibili: uno studio coreano di fase II-III condotto su pazienti con carcinoma pancreatico borderline reseccabile randomizzati a ricevere chemioradioterapia con gemcitabina e 54 Gy di radioterapia prima o dopo l'intervento chirurgico (8); uno studio olandese di fase III, denominato PREOPANC trial (9).

Lo studio coreano ha avuto un'interruzione precoce dell'arruolamento in seguito a un'analisi preliminare dei dati dopo i primi 57 pazienti arruolati (su 110 previsti). Tutti i pazienti ricevevano anche un trattamento chemioterapico adiuvante con gemcitabina per 4 mesi al termine di chirurgia e chemioradioterapia. Lo studio ha dimostrato una sopravvivenza a 2 anni e una sopravvivenza mediana superiori nel braccio di pazienti trattati con chemioradioterapia preoperatoria; in particolare, la sopravvivenza a 2 anni è stata del 40,7% per i pazienti trattati in neoadiuvante verso il 26,1% dei pazienti sottoposti a chirurgia immediata e la sopravvivenza mediana è stata di 21 mesi contro 12 mesi. Anche il tasso di resezioni radicali è stato superiore nel braccio neoadiuvante, con resezioni R0 nel 51,8% dei casi verso 26,1%. Inoltre, i tumori trattati con chemioradioterapia neoadiuvante risultavano di dimensioni minori rispetto a quelli operati e con minore impegno linfonodale. Non sono state osservate differenze significative in merito alle tossicità del trattamento chemioradioterapico e alla morbilità e mortalità della chirurgia nei due bracci.

Lo studio olandese PREOPANC ha randomizzato a ricevere chemioradioterapia con gemcitabina o chirurgia immediata 246 pazienti, 113 dei quali avevano malattia a reseccabilità borderline.

Considerando solo i pazienti con malattia “borderline resectable”, la chemioradioterapia preoperatoria ha aumentato la sopravvivenza globale e quella libera da malattia rispetto alla chirurgia immediata (HR per OS

0,62; IC95% 0,40-0,95; $p=0,029$; HR per DFS 0,59; IC95% 0,39-0,89; $p=0,013$) e incrementato la percentuale di resezioni radicali R0 (79% vs 13%; $p < 0,001$) senza evidenziare peggioramenti significativi in termini di tossicità.

Limiti: La letteratura disponibile sull'argomento presenta diversi limiti: esistono pochi studi randomizzati, con problemi di numerosità campionaria per interruzione precoce o per inclusione nello studio di differenti tipologie di pazienti per stadio di malattia (resecabile e "borderline resectable"); le metanalisi disponibili non includono gli studi randomizzati ma solo studi di coorte (prospettivi o retrospettivi); negli studi disponibili vi è un'elevata eterogeneità nei trattamenti utilizzati (tipo di farmaci chemioterapici e schedula, uso o meno della radioterapia), nella definizione di malattia resecabile o a resecabilità borderline e nelle procedure degli studi inclusi.

Lo studio ESPAC-5 è uno studio randomizzato di fase II che ha valutato 3 diverse strategie di terapia neoadiuvante short-course (gemcitabina + capecitabina per 2 cicli, FOLFIRINOX per 4 cicli, chemioradioterapia [RT 50,4 Gy in 28 frazioni associata a capecitabina]) rispetto alla chirurgia up-front (randomizzazione 1:1:1:2) nell'adenocarcinoma della testa del pancreas borderline resectable. La definizione di borderline resectable era secondo criteri NCCN e sottoposta a revisione radiologica centralizzata (10). Per i pazienti che ricevevano terapia neoadiuvante era previsto un restaging con TC dopo 4-6 settimane dal termine della stessa, con chirurgia (se in assenza di progressione di malattia) entro 2 settimane dalla rivalutazione. Per i pazienti sottoposti a resezione, l'utilizzo della terapia adiuvante era a discrezione del clinico. Gli endpoint primari dello studio, concepito come uno studio di fattibilità, erano il tasso di reclutamento (con un target di 100 pazienti) e il tasso di resezione.

Sono stati randomizzati 90 pazienti (a fronte di 478 sottoposti a screening), con un tasso di reclutamento totale, nei 16 centri partecipanti, di 25,92 pazienti all'anno (2,16 al mese). Il tasso di resezione è stato del 68% (21/31) nei pazienti con chirurgia up-front e del 55% (30/55) in quelli che hanno ricevuto terapia neoadiuvante ($p=0,33$), con un tasso di resezioni R0 nei due gruppi del 14% (3/21) e 23% (7/30) rispettivamente ($p=0,49$). Occorre sottolineare come lo studio non avesse una potenza statistica adeguata per valutare differenze nei tassi di resezione tra tutti i bracci di trattamento, ma solo per chirurgia up-front vs terapia neoadiuvante. Il tasso di complicanze chirurgiche non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi. Una terapia adiuvante è stata

somministrata nell'84% dei pazienti (43/51) che sono andati incontro a resezione. In particolare, 41 pazienti (95%) hanno ricevuto gemcitabina + capecitabina e 2 (5%) sono stati trattati con mFOLFIRINOX.

Il tasso di sopravvivenza a 1 anno è stato del 39% (IC95% 24-61) nel braccio chirurgia up-front e del 76% (IC95% 65-89) in chi aveva ricevuto terapia neoadiuvante (HR 0,29; IC95% 0,14-0,60; p=0,0052). In particolare, è stato del 78% (IC95% 60-100) nei pazienti trattati con gemcitabina + capecitabina, dell'84% (IC95% 70-100) in quelli che avevano ricevuto FOLFIRINOX e del 60% (IC95% 37-97) nei pazienti trattati con chemioradioterapia (p=0,0028).

In conclusione gli autori sottolineano il vantaggio in sopravvivenza derivante dall'uso della terapia neoadiuvante (in particolare in chi ha ricevuto chemioterapia di combinazione piuttosto che chemioradioterapia), nonostante non sia stata riscontrata una differenza significativa nei tassi di resezione.

Limiti: Numerosità del campione, alto tasso di screening failure, scarso accrual rate (l'86% dei centri ha arruolato meno di 2 pazienti all'anno). Casistica limitata ai soli tumori della testa del pancreas. Terapia adiuvante non definita a priori, solo il 5% dei pazienti ha ricevuto mFOLFIRINOX (da sottolineare come all'inizio del trial lo standard di riferimento fosse la gemcitabina, mentre nel corso dello studio sono emersi i dati derivanti delle terapie di combinazione). Durata del follow-up (mediana 12,2 mesi; IC95% 12,0-12,4).

Bilancio beneficio/danno: Tutti gli studi disponibili indicano in maniera omogenea un beneficio in termini di sopravvivenza con il trattamento chemioterapico neoadiuvante; il trattamento neoadiuvante si associa agli eventi avversi previsti per questa tipologia di trattamento (che comunque sarebbe alternativamente prevista in fase postoperatoria), senza modificare la morbilità e la mortalità dell'atto chirurgico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas borderline resectable, un trattamento chemioterapico preoperatorio dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta in alternativa a una resezione chirurgica immediata (1, 5-10)	Condizionata a favore
COI: M. Reni è autore di uno studio preso a supporto della raccomandazione		

Bibliografia

1. Petrelli F, Inno A, Barni S, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: more than an anatomical concept. Dig Liver Dis. 2017; 49(2):223-6.

2. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13:1035-46.
3. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014; 155:977-88.
4. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2018; 105(8):946-58.
5. Pan L, Fang J, Tong C, et al. Survival benefits of neoadjuvant chemo(radio)therapy versus surgery first in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020; 18:1-13.
6. Janssen QP, Buettner S, Suker M, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(8):782-94.
7. Chawla A, Molina G, Pak LM, et al. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in borderline-resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27(4):1191-200.
8. Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg* 2018; 268(2):215-22.
9. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(16):1763-73.
10. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023; 8(2):157-68.

Quesito 29. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile e borderline resectable candidati a chemioterapia neoadiuvante, è consigliabile un trattamento preoperatorio di 6 mesi rispetto a una terapia perioperatoria?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 8 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio AGITG GAP (1), trial di fase II a singolo braccio, ha valutato una terapia perioperatoria con gemcitabina + nab-paclitaxel (2 cicli pre-, 4 cicli post-intervento) in pazienti con PDAC resecabile (n=42, di cui 2 esclusi dall'analisi perché risultati non eleggibili dopo il reclutamento). Era ammessa la somministrazione di chemioradioterapia concomitante a seguito di resezione R1 e prima della chemioterapia postoperatoria. L'endpoint primario era il tasso di resezioni R0 (margine ≥ 1 mm), con obiettivo dell'85%, valutando la resezione R0 come surrogato di sopravvivenza globale. Lo studio è formalmente negativo (52% di resezioni R0 sui 29 pazienti resecati), seppur gli autori sottolineino come, adottando un margine ≥ 0 mm, le resezioni R0 sarebbero state l'86%. Sulla base del dato e di un'analisi di futilità predefinita, lo studio è stato terminato precocemente (erano previste in origine 37 resezioni). La sopravvivenza mediana è stata di 26,2 mesi nei pazienti resecati e di 12,6 mesi nei pazienti non andati incontro a resezione, ed è stato rilevato un vantaggio numerico (non statisticamente significativo, tenendo conto anche dell'esiguità del campione) nei pazienti R0

(35 mesi) rispetto a quelli con resezione R1 (25,6 mesi; $p=0,29$). Viene inoltre riportata una correlazione tra il TRG e la DFS, ma non tra TRG e resezioni R0. Infine, gli autori riportano come il 93% dei pazienti abbia completato la parte preoperatoria del trattamento come da programma, ma soltanto 19 abbiano effettivamente iniziato la parte postoperatoria, e di questi soltanto 12 l'abbiano completata (63%).

Limiti: Studio non controllato, con campione ridotto. Utilizzo del tasso di resezioni R0 come surrogato della sopravvivenza. Definizione solo radiologica di reseccabilità (valutata da tumor board), senza tenere conto del CA19.9 (al baseline valore 80,5 ma con range 1-7305). Inoltre, alla revisione centralizzata, soltanto per 31 dei 40 pazienti è stata confermata la reseccabilità al momento dell'arruolamento (negli altri casi è stata riscontrata malattia borderline resectable, localmente avanzata o metastatica). Infine, i 2 mesi preoperatori appaiono un periodo troppo breve rispetto a evidenze, seppur in larga parte retrospettive, che suggeriscono l'utilizzo di almeno 3 mesi di trattamento nel setting preoperatorio.

Lo studio PACT-15 (2) è uno studio randomizzato di fase II a 3 bracci che, in una popolazione di 88 pazienti con PDAC reseccabile (definito su criteri esclusivamente radiologici) e stadio clinico I-II (secondo TNM 2010), confrontava gemcitabina adiuvante per 6 mesi (braccio A), PEXG adiuvante per 6 mesi (braccio B) e PEXG perioperatorio (3 mesi pre- e 3 mesi post-intervento: braccio C). L'endpoint primario era il tasso di pazienti liberi da eventi a 1 anno, dove per eventi si includevano progressione di malattia, recidiva, insorgenza di nuovo tumore, riscontro di metastasi o morte. Il CA19.9 non era incluso nella definizione di reseccabilità, ma era oggetto di stratificazione (≤ 5 ULN o > 5 ULN); il valore mediano al baseline era 173 (range 43-4510). Il tasso di pazienti liberi da eventi a 1 anno è risultato del 66% (IC95% 49-83) nel braccio PEXG perioperatorio (C) contro 23% (IC95% 7-39) in A e 50% (IC95% 32-68) in B. La sopravvivenza mediana libera da eventi è stata di 16,9 mesi (IC95% 3,7-28,7) nel braccio C (secondo intention-to-treat; 16,2 mesi; IC95% 3,7-28,7, se valutata per-protocol), contro 4,7 mesi (IC95% 0,9-8,9) nel braccio A e 12,4 mesi (IC95% 5,4-19,4) nel braccio B. La sopravvivenza globale mediana è stata di 38,2 mesi (IC95% 27,3-49,1) nel braccio C (secondo intention-to-treat; 39,8 mesi; IC95% 28,8-50,8, se valutata per-protocol), contro 20,4 mesi (IC95% 14,6-25,8) nel braccio A e 26,4 mesi (IC95% 15,8-26,7) nel B. Anche il tasso di resezioni N0 e R0 è risultato superiore nel braccio C (rispettivamente 48% e 63%), dove si è riscontrato un tasso di risposta radiologica del 31% e di risposta in termini di CA19.9 del 96% (con riduzione mediana del 62%).

Limiti: Resecabilità definita in termini esclusivamente radiologici, senza tenere conto del CA19.9. Per la definizione di resecabilità era ammesso l'utilizzo di due tecniche diverse (TC o RMN). Infine, il braccio di controllo considerato standard al momento dello studio (gemcitabina adiuvante per 6 mesi) non è l'attuale standard di riferimento, motivo per cui, come spiegato dagli autori, non è stato poi condotto lo studio di fase III inizialmente previsto a conclusione della fase II.

Lo studio retrospettivo (3) è stato condotto su una casistica giapponese (n=97) di pazienti con resezione macroscopicamente radicale dopo chemioterapia. Dell'intera popolazione, 91 casi sono risultati R0 all'esame istologico. Al momento della diagnosi 59 pazienti avevano malattia resecabile (definizione radiologica secondo criteri NCCN del 2017), negli altri 38 la malattia era borderline resectable o localmente avanzata. La terapia preoperatoria poteva includere solo chemioterapia o anche chemioradioterapia (quest'ultima utilizzata prevalentemente nei pazienti con malattia borderline resectable o localmente avanzata). Lo schema più utilizzato nel setting preoperatorio è stato gemcitabina + S-1 per 2-3 cicli (in 46 pazienti), mentre 3 pazienti hanno ricevuto gemcitabina + nab-paclitaxel (più altri 5 che hanno ricevuto questo schema come induzione prima di chemioradioterapia). Sessantotto pazienti (70,1%) hanno ricevuto anche terapia adiuvante, nella maggior parte dei casi (n=59) S-1 in monoterapia, mentre 7 hanno ricevuto gemcitabina in monoterapia e 2 una combinazione dei due farmaci. Solo 46 pazienti (il 47,4% della popolazione totale dello studio) hanno completato il trattamento adiuvante programmato. Non è stata riscontrata una differenza né in OS né in RFS (calcolate a partire dal momento dell'intervento) tra pazienti che hanno o meno ricevuto terapia adiuvante. È invece stato riscontrato un vantaggio in OS e RFS per i pazienti che hanno completato il trattamento adiuvante (rispetto a chi non lo ha intrapreso o non lo ha completato). La somministrazione della parte adiuvante del trattamento ha inoltre mostrato un vantaggio (in OS e RFS) nei pazienti che avevano CA19.9 o DUPAN-2 elevato (n=41) al termine del trattamento perioperatorio, e un vantaggio in OS nei pazienti con linfonodi positivi all'esame istologico dell'intervento (n=37).

Limiti: Studio retrospettivo, monocentrico, condotto su popolazione esclusivamente giapponese. Inclusi anche casi con malattia localmente avanzata alla diagnosi. Selezione della casistica non secondo resecabilità alla diagnosi, ma ex post sulla base dell'avvenuta resezione. Variabilità negli schemi utilizzati e nella durata del

trattamento, breve durata della terapia preoperatoria. Gli schemi utilizzati (con largo uso di S-1, non utilizzato in Italia) rendono difficile il trasferimento dei dati alla popolazione della realtà italiana.

Un altro studio retrospettivo (4) ha valutato l'effetto di una terapia adiuvante in pazienti con tumore del pancreas resecato dopo un trattamento preoperatorio (n=427). Alla diagnosi la neoplasia era resecabile nel 22,2% dei casi, borderline resectable nel 37,9% e localmente avanzata nel 39,8%. Il CA19.9 mediano alla diagnosi era 237,4. I pazienti dovevano aver ricevuto almeno 2 mesi di terapia preoperatoria, con FOLFIRINOX (n=296; 69,3%) o con un regime contenente gemcitabina (131; 30,7%). Erano ammessi lo switch tra i due schemi secondo giudizio clinico e un trattamento radiante se ritenuto indicato. La durata mediana della terapia preoperatoria è stata di 4,1 mesi (IQR 3,2-5,4). L'84,1% delle resezioni è risultato R0, mentre lo stato linfonodale all'esame istologico è stato N0 nel 58,8% dei casi, N1 nel 37,7% e N2 nel 3,5%. La terapia postoperatoria è stata somministrata a 241 pazienti (56,4%). Lo schema era a discrezione del clinico (poteva essere somministrato o meno lo stesso del setting preoperatorio), ma non è riportato il dato degli schemi utilizzati. I pazienti che ricevevano terapia adiuvante avevano più frequentemente un riscontro di N1 (45,2% vs 28,0%) e una minore durata della terapia preoperatoria (3,9 contro 4,3 mesi; p=0,018). La somministrazione di terapia adiuvante è risultata associata a un incremento di sopravvivenza mediana (28,7 vs 20,4 mesi; p=0,006), senza differenza in RFS. All'analisi multivariata la somministrazione di terapia postoperatoria è risultata un fattore predittivo indipendente di OS, come anche lo stato N0 e una risposta patologica con CAP score 0-1. Al contrario, il regime, la durata e il numero di cicli del trattamento preoperatorio non sono risultati correlati alla sopravvivenza (e nemmeno la somministrazione di radioterapia). Infine, l'effetto della terapia adiuvante sulla sopravvivenza mediana è stato riscontrato nei pazienti con positività linfonodale (27,2 contro 10,5 mesi; p < 0,001), non in quelli con N0 (30,9 contro 36,9 mesi; p=0,406).

Limiti: Studio retrospettivo. Inclusi anche casi con malattia localmente avanzata alla diagnosi. Selezione della casistica non secondo resecabilità alla diagnosi, ma ex post sulla base dell'avvenuta resezione. Non specificato il regime utilizzato nel trattamento postoperatorio.

Lo studio retrospettivo di Hammad et al. (5) ha valutato 430 pazienti con resezione N0 dopo chemioterapia preoperatoria (in 279 pazienti, 64,9%, è stata utilizzata anche radioterapia). Al baseline il 38,7% dei pazienti aveva malattia resecabile, il 43,8% borderline resectable e il 17,5% localmente avanzata. Nel trattamento

preoperatorio 196 pazienti (45,6%) avevano ricevuto una terapia contenente gemcitabina (in monoterapia o più spesso in combinazione), 115 (26,7%) una terapia a base di 5-FU e 119 (27,7%) una combinazione dei due schemi. La durata mediana del trattamento preoperatorio è stata di 2,7 cicli (IQR 1,5-3,4; si noti che gli autori hanno considerato per la terapia a base di gemcitabina cicli sia di 21 che di 28 giorni, mentre per il FOLFIRINOX hanno considerato come ciclo un insieme di 2 somministrazioni, quindi 28 giorni). È da sottolineare come 160 pazienti (37,2%) abbiano subito anche una resezione vascolare. I casi R1 erano 87 (21,1%), i casi di risposta patologica completa 27 (6,4%), e si è avuto un riscontro di infiltrazione perineurale in 254 casi (59,3%). La terapia adiuvante è stata somministrata in 217 pazienti (51,8%): di questi, 123 (57,2%) hanno ricevuto una terapia contenente gemcitabina, 52 (24%) uno schema contenente 5-FU, 40 (18,4%) una combinazione dei due regimi, mentre per 2 pazienti (0,9%) non era noto il regime terapeutico somministrato. La durata mediana della terapia adiuvante è stata di 3 cicli (IQR 2-5). Trentasette pazienti (8,9%) hanno ricevuto anche radioterapia nel setting adiuvante. La somministrazione della terapia adiuvante è risultata associata a un aumento sia in PFS che in OS (espresse come *restricted mean*): PFS 4,4 anni (IC95% 3,8-4,9) contro 3,4 (IC95% 2,8-3,8; $p < 0,001$); OS 5,4 anni (IC95% 4,9-5,9) contro 4,7 (IC95% 4,1-5,2; $p = 0,009$). In particolare, l'effetto della terapia adiuvante è risultato più marcato nei pazienti con riscontro di invasione perineurale all'istologico sia in PFS (4,1 anni contro 2,1; $p < 0,001$) che in OS (5,3 anni contro 3,5; $p < 0,001$), mentre non è stata osservata differenza in PFS o in OS nel sottogruppo senza invasione perineurale. L'effetto della terapia adiuvante è inoltre risultato di minore portata, seppur mantenuto, nei pazienti che avevano ricevuto radioterapia neoadiuvante.

Limiti: Studio retrospettivo. Popolazione limitata a casi N0. Inclusi anche casi con malattia localmente avanzata alla diagnosi. Selezione della casistica non secondo reseccabilità alla diagnosi, ma ex post sulla base dell'avvenuta resezione. Assenza del dato del CA19.9 al baseline. Variabilità di schemi e durata di terapia preoperatoria. Non riportato il dato degli schemi utilizzati (solo gemcitabine-based o 5-FU-based). La maggior parte dei pazienti ha ricevuto meno di 4 mesi di trattamento preoperatorio. In adiuvante il 57% dei pazienti ha ricevuto terapia gemcitabine-based. Somministrazione di terapia adiuvante secondo giudizio clinico (possibile selection bias per pazienti con miglior performance status).

Lo studio retrospettivo di Truty et al. (6) ha analizzato i dati di 194 pazienti resecati dopo terapia, con malattia borderline resectable o localmente avanzata al baseline, allo scopo di individuare fattori predittivi di outcome. La reseccabilità era definita secondo i criteri Intergroup Alliance. I tumori borderline resectable costituivano il 63% (n=123) della popolazione oggetto di studio. Il valore mediano del CA19.9 al baseline era di 251, con il 20% dei pazienti (n=38) che aveva un valore maggiore di 1000. L'85% dei pazienti (n=165) ha ricevuto terapia con FOLFIRINOX, il 34% (n=65) con gemcitabina + nab-paclitaxel; 36 pazienti (19%) hanno ricevuto entrambi gli schemi. Tutti i pazienti hanno poi ricevuto chemioradioterapia concomitante prima dell'intervento. Il numero mediano di cicli di chemioterapia era 6; 71 pazienti (37%) hanno ricevuto almeno 8 cicli. Il 32% dei pazienti (n=62) ha ricevuto terapia adiuvante (per la maggior parte gemcitabina in monoterapia). Nella popolazione oggetto di studio sono stati riportati una RFS mediana di 23,5 mesi e una sopravvivenza mediana di 58,8 mesi (51,1 calcolati a partire dall'intervento). Mentre non è stata riscontrata una correlazione con i dati di sopravvivenza né per il regime chemioterapico utilizzato né per il downstaging radiologico, all'analisi multivariata sono stati rilevati 3 fattori associati con l'aumento dell'OS e della RFS: la durata della chemioterapia preoperatoria di almeno 6 cicli (RFS 27,3 vs 10,3 mesi; HR 0,49; IC95% 0,3-0,8; p=0,004; OS 60,1 vs 23,9 mesi; HC 0,45; IC95% 0,2-0,8; p<0,001), CA19.9 nella norma dopo chemioterapia, risposta patologica maggiore (con maggiore probabilità degli ultimi due fattori in caso di chemioterapia di maggiore durata). Non è invece stata riscontrata una correlazione per alcun parametro della terapia preoperatoria con il rischio di morbidità maggiore e mortalità perioperatoria.

Limiti: Studio retrospettivo. Selezione della casistica non secondo reseccabilità alla diagnosi, ma ex post sulla base dell'avvenuta resezione. Inclusi anche casi localmente avanzati alla diagnosi. Criteri utilizzati per reseccabilità (criteri Intergroup Alliance invece dei più comunemente utilizzati criteri NCCN). Resezioni vascolari nel 65% dei casi (arteriose nel 33%) e multiviscerali nel 20%. Utilizzo della gemcitabina in monoterapia in adiuvante.

Lo studio di Epelboym et al. (7) è un'analisi retrospettiva dei dati di pazienti resecati in un singolo centro (n=522). Il 12,1% dei pazienti (n=63) ha effettuato solo intervento chirurgico, il 13,8% (n=72) ha ricevuto chemioterapia preoperatoria, il 42,5% (n=222) terapia adiuvante e il 31,6% (n=165) terapia sia pre- che postoperatoria. È stato valutato l'effetto sulla sopravvivenza del numero di cicli effettuati, prendendo i 6 mesi

di adiuvante come riferimento. Riguardo al numero di cicli, il 29% dei pazienti aveva ricevuto 1-5 cicli di terapia (tra pre- e postoperatoria), il 25% 6 cicli di terapia adiuvante e il 34% ≥ 6 cicli di terapia combinata pre- e postoperatoria. La mediana dei cicli totali è stata di 6 (IQR 3-7; range 0-17). Nel 45% dei pazienti che hanno ricevuto terapia preoperatoria il numero mediano di cicli è stato di 3 (IQR 2-4; range 1-15); di questi pazienti, il 32,5% ha ricevuto una monoterapia, il 65,8% una terapia di combinazione. Nel 74,1% dei pazienti che hanno ricevuto terapia adiuvante il numero mediano di cicli è stato di 6 (IQR 4-6; range 1-17); di questi pazienti, il 73,1% ha ricevuto una monoterapia, il 24,8% una terapia di combinazione. La sopravvivenza mediana è stata di 13,1 mesi per i pazienti senza terapia, di 18,5 mesi per quelli che hanno ricevuto 1-5 cicli e di 36,9 mesi per chi ha ricevuto ≥ 6 cicli (37 mesi per chi ha ricevuto 6 cicli di terapia adiuvante e 36,8 mesi per ≥ 6 cicli di terapia combinata pre- e postoperatoria). All'analisi multivariata si è confermata l'associazione tra numero di cicli e sopravvivenza: prendendo come riferimento i 6 cicli di adiuvante, per 0 cicli HR 3,57 (IC 2,47-5,18; $p < 0,0001$); per 1-5 cicli HR 2,37 (IC 1,73-3,23; $p < 0,0001$); per ≥ 6 cicli HR 1,07 (IC 0,78-1,47; $p = 0,691$).

Limiti: Studio retrospettivo. Mancanza dei dati di reseccabilità a diagnosi. Selezione della casistica non secondo reseccabilità alla diagnosi, ma ex post sulla base dell'avvenuta resezione. Non riportati valori del CA19.9. Scarsa numerosità dei soggetti con terapia solo preoperatoria. Eterogeneità degli schemi di chemioterapia (non riportato il dettaglio). Regimi terapeutici non del tutto adeguati secondo gli attuali standard (73% con monoterapia in adiuvante). Radioterapia nel 35,3% dei casi: non riportato se prima o dopo chirurgia e secondo quale criterio. In neoadiuvante mediana di 3 cicli, non riportato dato per 6 cicli neoadiuvante vs perioperatoria. Infine, lo studio di Janssen et al. (8) è una revisione sistematica e metanalisi dei dati dei singoli pazienti da 24 studi che hanno utilizzato FOLFIRINOX come terapia con intento neoadiuvante nel carcinoma del pancreas borderline resectable e che non avevano ricevuto terapia in precedenza. L'endpoint primario della metanalisi era la valutazione della sopravvivenza globale; tra gli endpoint secondari PFS, tasso di resezione, tassi di resezione R0, tossicità (eventi avversi G3-4). Dei 24 studi inclusi, 8 erano prospettici e 16 retrospettivi; 6 erano gli studi multicentrici. In 20 studi erano disponibili i dati intention-to-treat del trattamento neoadiuvante, mentre 4 studi includevano soltanto pazienti resecati dopo terapia. Inoltre, 8 studi includevano solo pazienti borderline resectable, mentre altri includevano altri stadi come il localmente avanzato. La popolazione totale degli studi era di 1802 pazienti; di questi, 313 sono risultati eleggibili (malattia borderline resectable e terapia

con FOLFIRINOX in pazienti non precedentemente trattati). I dati di sopravvivenza per singolo paziente erano disponibili per 20 studi (n=283). Il valore mediano di cicli di FOLFIRINOX somministrati oscillava tra 4 e 9 nei singoli studi. La sopravvivenza mediana globale è stata di 22,2 mesi (IC95% 18,8-25,6), sostanzialmente sovrapponibile tra gli studi retrospettivi e prospettici. Non è stata inoltre rilevata un'associazione tra la mediana di cicli somministrati e la sopravvivenza globale, o tra l'eventuale utilizzo di radioterapia e la sopravvivenza. La PFS mediana globale è stata di 18,0 mesi (IC95% 14,5-21,5), anche in questo caso senza differenza tra studi retrospettivi e prospettici. Il tasso di resezione, calcolato sul dato riportato in 14 studi, è stato del 67,8%, con l'83,9% di resezioni R0 (dato sui margini in 13 studi).

Limiti: 16 dei 24 studi inclusi sono retrospettivi, 18 dei 24 studi da singolo centro. In 16 dei 24 studi erano inclusi stadi diversi dal borderline resectable. Eterogeneità per quanto riguarda i criteri di reseccabilità (criteri NCCN in 8 dei 24 studi), il dosaggio del FOLFIRINOX e l'eventuale utilizzo di RT. Solo per 6 studi è riportato il numero pianificato di cicli di terapia (con variabilità tra 4 e 8), e solo 11 studi hanno riportato il numero mediano di cicli somministrati (almeno 6 in soli 5 studi).

Limiti: Nessun confronto diretto per terapia preoperatoria di 6 mesi vs terapia perioperatoria; la maggior parte degli studi considerati è di tipo retrospettivo; indirectness; imprecisione.

Bilancio beneficio/danno: Pur con tutti i limiti sopra evidenziati, in primis l'assenza di un confronto diretto tra le due strategie (terapia preoperatoria di 6 mesi vs terapia perioperatoria), il dato che emerge complessivamente degli studi è quello dell'importanza di somministrare un numero di cicli adeguato al fine di massimizzare l'outcome. In considerazione della compliance spesso non ottimale alla terapia postoperatoria, una terapia preoperatoria di 6 mesi potrebbe quindi essere presa in considerazione. Riguardo ai fattori che possono guidare la scelta di un trattamento adiuvante in chi ha già ricevuto terapia preoperatoria, gli studi mostrano un beneficio nei pazienti con positività linfonodale o invasione perineurale all'esame istologico (3-5), mentre i dati sono contrastanti in caso di linfonodi negativi (4-5). Anche nel caso di linfonodi positivi e invasione perineurale, il dato sarebbe però da contestualizzare secondo il numero di cicli ricevuti nel setting preoperatorio. Si segnala che è in corso di svolgimento lo studio italiano PACT-21, studio di fase II con doppia randomizzazione rivolto ai pazienti con PDAC reseccabile o borderline resectable, che prevede una prima randomizzazione tra PAXG e mFOLFIRINOX e una seconda randomizzazione, dopo 4 mesi, a ricevere gli

ultimi 2 mesi di terapia prima o dopo l'intervento chirurgico. Lo studio, il cui endpoint primario è l'event-free survival a 1 anno, grazie alla seconda randomizzazione dovrebbe fornire una risposta adeguata ai quesiti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile o borderline resectable, un trattamento preoperatorio di 6 mesi può essere preso in considerazione rispetto a una terapia perioperatoria (1-8)	Condizionata a favore
COI: M. Reni e G. Balzano sono autori di uno studio preso a supporto della raccomandazione		

Bibliografia

1. Barbour AP, Samra JS, Haghghi KS, et al. The AGITG GAP Study: a phase II study of perioperative gemcitabine and nab-paclitaxel for resectable pancreas cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27(7):2506-15.
2. Reni M, Balzano G, Zanon S, et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3(6):413-23.
3. Kurahara H, Mataka Y, Idichi T, et al. Effectiveness of adjuvant therapy in patients with pancreatic cancer who underwent neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(11):6238-45.
4. Ivey GD, Shoucair S, Delitto DJ, et al. Postoperative chemotherapy is associated with improved survival in patients with node-positive pancreatic ductal adenocarcinoma after neoadjuvant therapy. *World J Surg.* 2022; 46(11):2751-9.
5. Hammad AY, Hodges JC, Al Masri S, et al. Evaluation of adjuvant chemotherapy survival outcomes among patients with surgically resected pancreatic carcinoma with node-negative disease after neoadjuvant therapy. *JAMA Surg.* 2023; 158(1):55-62.
6. Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, et al. Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2021; 273(2):341-9.
7. Epelboym I, Zenati MS, Hamad A, et al. Analysis of perioperative chemotherapy in resected pancreatic cancer: identifying the number and sequence of chemotherapy cycles needed to optimize survival. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(9):2744-51.
8. Janssen QP, Buettner S, Suker M, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(8):782-94.

10. 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 ≤ 1 e nessuna ischemia cardiaca a ricevere FOLFIRINOX (ogni 14 giorni per 12 cicli) o gemcitabina 1000 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 per 6 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 (IC95% 7,2-11,7) con FOLFIRINOX rispetto a 7,5 mesi (IC95% 6,0-9,2) con gemcitabina (HR 0,57; IC95% 0,3-1,08). Sebbene la sopravvivenza fosse un endpoint secondario dello studio, occorre sottolineare che la mediana è stata di 15,1 mesi (IC95% 11,9-20,3) nel braccio sperimentale rispetto a 15,6 mesi (IC95% 11,7-18,6) nel braccio di controllo (HR 1,03; IC95% 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.

Quesito 30 GRADE. Nei pazienti con carcinoma pancreatico localmente avanzato non resecabile (stadio III) è raccomandabile l'impiego, come terapia iniziale, di chemioterapia verso chemioradioterapia?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato non resecabile in stadio III la chemioterapia può essere presa in considerazione come opzione di prima scelta come terapia iniziale, in alternativa alla chemioradioterapia.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Una recente revisione della letteratura e metanalisi ha preso in considerazione questo quesito e valutato 5 studi randomizzati e 3 studi osservazionali per un totale di 832 pazienti inclusi nell'analisi, 593 negli studi randomizzati e 239 in quelli osservazionali (1).

In tutti gli studi era previsto un confronto tra un trattamento chemioterapico esclusivo e un trattamento iniziale chemioradioterapico, eccetto in uno studio (LAP-07 di Hammel e colleghi) in cui in entrambi i bracci era previsto un trattamento chemioterapico esclusivo iniziale seguito o meno da chemioradioterapia. La chemioterapia utilizzata era a base di gemcitabina in 6 studi (3 randomizzati e 3 osservazionali) oppure a base di 5-fluorouracile nei rimanenti 2 studi randomizzati. La dose di radioterapia utilizzata è stata superiore a 50 Gy in 6 studi, di 45 Gy in uno studio e di 40 Gy in un altro; il trattamento radiante era somministrato mediante tecniche conformazionali 3D in 6 su 8 studi.

L'età mediana dei pazienti nei diversi studi variava tra i 60 e i 68 anni. Il performance status secondo la scala ECOG era 0-1 in una percentuale di pazienti tra l'80% e il 100% nei diversi studi.

L'utilizzo di chemioradioterapia iniziale non produce un miglioramento significativo della sopravvivenza dei pazienti (HR 0,87; IC95% 0,63-1,21; p=0,41) né della sopravvivenza libera da progressione di malattia (HR 0,90; IC95% 0,74-1,10; p=0,0) nei 5 studi randomizzati analizzati, mentre nei 3 studi osservazionali è stato evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (HR 0,48; IC95% 0,35-0,66; p<0,001) e libera da progressione di malattia (HR 0,58; IC95% 0,37-0,92; p=0,02) per i pazienti trattati con chemioradioterapia.

È stata riscontrata un'eterogeneità significativa tra gli studi (p=0,02; I²=67%).

La qualità degli studi sui vari "outcome" misurati è risultata molto bassa.

L'uso della chemioradioterapia è risultato associato a un maggior rischio di eventi avversi come diarrea di grado 3 o 4 sia negli studi randomizzati (HR 3,99; IC95% 1,12-14,22; p=0,03) che in quelli osservazionali (HR 3,59; IC95% 0,18-71,37; p=0,40), così come è risultato incrementato il rischio di nausea o vomito di grado 3-4 (negli studi randomizzati: HR 2,53; IC95% 1,31-4,87; p=0,006; in quelli osservazionali: HR 3,59; IC95% 0,43-29,74; p=0,24).

Le differenze nei risultati in termini di efficacia tra gli studi randomizzati e quelli osservazionali sono interpretate dagli autori come probabilmente legate a sbilanciamenti nelle caratteristiche dei pazienti negli studi osservazionali con ad esempio una minore percentuale di interessamento linfonodale nei pazienti che ricevono radioterapia rispetto a quelli che effettuano sola chemioterapia.

Non è possibile sulla base dei dati disponibili trarre conclusioni forti. I singoli studi randomizzati in questo setting hanno dato risultati contraddittori. La metanalisi degli studi randomizzati sembra non indicare vantaggi nell'aggiunta della radioterapia iniziale con invece possibili peggioramenti degli eventi avversi.

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

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: i dati sono contraddittori e si riferiscono a studi che non hanno completato l'arruolamento; il range temporale degli studi considerati nella metanalisi è troppo ampio; gli schemi di trattamento chemioterapico, la chemioterapia concomitante alla radioterapia e le schedule di radioterapia sono troppo eterogenei.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Bibliografia

1. Ng IW, Soon YY, Chen D, et al. Chemoradiotherapy versus chemotherapy for locally advanced unresectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018; 14(6):392-401.

Quesito 31. Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato è raccomandabile l'impiego, come radiosensibilizzante, di capecitabina?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Rispetto al trattamento chemioterapico da utilizzare in concomitanza alla radioterapia, sono stati di recente pubblicati i risultati a lungo termine dello studio SCALOP che ha randomizzato 74 pazienti a ricevere chemioradioterapia in associazione a gemcitabina (38 pazienti) o a capecitabina (36 pazienti) dopo 4 cicli di chemioterapia esclusiva con gemcitabina e capecitabina (1). I risultati a lungo termine (dopo il decesso di 69 pazienti su 74 arruolati e un follow-up mediano per quelli vivi di 12,2 mesi) confermano un trend in sopravvivenza a vantaggio dei pazienti trattati con capecitabina e radioterapia con una sopravvivenza mediana di 17,6 mesi (IC95% 14,6-22,7) contro 14,6 mesi (IC95% 11,1-16,0) per quelli trattati con gemcitabina e radioterapia (HR 0,68; IC95% 0,38-1,21).

Inoltre è stata riscontrata una migliore tollerabilità del trattamento con capecitabina con una maggiore percentuale di pazienti esposti ad eventi avversi ematologici di grado 3 o 4 (7 vs 0; p=0,008) e non-ematologici di grado 3 o 4 (10 vs 4; p=0,12) se trattati con gemcitabina rispetto a capecitabina durante la fase di trattamento chemioradioterapico.

Limiti: Si tratta di uno studio multicentrico, open-label, di fase II, di piccole dimensioni, non formalmente potenziato per confrontare le differenze tra i due gruppi.

Bilancio beneficio/danno: Tali risultati sembrano quindi suggerire una maggior efficacia ed una migliore maneggevolezza della capecitabina rispetto alla gemcitabina come radiosensibilizzante.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da adenocarcinoma non resecabile del pancreas in stadio III la capecitabina può essere somministrata in concomitanza alla radioterapia come opzione terapeutica di prima intenzione (1)	Condizionata a favore

Bibliografia

1. Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer. 2017; 116(10):1264-70.

Quesito 32. Nell'adenocarcinoma duttale del pancreas localmente avanzato, nei pazienti liberi da progressione dopo chemioterapia di induzione, è indicata la chemioradioterapia di consolidamento?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

In una revisione qualitativa sistematica della letteratura di tipo comparativo su 21 studi (2 metanalisi, 13 trial randomizzati e 6 trial non randomizzati) riguardanti complessivamente 1854 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato, il ruolo della radioterapia è stato valutato in rapporto ai seguenti possibili trattamenti: radiochemioterapia vs best supportive care; radiochemioterapia vs radioterapia esclusiva; radiochemioterapia vs chemioterapia; chemioterapia di induzione seguita da radiochemioterapia vs radiochemioterapia vs chemioterapia (1). Lo studio ha evidenziato che la radiochemioterapia concomitante è superiore alla migliore terapia di supporto in termini di sopravvivenza globale (OS 13,2 mesi vs 6,4 mesi; $p < 0,001$) e qualità di vita ($p < 0,001$). La radiochemioterapia concomitante prolunga la sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia (HR 0,69; IC95% 0,51-0,94). La sopravvivenza globale non è stata significativamente diversa dopo radiochemioterapia o sola chemioterapia negli studi che hanno valutato il confronto tra i due approcci terapeutici (HR 0,79; IC95% 0,32-1,95). La chemioterapia di induzione seguita dalla radiochemioterapia si associa ad un aumento della sopravvivenza rispetto alla radiochemioterapia esclusiva o alla sola chemioterapia.

Limiti: Non sono riportati nello studio risultati numerici in termini di beneficio né risultati rispetto ad outcome di danno. Ulteriore limite di questa revisione è rappresentato dall'eterogeneità degli studi analizzati per disegno, tecniche di radioterapia e farmaci chemioterapici utilizzati. In particolare, rispetto al confronto tra chemioradioterapia dopo chemioterapia e sola chemioterapia sono risultati eleggibili solo 3 studi (1 studio prospettico di fase II e 2 studi retrospettivi) per un totale di circa 470 pazienti valutati.

Lo studio clinico randomizzato LAP07 ha valutato 442 pazienti affetti da malattia localmente avanzata del pancreas, sottoposti in una prima randomizzazione a chemioterapia con gemcitabina da sola o associata ad erlotinib (2). Dopo 4 mesi di chemioterapia, 269 pazienti (61%) con quadro di malattia controllata sono stati sottoposti ad ulteriore randomizzazione a chemioradioterapia versus 2 mesi ulteriori della stessa chemioterapia. Il follow-up mediano è stato di 36,7 mesi (IC95% 27,6-44,2 mesi). In riferimento alla prima

randomizzazione (chemioterapia con gemcitabina vs gemcitabina-erlotinib) nessuna differenza in sopravvivenza globale è stata riscontrata (mediana: 13,6 mesi vs 11,9 mesi rispettivamente); allo stesso modo nessuna differenza in sopravvivenza libera da progressione nei due bracci (HR 1,12; IC95% 0,92-1,36; $p=0,26$). Anche nella seconda randomizzazione (chemioradioterapia vs chemioterapia) non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale mediana tra i due gruppi (15,2 mesi vs 16,5 mesi; HR 1,03; IC95% 0,79-1,34; $p=0,83$), né in sopravvivenza libera da progressione (mediana: 9,9 mesi vs 8,4 mesi; HR 0,78; IC95% 0,61-1,01; $p=0,06$). La radioterapia è stata somministrata fino alla dose totale di 54 Gy, associando capecitabina, seguendo un protocollo di qualità e valutando eventuali deviazioni dallo stesso (nel 50% dei casi sono state registrate deviazioni minori, nel 18% deviazioni maggiori). I pazienti che nella seconda randomizzazione hanno ricevuto chemioterapia con gemcitabina ed erlotinib hanno presentato una sopravvivenza globale minore rispetto ai pazienti trattati con sola gemcitabina (14,5 mesi vs 17,1; HR 1,32; IC95% 1,01-1,72; $p=0,04$). Di tutti i pazienti dello studio l'87% ha presentato una progressione di malattia: 23% locoregionale, 54% sistemica. Dei pazienti della seconda randomizzazione la progressione locale è stata meno frequente nel braccio della radiochemioterapia rispetto al braccio della sola chemioterapia (32% vs 46%), mentre la progressione a distanza è stata maggiore (60% vs 44%). Se si considera l'intervallo di tempo senza terapie nel successivo follow-up, questo è stato più lungo nel braccio di pazienti trattati con radiochemioterapia (6,1 mesi vs 3,7 mesi; $p=0,02$). La tolleranza ai trattamenti è stata equivalente nei due bracci, se si esclude la nausea (di grado 3-4 nel 6% dei pazienti trattati con chemioradioterapia contro 0% per quelli che hanno proseguito sola chemioterapia); le maggiori tossicità sono state registrate nel braccio di trattamento con gemcitabina ed erlotinib.

Limiti: Principali limiti dello studio sono la doppia randomizzazione (con l'utilizzo di erlotinib nella prima randomizzazione che potrebbe interferire con la successiva radioterapia) e l'impiego di chemioterapici non ottimali, essendo stato lo studio disegnato nel 2005, prima dell'era degli schemi con FOLFIRINOX e nab-paclitaxel + gemcitabina.

Un'ampia analisi retrospettiva dei dati del National Cancer Database americano è stata recentemente pubblicata, analizzando oltre 5000 casi per gruppo, accoppiati attraverso analisi propensity-score, trattati con chemioterapia esclusiva o seguita da chemioradioterapia (3). L'utilizzo di chemioradioterapia porta a una

sopravvivenza superiore, con una sopravvivenza mediana di 12,3 mesi contro 9,8 mesi, una sopravvivenza a 2 anni del 16,3% (15,3-17,3%) verso 12,9% (12,0-13,9%) e un HR di 0,79 (0,76-0,83). In merito al tipo di trattamento di induzione da utilizzare, lo studio evidenzia come l'uso di un trattamento polichemioterapico risulti superiore in termini di sopravvivenza rispetto a una monochemioterapia (HR 0,71 [0,68-0,74]; p <0,001).

Limiti: Natura retrospettiva dello studio.

Bilancio beneficio/danno: L'uso di chemioradioterapia si correla ad un vantaggio in sopravvivenza.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile, liberi da progressione dopo chemioterapia sistemica (con riferimento agli schemi utilizzati nella malattia avanzata), la chemioradioterapia concomitante di consolidamento può essere presa in considerazione (1-3)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Huguet F, Girard N, Guerche CS, et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol.* 2009; 27:2269-77.
2. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 15:1844-53.
3. Zhong J, Switchenko J, Behera M, et al. Chemotherapy with or without definitive radiation therapy in inoperable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(4):1026-33.

11. Terapia della malattia sistemica

Quesito 33. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico con un KPS >70 ed età ≤75 anni, è indicato un trattamento chemioterapico di prima linea con 3 o 4 farmaci in termini di aumento della sopravvivenza?

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

In un trial clinico di fase III condotto da Reni et al., pubblicato nel 2005, che ha valutato 99 pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico, KPS >70 ed età ≤75 anni, è stato osservato un vantaggio statisticamente e clinicamente significativo in termini di PFS e OS correlato all'impiego di uno schema con 4 farmaci (cisplatino, epirubicina, gemcitabina e 5-FU) rispetto alla gemcitabina in monoterapia.

PFS a 4 mesi e mediana sono risultate maggiori nel braccio di combinazione rispetto alla gemcitabina, rispettivamente 60% vs 28% (HR 0,46 [0,26-0,79]; p=0,001) e 5,4 vs 3,3 (HR 0,51 [0,33-0,68]; p=0,0033). Le sopravvivenze ad 1 anno sono state rispettivamente pari al 38,5% vs 21,3% (HR 0,65 [0,42-1,09]; p=0,047).

Le tossicità osservate, in particolare quella midollare, sono state più elevate nel braccio di combinazione. In particolare la neutropenia G3/G4 era del 43% nel braccio di combinazione rispetto al 16% nel braccio della monoterapia (p <0,0001) e la piastrinopenia G3/G4 era del 30% nel braccio di combinazione rispetto all'1% nel braccio della monoterapia (p <0,0001). Non vi era impatto sulla qualità di vita dei pazienti sebbene la dimensione del campione fosse insufficiente per ottenere un potere statistico adeguato a rilevare differenze affidabili tra i gruppi per confronti multipli (1).

Uno studio francese di fase II-III randomizzato pubblicato da Conroy et al. nel 2011 ha valutato 342 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas avanzato non precedentemente trattati ed età compresa tra i 18 ed i 75 anni e con un PS (secondo ECOG) tra 0 e 1 randomizzati a ricevere FOLFIRINOX (5 fluorouracile, irinotecan, oxaliplatino) vs gemcitabina in monoterapia.

Lo schema a più farmaci ha consentito di ottenere un vantaggio significativo, rispetto alla sola gemcitabina, in termini di PFS (mediana 6,4 mesi vs 3,3 mesi; HR 0,47 [0,37-0,59]; p <0,0001) ed OS (mediana 11,1 mesi vs 6,8 mesi; HR 0,57 [0,45-0,73]; p=0,001 - 1-y OS 48,4% vs 20,6%).

Considerato l'elevato numero di pazienti censorizzati prima del raggiungimento della mediana a causa di un follow-up immaturo e/o inadeguato e il fatto che lo studio era di fase II-III (quindi la mediana stimata è stata influenzata maggiormente dai pazienti randomizzati dai centri selezionati che hanno partecipato alla parte di fase II) il dato va preso in considerazione con estrema cautela. Devono inoltre essere considerati il profilo di tossicità extra-ematologica G3-G4 (astenia 23%; vomito 15%; diarrea 13%; neuropatia periferica 9%) non completamente accettabile per il trattamento palliativo di questa neoplasia e l'importante impegno per il paziente (4 accessi ospedalieri al mese, salvo complicazioni; necessità di impiantare un catetere venoso centrale per la somministrazione del 5-FU; utilizzo pressoché sistematico dei fattori di crescita). Non sono state tuttavia osservate differenze significative nella Global Health Status and Quality of Life Scale eccetto in coloro che avevano ricevuto lo schema FOLFIRINOX, con diarrea di grado G3-4 durante i primi 8 cicli. Tuttavia, dopo 6 mesi, il 31% dei pazienti nel gruppo FOLFIRINOX ha avuto una diminuzione definitiva dei punteggi sullo stato di salute globale e la qualità della vita rispetto al 66% nel gruppo gemcitabina (HR 0,47; IC95% 0,30-0,70; $p < 0,001$). I risultati dello studio devono essere tuttavia interpretati con cautela a causa di possibili bias nella selezione dei pazienti suggeriti dai risultati superiori alle aspettative ottenuti nel braccio di controllo e dalla considerazione che sono stati necessari 4 anni perché 48 centri arruolassero 342 pazienti (2).

Limiti: Entrambi gli studi non erano in cieco a causa della monoterapia di controllo; bassa numerosità campionaria.

Bilancio beneficio/danno: Incremento della sopravvivenza mediana rispetto alla monoterapia a discapito di maggiore tossicità, che implica la fattibilità del trattamento in pazienti a buon PS e non anziani.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico con un KPS >70 ed età ≤ 75 anni un trattamento chemioterapico di prima linea con 3 o 4 farmaci può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa alla monoterapia con gemcitabina (1-2)	Condizionata a favore
COI: M. Reni è autore di uno studio preso a supporto della raccomandazione		

Bibliografia

1. Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6:369-76.
2. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364:1817-25.

Quesito 34 GRADE. Nei pazienti BRCA mutati, una prima linea chemioterapica secondo uno schema a base di platino dovrebbe essere utilizzata come schema di elezione?

RACCOMANDAZIONE: In pazienti BRCA mutati una prima linea chemioterapica secondo uno schema a base di platino può essere presa in considerazione come prima opzione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Rebelatto et al. nel 2019 hanno condotto una revisione sistematica e metanalisi concentrata sul beneficio dei pazienti con gBRCAm che ricevevano una chemioterapia a base di platino rispetto a quelli trattati con una chemioterapia non a base di platino (NPtCh). Dei 112 studi identificati, 6 sono stati inclusi (totale di 108 pazienti); di questi, 4 hanno fornito dati sufficienti per la metanalisi. L'OS negli 85 pazienti con stadio III-IV era più alta nel gruppo dei pazienti trattati con derivati del platino (23,7 vs 12,2 mesi; HR 10,21 mesi; IC95% 5,05-15,37; $p < 0,001$). L'uso dei derivati del platino è stato associato a una mortalità più bassa (62,3 vs 87,5%; HR 0,80; IC95% 0,66-0,97; $p=0,021$). Non ci sono dati nella metanalisi in merito ai rischi della procedura che, tuttavia, sono sovrapponibili agli effetti collaterali generali dei derivati del platino, pertanto accettabili considerato il beneficio della sopravvivenza.

Implicazioni per le ricerche future: Questa ipotesi dovrebbe essere indagata con studi randomizzati in contesti clinici omogenei. Tuttavia alla luce del beneficio clinico dei derivati del platino, potrebbe essere difficile avere uno studio randomizzato che confronti pazienti con PDAC BRCA mutati a ricevere uno schema con derivati del platino versus schemi che non contengano platino.

Qualità delle prove

La certezza delle prove è **MOLTO BASSA** per alto rischio di bias (per selection e performance bias), per indirectness (non tutti gli studi hanno seguito lo schema cisplatino-gemcitabina) e per imprecisione.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Bibliografia

1. Rebelatto TF, Falavigna M, Pozzari M, et al. Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BRCA1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2019; 80:101895.

Quesito 35 GRADE. 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 BRCA1-2 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; IC95% da 0,35 a 0,82; $p=0,004$). Un'analisi ad interim dell'OS, a un follow-up di 3 anni, 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; IC95% 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 (IC95% da -0,02 a 31). Inoltre, il 5% dei pazienti ha interrotto la terapia sperimentale 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 3 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 ha 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; IC95% 0,56-1,24) 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 prove

La qualità delle prove è stata giudicata MODERATA per imprecisione, dovuta principalmente ad ampi intervalli di confidenza per alcuni outcome. 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 prove: MODERATA

COI: M. Reni ha partecipato allo studio registrativo

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Bibliografia

1. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4):317-27.
2. Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Overall survival results from the POLO trial: a phase III study of active maintenance olaparib versus placebo for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2022; 40(34):3929-39.

Purtroppo, ad oggi, con nota dell'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).

