

ICO-ICS

PRAXIS

Para el tratamiento médico y con irradiación del
adenocarcinoma de páncreas

V1: Diciembre 2018

ÍNDICE

1. TRATAMIENTO MÉDICO Y CON IRRADIACIÓN DEL ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS	4
1.1. Título	4
1.2. Justificación y objetivos	4
1.3. Descripción de la entidad clínica objeto de la GPC	5
1.4. Identificación de la población de estudio	6
1.5. Equipo de desarrollo de la guía	7
1.6. Conflicto de interés	9
1.7. Revisión de la literatura: fuentes consultadas	9
1.8. Metodología de revisión sistemática de la evidencia científica y gradación de la evidencia	9
1.9. Niveles de evidencia según ESMO ¹³	10
1.10. Grados de recomendación según ESMO	10
2. ENFERMEDAD RESECABLE	11
2.1. Indicación de la cirugía como primer tratamiento en el adenocarcinoma de páncreas localizado	11
2.2. Tratamiento quimioterápico adyuvante	11
2.2.1. Indicación	12
2.2.2. Estudio de extensión y exploraciones recomendadas previas al inicio del tratamiento adyuvante	12
2.2.3. Opciones de QT adyuvante	12
2.3. Quimioterapia y radioterapia	14
2.3.1. Pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecado con margen afecto, cirugía R1	16
2.3.2. Pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecado con infiltración ganglionar	17
3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS BORDERLINE RESECABLE (BRPC)	23
3.1. Introducción	23
3.2. Diagnóstico de estadificación prequirúrgico	23
3.3. Tratamiento preoperatorio del BRPC	24
3.4. Papel de la radioterapia neoadyuvante en el cáncer de páncreas borderline (BRPC)	26
3.5. Papel de la QT neoadyuvante en el cáncer de páncreas borderline (BRPC)	27
4. CÁNCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO (CPLA)	33
4.1. SBRT en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado (LAPC)	35
5. ENFERMEDAD METASTÁSICA	41
5.1. Tratamiento de primera línea	41
5.2. Tratamiento de segunda línea	44
5.3. Radioterapia paliativa en el cáncer de páncreas	49

6.	TRATAMIENTO DE SOPORTE	51
6.1.	Manejo de la enfermedad tromboembólica	51
6.2.	Manejo de las obstrucciones duodenal y biliar	52
6.3.	Derivación a la unidad de cuidados paliativos (UCP)	52
6.4.	Soporte nutricional	53
6.4.1.	Cribado nutricional	53
6.4.2.	Valoración nutricional	54
6.4.3.	Intervención nutricional	54
6.4.4.	Insuficiencia pancreática exocrina	56
6.4.5.	Insuficiencia pancreática endocrina	56
6.4.6.	Caquexia cancerosa	57
7.	CUIDADOS DE ENFERMERÍA ASOCIADOS AL CÁNCER DE PÁNCREAS	60
7.1.	Rol asistencial	60
7.2.	Rol de gestión	60
	ANEXO 1. SEGUIMIENTO	62
	ANEXO 2. CLASIFICACIÓN RADIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LOS BRPC	64
	ANEXO 3. DERIVACIÓN A UNA CONSULTA DE CÁNCER FAMILIAR PARA ESTUDIO DE ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS. CRITERIOS CONSENSUADOS DENTRO DE LA RED DE ATENCIÓN ONCOLÓGICA CLASIFICACIÓN ¹⁵²	67
	ANEXO 4. NUTRISCORE	68
	ANEXO 5. DEFINICIÓN DE LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE QT INCLUIDOS EN LA GUÍA	69
	PROPUESTA DE INDICADORES PARA EVALUAR EL SEGUIMIENTO DE LOS RESULTADOS PROFESIONALES A QUIENES VA DIRIGIDA LA GUÍA	70 71
	FECHA DE EDICIÓN/ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN	71
	PREVISIÓN SOBRE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA	71
	BIBLIOGRAFÍA	72

1. TRATAMIENTO MÉDICO Y CON IRRADIACIÓN DEL ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS

1.1. Título

Guía clínica para el tratamiento médico y con irradiación del adenocarcinoma de páncreas

1.2. Justificación y objetivos

La Red Catalana de Atención Oncológica es resultado de un acuerdo estratégico entre dos entidades públicas, el Instituto Catalán de la Salud (ICS) y el Instituto Catalán de Oncología (ICO), cuya misión es garantizar una atención clínica integral a los pacientes oncológicos y mejorar su capacidad para afrontar los retos de la medicina de precisión en el tratamiento del cáncer.

Entre los valores que guían las actuaciones del ICS y del ICO destacan el posicionamiento de la ciudadanía como eje central del sistema sanitario, en el que los profesionales constituyen la pieza clave de la organización; el compromiso con la sostenibilidad económica y social; la simplificación organizativa; el diálogo y la transparencia; la atención integral a las personas, y la integración activa, respetuosa y con responsabilidad en el sistema sanitario de Cataluña. En la actualidad se están produciendo cambios importantes en el mundo del tratamiento oncológico con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas, por lo que debemos asegurar la mejor utilización de los recursos disponibles sobre la base de la máxima evidencia posible. El gran reto actual es la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia y con un esfuerzo continuado de evaluación de los resultados.

En este escenario, entre los objetivos de la Red Catalana de Atención Oncológica es clave alcanzar un liderazgo clínico potente mediante un modelo basado en el consenso profesional y la capacidad de colaboración entre los diferentes centros. Las guías de práctica clínica (GPC) son un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia y que nos ayude a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por consiguiente, el desarrollo, la implantación y la evaluación de resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para la práctica de la atención basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen un elemento fundamental para una discusión terapéutica con el paciente que permita llegar a una toma de decisiones compartida.

En nuestro ámbito las denominamos guías terapéuticas de la Red Catalana de Atención Oncológica o ICO-ICSPraxis.

El punto de partida para las guías conjuntas ICO-ICS son las ICOPraxis, las guías terapéuticas que el ICO ha desarrollado durante la última década. En el año 2007, la dirección del ICO decidió empezar a elaborar GPC propias partiendo de las oncoguías catalanas. La particularidad de las ICOPraxis es que buscan el consenso entre los profesionales del ICO avalado con el máximo grado de evidencia disponible. Dos de sus objetivos principales, y también uno de los motivos por los que fueron creadas, es

la disminución de la variabilidad en el tratamiento de los pacientes del ICO y, en consecuencia, la posibilidad de comunicar resultados globales en el “mundo real”. Desde que se crearon, las ICOPraxis han resultado una herramienta muy buena tanto para la gestión clínica como para la evaluación/incorporación de nuevas tecnologías y la gestión del conocimiento. Gracias a la implicación de todos los profesionales de la institución se han creado 13 guías con la participación de más de 200 profesionales. Las ICOPraxis han tenido éxito y no sólo se han convertido en una herramienta básica dentro de la institución, sino también en una pieza clave para la orientación a resultados en salud.

Objetivos:

- Desarrollar, difundir, implementar y evaluar resultados de la ICO-ICSPraxis de cáncer de páncreas.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los distintos centros de esta institución.
- Implementar los resultados de la terapéutica en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas tratados de acuerdo con las recomendaciones de esta guía.