Quesito 36. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico, con un PS ≥ 70 ed età > 18 anni, è indicato un trattamento chemioterapico di prima linea secondo lo schema gemcitabina/nab-paclitaxel, in termini di aumento della sopravvivenza?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Uno studio multicentrico di fase III pubblicato da Von Hoff nel 2013 (1) ha valutato 861 pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico, di età superiore ai 18 anni e con Karnofsky PS ≥ 70 , randomizzati a ricevere un trattamento di chemioterapia di I linea con sola gemcitabina (430 pazienti) vs gemcitabina + nab-paclitaxel (431 pazienti). Lo studio ha dimostrato che il regime di combinazione si associa ad un incremento

sia della PFS (mediana 5,5 mesi vs 3,7 mesi; HR 0,69 [0,62-0,83]; $p < 0,0001$) sia della OS (mediana 8,5 mesi vs 6,7 mesi; HR 0,72 [0,62-0,83]; $p < 0,0001$). In questo studio è stata anche osservata una sopravvivenza a 3 anni del 4% nel braccio trattato con terapia di combinazione rispetto all'assenza di lungosopravvivenenti tra i pazienti trattati con sola gemcitabina. L'incidenza di tossicità di grado ≥ 3 è stata superiore nel braccio di combinazione (neutropenia 38% vs 27%, affaticamento 17% vs 7% e neuropatia 17% vs 1%; la mortalità è stata pari al 4%. La neuropatia è risultata rapidamente reversibile consentendo la ripresa del trattamento nel 44% dei casi. Il beneficio visto in termini di outcome di sopravvivenza e la stessa sopravvivenza a lungo termine fanno sì che questa combinazione superi i rischi di un possibile danno, data la reversibilità degli effetti collaterali, in particolar modo della neuropatia.

Limiti: Il trial non è stato eseguito in cieco.

Bilancio beneficio/danno: Incremento della sopravvivenza rispetto alla monoterapia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico con un KPS >70 ed età >18 anni, un trattamento con gemcitabina-nab-paclitaxel dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta in alternativa alla monoterapia con gemcitabina (1)	Forte a favore
COI: M. Reni è autore di uno studio preso a supporto della raccomandazione		

Bibliografia

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

Quesito 37. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico, con un PS ≥ 70 ed età compresa tra 18 e 75 anni, è indicato un trattamento chemioterapico di prima linea secondo lo schema PAXG, in termini di aumento della sopravvivenza?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Più recentemente, è stata valutata una ulteriore opzione terapeutica con uno schema a 4 farmaci, il PAXG (cisplatino 30 mg/m², nab-paclitaxel 150 mg/m² e gemcitabina 800 mg/m² nei giorni 1 e 15, e capecitabina orale 1250 mg/m² nei giorni 1-28 ogni 4 settimane) (1). Reni et al. hanno condotto uno studio monocentrico

randomizzato di fase II. Sono stati arruolati 83 pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni con adenocarcinoma duttale pancreatico di stadio IV confermati patologicamente che non avevano ricevuto precedente chemioterapia e con KPS di almeno 70. A 6 mesi, 31 (74%; IC95% 58-86) di 42 pazienti nel gruppo PAXG erano vivi e privi di progressione della malattia rispetto a 19 (46%; 31-63) di 41 pazienti trattati con nab-paclitaxel/gemcitabina. La sopravvivenza globale mediana è stata di 14,4 mesi (IC95% 2,7-37,4) nel gruppo PAXG e 10,7 mesi (IC95% 1,7-31,9) nel gruppo nab-paclitaxel più gemcitabina (HR 0,60; IC95% 0,39-0,95; $p=0,03$). Gli eventi avversi di grado 3 più frequenti sono stati neutropenia (29% nel gruppo PAXG vs 34% nel gruppo nab-paclitaxel più gemcitabina), anemia (21% vs 22%) e affaticamento (17% vs 17%). L'evento avverso di grado 4 più comune è stato la neutropenia (12% PAXG vs 5% nab-paclitaxel/gemcitabina). Due (5%) decessi correlati al trattamento si sono verificati nel gruppo nab-paclitaxel più gemcitabina rispetto a nessuno nel gruppo PAXG.

Il raggiungimento dell'outcome primario e la relativa maneggevolezza del trattamento rendono il PAXG una valida alternativa in prima linea. Una limitazione del presente studio è lo sbilanciamento in diverse caratteristiche basali del paziente (KPS, sesso, posizionamento di stent biliare, concentrazione di CA19.9 mediana, sito metastatico), anche se l'analisi multivariata ha confermato il valore prognosticamente indipendente dalle altre variabili dello schema di chemioterapia. Il trial non è in cieco e sono necessari studi di fase III con un campione più vasto che ne rafforzi la potenza statistica.

Limiti: Il trial non è stato eseguito in cieco (rischio di distorsione); bassa numerosità campionaria (imprecisione).

Bilancio beneficio/danno: Incremento della sopravvivenza rispetto alla monoterapia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti con PS ≥ 70 ed età compresa tra 18 e 75 anni, un trattamento chemioterapico di prima linea secondo lo schema PAXG può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta in termini di incremento di PFS e OS (1)	Condizionata a favore
COI:M. Reni è autore di uno studio preso a supporto della raccomandazione		

Bibliografia

1. Reni M, Zanon S, Peretti U, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine with or without capecitabine and cisplatin in metastatic pancreatic adenocarcinoma (PACT-19): a randomised phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3:691-7.

Quesito 38. Nei pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas avanzato con un KPS compreso tra 50 e 70 (dove viene escluso un trattamento di combinazione) è indicato un trattamento chemioterapico di prima linea con gemcitabina in monoterapia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

In uno studio di fase III pubblicato da Burris et al. nel 1997 (1) i pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas venivano randomizzati a ricevere gemcitabina o 5-FU. Complessivamente 87 pazienti, con malattia in stadio III o IV, avevano un KPS compreso tra 50 e 70. I risultati relativi all'intera popolazione oggetto dello studio sono stati i seguenti: beneficio clinico (endpoint primario) in 23,8% dei pazienti trattati con gemcitabina rispetto al 4,8% dei trattati con 5-FU ($p=0,0022$); sopravvivenza mediana pari a 5,6 e 4,4 mesi rispettivamente nei bracci trattati con gemcitabina e 5-FU ($p=0,0025$); sopravvivenza a 12 mesi pari al 18% nel braccio con gemcitabina e 2% nel braccio con 5-FU. I principali effetti collaterali di grado 3/4 della gemcitabina erano neutropenia (25,9%), piastrinopenia (9,7%), nausea/vomito (12,8%) e stipsi (3,2%), relativamente inferiori nel braccio del 5-FU con dati non statisticamente significativi. Va considerato che nel 1997 non erano disponibili i farmaci relativi alla prevenzione antiemetica e alla stipsi presenti al giorno d'oggi.

Limiti: I dati riportati sono relativi a tutta la popolazione e non alla sottopopolazione indicata, sebbene gli 87 pazienti con $KPS \leq 70$ siano ben distribuiti (44 nel gruppo gemcitabina, 43 nel gruppo 5-FU). Non è noto se i risultati di beneficio e rischio della popolazione in toto siano applicabili al sottogruppo di pazienti considerato in questo quesito.

Bilancio beneficio/danno: La possibilità di eseguire una monoterapia nei pazienti con un KPS 50-70 deve essere presa in considerazione, dato il favorevole rapporto rischio/beneficio (scevri effetti collaterali/discreta sopravvivenza) associato all'uso della gemcitabina.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La gemcitabina somministrata settimanalmente può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in pazienti con malattia avanzata e KPS 50-70 (1)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997; 2403-13.

Quesito 39. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico con gBRCA e in assenza di progressione dopo 4-6 mesi di chemioterapia di prima linea, è indicata una terapia di mantenimento allo scopo di aumentare la sopravvivenza?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio PACT-12 (1), trial di fase II randomizzato multicentrico, ha confrontato l'utilizzo di sunitinib (dosaggio 37,5 mg/die) rispetto alla sola osservazione in pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico e controllo di malattia dopo 6 mesi di chemioterapia di prima linea. Il sunitinib era proseguito fino a progressione o tossicità inaccettabile per un massimo di 6 mesi. L'endpoint primario era il tasso di sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi (PFS-6). Nei 55 pazienti valutabili, è stato osservato un vantaggio dall'utilizzo di sunitinib (PFS-6 22,2% vs 3,6; $p < 0,01$), con PFS mediana di 3,2 vs 2,0 mesi (HR 0,51; IC95% 0,29-0,89; $p < 0,01$), un incremento del tasso di stabilità di malattia (51,9% vs 21,4%, nessuna risposta obiettiva) e un incremento, seppur non significativo in considerazione anche dell'esiguità del campione, del tasso di sopravvivenza a 2 anni (22,9% vs 7,1%; $p = 0,11$). L'OS mediana era di 10,6 vs 9,2 mesi (HR 0,71; IC95% 0,40-1,26; $p = 0,11$). Come atteso, nel braccio sunitinib sono stati riportati più eventi avversi, con le maggiori tossicità di grado 3-4 rappresentate da trombocitopenia, neutropenia, eritrodissesia palmo-plantare e diarrea.

Limiti: Indirectness: anche se il 91% dei pazienti aveva ricevuto una terapia di combinazione, gli schemi utilizzati non sono quelli attualmente di maggior uso (da notare comunque che il 71% dei pazienti aveva ricevuto terapia a 4 farmaci, PEXG o PDXG).

Uno studio prospettico osservazionale multicentrico (2) ha valutato, in pazienti con età maggiore di 70 anni (mediana 77; range 71-86) e carcinoma del pancreas (28 con malattia metastatica, 8 con malattia localmente avanzata), una terapia di mantenimento con gemcitabina dopo 3 cicli di gemcitabina + nab-paclitaxel (2 nei pazienti con età maggiore di 80 anni, dosaggio ridotto del 20-30% in pazienti sopra gli 80 anni o comunque

valutati come vulnerabili). L'endpoint primario era il tasso di controllo di malattia a 6 mesi dall'inizio dell'induzione. L'86% dei pazienti (n=31) ha ricevuto il mantenimento, con una mediana di 3 cicli (range 2-9). Il tasso di controllo di malattia a 6 mesi è stato del 61%. Nei 28 pazienti con malattia metastatica (78%): PFS mediana 6,1 mesi e OS mediana 11,2 mesi. Da sottolineare come nella popolazione oggetto di studio non siano stati riportati casi di neuropatia periferica G3. In 8 dei 29 casi di progressione durante il mantenimento, è stato reintrodotta il nab-paclitaxel.

Limiti: Performance e detection bias, indirectness.

Lo studio (3) è un trial randomizzato di fase II, che ha arruolato pazienti con carcinoma del pancreas metastatico in prima linea (n=276), con randomizzazione 1:1:1 in 3 bracci di trattamento: A, FOLFIRINOX per 6 mesi; B, FOLFIRINOX per 4 mesi seguito da mantenimento con 5-FU/leucovorin in pazienti con controllo di malattia; C, trattamento sequenziale alternando ogni 2 mesi gemcitabina e FOLFIRI.3 (schema FIRGEM). Lo studio aveva un disegno non-comparativo, con l'obiettivo di definire la miglior strategia terapeutica per un futuro trial di fase III. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi (PFS-6). Tra gli endpoint secondari vi erano OS e PFS. La PFS-6 è stata del 47,1% nel braccio A, del 42,9% in B e del 34,1% in C. La PFS mediana è stata rispettivamente di 6,3 mesi (IC95% 5,3-7,6), 5,7 mesi (IC95% 5,3-7,3) e 4,5 mesi (IC95% 3,5-5,7) nei 3 bracci. La durata media del mantenimento nel braccio B è stata di 5,1±5,7 mesi; alla progressione il FOLFIRINOX è stato reintrodotta nel 34,5% dei pazienti. La sopravvivenza mediana è stata di 10,1 mesi (IC95% 8,5-12,2) nel braccio A, 11,2 mesi (IC95% 9,0-13,1) in B e 7,3 mesi (IC95% 5,7-9,5) in C. Il tasso di neurotossicità G3-4 è stato del 10,2% nel braccio A e del 19,8% in B (con neurotossicità simile nei primi 6 mesi, ma con un raggiungimento più tardivo della tossicità massima e una maggiore intensità di dose dell'oxaliplatino nel braccio con mantenimento). Infine, la sopravvivenza mediana senza deterioramento della qualità di vita è stata più lunga nel braccio con mantenimento (11,4 mesi) rispetto ai bracci A e C (7,2 e 7,5 mesi rispettivamente).

Limiti: Performance e detection bias.

Quattro studi retrospettivi (4-7) hanno valutato diverse strategie di mantenimento.

Lo studio di Reure et al. (4) ha valutato, in pazienti con malattia metastatica (n=30) trattati in prima linea con FOLFIRINOX (4-8 cicli), un mantenimento con capecitabina fino a progressione. Dei 29 pazienti andati

incontro a progressione, 14 hanno ricevuto rechallenge con FOLFIRINOX, 8 FOLFIRI, 4 gemcitabina e 1 FOLFOX. Sono stati riportati una PFS1 mediana (da inizio capecitabina a prima progressione) di 5 mesi, una PFS2 mediana (da inizio capecitabina a seconda progressione) di 10 mesi, un time-to-treatment-failure (da inizio FOLFIRINOX a seconda progressione) di 17 mesi e una OS (da diagnosi della malattia metastatica) di 17 mesi. Da notare che il tasso di neuropatia periferica G3-4 (spesso fattore limitante nell'utilizzo del FOLFIRINOX) è stato comunque del 6,6% rispetto al 9% riportato nello studio di fase III che ha confrontato FOLFIRINOX e gemcitabina, e che nel 35% dei casi si è resa necessaria una riduzione del dosaggio della capecitabina.

Lo studio di Chevalier et al. (5), multicentrico, ha valutato una strategia di de-escalation (sospensione di oxaliplatino e/o irinotecan) in 147 pazienti con carcinoma del pancreas metastatico o localmente avanzato trattati con FOLFIRINOX, senza progressione di malattia dopo almeno 4 cicli di terapia. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale, gli endpoint secondari PFS1, PFS2 e tossicità. I possibili regimi di mantenimento considerati erano fluoropirimidina in monoterapia (e.v.) o capecitabina, FOLFIRI e FOLFOX, e le analisi si sono concentrate sui primi due, utilizzati rispettivamente nel 45% e 35% dei casi (n=66 e n=52). Al momento dell'avvio del FOLFIRINOX i pazienti con malattia metastatica erano il 78,2% (n=115) e il numero mediano di cicli di terapia di induzione somministrati è stato di 9 (IQR 6-11). La sopravvivenza mediana è stata di 16,1 mesi (IC95% 13,7-20,3) e la PFS1 mediana di 9,4 mesi (IC95% 8,5-10,4). Non è stato riportato un miglioramento significativo dall'avvio del mantenimento dopo 12 cicli di induzione anziché prima, né in OS (mediana 20,5 vs 15,0 mesi; p=0,2362) né in PFS1 (mediana 13,2 vs 8,8 mesi; p=0,4234). Il mantenimento con FOLFIRI, rispetto alla fluoropirimidina in monoterapia, non ha mostrato vantaggio né in OS (mediana 18,7 mesi; IC95% 13,3-23,5 vs 16,6 mesi; IC95% 13,1-22,6; p=0,8678) né in PFS1 (mediana 9,0 mesi; IC95% 8,2-13,5 vs 10,1 mesi; IC95% 9,3-13,2; p=0,3327), a fronte di un incremento del tasso di tossicità G3-4 (41% vs 22%; p=0,03). Gli autori sottolineano comunque la presenza di uno sbilanciamento tra i due gruppi, con un'età ed ECOG PS maggiori nel gruppo FOLFIRI. Alla progressione, il FOLFIRINOX è stato reintrodotta in 23 pazienti (4 del gruppo FOLFIRI e 19 del gruppo fluoropirimidina in monoterapia), con PFS2 mediana di 2,8 mesi nel secondo gruppo. Infine, all'analisi multivariata, non è emersa un'associazione tra i possibili fattori prognostici analizzati (in particolare risposta alla terapia di induzione e numero di cicli di FOLFIRINOX

somministrati) e la sopravvivenza dei pazienti che hanno ricevuto mantenimento. In conclusione, visti i risultati simili al FOLFIRI, gli autori suggeriscono l'utilizzo della fluoropirimidina come mantenimento.

Lo studio di Relias et al. (6) ha valutato la reintroduzione del nab-paclitaxel alla progressione in pazienti che lo avevano precedentemente sospeso a causa di neuropatia periferica G3 nel corso di terapia di prima linea in combinazione con gemcitabina. L'endpoint primario era la valutazione della PFS2 (da reintroduzione del nab-paclitaxel). Dei 27 pazienti valutati in prima linea, in 7 era stato sospeso il nab-paclitaxel dopo una media di 4,2 mesi. Dopo una durata media della monoterapia con gemcitabina di 2,8 mesi, a seguito di reintroduzione del nab-paclitaxel si è avuta una PFS2 media di 2,2 mesi (range 1-4). L'OS media è stata di 11,7 mesi (range 9,5-17).

Lo studio di Reni et al. (7) ha valutato l'utilizzo di ciclofosfamide (dosaggio 50 mg/die) come mantenimento in pazienti con gBRCA wild type e malattia metastatica, liberi da progressione dopo almeno 6 mesi di chemioterapia, a prescindere dallo schema utilizzato e dalla linea di trattamento (prima per 40 pazienti, seconda per 2). L'endpoint primario era il tasso di pazienti liberi da progressione dopo 6 mesi dall'inizio del mantenimento (PFS-6) e la progressione era definita sia radiologicamente secondo RECIST sia come incremento del CA19.9 (due incrementi consecutivi maggiori del 20%). In 42 pazienti analizzati, l'ultima terapia utilizzata prima del mantenimento era gemcitabina + nab-paclitaxel in 10 (24%), PAXG in 28 (67%), CAPOX in 2 (5%), CAPIRI in 2 (5%). La durata mediana della terapia prima del mantenimento era di 6 mesi (range 5-9). Il PFS-6 è stato del 26,2% (IC95% 12,9-39,5), con una PFS mediana di 3,5 mesi, una OS mediana (calcolata sempre dall'avvio del mantenimento) di 20,0 mesi e una sopravvivenza a 1 anno del 73,8% (IC95% 61,1-86,5). Sono state riportate risposte parziali in 2 pazienti (4,8%) e stabilità di malattia in 26 (61,9%). Riguardo al profilo di tossicità, sono stati riportati solo 2 casi G3 (1 neutropenia e 1 infezione senza neutropenia) e 3 casi G1-2. Riguardo alle 39 progressioni di malattia registrate, 30 (77%) erano su base radiologica, le altre secondo andamento del CA19.9. L'87% dei pazienti (34/39) ha ricevuto ulteriore terapia a progressione (rechallenge in 30 casi). Riguardo alla PFS, sono stati riportati risultati migliori nei pazienti che avevano CA19.9 normale prima dell'inizio della chemioterapia di induzione o che avevano ottenuto una normalizzazione al termine della stessa. All'opposto, la durata della PFS non era correlata al regime della terapia di induzione o alla risposta radiologica nel corso di essa. Gli autori sottolineano come, in confronto allo

studio PACT-12 (1) (mantenimento con sunitinib in popolazione non selezionata per gBRCA), siano stati riportati valori di OS incoraggianti insieme a un profilo di tossicità più favorevole per la ciclofosfamide.

Limiti: Performance e detection bias, imprecisione delle stime, mancanza di generalizzabilità, inconsistency.

Bilancio beneficio/danno: Pur con i limiti esposti sopra, gli studi riportati suggeriscono la possibilità dell'utilizzo di una terapia di mantenimento nei pazienti senza progressione di malattia dopo 4-6 mesi di chemioterapia di prima linea, allo scopo di prolungare il tempo alla progressione e allo stesso tempo ridurre la tossicità della terapia "di induzione". In particolare, nei pazienti trattati con FOLFIRINOX appare proponibile un mantenimento con fluoropirimidina in monoterapia, mentre nei pazienti trattati con gemcitabina + nab-paclitaxel e PAXG appaiono particolarmente incoraggianti i dati dell'utilizzo della ciclofosfamide, anche per il profilo di tossicità favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico in assenza di progressione dopo 4-6 mesi di chemioterapia di prima linea, una terapia di mantenimento può essere presa in considerazione allo scopo di aumentare la sopravvivenza (1-6)	Condizionata a favore
COI: M. Reni e M. Milella sono autori di uno studio preso a supporto della raccomandazione		

Bibliografia

1. Reni M, Cereda S, Milella M, et al. Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: a phase II randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013; 49(17):3609-15.
2. Petrioli R, Torre P, Pesola G, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel followed by maintenance treatment with gemcitabine alone as first-line treatment for older adults with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Geriatr Oncol*. 2020; 11(4):647-51.
3. Dahan L, Williet N, Le Malicot K, et al. Randomized phase II trial evaluating two sequential treatments in first line of metastatic pancreatic cancer: results of the PANOPTIMOX-PRODIGE 35 trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(29):3242-50.
4. Reure J, Follana P, Gal J, et al. Effectiveness and tolerability of maintenance capecitabine administered to patients with metastatic pancreatic cancer treated with first-line FOLFIRINOX. *Oncology*. 2016; 90(5):261-6.
5. Chevalier H, Vienot A, Lièvre A, et al. FOLFIRINOX de-escalation in advanced pancreatic cancer: a multicenter real-life study. *Oncologist*. 2020; 25(11):e1701-e1710.
6. Relias V, Maloney A, Smith MH, et al. Does "OPTINAB" strategy ("stop-and-go") work in treatment of advanced pancreatic cancer (APC) with nab-paclitaxel-gemcitabine? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017; 80(2):371-5.
7. Reni M, Peretti U, Macchini M, et al. Cyclophosphamide maintenance to extend combination chemotherapy-free interval in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Dig Liver Dis*. 2024; 56(3):509-13.

Quesito 40. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico e in assenza di progressione dopo 6 mesi di chemioterapia di prima linea, è indicato proseguire la terapia fino a progressione rispetto a una pausa terapeutica allo scopo di aumentare la sopravvivenza?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Uno studio retrospettivo (1) ha valutato la possibilità di rechallenge con la stessa terapia dopo una pausa terapeutica di almeno 3 mesi a seguito di controllo di malattia dopo almeno 3 mesi di chemioterapia di prima linea. Mentre alla diagnosi i pazienti potevano avere una malattia metastatica o localmente avanzata, al momento della progressione di malattia e del rechallenge tutti i pazienti inclusi avevano malattia metastatica. I risultati sono stati confrontati con quelli di pazienti che a progressione sono stati trattati con uno schema differente di terapia rispetto alla prima linea. Sono state analizzate due coorti: A (n=66) pazienti trattati in prima linea con gemcitabina + nab-paclitaxel o PAXG (durata mediana della prima linea 5,4 mesi; range 2,9-10,4); B (n=64) pazienti trattati in prima linea con PEFG, PEXG o PDXG (durata mediana della prima linea 6,0 mesi; range 3,0-7,4). Nella coorte A, dopo una vacanza terapeutica con mediana di 6,0 mesi (range 3,0-25,7), la PFS mediana dal momento della ripresa della terapia è stata di 4,8 mesi (range 1,6-13,6) per i pazienti con rechallenge e di 3,9 mesi (range 0,8-12,5) in quelli trattati con altro schema, mentre l'OS dal momento della ripresa della terapia è stata rispettivamente di 12,2 (range 3,9-41,6) e 8,4 mesi (range 0,8-34,3). Anche il tasso di risposte parziali e di controllo di malattia favoriva la strategia di rechallenge (PR 41% contro 25%; SD 35% contro 19%). Anche nella coorte B si sono osservati migliori PFS e OS nel gruppo sottoposto a rechallenge, per quanto gli schemi di terapia di induzione utilizzati in questa coorte siano attualmente di minore utilizzo in prima linea rispetto a quelli della coorte A.

Limiti: Si tratta di un singolo studio retrospettivo, condotto in un singolo centro, con un campione relativamente piccolo (66 pazienti nella coorte A). Non sono inoltre inclusi pazienti che hanno ricevuto in prima linea FOLFIRINOX.

Bilancio beneficio/danno: Sebbene l'obiettivo dello studio fosse quello di valutare la possibilità di rechallenge con lo stesso schema della prima linea dopo una pausa terapeutica di almeno 3 mesi più che analizzare il ruolo della pausa stessa, i risultati di questo studio mostrano la fattibilità di una pausa terapeutica, a seguito di un

controllo di malattia dopo almeno 3 mesi di terapia di prima linea, al fine di ridurre il carico di effetti collaterali e migliorare la qualità di vita dei pazienti, con la possibilità di rechallenge al momento della progressione.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico e in assenza di progressione dopo 6 mesi di chemioterapia di prima linea, una pausa terapeutica potrebbe essere presa in considerazione rispetto alla prosecuzione della terapia fino a progressione (1)	Condizionata a favore
COI: M. Reni è autore di uno studio preso a supporto della raccomandazione		

Bibliografia

1. Macchini M, Peretti U, Orsi G, et al. Exploring chemotherapy holiday and drugs re-challenge in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021; 87(1):95-101.

Quesito 41. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas avanzato in trattamento chemioterapico, il monitoraggio dell'andamento del CA19.9 può essere utilizzato come segno anticipato di risposta o progressione ai trattamenti rispetto alla sola valutazione radiologica?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

L'impatto predittivo del CA19.9 è stato valutato in uno studio monoistituzionale prospettico condotto tra il 1994 ed il 2001 in cui 95 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato sono stati sottoposti a chemioradioterapia, per un totale di 44,8 Gy di radioterapia conformazionale e chemioterapia radiosensibilizzante con regime a base di 5-FU somministrata in contemporanea alla radioterapia e successivamente con cadenza mensile fino alla progressione della malattia (1). La rivalutazione di malattia è stata effettuata ogni mese con ecografia ed ogni 3 mesi con TC, mentre i valori di CA19.9 sono stati misurati al basale, in corso di trattamento, ed ogni 4 settimane. Il valore mediano basale di CA19.9 è stato di 420 U/ml, mentre quello post-trattamento è stato di 293 U/ml. Lo studio ha riscontrato una differenza statisticamente significativa tra il valore mediano basale di CA19.9 nei responder e quello nei non-responder sia pre-trattamento ($p < 0,001$) che post-trattamento ($p < 0,001$). Inoltre, veniva riscontrato maggior beneficio dalla terapia sia nel gruppo di pazienti che presentavano valori inferiori alla mediana di CA19.9 pre-trattamento,

che in quello con valori inferiori alla mediana di CA19.9 post-trattamento, in termini di sopravvivenza globale. Infine, i pazienti i cui valori di CA19.9 non sono calati in corso di trattamento hanno avuto un tasso di risposta ed una sopravvivenza globale significativamente inferiore (6 mesi vs 13,9 mesi; log-rank test, $p=0,0002$). Nel corso del trattamento di mantenimento e del follow-up, il CA19.9 ha dimostrato una sensibilità del 100% ed una specificità dell'89% nel riscontrare la progressione di malattia.

Successivamente, Hess et al. (2) hanno valutato la correlazione tra la riduzione precoce dei valori di CA19.9 in corso di chemioterapia e la sopravvivenza, in pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas avanzato trattati nell'ambito di uno studio clinico randomizzato che confrontava gemcitabina e capecitabina + gemcitabina. Il CA19.9 sierico è stato misurato al basale ed ogni 3 settimane, sono stati esclusi dall'analisi i pazienti con CA19.9 basale nei limiti di norma o per cui non era disponibile il valore basale. Dei 175 pazienti valutabili, coloro che avevano valori basali superiori o uguali ai valori mediani hanno avuto una sopravvivenza globale significativamente inferiore rispetto a coloro che avevano valori inferiori alla mediana (5,8 mesi [IC95% 5,1-7,9] vs 10,3 mesi [IC95% 8,6-12,8]; $p<0,0001$). Tuttavia, un calo del valore del CA19.9 di almeno il 50% dopo 2 cicli di trattamento o al nadir non è stato associato ad una sopravvivenza mediana più lunga rispetto ai pazienti in cui non è stata riscontrata una riduzione dei valori di almeno il 50%.

Uno studio monocentrico retrospettivo ha valutato l'efficacia dell'utilizzo combinato di TC e CA19.9 per la valutazione della risposta in pazienti trattati con una prima linea di trattamento con chemioterapia o chemioradioterapia per un adenocarcinoma del pancreas non metastatico (3). I pazienti venivano valutati con entrambe le metodiche dopo 8 settimane di trattamento. Lo studio ha arruolato un totale di 197 pazienti, di cui 90 (46%) avevano una malattia resecabile o borderline resectable alla diagnosi e 107 (54%) avevano una malattia localmente avanzata. Il valore basale di CA19.9 non era elevato (cut-off 37/ml) in 50 pazienti (25%). Combinando i dati di CA19.9 e rivalutazione TC, i pazienti che avevano mostrato un beneficio (stabilità o risposta secondo RECIST) radiologico e biochimico (normalizzazione del CA19.9) hanno avuto i migliori outcome in termini di sopravvivenza (gruppo 1: $n=27$; mOS, 26,6 mesi [IC95% 9,0-44,1]), seguiti dai pazienti che avevano avuto una risposta radiologica ma non biochimica (gruppo 2: $n=153$; mOS, 15,9 mesi [IC95% 13,3-18,5]; $p=0,007$ vs gruppo 1) e dai pazienti che non avevano avuto beneficio né radiologico né biochimico (gruppo 3: $n=17$; mOS 6,5 mesi [IC95% 0,8-12,2]; $p=0,001$ vs gruppo 2). La stratificazione usando sia la

risposta radiologica che il valore di CA19.9 ha mostrato di essere più accurata della sola valutazione secondo RECIST della risposta radiologica.

Il lavoro di Dayimu et al. (4) descrive un'analisi dei dati dei pazienti reclutati nello studio UK SIEGE (Scheduling nab-paclitaxel with Gemcitabine) per esplorare potenziali biomarker predittivi di risposta alla combinazione di trattamento di I linea gemcitabina e nab-paclitaxel, somministrato con 2 diverse schedule. Per tutti i pazienti, la risposta radiologica è stata valutata ogni 8 settimane, mentre i biomarcatori, incluso il CA19.9, sono stati valutati al basale e dopo 4 settimane di trattamento. Nell'arco di 2 anni (2014-2016), sono stati arruolati 146 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas metastatico in 19 centri UK. Al basale, l'86% dei pazienti aveva livelli di CA19.9 >ULN, di cui 86% >37 U/ml, 77% >200 U/ml e 62% >1000 U/ml. È da sottolineare che per nessuno dei cut-off utilizzati per stratificare i valori di CA19.9 si è identificata una correlazione significativa con la sopravvivenza globale. Una riduzione $\geq 50\%$ del valore di CA19.9 a 4 settimane dall'inizio del trattamento (in confronto all'aumento o alla stabilità) è stata significativamente associata con una risposta obiettiva alla settimana 8 (HR 4,63; IC95% 1,28-20,15; p=0,026), ma non con la sopravvivenza mediana o con la morte a un anno.

Limiti: La maggior parte delle evidenze ad oggi disponibili deriva da piccole casistiche osservazionali con bassa numerosità di pazienti ed ha risultati contraddittori.

Bilancio beneficio/danno: Il CA19.9 resta il marker tumorale sierico più utilizzato per la valutazione della risposta nei pazienti in trattamento per un adenocarcinoma del pancreas. Tuttavia, il test ha numerose limitazioni, incluso il rischio di falso positivo e la sua negatività in almeno il 10% dei pazienti. Le evidenze ad oggi disponibili confermano la potenziale utilità clinica dell'utilizzo di questo marcatore per il monitoraggio della risposta, ma sono contraddittorie.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas avanzato in trattamento chemioterapico, il monitoraggio dell'andamento del CA19.9 potrebbe essere utilizzato come segno anticipato di risposta o progressione ai trattamenti rispetto alla sola valutazione radiologica (1-4)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Micke O, Bruns F, Kurowski R, et al. Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57(1):90-7.
2. Hess V, Glimelius B, Grawe P, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9(2):132-8.
3. Kim SS, Lee S, Lee HS, Bang S, Han K, Park MS. Retrospective evaluation of treatment response in patients with nonmetastatic pancreatic cancer using CT and CA 19-9. *Radiology.* 2022; 303(3):548-56.
4. Dayimu A, Di Lisio L, Anand S, et al. Clinical and biological markers predictive of treatment response associated with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 2023; 128(9):1672-80.

12.Terapia di seconda linea

Quesito 42. In pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo una prima linea di trattamento sistemico è indicato un trattamento chemioterapico di seconda linea?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Uno studio clinico di fase III (1) ha randomizzato 46 pazienti con malattia avanzata e KPS 70-100%, in progressione durante trattamento con gemcitabina, ad un trattamento attivo (regime OFF: oxaliplatino/fluorouracile/acido folinico, 23 pazienti) versus BSC (23 pazienti); l'endpoint primario dello studio era l'OS ed il campione inizialmente previsto era di 165 pazienti. Due revisioni sistematiche della letteratura hanno considerato, rispettivamente, 1503 e 3112 pazienti affetti da carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico (2-3), in progressione dopo un trattamento sistemico di I linea, e confrontato i bracci includenti sola BSC (2 studi) o terapia a scelta dell'investigatore (1 studio) con bracci di trattamento attivo (38 bracci di trattamento nella prima revisione sistematica, 83 nella seconda).

Nonostante la prematura chiusura dello studio randomizzato condotto da Pelzer, dovuta a difficoltà di arruolamento per la presenza del braccio di BSC, la sopravvivenza globale (OS) è risultata significativamente migliore (mediana 4,82 mesi; IC95% 4,29-5,35) per il braccio di trattamento attivo (regime OFF) rispetto al braccio di BSC (mediana 2,30 mesi; IC95% 1,76-2,83), con un HR di 0,45 (IC95% 0,24-0,83), $p=0,008$. Un significativo vantaggio in OS mediana per il trattamento attivo versus BSC è stato altresì evidenziato anche in entrambe le revisioni sistematiche (6 vs 2,8 mesi, $p=0,013$, nel primo studio; 4,6 vs 2,5 mesi, $p=0,02$, nel secondo); nel contesto del primo studio, che ha preso in considerazione come obiettivi secondari anche il tasso di risposta obiettiva (RR) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS), non è stato evidenziato alcun vantaggio in RR ($p=0,2$) o PFS ($p=0,26$) per il trattamento attivo.

Nonostante alcuni evidenti limiti metodologici (studio randomizzato OFF versus BSC: piccolo numero di pazienti, chiusura prematura dello studio; revisioni sistematiche: piccolo numero di pazienti inclusi in ogni singolo braccio [mediana 30, range 8-198, nel secondo studio], evidenza retrospettiva derivante da un'analisi combinata di singoli bracci di trattamento; per tutti i lavori: popolazioni eterogenee includenti sia pazienti con

malattia localmente avanzata che pazienti metastatici), i risultati di tutti e 3 gli studi presi in esame sono consistenti con l'ipotesi che un trattamento sistemico di II linea, in pazienti "fit" per la chemioterapia, prolunghi la OS.

In questa direzione vanno anche i dati derivanti dall'analisi dell'utilizzo della terapia di II linea nello studio MPACT (4), nella quale ricevere un trattamento di II linea (nella maggioranza dei casi contenente fluoropirimidine) ed avere un KPS >70% risultavano essere tra i fattori indipendentemente associati ad una più lunga sopravvivenza dopo il trattamento di I linea all'analisi multivariata; gli altri fattori identificati in questa analisi includevano: l'aver ricevuto la combinazione di nab-paclitaxel e gemcitabina (rispetto alla sola gemcitabina) in I linea, un PFS più lungo in I linea ed un rapporto neutrofili/linfociti <5 al termine della I linea. In questo contesto, considerato anche l'impatto apparentemente marginale del trattamento di II linea su "endpoint" secondari quali RR e PFS, un'accurata valutazione dei fattori prognostici ed un'attenta selezione del paziente da candidare ad un trattamento di II linea risultano cruciali, così come la rilevazione di dati relativi alla QoL, attualmente non disponibili.

Limiti: I principali limiti sono rappresentati: i) dall'assenza di studi prospettici randomizzati di potenza sufficiente per poter rilevare un effettivo beneficio sia in OS che negli endpoint secondari; ii) dall'assenza di dati relativi alla QoL, in un contesto clinico di trattamento essenzialmente palliativo.

Bilancio beneficio/danno: Nonostante la bassa qualità delle evidenze, la prognosi rapidamente infausta (<3 mesi negli studi analizzati), il potenziale (ancorché non dimostrato) vantaggio in OS conferito dal trattamento di II linea e la generale maneggevolezza dei regimi generalmente utilizzati in questo contesto clinico suggeriscono un bilancio beneficio/danno favorevole, particolarmente per i pazienti con ECOG PS conservato (<2).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo una prima linea di trattamento sistemico e con PS conservato, un trattamento chemioterapico di seconda linea può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (1-4)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer*. 2011; 47:1676-81.
2. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, et al. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann Oncol*. 2013; 24:1972-9.
3. Nagrial AM, Chin VT, Sjoquist KM, et al. Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and synthesis of all clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015; 96:483-97.
4. Chiorean EG, Von Hoff DD, Tabernero J, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2016; 115(2):188-94.

Quesito 43. In pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo una prima linea di trattamento è indicata una chemioterapia di combinazione?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Pazienti pretrattati con gemcitabina/nab-paclitaxel

Non esistono ad oggi studi randomizzati che abbiano arruolato prevalentemente pazienti in progressione alla combinazione gemcitabina/nab-paclitaxel.

Lo studio NAPOLI-1 (studio randomizzato di fase III, open label, comparativo, condotto in 76 Centri in 14 Paesi) ha confrontato un regime di irinotecano nanoliposomiale (nal-IRI)/fluorouracile/acido folinico versus un regime di FF (1); lo studio iniziale prevedeva il confronto tra la monoterapia con nal-IRI ed il regime FF, mentre il braccio di combinazione è stato aggiunto con un emendamento successivo; il campione era costituito, per il confronto tra nal-IRI/FF ed FF, da 266 pazienti (117 assegnati a nal-IRI/FF e 149 assegnati a FF) affetti da adenocarcinoma pancreatico metastatico, in progressione dopo regimi contenenti gemcitabina somministrati in un "setting" neoadiuvante, adiuvante, localmente avanzato o metastatico, con un KPS $\geq 70\%$. L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la superiorità del regime nal-IRI/FF versus FF in termini di OS. In particolare, la mediana di OS è stata di 6,1 mesi (IC95% 4,8-8,9) per il regime nal-IRI/FF versus 4,2 mesi (IC95% 3,3-5,3) per il regime FF (HR 0,67; IC95% 0,49-0,92; p=0,012), con un vantaggio significativo anche in PFS (HR 0,56; IC95% 0,41-0,75; p=0,0001) ed una maggior incidenza di neutropenia (G3/4: 27% vs 1%), diarrea (G3/4: 13% vs 4%), vomito (G3/4: 11% vs 3%) e "fatigue" (G3/4: 14% vs 4%).

Lo studio CONKO-3 (studio randomizzato di fase III, open label, comparativo, condotto in 16 Istituzioni in Germania) ha confrontato il regime OFF (oxaliplatino/fluorouracile/acido folinico) versus un regime di FF in un campione di 165 pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato, in progressione dopo una monoterapia con gemcitabina di prima linea, con almeno una lesione target misurabile ed un KPS $\geq 70\%$ (2). L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la superiorità del regime OFF in termini di OS. La mediana di OS nello studio CONKO-003 è stata di 5,9 mesi (IC95% 4,1-7,4) per il regime OFF versus 3,3 mesi (IC95% 2,7-4,0) per il regime FF (HR 0,66; IC95% 0,48-0,91; p=0,010), con un vantaggio significativo anche in TTP (HR 0,68; IC95% 0,50-0,94; p=0,019) ed una maggior incidenza di neuropatia periferica.

In apparente contrasto con i risultati dello studio CONKO-003, lo studio randomizzato di fase III PANCREOX non ha evidenziato alcun vantaggio in termini di ORR, PFS e tempo al deterioramento della QoL per l'aggiunta di oxaliplatino ad un regime di fluoro/folato (mFOLFOX6), con un significativo effetto detrimentalmente sulla OS (3). Tale discrepanza nei risultati potrebbe essere dovuta ad una diversa selezione dei pazienti nei 2 studi e a differenze nei regimi utilizzati.

Ad oggi non esistono studi di fase III che abbiano confrontato l'aggiunta di irinotecano ad un regime di FF rispetto ad un regime di FF in monoterapia. L'evidenza a supporto di regimi contenenti irinotecano deriva da studi retrospettivi e prospettici a braccio singolo (numero medio di pazienti inclusi per singolo studio: 41), che hanno ottenuto PFS variabili da 2 a 3,7 mesi e OS variabili da 4,2 a 6,6 mesi, e da uno studio randomizzato di fase II che ha confrontato, in una popolazione di 61 pazienti pretrattati con regimi a base di gemcitabina, 2 regimi di irinotecano/FF e oxaliplatino/FF senza rilevare sostanziali differenze in termini di efficacia o tossicità (4).

Una recente revisione sistematica della letteratura che ha considerato 24 studi di chemioterapia di II linea con regimi contenenti oxaliplatino o irinotecano non ha evidenziato sostanziali differenze tra i due approcci in termini di ORR, PFS od OS, rispettivamente 11,8%, 2,87 mesi e 5,48 mesi in tutta la popolazione considerata (5), mentre i risultati di due recenti metanalisi (6-7), che hanno tuttavia incluso anche lo studio NAPOLI-1, sembrano suggerire un vantaggio per gli schemi contenenti irinotecano.

Complessivamente, la qualità delle evidenze che supportano l'utilizzo di regimi di combinazione a base di fluoropirimidine come trattamento di II linea in pazienti pretrattati con gemcitabina/nab-paclitaxel è

estremamente bassa, soprattutto a causa della generale *indirectness* di tale evidenza in questa specifica popolazione di pazienti, dei risultati contrastanti dei due studi randomizzati che hanno valutato l'aggiunta di oxaliplatino a regimi di FF e della mancanza di studi di fase III che abbiano valutato l'impatto dell'aggiunta di irinotecano. Pertanto, l'inclusione di pazienti progressivi dopo una prima linea di trattamento con gemcitabina/nab-paclitaxel in studi clinici dovrebbe essere considerata come l'opzione di prima scelta; tuttavia, in assenza di alternative terapeutiche, la combinazione di oxaliplatino o irinotecano e fluoropirimidine può essere presa in considerazione.

Limiti: Relativamente all'utilizzo di combinazioni contenenti oxaliplatino, il limite principale è rappresentato dai risultati contrastanti dei 2 studi randomizzati di fase III attualmente disponibili; relativamente all'utilizzo di combinazioni contenenti irinotecano non nanoliposomiale, non sono disponibili studi randomizzati di fase III. Per tutti i regimi considerati, la generale *indirectness*, legata alla conduzione degli studi in popolazioni di pazienti pretrattati con regimi dell'attuale standard terapeutico di I linea (gemcitabina/nab-paclitaxel).

Bilancio beneficio/danno: In ragione dei limiti sopra enunciati e della qualità molto bassa delle evidenze disponibili, il bilancio beneficio/danno è da considerarsi incerto, anche in considerazione dell'aumento di tossicità clinicamente rilevanti osservato con i regimi di combinazione. Pertanto tali opzioni terapeutiche andrebbero approfonditamente discusse con il paziente, tenendo conto della prognosi, dell'intento palliativo del trattamento, delle eventuali tossicità residue dal trattamento di I linea, delle condizioni cliniche e delle comorbidità del paziente, nonché della propensione del paziente stesso ad intraprendere un'ulteriore linea di trattamento.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo una prima linea di trattamento sistemico con regimi contenenti gemcitabina e con PS conservato, un trattamento chemioterapico di seconda linea con nal-IRI+5-FU/AF, oxaliplatino/5-FU/AF o irinotecano/FP potrebbe essere preso in considerazione (1-7)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Pazienti pretrattati con FOLFIRINOX

L'utilizzo di gemcitabina in monoterapia come trattamento di II linea a progressione da FOLFIRINOX è supportato solo da evidenze retrospettive che indicano un ORR di circa il 10%, una PFS mediana variabile da 1,5 a 2,5 mesi, un'OS mediana variabile da 3,6 a 5,7 mesi (8-11). Esperienze con la combinazione di gemcitabina/nab-paclitaxel come trattamento di II linea dopo FOLFIRINOX sono state riportate (12), e l'unico confronto diretto con la gemcitabina in monoterapia in questo setting presentato in forma di abstract all'ESMO 2022 non ha mostrato vantaggi in termini di OS (13). In considerazione della bassissima qualità delle evidenze nel contesto del trattamento di II linea dopo progressione a FOLFIRINOX, l'inclusione di questa popolazione di pazienti in studi clinici dovrebbe essere presa in considerazione.

Bibliografia

1. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387:545-57.
2. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 2014; 23:2423-9.
3. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. Pancreox: a randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2016; 34(32):3914-20.
4. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2009; 101(10):1658-63.
5. Petrelli F, Inno A, Ghidini A, et al. Second line with oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for gemcitabine-pretreated pancreatic cancer: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2017; 81:174-82.
6. Sonbol MB, Firwana B, Wang Z, et al. Second-line treatment in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2017; 123:4680-6.
7. Citterio C, Baccini M, Orlandi E, et al. Second-line chemotherapy for the treatment of metastatic pancreatic cancer after first-line gemcitabine-based chemotherapy: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 2018; 9(51):29801-9.
8. Da Rocha Lino A, Abrahão CM, Brandão RM, et al. Role of gemcitabine as second-line therapy after progression on FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2015; 6(5):511-5.
9. Viaud J, Brac C, Artru P, et al. Gemcitabine as a second-line chemotherapy after Folfirinox failure in advanced pancreatic adenocarcinoma: a retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2017; 49(6):692-6.
10. Gilabert M, Chanez B, Rho YS, et al. Evaluation of gemcitabine efficacy after the FOLFIRINOX regimen in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Medicine*. 2017; 96:1-4.
11. Sarabi M, Mais L, Oussaid N, et al. Use of gemcitabine as a second-line treatment following chemotherapy with folfirinox for metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncol Lett*. 2017; 13(6):4917-24.
12. Portal A, Pernot S, Tougeron D, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort. *Br J Cancer* 2015; 113:989-95.
13. de la Fouchardiere C, Malka D, Chabaud S, et al. Evaluation of gemcitabine and paclitaxel versus gemcitabine alone after FOLFIRINOX failure or intolerance in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: results of the randomized phase III PRODIGE 65 - UCGI 36 - GEMPAX UNICANCER study. *Ann Oncol*. 2022; 33 (suppl_7):S808-S869.

Quesito 44. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas avanzato potenzialmente candidabili a trattamenti sistemici oltre la prima linea, è indicata l'esecuzione di test NGS somatici finalizzati all'individuazione di bersagli molecolari actionable come le fusioni di NTRK o all'inclusione in trial clinici?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nei tumori del pancreas, la presenza di target molecolari è estremamente rara, ed è dimostrato sia significativamente maggiore nei tumori che non presentino mutazioni a carico del gene *KRAS*, che rappresentano circa il 10% dei casi (1). In uno studio retrospettivo su 2483 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas, solo il 10,7% dei pazienti aveva tumori *KRAS* WT (1). I geni più frequentemente mutati in questa popolazione erano *TP53* (44,5%) e *BRAF* (13,0%). Sono state anche identificate multiple mutazioni nei pathway del sistema di riparazione del DNA (*BRCA2*, *ATM*, *BAP1*, *RAD50*, *FANCE*, *PALB2*), del rimodellamento della cromatina (*ARID1A*, *PBRM1*, *ARID2*, *KMT2D*, *KMT2C*, *SMARCA4*, *SETD2*) e del ciclo cellulare (*CDKN2A*, *CCND1*, *CCNE1*). Anche se non sono state identificate differenze statisticamente significative in termini di espressione di PD-L1 tra *KRAS* wild-type (WT) e *KRAS* mutati (MT), i pazienti con *KRAS* WT avevano più probabilità di avere tumori con instabilità dei microsatelliti (MSI-H: 4,7% vs 0,7%; $p < 0,05$) e alto Tumor Mutational Burden (4,5% vs 1%; $p < 0,05$). Inoltre, mentre nella coorte di pazienti con tumori *KRAS* MT non sono praticamente state identificate fusioni geniche (con l'eccezione di un caso con fusione di *MET*), nel 21% dei pazienti con *KRAS* WT sono state identificate fusioni, incluse quelle di *BRAF* (6,6%), *FGFR2* (5,2%), *ALK* (2,6%), *RET* (1,3%) e *NRG1* (1,3%), così come amplificazioni di *FGF3* (3%), *ERBB2* (2,2%), *FGFR3* (1,8%), *NTRK* (1,8%) e *MET* (1,3%).

Laddove sia presente un target, l'utilizzo di terapie a bersaglio molecolare sembra avere un impatto significativo sulla qualità e quantità di vita dei pazienti, garantendo risposte e sopravvivenza libera da progressione significativamente maggiore rispetto alla chemioterapia standard, anche se l'evidenza ad oggi disponibile viene perlopiù da studi retrospettivi o da studi di fase I e II con una scarsa numerosità campionaria. Nell'analisi retrospettiva dei dati del registro Know Your Tumor (2), che ha arruolato più di mille pazienti statunitensi affetti da adenocarcinoma duttale (n=1005), carcinoma adenosquamoso (n=11) o a cellule aciniche

del pancreas (n=12), circa il 26% dei pazienti aveva un tumore con alterazioni molecolari potenzialmente actionable. È stata eseguita un'analisi della sopravvivenza mediana, calcolata dalla data di diagnosi di malattia avanzata, di 677 pazienti (189 con alterazioni a bersaglio molecolare) che avevano ricevuto almeno una linea di terapia per la malattia avanzata e di cui era disponibile adeguato follow-up. La sopravvivenza globale mediana è risultata migliore nel gruppo di pazienti che avevano ricevuto una terapia target (matched, n=46) rispetto al gruppo di pazienti che avevano un'alterazione ma non avevano ricevuto una terapia specifica (unmatched, n=146) (2,58 anni [IC95% 2,39-not reached] vs 1,51 anni [1,33-1,87]; HR 0,42 [IC95% 0,26-0,68]; p=0,0004). La sopravvivenza mediana dei pazienti i cui tumori non avevano alterazioni a bersaglio (no marker, n=488) è stata di 1,32 anni (IC95% 1,25-1,47), significativamente ridotta rispetto a quella del gruppo "matched" (HR 0,34 [IC95% 0,22-0,53]; p <0,0001) ma non diversa in modo statisticamente significativo da quella del gruppo "unmatched" (0,82 [0,64-1,04]; p=0,10).

Data la rarità di questi target, attualmente i pochi dati prospettici disponibili sono nell'ambito di studi basket su target agnostici, come quelli sull'inibizione di NTRK. Al momento ci sono due farmaci che hanno ricevuto l'approvazione agnostica di AIFA per tutti i tumori solidi non operabili o metastatici che non abbiano valide alternative terapeutiche e che siano portatori di fusioni di NTRK: larotrectinib ed entrectinib. L'efficacia e la sicurezza di larotrectinib sono state valutate in 3 studi clinici multicentrici, in aperto, a braccio singolo, in pazienti oncologici adulti e pediatrici con malattia avanzata (NCT02122913, NCT02576431, NCT02637687) (3) in cui i pazienti hanno ricevuto larotrectinib fino a comparsa di tossicità inaccettabile o alla progressione di malattia; all'ultimo aggiornamento, su 313 pazienti valutati, solo 6 pazienti arruolati nello studio "NAVIGATE" (NCT02576431) erano affetti da neoplasia avanzata del pancreas, con un tasso di risposta del 17%. Nel caso di entrectinib, la sua efficacia è stata valutata in un sottogruppo aggregato di pazienti adulti affetti da tumori solidi non resecabili o metastatici con fusione genica NTRK arruolati in uno dei 3 studi clinici multicentrici, in aperto a braccio singolo (ALKA, STARTRK-1 e STARTRK-2) (4). I pazienti hanno ricevuto entrectinib fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o alla progressione della malattia. Su 150 pazienti valutati, solo 4 erano affetti da tumore del pancreas, ma 3 di questi (75,0%) hanno avuto una risposta parziale o completa, con una durata della risposta nel range tra 7,1 mesi e 12,9 mesi.

Per quanto riguarda i pazienti con instabilità dei microsatelliti (MSI) o deficit del Mismatch Repair (dMMR), queste alterazioni sono state identificate nell'1% dei pazienti e sembrano avere un profilo clinico, patologico e genomico distinto (5). Dal punto di vista terapeutico, è stata recentemente pubblicata un'analisi retrospettiva dell'efficacia degli inibitori del checkpoint in una casistica italo-francese di pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas avanzato MSI/dMMR, che ha visto un tasso di risposta del 48,4% (3 risposte complete e 12 risposte parziali secondo criteri RECIST) ed un tasso di controllo della malattia (DCR) del 67,7%; la mPFS è stata di 26,7 mesi (IC95% 5,3-NR), mentre la mOS non è stata raggiunta (IC95% 22,7-NR) (6). Al momento l'utilizzo di questi farmaci nei pazienti MSI/dMMR non è stato approvato da AIFA.

In ultimo, sono molto promettenti i risultati della coorte di fase II dello studio KRYSTAL-1, in cui pazienti con tumori solidi avanzati in progressione alle terapie standard sono stati trattati con adagrasib, un inibitore di KRAS^{G12C}, fino a progressione o tossicità inaccettabile (7). Dei 57 pazienti valutabili, 21 erano affetti da adenocarcinoma del pancreas: pur con i limiti della scarsa numerosità del campione, la terapia si è dimostrata attiva, con un 33,3% di tasso di risposta, una mPFS di 5,4 mesi (IC95% 3,9-8,2) ed una mOS di 8,0 mesi (IC95% 5,2-11,8).

Limiti: Tutte le evidenze ad oggi disponibili derivano o da casistiche retrospettive o da studi prospettici multi-istologia con bassa numerosità di pazienti affetti da carcinoma del pancreas.

Bilancio beneficio/danno: L'utilizzo di un trattamento a bersaglio molecolare può dare un vantaggio in termini di risposta e sopravvivenza, in assenza di alternative terapeutiche standard.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Non dovrebbe essere raccomandato sottoporre tutti i pazienti affetti da tumori del pancreas a NGS esteso (1-6)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Considerando la scarsità della prognosi dei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas, le poche opzioni terapeutiche per loro disponibili e la possibilità di identificare alterazioni potenzialmente actionable (*NTRK*, *MSI-H*, *BRAF*, *ALK*, *RET*), per pazienti in discrete condizioni cliniche dopo progressione a terapia standard è auspicabile valutare l'inserimento in trial clinici che permettano un NGS esteso. Nel caso un NGS esteso non

sia disponibile, alla luce della disponibilità di farmaci inibitori di NTRK approvati e rimborsati, sarebbe utile valutare almeno lo stato di NTRK.

Bibliografia

1. Philip PA, Azar I, Xiu J, et al. Molecular characterization of KRAS wild-type tumors in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(12):2704-14.
2. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(4):508-18.
3. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018; 378(8):731-9.
4. Demetri GD, De Braud F, Drilon A, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(7):1302-12.
5. Grant RC, Denroche R, Jang GH, et al. Clinical and genomic characterisation of mismatch repair deficient pancreatic adenocarcinoma. *Gut.* 2021; 70(10):1894-903.
6. Taieb J, Sayah L, Heinrich K, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable/mismatch repair-deficient advanced pancreatic adenocarcinoma: an AGEO European Cohort. *Eur J Cancer.* 2023; 188:90-7.
7. Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, et al. Adagrasib in advanced solid tumors harboring a KRAS(G12C) mutation. *J Clin Oncol.* 2023; 41(25):4097-106.

13. Trattamenti palliativi nella malattia localmente avanzata e metastatica

Quesito 45. Nei pazienti con adenocarcinoma duttale avanzato del pancreas ed ostruzione biliare, la palliazione non chirurgica mediante stent biliare endoscopico è indicata rispetto alla palliazione chirurgica in termini di diminuzione di complicanze?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

In uno studio prospettico randomizzato controllato condotto da Artifon et al. nel 2006 (1) 30 pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico e livelli elevati di bilirubina in assenza di ostruzione gastrica sono stati randomizzati a ricevere drenaggio biliare endoscopico con l'inserimento di uno stent metallico nel dotto biliare (15 pazienti) o procedura di drenaggio chirurgico (coledocodigiunostomia e gastrodigiunostomia, 15 pazienti). La qualità di vita è risultata migliore nel gruppo sottoposto a procedura endoscopica sia a 30 giorni ($p=0,042$) che a 60 giorni ($p=0,05$). Inoltre, non è stata osservata alcuna differenza tra i pazienti sottoposti a palliazione endoscopica e chirurgica in termini di durata della sopravvivenza mediana (media: 162 vs 202 giorni; $p=0,06$). Sebbene la differenza non sia risultata statisticamente significativa, il tasso di ricoveri per complicanze (26% vs 40%; $p=0,054$) è risultato inferiore per i pazienti sottoposti a procedure endoscopiche. Anche i costi globali del trattamento endoscopico (costo della singola procedura chirurgica/endoscopica, costo del ricovero, costo globale delle cure inclusi successivi ricoveri e successive procedure interventistiche) sono risultati minori per i pazienti sottoposti a palliazione endoscopica. Questo studio suggerisce che il drenaggio biliare è associato a una migliore qualità della vita nei pazienti con ostruzione delle vie biliari e adenocarcinoma pancreatico metastatico.

Limiti: Il numero limitato dei pazienti considerato rende necessari studi prospettici con un numero di pazienti più elevato. Lo studio è stato pubblicato nel 2006 in epoca pre-FOLFIRINOX/nab-paclitaxel e i dati di sopravvivenza andrebbero rivalutati alla luce dei nuovi schemi chemioterapici.

Scott nel 2009 (2) ha pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo monocentrico in cui sono stati valutati i risultati post-procedura e la sopravvivenza a distanza di un gruppo di pazienti con carcinoma del pancreas localmente avanzato con ittero ostruttivo osservati in un periodo di 15 mesi. Sono stati identificati 56 pazienti;

33 sono stati sottoposti a stenting endoscopico e 23 a bypass chirurgico con epaticodigiunoanastomosi e gastroenteroanastomosi. La percentuale di morbilità/mortalità postoperatoria/post-procedura è stata simile nei due gruppi. Escludendo le complicanze legate al trattamento chemioterapico, i pazienti sottoposti a stenting endoscopico hanno avuto una percentuale di nuovi ricoveri significativamente superiore rispetto ai pazienti sottoposti a palliazione chirurgica (39,4% vs 13,0%; $p < 0,05$). Inoltre la sopravvivenza globale dei pazienti sottoposti a palliazione chirurgica è risultata maggiore rispetto ai pazienti sottoposti a palliazione endoscopica (382 giorni vs 135 giorni; $p < 0,05$). Gli autori hanno concluso che la chirurgia rappresenta una valida forma di palliazione per l'ittero ostruttivo nei pazienti con carcinoma localmente avanzato del pancreas sottolineando che la scelta dell'approccio chirurgico/endoscopico dovrebbe tenere in considerazione le condizioni cliniche dei pazienti (performance status, comorbidity associate), il rischio di possibili complicanze postoperatorie e l'aspettativa di vita alla diagnosi.

Limiti: Studio retrospettivo. È altamente probabile che siano stati selezionati per chirurgia i pazienti con migliori condizioni cliniche, miglior performance status, maggiore aspettativa di vita alla diagnosi (indirectness).

Una situazione clinica particolare è come comportarsi in caso di inaspettato riscontro intraoperatorio di non-resecabilità in pazienti candidati ad intervento resettivo e con ostruzione biliare. Stackhouse et al. hanno pubblicato nel 2000 uno studio retrospettivo (3) che ha confrontato 52 pazienti sottoposti direttamente a bypass chirurgico con 29 in cui è stato successivamente posizionato uno stent biliare metallico. Il gruppo chirurgico ha presentato più complicanze precoci ed una degenza più lunga, il gruppo endoscopico più complicanze tardive e maggiori recidive dell'ostruzione biliare; la sopravvivenza è risultata simile. Lo studio non supporta la superiorità di una scelta clinica rispetto all'altra.

Limiti: Studio retrospettivo, lungo periodo di reclutamento (11 anni), numero limitato di casi; non è stato valutato l'impatto delle recidive dell'ostruzione biliare sul trattamento chemioterapico in corso.

In anni recenti non sono più stati condotti studi randomizzati di confronto tra endoscopia e chirurgia. Pur in assenza di alti livelli di evidenza, le attuali linee-guida indicano come prima scelta il posizionamento endoscopico di uno stent biliare, preferibilmente metallico, data la percentuale di successo simile al bypass chirurgico, la minore morbilità e i minori costi.

Inoltre, nella scelta di palliare chirurgicamente un paziente con cancro del pancreas, deve essere considerata la possibile mortalità degli interventi palliativi per carcinoma pancreatico. Se nelle serie monocentriche la mortalità operatoria è vicina allo zero, i tassi di mortalità ricavati da database nazionali sono molto diversi: un'analisi eseguita in Italia ha evidenziato un tasso di mortalità dopo bypass biliare pari al 6,1%, dopo doppio bypass pari al 6,5%, dopo bypass gastrico pari all'8,8% (4). Una simile mortalità operatoria dopo interventi palliativi (6,5%) è stata riportata anche negli Stati Uniti in uno studio che ha utilizzato il database dell'American College of Surgeons (5).

Bilancio beneficio/danno: La palliazione endoscopica sembra associata a minori complicanze rispetto alla palliazione chirurgica e andrebbe considerata come prima scelta soprattutto nei pazienti con aspettativa di vita limitata e/o in scadenti condizioni cliniche.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La palliazione endoscopica mediante stent metallico può essere considerata come prima scelta (1-5)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, et al. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(9):2031-7.
2. Scott EN, Garcea G, Doucas H, et al. Surgical bypass vs. endoscopic stenting for pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2009; 11(2):118-24.
3. Stackhouse KA, Storino A, Watkins AA, et al. Biliary palliation for unresectable pancreatic adenocarcinoma: surgical bypass or self-expanding metal stent ? *HPB (Oxford).* 2000; 22:563-9.
4. Balzano G, Capretti G, Callea G, et al. Overuse of surgery in patients with pancreatic cancer. A nationwide analysis in Italy. *HPB (Oxford).* 2016; 18:470-8.
5. Bartlett EK, Wachtel H, Fraker DL, et al. Surgical palliation for pancreatic malignancy: practice patterns and predictors of morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg.* 2014; 18:1292-8.

Quesito 46. Nei pazienti con adenocarcinoma duttale avanzato del pancreas ed ostruzione duodenale, è indicata la palliazione chirurgica rispetto alla palliazione endoscopica al fine di migliorare la ripresa dell'alimentazione?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Journink et al. (1) nel 2010 hanno pubblicato i risultati di uno studio prospettico randomizzato multicentrico condotto in 21 centri in Olanda in cui sono stati confrontati la gastrodigiunoanastomosi e il posizionamento di stent enterale per palliare l'ostruzione duodenale in pazienti con carcinoma periampollare avanzato. In questo studio sono stati randomizzati 40 pazienti: 18 sono stati sottoposti a gastrodigiunoanastomosi e 21 al posizionamento di uno stent duodenale. L'assunzione di cibo è significativamente migliorata dopo il posizionamento di stent (mediana: 5 vs 8 giorni; $p < 0,01$) mentre i risultati a lungo termine hanno dimostrato che la gastrodigiunoanastomosi ha garantito una miglior sopravvivenza senza difficoltà di alimentazione (72 vs 50 giorni; $p=0,05$).

Il posizionamento di stent è risultato inoltre associato a un numero maggiore di complicanze maggiori, sintomi da ostruzione ricorrente e necessità di reintervento. Non ci sono state differenze per quanto riguarda la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti. I costi sono risultati maggiori per la gastrodigiunoanastomosi rispetto al posizionamento di stent (costi mediiani: \$16,535 vs \$11,720; $p=0,049$). Gli autori hanno concluso che nonostante il posizionamento di stent sia associato a un miglioramento immediato dei sintomi e a una più rapida ripresa dell'alimentazione, la gastrodigiunoanastomosi presenta dei risultati migliori nel tempo.

Limiti: Numero limitato di pazienti inclusi; presenza di un tumore periampollare e non esclusivamente pancreatico; non viene valutato l'inizio della chemioterapia dall'esecuzione delle diverse procedure (endoscopiche o chirurgiche).

Bilancio beneficio/danno: La palliazione endoscopica sembra associata a minori complicanze rispetto alla palliazione chirurgica e andrebbe considerata come prima scelta soprattutto nei pazienti con aspettativa di vita limitata e/o in scadenti condizioni cliniche. In pazienti con buone condizioni generali e più lunga aspettativa di vita la palliazione chirurgica può essere considerata la miglior scelta terapeutica.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma duttale avanzato del pancreas ed ostruzione duodenale, la palliazione chirurgica può essere presa in considerazione come prima opzione rispetto alla palliazione endoscopica al fine di offrire una più duratura alimentazione. Gli stent endoscopici offrono una più rapida ripresa dell'alimentazione (1)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, et al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71(3):490-9.

Quesito 47. Nel paziente con carcinoma del pancreas localmente avanzato non metastatico i trattamenti ablativi locali sono indicati per migliorare la sopravvivenza?

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

Giardino e colleghi (1) nel 2013 hanno riportato in uno studio retrospettivo monocentrico l'esperienza nel trattamento di carcinomi localmente avanzati del pancreas con radiofrequenza (RFA) eseguita in corso di laparotomia. Tra il febbraio 2007 e il dicembre 2011, 168 pazienti consecutivi sono stati sottoposti a RFA; nello studio ne sono stati inclusi 107 selezionati in relazione alla durata del follow-up >18 mesi. I pazienti avevano un buon performance status (ECOG 0-1). Quarantasette pazienti (gruppo 1) sono stati sottoposti alla RFA come terapia up-front seguita poi da chemioterapia (gemcitabina o gemcitabina+cisplatino/oxaliplatino) o chemioradioterapia. In altri 60 pazienti (gruppo 2) la RFA è stata eseguita dopo chemioterapia/chemioradioterapia/chemioterapia intra-arteriosa ed è stata seguita da un ulteriore trattamento multimodale. La morbilità postoperatoria complessiva nell'intera coorte è stata del 25% con una mortalità post-procedura pari all'1,8%. La sopravvivenza mediana globale è stata di 25,6 mesi, con una differenza statisticamente significativa tra i pazienti del gruppo 1 e del gruppo 2 (14,7 vs 25,6 mesi; p=0,004); 32 pazienti sottoposti a radiochemioterapia, RFA e chemioterapia intra-arteriosa hanno avuto una sopravvivenza mediana di 34 mesi vs 18,4 mesi negli altri pazienti.

Limiti: Studio retrospettivo; eterogeneità dei trattamenti chemioterapici e delle sequenze di trattamento; probabilmente i pazienti con biologia di malattia più favorevole e già "selezionati" dai trattamenti pre-RFA sono stati sottoposti a trattamenti più aggressivi; mancanza di confronto rispetto a schemi di chemioterapia (ad es. FOLFIRINOX, gemcitabina + abraxane) e chemioradioterapia (ad es. radioterapia stereotassica) più recenti.

Martin et al. (2) nel 2015 hanno riportato i risultati di uno studio prospettico multicentrico in cui è stata valutata l'efficacia dell'elettroporazione irreversibile (IRE) nel trattamento di pazienti con carcinoma del pancreas

localmente avanzato non metastatico. Nel periodo di studio (2010-2014) 200 pazienti sono stati sottoposti a un trattamento chemioterapico (100% dei pazienti, con FOLFIRINOX o gemcitabine-based) e chemioradioterapico (52%). Successivamente 150 pazienti sono stati sottoposti esclusivamente a IRE mentre 50 pazienti a pancreasectomia + IRE a livello del margine chirurgico nel caso di una sospetta resezione R1. Il 37% dei pazienti ha sviluppato complicanze post-procedura. Tre pazienti (2%) tra i 150 sottoposti a IRE sono deceduti per complicanze postoperatorie mentre non si è verificata mortalità postoperatoria nel gruppo sottoposto a resezione pancreatica + IRE.

La sopravvivenza mediana globale è stata di 24,9 mesi (range 4,9-85). La sopravvivenza mediana è stata di 28,3 mesi (range 9,2-85) per i pazienti sottoposti a resezione chirurgica + IRE e di 23,2 mesi (range 4,9-76,1) per i pazienti sottoposti esclusivamente a IRE (p=ns).

Limiti: Assenza di un gruppo di confronto sottoposto esclusivamente a chemioterapia/chemioradioterapia; eterogeneità dei trattamenti chemioterapici; possibile limite di generalizzabilità dei risultati considerando che sono stati selezionati per IRE i pazienti senza progressione al termine della chemioterapia/chemioradioterapia e in buone condizioni cliniche generali.

Bilancio beneficio/danno: Allo stato attuale i trattamenti ablativi locali devono essere presi in considerazione solo nell'ambito di studi clinici controllati perché le evidenze attuali non supportano il loro utilizzo nella pratica clinica per aumentare la sopravvivenza.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente con carcinoma del pancreas localmente avanzato non metastatico i trattamenti ablativi locali non dovrebbero essere presi in considerazione (1-2)	Condizionata a sfavore
√	Nel paziente con carcinoma del pancreas localmente avanzato non metastatico i trattamenti ablativi locali possono essere presi in considerazione nell'ambito di trial clinici	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Giardino A, Girelli R, Frigerio I, et al. Triple approach strategy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2013; 15:623-7.
2. Martin RC 2nd, Kwon D, Chalikhonda S, et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann Surg*. 2015; 262:486-94.

Quesito 48. Nel paziente con carcinoma del pancreas oligometastatico al fegato, è indicata la chirurgia resettiva alla diagnosi o dopo chemioterapia primaria al fine di migliorare la sopravvivenza?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Crippa et al. (1) hanno pubblicato nel 2016 i risultati di uno studio retrospettivo bi-istituzionale sul ruolo della chirurgia in pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico con buon performance status (ECOG 0-1) sottoposti a chemioterapia primaria con successiva risposta radiologica e biochimica. Nello studio sono stati inclusi 127 pazienti che presentavano esclusivamente metastasi epatiche e sottoposti a vari schemi chemioterapici (gemcitabina sola o in associazione con altri farmaci 44%; FOLFIRINOX 8%; PEXG/PDXG/PEFG 48%); 56 pazienti (44%) hanno avuto una risposta radiologica completa (7%) o parziale (37%) delle metastasi. Il trattamento chirurgico è stato considerato nei pazienti con risposta radiologica completa o parziale e con normalizzazione del CA19.9 o riduzione del CA19.9 >90% rispetto al valore iniziale; 11 pazienti (8,5%) sono stati sottoposti a resezione chirurgica. La sopravvivenza mediana è stata di 11 mesi nell'intera coorte e di 15 mesi per i pazienti con risposta completa/parziale. In questo sottogruppo, la sopravvivenza è stata significativamente più lunga nei pazienti sottoposti a resezione chirurgica (sopravvivenza mediana: 46 vs 11 mesi; $p < 0,0001$). Gli autori hanno identificato come fattori indipendenti di sopravvivenza: multi-chemioterapia (HR 0,512), resezione chirurgica (HR 0,360), >5 metastasi epatiche alla diagnosi (HR 3,515) e riduzione del CA19.9 <50% rispetto al valore alla diagnosi (HR 2,708).

Limiti: Analisi retrospettiva; basso numero di pazienti sottoposti a resezione chirurgica.

Hackert et al. (2) hanno pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo monocentrico in cui sono state valutate le complicanze postoperatorie e la sopravvivenza in 62 pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas con metastasi epatiche sincrone sottoposti a resezione chirurgica pancreatica ed epatica. I pazienti avevano una malattia epatica limitata (carcinoma pancreatico oligometastatico) e in 57 pazienti è stata eseguita una resezione epatica atipica di 1 o 2 metastasi. Il 9,7% dei pazienti ha sviluppato una fistola pancreatica clinicamente significativa, il 6,4% un sanguinamento postoperatorio; il 3,2% dei pazienti è stato sottoposto a

re-intervento e la mortalità a 30 giorni è stata dell'1,6%. La sopravvivenza mediana è stata di 12,3 mesi e la sopravvivenza a 5 anni è risultata essere pari a 8,1%.

Limiti: Analisi retrospettiva; dati sul trattamento adiuvante presenti per il 70% dei pazienti.

Una review sistematica pubblicata da Crippa et al. nel 2020 (3) ha analizzato 204 pazienti reclutati in 6 studi retrospettivi: 129 sottoposti a resezione combinata up-front pancreatico ed epatica, 71 operati dopo chemioterapia primaria con stretti criteri selettivi (38 di sola resezione pancreatico per scomparsa delle lesioni epatiche). La mortalità operatoria a 30 giorni è stata inferiore al 2% in tutti gli studi. La sopravvivenza mediana è risultata 7,6-14,5 mesi in caso di chirurgia up-front, 34-56 mesi nei pazienti sottoposti a chemioterapia primaria. La review supporta il possibile ruolo della chirurgia nel carcinoma oligometastatico sincrono al fegato in casi selezionati dopo chemioterapia primaria.

Limiti: Assenza di studi prospettici, casistiche limitate, eterogeneità dei trattamenti chemioterapici.

Bilancio beneficio/danno: La chirurgia up-front non migliora la sopravvivenza nei pazienti con carcinoma del pancreas oligometastatico al fegato, esponendo i pazienti alle possibili complicanze della chirurgia senza un vantaggio prognostico. La chirurgia può essere presa in considerazione nei pazienti che hanno avuto una risposta radiologica/biochimica dopo iniziale chemioterapia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma del pancreas oligometastatico al fegato un trattamento chirurgico può essere preso in considerazione in casi altamente selezionati con risposta alla chemioterapia primaria nell'ambito di studi clinici presso centri di riferimento (1-3)	Condizionata a favore
COI: S. Crippa è autore di uno studio preso a supporto della raccomandazione		

Bibliografia

1. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, et al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42:1533-9.
2. Hackert T, Niesen W, Hinz U, et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43:358-63.
3. Crippa S, Cirotchi R, Weiss MJ, et al. A systematic review of surgical resection of liver-only synchronous metastases from pancreatic cancer in the era of multiagent chemotherapy. *Updates Surg.* 2020; 72:39-45.

14. Complicanze tromboemboliche

Quesito 49. Nei pazienti ambulatoriali affetti da carcinoma pancreatico è indicata una profilassi antitrombotica primaria con eparina a basso peso molecolare per ridurre l'incidenza di eventi tromboembolici?

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

Nella risposta al quesito è stata presa in considerazione la metanalisi di Di Nisio et al. del 2012 (aggiornata nel 2016) (1). La metanalisi ha preso in considerazione 26 studi clinici, per un totale di 12.352 pazienti inclusi, che hanno valutato un trattamento antitrombotico farmacologico con anticoagulanti orali o parenterali o terapia meccanica verso placebo o sola osservazione in pazienti oncologici ambulatoriali. Obiettivo principale dello studio era valutare efficacia e sicurezza della profilassi primaria per eventi tromboembolici venosi (TEV) in pazienti ambulatoriali con neoplasie di diverso tipo che ricevevano chemioterapia. Obiettivi secondari della metanalisi erano confrontare efficacia e sicurezza di diversi tipi di profilassi antitrombotica stratificando i pazienti per tipologia di farmaco o intervento meccanico e aggregando poi i risultati per confronti testa a testa. Outcome principale di efficacia era l'incidenza di TEV sintomatici, valutati con Doppler o venografia per le trombosi venose e con TC o angiografia polmonare per le embolie polmonari. Outcome principale di sicurezza erano i sanguinamenti maggiori, definiti come sanguinamenti che determinavano un calo di più di 2 g/dl di emoglobina o richiedevano trasfusioni di più di 2 unità di emazie o sanguinamenti in siti critici (ad es. cerebrali) o che determinavano il decesso. Gli outcome secondari includevano: embolie polmonari e trombosi venose sintomatiche, sanguinamenti clinicamente rilevanti, tasso di mortalità ad 1 anno.

Un singolo studio incluso nella metanalisi con 3212 pazienti arruolati di Agnelli et al. pubblicato nel 2012 (2) (studio SAVE-ONCO), multicentrico, in doppio cieco, che valutava efficacia e sicurezza di una profilassi con l'eparina a basso peso molecolare ultrabasso semuloparina nella prevenzione di TEV in pazienti che ricevevano chemioterapia per tumori solidi localmente avanzati o metastatici verso placebo, ha dimostrato una riduzione del rischio di TEV sintomatiche del 64% (risk ratio [RR] 0,36; IC95% 0,22-0,60) con l'utilizzo di eparina a

peso molecolare ultrabasso semuloparina confrontata con placebo, in assenza di un'apparente differenza nel tasso di emorragie maggiori (RR 1,05; IC95% 0,55-2,00).

In pazienti con carcinoma del pancreas la semuloparina ha ridotto del 78% il rischio di TEV sintomatica (3/126 verso 14/128; RR 0,22; IC95% 0,06-0,74). L'incidenza di emorragie maggiori non è stata riportata separatamente per questo setting di pazienti.

La metanalisi di Di Nisio et al. ha inoltre dimostrato come l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) confrontata verso nessuna profilassi antitrombotica comporti una riduzione significativa dell'incidenza di TEV sintomatica in pazienti con tumori solidi sottoposti a chemioterapia (RR 0,54; IC95% 0,38-0,75; non eterogeneità, $Tau^2=0,00\%$) con un incremento non statisticamente significativo del rischio di sanguinamenti maggiori del 44% (RR 1,44; IC95% 0,98-2,11). In particolare, il rischio di TEV risultava di 71 per 1000 nei pazienti non sottoposti a profilassi eparinica verso 39 per 1000 nei pazienti sottoposti a profilassi con EBPM, mentre il rischio di sanguinamenti maggiori era di 25 per 1000 nei pazienti trattati con eparina verso 17 per 1000 nei pazienti non sottoposti a profilassi.

Limiti: Tra i limiti di quest'analisi va segnalata l'eterogeneità dei pazienti inclusi (pazienti adulti e pediatrici con neoplasie solide o ematologiche in qualunque stadio) e dei trattamenti antitrombotici eseguiti (anticoagulanti orali o parenterali, interventi meccanici) oltre al fatto che la semuloparina citata nello studio SAVE-ONCO è un farmaco attualmente non disponibile in commercio. I principali fattori limitanti che hanno determinato una riduzione nella qualità per alcuni outcome sono stati *imprecision* e rischio di *bias*. Inoltre il numero relativamente basso di studi, pazienti inclusi ed eventi impedisce di determinare l'influenza del tipo e stadio della neoplasia sull'efficacia del trattamento e sul rischio di sanguinamento e non permette di trarre conclusioni definitive sui pazienti con carcinoma pancreatico.

Bilancio beneficio/danno: A fronte della riduzione significativa dell'incidenza di TEV sintomatica in pazienti con tumori solidi sottoposti a chemioterapia la profilassi antitrombotica potrebbe essere presa in considerazione, considerato però l'aumentato rischio di sanguinamento (25 per 1000 nei pazienti trattati con eparina verso 17 per 1000 nei pazienti non sottoposti a profilassi).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti ambulatoriali in trattamento per carcinoma pancreatico ad alto rischio tromboembolico* un trattamento di profilassi antitrombotica primaria con EBPM può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (1-2)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

* Per la definizione di alto rischio tromboembolico si rimanda alle Linee guida AIOM “Tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi”.

Bibliografia

1. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 12:CD008500.
2. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(7):601-9.

Quesito 50. Nei pazienti ambulatoriali affetti da carcinoma pancreatico è indicata una profilassi antitrombotica primaria con rivaroxaban per ridurre l'incidenza di eventi tromboembolici?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un'analisi di sottogruppo pre-pianificata su pazienti con carcinoma pancreatico arruolati nello studio CASSINI (1). Lo studio CASSINI è uno studio randomizzato, controllato con placebo, a doppio cieco, condotto su 841 pazienti con neoplasia localmente avanzata o metastatica a rischio intermedio o elevato di trombosi (Khorana score ≥ 2) candidati ad iniziare un trattamento antineoplastico sistemico. Lo studio ha valutato l'efficacia e sicurezza di rivaroxaban, un anticoagulante orale diretto, nel prevenire l'insorgenza di eventi tromboembolici. In particolare, i pazienti venivano randomizzati a ricevere rivaroxaban 10 mg al dì o placebo per un periodo massimo di 180 giorni. Obiettivi primari dello studio erano TVP (trombosi venosa profonda) prossimale degli arti inferiori sintomatica o rilevata mediante gli esami di screening, TVP degli arti inferiori o superiori sintomatica, EP (embolia polmonare) sintomatica o incidentale o morte correlata a TEV (tromboembolismo venoso). Outcome principale di sicurezza erano i sanguinamenti maggiori, definiti come sanguinamenti che determinavano un calo di più di 2 g/dl di emoglobina o richiedevano trasfusioni di più di 2 unità di emazie o sanguinamenti in siti critici (ad es. cerebrali) o che determinavano il

decesso. Lo studio prevedeva ecografie bilaterali degli arti inferiori all'arruolamento, a 8, 16 e 24 settimane. La sotto-analisi ha preso in considerazione 273 pazienti arruolati nello studio con diagnosi di carcinoma pancreatico. Rivaroxaban si è associato ad una riduzione non significativa di eventi inclusi nell'outcome primario nel periodo complessivo di osservazione (fino a 180 giorni dall'arruolamento) con 13/135 (9,6%) pazienti con TEV nel braccio rivaroxaban e 18/138 (13,0%) nel braccio placebo (hazard ratio [HR] = 0,70; IC95% 0,34-1,43; p=0,328) e ad una riduzione significativa di TEV nel periodo di trattamento con 3,7% di eventi nel braccio rivaroxaban e 10,1% nel braccio placebo (HR 0,35; IC95% 0,13-0,97; p=0,034). I sanguinamenti maggiori sono risultati simili nei due bracci (1,5% con rivaroxaban vs 2,3% con placebo).

Limiti: I dati provengono da un'analisi di sottogruppo di uno studio che includeva pazienti con diversi tipi di neoplasia sottoposti a diversi tipi di terapia sistemica. Lo score di Khorana non è uno strumento adeguato per valutare il rischio trombotico in pazienti ad alto rischio come i pazienti affetti da neoplasia del pancreas. Inoltre lo studio prevedeva un monitoraggio con eco-Doppler degli arti inferiori che non riflette la normale pratica clinica. Infine lo studio non aveva un potere statistico adeguato per valutare la safety come endpoint rilevante.

Bilancio beneficio/danno: La terapia con rivaroxaban si è dimostrata in grado di ridurre l'incidenza di TEV durante il periodo di trattamento con una differenza del 6% circa rispetto al placebo, senza incrementare in modo significativo il rischio di sanguinamento. Sarebbero auspicabili studi di fase IIIb o IV che confermino la la sicurezza degli anticoagulanti orali diretti in pazienti con carcinoma pancreatico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti ambulatoriali in trattamento per carcinoma pancreatico ad alto rischio tromboembolico un trattamento di profilassi antitrombotica primaria con rivaroxaban può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (1)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

* Per la definizione di alto rischio tromboembolico si rimanda alle Linee guida AIOM "Tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi".

Bibliografia

1. Vadhan-Raj S, McNamaraMG, Venerito M, et al. Rivaroxaban thromboprophylaxis in ambulatory patients with pancreatic cancer: results from a pre-specified subgroup analysis of the randomized CASSINI study. Cancer Med. 2020; 9(17):6193-204.

15. Le cure simultanee nel paziente affetto da tumore del pancreas

Quesito 51. Nei pazienti affetti da neoplasia del pancreas sintomatica o in fase metastatica una precoce integrazione delle cure palliative con le terapie oncologiche è in grado di migliorare l'outcome in termini di qualità di vita o di prolungamento della sopravvivenza?

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

Il tumore del pancreas è considerato una patologia ad alto bisogno di cure simultanee per il fatto di essere caratterizzato da intensa sintomatologia, non essendo disponibili soluzioni terapeutiche che comportino una sopravvivenza mediana >12 mesi e dal momento che alcuni trattamenti presentano effetti collaterali limitanti in termini di qualità della vita (1-3).

Un gruppo italiano coordinato da Maltoni in due lavori del 2016 ha analizzato il ruolo delle cure palliative precoci nel tumore del pancreas (4-5), intendendo come tale un modello organizzativo finalizzato alla presa in carico globale del malato oncologico attraverso un'assistenza continua e un'integrazione progressiva fra terapie oncologiche e cure palliative.

In un primo studio prospettico multicentrico 207 pazienti con adenocarcinoma del pancreas in fase localmente avanzata o metastatica sono stati randomizzati a ricevere il trattamento antineoplastico standard in associazione a cure palliative precoci "on demand" (100 pz) o il trattamento antineoplastico standard in associazione alle cure palliative precoci offerte in maniera sistematica (107 pz) (4). Nel braccio sperimentale le cure palliative precoci consistevano in incontri pianificati con il medico palliativista al momento basale e successivamente almeno ogni 2 mesi, fino al decesso.

Lo studio si proponeva di dimostrare differenze nella qualità di vita tra i due gruppi di trattamento con l'utilizzo del questionario Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary (FACT-Hep) e la valutazione dell'Hepatobiliary Cancer Sub-scale [HCS] e del Trial Outcome Index (TOI) al momento della randomizzazione e a distanza di circa 3 mesi dalla stessa. Obiettivi secondari dello studio erano la valutazione della sopravvivenza globale, del tono umorale dei pazienti, della soddisfazione dei familiari nei confronti della cura.

Nel braccio sperimentale dopo 3 mesi si apprezzava un trend a migliore qualità di vita rispetto al braccio di controllo, con un incremento dei punteggi del FACT-Hep (119,6 vs 113; $p=0,08$) e un beneficio significativo in termini di HCS, che valuta direttamente le problematiche della malattia (52 vs 48,2; $p=0,008$) e del TOI, che prevede la combinazione di punteggi relativi a sintomi fisici, funzionali e specifici della malattia (84,4 vs 78,1; $p=0,022$); non venivano tuttavia evidenziate differenze nella sopravvivenza globale, nel tono umorale e nella soddisfazione della famiglia nei confronti delle cure di fine vita.

In una successiva pubblicazione gli autori hanno condotto un'analisi secondaria nella stessa casistica di pazienti per definire l'effetto delle cure palliative precoci sistematiche sulla qualità della cura valutata mediante indicatori espressivi dell'aggressività del trattamento nella fase di fine vita: utilizzo dei servizi sanitari disponibili, utilizzo della chemioterapia nell'ultimo mese di vita e luogo del decesso in accordo con la volontà del paziente (5).

I pazienti del braccio sperimentale presentavano un accesso maggiore agli hospice e un periodo di degenza più lungo all'interno degli stessi; in questo gruppo inoltre si apprezzava una riduzione statisticamente significativa del ricorso alla chemioterapia negli ultimi 30 giorni di vita (18,7% vs 27,8% nel braccio standard; $p=0,036$) e il decesso avveniva più frequentemente a domicilio o in hospice rispetto al braccio standard (77,8% vs 66,7%) anche se questa differenza non raggiungeva la significatività statistica ($p=0,102$). Non venivano invece evidenziate differenze nella frequenza dei ricoveri e degli accessi al pronto soccorso tra i due gruppi di trattamento.

Questi dati a favore del braccio sperimentale suggeriscono che la qualità della cura dei pazienti affetti da carcinoma del pancreas in fase metastatica è migliorata da un approccio che prevede l'offerta sistematica delle cure palliative precoci.

Gli studi confermano i risultati degli studi nordamericani dedicati ad altre patologie e rappresentano la prima esperienza di applicazione delle cure palliative precoci nei pazienti con tumore del pancreas in fase avanzata; peraltro uno studio pilota randomizzato, condotto presso il Cancer Institute dell'Università di Pittsburgh (UPCI) e progettato per valutare la fattibilità, l'accettabilità e l'efficacia percepita di un intervento di cure palliative specialistiche in pazienti con carcinoma del pancreas in fase avanzata, non ha raggiunto gli obiettivi di fattibilità (6).

Gli studi italiani hanno inoltre coinvolto anche piccoli ospedali, ben rappresentando la realtà del nostro Paese dove la consapevolezza del paziente circa la prognosi è piuttosto limitata ed è spesso presente un'ingiustificata fiducia sull'efficacia della chemioterapia.

Limiti: Agli studi hanno partecipato per lo più rappresentanti di centri oncologici accreditati ESMO per le cure palliative; la conseguente presenza di oncologi competenti nella gestione dei sintomi può aver potenzialmente limitato l'impatto positivo del braccio sperimentale; per quanto fosse stato consigliato a tutti i centri di compilare una checklist degli argomenti da affrontare durante la consulenza di cure palliative, non c'è stata una verifica della compilazione della stessa; la valutazione dei questionari non è stata effettuata in cieco; lo studio non aveva la potenza statistica per esaminare indicatori specifici di aggressività di cura nella fase di fine vita.

Bilancio beneficio/danno: Miglioramento della qualità di vita e della qualità di cura a fronte di nessun danno.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	L'integrazione delle cure palliative precoci con le terapie oncologiche attive può essere presa in considerazione al fine di migliorare la qualità di vita e la qualità di cura dei pazienti affetti da neoplasia del pancreas con malattia metastatica o in fase sintomatica (4-5)	Condizionata a favore
COI: D. Corsi è autore di uno studio preso a supporto della raccomandazione		

Bibliografia

1. Corsi DC, Turriziani A, Cavanna L, et al. Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care on early palliative care. *Tumori*. 2019; 105(2):103-12.
2. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M, et al. Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial. *Eur J Cancer*. 2016; 65:61-8.
3. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M, et al. Systematic versus on-demand early palliative care: a randomised clinical trial assessing quality of care and treatment aggressiveness near the end of life. *Eur J Cancer*. 2016; 69:110-8.
4. Walling AM, Tisnado D, Ettner SL, et al. Palliative care specialist consultation is associated with supportive care quality in advanced cancer. *J Pain Symptom Manag*. 2016; 52(4):507-14.
5. Rabow MW, Petzel MQB, Adkins SH. Symptom management and palliative care in pancreatic cancer. *Cancer J*. 2017; 23(6):362-73.
6. Schenker Y, Bahary N, Claxton R, et al. A pilot trial of early specialty palliative care for patients with advanced pancreatic cancer: challenges encountered and lessons learned. *J Pall Med*. 2018; 21:28-36.

16. La nutrizione nel paziente affetto da tumore del pancreas

Quesito 52. Nei pazienti con neoplasia del pancreas è indicato effettuare uno screening nutrizionale prima di ogni intervento medico/chirurgico?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Uno studio osservazionale retrospettivo ha analizzato un campione di 1555 pazienti (affetti da neoplasie in diverse sedi: 179 esofago, 433 giunzione esofago-gastrica/stomaco, 162 pancreas e 781 colon) con malattia localmente avanzata o metastatica sottoposti a trattamento chemioterapico (1). Gli esiti principali dello studio erano: correlazione tra calo ponderale alla diagnosi e aumento della tossicità da chemioterapia, valutare il ruolo della stabilizzazione del peso durante la terapia in relazione alla sopravvivenza. In particolare lo studio ha evidenziato che: i pazienti con calo ponderale alla diagnosi hanno sviluppato con maggior probabilità: stomatiti, stomatiti di grado severo, sindrome palmo-plantare, sindrome palmo-plantare severa; hanno un Qol score inferiore; hanno una failure free survival inferiore (mediana 5,1 mesi) rispetto ai pazienti senza calo ponderale alla diagnosi (6,3 mesi; HR 1,25; IC 1,12-1,39); una overall survival inferiore (mediana 7,6 mesi) rispetto ai pazienti senza calo ponderale alla diagnosi (11,9 mesi; HR 1,63; IC 1,42-1,86); i pazienti con calo ponderale ricevono 1 mese in meno (18%) di CT. Il calo ponderale alla diagnosi si è mostrato come fattore prognostico indipendente (HR 1,43; IC95% 1,25±1,63).

Limiti: Disegno dello studio, non diretta trasferibilità dei risultati (indirectness). Inoltre non viene registrato durante la valutazione iniziale del calo ponderale il peso "premalattia".

Bilancio beneficio/danno: Il calo ponderale alla diagnosi sembra correlare con la tossicità limitante la dose di CT, sopravvivenza globale e failure free survivor, qualità di vita; i pazienti che non perdono più peso dopo la diagnosi e nel corso del trattamento sembrano avere una sopravvivenza globale maggiore.

Quindi il trattamento nutrizionale avviato alla diagnosi nei pazienti con neoplasia del tratto gastrointestinale per evitare/bloccare il calo ponderale potrebbe ridurre la probabilità di sviluppare tossicità da CT e aumentare la sopravvivenza globale e la qualità di vita.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con neoplasia del pancreas uno screening nutrizionale prima di ogni intervento medico/chirurgico può essere preso in considerazione (1)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 53. Nel paziente candidato a intervento chirurgico/terapia attiva preoperatoria o adiuvante per carcinoma del pancreas reseccabile, è indicato il supporto nutrizionale perioperatorio?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Per rispondere al quesito è stata identificata una revisione sistematica, che ha inclusi 10 studi, sia randomizzati che osservazionali, per un totale di 571 pazienti (2). Tale revisione ha inclusi studi che valutassero il ruolo della nutrizione perioperatoria in pazienti sottoposti a intervento chirurgico di duodenopancreasectomia, in termini di morbilità, complicanze infettive e durata del ricovero.

I risultati hanno mostrato che il calo ponderale preoperatorio era simile in tutti gli studi valutati, e la nutrizione parenterale totale postoperatoria (TPN) era associata a una maggiore incidenza di complicanze infettive rispetto alla nutrizione enterale. Solo 2 degli studi inclusi hanno mostrato una riduzione della durata del ricovero. Infine la nutrizione clinica è stata associata a una minore incidenza di stasi gastrica postoperatoria.

Uno studio randomizzato ha valutato in un campione di 37 pazienti l'effetto dell'immunonutrizione enterale (EIN) vs nutrizione enterale standard (SEN) somministrata 14 giorni prima della chirurgia e proseguita 7 giorni nel postoperatorio sull'immunità sistemica e mucosale e sulla risposta infiammatoria (3).

I risultati hanno mostrato una riduzione significativa nei livelli di TNF-alfa e CH50 osservati dopo 14 giorni di immunonutrizione preoperatoria, un aumento significativo della conta linfocitaria totale al 3° giorno postoperatorio e aumento significativo del rapporto CD4/CD8 al 7° giorno postoperatorio nei pazienti con immunonutrizione.

Un altro studio ha randomizzato 30 pazienti sottoposti a duodenopancreasectomia in 3 diversi bracci: Gruppo perioperatorio A: supplementazione orale per 5 giorni prima della resezione con formula arricchita di arginina,

omega-3 e RNA; Gruppo postoperatorio B: infusione enterale nel postoperatorio con formula arricchita di arginina, omega-3 e RNA; Gruppo di controllo C: infusione di nutrizione parenterale totale nel postoperatorio (4).

Lo studio ha mostrato che la concanavalina A e la fitoemagglutinina, che stimolano la proliferazione linfocitaria e l'attività dei linfociti NK, sono significativamente più alte nel gruppo A; i livelli di mRNA di T-bet, IFN-gamma, IL17F e ROR γ t (related orphan receptor γ t) sono significativamente più alti nel gruppo A (tutti fattori che riguardano la differenziazione Th1/Th2 e la risposta Th17). Infine il tasso di complicanze infettive è stato inferiore nel gruppo A (tasso di infezioni: 10%) rispetto ai gruppi B e C (60%).

Limiti: Disegno dello studio, rischio di distorsione, imprecisione delle stime per bassa numerosità campionaria.

Bilancio beneficio/danno: Il trattamento nutrizionale perioperatorio di pazienti sottoposti a pancreaticoduodenectomia con ottimizzazione nutrizionale nel periodo preoperatorio e supporto nutrizionale utilizzando la nutrizione enterale nel postoperatorio sembra efficace e potrebbe modulare la risposta infiammatoria e immunitaria.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti candidati a intervento chirurgico/terapia attiva preoperatoria o adiuvante, il supporto nutrizionale perioperatorio può essere preso in considerazione (2-4)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. 1998; 34(4):503-9.
2. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of peri-operative nutritional supplementation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JOP*. 2006; 7(1):5-13.
3. Hamza N, Darwish A, O'Reilly DA, et al. Perioperative enteral immunonutrition modulates systemic and mucosal immunity and the inflammatory response in patients with periampullary cancer scheduled for pancreaticoduodenectomy: a randomized clinical trial. *Pancreas*. 2015; 44(1):41-52.
4. Suzuki D, Furukawa K, Kimura F, et al. Effects of perioperative immunonutrition on cell-mediated immunity, T helper type 1 (Th1)/Th2 differentiation, and Th17 response after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2010; 148(3):573-81.

17. Follow-up

Quesito 54. Nei pazienti con carcinoma pancreatico resecato, è indicata l'anticipazione diagnostica della recidiva asintomatica attraverso il follow-up al fine di aumentare la sopravvivenza?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nordby et al. (1) nel 2013 hanno condotto uno studio retrospettivo su 164 pazienti sottoposti a pancreasectomia ed ad un follow-up con TC torace-addome-pelvi ogni 6 mesi oppure alla comparsa dei sintomi. Il primo dato che è emerso è rappresentato dal fatto che circa i 3/4 dei pazienti asintomatici hanno ricevuto un trattamento oncologico rispetto a solo 1/3 dei pazienti sintomatici. Inoltre, gli autori hanno osservato una differenza significativa in termini di tempo mediano alla recidiva tra i pazienti asintomatici (12 mesi) e sintomatici (7 mesi). La sopravvivenza mediana post-recidiva è stata significativamente più lunga nei pazienti asintomatici (10 mesi vs 4 mesi; $p < 0,00001$).

Analoghi risultati sono stati osservati da alcuni ricercatori del MD Anderson Center (2) in uno studio retrospettivo su 327 pazienti. Il follow-up mediante TC potrebbe identificare i pazienti con buon PS e biologia favorevole che presentano una maggiore probabilità di beneficiare di trattamenti oncologici specifici. In particolare, un totale di 216 (66,1%) pazienti resecati hanno sviluppato recidiva. La recidiva asintomatica è stata rilevata in 118 pazienti (54,6%), che sono proprio quelli che beneficiano del follow-up. I restanti pazienti hanno sviluppato una recidiva sintomatica associata a malattia multifocale o carcinomatosi e stato clinico scadente (riducendo la possibilità di trattamenti successivi). Il tempo mediano di recidiva non differiva tra i gruppi, ma la sopravvivenza dopo l'individuazione era più breve nei pazienti sintomatici (5,1 mesi vs 13,0 mesi; $p < 0,001$). Il tempo mediano per la ricorrenza non era diverso tra i gruppi, ma la sopravvivenza mediana post-recidiva era inferiore nei pazienti sintomatici (5,1 mesi vs 13,0 mesi; $p < 0,001$). Il trattamento di salvataggio è stato somministrato più frequentemente a pazienti asintomatici (91,2% vs 61,4%; $p < 0,001$)(2).

Gli stessi autori hanno costruito un modello di Markov per confrontare il rapporto costo/efficacia delle seguenti 5 strategie di sorveglianza post-chirurgica: 1) visita ed indagini radiologiche solo a comparsa dei sintomi; 2-3) esame clinico e determinazione del CA19.9 ogni 3 o 6 mesi; 4-5) esame clinico e TC addome-pelvi + Rx

torace ogni 3 o 6 mesi (3). I risultati di questo studio hanno indicato come l'esame clinico e la valutazione del marcatore ogni 6 mesi siano associati ad una sopravvivenza assoluta di 32,8 mesi (rispetto ai 24,6 mesi in assenza di follow-up). Una strategia di follow-up più intensiva ha comportato un peggioramento del rapporto costo/efficacia in assenza di un significativo beneficio clinico.

Limiti: Studi retrospettivi.

Bilancio beneficio/danno: Vantaggio di sopravvivenza a fronte di nessun danno.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Un follow-up comprensivo di esame clinico, CEA, CA19.9 e TC torace-addome-pelvi può essere preso in considerazione al fine di migliorare la sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinoma del pancreas resecato (1-3)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Nordby T, Hugenschmidt H, Fagerland MW, et al. Follow-up after curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: asymptomatic recurrence is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39:559-66.
2. Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, et al. Yield of clinical and radiographic surveillance in patients with resected pancreatic adenocarcinoma following multimodality therapy. *HPB (Oxford).* 2012; 14:365-72.
3. Tzeng CWD, Abbott DE, Cantor SB, et al. Frequency and intensity of postoperative surveillance after curative treatment of pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20:2197-203.

Quesito 55. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecato in follow-up con rialzo del CA19.9 confermato a un ulteriore controllo a 4 settimane, in assenza di segni di progressione radiologica o di altre motivazioni cliniche, è indicato un trattamento medico in prima istanza rispetto alla prosecuzione del follow-up clinico e radiologico?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Una revisione sistematica della letteratura del 2017 sull'utilizzo dei biomarcatori per la diagnosi di recidive postoperatorie ha identificato 4 studi sul CA19.9 (1). In tutti gli studi selezionati, i marker tumorali e la rivalutazione radiologica sono stati eseguiti ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni di follow-up; l'accuratezza diagnostica dei valori è stata calcolata sulla base dell'elevazione del CA19.9 al di sopra dei valori normali. Considerando i risultati dei 4 articoli, la sensibilità del CA19.9 ha un range dal 68% all'89% e la specificità

tra il 77 e l'89%. Sono state calcolate una sensibilità pooled di 0,73 (IC95% 0,66-0,80) ed una specificità di 0,83 (IC95% 0,73-0,91) per il CA19.9. Visto il numero limitato di dati, non è stato possibile eseguire una metanalisi formale.

Successivamente, uno studio di Li et al. del 2019 ha testato l'ipotesi che il rialzo del CA19.9 possa essere usato come indicazione ad avviare un trattamento sistemico di salvataggio dopo la resezione (2). Lo studio ha incluso 80 pazienti sottoposti a resezione chirurgica R0 e che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante tra il 2014 ed il 2017. Il controllo del CA19.9 e la rivalutazione radiologica sono stati eseguiti ogni 3 mesi. Il CA19.9 è stato considerato elevato ad un valore superiore del normale limite superiore (37 U/ml), con un aumento maggiore del 30%. Gli autori hanno tenuto anche conto dei possibili falsi positivi sia in presenza di infezione che di ostruzione delle vie biliari, non considerando i valori alti di CA19.9 in presenza di rialzo della bilirubina.

Tutti i pazienti che hanno avviato un trattamento di salvataggio al momento del rialzo del CA19.9, pur in assenza di un'evidenza radiologica di recidiva, sono stati inseriti nel gruppo A (gruppo sperimentale, n=26); i pazienti il cui trattamento non è cambiato fino all'evidenza di progressione radiologica di malattia sono stati inseriti nel gruppo B (n=34). I pazienti il cui rialzo del marcatore è avvenuto nello stesso momento o dopo l'evidenza di progressione sono stati inseriti nel gruppo C (n=20). Nei pazienti del gruppo A e B, il rialzo del CA19.9 ha preceduto il riscontro radiologico di recidiva di circa 3 mesi. Per i pazienti del gruppo A, il tempo tra l'intervento ed il riscontro radiologico di recidiva è stato significativamente più lungo che nel gruppo B (13,2 mesi vs 3,5 mesi; p <0,001) e nel gruppo B+C (23,6 mesi vs 12,1 mesi; p <0,001). Anche la sopravvivenza mediana è stata più lunga nel gruppo A che nel gruppo B+C (28,1 mesi vs 20,7 mesi; p=0,049). Infine, uno studio retrospettivo di Azizian et al. ha valutato l'accuratezza del CA19.9 nell'identificare le recidive in una coorte training set di 93 pazienti e successivamente in una coorte di validazione di 41 pazienti (3). Sono stati esclusi i pazienti i cui valori di CA19.9 sono stati stabilmente <10 kU/l. Nella prima coorte, di 82 pazienti valutabili, 62 (75,6%) hanno avuto una recidiva, di cui 37 (59,7%) che esprimevano un significativo rialzo del CA19.9 prima del riscontro radiologico di recidiva. Vi sono poi stati 19 casi (30,6%) in cui il CA19.9 e l'imaging sono stati eseguiti nello stesso momento, senza che venisse riscontrata la recidiva nonostante un rialzo significativo del CA19.9. L'intervallo mediano di tempo tra il rialzo del CA19.9 e l'imaging positivo è stato di 96 giorni (min 20, max 309). In altri 19 casi, il rialzo del CA19.9 ed il riscontro all'imaging di recidiva

sono stati contemporanei, mentre in 6 casi (9,7%) il CA19.9 è aumentato solo dopo il riscontro di recidiva all'imaging o non ha avuto rialzi. Nella coorte di validazione di 41 pazienti sono stati considerati valutabili solo 31 pazienti, di cui 11 (61,1%) hanno avuto un rialzo significativo del CA19.9 prima del riscontro radiologico di recidiva. In tutti questi casi, l'imaging ed il CA19.9 sono stati eseguiti contemporaneamente ed il tempo mediano tra il rialzo del CA19.9 ed il riscontro di recidiva all'imaging è stato di 96,5 giorni (min 45, max 269). In entrambe le coorti, nessun paziente senza recidiva ha mostrato un CA19.9 >50 kU/l. I colleghi concludono definendo un cut-off di rialzo del CA19.9 di 2,5 volte con un 90% di valore predittivo positivo, che nella coorte di validazione ha mostrato un 90% di sensibilità e 83,33% di specificità.

Infine, una revisione retrospettiva di Rieser et al. del 2018 ha valutato 525 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per adenocarcinoma pancreatico da gennaio 2010 a maggio 2016. I loro livelli di CA19.9 sono stati classificati alla diagnosi, dopo l'intervento chirurgico e a intervalli di sorveglianza di 6 mesi. La recidiva è stata definita mediante evidenza radiologica. I livelli di CA19.9 sono stati correlati con RFS e OS in ogni momento utilizzando l'analisi multivariata. In particolare l'aumento di CA19.9, valutato a intervalli di 6 mesi, è stato correlato alla recidiva radiologica. Il CA19.9 ha avuto uno scarso valore predittivo positivo (in media 35%) ma un elevato valore predittivo negativo (in media 92%) per recidiva radiografica. La RFS ha mostrato che l'elevazione di CA19.9 non seguiva la recidiva radiografica ma prevedeva la successiva recidiva dopo 6 mesi. Inoltre, l'OS ha mostrato che l'elevazione del CA19.9 da sola era predittiva in ogni momento.

Limiti: Tutte le evidenze ad oggi disponibili derivano da piccole casistiche osservazionali con bassa numerosità di pazienti.

Bilancio beneficio/danno: Il CA19.9 resta il marker tumorale sierico più utilizzato per la sorveglianza dopo resezione chirurgica dell'adenocarcinoma del pancreas ed il suo rialzo spesso precede il riscontro radiografico di recidiva. Per questo avviare un trattamento di salvataggio in presenza di persistenza di valore rialzato di CA19.9 anche in assenza di evidenza di progressione radiologica potrebbe migliorare la sopravvivenza di questi malati. Tuttavia, il test ha numerose limitazioni, incluso il rischio di falso positivo, e non è da sottovalutare il rischio di attivare un trattamento per malattia metastatica in pazienti senza evidenza di recidiva.

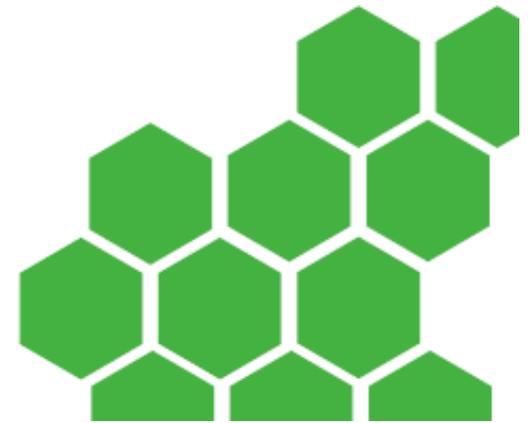
Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecato in follow-up con rialzo del CA19.9 confermato a un ulteriore controllo a 4 settimane, in assenza di segni di progressione radiologica o di altre motivazioni cliniche, potrebbe essere indicato un trattamento medico in prima istanza rispetto alla prosecuzione del follow-up clinico e radiologico (1-4)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Daamen LA, Groot VP, Heerkens HD, Intven MPW, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2018; 20(4):297-304.
2. Li J, Li Z, Kan H, et al. CA19-9 elevation as an indication to start salvage treatment in surveillance after pancreatic cancer resection. *Pancreatology*. 2019; 19(2):302-6.
3. Azizian A, Ruhlmann F, Krause T, et al. CA19-9 for detecting recurrence of pancreatic cancer. *Sci Rep*. 2020; 10(1):1332.
4. Rieser CJ, Zenati M, Hamad A, et al. CA19-9 on postoperative surveillance in pancreatic ductal adenocarcinoma: predicting recurrence and changing prognosis over time. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(12):3483-91.



Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework



Quesito 17

Autore/i: ACT

Domanda: Lo screening per gBRCA rispetto a nessuno screening per tutti i pazienti con diagnosi di adenocarcinoma pancreatico fino a 74 anni d'età, indipendentemente dallo stadio di malattia

Setting: inpatients

Bibliografia:

Certaintyassessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening per gBRCA	nessuno screening	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Overall survival - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Progression free survival - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Individuazione forme ereditarie

4	studi osservazionali	serio ^a	serio ^a	serio ^a	serio ^a	nessuno	<p>Nello studio di Hahn 2003 sono state analizzate 26 famiglie in cui c'erano in totale 64 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas. Tre (12%) di queste 26 famiglie avevano una mutazione del gene BRCA2. La prima famiglia aveva 3 parenti di primo grado con neoplasia del pancreas, la seconda famiglia 2 parenti di primo grado con neoplasia del pancreas; la terza famiglia aveva 4 parenti di primo grado affetti da neoplasia del pancreas. Nello studio di Fergus et al. su 151 famiglie analizzate, sono state riscontrate 5 mutazioni diverse del gene BRCA2. Di queste 5 mutazioni, 3 sono state individuate nelle 118 famiglie con almeno 2 parenti di primo e secondo grado con neoplasia del pancreas e 2 sono state individuate nelle 33 famiglie con solo parenti di secondo grado affetti da neoplasia del pancreas. Nessuna delle 12 famiglie con almeno 3 parenti di primo grado con neoplasia del pancreas era portatrice della mutazione del BRCA2. Nello studio di Mucci et al. su 538 famiglie con mutazione del BRCA1, 61 avevano almeno un parente affetto da adenocarcinoma del pancreas e 4 avevano 2 o più parenti affetti. Delle 338 famiglie con mutazione del BRCA2, 49 avevano almeno un parente affetto da neoplasia del pancreas e 7 ne avevano 2 o più affetti. Nello studio di Peretti et al. su 76 soggetti con mutazione del gene BRCA1-2, 15 (20%) avevano una storia familiare. Dei 21 soggetti con mutazione di BRCA1-2 di significato incerto, 4 avevano storia familiare.</p>			 <p>MOLTO BASSA</p>	CRITICO
---	----------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

Personalizzazione del trattamento - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

Riduzione dell'ospedalizzazione - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Si tratta di una serie di casi non controllati, non confrontabili.

QUESITO 17

Dovrebbe lo screening per gBRCA vs nessuno screening essere utilizzato per tutti i pazienti con diagnosi di adenocarcinoma pancreatico fino a 74 anni d'età, indipendentemente dallo stadio di malattia?

POPULATION:	Tutti i pazienti con diagnosi di adenocarcinoma pancreatico fino a 74 anni d'età, indipendentemente dallo stadio di malattia
INTERVENTION:	Lo screening per gBRCA
COMPARISON:	Nessuno screening
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression free survival; Individuazione forme ereditarie; Personalizzazione del trattamento; Riduzione dell'ospedalizzazione
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
<i>GIUDIZI</i>	<i>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</i>	<i>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</i>
<ul style="list-style-type: none"> <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 	Pur in assenza di evidenze scientifiche robuste sugli studi di screening, alla luce dei risultati terapeutici sulla possibilità dell'uso dei platinati e dell'olaparib in mantenimento, lo screening di BRCA diventa un problema prioritario. A latere, la possibilità di individuare una sindrome ereditaria familiare che può impattare sulla diagnosi precoce di altre patologie oncologiche nei familiari.	
Desirable effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
<i>GIUDIZI</i>	<i>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</i>	<i>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</i>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small 	E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text sono stati inclusi 4 studi.	

- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con nessuno screening	Rischio con lo screening per gBRCA				
Overallsurvival - non riportato	-	-	-	-	-	
Progression free survival - non riportato	-	-	-	-	-	
Individuazione forme ereditarie	<p>Nello studio di Hahn 2003 sono state analizzate 26 famiglie in cui c'erano in totale 64 pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas. Tre (12%) di queste 26 famiglie avevano una mutazione del gene BRCA2. La prima famiglia aveva 3 parenti di primo grado con neoplasia del pancreas, la seconda famiglia 2 parenti di primo grado con neoplasia del pancreas; la terza famiglia aveva 4 parenti di primo grado affetti da neoplasia del pancreas. Nello studio di Fergus et al. su 151 famiglie analizzate, sono state riscontrate</p>		-	(4 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^a	

		<p>5 mutazioni diverse del gene BRCA2. Di queste 5 mutazioni, 3 sono state individuate nelle 118 famiglie con almeno 2 parenti di primo e secondo grado con neoplasia del pancreas e 2 sono state individuate nelle 33 famiglie con solo parenti di secondo grado affetti da neoplasia del pancreas. Nessuna delle 12 famiglie con almeno 3 parenti di primo grado con neoplasia del pancreas era portatrice della mutazione del BRCA2. Nello studio di Mocci et al. su 538 famiglie con mutazione del BRCA1, 61 avevano almeno un parente affetto da adenocarcinoma del pancreas e 4 avevano 2 o più parenti affetti. Delle 338 famiglie con mutazione del BRCA2, 49 avevano almeno un parente affetto da neoplasia del pancreas e 7 ne avevano 2 o più affetti. Nello studio di Petrelli et al. su 76 soggetti con mutazione del gene BRCA1-2, 15 (20%) avevano una storia familiare. Dei 21 soggetti con mutazione di BRCA1-2 di significato incerto, 4 avevano storia familiare.</p>						
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--	--

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="539 255 770 363">Personalizzazione del trattamento - non riportato</td> <td data-bbox="770 255 891 363">-</td> <td data-bbox="891 255 1012 363">-</td> <td data-bbox="1012 255 1108 363">-</td> <td data-bbox="1108 255 1270 363">-</td> <td data-bbox="1270 255 1408 363">-</td> <td data-bbox="1408 255 1541 363"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 363 770 462">Riduzione dell'ospedalizzazione - non riportato</td> <td data-bbox="770 363 891 462">-</td> <td data-bbox="891 363 1012 462">-</td> <td data-bbox="1012 363 1108 462">-</td> <td data-bbox="1108 363 1270 462">-</td> <td data-bbox="1270 363 1408 462">-</td> <td data-bbox="1408 363 1541 462"></td> </tr> </table> <p>a. Si tratta di una serie di casi non controllati, non confrontabili.</p>	Personalizzazione del trattamento - non riportato	-	-	-	-	-		Riduzione dell'ospedalizzazione - non riportato	-	-	-	-	-		
Personalizzazione del trattamento - non riportato	-	-	-	-	-											
Riduzione dell'ospedalizzazione - non riportato	-	-	-	-	-											

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>Essendo uno screening su un campione di sangue periferico, non ci sono effetti indesiderati degni di nota.</p>

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>La certezza delle prove è stata giudicata complessivamente molto bassa poiché trattasi di una serie di casi non controllati, con alto rischio di distorsione, inconsistency, indirectness e imprecisione.</p>	

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input 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 quesito riportato.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 		Non è possibile eseguire un bilancio degli effetti tra chi esegue lo screening e chi non lo esegue poiché le evidenze riportate si riferiscono a una serie di casi non controllati, con alto rischio di distorsione, inconsistency, indirectness e imprecisione.
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	Alla luce dell'oramai esecuzione di gBRCAin regime routinario per diverse patologie neoplastiche, l'esecuzione dell'esame è garantita per tutti i pazienti sul territorio nazionale

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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 attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text è stato incluso 1 studio.</p> <p>Lo studio di Petrelli et al. ha proposto un questionario a 100 oncologi che si occupano di neoplasie gastrointestinali chiedendo se nei loro rispettivi centri viene effettuato lo screening del BRCA ai pazienti affetti da neoplasia del pancreas e se si in che modo vengono selezionati i pazienti da screenare. Di questi hanno risposto in 67: 18 effettuano lo screening del BRCA1-2 senza alcuna modalità di selezione particolare (a parte alcuni centri che si concentrano prevalentemente su pazienti metastatici), 30 selezionano i pazienti in base alla storia familiare o alla eleggibilità a terapia a base di platino e 19 non effettuano lo screening.</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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 	Nessuna evidenza trovata.	Alla luce dell'oramai esecuzione di gBRCAin regime routinario per diverse patologie neoplastiche, l'esecuzione dell'esame dovrebbe essere eseguibile per tutti i pazienti con carcinoma pancreatico

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	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

GIUDIZI							
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No 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
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

CONCLUSIONI***Recommendation***

Per tutti i pazienti con diagnosi di adenocarcinoma pancreatico fino a 74 anni d'età, indipendentemente dallo stadio di malattia, lo screening per gBRCA può essere preso in considerazione.

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

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<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.	
Desirable effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small	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.	

- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

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.

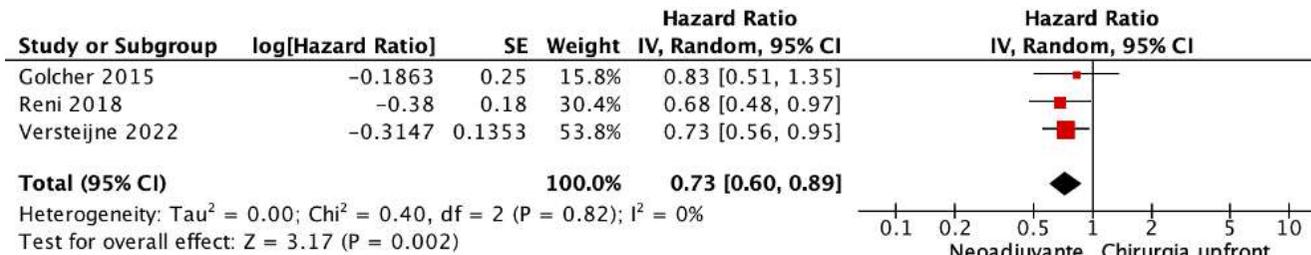
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con chirurgia immediata	Rischio con un trattamento neoadiuvante (chemioterapia o chemioradioterapia)				
OS	Popolazione in studio		HR 0.73 (0.60 a 0.89)	(3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	0 per 100	NaN per 100 (-- a --)				
Progression free survival	Popolazione in studio		HR 0.72 (0.59 a 0.87)	(3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	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., Maggiora, P., Ceraulo, D., Falconi, M., Gianni, L..Safety and efficacy of preoperative or postoperativechemotherapy for resectablepancreatic 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

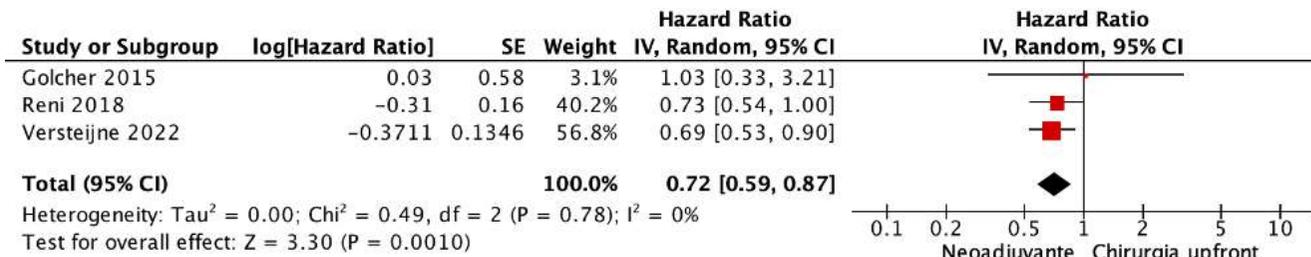
gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. StrahlentherOnkol; Jan 2015.

- 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		RR 1.25 (0.39 a 4.02)	42 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	19 per 100	24 per 100 (7 a 77)				
Neutropenia G3-4	Popolazione in studio		RR 0.83 (0.47 a 1.49)	42 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	57 per 100	47 per 100 (27 a 85)				
Trombocitopenia G3-4	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.07 a 14.95)	42 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	5 per 100	5 per 100 (0 a 71)				
Fatigue G3-4	Popolazione in studio		RR 0.33 (0.04 a 2.95)	42 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	14 per 100	5 per 100 (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., Maggiore, P., Ceraulo, D., Falconi, M., Gianni, L..Safety and

	<p>efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol; Jun 2018.</p> <p>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</p>	
<p><i>Certainty of evidence</i> What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p>○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies</p>	<p>La certezza nelle prove è stata considerata complessivamente BASSA per rischio di performance bias e per imprecisione.</p>	
<p><i>Values</i> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p>○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability</p>	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>In assenza di evidenze per lo specifico quesito, il panel nella maggioranza dei suoi estensori esprime il giudizio riportato</p>

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<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?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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. E' stato incluso uno studio:</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</p>

	<p>Lo studio di Heinrich et al. ha distribuito una survey ai membri della European-African Hepato-Pancreato Biliary 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>	<p>definisce la patologia come borderline resectable, dolore o altra sintomatologia, un CEA elevato in assenza di ittero, potrebbero essere alcune delle variabili che selezionano questa tipologia di paziente.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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:</p> <p>Lo studio di Heinrich et al. ha distribuito una survey ai membri della European-African Hepato-Pancreato Biliary 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						
PROBLEM	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			No 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
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

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

QUESITO 30

Dovrebbe chemoradiotherapy vs chemotherapy essere utilizzato per unresectable pancreatic carcinoma?	
POPULATION:	Unresectable pancreatic carcinoma
INTERVENTION:	Chemoradiotherapy
COMPARISON:	Chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	Overall survival - Sultana; Overall survival - Loehrer; Progression free survival - Sultana; Progression free survival - Loehrer ; Toxicity grade 3-4 - Sultana; Toxicity grade 3-4 - Loehrer; Surgical resectability - Sultana; Surgical resectability - Loehrer; On study progression - Sultana; On study progression - Loehrer
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<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		

Desirable effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Undesirable effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente molto bassa.	

Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata	
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<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	Nessuna evidenza trovata	

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<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	Nessuna evidenza trovata	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	GIUDIZI						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

GIUDIZI							
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			No 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
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato non resecabile in stadio III la chemioterapia può essere presa in considerazione come opzione di prima scelta come terapia iniziale, in alternativa alla chemioradioterapia.

QUESITO 35

Autore/i:

Domanda: Una prima linea chemioterapica secondo lo schema cisplatino – gemcitabina rispetto a gli schemi chemioterapici indicati nelle linee guida AIOM in pazienti BRCApv con malattia avanzata

Setting: Inpatients

Bibliografia: 1,2,3,4

Certaintyassessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	una prima linea chemioterapica secondo lo schema cisplatino – gemcitabina	gli schemi chemioterapici indicati nelle linee guida AIOM	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall survival												
4 ^{1,2,3,4}	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	nessuno	33/53 (62.3%)	28/32 (87.5%)	RR 0.80 (0.66 a 0.97)	17 meno per 100 (da 30 meno a 3 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Overall survival (mesi)												
4 ^{1,2,3,4}	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	nessuno	53	32	-	MD 10.21 maggiore (5.05 maggiore a 15.37 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Progression free survival (mesi)												
3 ^{4,5,6}	studi osservazionali	serio ^{a,d}	serio ^e	serio ^b	serio ^c	nessuno	7	11	-	MD 4.14 maggiore (4.86 inferiore a 13.15 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Spiegazioni

a. Le stime si basano su analisi grezze, poiché non erano possibili analisi corrette. I pazienti sottoposti a chemioterapia a base di platino potrebbero aver ricevuto regimi chemioterapici più intensivi ed è possibile che questi pazienti avessero un migliore performance status.

b. Lo studio di Kondo 2018 non ha seguito lo schema cisplatino-gemcitabina.

c. Meno di 400 pazienti.

d. La sopravvivenza libera da progressione non è stata giudicata da valutatori indipendenti.

e. I2 = 77%;

References

1. Reiss, Kim A., Yu, Shun, Judy, Renae, Symecko, Heather, Nathanson, Katherine L., Domchek, Susan M.. Retrospective Survival Analysis of Patients With Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Germline BRCA or PALB2 Mutations. JCO Precis Oncol; 2018.
2. Smith, Alyssa L., Wong, Cavin, Cuggia, Adeline, Borgida, Ayelet, Holter, Spring, Hall, Anita, Connor, Ashton A., Bascuñana, Claire, Asselah, Jamil, Bouganim, Nathaniel, Poulin, Véronique, Jolivet, Jacques, Vafiadis, Petro, Le, Philippe, Martel, Guillaume, Lemay, Frédéric, Beaudoin, Annie, Rafatzand, Khashayar, Chaudhury, Prosanto, Barkun, Jeffrey, Metrakos, Peter, Marcus, Victoria, Omeroglu, Atilla, Chong, George, Akbari, Mohammad R., Foulkes, William D., Gallinger, Steven, Zogopoulos, George. Reflex Testing for Germline BRCA1, BRCA2, PALB2, and ATM Mutations in Pancreatic Cancer: Mutation Prevalence and Clinical Outcomes From Two Canadian Research Registries. JCO Precis Oncol; 2018.
3. Golan, T., Kanji, Z. S., Epelbaum, R., Devaud, N., Dagan, E., Holter, S., Aderka, D., Paluch-Shimon, S., Kaufman, B., Gershoni-Baruch, R., Hedley, D., Moore, M. J., Friedman, E., Gallinger, S.. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. Br J Cancer; Sep 9 2014.
4. Kondo, T., Kanai, M., Kou, T., Sakuma, T., Mochizuki, H., Kamada, M., Nakatsui, M., Uza, N., Kodama, Y., Masui, T., Takaori, K., Matsumoto, S., Miyake, H., Okuno, Y., Muto, M.. Association between homologous recombination repair gene mutations and response to oxaliplatin in pancreatic cancer. Oncotarget; Apr 13 2018.
5. Vyas, O., Leung, K., Ledbetter, L., Kaley, K., Rodriguez, T., Garcon, M. C., Saif, M. W.. Clinical outcomes in pancreatic adenocarcinoma associated with BRCA-2 mutation. Anti-cancer drugs; Feb 2015.
6. Lowery, M. A., Kelsen, D. P., Stadler, Z. K., Yu, K. H., Janjigian, Y. Y., Ludwig, E., D'Adamo, D. R., Salo-Mullen, E., Robson, M. E., Allen, P. J., Kurtz, R. C., O'Reilly, E. M.. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. Oncologist; 2011.

QUESITO 34

Dovrebbe una prima linea chemioterapica secondo uno schema a base di platino vs schemi non a base di platino essere utilizzata per pazienti BRCApv con malattia avanzata?

POPULATION:	Pazienti BRCApv con malattia avanzata
INTERVENTION:	Una prima linea chemioterapica secondo uno schema a base di platino
COMPARISON:	Schemi non a base di platino
MAIN OUTCOMES:	Esiti desiderabili: Overall survival; Overall survival (mesi); Progression free survival (mesi); Tasso di risposta obiettiva; Qualità della vita; CA 19.9 riduzione, tasso di controllo della malattia. Esiti indesiderabili: Grade 3-4 adverse events (nausea-vomito, anemia, fatigue), Toxicity, Decesso (tossicità grado 5), Neutropenia febbrile, Febbri neutropeniche.
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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 	<p>L'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) è uno dei tumori maligni più letali al mondo, associato a una prognosi infausta anche se diagnosticato in una fase clinica precoce. Sebbene la maggior parte dei casi di PDAC sembri essere sporadico, circa il 10% si verifica in pazienti con una storia familiare di cancro del pancreas. I fattori genetici giocano un ruolo importante nello sviluppo del PDAC, in particolare la presenza di mutazioni patogene in geni come BRCA1 e BRCA2 (BRCA1 b e BRCA2), Partner e Localizer of BRCA2 (PALB2), geni di riparazione del mismatch (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2), il gene dell'ataxia telangiectasia mutato (ATM) e il gene dell'inibitore della chinasi ciclina-dipendente 2A (CDKN2A)(1). Le mutazioni della linea germinale BRCA (gBRCA) sono le alterazioni genetiche più comuni note per verificarsi nel PDAC, ereditato con modalità autosomica dominante con penetranza incompleta. Nei pazienti con PDAC apparentemente sporadico, la prevalenza delle mutazioni BRCA1 e BRCA2 è di circa 4,6-7,8%. Il rischio di sviluppare PDAC è 2,1-3,5 volte maggiore nei portatori della mutazione BRCA(2).</p> <p>Tutte le mutazioni BRCA deleterie, sia somatiche che germinali, sembravano essere caratterizzate dal sottotipo instabile, in cui si verificano un gran numero di eventi di variazione strutturale a causa di difetti nel mantenimento del DNA,</p>	

portando a una risposta potenzialmente migliore alla chemioterapia dannosa per il DNA, come chemioterapia a base di platino (PtCh): questo supporta il concetto di sensibilità ai composti del platino tra i pazienti con mutazioni BRCA(3). Nel PDAC, non è chiara l'evidenza della superiorità del PtCh rispetto alla chemioterapia non a base di platino (NPtCh) poiché nessuno studio ha valutato specificamente le mutazioni BRCA in pazienti con PDAC. Alcune segnalazioni di casi di PtCh in pazienti con PDAC con mutazioni BRCA hanno mostrato un'elevata risposta del tumore e una lunga sopravvivenza(4).

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI | **RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA** | **CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

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

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Central (Cochrane Library) dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 74 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 5 studi, di questi 2 studi sono stati esclusi per il tipo di disegno(5,6), e uno per il tipo di confronto(7). Sono state selezionate due revisione sistematiche(8,9). Abbiamo guardato il full text di 8 studi inclusi in queste revisioni sistematiche, di cui due studi sono stati esclusi, uno perché non valutava il trattamento di interesse(10) e l'altro studio perché non aveva il confronto di interesse(11).

Infine, sono stati inclusi i 6 studi identificati nella revisione sistematica di Rebelatto 2019(12,13,14,15,16,17), che valutano i benefici dei pazienti con BRCA che ricevono una chemioterapia a base di platino rispetto a quelli trattati con una chemioterapia non a base di platino.

Gli studi hanno arruolato un totale di 108 pazienti, con un'età media compresa tra 57,6 e 62,6 anni; circa il 50% erano maschi. Il gene mutato più comune era BRCA2, nel 70% dei pazienti, seguito da BRCA1 nel 28% e BRCA1 + BRCA2 nel 2%.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con gli schemi chemioterapici indicati nelle linee guida AIOM	Rischio con una prima linea chemioterapica secondo lo schema cisplatino – gemcitabina				
Overall survival	Popolazione in studio		RR 0.80 (0.66 a 0.97)	85 (4 studi osservazionali) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
	88 per 100	70 per 100 (58 a 85)				
Overall survival (mesi)	La media overall survival (mesi) era 0	MD 10.21 maggiore (5.05 maggiore)	-	85 (4 studi osservazionali) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	

		a 15.37 maggiore)				
Progression free survival (mesi)	La media progression free survival (mesi) era 0	MD 4.14 maggiore (4.86 inferiore a 13.15 maggiore)	-	18 (3 studi osservazionali) ^{4,5,6}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d,e}	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Reiss, Kim A., Yu, Shun, Judy, Renae, Symecko, Heather, Nathanson, Katherine L., Domchek, Susan M.. Retrospective Survival Analysis of Patients With Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Germline BRCA or PALB2 Mutations. JCO PrecisOncol; 2018. 2. Smith, Alyssa L., Wong, Cavin, Cuggia, Adeline, Borgida, Ayelet, Holter, Spring, Hall, Anita, Connor, Ashton A., Bascuñana, Claire, Asselah, Jamil, Bouganim, Nathaniel, Poulin, Véronique, Jolivet, Jacques, Vafiadis, Petro, Le, Philippe, Martel, Guillaume, Lemay, Frédéric, Beaudoin, Annie, Rafatzand, Khashayar, Chaudhury, Prosanto, Barkun, Jeffrey, Metrakos, Peter, Marcus, Victoria, Omeroglu, Atilla, Chong, George, Akbari, Mohammad R., Foulkes, William D., Gallinger, Steven, Zogopoulos, George. Reflex Testing for Germline BRCA1, BRCA2, PALB2, and ATM Mutations in Pancreatic Cancer: Mutation Prevalence and Clinical Outcomes From Two Canadian Research Registries. JCO PrecisOncol; 2018. 3. Golan, T., Kanji, Z. S., Epelbaum, R., Devaud, N., Dagan, E., Holter, S., Aderka, D., Paluch-Shimon, S., Kaufman, B., Gershoni-Baruch, R., Hedley, D., Moore, M. J., Friedman, E., Gallinger, S.. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. Br J Cancer; Sep 9 2014. 4. Kondo, T., Kanai, M., Kou, T., Sakuma, T., Mochizuki, H., Kamada, M., Nakatsui, M., Uza, N., Kodama, Y., Masui, T., Takaori, K., Matsumoto, S., Miyake, H., Okuno, Y., Muto, M.. Association between homologous recombination repair gene mutations and response to oxaliplatin in pancreatic cancer. Oncotarget; Apr 13 2018. 5. Vyas, O., Leung, K., Ledbetter, L., Kaley, K., Rodriguez, T., Garcon, M. C., Saif, M. W.. Clinical outcomes in pancreatic adenocarcinoma associated with BRCA-2 mutation. Anti-cancer drugs; Feb 2015. 6. Lowery, M. A., Kelsen, D. P., Stadler, Z. K., Yu, K. H., Janjigian, Y. Y., Ludwig, E., D'Adamo, D. R., Salo-Mullen, E., Robson, M. E., Allen, P. J., Kurtz, R. C., O'Reilly, E. M.. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. Oncologist; 2011. <p>a. Lo studio di Kondo 2018 non ha seguito lo schema cisplatino-gemcitabina. b. Meno di 400 pazienti. c. Le stime si basano su analisi grezze, poiché non erano possibili analisi corrette. I pazienti sottoposti a chemioterapia a base di platino potrebbero aver ricevuto regimi</p>						

	<p>chemioterapici più intensivi ed è possibile che questi pazienti avessero un migliore performance status.</p> <p>d. I2 = 77%;</p> <p>e. La sopravvivenza libera da progressione non è stata giudicata da valutatori indipendenti.</p> <p>Gli esiti tasso di risposta obiettiva, qualità della vita, CA 19.9 riduzione, tasso di controllo della malattia non sono stati riportati.</p>	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Central (Cochrane Library) dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 25 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 74 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 5 studi, di questi 2 studi sono stati esclusi per il tipo di disegno(5,6), e uno per il tipo di confronto(7). Sono state selezionate due revisione sistematiche(8,9). Abbiamo guardato il full text di 8 studi inclusi in queste revisioni sistematiche, di cui due studi sono stati esclusi, uno perché non valutava il trattamento di interesse(10) e l'altro studio perché non aveva il confronto di interesse(11). Infine, sono stati inclusi i 6 studi identificati nella revisione sistematica di Rebelatto 2019(12,13,14,15,16,17), che valutano i benefici dei pazienti con BRCA che ricevono una chemioterapia a base di platino rispetto a quelli trattati con una chemioterapia non a base di platino. Gli studi hanno arruolato un totale di 108 pazienti, con un'età media compresa tra 57,6 e 62,6 anni; circa il 50% erano maschi. Il gene mutato più comune era BRCA2, nel 70% dei pazienti, seguito da BRCA1 nel 28% e BRCA1 + BRCA2 nel 2%.</p> <p>Gli studi inclusi non hanno valutato nessun esito indesiderabile.</p>	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>La certezza delle prove è MOLTO BASSA per alto rischio di bias (per selection e performance bias), per indirectness (non tutti gli studi hanno seguito lo schema cisplatino-gemcitabina) e per imprecisione.</p>	

Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	Nessuno studio è stato trovato.	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?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Non ci sono dati nella metanalisi in merito ai rischi della procedura che, tuttavia, sono sovrapponibili agli effetti collaterali generali dei platinati, pertanto accettabili considerato il beneficio della sopravvivenza.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuno studio è stato trovato.	L'accesso ai platinati è pratica clinica in tutti i centri oncologici.

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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 	Nessuno studio è stato trovato.	In assenza di evidenze per lo specifico quesito, il panel nella maggioranza dei suoi estensori esprime il giudizio riportato.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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 	Nessuno studio è stato trovato.	La possibilità di uso dei platinati è una pratica clinica in prima linea nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	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

GIUDIZI							
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No 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
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

CONCLUSIONI

Recommendation

In pazienti BRCApv con malattia avanzata una prima linea chemioterapica secondo uno schema a base di platino può essere presa in considerazione come prima opzione.

Quesito 35

Autore/i: ACT

Domanda: Olaparib di mantenimento rispetto a placebo in 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

Setting: inpatients

Bibliografia: Golan T, Hammel P, Reni M, et al: MaintenanceOlaparib for Germline BRCA-MutatedMetastaticPancreatic Cancer. The New England journal of medicine 381:317-327, 2019; Hammel P, Kindler HL, Reni M, et al: Health-related quality of life in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib. Annals of Oncology 30:1959-1968, 2019

Certaintyassessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Olaparib di mantenimento	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Overall survival

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante ^a	nessuno	41/92 (44.6%)	30/62 (48.4%)	RR 0.91 (0.56 a 1.46)	4 meno per 100 (da 21 meno a 22 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	------------------------------------------------	--------------	---------

Progression free survival (follow up: mediana 9.1 mesi)

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante ^a	nessuno	60/92 (65.2%)	44/62 (71.0%)	RR 0.53 (0.35 a 0.82)	33 meno per 100 (da 46 meno a 13 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--------------------------------------------------	--------------	---------

Objective response by blinded independent review

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	18/78 (23.1%)	6/52 (11.5%)	RR 2.00 (0.85 a 4.70)	12 più per 100 (da 2 meno a 43 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	--------------	---------------------------------	-----------------------------------------------	------------------	---------

Quality of life (Global health status) (valutato con: EORTC QLQ-C30 scores)

1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	84	54	-	MD 2.47 inferiore (7.27 inferiore a 2.33 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	--------------------------------------------------------------	--------------	---------

Qualiti of life (Physical functioning) (valutato con: EORTC QLQ-C30 scores)

Certaintyassessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Olaparib di mantenimento	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	84	54	-	MD 4.45 - inferiore (8.75 inferiore a 0.16 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Spiegazioni

- a. Nonostante il basso numero di eventi e il numero limitato di pazienti per braccio, non è stata abbassata la certezza delle prove poiché trattasi di una patologia rara.
b. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione, poiché l'intervallo di confidenza è molto ampio

References

- Golan, Talia, Hammel, Pascal, Reni, Michele, Van Cutsem, Eric, Macarulla, Teresa, Hall, Michael J., Park, Joon-Oh, Hochhauser, Daniel, Arnold, Dirk, Oh, Do-Youn, Reinacher-Schick, Anke, Tortora, Giampaolo, Algül, Hana, O'Reilly, Eileen M., McGuinness, David, Cui, Karen Y., Schlienger, Katia, Locker, Gershon Y., Kindler, Hedy L. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. The New England journal of medicine; 2019.
- Hammel, P., Kindler, H. L., Reni, M., Van Cutsem, E., MacArulla, T., Hall, M. J., Park, J. O., Hochhauser, D., Arnold, D., Oh, D. Y., Reinacher-Schick, A., Tortora, G., Algül, H., O'Reilly, E. M., McGuinness, D., Cui, K. Y., Joo, S., Yoo, H. K., Patel, N., Golan, T., Chantrill, L., Goldstein, D., Joubert, W., Pavlakis, N., Tognela, A., Van Cutsem, E., Van Fraeyenhove, F., Van Laethem, J. L., Peeters, M., Dhani, N., Kavan, P., Lemay, F., Adenis, A., Artru, P., Baba-Hamed, N., Belletier, C., Ben Abdelghani, M., Blanc, J. F., Borg, C., Coriat, R., Deplanque, G., Faroux, R., Follana, P., Guimbaud, R., El Hajbi, F., Hammel, P., Hautefeuille, V., Malka, D., Metges, J. P., Tougeron, D., Walter, T., Ettrich, T., Hacker, U. T., Hennes, E., Jacobasch, L., Kanzler, S., Pession, U., Scholz, C., Sinn, M., Stein, A., Strassburg, C., Vogel, A., Ben-Shahar, M., Brenner, R., Epelbaum, R., Geva, R., Gluzman, A., Golan, T., Idelevich, E., Kolin, M., Semeniasty, V., Shai, A., Stemmer, S., Yarom, N., Celio, L., Conte, P., Garufi, C., Gianni, L., Leonardi, F., Maiello, E., Di Marco, M., Milella, M., Pinto, C., Santini, D., Scartozzi, M., Vaccaro, V., Vasile, E., Kim, J. W., Kim, J. W., Oh, D. Y., Oh Park, J., Wilmink, H., Gallego, R. A., Ogalla, G. D., Velasco, A. G., Cabanas, E. G., Gomez Martin, C., Ponce, C. G., Saez, B. L., Lopez, R., MacArulla, T., Martin, A. M., Pazo, R., Pijaume, C. P., Rodriguez, J., Yaya-Tur, R., Arora, A., Anthony, D. A., Jeffrey Evans, T. R., Harrison, M., Hochhauser, D., Palmer, D., Sarker, D., Starling, N., Valle, J., Wall, L., Agajanian, R., Bearden, J., Bekaii-Saab, T., Carter, C., Cohen, D., Distefano, A., Dragovich, T., Ejadi, S., Ford, J., Grabelsky, S., Hall, M., Hochster, H., Hosein, P., Javle, M., Kindler, H., Lacy, J., Laheru, D., Leong, S., Lowery, M., Marsh, R., Noonan, A., Oberstein, P., Ocean, A., O'Reilly, E., Ryan, D., Seery, T., Subramaniam, S., Van Echo, D., Wang-Gillam, A., Weekes, C., Welch, S.. Health-related quality of life in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib. Annals of Oncology; 2019.

QUESITO 35

Dovrebbe olaparib di mantenimento vs placebo 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?

POPULATION:	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
INTERVENTION:	Olaparib di mantenimento
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression free survival; Objective response by blinded independent review; Quality of life (Global health status); Quality of life (Physical functioning) ; Adverse events grade 3-4
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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 	<p>Sebbene la funzione dei geni BRCA sia stata scoperta in relazione al tumore al seno e alle ovaie, oggi sappiamo che questi geni, quando mutati, possono favorire l'insorgenza di altre neoplasie, come quella del pancreas, del colon e della prostata. Già per la mammella, ma in particolar modo per le neoplasie ovariche BRCA è stata utilizzata come mutazione driver per l'utilizzo di PARP inibitori.</p> <p>Con una prevalenza del 9% di mutazioni di BRCA nei pazienti affetti da carcinoma del pancreas, la possibilità di identificare questi pazienti potrebbe identificare tutti i portatori garantire loro le migliori chance di trattamento.</p>	

Desirable effects
How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text è stato incluso 1 studio.</p> <p>Lo studio POLO, ha arruolato 154 pazienti affetti da neoplasia del pancreas con mutazione attiva di BRCA1 o BRCA2, dopo aver ricevuto almeno 16 settimane di chemioterapia a base di platino. Di questi, 92 pazienti sono stati randomizzati al braccio con olaparib di mantenimento, 300mg BID, e 62 sono stati randomizzati nel braccio con placebo.</p> <table border="1" data-bbox="533 592 1556 1417"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con placebo</th> <th>Rischio con olaparib di mantenimento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.91 (0.56 a 1.46)</td> <td rowspan="2">154 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ ALTA^a</td> <td rowspan="2">Olaparib di mantenimento non aumenta la sopravvivenza.</td> </tr> <tr> <td>48 per 100</td> <td>44 per 100 (27 a 71)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival follow up: mediana 9.1 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.53 (0.35 a 0.82)</td> <td rowspan="2">154 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ ALTA^a</td> <td rowspan="2">Olaparib di mantenimento aumenta la progression-free survival.</td> </tr> <tr> <td>71 per 100</td> <td>38 per 100 (25 a 58)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Objective response by blinded independent review</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 2.00 (0.85 a 4.70)</td> <td rowspan="2">130 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^b</td> <td rowspan="2">Olaparib di mantenimento probabilmente non migliora il tasso di risposte obiettive</td> </tr> <tr> <td>12 per 100</td> <td>23 per 100 (10 a 54)</td> </tr> <tr> <td>Quality of life (Global health status) valutato con: EORTC QLQ-C30 scores</td> <td>La media quality of life (Global health status) era 0</td> <td>MD 2.47 inferiore (7.27 inferiore a 2.33 maggiore)</td> <td>-</td> <td>138 (1 RCT)²</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td>Olaparib di mantenimento non riduce la qualità di vita intesa come Global health status, valutata con EORTC QLQ_C30</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con placebo	Rischio con olaparib di mantenimento	Overall survival	Popolazione in studio		RR 0.91 (0.56 a 1.46)	154 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	Olaparib di mantenimento non aumenta la sopravvivenza.	48 per 100	44 per 100 (27 a 71)	Progression free survival follow up: mediana 9.1 mesi	Popolazione in studio		RR 0.53 (0.35 a 0.82)	154 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	Olaparib di mantenimento aumenta la progression-free survival.	71 per 100	38 per 100 (25 a 58)	Objective response by blinded independent review	Popolazione in studio		RR 2.00 (0.85 a 4.70)	130 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	Olaparib di mantenimento probabilmente non migliora il tasso di risposte obiettive	12 per 100	23 per 100 (10 a 54)	Quality of life (Global health status) valutato con: EORTC QLQ-C30 scores	La media quality of life (Global health status) era 0	MD 2.47 inferiore (7.27 inferiore a 2.33 maggiore)	-	138 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Olaparib di mantenimento non riduce la qualità di vita intesa come Global health status, valutata con EORTC QLQ_C30	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																																			
	Rischio con placebo	Rischio con olaparib di mantenimento																																											
Overall survival	Popolazione in studio		RR 0.91 (0.56 a 1.46)	154 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	Olaparib di mantenimento non aumenta la sopravvivenza.																																							
	48 per 100	44 per 100 (27 a 71)																																											
Progression free survival follow up: mediana 9.1 mesi	Popolazione in studio		RR 0.53 (0.35 a 0.82)	154 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	Olaparib di mantenimento aumenta la progression-free survival.																																							
	71 per 100	38 per 100 (25 a 58)																																											
Objective response by blinded independent review	Popolazione in studio		RR 2.00 (0.85 a 4.70)	130 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	Olaparib di mantenimento probabilmente non migliora il tasso di risposte obiettive																																							
	12 per 100	23 per 100 (10 a 54)																																											
Quality of life (Global health status) valutato con: EORTC QLQ-C30 scores	La media quality of life (Global health status) era 0	MD 2.47 inferiore (7.27 inferiore a 2.33 maggiore)	-	138 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Olaparib di mantenimento non riduce la qualità di vita intesa come Global health status, valutata con EORTC QLQ_C30																																							

<p>Quality of life (Physical functioning) valutato con: EORTC QLQ-C30 scores</p>	<p>La media qualità di life (Physical functioning) era 0 -</p>	<p>MD 4.45 - inferiore (8.75 inferiore a 0.16 inferiore)</p>	<p>-</p>	<p>138 (1 RCT)²</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ ALTA</p>	<p>Olaparib di mantenimento riduce la qualità di vita intesa come Physicalfunctioning, valutata con EORTC QLQ_C30</p>
<ol style="list-style-type: none"> Golan, Talia, Hammel, Pascal, Reni, Michele, Van Cutsem, Eric, Macarulla, Teresa, Hall, Michael J., Park, Joon-Oh, Hochhauser, Daniel, Arnold, Dirk, Oh, Do-Youn, Reinacher-Schick, Anke, Tortora, Giampaolo, Algül, Hana, O'Reilly, Eileen M., McGuinness, David, Cui, Karen Y., Schlienger, Katia, Locker, Gershon Y., Kindler, HedyL..MaintenanceOlaparib for Germline BRCA-MutatedMetastaticPancreatic Cancer. The New England journal of medicine; 2019. Hammel, P., Kindler, H. L., Reni, M., Van Cutsem, E., MacArulla, T., Hall, M. J., Park, J. O., Hochhauser, D., Arnold, D., Oh, D. Y., Reinacher-Schick, A., Tortora, G., Algül, H., O'Reilly, E. M., McGuinness, D., Cui, K. Y., Joo, S., Yoo, H. K., Patel, N., Golan, T., Chantrill, L., Goldstein, D., Joubert, W., Pavlakis, N., Tognela, A., Van Cutsem, E., Van Fraeyenhove, F., Van Laethem, J. L., Peeters, M., Dhani, N., Kavan, P., Lemay, F., Adenis, A., Artru, P., Baba-Hamed, N., Belletier, C., Ben Abdelghani, M., Blanc, J. F., Borg, C., Coriat, R., Deplanque, G., Faroux, R., Follana, P., Guimbaud, R., El Hajbi, F., Hammel, P., Hautefeuille, V., Malka, D., Metges, J. P., Tougeron, D., Walter, T., Ettrich, T., Hacker, U. T., Hennes, E., Jacobasch, L., Kanzler, S., Pession, U., Scholz, C., Sinn, M., Stein, A., Strassburg, C., Vogel, A., Ben-Shahar, M., Brenner, R., Epelbaum, R., Geva, R., Gluzman, A., Golan, T., Idelevich, E., Kolin, M., Semenisty, V., Shai, A., Stemmer, S., Yarom, N., Celio, L., Conte, P., Garufi, C., Gianni, L., Leonardi, F., Maiello, E., Di Marco, M., Milella, M., Pinto, C., Santini, D., Scartozzi, M., Vaccaro, V., Vasile, E., Kim, J. W., Kim, J. W., Oh, D. Y., Oh Park, J., Wilmink, H., Gallego, R. A., Ogalla, G. D., Velasco, A. G., Cabanas, E. G., Gomez Martin, C., Ponce, C. G., Saez, B. L., Lopez, R., MacArulla, T., Martin, A. M., Pazo, R., Pijaume, C. P., Rodriguez, J., Yaya-Tur, R., Arora, A., Anthoney, D. A., Jeffrey Evans, T. R., Harrison, M., Hochhauser, D., Palmer, D., Sarker, D., Starling, N., Valle, J., Wall, L., Agajanian, R., Bearden, J., Bekaii-Saab, T., Carter, C., Cohen, D., Distefano, A., Dragovich, T., Ejadi, S., Ford, J., Grabelsky, S., Hall, M., Hochster, H., Hosein, P., Javle, M., Kindler, H., Lacy, J., Laheru, D., Leong, S., Lowery, M., Marsh, R., Noonan, A., Oberstein, P., Ocean, A., O'Reilly, E., Ryan, D., Seery, T., Subramaniam, S., Van Echo, D., Wang-Gillam, A., Weekes, C., Welch, S.. Health-related quality of life in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib. Annals of Oncology; 2019. 						

- a. Nonostante il basso numero di eventi e il numero limitato di pazienti per braccio, non è stata abbassata la certezza delle prove poiché trattasi di una patologia rara.
- b. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione, poiché l'intervallo di confidenza è molto ampio

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																			
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ● Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text è stato incluso 1 studio.</p> <p>Lo studio POLO, ha arruolato 154 pazienti affetti da neoplasia del pancreas con mutazione attiva di BRCA1 o BRCA2, dopo aver ricevuto almeno 16 settimane di chemioterapia a base di platino. Di questi, 92 pazienti sono stati randomizzati al braccio con olaparib di mantenimento, 300mg BID, e 62 sono stati randomizzati nel braccio con placebo.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th>Rischio con placebo</th> <th>Rischio con Olaparib di mantenimento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">Adverseevents grade 3-4</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.70 (1.00 a 2.86)</td> <td rowspan="2">151 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^a</td> <td rowspan="2">Olaparib di mantenimento sembra incrementare la probabilità di sviluppare eventi avversi di grado 3-4.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>23 per 100</td> <td>40 per 100 (23 a 67)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Golan, Talia, Hammel, Pascal, Reni, Michele, Van Cutsem, Eric, Macarulla, Teresa, Hall, Michael J., Park, Joon-Oh, Hochhauser, Daniel, Arnold, Dirk, Oh, Do-Youn, Reinacher-Schick, Anke, Tortora, Giampaolo, Algül, Hana, O'Reilly, Eileen M., McGuinness, David, Cui, Karen Y., Schlienger, Katia, Locker, Gershon Y., Kindler, HedyL..MaintenanceOlaparib for Germline BRCA-MutatedMetastaticPancreatic Cancer. The New England journal of medicine; 2019.</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con placebo	Rischio con Olaparib di mantenimento	Adverseevents grade 3-4	Popolazione in studio		RR 1.70 (1.00 a 2.86)	151 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	Olaparib di mantenimento sembra incrementare la probabilità di sviluppare eventi avversi di grado 3-4.		23 per 100	40 per 100 (23 a 67)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti											
	Rischio con placebo	Rischio con Olaparib di mantenimento																			
Adverseevents grade 3-4	Popolazione in studio		RR 1.70 (1.00 a 2.86)	151 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	Olaparib di mantenimento sembra incrementare la probabilità di sviluppare eventi avversi di grado 3-4.															
	23 per 100	40 per 100 (23 a 67)																			

	a. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione, poichè l'intervallo di confidenza è molto ampio	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	La certezza delle prove è stata giudicata complessivamente MODERATA 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
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ 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?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	Olaparib di mantenimento non aumenta la sopravvivenza. Olaparib di mantenimento aumenta la progression-free survival. Olaparib di mantenimento probabilmente non migliora il tasso di risposte obiettive. Olaparib di mantenimento non riduce la qualità di vita intesa come Global health status, valutata con EORTC QLQ_C30. Olaparib di mantenimento riduce la qualità di vita intesa come Physicalfunctioning, valutata con EORTC QLQ_C30.	

Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	Poiché l'uso compassionevole è presente nella maggior parte dei centri su territorio nazionale, il panel ritiene che non dovrebbe impattare sull'equità.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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 	Nessuna evidenza trovata.	In assenza di evidenze per lo specifico quesito, il panel nella maggioranza dei suoi estensori esprime il giudizio riportato.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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 	Nessuna evidenza trovata.	L'utilizzo di olaparib è possibile grazie a programmi nazionali ad uso compassionevole. La possibilità da parte di AIFA ad inserire olaparib nel carcinoma pancreatico tra i registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio potrà aumentare l'utilizzo del farmaco nel setting del quesito.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	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			No 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
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

CONCLUSIONI

Recommendation

In 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, Olaparib di mantenimento può essere preso in considerazione come prima opzione.



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi

Q1. Nei pazienti con sospetto clinico e radiologico di adenocarcinoma duttale la diagnosi (istologica o citologica) preoperatoria è sempre indicata o deve essere considerata in assenza di chiari segni radiologici di malignità e nei pazienti inoperabili?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((("Carcinoma, Pancreatic Ductal/diagnosis"[Mesh]) OR "Adenocarcinoma/diagnosis"[Mesh]) OR ("Carcinomas, Pancreatic Ductal"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Duct Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Ductal Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Duct Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinomas"[Title/Abstract])) OR (Adenocarcinomas[Title/Abstract] OR "Malignant Adenoma"[Title/Abstract] OR "Malignant Adenomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinomas"[Title/Abstract])) AND ("Precision Medicine"[Mesh])

Records: 163

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas carcinoma'/exp/mj OR 'adenocarcinoma'/exp/mj
 #2 'carcinomas, pancreatic ductal' OR 'pancreatic ductal carcinomas' OR 'duct-cell carcinoma of the pancreas' OR 'duct cell carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic ductal carcinoma' OR 'ductal carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic duct cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinomas' OR adenocarcinomas OR 'malignant adenoma' OR 'malignant adenomas' OR 'granular cell carcinoma' OR 'granular cell carcinomas' OR 'granular cell adenocarcinoma' OR 'granular cell adenocarcinomas' OR 'tubular adenocarcinoma' OR 'tubular adenocarcinomas' OR 'tubular carcinoma' OR 'tubular carcinomas' OR 'cribriform carcinoma' OR 'cribriform carcinomas' OR 'basal cell adenocarcinoma' OR 'basal cell adenocarcinomas' OR 'oxyphilic adenocarcinoma' OR 'oxyphilic adenocarcinomas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'tumor diagnosis'/exp/mj
 #5 #3 AND #4
 #6 'preoperative evaluation'/exp/mj
 #7 #5 AND #6

Records: 27

Selezionati 0 record (*Opinione espressa dal panel)

Q2. Nei pazienti con sospetto di adenocarcinoma pancreatico o affetti da massa pancreatica sospetta per adenocarcinoma, la TC è indicata rispetto alla RMN addome per la diagnosi differenziale e la stadiazione?

Q3. Nei pazienti affetti da massa pancreatica sospetta per adenocarcinoma locoregionalmente avanzata la TC multislice è raccomandabile rispetto alla RMN per una corretta definizione di non resecabilità locoregionale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((("Adenocarcinoma/diagnostic imaging"[Mesh]) OR "Pancreatic Neoplasms/diagnostic imaging"[Mesh]) OR ((Adenocarcinomas[Title/Abstract] OR "Malignant Adenoma"[Title/Abstract] OR

"Malignant Adenomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]) AND (((("Tomography, X-Ray Computed/methods"[Mesh]) OR "Magnetic Resonance Imaging/methods"[Mesh]) OR (("X-Ray Computed Tomography"[Title/Abstract] OR "Computed X Ray Tomography"[Title/Abstract] OR "X-Ray Computer Assisted Tomography"[Title/Abstract] OR "X Ray Computer Assisted Tomography"[Title/Abstract] OR "X-Ray Computerized Tomography"[Title/Abstract] OR "CT X Ray"[Title/Abstract] OR "CT X Rays"[Title/Abstract] OR Tomodensitometry[Title/Abstract] OR "Computed X-Ray Tomography"[Title/Abstract] OR "Xray Computed Tomography"[Title/Abstract] OR "X-Ray CAT Scan"[Title/Abstract] OR "X-Ray CAT Scans"[Title/Abstract] OR "Transmission Computed Tomography"[Title/Abstract] OR "X-Ray CT Scan"[Title/Abstract] OR "X-Ray CT Scans"[Title/Abstract] OR "X Ray Computerized Tomography"[Title/Abstract] OR "Cine-CT"[Title/Abstract] OR "Cine CT"[Title/Abstract] OR "Electron Beam Computed Tomography"[Title/Abstract] OR "Electron Beam Tomography"[Title/Abstract] OR "X-Ray Computerized Axial Tomography"[Title/Abstract] OR "X Ray Computerized Axial Tomography"[Title/Abstract] OR ("NMR Imaging"[Title/Abstract] OR "MR Tomography"[Title/Abstract] OR "NMR Tomography"[Title/Abstract] OR "Steady-State Free Precession MRI"[Title/Abstract] OR "Steady State Free Precession MRI"[Title/Abstract] OR Zeugmatography[Title/Abstract] OR "Chemical Shift Imagings"[Title/Abstract] OR "Chemical Shift Imaging"[Title/Abstract] OR "Proton Spin Tomography"[Title/Abstract] OR "Magnetization Transfer Contrast Imaging"[Title/Abstract] OR "MRI Scans"[Title/Abstract] OR "MRI Scan"[Title/Abstract] OR fMRI[Title/Abstract] OR "Functional MRI"[Title/Abstract] OR "Functional MRIs"[Title/Abstract] OR "Functional Magnetic Resonance Imaging"[Title/Abstract] OR "Spin Echo Imaging"[Title/Abstract] OR "Spin Echo Imagings"[Title/Abstract] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title]) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type])))

Records: 1095

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'adenocarcinoma'/exp/mj OR 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 adenocarcinomas OR 'malignant adenoma' OR 'malignant adenomas' OR 'granular cell carcinoma' OR 'granular cell carcinomas' OR 'granular cell adenocarcinoma' OR 'granular cell adenocarcinomas' OR 'tubular adenocarcinoma' OR 'tubular adenocarcinomas' OR 'tubular carcinoma' OR 'tubular carcinomas' OR 'cribriform carcinoma' OR 'cribriform carcinomas' OR 'basal cell adenocarcinoma' OR 'basal cell adenocarcinomas' OR 'oxyphilic adenocarcinoma' OR 'oxyphilic adenocarcinomas' OR 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'x-ray computed tomography'/exp/mj OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp/mj

#5 'x-ray computed tomography' OR 'computed x ray tomography' OR 'x-ray computer assisted tomography' OR 'x ray computer assisted tomography' OR 'x-ray computerized tomography' OR 'ct x ray' OR 'ct x rays' OR tomodensitometry OR 'computed x-ray tomography' OR 'xray computed tomography' OR 'x-ray cat scan' OR 'x-ray cat scans' OR 'transmission computed tomography' OR 'x-ray ct scan' OR 'x-ray ct scans' OR 'x ray computerized tomography' OR 'cine-ct' OR 'cine ct' OR 'electron beam computed tomography' OR 'electron beam tomography' OR 'x-ray computerized axial tomography' OR 'x ray computerized axial tomography' OR 'nmr imaging' OR 'mr tomography' OR 'nmr tomography' OR 'steady-state free precession mri' OR 'steady state free precession mri' OR zeugmatography OR 'chemical shift imagings' OR 'chemical shift imaging' OR 'proton spin tomography' OR 'magnetization transfer contrast imaging' OR 'mri scans' OR 'mri scan' OR fmri OR 'functional mri' OR 'functional mris' OR 'functional magnetic resonance imaging' OR 'spin echo imaging' OR 'spin echo imagings':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 192

Selezionati Q2: 7 records

Selezionati Q3: 4 records

Q4. Nei pazienti affetti da eteroplasia pancreatica non metastatica con infiltrazione vascolare alla TC, la EUS è utile per la conferma dell'invasione vascolare ai fini della resecabilità?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((“Pancreatic Neoplasm”[Title/Abstract] OR “Pancreas Neoplasms”[Title/Abstract] OR “Pancreas Neoplasm”[Title/Abstract] OR “Cancer of Pancreas”[Title/Abstract] OR “Pancreas Cancers”[Title/Abstract] OR “Pancreas Cancer”[Title/Abstract] OR “Pancreatic Cancer”[Title/Abstract] OR “Pancreatic Cancers”[Title/Abstract] OR “Cancer of the Pancreas”[Title/Abstract] OR (“Pancreatic Neoplasms/diagnostic imaging”[Mesh])) AND (((“Endosonography/methods”[Mesh]) OR (Endosonographies [Title/Abstract] OR “Echo Endoscopies”[Title/Abstract] OR “Ultrasonic Endoscopy”[Title/Abstract] OR “Echo-Endoscopy”[Title/Abstract] OR “Echo Endoscopy”[Title/Abstract] OR “Echo-Endoscopies”[Title/Abstract] OR “Ultrasonic Endoscopies”[Title/Abstract] OR “Endoscopic Ultrasonography”[Title/Abstract] OR “Endoscopic Ultrasonographies”[Title/Abstract])) OR (“EUS”[Title/Abstract]))

Records: 1979

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'endoscopic ultrasonography'/exp/mj

#5 endosonographies OR 'echo endoscopies' OR 'ultrasonic endoscopy' OR 'echo-endoscopy' OR 'echo endoscopy' OR 'echo-endoscopies' OR 'ultrasonic endoscopies' OR 'endoscopic ultrasonography' OR 'endoscopic ultrasonographies' OR 'eus':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6 ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 471

Selezionati 2 records

Q5. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica è raccomandato l'utilizzo di un protocollo standardizzato per il campionamento e il report diagnostico?