1.3. Descripción de la entidad clínica objeto de la GPC

El cáncer de páncreas se sitúa como la tercera causa más frecuente de cáncer en la forma de adenocarcinoma ductal pancreático. Su incidencia aumenta un 0,5% cada año desde los últimos 10 años, manteniendo una tasa de mortalidad estable en el periodo 2005-2014. Es uno de los más agresivos y con menor porcentaje de curación. En 2017 se estimaron unos 53.670 nuevos casos de cáncer de páncreas (un 3,2% de todos los cánceres) y 43.090 muertes por este tumor (un 7,2% de la mortalidad por cáncer) en todo el mundo (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>). En Europa, el cáncer de páncreas es el séptimo más frecuente y representa el 2,9% en hombres y el 3,2% en mujeres. Es también la quinta causa más importante de muerte por cáncer en Europa.¹ Según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica, en Europa presenta actualmente una incidencia de 78.000 casos nuevos/año y mientras que la tasa de mortalidad disminuye para otros tipos de cáncer, en el caso de cáncer del páncreas se está incrementando y se estima que en el año 2020 supondrá la segunda causa de muerte por cáncer. En Cataluña, en 2016, unos 600 hombres y 560 mujeres fueron diagnosticados de cáncer de páncreas.^{2,3}

Es poco frecuente el diagnóstico antes de los 45 años. En el 80% de los casos se produce en edades comprendidas entre los 60 y 80 años. La tasa de mortalidad del cáncer de páncreas es alta, principalmente debido a que la mayoría de los pacientes (>50%) presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, con una mediana de supervivencia de sólo 7-11 meses. El 30%-40% de los pacientes presentan enfermedad localizada pero no resecable quirúrgicamente, con supervivencias de 11-18 meses. La tasa de supervivencia del primer año es baja, alrededor del 11-28% y menos del 6% sobrevive a los cinco años.¹ Según la American Cancer Society, la tasa de supervivencia por estadiaje a los cinco años es la siguiente: IA: alrededor del 14%; IB: 12%; IIA: 7%; IIB: 5%; III: 3%, i IV: 1%.⁴

La ausencia de manifestaciones específicas, con excepción de la ictericia, junto a su agresividad biológica, hace que en el 80% de los casos de adenocarcinoma ductal pancreático el diagnóstico sea tardío y la mayoría se diagnostiquen en fase localmente avanzada o metastásica.⁵

El 60-70% de los tumores se originan en la cabeza pancreática, el 20-25% en el cuerpo y cola, y en el 10-20% se observa una afectación difusa de toda la glándula pancreática.⁶ Mientras que los tumores de la cabeza del páncreas tienden a diagnosticarse en fases más tempranas al asociarse a ictericia por obstrucción del colédoco, los tumores del cuerpo y cola suelen diagnosticarse en estadios avanzados por la ausencia de clínica alarmante.

Los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma pancreático serán tratados en el marco de un equipo multidisciplinar e integrado preferiblemente en un comité de tumores formado por los siguientes especialistas: digestólogo, endocrinólogo/dietista, radiólogo, radiólogo intervencionista, cirujano, patólogo, oncólogo médico, oncólogo radioterápico y especialista en cuidados paliativos.⁷

La planificación del tratamiento será valorada de forma individual. Es fundamental conocer la extensión del tumor, por lo que hay que realizar una adecuada estadificación que permita establecer el pronóstico, las posibilidades de resección quirúrgica y seleccionar a continuación la estrategia terapéutica. Debe evaluarse exhaustivamente el perfil del paciente a fin de conocer su capacidad para tolerar el tratamiento propuesto. El valor del Ca 19.9 sérico postoperatorio como factor pronóstico independiente para la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecado se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos aleatorizados.⁸ Se han propuesto como puntos de corte cifras de Ca19.9 sérico >2,5 por encima del límite superior de la normalidad (92,5 U/L)⁹ y Ca 19.9 >37Ku/L,¹⁰ pero parece que existe una relación lineal inversamente proporcional entre el Ca19.9 postoperatorio y la supervivencia global, independientemente del tratamiento adyuvante recibido.¹¹

En Cataluña, la Instrucción 01/2012 del CatSalut, de reordenación de la atención oncológica de alta especialización, establece los procedimientos quirúrgicos que es preciso desarrollar en centros hospitalarios de referencia y el volumen mínimo de casos de cada procedimiento, incluyéndose en este apartado la cirugía del cáncer de páncreas.¹² Por esta razón, el panel de expertos recomienda también la derivación de los pacientes con tumores localmente avanzados y/o potencialmente resecables. Dado el pobre resultado asociado a los tratamientos actuales, con un impacto muy limitado en la supervivencia, recomendamos la inclusión del paciente en un ensayo clínico siempre que sea posible.

1.4. Identificación de la población de estudio

Pacientes adultos diagnosticados de adenocarcinoma de páncreas.

1.5. Equipo de desarrollo de la guía

Lorena Arribas Hortigüela. Dietista-Nutricionista. Unidad Funcional de Nutrición Clínica. ICO-L'Hospitalet. Hospitalet de Llobregat.

Miguel Ángel Berenguer Francés. Oncólogo de Radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet. Hospitalet de Llobregat.

Rosa Burgos Peláez. Endocrinóloga. Unidad de Apoyo Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Mariona Calvo Campos. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet. Hospitalet de Llobregat.

Eugeni Canals Subirats. Oncólogo de Radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Girona. Gerona.

Mónica Caro Gallarín. Oncóloga de Radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Badalona. Badalona.

María Josep Carreras Soler. Farmacéutica Especialista de Área. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

María Vicenta Carrizo Ibarra. Oncóloga de Radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida.

Adelaida García Velasco. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-Girona. Girona.

Ariadna Gasol Cudos. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida.

Silvia Guerra Prió. Farmacéutica Especialista de Área. Servicio de Farmacia. ICO-Girona. Girona

Berta Laquente Sáez. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet. Hospitalet de Llobregat.

Laura Layos Romero. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona. Badalona.

Clara Lezcano Rubio. Farmacéutica Especialista de Área. Servicio de Farmacia. ICO-Badalona.

Teresa Macarulla Mercadé. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron e Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Begona Navalpotro Yagüe. Oncóloga de Radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Vall d'Hebron e Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Inmaculada Peiró Martínez. Endocrinóloga. Unidad Funcional de Nutrición Clínica. ICO-L'Hospitalet. Barcelona.

Cristina Sanchez Lopez. Enfermera. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet. Barcelona.

Òlbia Serra Solé. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet (Duran i Reynals – Moises Broggi). Hospitalet de Llobregat-Sant Joan Despí.

Marta Gilabert Sotoca. Farmacéutica especialista de Área. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida.

Helena Verdaguer Mata. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron e Instituto de Oncología (VHIO). Instituto Catalán de Oncología. Barcelona.

Coordinación

Consuelo Jordán de Luna. Farmacéutica Especialista de Área. Institut Català d'Oncologia.

Revisores externos

Aleydis Pisa Gatell. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Terrassa.

Consorcio Sanitario de Terrassa. Terrassa.

Ana Reig Castillejo. Oncóloga de Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital del Mar. Barcelona.

Colaboradores

Moisés Mira Flores. Oncólogo de Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. Cristina Domínguez. Dietista-Nutricionista. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. Clara Joaquim Ortiz. Endocrinóloga. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Silvia Maurí Roca. Endocrinóloga. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona. Hegoí Seguro Gurrutxaga. Dietista Nutricionista. Unidad de Apoyo Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. Maria Jose Sendros Madrono. Dietista Nutricionista. Unidad de Dietética y Nutrición. Servicio de Soporte Integral ICO-Badalona. Badalona.

Grupo de Atención Farmacéutica de la Red Oncológica. Miembros:

Hospital Municipal de Badalona (Muro, Pascual), Hospital de Blanes-Calella (Parada, Alberti, Antón, Hernández), Hospital Esperit Sant (Torre, Fernández, Albiol), Hospital de Figueres (Quiñones, Gol), Hospital del Garraf (Asensio, Castany, Calafell), Hospital de Igualada (Capdevila, Serrais), Instituto de Asistencia Sanitaria (Malla), Hospital de Mataró (Guerra, Lianes, Plensa), Hospital de Palamós (Camós, Magaña), Pius Hospital de Valls (Vidal), Hospital de Vilafranca (Cardells, Arranz), ICO-L'Hospitalet (Galan, Clapes), ICO-Moisés Broggi (Losa, Gracia), ICO-Girona (Lopez, Gallardo, Rubio), ICO-Badalona (Lopez, Balaña, Ribera), ICO-Tarragona (Vuelta, Sarrà), ICO-Tortosa (Julián), ICO Corporativo (Clopes, Fontanals, Jordán, Soler), Plan director de oncología (Borras), Servicio Catalán de la Salud (Campanera, Casas, Llop, Ortín, Palacios, Pelaez, Prat, Rey, Roig).

Responsables del área de evidencia

Ana Clopés Estela. Adjunta a la Dirección General. Instituto Catalán de Oncología.