Q6. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica un numero di linfonodi <12 può essere considerato adeguato ai fini stadiativi?

Q7. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale sottoposti a resezione chirurgica un margine di resezione chirurgico dovrebbe essere considerato positivo all'esame microscopico quando il tumore giunge a 1 mm dallo stesso oppure solo quando risulta presente in corrispondenza del margine?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((("Carcinoma, Pancreatic Ductal/diagnosis"[Mesh]) OR "Adenocarcinoma/diagnosis"[Mesh]) OR ("Carcinomas, Pancreatic Ductal"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Duct Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Ductal Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Duct Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinomas"[Title/Abstract])) OR (Adenocarcinomas[Title/Abstract] OR "Malignant Adenoma"[Title/Abstract] OR "Malignant Adenomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinomas"[Title/Abstract])) AND ((("General Surgery"[Mesh]) OR "Lymph Node Excision"[Mesh]) OR "Margins of Excision"[Mesh])

Records: 2009

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas carcinoma'/exp/mj OR 'adenocarcinoma'/exp/mj
 #2 'carcinomas, pancreatic ductal' OR 'pancreatic ductal carcinomas' OR 'duct-cell carcinoma of the pancreas' OR 'duct cell carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic ductal carcinoma' OR 'ductal carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic duct cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinomas' OR adenocarcinomas OR 'malignant adenoma' OR 'malignant adenomas' OR 'granular cell carcinoma' OR 'granular cell carcinomas' OR 'granular cell adenocarcinoma' OR 'granular cell adenocarcinomas' OR 'tubular adenocarcinoma' OR 'tubular adenocarcinomas' OR 'tubular carcinoma' OR 'tubular carcinomas' OR 'cribriform carcinoma' OR 'cribriform carcinomas' OR 'basal cell adenocarcinoma' OR 'basal cell adenocarcinomas' OR 'oxyphilic adenocarcinoma' OR 'oxyphilic adenocarcinomas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'lymph node dissection'/exp/mj OR 'surgical margin'/exp/mj OR 'cancer surgery'/exp/mj
 #5 dissection OR excision OR resection:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 1872

Selezionati Q5: 2 records

Selezionati Q6: 2 records

Selezionati Q7: 3 records

Q8. In pazienti che eseguono esami radiologici per altre ragioni il riscontro occasionale di una lesione solida del pancreas deve essere definito istologicamente oppure è indicato il solo monitoraggio strumentale?

Q9. In caso di incidentaloma cistico dovrebbe essere considerato l'intervento chirurgico?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract])) AND ("Incidental Findings"[Mesh] OR ("Incidental Finding"[Title/Abstract] OR "Incidental Discovery"[Title/Abstract] OR "Incidental Discoveries"[Title/Abstract]))

Records: 46

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj
#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'incidental finding'/exp/mj
#5 'incidental finding' OR 'incidental discovery' OR 'incidental discoveries':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6

Records: 452

Selezionati Q8: 1 record

Selezionati Q9: 1 record

Q10. Il monitoraggio mediante tecniche di imaging come follow-up dovrebbe essere preso in considerazione per gli IPMN dei dotti secondari?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((((("Pancreatic Intraductal Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR "Pancreatic Intraductal Neoplasms/pathology"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/pathology"[Mesh])) OR ("Pancreatic Intraductal Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Intraductal Tubulopapillary Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreatic IPMN"[Title/Abstract] OR "Pancreatic IPMNs"[Title/Abstract] OR "Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas"[Title/Abstract])) OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract])) AND ("follow up"[Title/Abstract] OR "follow-up"[Title/Abstract]))

Records: 4360

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'intraductal papillary mucinous tumor'/exp/mj
#2 'pancreatic intraductal neoplasm' OR 'pancreatic intraductal tubulopapillary neoplasm' OR 'pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm' OR 'pancreatic ipmn' OR 'pancreatic ipmns' OR 'intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas':ti,ab
#3 #1 OR #2

Records: 2918

Selezionati 2 records

Q11. I soggetti con familiarità per tumore pancreatico, definita come la presenza di almeno due parenti sulla stessa linea di sangue, di cui almeno uno di primo grado (ad es. padre, madre, fratello, sorella, figlio, figlia), dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza per tumore pancreatico? Se sì, a quale età dovrebbe iniziare la sorveglianza?

Q12. I soggetti affetti da sindromi/mutazioni genetiche che conferiscono un aumentato rischio di tumore del pancreas, con o senza familiarità in base alla condizione, dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza per tumore pancreatico? Se sì, a quale età dovrebbe iniziare la sorveglianza?

Q13. A quale età dovrebbe iniziare la sorveglianza per tumore pancreatico nei soggetti a rischio per familiarità per tumore del pancreas e/o presenza di sindromi/mutazioni genetiche ad alto rischio?

Q14. Quale strategia di sorveglianza (ad es. tecniche diagnostiche e intervallo di sorveglianza) dovrebbe essere adottata nei soggetti a rischio per familiarità per tumore del pancreas e/o per presenza di sindromi/mutazioni genetiche ad alto rischio?

Q15. Nei soggetti con familiarità per tumore pancreatico, definita come la presenza di due parenti sulla stessa linea di sangue di cui almeno uno di I grado e fino al III grado di parentela, è indicata la consulenza genetica per valutazione del test dei geni APC, ATM, BRCA 1, BRCA 2, CDKN2A, MLH1, MSH6, MSH2, PMS2, EPCAM, PALB2, STK11, TP53?

Q16. Qual è il trattamento chirurgico dei soggetti a rischio per tumore del pancreas, per familiarità per tumore del pancreas e/o presenza di sindromi/mutazioni genetiche ad alto rischio, in caso di riscontro di lesioni pre-maligne o tumori conclamati? È indicata la pancreasectomia profilattica?

Q18. Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico sottoposti a pancreasectomia parziale con riscontro intraoperatorio di margine chirurgico pancreatico positivo per displasia severa/carcinoma, la pancreasectomia totale di completamento migliora la sopravvivenza?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 agosto 2020)

```
((( "Pancreatic Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh] )) OR
("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas
Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas
Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract]
OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract])) AND
((((("Pancreaticoduodenectomy/methods"[Mesh] OR "Pancreatectomy"[Mesh] OR
Pancreaticoduodenectomies[Title/Abstract] OR Pancreatoduodenectomy[Title/Abstract] OR
Pancreatoduodenectomies[Title/Abstract] OR Duodenopancreatectomy[Title/Abstract] OR
Duodenopancreatectomies[Title/Abstract])) OR (Pancreaticoduodenectomy[Title/Abstract])) AND
((((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR
"drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR
placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT
(((("Animals"[Mesh] NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((((((("systematic
review"[Title] OR "meta-analysis" [Publication Type] OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta
synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research
review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR
"pooling project"[Text Word])))) OR (("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication
Type]))))))))
```

Records: 3003

Embase (Embase.com) (1974 a 30 agosto 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pancreaticoduodenectomy'/exp/mj OR 'pancreatectomy'/exp/mj

#5 'pancreaticoduodenectomy' OR pancreaticoduodenectomies OR pancreatoduodenectomy OR pancreatoduodenectomies OR duodenopancreatectomy OR duodenopancreatectomies:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 396

Selezionati Q11: 4 records

Selezionati Q12: 4 records

Selezionati Q13: 0 record

Selezionati Q14: 2 records

Selezionati Q15: 0 record

Selezionati Q16: 1 record

Selezionati Q18: 2 records

Q17. Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico, indipendentemente dallo stadio di malattia, lo screening per gBRCA dovrebbe essere utilizzato per tutti i pazienti fino a 74 anni d'età?

MEDLINE (PubMed) (Da agosto 2020 a maggio 2023)

(((((("Pancreatic Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND (((("gbrca 1"[Title/Abstract]) OR ("gbrca testing"[Title/Abstract]) OR ("gBRCA screening"[Title/Abstract])))

Records: 2

Embase (Embase.com) (Da agosto 2020 a maggio 2023)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'gbrca':ti,ab AND (scree*:ti,ab OR test*:ti,ab)

Records: 4

Selezionati Q17: 4 records

Q19. Nei pazienti con adenocarcinoma della testa del pancreas candidati ad intervento chirurgico radicale con ittero ostruttivo, è indicata la palliazione preoperatoria dell'ittero?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]) OR ("Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh])) AND (((("Jaundice, Obstructive/surgery"[Mesh]) OR ("Biliary Tract Surgical Procedures/methods"[Mesh] OR "Biliary Tract Surgical Procedures/mortality"[Mesh])) OR

("Obstructive Jaundice"[Title/Abstract] OR "Mechanical Jaundice"[Title/Abstract] OR "Cholestatic Jaundice"[Title/Abstract])) AND ((("Preoperative Care/methods"[Mesh] OR "Preoperative Care/mortality"[Mesh])) OR ("Preoperative Procedure"[Title/Abstract] OR "Preoperative Procedures"[Title/Abstract]))

Records: 23

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj
 #2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'obstructive jaundice'/exp/mj OR 'biliary tract surgery'/exp/mj
 #5 'obstructive jaundice' OR 'mechanical jaundice' OR 'cholestatic jaundice':ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'preoperative care'/exp/mj
 #8 'preoperative procedure' OR 'preoperative procedures':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9

Records: 19

Selezionati 1 record

Q20. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas candidati ad intervento chirurgico radicale e con elevati valori di CA19.9, è indicata la laparoscopia diagnostica?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((("Pancreatic Neoplasms/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR ((("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND ((("CA-19-9 Antigen/blood"[Mesh] OR ("CA 19 9 Antigen"[Title/Abstract] OR "Sialyl Le(a)"[Title/Abstract] OR "CA 19-9 Antigen"[Title/Abstract] OR "CA 19.9 Antigen"[Title/Abstract] OR "Antigen CA-19-9"[Title/Abstract] OR "Antigen CA 19 9"[Title/Abstract] OR "Sialyl Lewis A"[Title/Abstract] OR "Sialyl Lewis(a) Tetrasaccharide"[Title/Abstract] OR "Sialyl Lewis A Antigen"[Title/Abstract] OR "Gastrointestinal Cancer Antigen"[Title/Abstract]))

Records: 896

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj
 #2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'ca 19 9 antigen blood level'/exp/mj OR (laparoscopies OR celioscopy OR celioscopies OR peritoneoscopy OR peritoneoscopies OR 'laparoscopic surgical procedure' OR 'laparoscopic surgical procedures' OR 'laparoscopic surgery' OR 'laparoscopic surgeries' OR 'laparoscopic assisted surgery' OR 'laparoscopic assisted surgeries':ti,ab)
 #5 'laparoscopy'/exp/mj OR (laparoscopies OR celioscopy OR celioscopies OR peritoneoscopy OR peritoneoscopies OR 'laparoscopic surgical procedure' OR 'laparoscopic surgical procedures' OR 'laparoscopic surgery' OR 'laparoscopic surgeries' OR 'laparoscopic assisted surgery' OR 'laparoscopic assisted surgeries':ti,ab)

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 69

Selezionati 2 records

Q21. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas candidati ad intervento chirurgico radicale, la linfoadenectomia allargata associata a duodenocefalopancreasectomia migliora la sopravvivenza rispetto ai pazienti che non la ricevono?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

("Pancreatic Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh]) OR
 (("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas
 Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas
 Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract]
 OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND
 (("Lymph Node Excision"[Mesh]) AND "Pancreaticoduodenectomy"[Mesh]) OR
 (Pancreaticoduodenectomies[Title/Abstract] OR Pancreatoduodenectomy[Title/Abstract] OR
 Pancreatoduodenectomies[Title/Abstract] OR Duodenopancreatectomy[Title/Abstract] OR
 Duodenopancreatectomies[Title/Abstract]))

Records: 2046

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj
 #2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas'
 OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR
 'cancer of the pancreas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'lymph node dissection'/exp/mj
 #5 'pancreaticoduodenectomy'/exp/mj OR (ancreaticoduodenectomies OR pancreatoduodenectomy
 OR pancreatoduodenectomies OR duodenopancreatectomy OR duodenopancreatectomies:ti,ab)
 #6 #3 AND #4 AND #5

Records: 54

Selezionati 1 record

Q22. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile, è indicata la chirurgia pancreatica nei centri ad alto/altissimo volume rispetto ai centri a basso volume al fine di ridurre la morbilità e la mortalità postoperatoria?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((("Pancreatic Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh]) OR
 (("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas
 Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas
 Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract]
 OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND
 ("Pancreaticoduodenectomy/mortality"[Mesh]) OR (Pancreaticoduodenectomies[Title/Abstract] OR
 Pancreatoduodenectomy[Title/Abstract] OR Pancreatoduodenectomies[Title/Abstract] OR
 Duodenopancreatectomy[Title/Abstract] OR Duodenopancreatectomies[Title/Abstract])) AND
 ("Hospitals, High-Volume"[Mesh]) OR ("High-Volume Hospital"[Title/Abstract] OR "High-Volume
 Hospitals"[Title/Abstract] OR "High Volume Hospitals"[Title/Abstract]))

Records: 24

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pancreaticoduodenectomy'/exp/mj OR (ancreaticoduodenectomies OR pancreatoduodenectomy OR pancreatoduodenectomies OR duodenopancreatectomy OR duodenopancreatectomies:ti,ab)

#5 'high volume hospital'/exp/mj OR ('high-volume hospital' OR 'high-volume hospitals' OR 'high volume hospitals':ti,ab)

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 43**Selezionati 2 records****Q23. Nei pazienti con adenocarcinoma resecabile, la chirurgia pancreatica mini-invasiva (resezione robotica o laparoscopica) si associa a risultati operatori e di sopravvivenza simili alla chirurgia tradizionale?****MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 agosto 2020)**

(((((("Pancreatic Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND (((("Minimally Invasive Surgical Procedures"[Mesh]) OR ("Minimal Access Surgical Procedures"[Title/Abstract] OR "Minimal Surgical Procedure"[Title/Abstract] OR "Minimally Invasive Surgery"[Title/Abstract] OR "Minimally Invasive Surgeries"[Title/Abstract] OR "Minimal Surgical Procedures"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*"[Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR (("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))

Records: 1069**Embase (Embase.com) (1974 a 30 agosto 2020)**

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'minimally invasive surgery'/exp/mj

#5 'minimal access surgical procedures' OR 'minimal surgical procedure' OR 'minimally invasive surgery' OR 'minimally invasive surgeries' OR 'minimal surgical procedures':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Records: 530**Selezionati 6 records**

Q24. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato radicalmente con Karnofsky di almeno 50% un regime chemioterapico adiuvante di combinazione con gemcitabina + capecitabina è preferibile rispetto alla sola gemcitabina?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((((("Carcinoma, Pancreatic Ductal/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Pancreatic Ductal/mortality"[Mesh] OR "Carcinoma, Pancreatic Ductal/surgery"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasms/drug effects"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/mortality"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR (("Carcinomas, Pancreatic Ductal"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Duct Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Ductal Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Duct Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinomas"[Title/Abstract])) OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND (((("gemcitabine" [Supplementary Concept]) OR (Gemzar[Title/Abstract] OR gemcitabine[Title/Abstract])) AND (("Capecitabine"[Mesh]) OR (capecitabien[Title/Abstract] OR Xeloda[Title/Abstract]))) OR ((("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/administration and dosage"[Mesh] OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/adverse effects"[Mesh])) OR ("Antimetabolites, Antineoplastic/administration and dosage"[Mesh] OR "Antimetabolites, Antineoplastic/adverse effects"[Mesh]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT ((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR (("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))

Records: 1577

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj
 #2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab
 #3 'carcinomas, pancreatic ductal' OR 'pancreatic ductal carcinomas' OR 'duct-cell carcinoma of the pancreas' OR 'duct cell carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic ductal carcinoma' OR 'ductal carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic duct cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinomas':ti,ab
 #4 #1 OR #2 OR #3
 #5 'gemcitabine'/exp/mj
 #6 gemzar OR gemcitabine:ti,ab
 #7 capecitabien OR xeloda:ti,ab
 #8 'capecitabine'/exp/mj
 #9 #5 OR #6
 #10 #7 OR #8
 #11 #9 AND #10
 #12 'antineoplastic agent'/exp/mj OR 'antineoplastic antimetabolite'/exp/mj
 #13 #11 OR #12

#14 #4 AND #13

#15 #4 AND #13 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 2190

Selezionati 1 record

Q25. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas stadio Ia-III resecato radicalmente (R0-R1) con Karnofsky di almeno 50% un trattamento chemioradioterapico postoperatorio somministrato con una dose di radioterapia di almeno 50 Gy in associazione a gemcitabina o a fluoropirimidina ottiene un beneficio in termini di miglioramento della sopravvivenza?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((((("Carcinoma, Pancreatic Ductal/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Pancreatic Ductal/mortality"[Mesh] OR "Carcinoma, Pancreatic Ductal/surgery"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasms/drug effects"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/mortality"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR (("Carcinomas, Pancreatic Ductal"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Duct Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Ductal Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Duct Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND ((("Radiotherapy"[Mesh] OR (Radiotherapies[Title/Abstract] OR "Radiation Therapy"[Title/Abstract] OR "Radiation Therapies"[Title/Abstract])) AND ((("Fluorouracil/administration and dosage"[Mesh] OR (Aducil[Title/Abstract] OR Carac[Title/Abstract] OR Efudix[Title/Abstract] OR Efudex[Title/Abstract] OR Fluoroplex[Title/Abstract] OR Flurodex[Title/Abstract] OR Fluracedyl[Title/Abstract] OR Neofluor[Title/Abstract] OR Onkofluor[Title/Abstract]))) OR ((("gemcitabine" [Supplementary Concept] OR (Gemzar[Title/Abstract] OR gemcitabine[Title/Abstract])))

Records: 808

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 'carcinomas, pancreatic ductal' OR 'pancreatic ductal carcinomas' OR 'duct-cell carcinoma of the pancreas' OR 'duct cell carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic ductal carcinoma' OR 'ductal carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic duct cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinomas':ti,ab

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 'gemcitabine'/exp/mj OR (gemzar OR gemcitabine:ti,ab)

#6 'fluorouracil'/exp/mj OR ('fluorouracil' OR aducil OR carac OR efudix OR efudex OR fluoroplex OR flurodex OR fluracedyl OR neofluor OR onkofluor:ti,ab)

#7 #5 OR #6

#8 'radiotherapy'/exp/mj OR (radiotherapies OR 'radiation therapy' OR 'radiation therapies':ti,ab)

#7 AND #8

#8 #4 AND #7

Records: 2207

Selezionati: 5 records

Q26. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas resecato radicalmente (R0/R1) con PS ECOG 0-1 ed età compresa tra i 18 e i 70 anni un regime chemioterapico adiuvante di combinazione secondo schema FOLFIRINOX modificato è superiore rispetto alla sola gemcitabina in termini di DFS?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((((("Carcinoma, Pancreatic Ductal/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Pancreatic Ductal/mortality"[Mesh] OR "Carcinoma, Pancreatic Ductal/surgery"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasms/drug effects"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/mortality"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR (("Carcinomas, Pancreatic Ductal"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Duct Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Ductal Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Duct Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinomas"[Title/Abstract]) OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract])))) AND ((("Folinic Acid-SF" OR "Folinic Acid SF" OR Leukovorin OR Leukovorin OR "Folinic Acid" OR "Citrovorum Factor" OR "Calcium Leucovorin" OR "Calcium Folate") AND (irinotecan OR Camptosar) AND (Oxaliplatin OR Eloxatine OR Eloxatin)) OR ((("Leucovorin/administration and dosage"[Mesh]) AND "Oxaliplatin/administration and dosage"[Mesh] AND "Irinotecan/administration and dosage"[Mesh])) AND ((("Fluorouracil/administration and dosage"[Mesh]) OR (Aducil[Title/Abstract] OR Carac[Title/Abstract] OR Efudix[Title/Abstract] OR Efudex[Title/Abstract] OR Fluoroplex[Title/Abstract] OR Flurodex[Title/Abstract] OR Fluracedyl[Title/Abstract] OR Neofluor[Title/Abstract] OR Onkofluor[Title/Abstract]))))

Records: 125

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj
 #2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab
 #3 'carcinomas, pancreatic ductal' OR 'pancreatic ductal carcinomas' OR 'duct-cell carcinoma of the pancreas' OR 'duct cell carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic ductal carcinoma' OR 'ductal carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic duct cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinomas':ti,ab
 #4 #1 OR #2 OR #3
 #6 'fluorouracil'/exp/mj OR ('fluorouracil' OR aducil OR carac OR efudix OR efudex OR fluoroplex OR flurodex OR fluracedyl OR neofluor OR onkofluor:ti,ab)
 #7 ('folinic acid'/exp/mj AND 'irinotecan'/exp/mj AND 'oxaliplatin'/exp/mj) OR (('folinic acid-sf' OR 'folinic acid sf' OR leukovorin OR leukovorin OR 'folinic acid' OR 'citrovorum factor' OR 'calcium leucovorin' OR 'calcium folinate') AND (irinotecan OR camptosar) AND (oxaliplatin:ti,ab OR eloxatine:ti,ab OR eloxatin:ti,ab)
 #8 #6 AND #7
 #9 #4 AND #8

Records: 243

Selezionati 1 record

Q27. 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?

Q28. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas “borderline resectable” un trattamento preoperatorio incrementa la sopravvivenza rispetto a una resezione chirurgica immediata?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 maggio 2023)

((((("Carcinoma, Pancreatic Ductal/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Pancreatic Ductal/mortality"[Mesh] OR "Carcinoma, Pancreatic Ductal/surgery"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasms/drug effects"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/mortality"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR (("Carcinomas, Pancreatic Ductal"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Duct Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Ductal Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Duct Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinomas"[Title/Abstract])) OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract])))) AND ("Antineoplastic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Neoadjuvant Therapy/therapeutic use"[Mesh] OR ("Neoadjuvant Therapies"[Title/Abstract] OR "Neoadjuvant Treatment"[Title/Abstract] OR "Neoadjuvant Treatments" [Title/Abstract] OR "Neoadjuvant Therapy"[Title/Abstract]))

Records: 4627

Embase (Embase.com) (1975 a 30 maggio 2023)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj
 #2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab
 #3 'carcinomas, pancreatic ductal' OR 'pancreatic ductal carcinomas' OR 'duct-cell carcinoma of the pancreas' OR 'duct cell carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic ductal carcinoma' OR 'ductal carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic duct cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinomas':ti,ab
 #4 #1 OR #2 OR #3
 #5 ('neoadjuvant therapy'/exp/mj OR 'antineoplastic agent'/exp/mj) OR ('neoadjuvant therapies' OR 'neoadjuvant treatment' OR 'neoadjuvant treatments' OR 'neoadjuvant therapy':ti,ab)
 #6 #4 AND #5 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 2363

Selezionati Q27: 3 records

Selezionati Q28: 7 records

Q29. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecabile e borderline resectable candidati a chemioterapia neoadiuvante, è consigliabile un trattamento preoperatorio di 6 mesi rispetto a una terapia perioperatoria?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2023)

((((("Adenocarcinoma "[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms"[Mesh] OR ("Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Malignant Adenoma"[Title/Abstract] OR "Malignant

Adenomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinomas"[Title/Abstract])))) OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract])))) AND ("resectable"[Title/Abstract]) AND (("Chemoradiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR ((Chemoradiotherapy[Title/Abstract] AND (adjuvant[Title/Abstract] OR neo adjuvant[Title/Abstract] OR Preoperative[Title/Abstract]))))

Records: 418

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2023)

#1 'adenocarcinoma'/exp/mj OR 'pancreas tumor'/exp/mj
 #2 adenocarcinomas OR 'malignant adenoma' OR 'malignant adenomas' OR 'granular cell carcinoma' OR 'granular cell carcinomas' OR 'granular cell adenocarcinoma' OR 'granular cell adenocarcinomas' OR 'tubular adenocarcinoma' OR 'tubular adenocarcinomas' OR 'tubular carcinoma' OR 'tubular carcinomas' OR 'cribriform carcinoma' OR 'cribriform carcinomas' OR 'basal cell adenocarcinoma' OR 'basal cell adenocarcinomas' OR 'oxyphilic adenocarcinoma' OR 'oxyphilic adenocarcinomas' OR 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab
 #3 #1 OR #2

Records: 246

Selezionati 6 records

Q30. Nei pazienti con carcinoma pancreatico localmente avanzato non resecabile (stadio III) è raccomandabile l'impiego, come terapia iniziale, di chemioterapia verso chemioradioterapia?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract] OR ("Pancreatic Neoplasms/diagnostic imaging"[Mesh])))) AND ("Locally Advanced"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Unresectable[Title/Abstract])) AND (("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (Chemoradiotherapies[Title/Abstract] OR Radiochemotherapy[Title/Abstract] OR Radiochemotherapies[Title/Abstract] OR "Concurrent Chemoradiotherapy"[Title/Abstract]))

Records: 367

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj
 #2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab
 #3 (#1 OR #2) AND ('locally advanced' OR advanced OR unresectable:ti,ab)

#4 'chemoradiotherapy'/exp/mj OR ('chemoradiotherapy' OR chemoradiotherapies OR radiochemotherapy OR radiochemotherapies OR 'concurrent chemoradiotherapy':ti,ab)

#5 #3 AND #4

Records: 1837

Selezionati 1 record

Q31. Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato è raccomandabile l'impiego, come radiosensibilizzante, di capecitabina verso gemcitabina?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

(((((("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]) OR ("Pancreatic Neoplasms/diagnostic imaging"[Mesh]))) AND ("Locally Advanced"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Unresectable[Title/Abstract]))) AND (((("gemcitabine" [Supplementary Concept]) OR (Gemzar[Title/Abstract] OR gemcitabine[Title/Abstract]))) OR (("Capecitabine"[Mesh]) OR (Xeloda[Title/Abstract])))

Records: 2204

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 (#1 OR #2) AND ('locally advanced' OR advanced OR unresectable:ti,ab)

#4 ('capecitabine'/exp/mj) OR ('capecitabine' OR xeloda:ti,ab) OR ('gemcitabine'/exp/mj) OR (gemzar OR gemcitabine:ti,ab)

#3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 1078

Selezionati 1 record

Q32. Nell'adenocarcinoma duttale del pancreas localmente avanzato, nei pazienti liberi da progressione dopo chemioterapia di induzione, è indicata la chemioradioterapia di consolidamento?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

(((((("Carcinoma, Pancreatic Ductal/diagnosis"[Mesh]) OR "Adenocarcinoma/diagnosis"[Mesh]) OR ("Carcinomas, Pancreatic Ductal"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Duct Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Ductal Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Duct Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinomas"[Title/Abstract]))) AND ("Locally Advanced"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Unresectable[Title/Abstract]))) AND ((("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (Chemoradiotherapies[Title/Abstract] OR Radiochemotherapy[Title/Abstract] OR Radiochemotherapies[Title/Abstract] OR "Concurrent Chemoradiotherapy"[Title/Abstract])))

Records: 168

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas carcinoma'/exp/mj

#2 'carcinomas, pancreatic ductal' OR 'pancreatic ductal carcinomas' OR 'duct-cell carcinoma of the pancreas' OR 'duct cell carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic ductal carcinoma' OR 'ductal carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic duct cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinomas':ti,ab

#3 (#1 OR #2) AND ('locally advanced' OR advanced OR unresectable:ti,ab)

#4 'chemoradiotherapy'/exp/mj OR ('chemoradiotherapy' OR chemoradiotherapies OR radiochemotherapy OR radiochemotherapies OR 'concurrent chemoradiotherapy':ti,ab)

#5 #3 AND #4

Records: 568**Selezionati 3 records**

Q33. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico con un KPS >70 ed età ≤70 anni, è indicato un trattamento chemioterapico di prima linea con 3 o 4 farmaci in termini di aumento della sopravvivenza?

Q36. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico, con un PS ≥70 ed età >18 anni, è indicato un trattamento chemioterapico di prima linea secondo lo schema gemcitabina/nab-paclitaxel, in termini di aumento della sopravvivenza?

Q37. Nei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico, con un PS ≥70 ed età compresa tra 18 e 75 anni, è indicato un trattamento chemioterapico di prima linea secondo lo schema PAXG, in termini di aumento della sopravvivenza?

Q38. Nei pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas avanzato con un KPS compreso tra 50 e 70 (dove viene escluso un trattamento di combinazione) è indicato un trattamento chemioterapico di prima linea con gemcitabina in monoterapia?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((((("Carcinoma, Pancreatic Ductal/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Pancreatic Ductal/mortality"[Mesh] OR "Carcinoma, Pancreatic Ductal/surgery"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasms/drug effects"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/mortality"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR (("Carcinomas, Pancreatic Ductal"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Duct Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Ductal Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Duct Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND ((("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/administration and dosage"[Mesh] OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/adverse effects"[Mesh])) OR ("Antimetabolites, Antineoplastic/administration and dosage"[Mesh] OR "Antimetabolites, Antineoplastic/adverse effects"[Mesh]))))

Records: 1579**Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)**

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 'carcinomas, pancreatic ductal' OR 'pancreatic ductal carcinomas' OR 'duct-cell carcinoma of the pancreas' OR 'duct cell carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic ductal carcinoma' OR 'ductal

carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic duct cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinomas':ti,ab

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 'antineoplastic agent'/exp/mj OR 'antineoplastic antimetabolite'/exp/mj

#6 #4 AND #5 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 1148

Selezionati Q33: 2 records

Selezionati Q36: 1 records

Selezionati Q37: 1 records

Selezionati Q38: 1 records

Q34. Nei pazienti BRCA mutati con malattia avanzata, una prima linea chemioterapica secondo uno schema a base di platino dovrebbe essere utilizzata come schema di elezione?

Q35. Il trattamento di mantenimento con olaparib è raccomandato nei PDAC metastatici gBRCA1-2 mutati, che sono liberi da progressione dopo almeno 4 mesi di chemioterapia di prima linea contenente un sale di platino?

MEDLINE (PubMed) (Da ottobre 2020 a Maggio 2023)

(((((("Adenocarcinoma/drug therapy"[Mesh]) OR "Pancreatic Neoplasms/drug therapy"[Mesh]) OR (((("Carcinomas, Pancreatic Ductal"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Duct Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Ductal Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Duct Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinomas"[Title/Abstract]))) OR (Adenocarcinomas[Title/Abstract] OR "Malignant Adenoma"[Title/Abstract] OR "Malignant Adenomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinomas"[Title/Abstract])))) OR ("pancreatic cancer"[Title/Abstract]))) AND ("Genes, BRCA1"[Mesh] OR OR ("Genes, BRCA2"[Mesh]))) AND (("olaparib" [Supplementary Concept]) OR (olaparib[Title/Abstract] OR Lynparza[Title/Abstract]))

Records: 19

Embase (Embase.com) (Da ottobre 2020 a Maggio 2023)

#1 'pancreas carcinoma'/exp/mj OR 'adenocarcinoma'/exp/mj

#2 'carcinomas, pancreatic ductal' OR 'pancreatic ductal carcinomas' OR 'duct-cell carcinoma of the pancreas' OR 'duct cell carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic ductal carcinoma' OR 'ductal carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic duct cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinomas' OR adenocarcinomas OR 'malignant adenoma' OR 'malignant adenomas' OR 'granular cell carcinoma' OR 'granular cell carcinomas' OR 'granular cell adenocarcinoma' OR 'granular cell adenocarcinomas' OR 'tubular adenocarcinoma' OR 'tubular adenocarcinomas' OR 'tubular carcinoma' OR 'tubular carcinomas' OR 'cribriform carcinoma' OR 'cribriform carcinomas' OR 'basal cell adenocarcinoma' OR 'basal cell adenocarcinomas' OR 'oxyphilic adenocarcinoma' OR 'oxyphilic adenocarcinomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'tumor suppressor gene'/exp/mj

#5 #3 AND #4

#6 'olaparib'/exp/mj OR 'olaparib' OR lynparza:ti,ab

#7 #5 AND #7

Records: 235

Selezionati Q34: 1 record

Selezionati Q35: 2 record

Q39. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico con gBRCA wild-type e in assenza di progressione dopo 4-6 mesi di chemioterapia di prima linea, è indicata una terapia di mantenimento allo scopo di aumentare la sopravvivenza?

Q40. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico e in assenza di progressione dopo 6 mesi di chemioterapia di prima linea, è indicato proseguire la terapia fino a progressione rispetto a una pausa terapeutica allo scopo di aumentare la sopravvivenza?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2023)

((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh]) OR (("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "pancreatic adenocarcinoma"[Title/Abstract]))) AND (metastasis[Title/Abstract])) AND (chemotherapy[Title/Abstract])

Records: 1604

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2023)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 resectable OR "borderline resectable

#5 (Preoperative OR perioperative) NEAR/4 evaluation):ti,ab

Records:62

Selezionati Q39: 6 record

Selezionati Q40: 1 record

Q41. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas avanzato in trattamento chemioterapico, il monitoraggio dell'andamento del CA19.9 può essere utilizzato come segno anticipato di risposta o progressione ai trattamenti rispetto alla sola valutazione radiologica?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2023)

((("Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh]) OR ("Pancreatic Neoplasms/therapy"[Mesh])) OR ("Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND ("CA-19-9 Antigen"[Mesh])) AND (("Follow-Up Studies"[Mesh]) OR ("Follow Up Studies"[Title/Abstract] OR "Follow-Up Study"[Title/Abstract] OR "Followup Studies"[Title/Abstract] OR "Followup Study"[Title/Abstract] OR "Follow-up after curative surgery"[Title/Abstract] OR surveillance[Title/Abstract] OR "postoperative surveillance"[Title/Abstract]))

Records: 108

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2023)

#1 'pancreas surgery'/exp/mj
 #2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas'
 OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR
 'cancer of the pancreas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'ca 19-9 antigen'/exp/mj
 #5 'follow up'/exp/mj OR ('follow up studies' OR 'follow-up study' OR 'followup studies' OR 'followup
 study' OR 'follow-up after curative surgery' OR 'surveillance' OR 'postoperative surveillance':ti,ab)
 #6 #3 AND #4 AND #5

Records: 26**Selezionati 4 record**

Q42. In pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo una prima linea di trattamento sistemico è indicato un trattamento chemioterapico di seconda linea?

Q43. In pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo una prima linea di trattamento è indicata una chemioterapia di combinazione?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

(((((("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas
 Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas
 Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract]
 OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract] OR
 "Adenocarcinoma/diagnosis"[Mesh] OR (Adenocarcinomas[Title/Abstract] OR "Malignant
 Adenoma"[Title/Abstract] OR "Malignant Adenomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell
 Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell
 Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular
 Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular
 Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Cribriform
 Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Basal Cell
 Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic
 Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinomas"[Title/Abstract])) AND (((
 "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/administration and dosage"[Mesh] OR
 "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/adverse effects"[Mesh])) OR ("Antimetabolites,
 Antineoplastic/administration and dosage"[Mesh] OR "Antimetabolites, Antineoplastic/adverse
 effects"[Mesh] OR "second-line advanced pancreatic cancer"[Title/Abstract] OR "Second-line
 treatment in advanced pancreatic cancer"[Title/Abstract] OR "Second-line treatment"[Title/Abstract]
 OR "Second-line therapy"[Title/Abstract]) AND (AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication
 Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR
 ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR
 randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT
 "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((((((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis
 "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR
 "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature
 review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR
 ("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type])))))))))

Records: 1379**Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)**

#1 'pancreas carcinoma'/exp/mj OR 'adenocarcinoma'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas' OR 'adenocarcinomas' OR 'malignant adenoma' OR 'malignant adenomas' OR 'granular cell carcinoma' OR 'granular cell carcinomas' OR 'granular cell adenocarcinoma' OR 'granular cell adenocarcinomas' OR 'tubular adenocarcinoma' OR 'tubular adenocarcinomas' OR 'tubular carcinoma' OR 'tubular carcinomas' OR 'cribriform carcinoma' OR 'cribriform carcinomas' OR 'basal cell adenocarcinoma' OR 'basal cell adenocarcinomas' OR 'oxyphilic adenocarcinoma' OR 'oxyphilic adenocarcinomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 ('antineoplastic agent'/exp/mj OR 'antineoplastic antimetabolite'/exp/mj) OR 'second-line advanced pancreatic cancer' OR 'second-line treatment in advanced pancreatic cancer' OR 'second-line treatment' OR 'second-line therapy':ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 3389

Selezionati Q42: 4 records

Selezionati Q43: 7 records

Q44. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas avanzato potenzialmente candidabili a trattamenti sistemici oltre la prima linea, è indicata l'esecuzione di test NGS somatici finalizzati all'individuazione di bersagli molecolari actionable come le fusioni di NTRK o all'inclusione in trial clinici?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2023)

((((("Pancreatic Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/genetics"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasms/therapy"[Mesh])) OR ("Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND (("Biomarkers, Tumor/genetics"[Mesh] OR "Biomarkers, Tumor/therapeutic use"[Mesh]))) OR (NGS[Title/Abstract:~0]) AND (("ntrk fusions"[Title] OR (NTRK[Title/Abstract:~0]))

Records: 142

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2023)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'high throughput sequencing'/exp/mj OR (ngs:ti,ab)

#5 ngs:ti,ab

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 21

Selezionati Q44: 6 records

Q45. Nei pazienti con adenocarcinoma duttale avanzato del pancreas e ostruzione biliare, la palliazione non chirurgica mediante drenaggio biliare è indicata rispetto alla palliazione chirurgica in termini di diminuzione di complicanze?

Q46. Nei pazienti con adenocarcinoma duttale avanzato del pancreas e ostruzione duodenale, è indicata la palliazione chirurgica rispetto alla palliazione endoscopica al fine di migliorare la ripresa dell'alimentazione?

Q47. Nel paziente con carcinoma del pancreas localmente avanzato non metastatico i trattamenti ablativi locali sono indicati per migliorare la sopravvivenza?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

(((((("Carcinoma, Pancreatic Ductal/diagnosis"[Mesh]) OR "Adenocarcinoma/diagnosis"[Mesh]) OR ("Carcinomas, Pancreatic Ductal"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Duct Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Ductal Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Duct Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinomas"[Title/Abstract])) OR (Adenocarcinomas[Title/Abstract] OR "Malignant Adenoma"[Title/Abstract] OR "Malignant Adenomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinomas"[Title/Abstract]))) AND ((("Choledochostomy/methods"[Mesh]) OR "Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde/methods"[Mesh]) OR "Cholestasis/surgery"[Mesh]) OR (Choledochostomies[Title/Abstract] OR Choledochojejunostomy[Title/Abstract] OR Choledochojejunostomies[Title/Abstract] OR Choledojejunostomies[Title/Abstract] OR Choledojejunostomy[Title/Abstract] OR Choledochoduodenostomy[Title/Abstract] OR Choledochoduodenostomies [Title/Abstract] OR "palliation of biliary obstruction"[Title/Abstract] OR "Surgical bypass"[Title/Abstract] OR "endoscopic stenting"[Title/Abstract]))

Records: 689

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas carcinoma'/exp/mj OR 'adenocarcinoma'/exp/mj
 #2 'carcinomas, pancreatic ductal' OR 'pancreatic ductal carcinomas' OR 'duct-cell carcinoma of the pancreas' OR 'duct cell carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic ductal carcinoma' OR 'ductal carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic duct cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinomas' OR adenocarcinomas OR 'malignant adenoma' OR 'malignant adenomas' OR 'granular cell carcinoma' OR 'granular cell carcinomas' OR 'granular cell adenocarcinoma' OR 'granular cell adenocarcinomas' OR 'tubular adenocarcinoma' OR 'tubular adenocarcinomas' OR 'tubular carcinoma' OR 'tubular carcinomas' OR 'cribriform carcinoma' OR 'cribriform carcinomas' OR 'basal cell adenocarcinoma' OR 'basal cell adenocarcinomas' OR 'oxyphilic adenocarcinoma' OR 'oxyphilic adenocarcinomas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 ('bile duct bypass'/exp/mj OR 'endoscopic retrograde cholangiopancreatography'/exp/mj OR 'cholestasis'/exp/mj) OR (choledochostomies OR choledochojejunostomy OR choledochojejunostomies OR choledojejunostomies OR choledojejunostomy OR choledochoduodenostomy OR choledochoduodenostomies OR 'palliation of biliary obstruction' OR 'surgical bypass' OR 'endoscopic stenting':ti,ab)
 #5 #3 AND #4

Records: 2651

Selezionati Q45: 5 records

Selezionati Q46: 1 records

Selezionati Q47: 1 records

Q48. Nel paziente con carcinoma del pancreas oligometastatico al fegato, è indicata la chirurgia resettiva alla diagnosi o dopo chemioterapia primaria al fine di migliorare la sopravvivenza?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 agosto 2020)

(((((("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract])) AND (("Liver Neoplasms"[Mesh] OR ("Liver Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancers"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer"[Title/Abstract] OR "Liver Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract]))) AND ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/therapeutic use"[Mesh]

Records: 176

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj
 #2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'liver metastasis'/exp/mj OR ('liver metastasis' OR 'liver neoplasm' OR 'hepatic neoplasms' OR 'hepatic neoplasm' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatocellular cancers' OR 'hepatic cancer' OR 'hepatic cancers' OR 'liver cancer' OR 'liver cancers' OR 'cancer of the liver':ti,ab)
 #5 #3 AND #4
 #6 'antineoplastic agent'/exp/mj
 #7 #5 AND 7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 144

Selezionati 3 records

Q49. Nei pazienti ambulatoriali affetti da carcinoma pancreatico è indicata una profilassi antitrombotica primaria con eparina a basso peso molecolare per ridurre l'incidenza di eventi tromboembolici?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

(((((("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract])) AND((("Heparin, Low-Molecular-Weight/adverse effects"[Mesh] OR "Heparin, Low-Molecular-Weight/therapeutic use"[Mesh]) OR ("Anticoagulants/adverse effects"[Mesh] OR "Anticoagulants/therapeutic use"[Mesh])) OR ("LMWH"[Title/Abstract] OR "Low Molecular Weight Heparin"[Title/Abstract] OR "Low-Molecular-Weight Heparin"[Title/Abstract] OR Anticoagulants[Title/Abstract] OR "Anticoagulants agents"[Title/Abstract] OR "Anticoagulants drugs"[Title/Abstract]))

Records: 92

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 ('low molecular weight heparin'/exp/mj OR 'anticoagulants therapeutic use'/exp/mj) OR ('lmwh' OR 'low molecular weight heparin' OR 'low-molecular-weight heparin' OR anticoagulants OR 'anticoagulants agents' OR 'anticoagulants drugs':ti,ab)

#5 #3 AND #4

Records: 460

Selezionati: 2 records

Q50. Nei pazienti ambulatoriali affetti da carcinoma pancreatico è indicata una profilassi antitrombotica primaria con rivaroxaban per ridurre l'incidenza di eventi tromboembolici?

MEDLINE (PubMed) (1966 a ottobre 2020)

((("Adenocarcinoma/drug therapy"[Mesh]) OR "Pancreatic Neoplasms/drug therapy"[Mesh]) OR ((("Carcinomas, Pancreatic Ductal"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Duct-Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Duct Cell Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Ductal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Ductal Carcinoma of the Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Duct Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Pancreas Duct-Cell Carcinomas"[Title/Abstract])) OR (Adenocarcinomas[Title/Abstract] OR "Malignant Adenoma"[Title/Abstract] OR "Malignant Adenomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Granular Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Tubular Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Cribriform Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Basal Cell Adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Oxyphilic Adenocarcinomas"[Title/Abstract]))) OR ("pancreatic cancer"[Title/Abstract])) AND (("Rivaroxaban"[Mesh]) OR (Xarelto[Title/Abstract] OR rivaroxaban[Title/Abstract]))

Records: 10

Embase (Embase.com) (1974 a ottobre 2020)

#1 'pancreas carcinoma'/exp/mj OR 'adenocarcinoma'/exp/mj

#2 'carcinomas, pancreatic ductal' OR 'pancreatic ductal carcinomas' OR 'duct-cell carcinoma of the pancreas' OR 'duct cell carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic ductal carcinoma' OR 'ductal carcinoma of the pancreas' OR 'pancreatic duct cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinoma' OR 'pancreas duct-cell carcinomas' OR adenocarcinomas OR 'malignant adenoma' OR 'malignant adenomas' OR 'granular cell carcinoma' OR 'granular cell carcinomas' OR 'granular cell adenocarcinoma' OR 'granular cell adenocarcinomas' OR 'tubular adenocarcinoma' OR 'tubular adenocarcinomas' OR 'tubular carcinoma' OR 'tubular carcinomas' OR 'cribriform carcinoma' OR 'cribriform carcinomas' OR 'basal cell adenocarcinoma' OR 'basal cell adenocarcinomas' OR 'oxyphilic adenocarcinoma' OR 'oxyphilic adenocarcinomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'rivaroxaban'/exp/mj OR 'rivaroxaban' OR xarelto:ti,ab

#5 #3 AND #4

Records: 33

Selezionati: 1 record

Q51. Nei pazienti affetti da neoplasia del pancreas sintomatica o in fase metastatica una precoce integrazione delle cure palliative con le terapie oncologiche è in grado di migliorare l'outcome in termini di qualità di vita o di prolungamento della sopravvivenza?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)

((("Pancreatic Neoplasms/physiology"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/therapy"[Mesh])) OR ("Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND (((("Palliative Care/methods"[Mesh]) OR "Terminal Care/standards"[Mesh]) OR ("Palliative Treatment"[Title/Abstract] OR "Palliative Treatments"[Title/Abstract] OR "Palliative Therapy"[Title/Abstract] OR "Palliative Supportive Care"[Title/Abstract] OR "Palliative Surgery"[Title/Abstract] OR "on-demand early palliative care"[Title/Abstract] OR "early palliative care"[Title/Abstract] OR "supportive care"[Title/Abstract] OR "early specialty palliative care"[Title/Abstract]))

Records: 1164

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj
 #2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 ('palliative therapy'/exp/mj OR 'terminal care'/exp/mj) OR ('palliative treatment' OR 'palliative treatments' OR 'palliative therapy' OR 'palliative supportive care' OR 'palliative surgery' OR 'on-demand early palliative care' OR 'early palliative care' OR 'supportive care' OR 'early specialty palliative care':ti,ab)
 #5 #3 AND #4 ND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 383

Selezionati: 2 records

Quesito 52. Nei pazienti con neoplasia del pancreas è indicato effettuare uno screening nutrizionale prima di ogni intervento medico/chirurgico?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

(((((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh]) OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND (((("Nutritional Status"[Mesh]) OR ("Nutritional Status"[Title/Abstract] OR "Nutrition Status"[Title/Abstract] OR "Nutrition Examination"[Title/Abstract] OR nutritio*[Title/Abstract])) OR ((nutrition[Title/Abstract] AND screening)[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 151

Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 ('nutritional status'/exp/mj) OR 'nutritional status' OR 'nutrition status' OR 'nutrition examination' OR nutritio*:ti,ab

#4 'nutrition*' NEAR/2 screening

#5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 200**Selezionati: 1 record****Quesito 53. Nel paziente candidato a intervento chirurgico/terapia attiva preoperatoria o adiuvante, per carcinoma del pancreas è indicato il supporto nutrizionale perioperatorio?****MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)**

((((((((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh]) OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND (("Nutritional Support"[Mesh]) OR ("Perioperative nutritional management"[Title/Abstract] OR "perioperative nutritional therapy"[Title/Abstract] OR "Perioperative nutritional support"[Title/Abstract] OR "perioperative nutrition"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 109**Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)**

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 ('nutritional status'/exp/mj) OR 'nutritional status' OR 'nutrition status' OR 'nutrition examination' OR nutritio*:ti,ab

#4 'nutrition*' NEAR/2 screening

#5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 208**Selezionati: 3 records****Q54. Nei pazienti con carcinoma pancreatico resecato, è indicata l'anticipazione diagnostica della recidiva asintomatica attraverso il follow-up al fine di aumentare la sopravvivenza?****MEDLINE (PubMed) (1966 a 30 giugno 2020)**

(("Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh]) OR ("Pancreatic Neoplasms/therapy"[Mesh])) OR ("Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of

Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND (("Follow-Up Studies"[Mesh] OR ("Follow Up Studies"[Title/Abstract] OR "Follow-Up Study"[Title/Abstract] OR "Followup Studies"[Title/Abstract] OR "Followup Study"[Title/Abstract] OR "Follow-up after curative surgery"[Title/Abstract] OR surveillance[Title/Abstract] OR "postoperative surveillance"[Title/Abstract]))

Records: 4070

Embase (Embase.com) (1974 a 30 giugno 2020)

#1 'pancreas surgery'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'follow up'/exp/mj OR ('follow up studies' OR 'follow-up study' OR 'followup studies' OR 'followup study' OR 'follow-up after curative surgery' OR surveillance OR 'postoperative surveillance':ti,ab)

#5 #3 AND #4

Records: 2763

Selezionati: 3 records

Q55. Nei pazienti con adenocarcinoma del pancreas resecato in follow-up con rialzo del CA19.9 confermato a un ulteriore controllo a 4 settimane, in assenza di segni di progressione radiologica o di altre motivazioni cliniche, è indicato un trattamento medico in prima istanza rispetto alla prosecuzione del follow-up clinico e radiologico?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2023)

((("Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh] OR ("Pancreatic Neoplasms/therapy"[Mesh])) OR ("Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND ("CA-19-9 Antigen"[Mesh])) AND (("Follow-Up Studies"[Mesh] OR ("Follow Up Studies"[Title/Abstract] OR "Follow-Up Study"[Title/Abstract] OR "Followup Studies"[Title/Abstract] OR "Followup Study"[Title/Abstract] OR "Follow-up after curative surgery"[Title/Abstract] OR surveillance[Title/Abstract] OR "postoperative surveillance"[Title/Abstract]))

Records: 109

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2023)

#1 'pancreas surgery'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'ca 19-9 antigen'/exp/mj

#5 'follow up'/exp/mj OR ('follow up studies' OR 'follow-up study' OR 'followup studies' OR 'followup study' OR 'follow-up after curative surgery' OR surveillance OR 'postoperative surveillance':ti,ab)

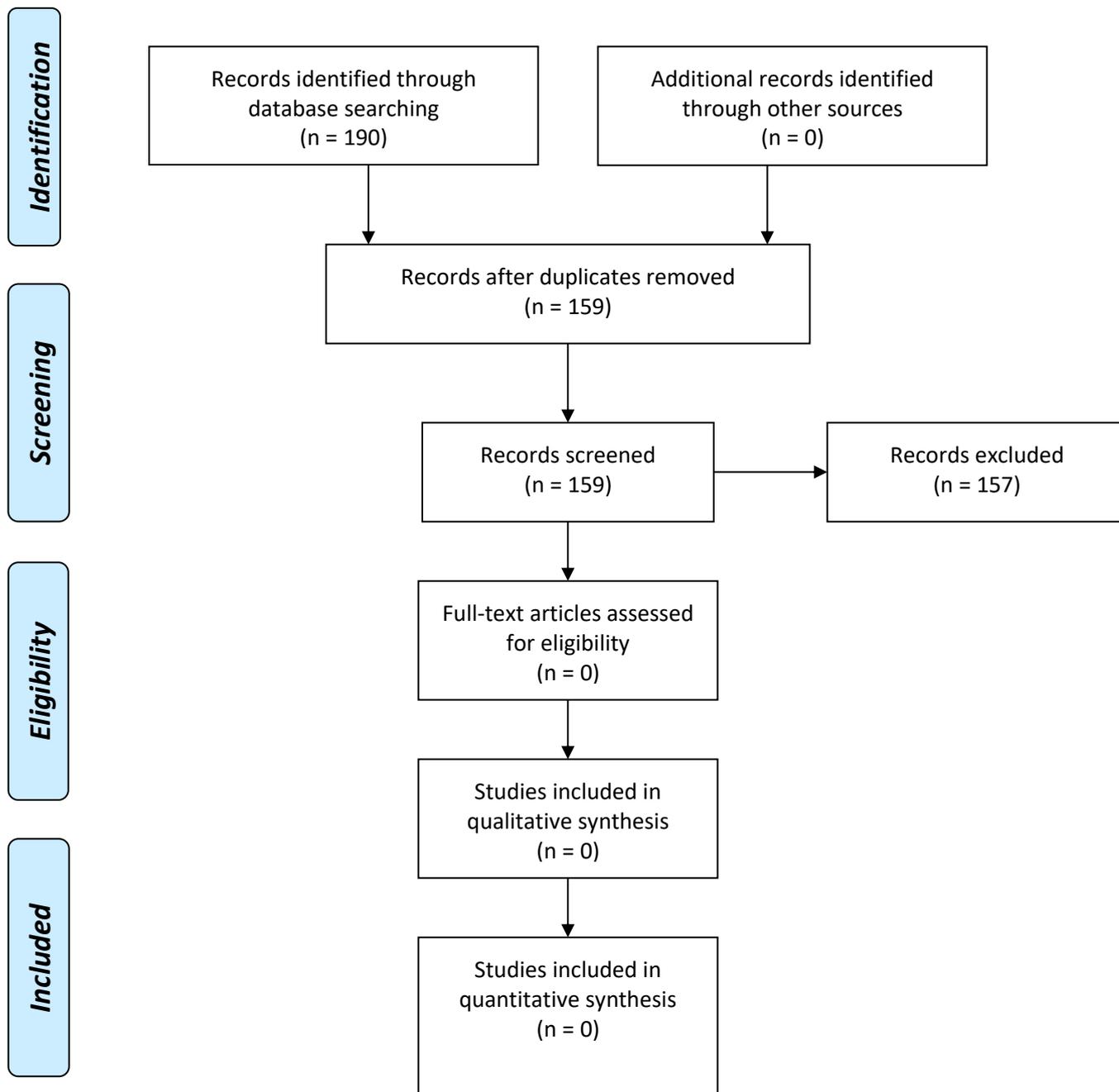
#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 27