Josep Ramón Germà Lluch. Director de Estrategia clínica. Instituto Catalán de Oncología.

Josep Taberner Caturla, Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron e Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Responsable de Dirección

Dra. Candela Calle Rodríguez. Dirección General. Instituto Catalán de Oncología.

1.6. Conflicto de interés

Los autores han realizado una declaración de conflicto de interés.

No ha existido financiación externa y los financiadores del ICO-ICS no han influido en las recomendaciones emitidas en esta guía.

1.7. Revisión de la literatura: fuentes consultadas

Fuentes para localizar otras GPC

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

Bases de datos

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

Medline

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

1.8. Metodología de revisión sistemática de la evidencia científica y gradación de la evidencia

En general, preferimos distribuir los fundamentos de las recomendaciones en dos escalas, una que describe el nivel de evidencia y otra sobre el grado de la recomendación.

1.9. Niveles de evidencia según ESMO¹³

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia de, por lo menos, un ensayo clínico de calidad metodológica aleatorizado, controlado, de bajo potencial de sesgo o de metanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad.
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados), o metanálisis de este tipo de ensayos o de ensayos con heterogeneidad.
III	Estudios prospectivos de cohortes.
IV	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos control.
V	Estudios sin grupo de control, informes de casos y opiniones de expertos

1.10. Grados de recomendación según ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Alto nivel de evidencia por eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Alto o moderado nivel de evidencia por eficacia, pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Moderada evidencia respecto a baja eficacia o resultado final adverso, generalmente no se recomienda.
D	Alto nivel de evidencia (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No debe recomendarse nunca.
E	Alto nivel de evidencia (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No debe recomendarse nunca.

2. ENFERMEDAD RESECABLE

El adenocarcinoma ductal de páncreas es responsable de más del 90% de los tumores malignos del páncreas y, aunque sólo se diagnostican entre el 10 y el 15% de los pacientes¹⁴ en estadios I y II claramente resecables, la cirugía es el único tratamiento curativo del que disponemos hasta el momento.

Debido a las altas tasas de recaída local y a distancia, sobre todo durante el primer año tras la cirugía, la supervivencia de los pacientes operados que no han recibido ningún tipo de tratamiento adyuvante se encuentra entre el 10 y el 13% a los cinco años.¹⁵ Este pronóstico adverso se debe, entre otros factores, a la dificultad para obtener márgenes microscópicos negativos, especialmente en el retroperitoneo, y a que el 90% de los pacientes con enfermedad resecable presentan micrometástasis en el momento del diagnóstico, lo que justifica el esfuerzo para tratar de definir un tratamiento adyuvante óptimo.

2.1. Indicación de la cirugía como primer tratamiento en el adenocarcinoma de páncreas localizado

La cirugía del tumor primario y de los ganglios locorregionales es el tratamiento estándar del adenocarcinoma de páncreas localizado. Se considera el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad resecable (nivel de evidencia II, recomendación B) según:¹⁶

1. Criterios radiológicos:
 - a. Ausencia de enfermedad a distancia.
 - b. No existe evidencia radiológica de deformidad, distorsión, afectación circunferencial o trombosis tumoral de la vena mesentérica superior (VMS) y de la vena porta (VP).
 - c. Existencia de planos de separación grasa alrededor del tronco celíaco de la arteria hepática (AH) y de la arteria mesentérica superior (AMS).
2. Un estado general (ECOG) y un perfil de toxicidad adecuados para soportar una cirugía abdominal.
3. Un Ca 19.9 sérico que, en ausencia de ictericia, no sugiera enfermedad a distancia

Los niveles de Ca 19.9 elevados precirugía se asocian a un elevado riesgo de enfermedad a distancia incluso cuando las pruebas de imagen sugieren enfermedad localizada.^{17,18} Se han propuesto cifras de CA 19.9 prequirúrgico de 50 y 100 U/mL como punto de corte asociado a un mayor riesgo de recidiva a distancia.¹⁹⁻²¹

Hasta el momento, el tratamiento neoadyuvante no ha demostrado un beneficio significativo en la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas localizado claramente resecable y no debe ser utilizado fuera del contexto de ensayos clínicos.^{6,22,23}

2.2. Tratamiento quimioterápico adyuvante

Varios estudios fase III aleatorizados, entre los que destacan CONKO-001, AGITG y ESPAC-3, han demostrado que el tratamiento adyuvante aumenta la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas (tabla de evidencia).

2.2.1. Indicación

El tratamiento quimioterápico QT adyuvante ha demostrado beneficio en términos de supervivencia en todos los pacientes con adenocarcinoma de páncreas pT1-T4N0-1M0 tratados con cirugía R0/R1 que mantengan un ECOG 0-1 y un buen estado nutricional (evidencia I, recomendación A). En pacientes con ECOG 2 y estado nutricional subóptimo se recomienda individualizar según las comorbilidades preexistentes y retrasar el inicio de la adyuvancia hasta la recuperación completa posquirúrgica, dentro de las 12 semanas siguientes a la cirugía.²⁴

2.2.2. Estudio de extensión y exploraciones recomendadas previas al inicio del tratamiento adyuvante

Se recomienda reevaluar la ausencia de diseminación tumoral antes del inicio del tratamiento adyuvante, particularmente en los pacientes que han tenido un postoperatorio prolongado debido a distintas complicaciones. Con este objetivo, antes de iniciar el tratamiento adyuvante aconsejamos realizar (nivel de evidencia II, recomendación B):^{6,25}

- 1) Una TAC tóraco-abdomino-pélvica.
- 2) Un análisis de sangre que incluya hemograma, bioquímica básica con parámetros de función renal, perfil hepático y albúmina
- 3) Determinación del Ca 19.9.

Si estos estudios indican enfermedad diseminada o persistente, el paciente obtendrá mayor beneficio de un enfoque paliativo de su tratamiento.

2.2.3. Opciones de QT adyuvante

El primer tratamiento adyuvante que demostró beneficio en términos de supervivencia es la QT con 5-fluorouracilo (425 mg/m²) y leucovorin (20 mg/m²) administrados en bolus diarios, en ciclos de 5 días cada 28 días, hasta un total de 6 ciclos según el esquema de la Clínica Mayo. Los resultados en términos de supervivencia y con relación a los enfermos que no reciben QT son los siguientes:²⁶ supervivencia mediana: 20,1 meses respecto a 15,5 meses (p = 0,009); tasa de supervivencia a 2 años: 40% respecto a 30% (p = 0,009); tasa de supervivencia a 5 años: 21% respecto a 8% (p = 0,009).

Posteriormente, se han publicado estudios de tratamiento adyuvante con gemcitabina en cáncer de páncreas (CONKO 001 y ESPAC3) en los que se demuestra que el tratamiento con gemcitabina (1.000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días) aumenta la supervivencia libre de enfermedad SLE comparado con la observación poscirugía (13,4 frente a 6,9 meses), tanto en pacientes con ganglios afectados como en pacientes con ganglios negativos, independientemente del estatus de los márgenes (positivos/negativos), y mejora discretamente la supervivencia global (22,8 frente a 20,2 meses y SG a 5 años: 21% frente a 9%).^{9,15} El tratamiento adyuvante con gemcitabina fue comparado con el esquema de la Clínica Mayo y con la observación en pacientes con adenocarcinomas periampulares en el estudio ESPAC 3,²⁷ con el resultado de que las dos ramas con tratamiento muestran supervivencias globales

similares (23,6% y 23%). Sin embargo, el tratamiento con 5-FU provoca una mayor toxicidad (mucositis, diarrea y hospitalizaciones). Este estudio confirmó el papel de la QT adyuvante en el cáncer de páncreas y, a su vez, el papel de factores pronósticos como el grado, estadio, afectación ganglionar y margen de resección.