Selezionati: 4 records

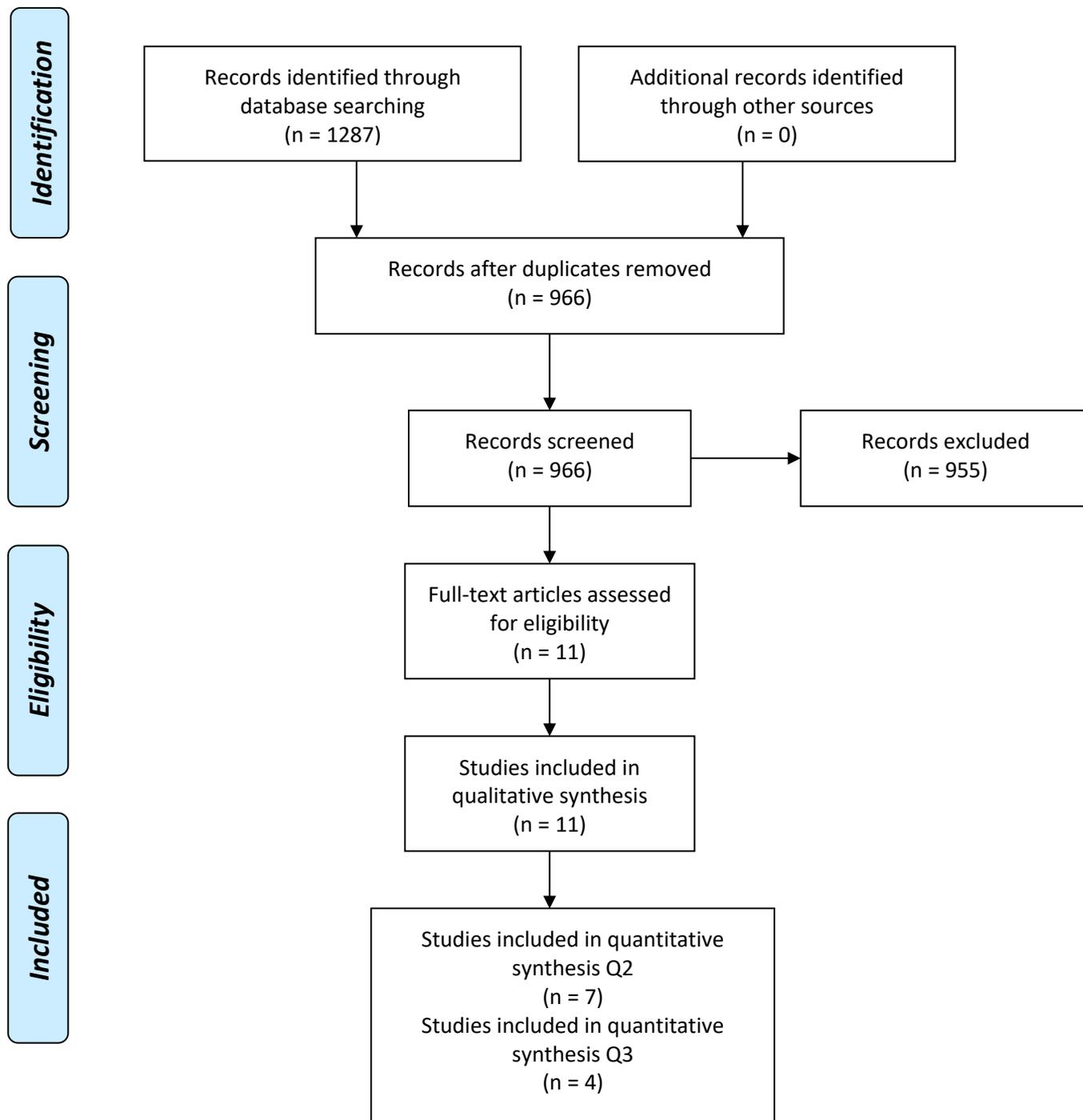


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1:





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2& Q3





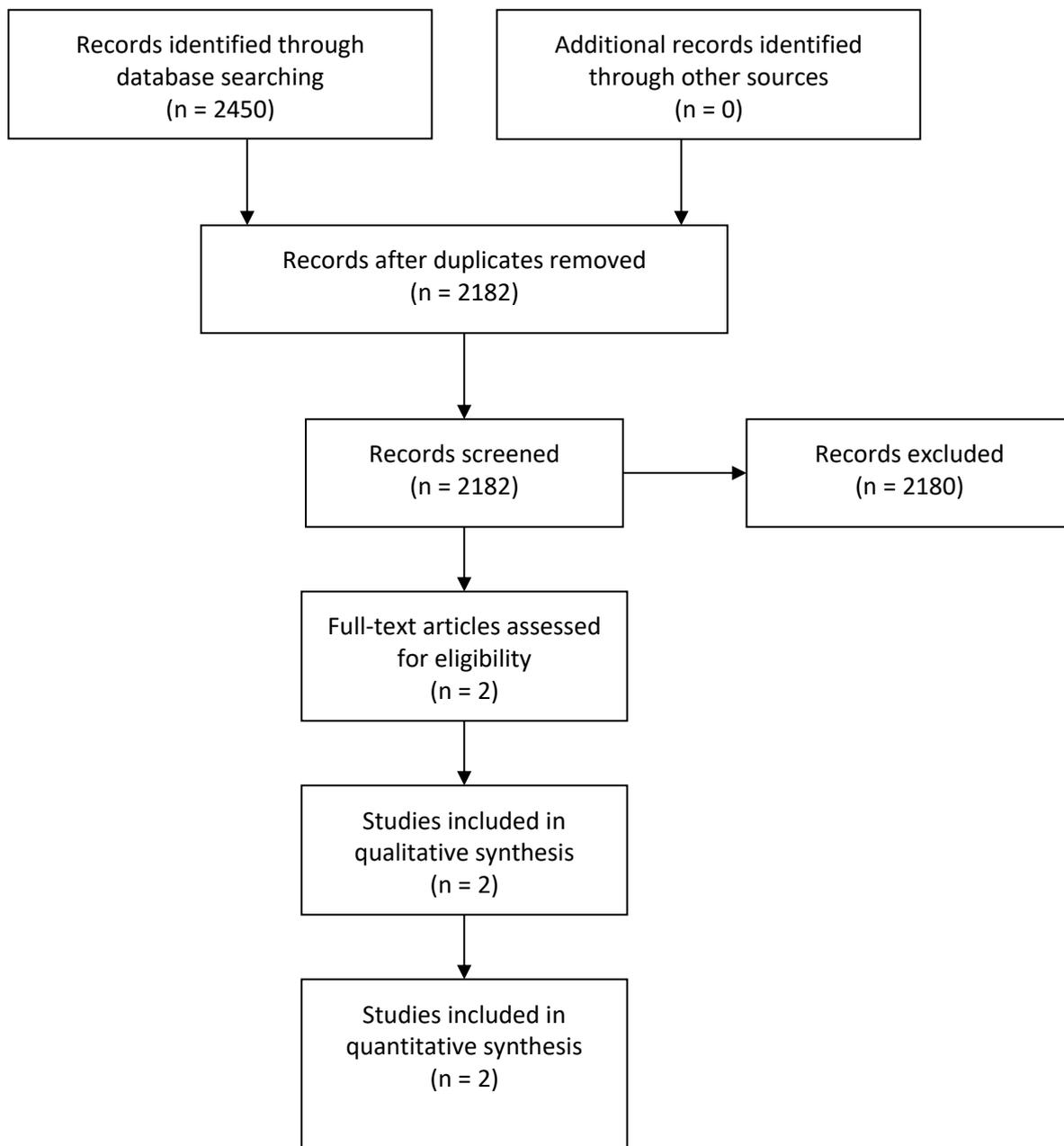
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4

Identification

Screening

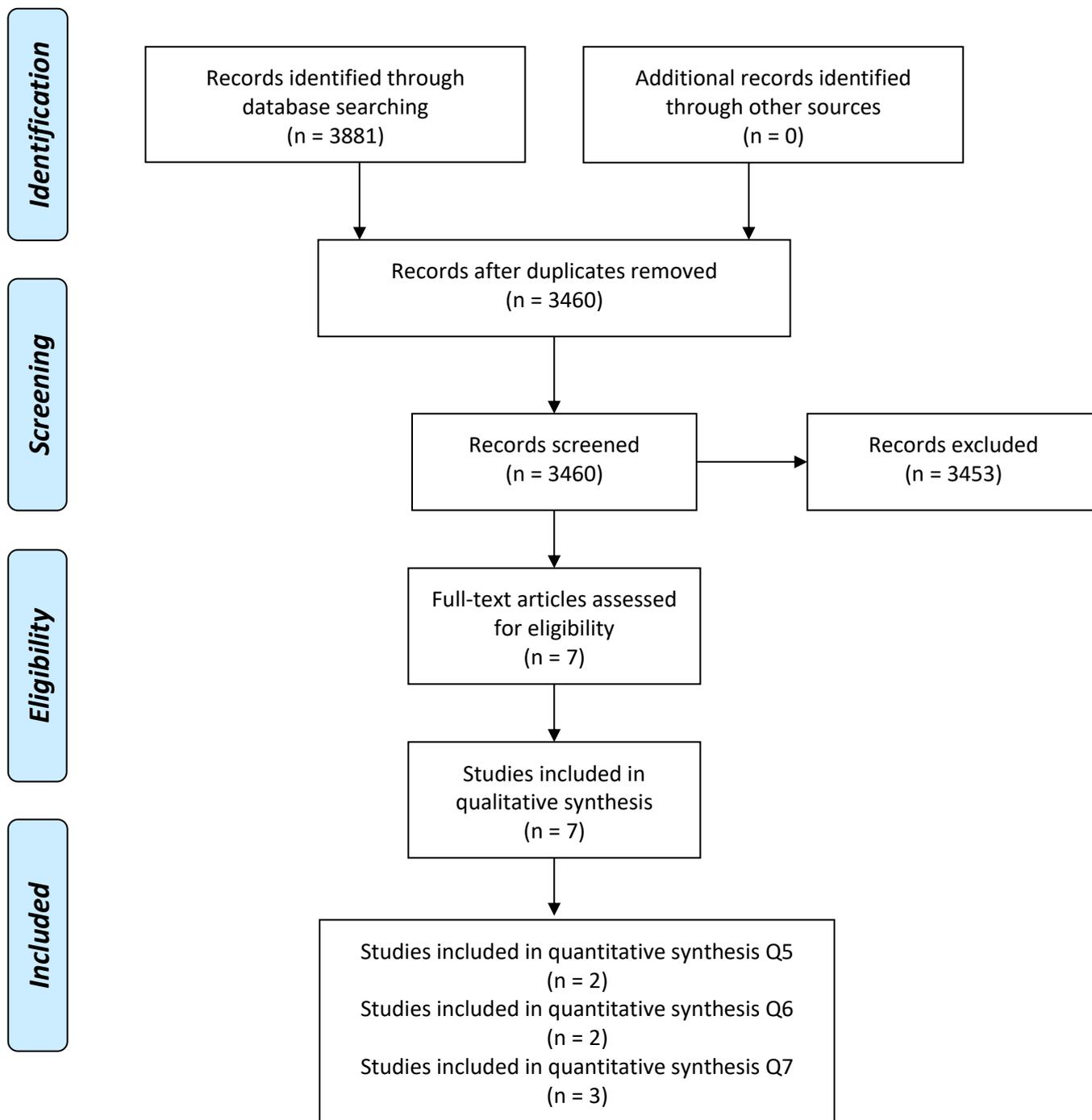
Eligibility

Included



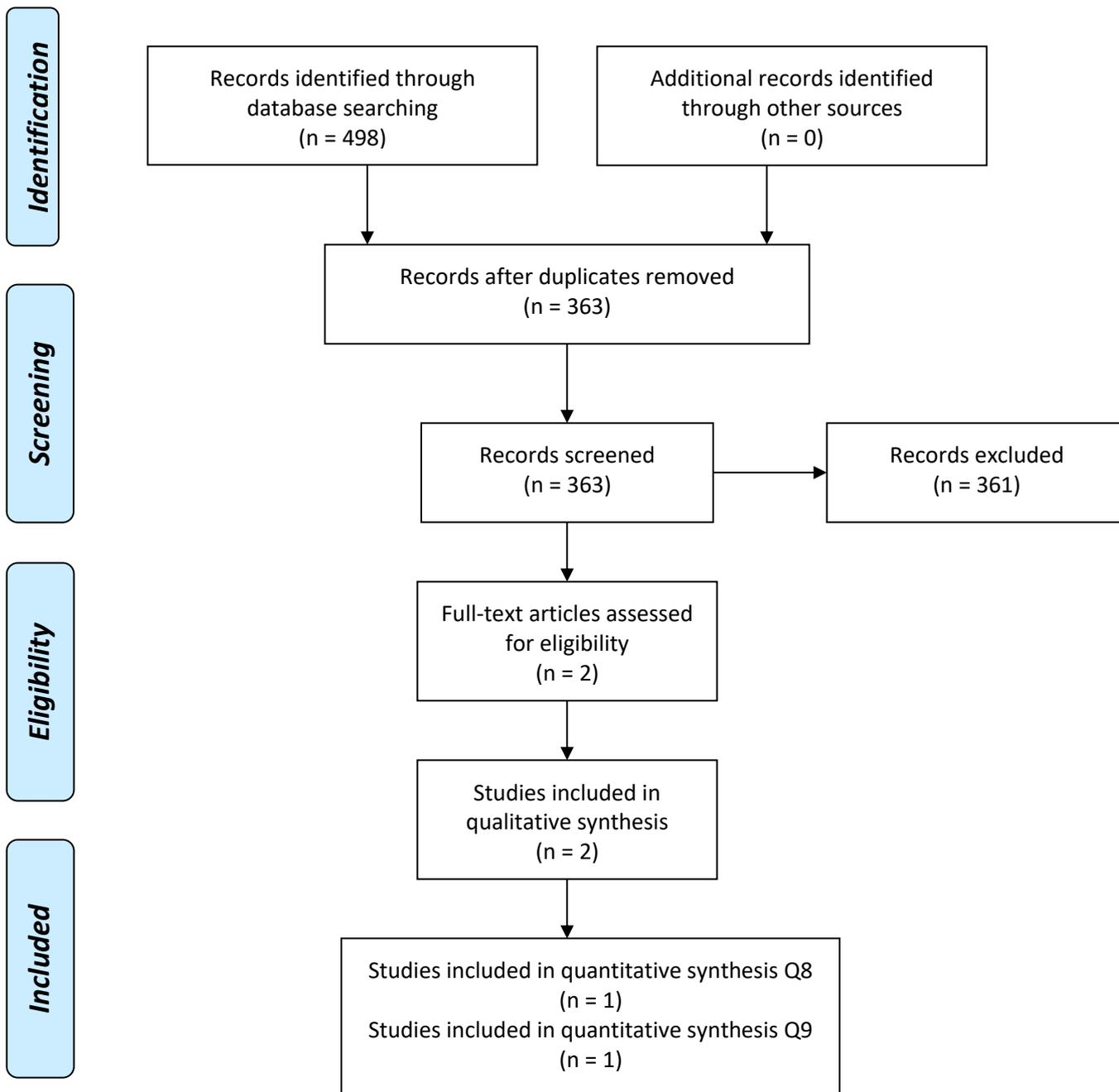


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5-Q7



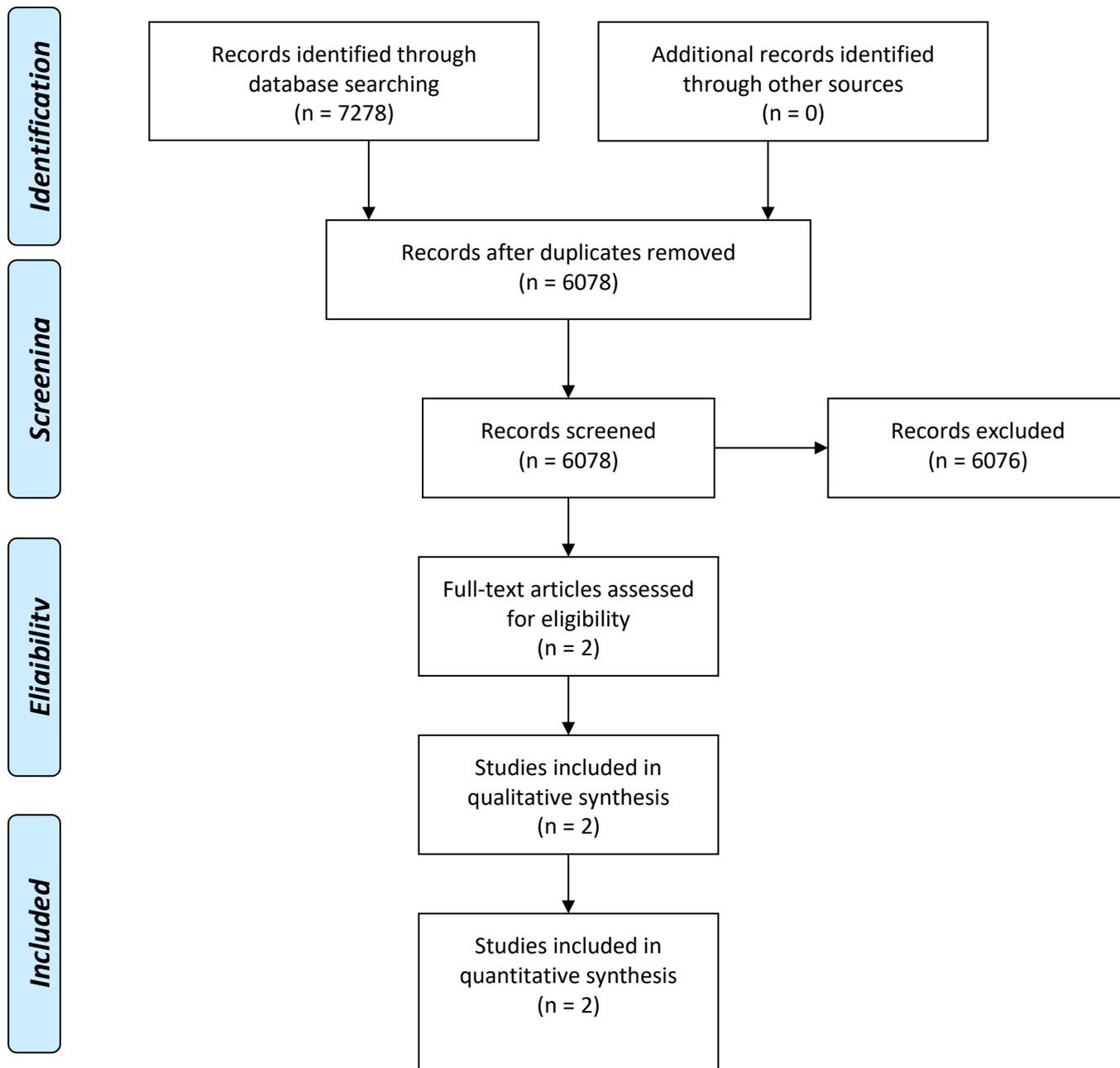


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8 & Q9

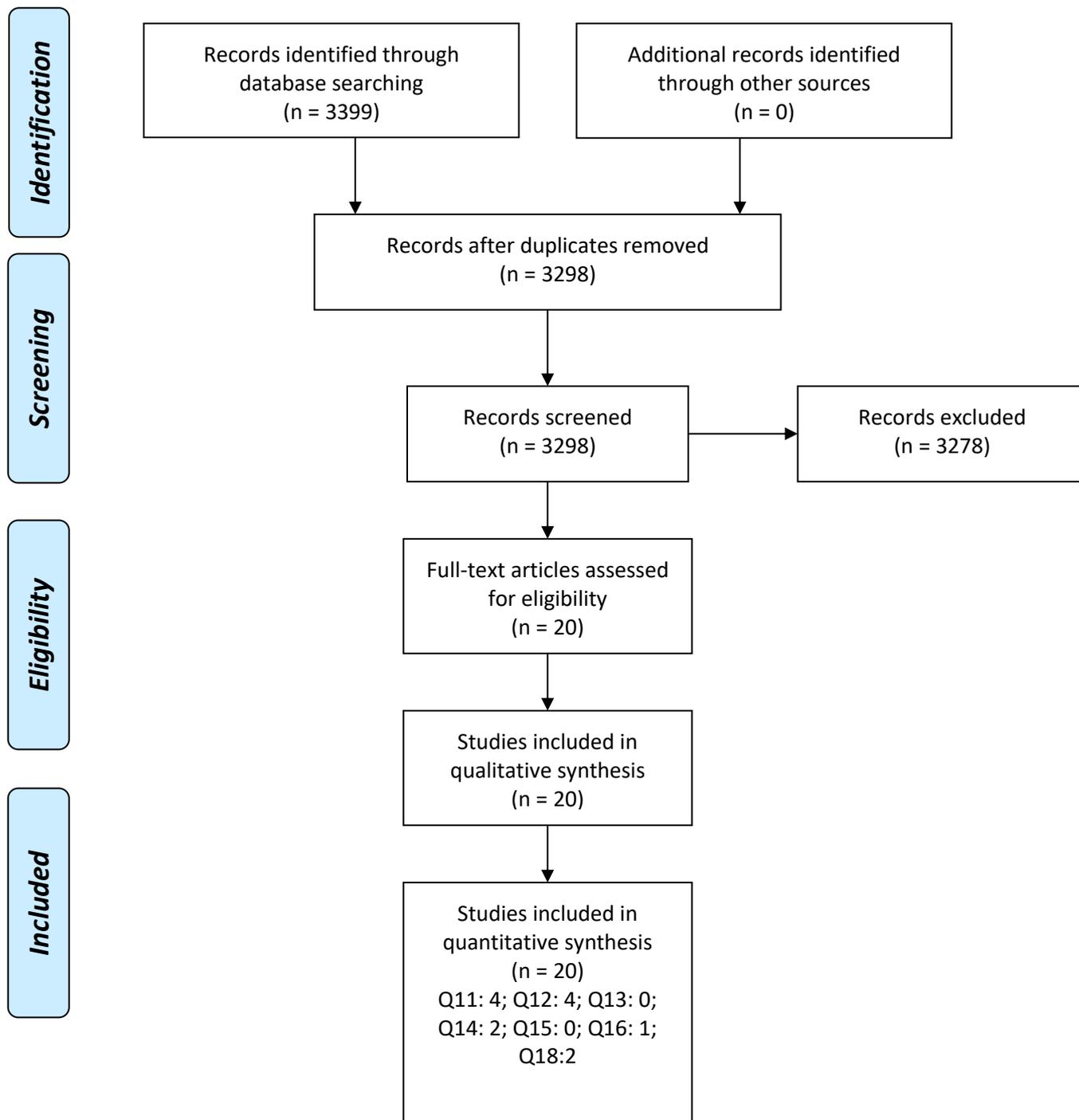




PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10

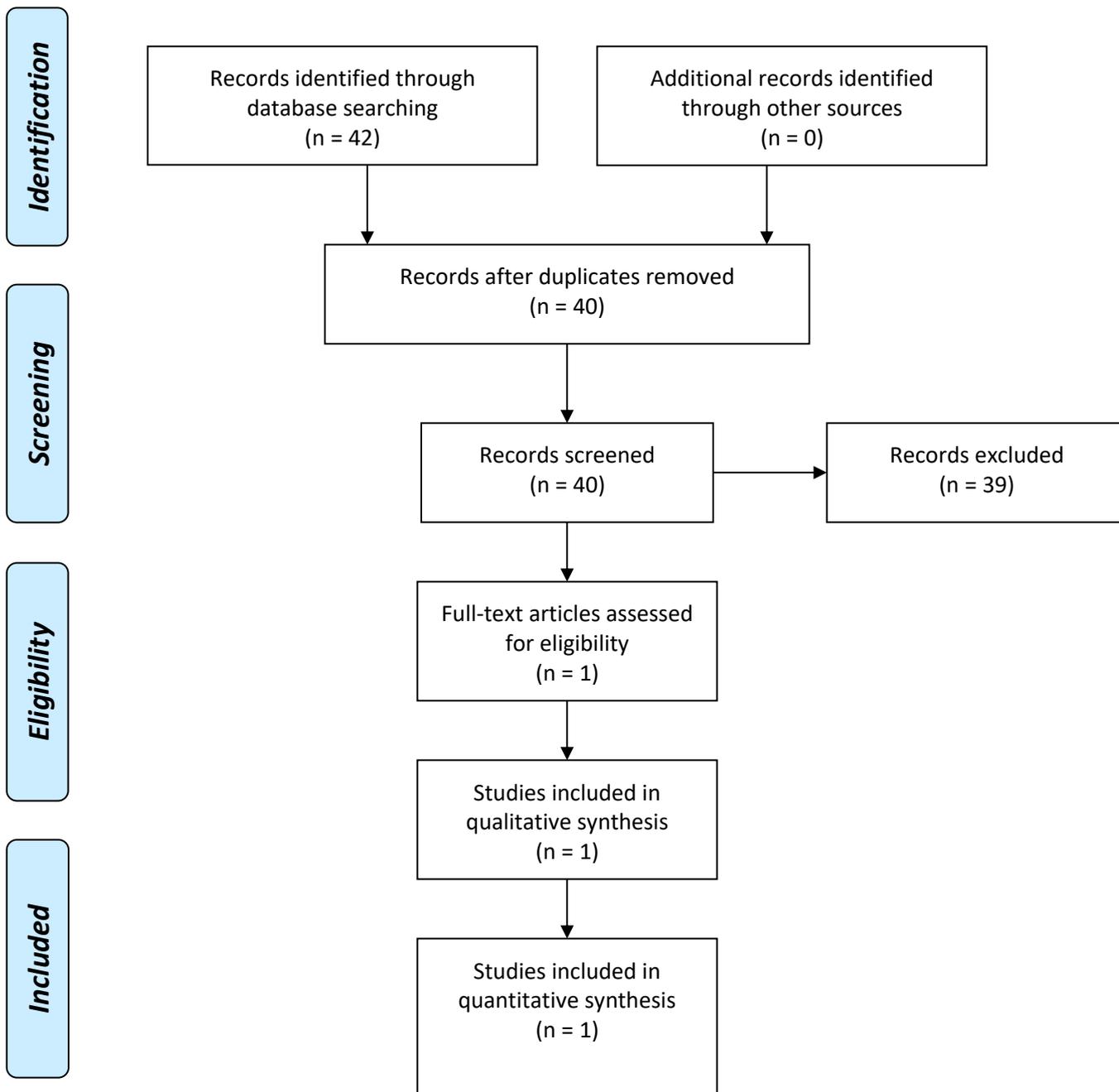


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11-16 &18



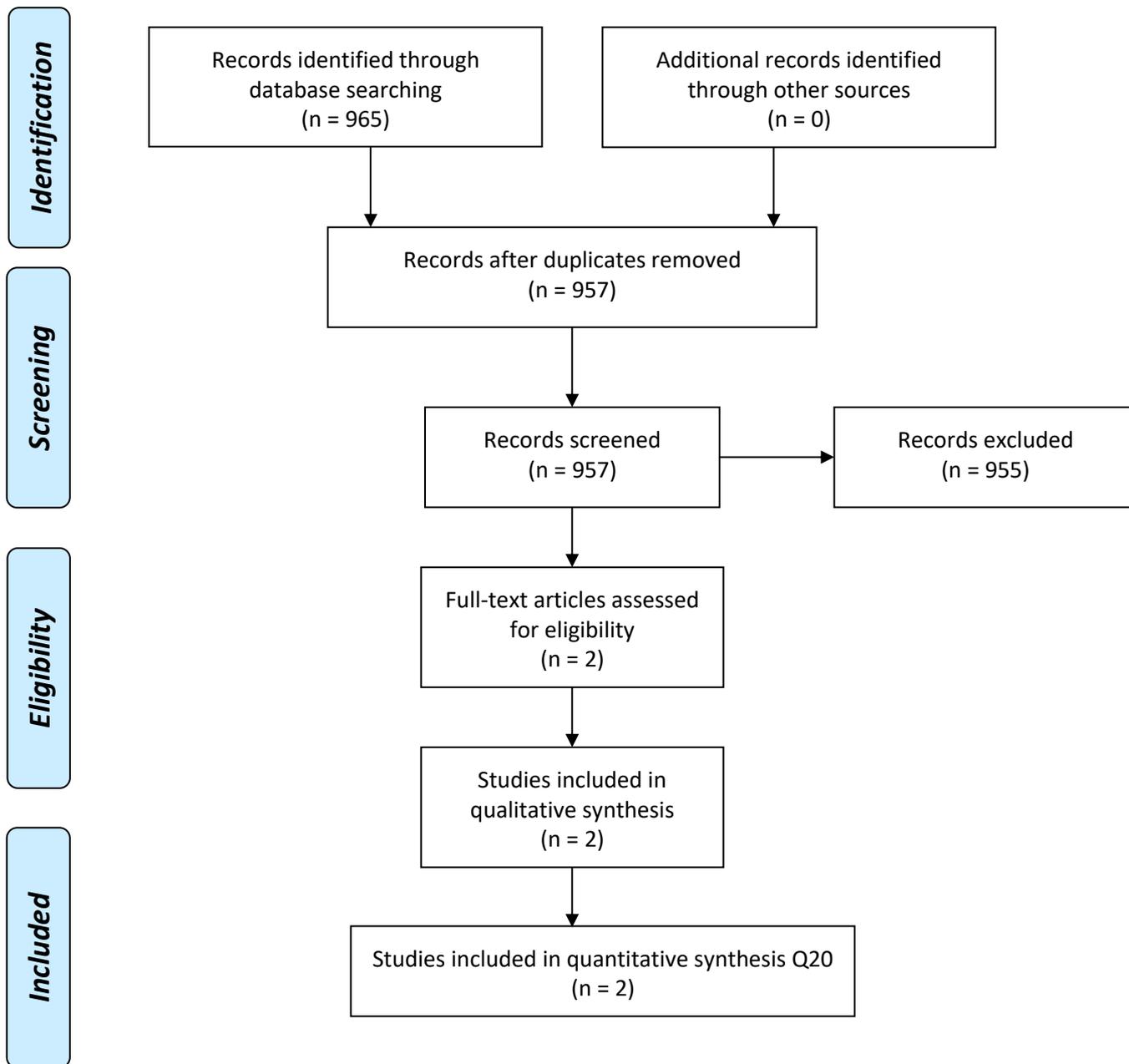


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q19





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q20



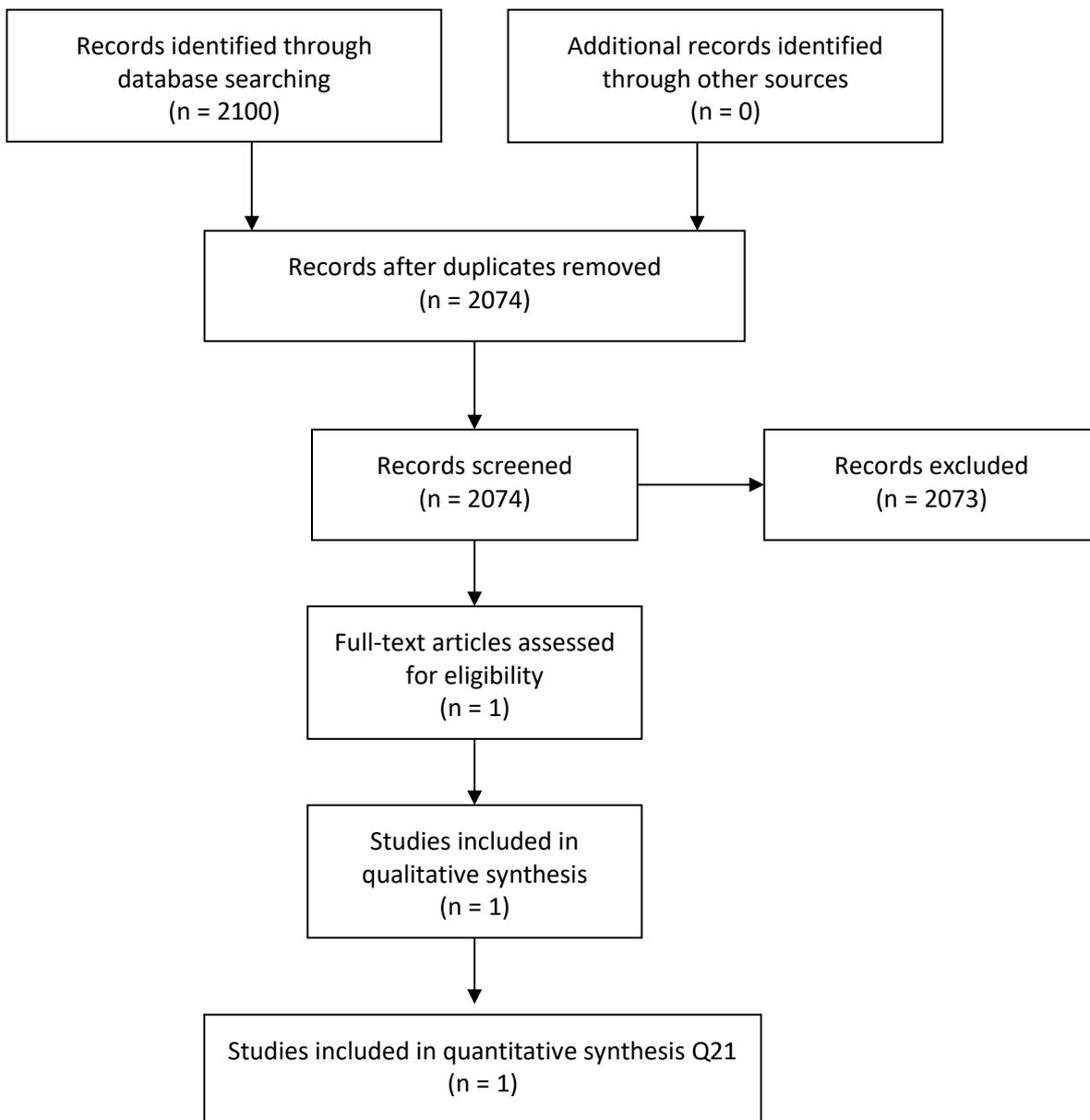
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q21



Screening

Eligibility

Included





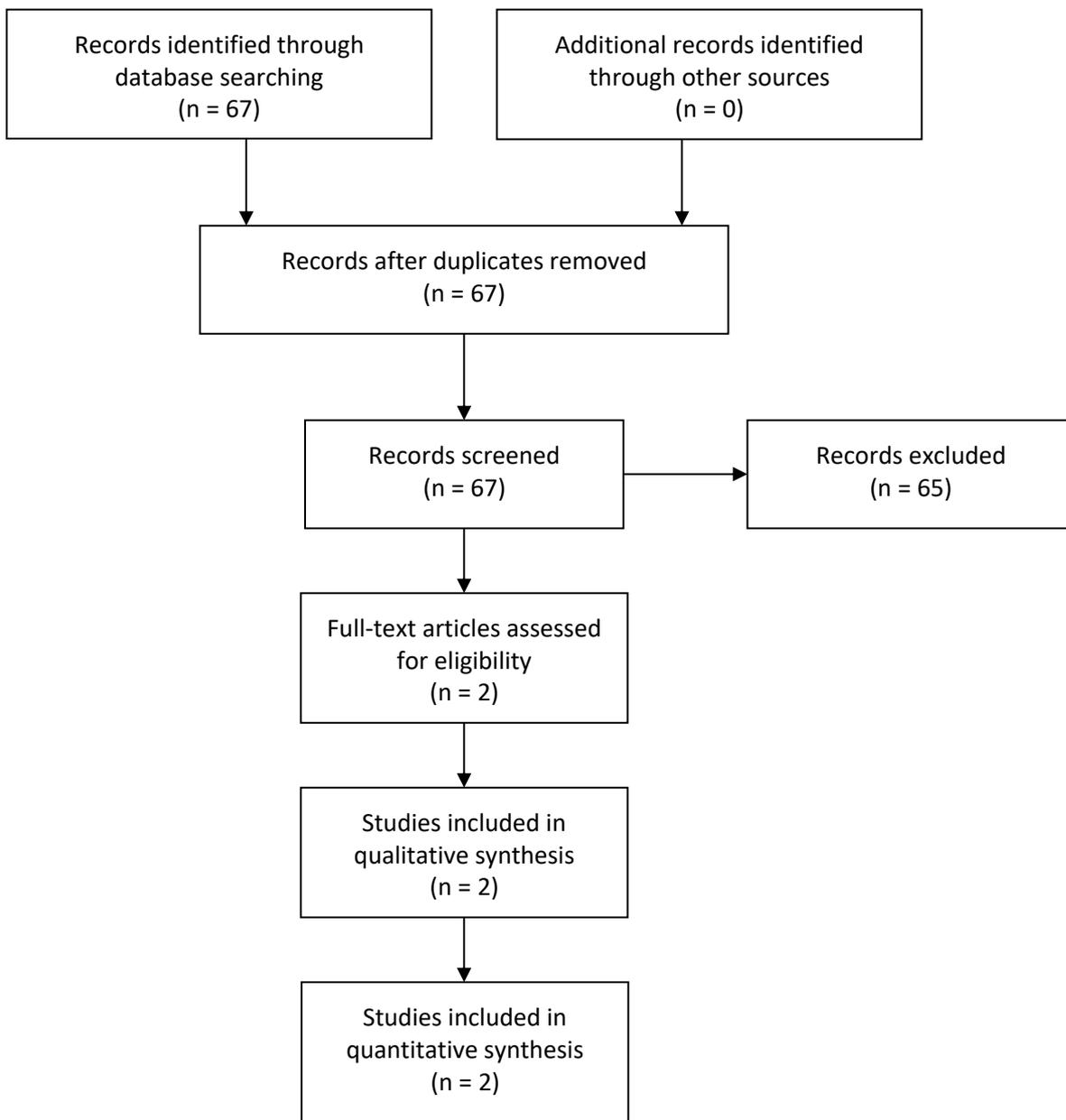
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q22

Identification

Screening

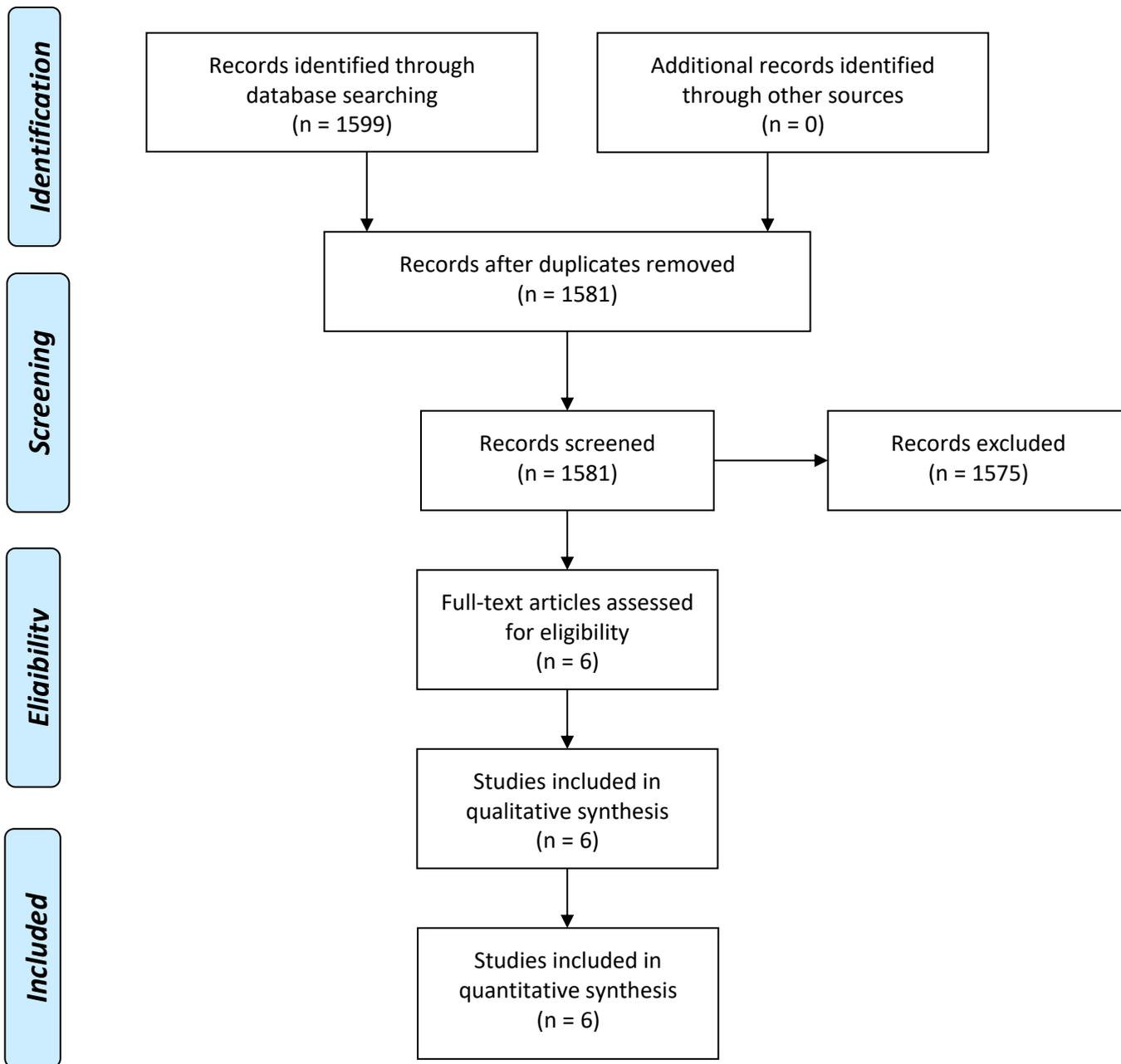
Eligibility

Included



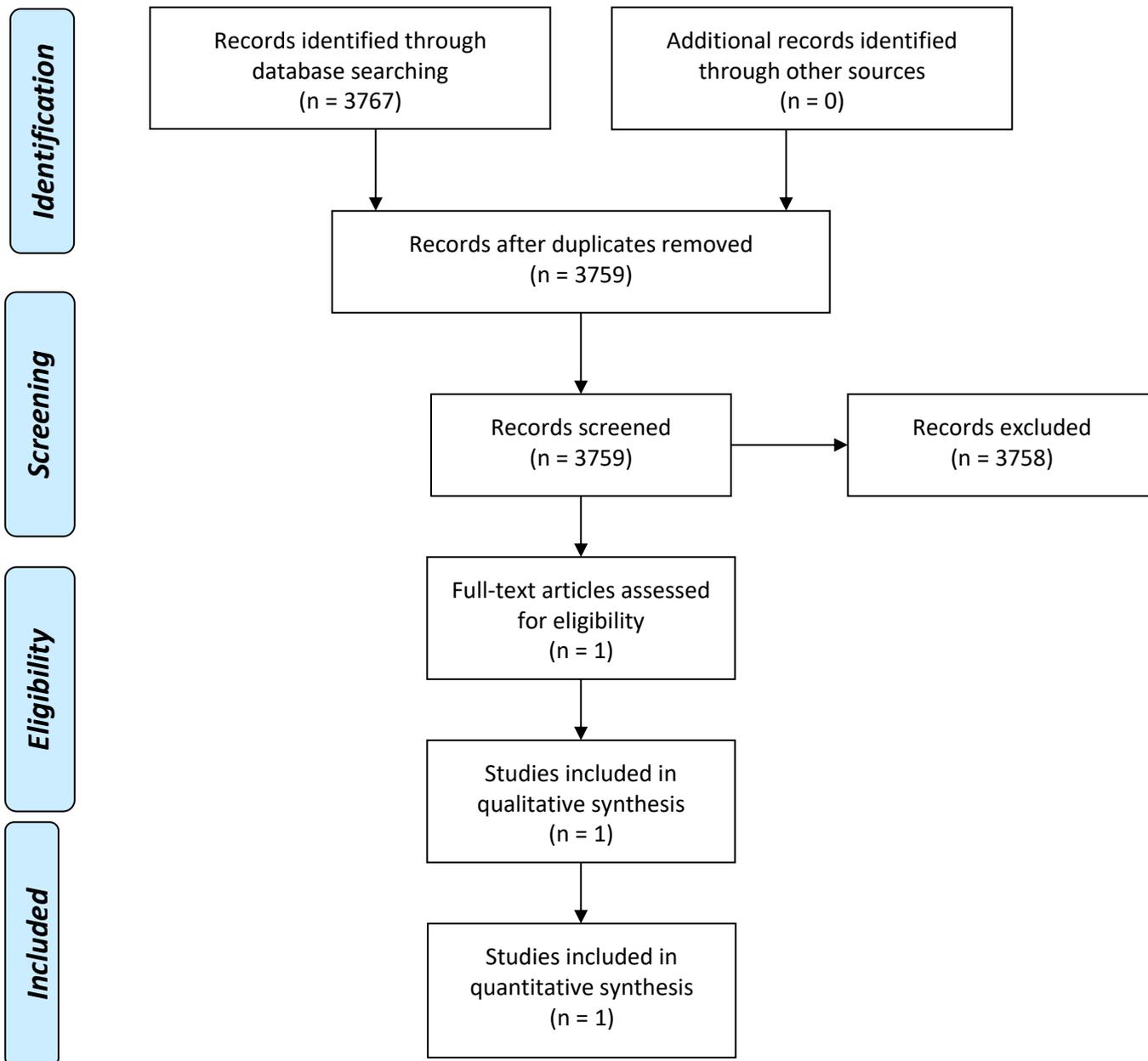


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q23



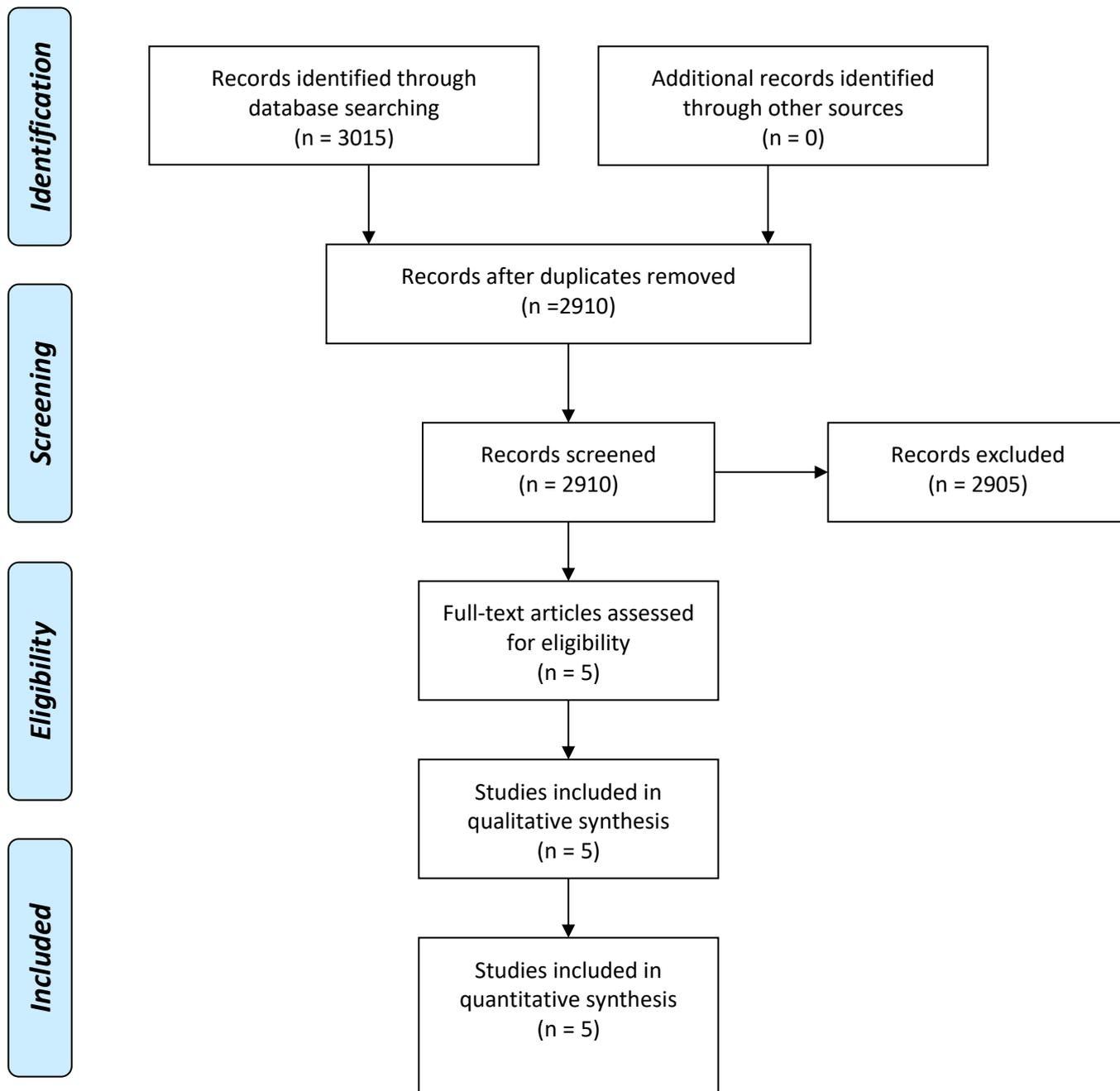


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q24



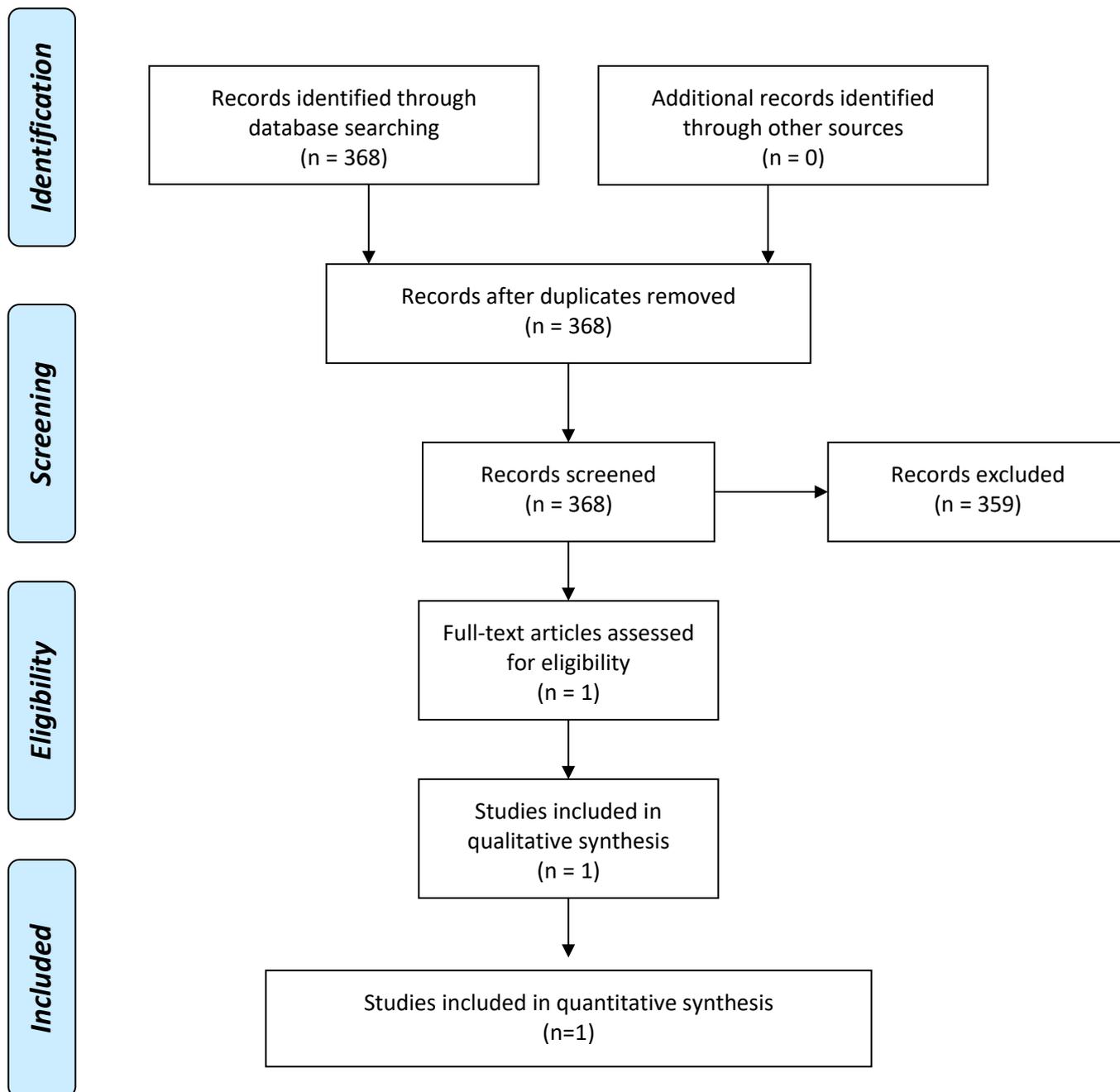


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q25



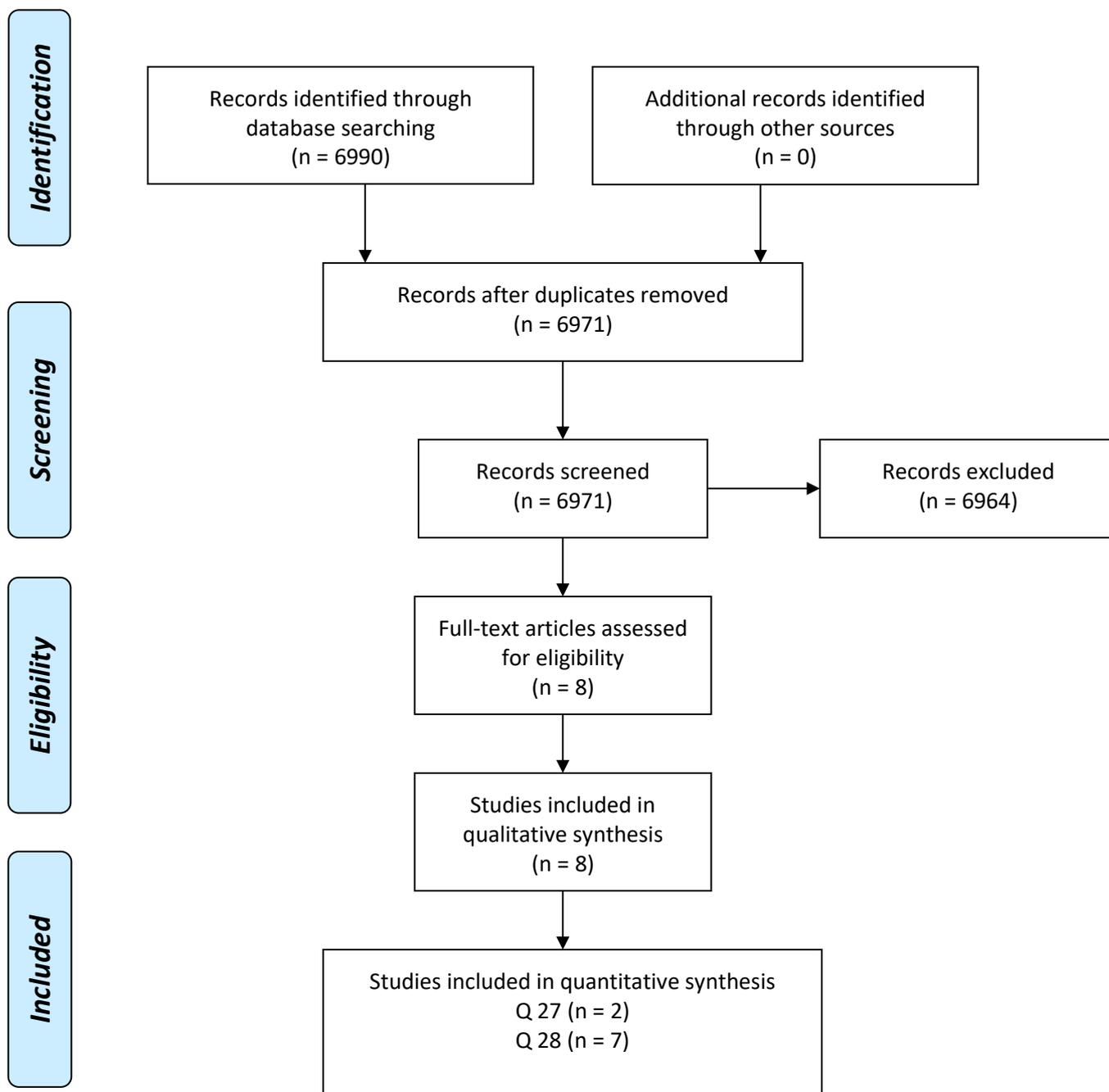


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q26



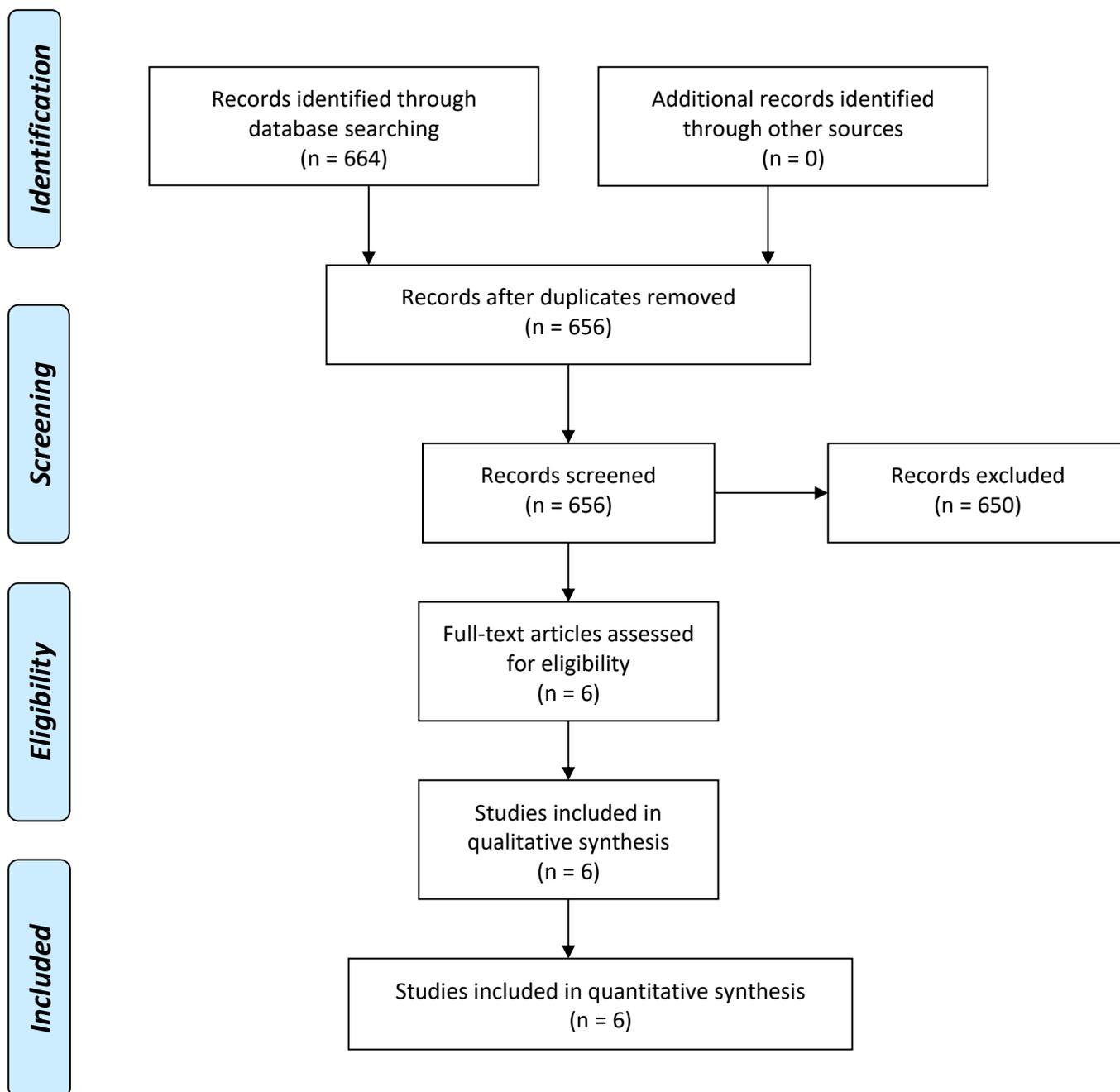


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q27-28



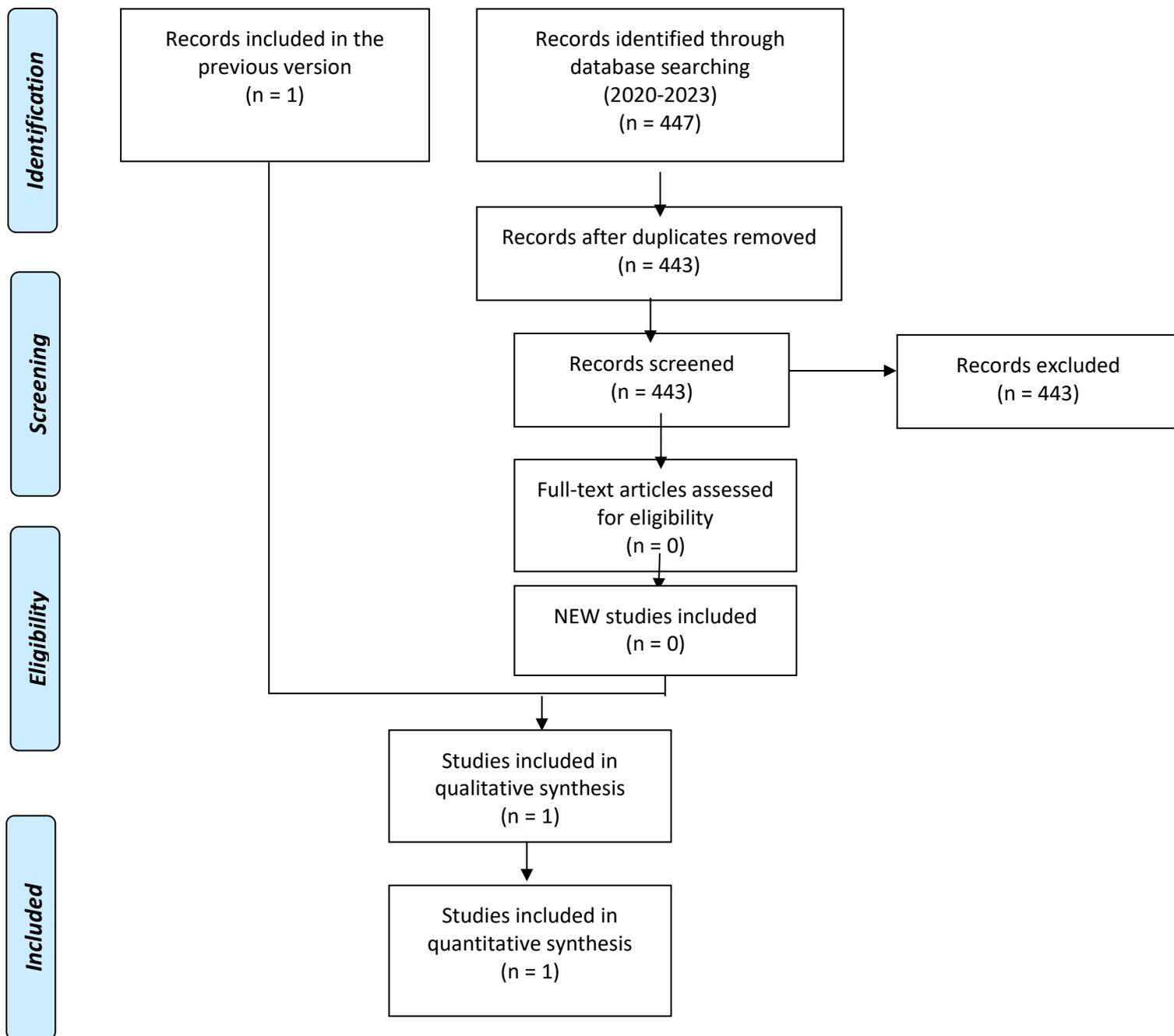


PRISMA 2009 Flow Diagram: 29



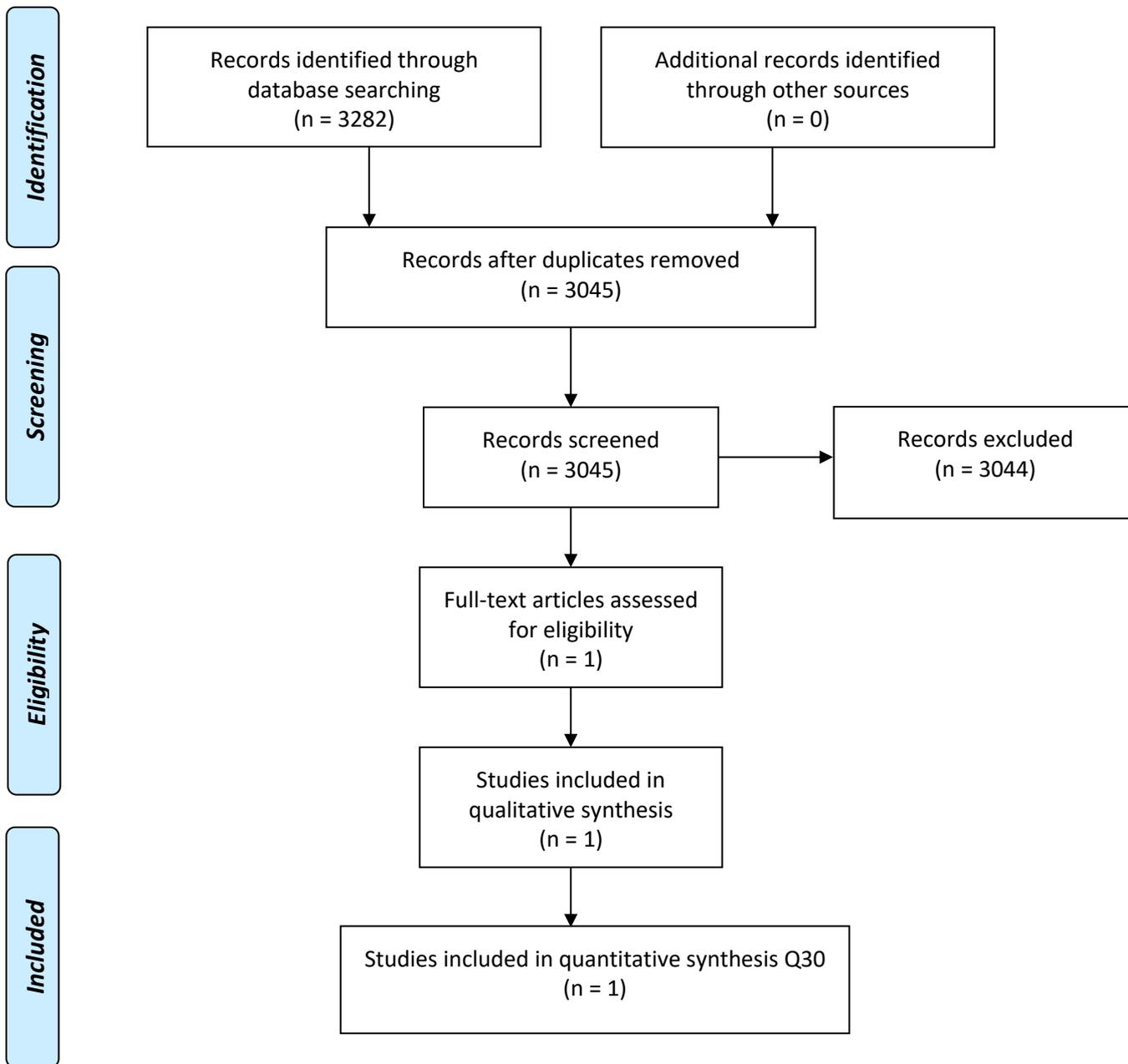


PRISMA 2009 Flow Diagram: 30



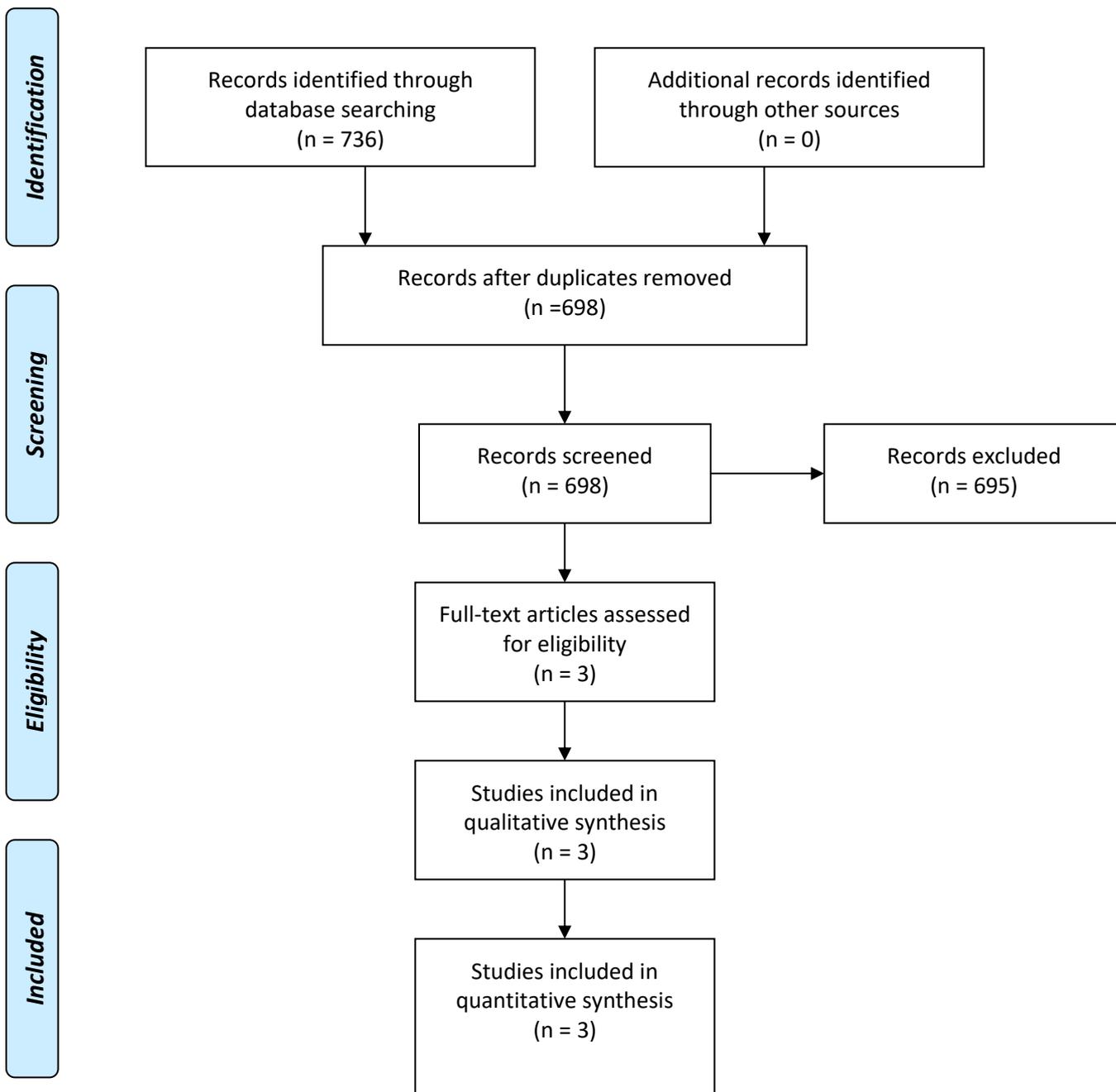


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q31



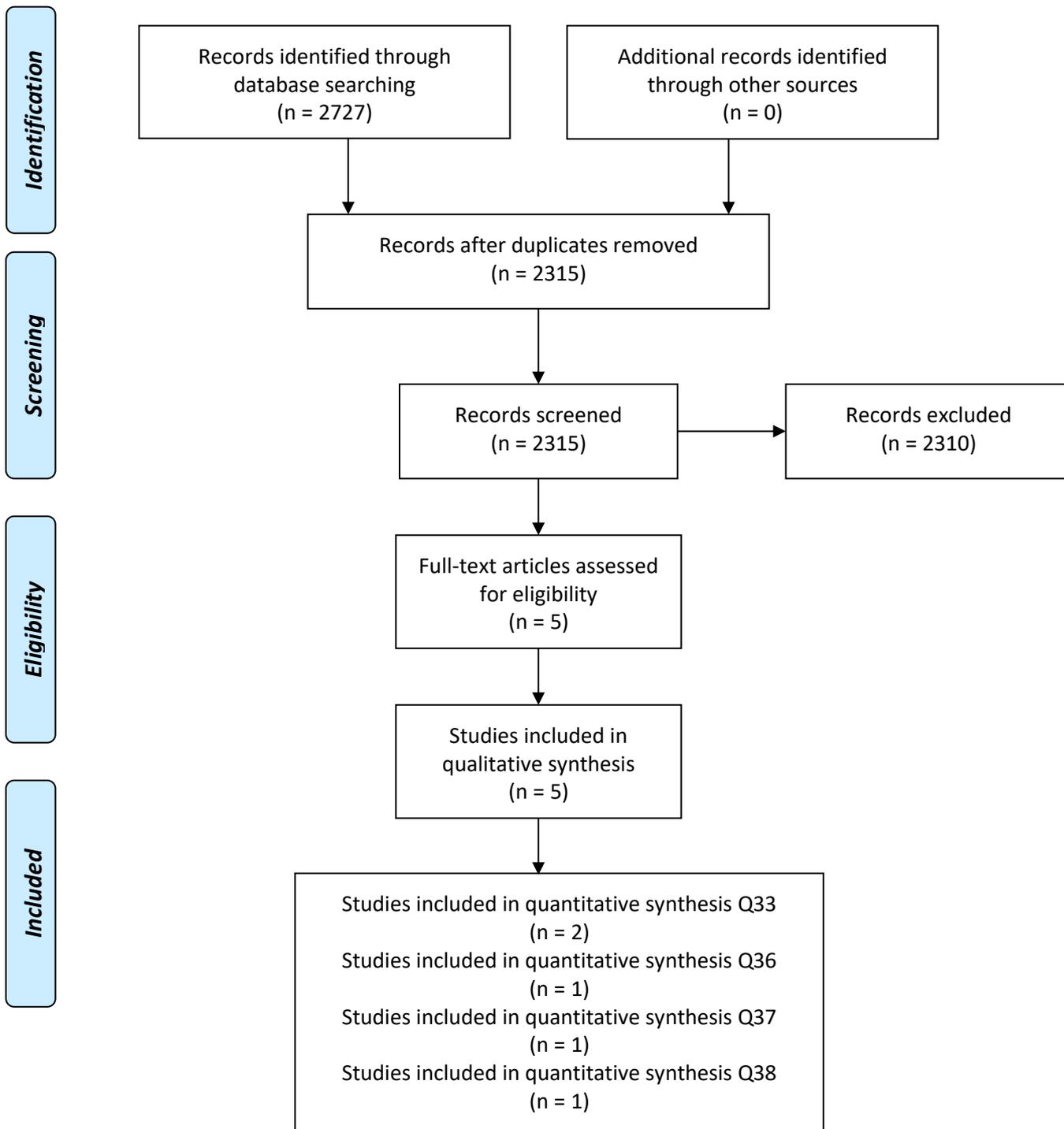


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q32



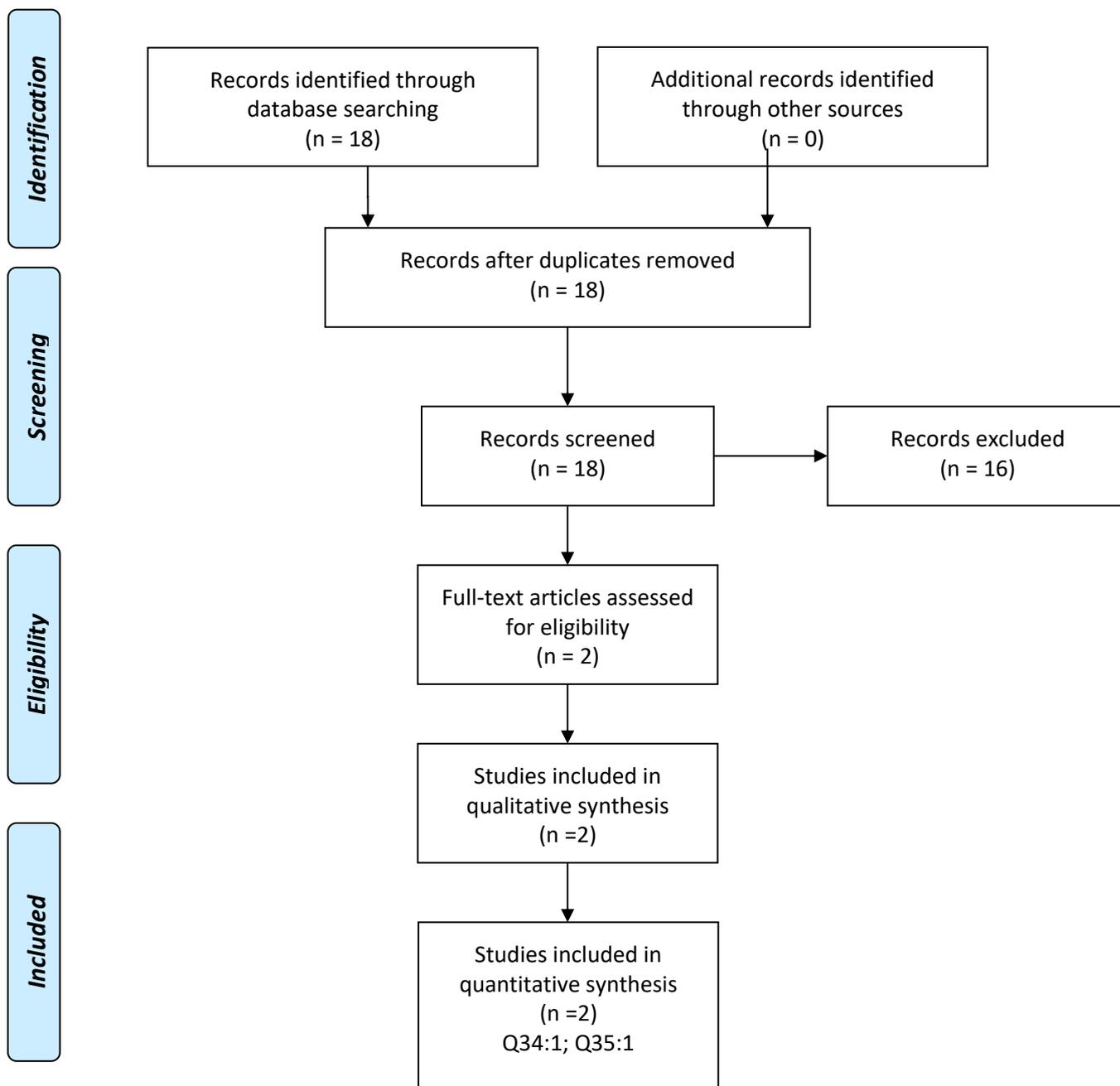


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q33&Q36-38



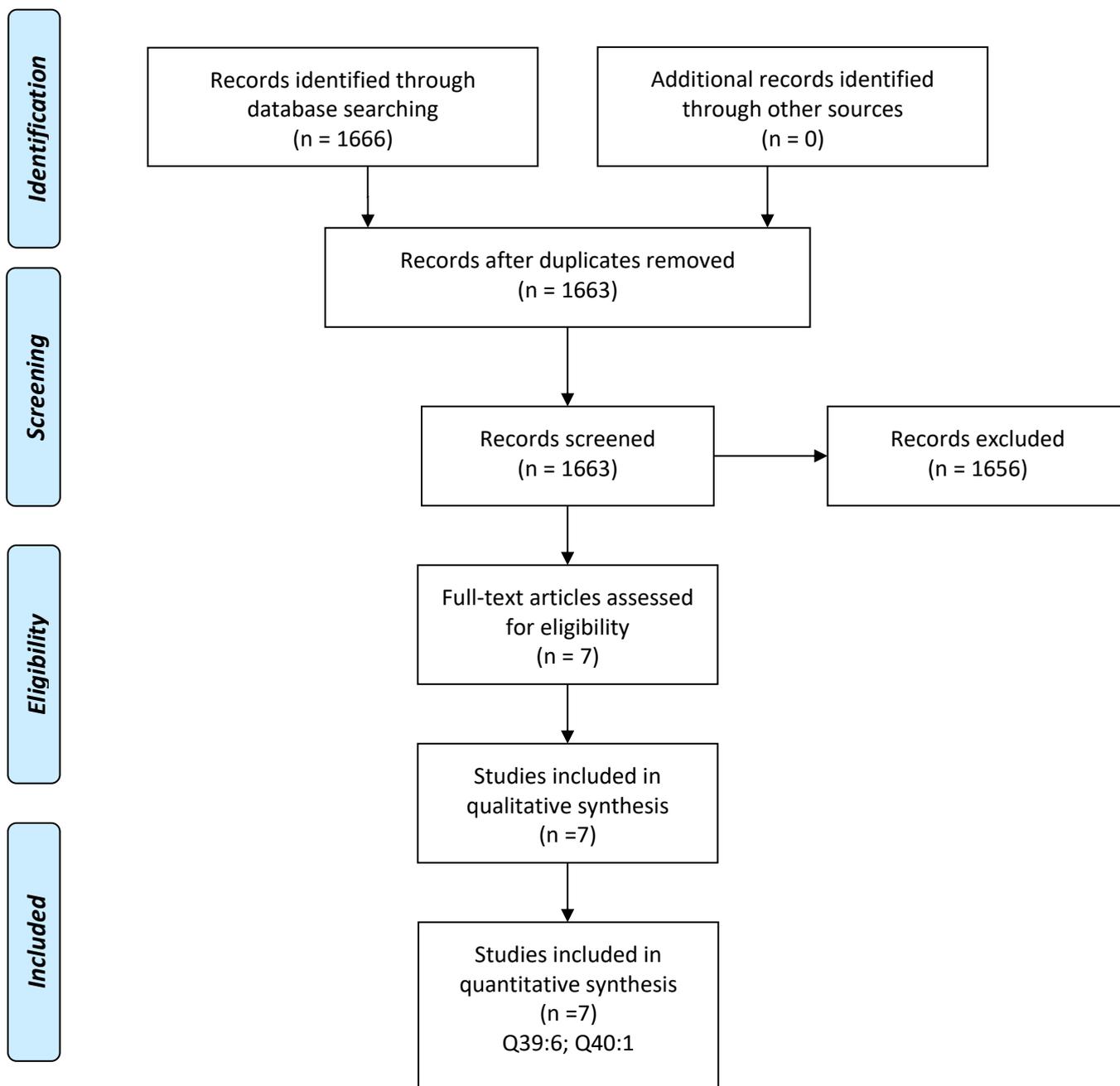


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q34-35



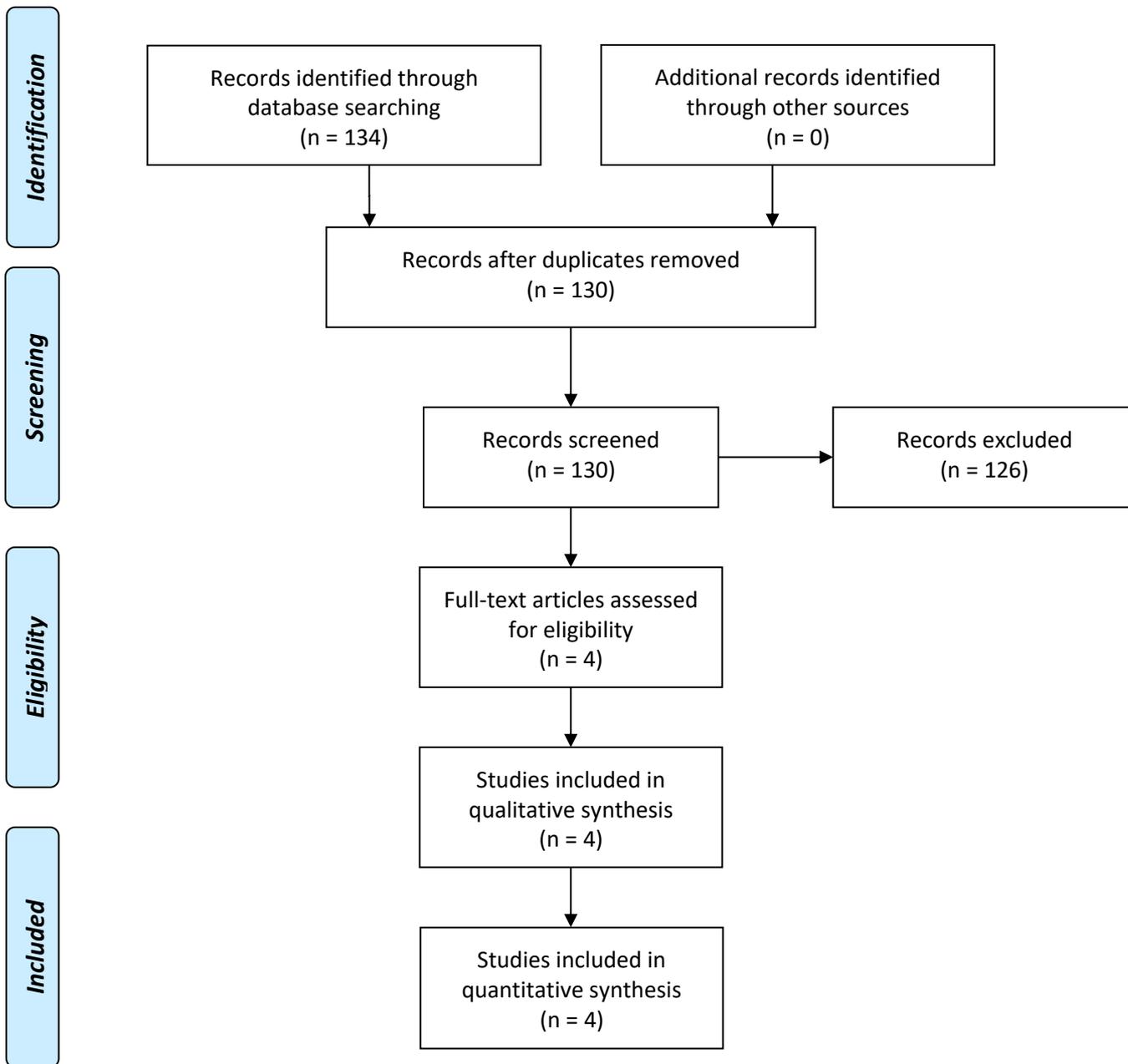


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q39-40



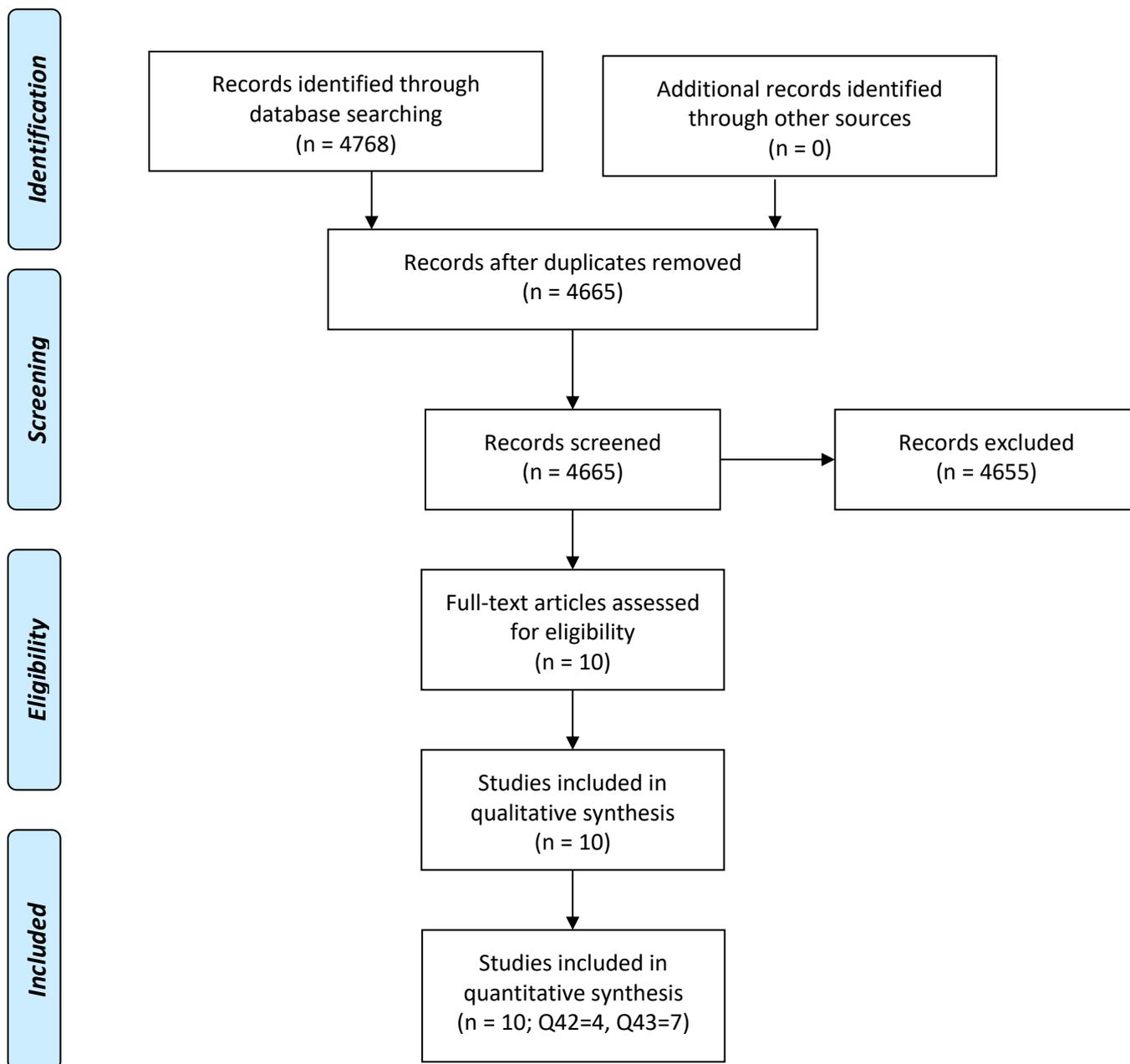


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q41-



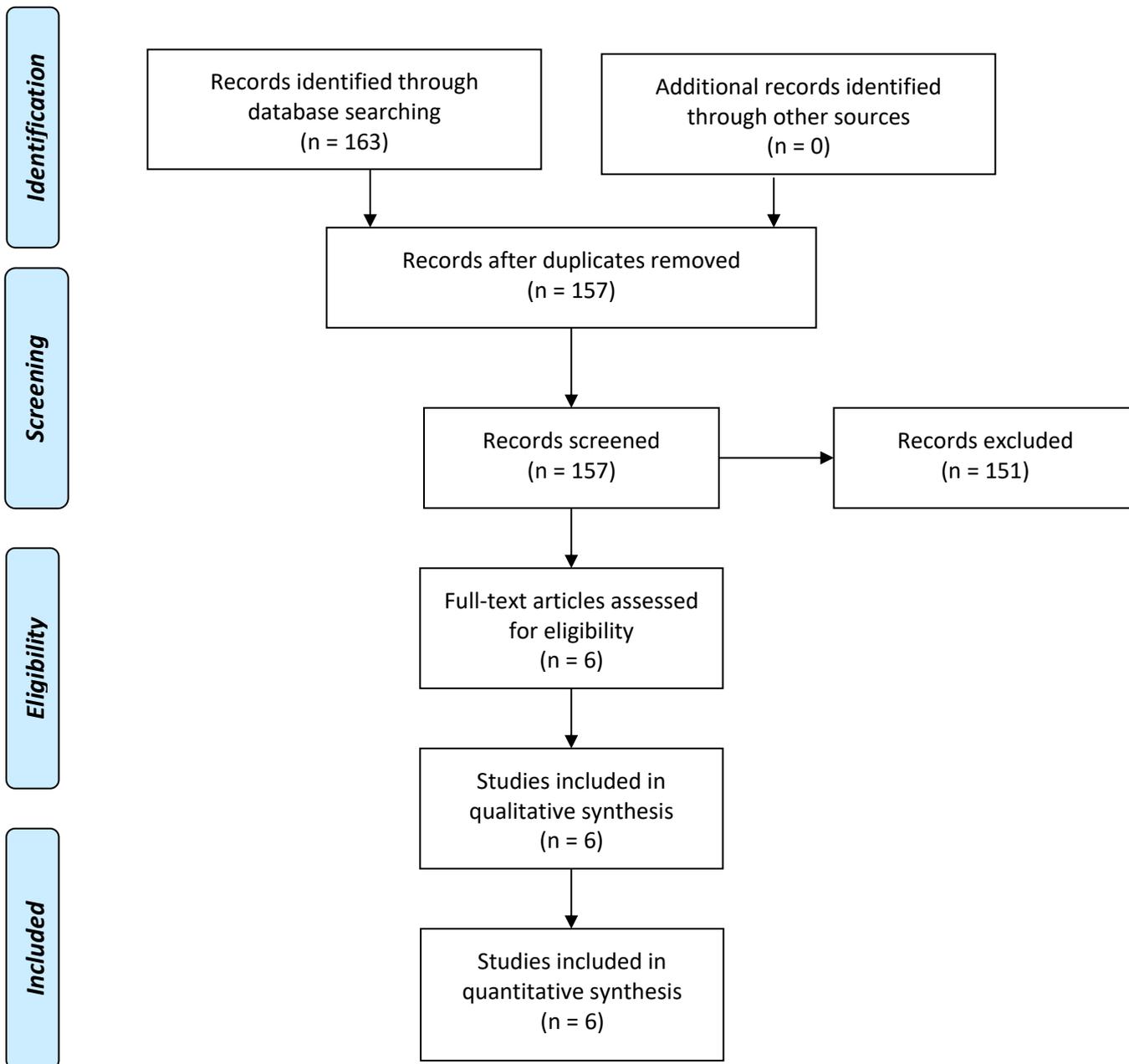


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q42-43



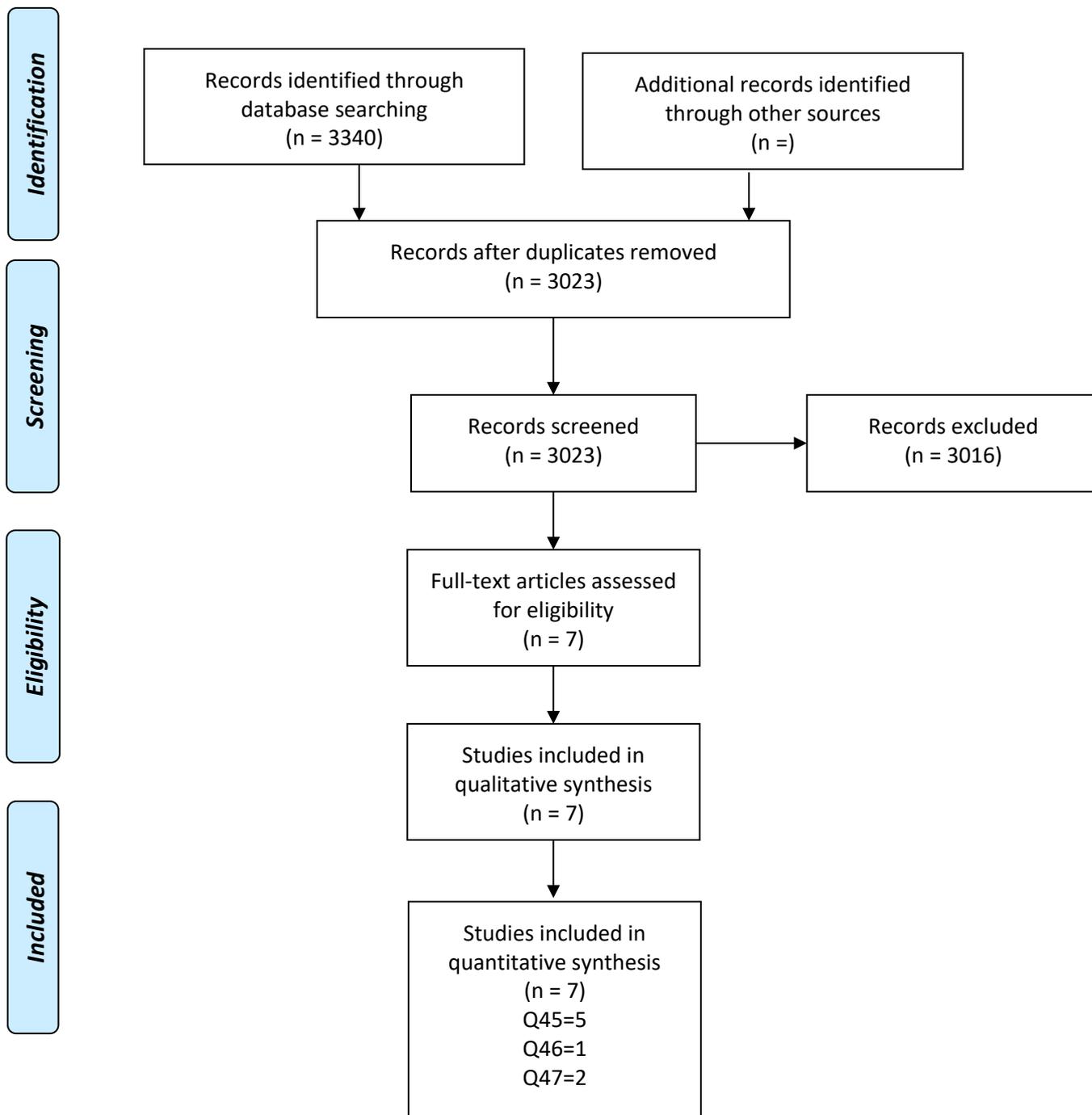


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q44



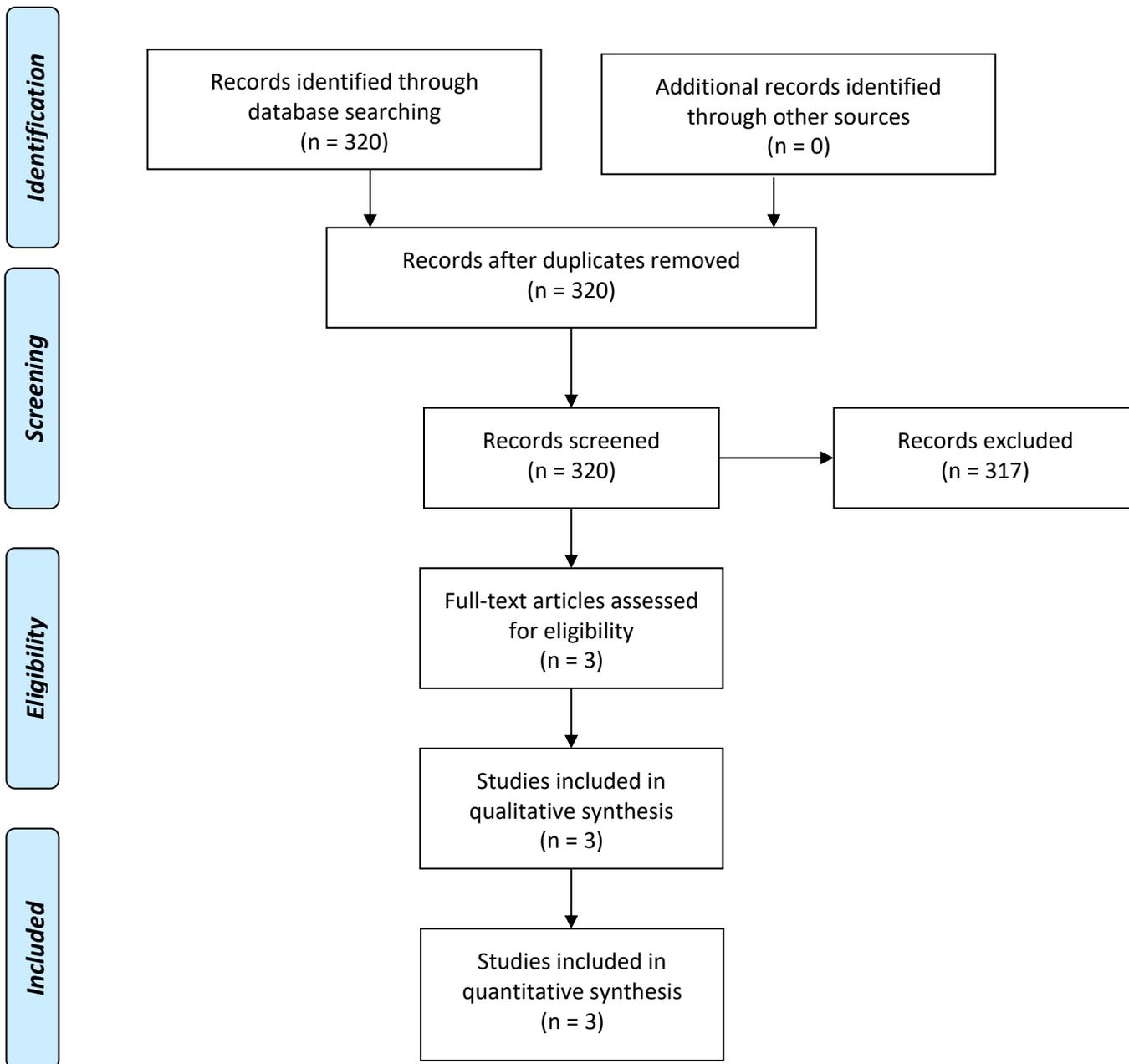


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q45-47



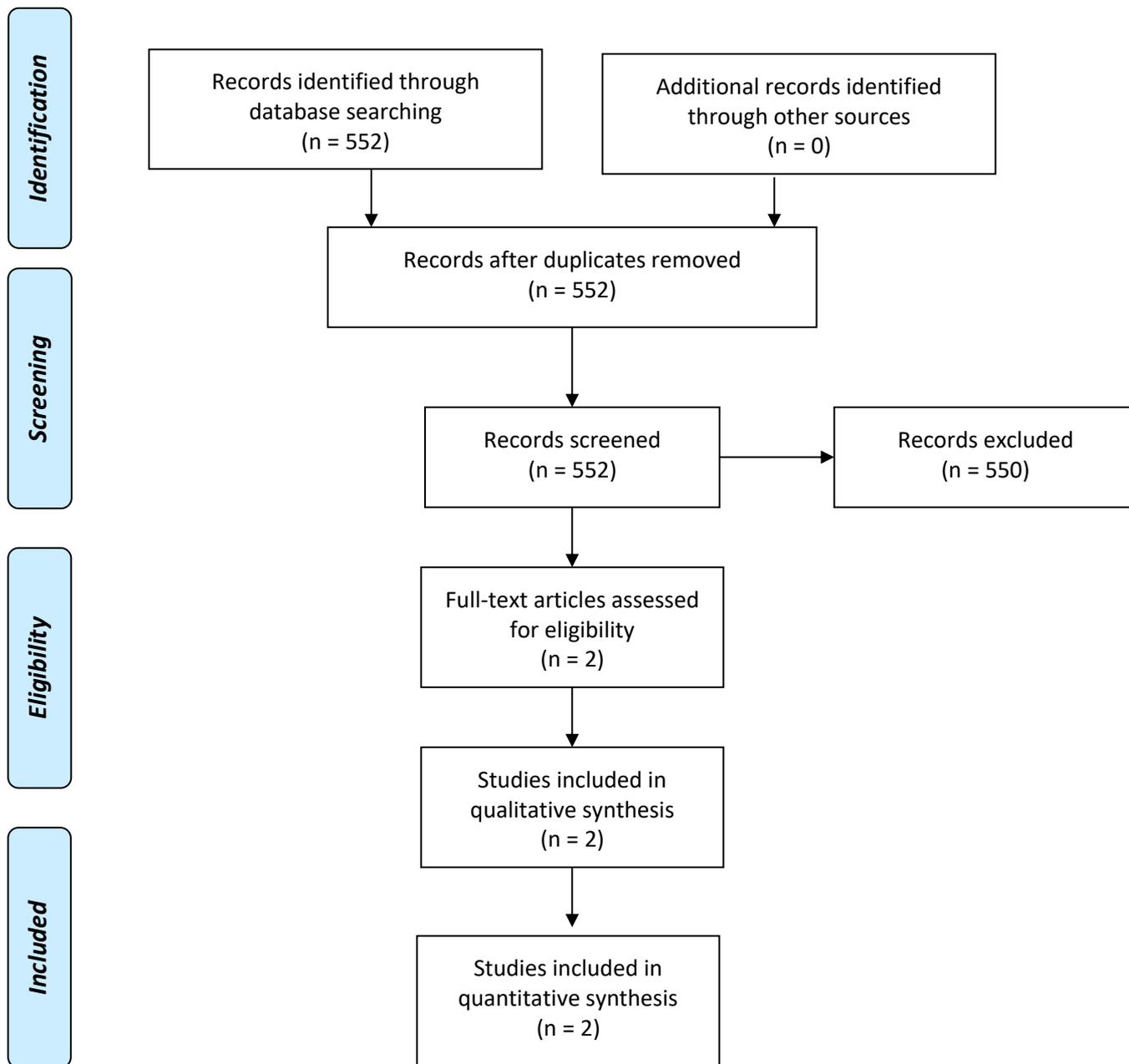


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q48



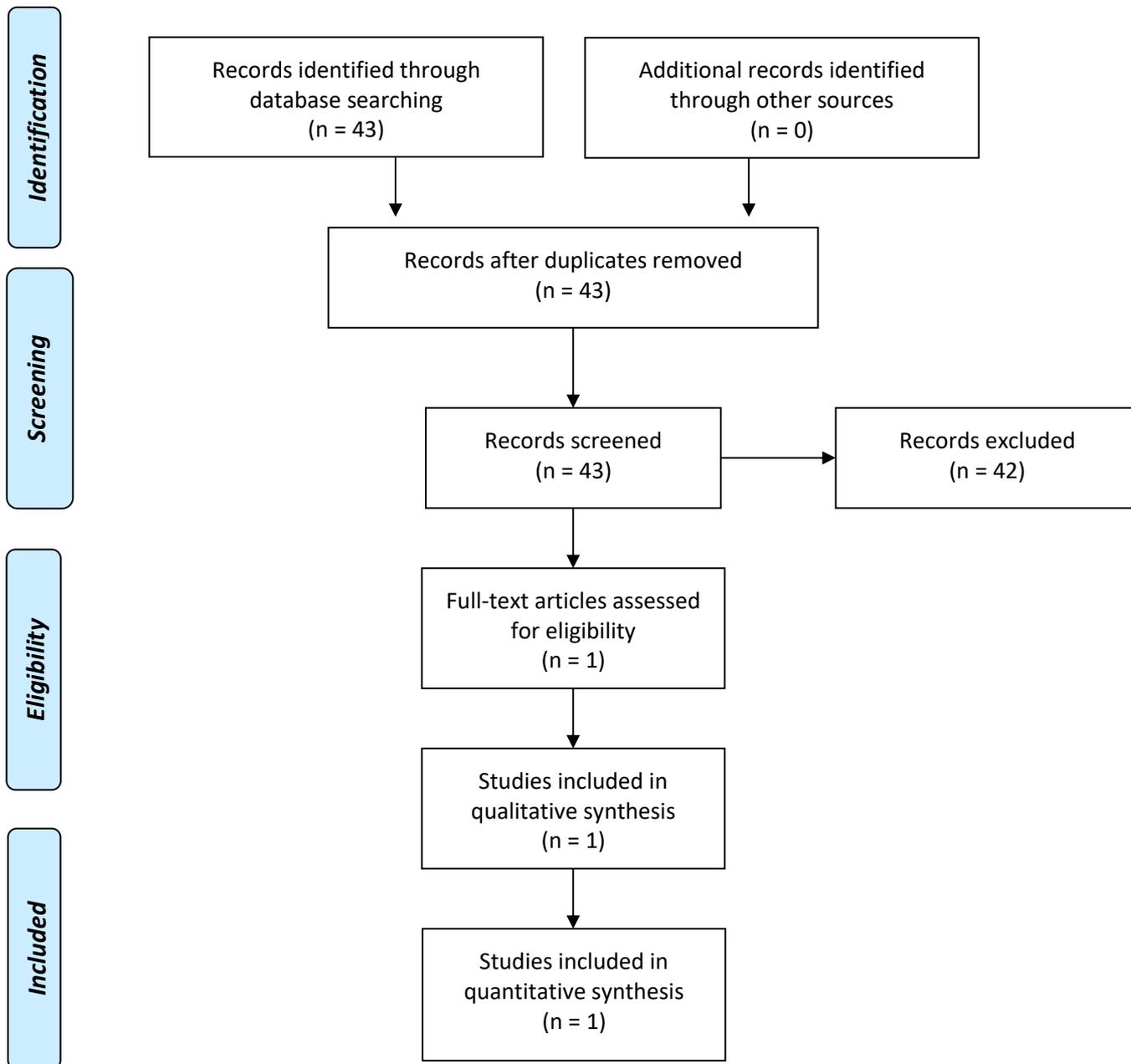


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q49



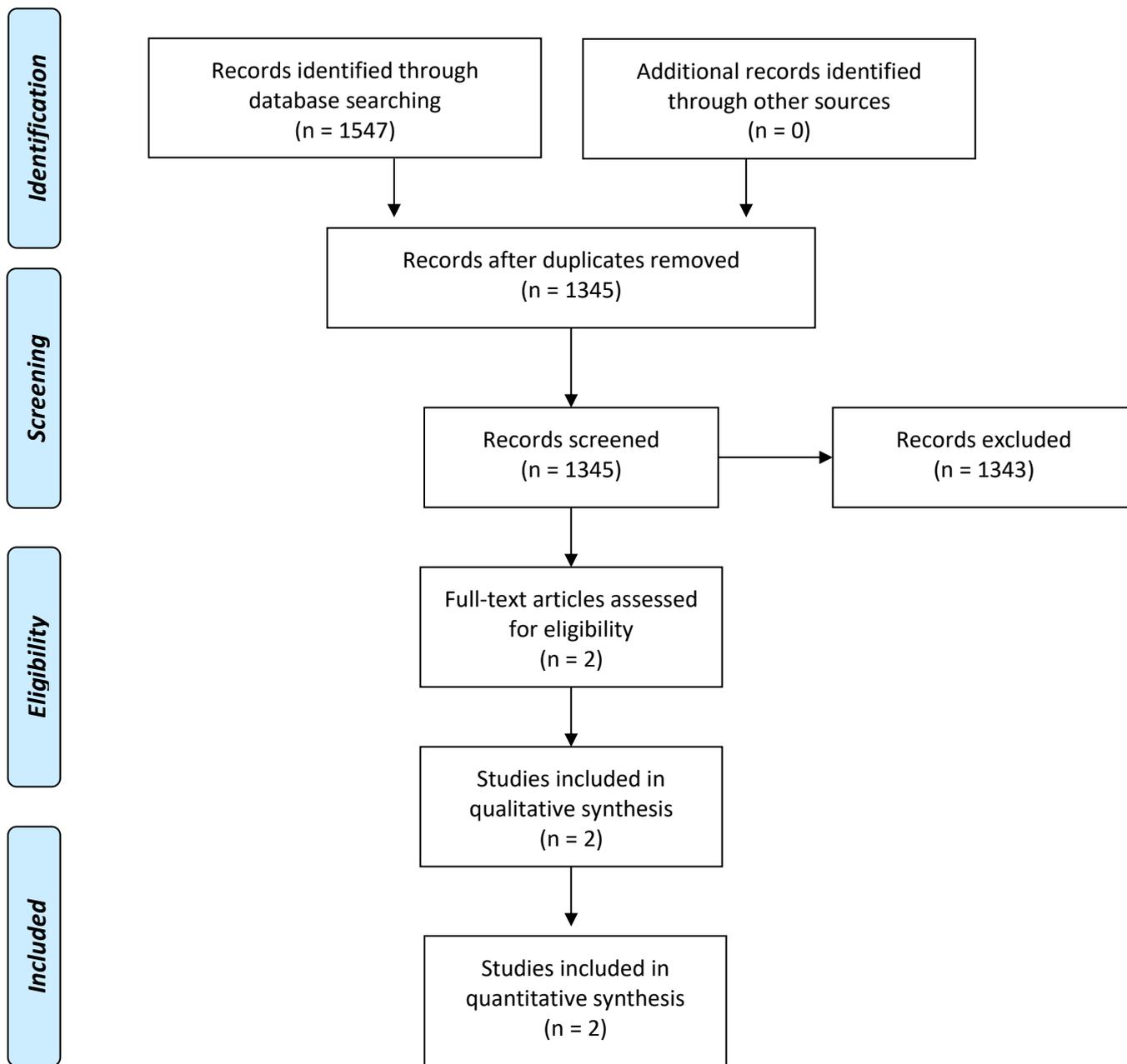


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q50



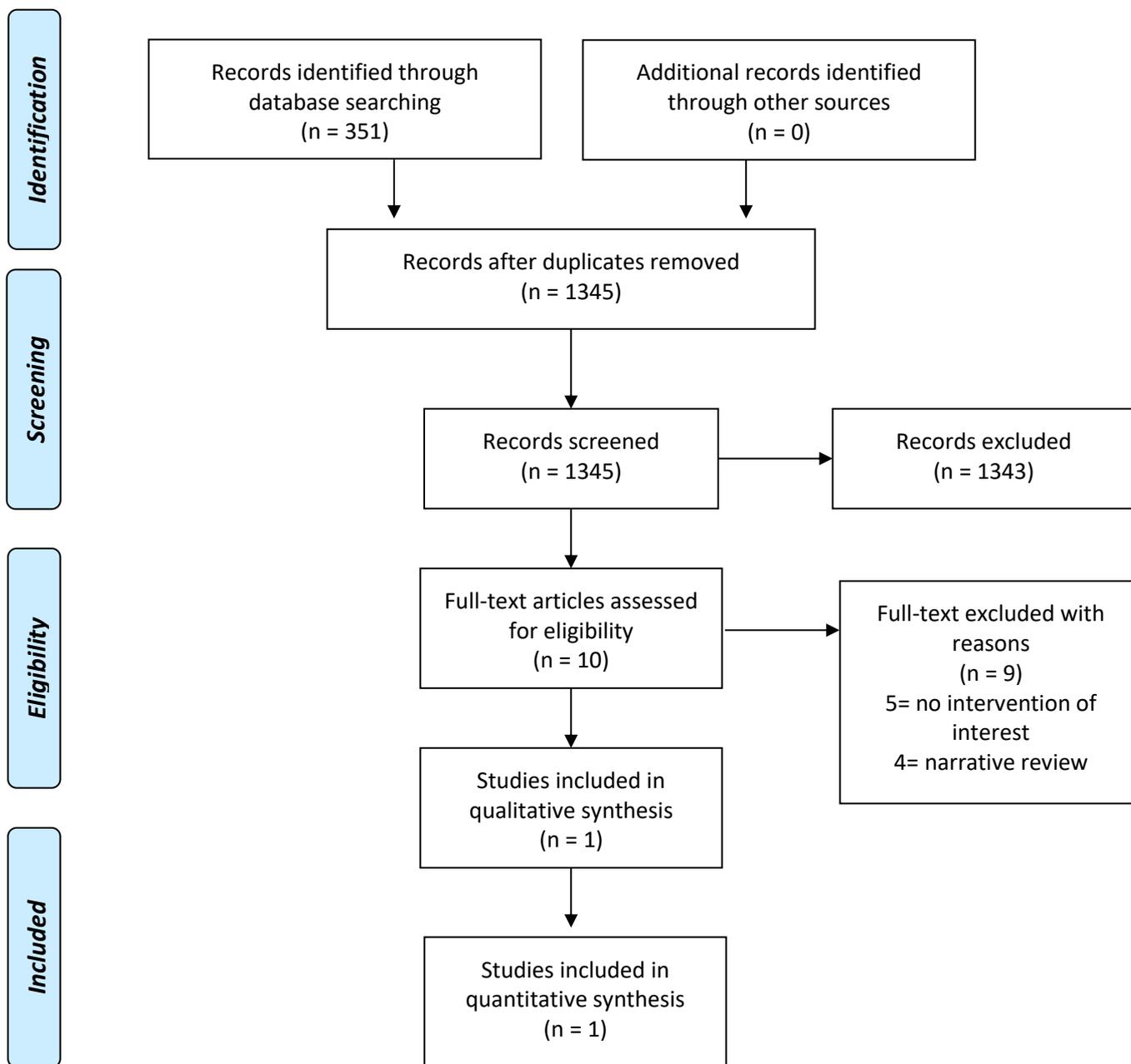


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q51



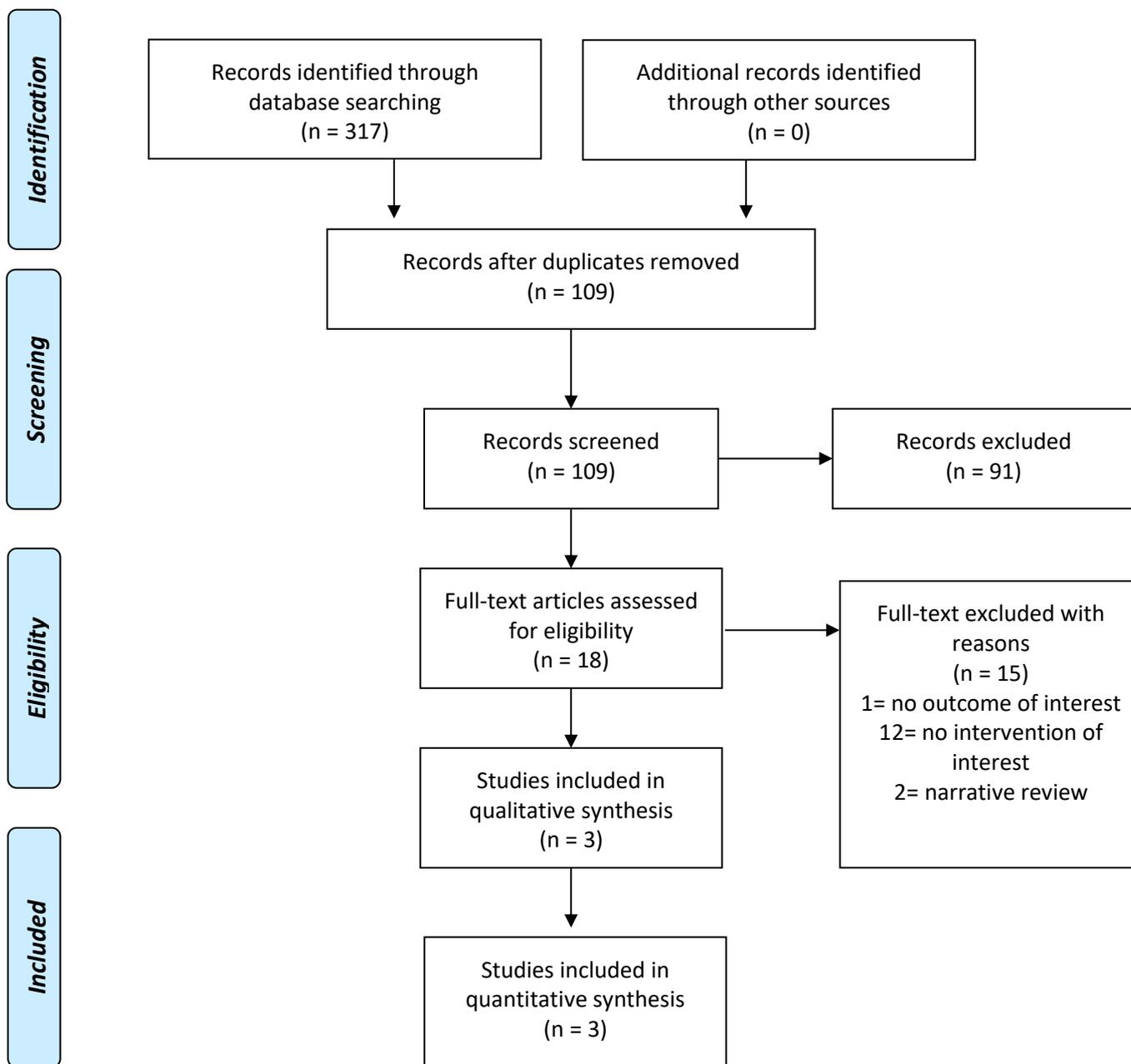


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q52



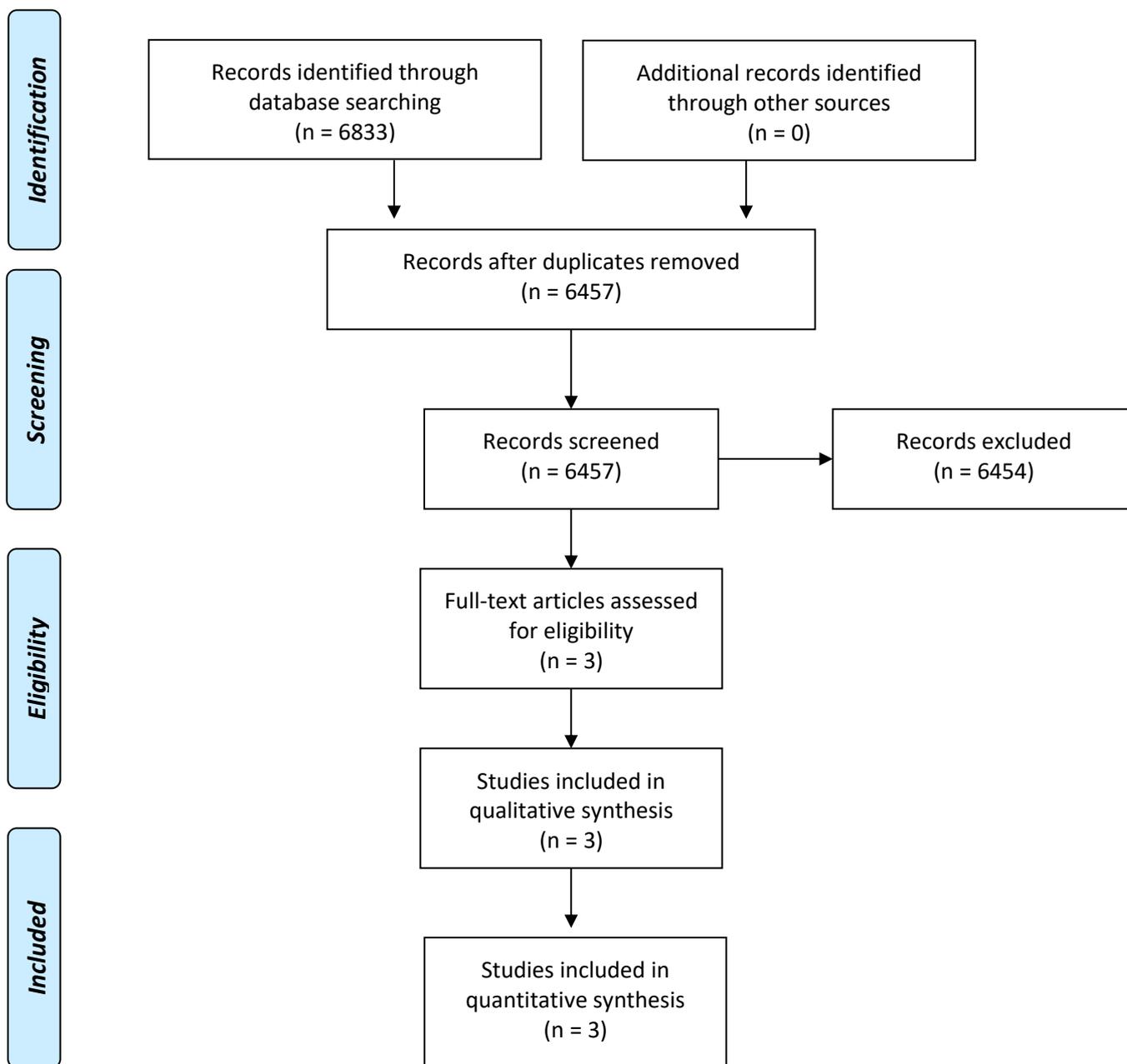


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q53



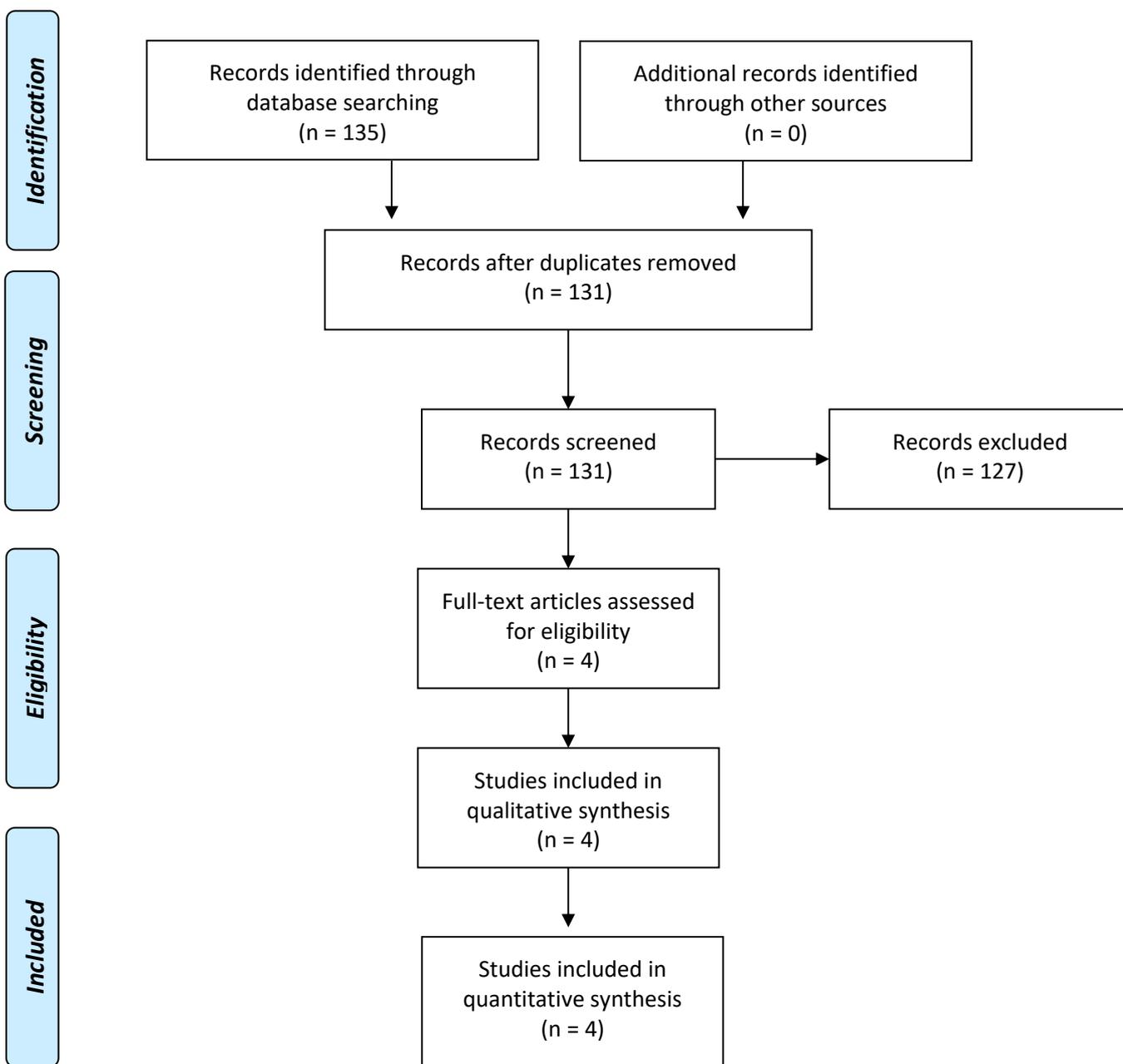


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q54





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q55





Appendice 3: Manuale metodologico AIOM 2021





**LINEE GUIDA AIOM 2023.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

24 giugno 2023

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	255
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	255
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	255
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	255
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	255
C. METODOLOGIA	255
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	260
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	260
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	260
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	260
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	260
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	261
4. BIBLIOGRAFIA	263
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	264
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	264
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	264
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	264
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	265
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche.....	265
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	265
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	266
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	268
Qualità dell'evidenza (GRADE)	268
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	271
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	271
3. Raccomandazioni cliniche	271
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	272
3.2. GRADE-Adolopment	274
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	274
5. CRITICAL APPRAISAL	274
6. Voci bibliografiche.....	276

- **LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE**

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione.

In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del”).

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

I: il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

O: con riferimento agli outcome di beneficio e di danno (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)”

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publicationbias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, ecc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)

- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori. L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al., 2013*)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).

Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate nella Tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai beneficio che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove..
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG

6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG		
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG		
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

	AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ ^{&}	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa	√ ^{&}	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR

21	Criteria di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

⁸solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

1. Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. *Health Res Policy Syst.* 2006 Nov 21;4:13.
2. Haynes BR. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ* 2002; 324:1350.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ.* 2008 May24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
4. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

- **METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM**

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico. Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati nella **Tab. 1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab. 1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali ecc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, ecc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG.

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, ecc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati).¹ Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore

¹ Descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (+,+,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, ecc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, ecc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig. 1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (⊖), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab. 2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab. 3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la "**fiducia**" nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

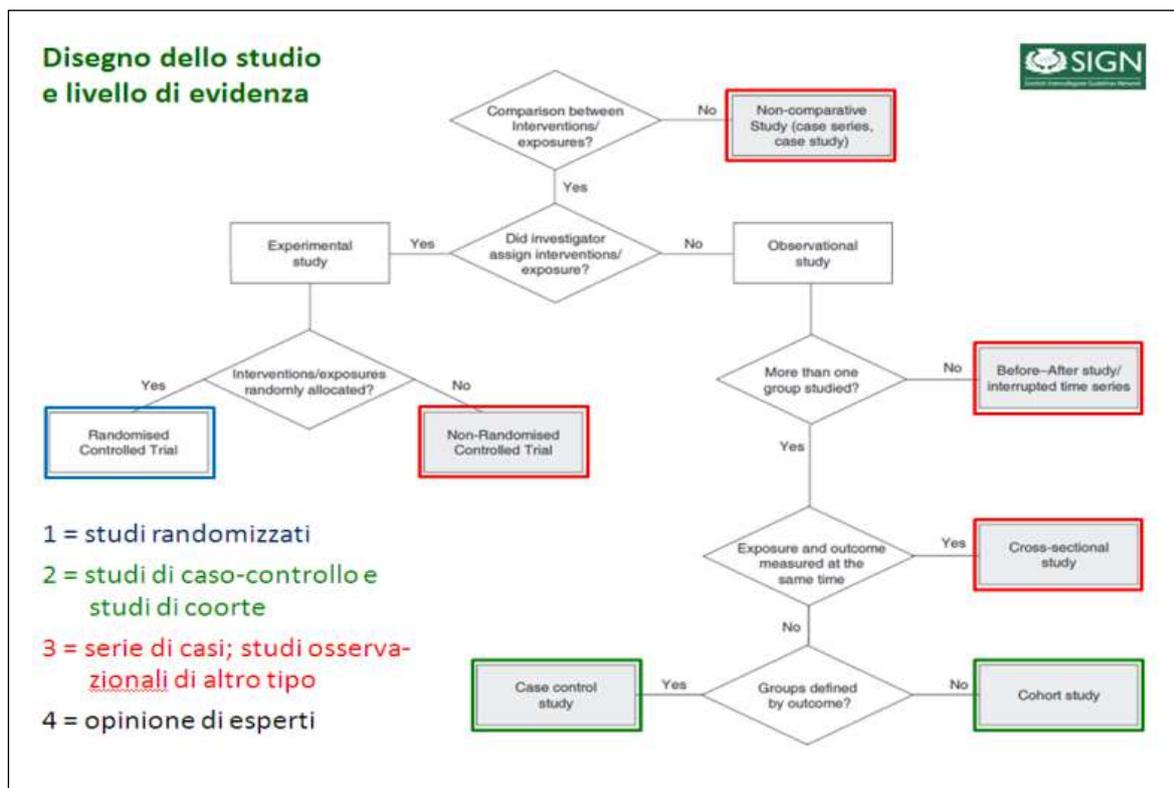


Fig. 1

Tab. 2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto

B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- a) studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- b) studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- c) popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, ecc.
- d) differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- e) differenze di etnia
- f) ecc.

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A²** a **B³**.

-
- Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design - errori nella pianificazione e conduzione dello studio:** sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

- interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - altri bias outcome specifici: *crossover*.
 - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
- i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
- popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB.** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- ✓ **Consistency** – valuta la *coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo*: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
- b. Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidencetable o ToEs*) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

Nella **Tab. 4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato nella **Tab. 5**.

Tab. 4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta
	Studio osservazionale = bassa
	Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (ad es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, ecc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori. Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole.

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente il panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (Tab. 6):

Tab. 6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a Favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a Favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica"	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

Condizionata a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
 - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.
 -

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**Tab. 7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab. 8**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Condizionata a favore

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Certeza delle prove
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certeza globale delle prove:
COI:

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione.

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle **Tab. 10** e **Tab. 11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab. 10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)
Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta?	Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline
La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	tra i gruppi o nei risultati.

CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forestplot...)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETERogeneità DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni)

Tab. 11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli

MANTENIMENTO	
Adeguatezza percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo "Vancouver" (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



Appendice 4: Commenti dei revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Prof. Massimo DI MAIO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Le figure in questo file Word sono spaginate e non leggibili 2. Non sarebbe meglio avere una unica figura per la malattia borderline resectable? Al momento ce ne sono 2, la 3 e la 5 3. Suggestisco di aggiornare ai numeri del cancro 2023 che dal 12 dicembre sono citabili 4. Suggestisco di sanare l'incongruenza con le raccomandazioni AIOM BRCA, nelle quali viene indicato il test solo per i pazienti con carcinoma del pancreas metastatico. 5. Karnofski score non è una percentuale, meglio dire 50 6. aggiornare 7. aggiornare 	<p>Si accettano tutte le correzioni.</p> <p>Risposta commento 1: le figure saranno inserite correttamente all'impaginazione definitiva.</p> <p>Risposta commento 2: le figure sono suddivise in diagnostiche e terapeutiche. Il panel ha deciso di mantenerle separate.</p> <p>Risposta commento 3, 5,6,7: abbiamo corretto come da richiesta.</p> <p>Risposta commento 4: si vorrebbe mantenere l'indicazione alla luce della utilità dell'uso del gBRCA soprattutto in ambito genetico supportata da evidenze scientifiche.</p>
Prof. Nicola SILVESTRIS	<p>Commenti su correzioni figure</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. può essere utile inserire i dati riportati nella versione 2023 dei Numeri del Cancro 2. nei pazienti inoperabili l'indicazione alla biopsia corrisponde a "deve" o "dovrebbe"? 3. Non è indicato lo schema Nal-IRI in II linea (credo vada in GU a febbraio 2024) 4. Profilassi antitrombotica: in tutti i pazienti ambulatoriali (anche in adiuvante)? 	<p>Si eseguono correzioni sulle figure richieste</p> <p>Risposta commento epidemiologia: si esegue la correzione richiesta.</p> <p>Risposta commento quesito 2: si corregge con "deve".</p> <p>Risposta commento quesito 44: si inserisce studio NAPOLI1 e uso del Nal-IRI+FUFA in seconda linea.</p> <p>Risposta commento quesito 51-52: si corregge con "nei casi ad alto rischio tromboembolico" con rinvio alle LG del tromboembolismo venoso.</p>
Prof. Gianpaolo BALZANO	<ol style="list-style-type: none"> 1. CONSIDERAZIONI GENERALI: <ul style="list-style-type: none"> - Suggestirei di inserire, prima dei capitoli, una tabella riassuntiva che riporti tutti i quesiti e le relative raccomandazioni, per facilitare la consultazione - Suggestirei di strutturare sempre nello stesso modo (nella stessa forma grafica) i quesiti e le raccomandazioni (attualmente sono in forme diverse) - L' Appendice sulle "Tabelle GRADE evidence profile" è incompleta 2. Chiederei di aggiornare i numeri della mortalità. Se consideriamo la pubblicazione "I numeri del cancro in Italia 2022" (stima dei decessi per il 2021) la mortalità per cancro del pancreas (maschi+femmine) è la terza in Italia, mentre risulta come 4° causa di morte sia per i maschi che per le femmine 	<p>Si accettano tutte le correzioni proposte nel testo.</p> <p>Risposta commento 1: l'impostazione è quella scelta dai metodologi ed AIOM ed uniformata a tutte le LG.</p> <p>Risposta commenti 2-4: si eseguono correzioni come richieste.</p> <p>Risposta commenti 5, 13: la raccomandazione è fornita in assenza di letteratura a supporto, pertanto non declinata secondo i quesiti GRADE/non-GRADE.</p> <p>Risposta commenti 6, 12, 14, 18: impostazione grafica scelta dai metodologi.</p> <p>Risposta commento 7: commento vuoto.</p>

	<p>La bibliografia riporta la versione "I numeri del cancro in Italia 2019"</p> <p>3. Secondo la stessa pubblicazione, la sopravvivenza attesa è 11% negli uomini e 12% nelle donne</p> <p>4. Anche se la mutazione BRCA-2 è più frequente e a maggior rischio, anche la BRCA -1 è correlata: "Germline BRCA2 variants are associated with an increased risk for PDAC (OR, 9.07 [95% CI, 6.33-12.98]) more commonly than BRCA1 (OR, 2.95 [95% CI, 1.49-5.60]) Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. JAMA. 2021 Sep 7;326(9):851-862</p> <p>5. Mi chiedo perché la raccomandazione sia formulata in modo diverso dalle altre, senza la riga arancione ecc.</p> <p>6. Mancano la qualità delle evidenze e la forza della raccomandazione</p> <p>7. –</p> <p>8. Secondo le linee guida europee, la resezione chirurgica di un cistoadenoma mucinoso è indicata se ≥ 4 cm o in presenza di noduli murali. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. Gut. 2018 May;67(5):789-804. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316027. Epub 2018 Mar 24. PMID: 29574408; PMCID: PMC5890653.</p> <p>9. Chiedo all'autore del paragrafo: di aggiornare la bibliografia con articoli più recenti, dato che molti recenti articoli suggeriscono di allentare la frequenza dei controlli in base al basso rischio di queste lesioni modificare di conseguenza la frequenza suggerita del monitoraggio con RM</p> <p>10. vedi commento precedente: è necessario aggiornare la bibliografia</p> <p>11. non è chiaro: suggerisco di modificare la frase</p> <p>12. manca qualità delle evidenze e forza della raccomandazione</p> <p>13. manca la raccomandazione</p> <p>14. manca qualità delle evidenze e forza della raccomandazione</p> <p>15. suggerirei di aggiornare la bibliografia dato che l'articolo più recente è del 2019. Ad esempio mancano: - Overbeek KA, et al. Timeline of Development of Pancreatic Cancer and Implications for Successful Early Detection in High-Risk Individuals. Gastroenterology. 2022 Mar;162(3):772-785.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.014. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34678218.</p>	<p>Risposta commenti: si eseguono correzioni come richieste.</p> <p>Risposta commenti 8-10, 12-14, 32-33, 36-40: si eseguono correzioni come richieste.</p> <p>Risposta commento 15: l'aggiornamento di questa letteratura non cambierebbe la raccomandazione, l'aggiornamento era stato già discusso ed eventualmente rinviato al 2024.</p> <p>Risposta commenti 16, 21, 22, 23, 24, 27, 30: la grafica diversa è necessaria per diversificare i quesiti GRADE dai NON GRADE.</p> <p>Risposta commenti 17, 29: l'ordine dei paragrafi è stato deciso dal panel completo. Un'eventuale revisione dell'ordine delle raccomandazioni potrà essere presa in considerazione nel 2024.</p> <p>Risposta commenti 19-20: l'aggiornamento di questa letteratura non cambierebbe la raccomandazione, l'aggiornamento era stato già discusso ed eventualmente rinviato al 2024 alla luce delle eventuali nuove raccomandazioni mondiali delle LG sulle lesioni cistiche del pancreas.</p> <p>Risposta commento 25: abbiamo alzato la qualità delle evidenze.</p> <p>Risposta commento 26: abbiamo lasciato la medesima forza della raccomandazione.</p> <p>Risposta commenti 28, 31: abbiamo lasciato la qualità dell'evidenza iniziale come definito dai metodologi.</p> <p>Risposta commenti 34, 35, 42-43: modo verbale concordato con i metodologi.</p> <p>Risposta commento 41: le evidenze sono troppo precoci, prenderemo in considerazione questo commento nell'aggiornamento 2024.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>- Paiella S, et al. Outcomes of a 3-year prospective surveillance in individuals at high-risk for pancreatic cancer. Am J Gastroenterol. 2023 Oct 3. doi: 10.14309/ajg.0000000000002546. Epub ahead of print. PMID: 37787643.</p> <p>16. Bisognerebbe uniformare la forma grafica dei quesiti e delle raccomandazioni perché non sempre è la stessa</p> <p>17. A mio parere il capitolo sul trattamento neoadiuvante dovrebbe essere inserito nel capitolo "trattamento chirurgico della malattia localizzata". Nella struttura attuale si trova dopo il capitolo sulla terapia adiuvante, ma concettualmente mi sembra più appropriato che sia qui</p> <p>18. Inserire qualità evidenza e forza raccomandazione</p> <p>19. Perché evidenza bassa? Ci sono diversi studi randomizzati e metanalisi</p> <p>20. Non sono d'accordo nell'indicare una evidenza molto bassa. Non esistono studi randomizzati perché eticamente non possono essere condotti. Tutti gli studi fatti nel mondo sono concordi e ci sono diverse metanalisi. Il livello di qualità deve essere alzato</p> <p>21. Sugerirei di utilizzare la stessa struttura per i quesiti sui diversi trattamenti di CT adiuvante (per omogeneità)</p> <p>22. Sposterei questo quesito più oltre perché interrompe la sequenza dei quesiti sulla CT adiuvante</p> <p>23. Sugerirei di utilizzare la stessa struttura per i quesiti sui diversi trattamenti di CT adiuvante (per omogeneità)</p> <p>24. Sugerirei di utilizzare la stessa struttura per i quesiti sui diversi trattamenti di CT adiuvante (per omogeneità)</p> <p>25. Alzerei la qualità delle evidenze: ci sono 2 studi randomizzati e tutti gli studi retrospettivi concordi nell'evidenziare un vantaggio per la neoadiuvante</p> <p>26. Alzerei anche la forza della raccomandazione: tutte le linee-guida suggeriscono la neoadiuvante nei borderline resectable</p> <p>27. Come già segnalato, uniformerei la forma grafica in tutti i quesiti</p> <p>28. lo metterei MOLTO bassa</p> <p>29. A mio parere, la sequenza dovrebbe essere invertita: questo quesito dovrebbe precedere il quesito 32</p> <p>30. Anche qui uniformare la grafica</p> <p>31. Qui è indicata una qualità delle evidenze "moderata" in presenza di un solo RCT. Nel quesito 29 (neoadiuvante</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>in BR), è indicata una qualità molto bassa in presenza di 2 RCT e molti retrospettivi (tutti concordi). Io suggerirei una qualità delle evidenze BASSA</p> <p>32. La specifica “BRCA wild-type” è necessaria? Mi sembra un fattore confondente: indipendentemente dall’aver eseguito la ricerca della mutazione, possiamo considerare la terapia di mantenimento</p> <p>33. Come sopra: toglierei BRCA wild-type</p> <p>34. Invece che il condizionale, in una raccomandazione dovrebbe essere utilizzato un indicativo (può)</p> <p>35. Il condizionale “dovrebbe” non deve essere usato in una raccomandazione; sarebbe meglio sostituirlo con “è”</p> <p>36. E’ anacronistico rimanere quasi equidistanti tra endoscopia e chirurgia, come risulta da questo paragrafo. E’ vero che non ci sono evidenze chiare dalla letteratura, ma in anni recenti non ci sono più stati RCT perché si ritiene che lo stent endoscopico sia indubbiamente vantaggioso, dato l’affinamento delle tecniche e dei materiali endoscopici.</p> <p>37. Il termine “drenaggio” potrebbe includere anche un drenaggio biliare percutaneo</p> <p>38. Ho inserito questo commento</p> <p>39. Toglierei questa prima raccomandazione perché lascia troppo spazio alla possibilità di fare un by pass chirurgico</p> <p>40. Con lo stesso obiettivo suggerirei di modificare questa raccomandazione</p> <p>41. Come risposta a questo quesito, come palliazione endoscopica viene citato solo il posizionamento di uno stent duodenale, ma negli ultimi anni si è affermata la gastro-digiunostomia endoscopica sotto guida EUS, invece che lo stent duodenale. Aggiungerei almeno una nota che riguarda questo tipo di palliazione endoscopica, che potrebbe sostituire la palliazione chirurgica in un prossimo futuro</p> <p>42. Solito commento sull’uso del condizionale nella raccomandazione</p> <p>43. Condizionale; sostituirei con “non è indicato”</p>	