El metanálisis llevado a cabo por Liao *et al.* y publicado en 2013, en el que se incluyeron ensayos de tratamiento quimioterápico adyuvante con gemcitabina en monoterapia, 5-fluorouracilo, y de quimiorradioterapia QTRT, evidenció un descenso de la mortalidad con la QT adyuvante, siendo más dudosa la aportación de la QTRT en términos de supervivencia a costa de un aumento no despreciable de la toxicidad.²⁸

En 2016 el estudio ESPAC4 demostró un aumento en la supervivencia de cáncer de páncreas resecado con la combinación de gemcitabina y capecitabina como tratamiento adyuvante.²⁹ Se trata de un estudio fase III aleatorizado multicéntrico en el que se incluyeron 730 pacientes tratados con cirugía de resección con intención curativa para el adenocarcinoma ductal de páncreas (<12 semanas antes de la aleatorización). Los pacientes fueron aleatorizados en 2 ramas (1:1) según el tratamiento adyuvante administrado: gemcitabina 1.000 mg/m² los días 1, 8 y 15 de ciclo, 6 ciclos, frente a capecitabina 830 mg/m²/12 h durante 21 días en ciclos de 28 días (21 d/28 d), en combinación con gemcitabina 1.000 mg/m² los días 1, 8 y 15 de ciclo, seis ciclos. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global según intención de tratamiento. La tolerancia al tratamiento fue comparable en ambos brazos, sin diferencias significativas en el número de efectos adversos graves registrados, a pesar de objetivarse una mayor incidencia de diarrea, neutropenia y síndrome mano-pie en la rama de combinación. La combinación de gemcitabina y capecitabina respecto al tratamiento con gemcitabina en monoterapia demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG, con una mediana de supervivencia de 28,8 meses (95% CI, 23,5-31,5) respecto a 25,5 meses (95% CI, 22,7-27,9 m), HR 0,82 (95% CI, 0,68-0,98; p = 0,032), en todos los subgrupos de pacientes. El máximo beneficio de la combinación se objetivó en pacientes con tumores <30 mm (HR 0,67 [0,50-0,92]), sin invasión local (HR 0,70 [0,54-0,91]) y con cirugía R0, es decir con margen de resección a >1 mm del tumor (HR 0,68 [0,49-0,93]).

Se han comunicado en ASCO GI los resultados del estudio Unicancer GI PRODIGUE 24, que demuestra un beneficio en supervivencia libre de progresión con la combinación de fármacos FOLFIRINOX (12 ciclos quincenales del esquema modificado sin el bolus de fluorouracilo) respecto a la gemcitabina en monoterapia como tratamiento adyuvante. En este estudio fase III se han randomizado 1:1 493 pacientes, y se han estratificado según el tipo de resección (R0, R1), niveles de CA19.9 (menor de 90 frente 91-179) y afectación ganglionar. El objetivo principal del estudio es supervivencia libre de progresión, con un resultado de 21.6 meses en el brazo del triplete, frente a 12.8 meses con Gemcitabina (HR:0.58, p<0.0001). La supervivencia Global fue de 54.4 meses con la combinación, frente a 35 meses con Gemcitabina (HR:0.64, p:0.03). La toxicidad, tanto hematológica como no hematológica, fue superior con el triplete de forma significativa, y solo un 66% de los pacientes cumplieron los 12

ciclos previstos de FOLFIRINOX, frente 80% con la gemcitabina en su mayor parte debido a la toxicidad presentada. Aún así, dados los buenos resultados de eficacia obtenidos, el esquema ha pasado a considerarse una opción de tratamiento adyuvante en aquellos pacientes con buen estado general (ECOG 0).³⁰

Ante los resultados favorables de los estudios mencionados previamente podemos afirmar que a todos los pacientes con adenocarcinoma de páncreas reseca se les deben ofrecer 6 meses de QT adyuvante en ausencia de contraindicaciones, una vez descartada la enfermedad diseminada. La administración de 6 meses de gemcitabina en monoterapia en pacientes con tumores reseca con cirugía R0 y ausencia de afectación ganglionar (N0) no subsidiarios de tratamiento con radioterapia adyuvante, se ha considerado hasta el momento el tratamiento de elección. El régimen de combinación de gemcitabina y capecitabina es una nueva opción. La elección de uno de los dos tratamientos dependerá del perfil de toxicidades del esquema y del estado del paciente. Las indicaciones de radioterapia adyuvante y los esquemas de QT recomendados para la concomitancia se discutirán en el apartado específico.

2.3. Quimioterapia y radioterapia

El tratamiento radioterápico en la adyuvancia del adenocarcinoma de páncreas es controvertido. Las guías de práctica clínica europeas (ESMO CLINICAL PRACTICE) no recomiendan el tratamiento radioterápico en ningún escenario,³¹ las guías americanas de la NCCN 2017³² permiten el tratamiento radioterápico adyuvante cuando el margen está afectado (R1) o bien si hay infiltración ganglionar y la guía de la SEOM²³ se refiere a la radioterapia considerando que su rol en el tratamiento adyuvante no es suficientemente sólido pero puede ser una opción en los pacientes con cirugía R1.

En 1987 se realizó el ensayo fase III GITSG cuyo objetivo era comparar la supervivencia de dos grupos de pacientes tratados sólo con cirugía (n = 22) o con cirugía y tratamiento adyuvante con QT-RT (n = 21). El tratamiento adyuvante consistía en radioterapia (40 Gy con técnica Split Course) concomitante con 5Fu en bolo. La media de supervivencia de los pacientes tratados con radio-quimioterapia fue de 21 meses y la del grupo de observación de 10,9 meses.³³

En el año 1999 se publicó el segundo estudio fase III de quimio-radioterapia adyuvante en cáncer de páncreas, liderado por la EORTC.³⁴ Se randomizaron 218 pacientes. De los 114 pacientes diagnosticados de neoplasia de cabeza de páncreas, 60 fueron tratados con radioterapia (40 Gy con técnica Split Course) concomitante con 5FU en infusión continua. La supervivencia media del grupo tratado con RT/QT adyuvante fue de 24,5 meses y la del grupo de observación de 19 meses. Las diferencias no fueron significativas (p = 0,099).

El estudio fase III ESPAC 1 publicado en 2004 resultó negativo en cuanto a supervivencia global para la rama de quimio-radioterapia.²⁶ Se trata de un estudio multicéntrico con un diseño 2x2 factorial en el que

se randomizaron pacientes afectos de una neoplasia de páncreas a recibir tratamiento radio-quimioterápico (73 pacientes, 20 Gy administrados en 10 fracciones concomitante con 5Fu), QT exclusiva con 5Fu (n = 75) y radio-quimioterapia seguida de QT (n = 72) y 69 pacientes fueron incluidos en el grupo de observación. La supervivencia media del grupo de pacientes tratados con radio-quimioterapia fue de 15,9 meses (95% IC; 13,7-19,9), frente a los 17,9 meses (95% IC 14,8-23,6) de los 144 pacientes no asignados al tratamiento radio-quimioterápico. Hay que destacar que en este estudio la dosis de RT era claramente insuficiente y que el 30% de los pacientes asignados al grupo del tratamiento de combinación abandonaron la radioterapia antes de finalizar el tratamiento planificado.

El estudio RTOG 9704³⁵ pretendía determinar el papel de la gemcitabina administrada antes y después de la QTRT basada en 5FU frente al papel del 5FU administrado antes y posteriormente a la QTRT basada en 5FU. Se incluyeron 538 pacientes aleatorizados a recibir gemcitabina (infusión 30 minutos de 1.000 mg/m² semanal) frente a 5 FU (infusión continua de 250 mg/m² por día) un mes antes y durante los tres meses siguientes a la concomitancia. La supervivencia media y la tasa de supervivencia global a tres años del grupo intensificado con gemcitabina fueron de 20,5 meses y 31%, respectivamente, mientras que en el grupo sin gemcitabina fueron de 16,9 y 22%, HR 0,82 (95% IC; 0,65-1,03) p = 0,09. En el análisis multivariante, el efecto beneficioso del tratamiento con gemcitabina se encontró en el límite de la significación estadística (HR = 0,80 (95% CI: 0,63-1,00; p = 0,05).