Dott. Guido GIORDANO	<ul style="list-style-type: none"> - Piccolissimi accorgimenti su errori di battitura - ho aggiunto (qualora andasse inserita) la reference bibliografica relativa allo studio NEOPAN - un commento sulla possibilità di inserire nella terapia di seconda linea lo schema 	<p>Si accettano tutte le correzioni.</p> <p>Si aggiunge studio NAPOLI1</p> <p>PERT: l’aggiornamento era stato già discusso ed</p>

	<p>contenente nal-IRI (recentissima pubblicazione in Gazzetta Ufficiale relativa alla rimborsabilità in Italia per cui credo vada aggiunta tra le opzioni di seconda linea)</p> <p>Infine, aggiungo in questa mail una considerazione da inoltrare agli estensori: "credete possa essere il caso di inserire una raccomandazione sull'utilizzo della PERT, oppure pensate sia di pertinenza dei Colleghi Gastroenterologi nel contesto della valutazione di una Insufficienza Pancreatica Esocrina?"</p>	<p>eventualmente rinviato al 2024</p>
<p>Prof. Gianpaolo TORTORA</p>	<p>Aggiornerei i dati epidemiologici con quelli ultimi (poco edificanti) di AIRTUM-AIOM-SIAPEC - <i>I numeri del cancro</i>, appena presentati. Nell'algoritmo 7, nell'elenco dei trattamenti disponibili, personalmente metterei Gemcitabina-nab-paclitaxel dopo FOLFIRINOX, considerato l'uso diffuso e toglierei il PEXG perché, pur avendo dimostrato efficacia nello studio originario di Michele Reni, è ormai di fatto sostituito dal PAXG (credo che anche Michele non lo usi più). Parere personalissimo e opinabile.</p>	<p>Si eseguono le correzioni richieste</p>



Appendice 5: Conflitti di interesse





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michele.....

Cognome...RENI.....

Qualifica.....Direttore Programma Strategico di coordinamento clinico del Pancreas Center.

Ente di appartenenza.....IRCCS Ospedale San Raffaele.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NESSUNO.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NESSUNO.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
- Viatris ; SOTIO; Servier; MSD; Celgene; Astra-Zeneca, Eli-Lilly, Shire, Baxter, Sanofi

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

MERUS, Astra-Zeneca, Celgene

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... *Michela Reni* Data 05/01/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...ORONZO.....

Cognome...BRUNETTI.....

Qualifica...MEDICO CHIRURGO.....

Ente di appartenenza.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NESSUNO.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NESSUNO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NESSUNO.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NESSUNO.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

HOSPITALITY: PIERRE FABRE; Incyte Corporation.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede 

Bari, 20/12/2022

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... SERCUO

Cognome..... ALFIERI

Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO

Ente di appartenenza..... PODCLINICO GENOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

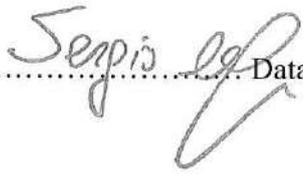
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
..... Data.....
30.03.23

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ALESSANDRO.....

Cognome.....BITTONI.....

Qualifica.....MEDICO ONCOLOGO.....

Ente di appartenenza.....ONCOLOGIA MEDICA, IRCCS IRST
"DINO ANTARONI", NEZOLA (FE), ITALY.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



28/03/2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivana.....

Cognome.....Cataldo.....

Qualifica...MD, PhD.....

Ente di appartenenza...AULSS2 Treviso, Ospedale Ca' Foncello, UOC Anatomia Patologica

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NO.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

... NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: Nessuno

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

no.....

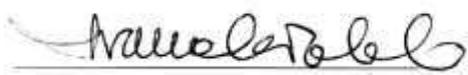
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica: NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede 

Data 13/01/2022

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Domenico Cristiano.....

Cognome Corsi.....

Qualifica...Direttore UOC Oncologia Medica.....

Ente di appartenenza Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina Gemelli Isola.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Partecipazione ad Advisory Board: Pierre Fabre, Amgen, Servier, Leo Pharma, Pfizer.....

Hospitality: Pfizer

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.


 Fatebenefratelli Isola Tiberina
 Gemelli Isola
 Dott. Dorsenico Cristiano CORSI
 201 600 601 64 05018

In fede

Data 24 maggio 2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...STEFANO.....

Cognome.....CRIPPA.....

Qualifica PROFESSORE ASSOCIATO DI CHIRURGIA GENERALE

Ente di appartenenza UNIVERSITA' VITA SALUTE SAN RAFFAELE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
PARTECIPAZIONE NEL NOVEMBRE 2022 AD ADVISORY BOARD BAYER
(DIAGNOSTICA DELLE LESIONI CISTICHE E SOLIDE DEL PANCREAS)

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 30/01/2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Mirko

Cognome D'Onofrio

Qualifica Professore Ordinario Dirigente Medico

Ente di appartenenza Università di Verona, AOUI Verona, Istituto di Radiologia, Policlinico GB Rossi

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Congressi / Simposi Bracco, Congressi / Simposi Hitachi, Congressi / Simposi Siemens, Advisory board Siemens

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 19 / 4 / 2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MICHELE
Cognome..... FIORE
Qualifica..... MEDICO RADIOTERAPISTA, PROFESSORE ASSOCIATO di RADIOTERAPIA
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' CAMPUS BIO-MEDICO di ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....
Melù pm 15/03/2022

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ISABELLA

Cognome FRIGERIO

Qualifica CHIRURGA

Ente di appartenenza OSPEDALE P PEDERZOLI SPA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Isabella Frigerio

Data 24.03.2023





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... EUSA
Cognome..... GIAMMONI
Qualifica..... Medico chirurgo specialista in Oncologia
Ente di appartenenza..... AOU CAREGA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Advisory Board EUSA
Advisory Board Giaroni
Advisory Board AAA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

.....
.....

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

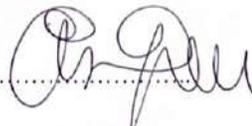
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. 01/02/22 Data. 



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MICHELE
Cognome MILELLA
Qualifica DIRETTORE U.O.C. OCULOGIA
Ente di appartenenza A.O.U. I. di VERONA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

AILE GROUP, EUSA PHARMA (SPEAKER FREE, AB), PFIZER (SPEAKER, AB)
ASTRAZENECA (SPEAKER, AB), MERCK SERONO (AB), MSD (AB), ACCMED,
DEFAFARM, SERVIER, BAXTEL, CELEGENE, MYLAN IT, IPSEN,
ROCHE (SPEAKER, FREE, AB) ~~NON SUEGGERO~~

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. VERONA Data 16/06/2022

Prof. MICHELE MILELLA
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
INTEGRATA - VERONA
Ospedale Policlinico "G.B. Rossi"
U.O.C. di ONCOLOGIA
Direttore: Prof. MICHELE MILELLA

Michele Milella

Last Updated On 1/31/2022 2:19:01 AM

This is a disclosure report of your financial relationships with for-profit health care companies.

Please keep your disclosure current and visit coi.asco.org to make any updates or revisions.

All relationships are considered compensated unless otherwise noted. Relationships are self-held unless otherwise noted.

Employment

No Relationships to Disclose

Leadership

No Relationships to Disclose

Stock and Other Ownership Interests

No Relationships to Disclose

Honoraria

Company: Pfizer

Recipient: You

Company: MSD

Recipient: You

Company: AstraZeneca

Recipient: You

Company: Roche

Recipient: You

Company: EUSA Pharma

Recipient: You

Company: Boehringer Ingelheim

Recipient: You

Company: Ipsen

Recipient: You

Consulting or Advisory Role

Company: Novartis

Recipient: You

Speakers' Bureau

No Relationships to Disclose

Research Funding

Company: Roche

Recipient: Your Institution

Patents, Royalties, Other Intellectual Property

No Relationships to Disclose

Expert Testimony

No Relationships to Disclose

Travel, Accommodations, Expenses

No Relationships to Disclose

Other Relationship

No Relationships to Disclose

(OPTIONAL) Uncompensated Relationships

No Relationships to Disclose

[\(OPTIONAL\) Open Payments Link](#)

No Relationships to Disclose

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Monica.....

Cognome.....Niger.....

Qualifica.....oncologo medico.....

Ente di appartenenza...Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... Spese congressuali: Celgene e Astrazeneca; speaker: Incyte; Collaborazioni editoriali: Sandoz, Medpoint SRL, Servier e Incyte. Consulenze/advisory board: EMD Serono, Basilea Pharmaceutica, Servier, Incyte, MSD Italia, AstraZeneca, Taiho.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: nessuno

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....no.....

.....

...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....no.....

.....

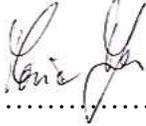
....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data.....24/03/2023.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Salvatore

Cognome Paiella

Qualifica MD, PhD, Professore Associato

Ente di appartenenza Chirurgia Generale e del Pancreas, Università di Verona, Verona

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche:
Consultancy Honoraria per AlphaTau Medical

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 24/03/2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Paolo
Cognome PEDRAZZOLI
Qualifica DIRETTORE SECT DIP ONCOLOGICO
Ente di appartenenza FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO S.MATTEO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura. *tra le quali:*

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. ~~finanziaria) con equalmento coperto e dichiarazione~~

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 7 anni, comprendente o meno i benefici economici o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

ITALFARMACO

FRESENIUS

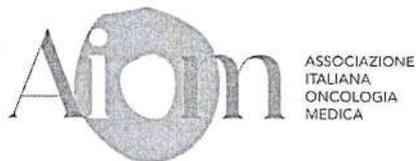
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 21/3/23



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ILARIO GIOVANNI
Cognome..... RAPPOSPELLI
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO
Ente di appartenenza..... IRCCS IRST "SILVANO OMBROSI"

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... PSA ITALIA - ATTIVITÀ DI CONSULENZA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

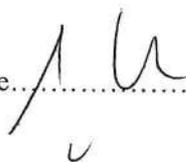
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 28/03/2023





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Enrico.....

Cognome...Vasile.....

Qualifica...Dirigente Medico.....

Ente di appartenenza.....Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva):

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

- *Ho partecipato a Board come consulente scientifico per le seguenti ditte farmaceutiche: Lilly, Astra Zeneca, Roche, MSD*

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica

- ho partecipato come Principal Investigator o Sub-Investigatore a studi clinici promossi dalle seguenti aziende farmaceutiche: Amgen, Arqule, Astellas, Astra Zeneca, Bayer, Beigene, Boehringer Ingelheim, BMS, Celgene, Daichi, Five Prime, Incyte, Ipsen, Janssen, Lilly, MSD, Pharmacyclics, Roche. Per tali studi non ho mai ricevuto grant personali

- ho partecipato come relatore con incarichi a titolo gratuito o retribuito ad eventi congressuali per i quali le seguenti ditte farmaceutiche hanno fornito grant incondizionati: Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Baxter, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Celgene, Ipsen, Janssen Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda

- sono vice presidente della Fondazione ARCO (ente terzo settore, ex ONLUS, che promuove studi clinici indipendenti in oncologia e che riceve grant da varie ditte farmaceutiche finalizzati a promuovere la sua attività scientifica)

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... 

Data...27/01/2023.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: VINCENZO

Cognome: VALENTINI

Qualifica: Direttore del Dipartimento Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica, Ematologia

Ente di appartenenza Fondazione Policlinico A.Gemelli IRCSS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche:

Amgen, Astellas, AstraZeneca, Byer, Bristol Myers Squibb, Eisai, Ferring, Foundation Medicine, Ge Healthcare, Ipsen, Istitutogentili, Janssen-Cilag, Medipass, MSD, Merck, Norgine, Novartis Farma, Pfizer, Radius, Sanofi, SAS, Servier Italia, Tecnologie Avanzate, Tema Sinergie, Varian, Elekta,

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

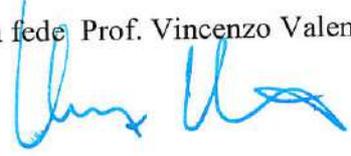
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Prof. Vincenzo Valentini



Data 28 Marzo 2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIANPAOLO
Cognome..... BALZANO
Qualifica..... RESPONSABILE UNITA' FUNZIONALE
Ente di appartenenza..... H. S. RAFFAELE MILANO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
..... NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
..... NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
..... NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
NO
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
NO
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
NO
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
Data.....
17/3/22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....elisabetta.....

Cognome.....Buscarini

Qualifica.....Direttore Dipartimento Scienze mediche – UOC Gastroenterologia

Ente di appartenenza.....ASST Ospedale Maggiore Crema.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....no.....

.....

.....

...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....no.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....Olympus Norgine alfasigma

Fujifilm.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

...NO.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

...NO.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede 

Data 15 marzo 2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome FERDINANDO

Cognome DE VITA

Qualifica PROFESSORE ORDINARIO ONCOLOGIA MEDICA

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITELLI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data 30.01.2023





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: MASSIMO

Cognome: DI MAIO

Qualifica: Direttore

Ente di appartenenza: SCDU Oncologia, AO Ordine Mauriziano, Torino. Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Ho ricevuto pagamenti, per advisory board o attività di consulenza, dalle seguenti aziende farmaceutiche: AstraZeneca, Pfizer, Novartis, Roche, Merck Sharp & Dohme, Janssen, Astellas, Eisai, Takeda, Amgen, Merck Serono.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Il Dipartimento di Oncologia dell'Università degli Studi di Torino ha ricevuto da Tesaro – Glaxo Smith Kline un research grant per uno studio clinico “investigator-initiated trial” del quale sono sperimentatore principale.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Torino, 14 febbraio 2022





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GUIDA

Cognome..... GIORDANO

Qualifica..... MEDICO CHIRURGO, NEURORADIOLOGIA, ONCOLOGO

Ente di appartenenza..... OSPEDALE OPERATIVO DI ONCOLOGIA MEDICA E TERAPIA BIOTECNOLOGICA, POLICLINICA MONTE (FG); DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE UNIVERSITA' DI FOGGIA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede P. W. F. L. C. W. Data 3/3/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... NICOLA
Cognome..... SILVESTRI
Qualifica..... professore associato di oncologia medica
Ente di appartenenza..... Università degli Studi di Bari

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Sauilhemone MSD Xellu
Iqvia Vvet
Lilly Servier

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 14/1/22

M. Le Sibers



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Giampaolo.....

Cognome...TORTORA.....

Qualifica...Prof. Ordinario e Direttore UOC Oncologia Medica

Ente di appartenenza: Università Cattolica Sacro Cuore e Fondazione Policlinico Universitario Gemelli
IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Advisory Board per BM;S, Celgene, Merck, MSD, AstraZeneca

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Sponsorizzazione di Convegni e Corsi residenziali

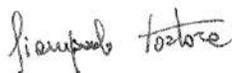
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

14.2.2022

Data.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome GIUSEPPE

Cognome ZATTONI

Qualifica PRF. ORDINARIO ANATOMIA PATOLOGICA

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI VERONA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....*no*.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....*no*.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....*no*.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede *[Signature]* Data *15/3/2022*.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
.....
Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

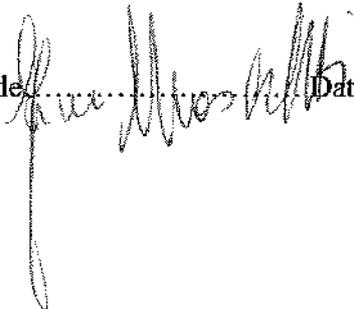
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

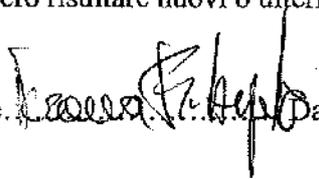
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... ANTONINO... CARULLO.....

Cognome... TRAFALINCO.....

Qualifica... DIRUTTA MEDIC.....

Ente di appartenenza... VARESE I..... S.P.A.V.A.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. S. RAWVA Data 17/6/2011

S. Rawva

Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM
Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede



Dott. Francesco Perrone
Presidente AIOM