La capecitabina ha demostrado ser eficaz como radiosensibilizador en estadios localmente avanzados, tal y como se demuestra en el estudio fase II aleatorizado SCALOP,³⁶ en el que se compara radioterapia con gemcitabina respecto a radioterapia con capecitabina, observándose un aumento de la supervivencia en el grupo de capecitabina (15,2 meses frente a 13,4 meses; HR 0,39 (0,18-0,81) (p = 0,012). También se ha utilizado de forma segura en el tratamiento adyuvante en estudios no aleatorizados y se considera una alternativa válida a la concomitancia con 5FU (nivel de evidencia IV, grado de recomendación B, consenso de expertos).

Por último, hacemos referencia al estudio fase II aleatorizado EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR, en el que se randomizaron 90 pacientes afectos de neoplasia de páncreas tratados con cirugía R0 en dos brazos: 45 pacientes se trataron con cuatro ciclos de gemcitabina posteriormente a la cirugía y 45 pacientes se trataron con dos ciclos de gemcitabina previamente a la radio-quimioterapia con gemcitabina concomitante (dosis de RT 50,4 Gy). No pudieron demostrarse diferencias en supervivencia, pero sí en control local. La tasa de recurrencia local en el grupo tratado con RT/QT fue del 11% mientras que en el grupo tratado con QT exclusiva fue del 24%.³⁷

Todos estos estudios nos sugieren que hay un subgrupo de pacientes en los que la radioterapia ofrece un beneficio mejorando su evolución, pero tenemos que esperar a la finalización y publicación de los resultados del estudio fase III aleatorizado RTOG 0848 para conocer, con un nivel alto de evidencia, el rol de la radioterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas. Mientras tanto, en el momento

actual, el papel de la radio-quimioterapia en el cáncer de páncreas se centra en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo de recidiva locorregional como los márgenes quirúrgicos afectos e infiltración ganglionar.

2.3.1. Pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecado con margen afecto, cirugía R1

Según los diferentes estudios publicados, el porcentaje de pacientes operados con margen quirúrgico afecto puede ser desde el 17% hasta el 50%.

Esta disparidad de resultados sólo refleja una definición inadecuada de la valoración de los márgenes. En Estados Unidos, el patólogo sólo considera afecto un margen R1 si hay presencia de células tumorales en el borde de la pieza quirúrgica, es decir, si el margen quirúrgico libre es de 0 mm.³⁸ Sin embargo, en Europa o el Reino Unido la definición de R1 está basada en la “regla de margen libre ≤ 1 mm”, tanto si se considera el tumor como un ganglio infiltrado.³⁹

Delpero JR *et al.* llega a la misma conclusión y lo demuestra mediante un estudio prospectivo con 150 pacientes en los que estudia la evolución respecto a los márgenes quirúrgicos.⁴⁰ Observa que la recidiva local está condicionada por el estado del margen. En el análisis multivariante evidenció que la presencia de un margen a 0 mm como mínimo, sobre todo si este margen es el de la confluencia porto-mesentérica, era un factor independiente de recidiva locorregional. Así, la supervivencia media y la supervivencia libre de progresión (PFS) a dos años eran, para los pacientes R0 y R1, 19 meses y 42% para R0, y 10,5 meses y 26,5% para R1 $p = 0,02$.

Esta disparidad en la definición se traslada a los estudios fase III como CONKO 01, en el que se incluyeron un 17% de pacientes con márgenes R1, ESPAC 1 con un 19%, o ESPAC 4 con un 60%. En ninguno de estos estudios se especifican con detalle las condiciones de definición del margen R1, además de la imprecisión que implica el que sean multicéntricos.

A pesar de las inexactitudes que rodean al concepto R1 en cáncer de páncreas, la mayoría de guías de práctica clínica coinciden en recomendar el tratamiento radio-quimioterápico cuando el margen está afecto,⁴¹ basándose en metanálisis y bases de datos institucionales. Stoken DD publicó en 2005 un metanálisis de 5 estudios aleatorizados en los que se valoró el tratamiento adyuvante en cáncer de páncreas⁴² destacando que el tratamiento quimioterápico lograba una disminución del 25% de la tasa de mortalidad HR 0,75 (95% CI; 0,64-0,90) $p = 0,001$ respecto a los pacientes que no recibieron QT. Butturini G publicó, en 2008, un reanálisis del metanálisis de DD Stocken focalizando el estudio en la evolución de los pacientes con margen afecto R1,⁴³ demostrando que en los pacientes R1 el tratamiento radio-quimioterápico tenía la potencialidad de reducir la tasa de mortalidad un 28% HR 0,72 (95% CI; 0,47-1,10). Sin embargo, en este grupo de pacientes el tratamiento quimioterápico exclusivo incrementaba el riesgo de muerte un 4% HR 1,04 (95% CI; 0,78-1,40) comparado con los pacientes R0.

2.3.2. Pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecao con infiltración ganglionar

Los estudios fase III realizados hasta este momento no establecen unas pautas de tratamiento sólidas para este subgrupo de pacientes porque el número de pacientes reclutados fue escaso o porque se agruparon diversos tumores (pancreáticos junto con tumores de las vías biliares) o porque los pacientes no se estratificaron por factores pronósticos con impacto en la supervivencia (como el estatus del margen o la infiltración ganglionar).

Eric E Mellon publicó en el año 2014 el primer estudio de la SEER que hace referencia al rol de la radioterapia como tratamiento adyuvante en los pacientes con ganglios infiltrados.⁴⁴ Se estudiaron 2.966 pacientes tratados con cirugía y QT, todos catalogados como N+, a 1.842 de los cuales se les añadió radioterapia y a 1.124 no. El estudio de las supervivencias de estos dos grupos demostró que las supervivencias media, global a 1 año y global a 3 años eran de 19 meses, 73% y 25%, respectivamente, para los pacientes PORT (es decir, que habían recibido radioterapia adyuvante) y 18 meses, 67% y 20% en los pacientes no-PORT. Las diferencias eran estadísticamente significativas $p < 0,001$.

Opfermann KJ analiza el impacto de la radioterapia en la supervivencia de los pacientes con ganglios regionales infiltrados, pero teniendo en cuenta el número de ganglios estudiados, es decir la ratio (LNR), también dentro de la plataforma SEER. Objetiva que a mayor ratio mayor riesgo de mortalidad, pero el tratamiento radioterápico adyuvante incide en la evolución disminuyendo la tasa de mortalidad en todos los estratos (LNR 1-19%, LNR 20-40% y LNR >40%).⁴⁵

Merrell KW *et al.* publicó en 2016 un estudio institucional prospectivo con el objetivo de analizar la evolución de 458 pacientes, 80 de los cuales (17,5%) fueron tratados con QT adyuvante y 378 (82,5%) con radio-quimioterapia. Demostró que, en el grupo de pacientes con ganglios infiltrados, cuando la ratio era (LNR) $\geq 0,2$ había mayor riesgo de recidiva locorregional HR 1,72 (95%CI; 1,06-2,78) $p = 0,03$. Pero si estos pacientes con LNR $\geq 0,2$ eran tratados con radio-quimioterapia, el riesgo disminuía HR 0,23 (95%CI; 0,12-0,42) $p = 0,02$. Finalmente, los autores concluían evidenciando que el tratamiento combinado RTQT mejoraba la supervivencia HR 0,72 (95% CI; 0,55-0,96) $p = 0,02$.⁴⁶

Tenemos evidencia de que el tratamiento radio-quimioterápico adyuvante beneficia a los pacientes con infiltración ganglionar regional, pero probablemente es necesario seleccionar mejor cuales son los pacientes a los que la indicación del tratamiento combinado RTQT beneficia más. Existen diferentes métodos para definir la afectación ganglionar: $p\ N0/N1$, ratio (LNR = n° de ganglios positivos/ n° de ganglios totales) o Log Odds ($\log [pnod + 0,5/tnod-pnod + 0,5]$). Debe valorarse cuál discrimina mejor el alto riesgo de recidiva y, por lo tanto, el grupo de pacientes más beneficiado con el tratamiento combinado RTQT con intención adyuvante.^{47,48}

RECOMENDACIONES

Se recomienda siempre que sea posible la inclusión de este tipo de pacientes en ensayo clínico dado que la mayor estrategia de tratamiento para los pacientes con cáncer de páncreas resecaado es todavía controvertida.

En caso contrario:

- a. Todos los pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecaados se benefician del tratamiento con QT. Disponemos de tres opciones de tratamiento (*Nivel de evidencia IA*). En función del estado general la recomendación sería la siguiente:
 - *Pacientes ECOG 0-1: m FOLFIRINOX hasta un máximo de 6 ciclos.*
 - *Paciente ECOG 0-1 con contraindicaciones para Irinotecán y/o Oxaliplatino: Gem- Cape durante 6 meses.*
 - *Paciente ECOG 2 (> 70%) y/o co-morbididades o cuadro malnutricional severo: Gemcitabina durante 6 meses.*
- b. Basado en gemcitabina en monoterapia o en combinación con capecitabina.
- c. En pacientes con tumores resecaados y margen afecto inferior o igual a 1 mm (R1) se considera una opción el tratamiento radio-quimioterápico (RT dosis 45-54 Gy en fracciones de 1,8 Gy) y fluoropimidinas. *Nivel de evidencia IVB.*
- d. En pacientes con ganglios positivos se considera una opción el tratamiento radio-quimioterápico con intención adyuvante, administrando dosis de 45-54 Gy en fracciones de 1,8 Gy y fluoropimidinas. *Nivel de evidencia IV B.*

Tabla 1. Pacientes con cáncer de páncreas con enfermedad resecable

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
26	Neoptolemos JP <i>et al.</i> N Engl J Med 2004 ESPAC-1	Factorial 2 x 2 multicéntrico	289	- Observación (n = 69) - QTRT (n = 73) - QT (n = 75) - QTRT+QT (n = 72)	Objetivo principal						Esquemas de QT obsoletos. Dosis y diseño de tratamiento de RT no estándar.
					Tasa SG a los 2 años (%) QTRT (E) vs no QTRT (CR)	29%	41%				
					Objetivos secundarios						
					Tasa SG a 5 años (%) QTRT vs no QTRT	10%	20%				
					SG QTRT vs no QTRT (meses)	15,9 (13,7-19,9)	17,9 (14,8-23,6)	0,05	1,28 (0,99-1,66)		
					SG QT vs no QT (meses)	20,1 (16,5-22,7)	15,5 (13-17,7)	0,009	0,71 (0,55-0,92)		
					Tasa SG QT vs no QT a los 2 y 5 años (%)	40% y 21%	30% y 8%				
					Mediana SG (meses)	16,9 meses (n = 69) 13,9 meses (n = 73) 21,6 meses (n = 75) 19,9 meses (n = 72)					
49	Oettle <i>et al.</i> JAMA, 2013 CONKO-001	Fase III randomizado multicéntrico	368	E: gemcitabina (1.000 mg/m ² d 1, 8, 15, cada 4 semanas) durante 6 meses (n = 186) C: observación (n = 182)	Objetivo principal						
					SLE (meses)	13,4 (11,6-15,3)	6,7 (6,0-7,5)	< 0,001	0,55 (0,44-0,69)		
					Objetivos secundarios						
					Mediana SG (meses)	22,8 (18,5-27,2)	20,2 (17,7-22,8)	0,01	0,76 (0,61-0,95)		
					Tasa SG a los 5 años (%)	20,7 (14,7-26,6)	10,4 (5,9-15,0)				
Tasa SG a los 5 y 10 años (%)	12,2 (7,3-17,2)	7,7 (3,6-11,8)									

Tabla 1. Pacientes con cáncer de páncreas con enfermedad resecable

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
27	Neoptolemos JP et al. JAMA 2010 ESPAC-3	Fase III randomizado multicéntrico	1.088	E: ác. folínico 20 mg/m ² , IV + 5-Fu 425 mg/m ² IV d 1-5 cada 28 días (n = 551) C: gemcitabina (1.000 mg/m ² IV d 1, 8, 15 cada 28 días (n = 537) durante 6 meses	Objetivo principal						Incluye ampulomas no sólo adenocarcinoma ductal de páncreas.
					SG (meses)	23 (21,1-25,0)	23,6 (21,4-26,4)		0,39	0,94	
					Objetivos secundarios						
					SLP (meses)	14,1 (12,5- 15,3)	14,3 (13,5- 15,6)		0,53	0,96	
				Toxicidad	Estomatitis grado 3/4, diarrea			0,001			
						Toxicidad hematológica grado ¾		0,003			
10	Ueno H et al. Japanese study Br J Cancer. 2009	Fase III randomizado multicéntrico	119	E: Gemcitabina (1.000 mg/m ² d 1, 8, 15, cada 4 semanas (n = 58) durante 3 ciclos C: cirugía sola (n = 60)	Objetivo principal						Población oriental Sólo 3 ciclos de QT adyuvante.
					Tasa de SG (2 años)	58,6%	40,0%				
					Objetivos secundarios						
					SG (meses)	22,3 (16,1- 30,7)	18,4 (15,1- 25,3)		0,19	0,77 (0,51-1,14)	
				SLP (meses)	11,4 (8,0- 14,5)	5,0 (3,7- 8,9)		0,01	0,60 (0,4-0,89)		
35	Regime WF RTOG 97-04 JAMA 2008	Fase III randomizado multicéntrico	451	E: gemcitabina 1.000 mg/m ² x 3 sem seguido de QTRT con 5-Fu IC seguido de gemcitabina x 12 sem (n = 221) C: 5-Fu 250 mg/m ² /día IC x 3 sem seguido de QTRT	Objetivo principal						Los dos brazos tienen QTRT. No se compara con QT sola.
					SG (meses)	20,5	16,9		0,09	0,82 (0,65-1,03)	
					Tasa SG a los 3 años (%)	31%	22%				
					Objetivos secundarios						
				Toxicidad grado ≥3 (%)	58%	9 %		0,001			

Tabla 1. Pacientes con cáncer de páncreas con enfermedad resecable

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
				con 5-Fu IC seguido de 5-Fu x 12 sem (n = 230)								
50	Van Laethem JL J Clin Oncol 2010	Fase II randomizado multicéntrico	90	E: Gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8, 15, cada 4 semanas x 2 ciclos seguido de gemcitabina 300 mg/m ² concomitante con RT x 5-6 sem (n = 45) C: gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8, 15, cada 4 semanas x 4 ciclos (n = 45)	Objetivo principal						En el E no se alcanza el 80% de complejión de tratamiento según lo esperado y el intervalo es <60%.	
					Pacientes que completan protocolo (%)	73,3% (58,1-85,4)	86,7% (73,2-95)					
					Toxicidad grado 4 (%)	4,7%	0 %					
					Objetivos secundarios							
					SG (meses)	24,3 (20,5-∞)	24,4 (21-∞)					
51	Neoptolemos JP ESPAC-4 Lancet 2017	Fase III randomizado multicéntrico	730	E: gemcitabina (1.000 mg/m ² d 1, 8, 15, cada 4 semanas + capecitabina 1.660 mg/m ² /día x 21 días (+ 7 días descanso) x 6 ciclos (n = 364) C: gemcitabina (1.000 mg/m ² d 1, 8, 15, cada 4 semanas x 6 ciclos (n = 366)	Objetivo principal						Análisis por subgrupos no preespecificado en la población.	
					SG (meses)	28,0 (23,5-31,5)	0,86 (0,73-1,02)		0,032	0,82 (0,68-0,98)		
					Objetivos secundarios							
					Tasa SG al año	84,1 (79,9-87,5)	80,5 (76,0-84,3)			25,5 (22,7-27,9)		
					Tasa SG a los 2 años (%)	53,8 (48,4-58,8)	52,1 (46,7-57,2)					
42	Stocken Metanálisis British Journal of Cancer, 2005	Metanálisis 5 ensayos randomizados	875	1_QT adyuvante respecto a no QT adyuvante 2_QTRT adyuvante respecto a no QTRT	1_Objetivo principal							
					SG mediana (meses)	19 (16,4-21,1)	13,5 (12,2-15,8)		0,001	0,75, (0,64-0,90)		
					Tasa de SG a los 2 y 5 años (%)	38 y 19 %	28 y 12 %					
					2_Objetivo principal							

Tabla 1. Pacientes con cáncer de páncreas con enfermedad resecable

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
				adyuvante	SG mediana (meses)	15,8 (13,9-18,1)	15,2 (13,1-18,2)		0,43	1,09 (0,89-1,32)	
					Tasa de SG a los 2 y 5 años (%)	30 y 12 %	34 y 17 %				
40	Delpero JR HPB (Oxford) 2014	Prospectivo	150	Resección márgenes: R0 R1 (0 mm)	Objetivo principal						Diseñado para confirmar el impacto en S del resultado de los márgenes.
					SLP a los 2 años (%)	42 %	26,5 %		0,02		
					SLP mediana (meses)	19,5	10,5				

SG: Supervivencia Global; SLP Supervivencia Libre de progresión; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; CR: Control; E Experimental;

3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS BORDERLINE RESECABLE (BRPC)

3.1. Introducción

Sólo el 20% aproximadamente de los tumores de páncreas son resecables en el momento del diagnóstico. Aun cuando la supervivencia mediana de este grupo de pacientes es de 20-23 meses según las series, la cirugía sigue siendo la única oportunidad curativa para ellos.⁵²

En los últimos años ha habido cada vez mayor consenso en que un grupo de pacientes, antes considerados como difícilmente operables por la relación del tumor con los vasos, se podrían beneficiar de la cirugía si se aplicase un tratamiento previo. Este grupo de pacientes presentan tumores de páncreas borderline resecables (BRPC).⁵³

El concepto de BRPC define el cáncer de páncreas localizado que rodea los vasos mesentéricos en una extensión limitada, por lo que su resección puede estar comprometida por la afectación de los márgenes si no se realiza un tratamiento preoperatorio.⁵⁴

3.2. Diagnóstico de estadificación prequirúrgico

Dos pruebas son fundamentales en el diagnóstico inicial del BRPC:⁵⁵

1. Ecoendoscopia (EUS): es la técnica más utilizada habitualmente para el diagnóstico de lesiones pancreáticas. Tiene una sensibilidad del 93-100% y un valor predictivo negativo del 100% sobre todo en combinación con la PAAF. Puede detectar lesiones pequeñas (de hasta 2-3 cm) y permite la obtención de material para el diagnóstico histológico de seguridad previo al tratamiento.
2. TC multidetector (MDCT): es la prueba mejor validada para el estudio de imagen de una masa pancreática. Su sensibilidad está en torno al 89-97%, disminuyendo a un 67% en tumores $\leq 1,5$ cm. Los protocolos para la realización de MDCT pueden variar según los centros, pero lo más aceptado es la realización una TC helicoidal, con cortes ≤ 3 mm de espesor y con reconstrucción multiplanar (coronal y/o sagital) de las imágenes. Estas reconstrucciones son especialmente útiles para la evaluación inicial de la resecabilidad del tumor, pues son fundamentales para valorar la relación del mismo con los vasos adyacentes.

Se recomienda asimismo una TC torácica para estudio de extensión, RM en caso de dudas en hígados con esteatosis o lesiones hepáticas complejas y una analítica general que incluya hemograma, bioquímica renal y hepática y Ca 19.9.

Según los criterios radiológicos de relación tumor/vasos existen 2 clasificaciones aceptadas de los BRPC (ver anexo 2).

3.3. Tratamiento preoperatorio del BRPC

En el momento actual, y a falta de estudios aleatorizados y con un diseño y número adecuado de pacientes, no existe un algoritmo terapéutico establecido en el BRPC. Sin embargo, según los datos procedentes de 3 metanálisis de estudios retrospectivos y prospectivos fase 2, está recomendado y reflejado en las guías de consenso de tratamiento^{6,22} que el mejor abordaje consiste en una aproximación multidisciplinar que incluya QT neoadyuvante, QTRT y posterior cirugía radical.²²

- 1) El primer metanálisis, aparecido en 2010,⁵⁶ analizó 111 estudios publicados entre 1966 y 2009, con un total de 4.394 pacientes. El objetivo de este metanálisis fue revisar los efectos del tratamiento neoadyuvante en la respuesta del tumor, toxicidad, resección y tasas de supervivencia. Dichos estudios emplearon en un 96,4% quimioterapia (QT) con diferentes fármacos (gemcitabina, 5-FU/capecitabina, mitomicina C, platino y taxanos). La radioterapia (RT) se utilizó en casi el 94% de los estudios y los rangos de dosis fueron muy variables (24-63 Gy), aunque la más habitual fue de 45-50,4 Gy. El análisis de los resultados se dividió en dos grupos: pacientes inicialmente resecables (grupo 1) e irresecables (grupo 2). Para el global de la población del estudio se estimó un 3,9% de respuestas completas, parcial del 29,1%, estabilidad en un 43,9% y 20,8% de progresión de la enfermedad bajo tratamiento, siendo estos porcentajes parecidos en los dos grupos analizados. De los pacientes del grupo 1, el 85,7% fueron resecados. Del grupo 2, el 46,9% fueron explorados y de estos se resecaron el 69,9%. La toxicidad sólo fue referida en 63 de los 111 estudios, observándose una toxicidad global grado 3-4 del 29,4%, sin diferencias entre ambos grupos. La morbilidad perioperatoria se estimó en un 34,2% y la mortalidad en un 5,3%, siendo estos datos similares a los publicados en otras series de cirugía mayor pancreática. No se publicaron datos de supervivencia en 60 estudios de los analizados, pero en el grupo 1 la supervivencia mediana fue de 23 meses (12-54 meses) y en el grupo 2 la mediana de supervivencia para todo el grupo fue de 9,2 meses (6-21 meses) alcanzándose una mediana de 20,5 meses (9-62 meses) en los pacientes que finalmente pudieron operarse. Con estos datos, los autores concluyen que las tasas de resección y supervivencia son similares después de neoadyuvancia en los pacientes inicialmente resecables –y que, por lo tanto, no existe claro beneficio del tratamiento preoperatorio–, pero una tercera parte aproximadamente de los pacientes inicialmente considerados como localmente avanzados/irresecables pueden ser resecados después de terapia neoadyuvante y, en estos, la supervivencia es comparable a la del grupo de mejor pronóstico.
- 2) Un año más tarde se publicó el segundo metanálisis de tratamiento neoadyuvante en cáncer de páncreas.⁵⁷ En este metanálisis se analizan sólo estudios prospectivos fase II publicados entre 1960 y 2010. Los pacientes se dividieron en resecables (grupo A) y borderline/irresecables (grupo B). Los objetivos principales fueron la tasa de resecciones curativas y la supervivencia. Con un total de 14 estudios fase II y 536 pacientes analizados, se observó que la tasa de

resección en el grupo A fue de 65,8% y de 31,6% en el grupo B, también con una mayor tasa de R0 en el grupo de pacientes resecables. La supervivencia global mediana fue de 13,8 meses (9-26,5 meses) y, como era de esperar, esta era superior en los tumores que habían podido ser operados (23 meses grupo A y 22,3 meses grupo B). A la luz de estos datos, los autores concluyen que los pacientes con tumores resecables en el momento del diagnóstico tienen un pronóstico similar independientemente de si han recibido tratamiento preoperatorio, pero en los pacientes borderline/irresecables se observa casi un tercio de respuestas después de neoadyuvancia que permiten la resección del tumor. En este caso la supervivencia es similar a la de los pacientes del grupo A. El metanálisis termina recomendando (a pesar de las limitaciones del estudio y de los posibles sesgos inherentes) el tratamiento preoperatorio en los pacientes con tumores borderline/irresecables, quedando pendiente de establecer el mejor esquema de tratamiento.

- 3) Recientemente se ha publicado una revisión sistemática del tratamiento preoperatorio del BRPC. Se trata del trabajo de Dhir⁵⁸ donde se analizan y revisan 96 estudios (prospectivos y retrospectivos, fases 1-2, estudios de cohortes y 14 resúmenes de ASCO 2015) que incluyen a 5.520 pacientes (1.056 con tumores resecables, 935 con tumores borderline y 1.840 con tumores localmente avanzados/irresecables y 1.689 en categorías superpuestas). A diferencia de las anteriores, en esta revisión todas las publicaciones son posteriores a 2009 y el 65% de los estudios están publicados entre 2013-2015. El objetivo fue analizar la evidencia del tratamiento neoadyuvante en cáncer de páncreas. Se usó sólo QT en el 20,8% de los estudios, QT/RT en el 34,4%, QT seguida de QT/RT en el 42,7% y sólo RT en el 2,1% de los mismos. En los estudios que describían el tipo de QT se utilizó FOLFIRINOX en 810 pacientes, gemcitabina/taxanos en 410, monoterapia (gemcitabina/5-FU/capecitabina) en 1.521 y biterapia en 1.113. Se observó toxicidad ≥ 3 en el 36% de los pacientes, sobre todo a expensas de toxicidad hematológica. A pesar de esto, el 91% de los pacientes pudo finalizar el tratamiento. En cuanto a la respuesta radiológica (descrita en 61 estudios), la estabilidad de la enfermedad fue el hallazgo más frecuente (59%) y sólo el 16% de los pacientes progresaron durante el tratamiento en proporciones similares en los diferentes grupos. La morbilidad (18%) y mortalidad quirúrgica (1%) no aumentaron en el grupo de tratamiento neoadyuvante. Los autores destacan que los pacientes analizados después de tratamiento preoperatorio obtuvieron una tasa de R0 del 80% y que los pacientes con tumores resecables que recibieron neoadyuvancia alcanzaron supervivencias de hasta 30 meses. En el caso de los tumores borderline, la tasa de R0 fue del 82% y obtuvieron una supervivencia de 27,4 meses. Así, los autores concluyen que la neoadyuvancia mejora algunos factores pronósticos del cáncer de páncreas.

3.4. Papel de la radioterapia neoadyuvante en el cáncer de páncreas borderline (BRPC)

El papel de la RT preoperatoria en estos tumores viene definida fundamentalmente por el conocimiento del impacto negativo en términos de supervivencia de la cirugía R1.⁵⁹ La RT podría influir en la consecución de una mayor tasa de cirugías R0.

Clásicamente, y así aparece publicado en la mayoría de los estudios, la RT se ha administrado en régimen normofraccionado (1,8-2 Gy / fracción) y alcanzando una dosis total de 45-50,4 Gy. Este esquema ha sido utilizado en varios de los trabajos más recientes y de la mano de uno de los grupos más expertos en esta área. El MD Anderson publicó su experiencia en 160 pacientes tratados con RT neoadyuvante (50,4 Gy en 28 fracciones o 30 Gy en 10 fracciones). En 66 se realizó cirugía, con una tasa de R0 del 94%, consiguiendo en los pacientes operados una supervivencia de 40 meses (contra 13 meses en los no operados).⁶⁰ Los resultados de un estudio reciente, aunque con sólo 22 pacientes,⁶¹ muestran que 15 pacientes pudieron operarse, en 2 se consiguió RC patológica y la supervivencia mediana fue de 21,7 meses, aunque a expensas de una toxicidad grado 3 en el 64% de los mismos.

Las ventajas de aumentar la dosis de RT no están claramente definidas, aunque dosis biológicas efectivas (DBE) ≥ 70 Gy demostraron beneficio en la supervivencia contra DBE ≤ 70 Gy (36% frente a 19% a dos años, $p = 0,05$) en un estudio con pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, LAPC.⁶²

La técnica a emplear en la RT ha de ser altamente conformacional, como IMRT o VMAT, con el objetivo de minimizar la tasa de toxicidad intestinal. Las técnicas modernas podrían permitir una escalada de dosis para conseguir el punto anteriormente mencionado, aunque hasta el momento la dosis más habitual publicada en los estudios está en el rango de 45-54 Gy.

En los últimos años, el papel emergente de la *stereotactic body radiation therapy* (SBRT) está tomando importancia en el tratamiento de muchos tipos de tumores, y también del BRPC. La ventaja de la SBRT sobre la RT clásica es fundamentalmente poder administrar una dosis alta de radiación con una técnica de alta precisión y en pocas sesiones. Con esta técnica se consigue una mayor DBE, sin retrasos en el tiempo hasta la cirugía y facilitando la integración del tratamiento sistémico en la estrategia neoadyuvante. En este sentido, Melon publicó su experiencia con pacientes tratados con QT de inducción y posterior SBRT.⁶³ De los 159 pacientes analizados se pudieron operar el 51% de los BRPC y el 10% de los LAPC, con un 97% de cirugías R0 y una supervivencia en los pacientes operados de 34,2 meses (contra 14 meses de los no operados).

Sin embargo, y a falta de datos concluyentes, se necesitan más estudios para considerar la SBRT como técnica estándar de RT en BRPC.

3.5. Papel de la QT neoadyuvante en el cáncer de páncreas borderline (BRPC)

El papel de la QT neoadyuvante en el BRPC viene determinado por el potencial control de la enfermedad micrometastásica y el de la QTRT, por su parte, podría facilitar el porcentaje de cirugía R0 (con impacto tanto en control local como en supervivencia global) e identificar aquellos pacientes con enfermedad rápidamente progresiva que no se beneficiarían de una cirugía pancreática con elevada morbi-mortalidad.

Los diferentes esquemas quimioterápicos a utilizar en este ámbito vienen dados por la enfermedad metastásica. A la luz de los significativos resultados alcanzados con el esquema FOLFIRINOX en supervivencia global y la tasa de respuesta del 31,2% en comparación con el 9,4% en la rama de gemcitabina en monoterapia,⁶⁴ se sitúa como esquema de elección en el ámbito de la neoadyuvancia en pacientes con adecuado *performance status*.⁶⁴⁻⁶⁸

El Medical College of Wisconsin recogió su experiencia con el esquema de FOLFIRINOX neoadyuvante en pacientes exclusivamente borderline.⁶⁶ En esta serie retrospectiva se incluyeron 18 pacientes que iniciaron tratamiento con FOLFIRINOX neoadyuvante con una mediana de cuatro ciclos (rango: 3-8). Posteriormente, los 18 pacientes recibieron tratamiento combinado de QTRT (esquema basado en gemcitabina 300-400 mg/m² semanal en 9 pacientes y en capecitabina 825 mg/m²/12 horas en los 9 pacientes restantes). La toxicidad grado III-IV más importante atribuida a la QT fue gastrointestinal (incluyendo náuseas/vómitos n = 5, pérdida de peso n = 3 y diarrea n = 2), y toxicidad hematológica (neutropenia n = 2). Diez pacientes (71,4%) precisaron soporte con factores estimulantes de colonias granulocíticas. Cinco pacientes (36%) requirieron un total de 6 ingresos hospitalarios. El tratamiento neoadyuvante fue completado por 15 de los 18 pacientes (83%), y 12 pacientes (67%) recibieron tratamiento quirúrgico (10 Whipple, 2 pancreatectomías totales), incluyendo la necesidad de resección/reconstrucción venosa portal en 10 pacientes (83%). Los 12 pacientes resecados obtuvieron cirugía R0, y sólo 2 pacientes (17%) fueron ganglio positivos. No hubo mortalidad relacionada perioperatoria y no se evidenciaron casos de fuga anastomótica ni reintervenciones. Únicamente un paciente recibió tratamiento adyuvante. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico en los pacientes resecados fue de 22 meses (rango: 18-35 meses).

Existen diferentes versiones de FOLFIRINOX modificado y la publicación de M Blazer *et al.* (sin bolus de 5-FU ni leucovorin y con irinotecán reducido a 165 mg/m²) ha demostrado un óptimo perfil de toxicidad en el ámbito de la neoadyuvancia (sobre todo hematológica en forma de neutropenia), manteniendo unas tasas de resección de interés de hasta el 61% en 11 pacientes con BRPC y alcanzándose respuesta patológica completa en 2 de ellos.⁶⁷

Disponemos de los resultados de un metanálisis del grupo italiano GISCAD que incluye 13 estudios con 253 pacientes donde se utiliza el esquema FOLFIRINOX en neoadyuvancia en BRPC y localmente

avanzado asociado o no a radioterapia previa a cirugía.⁷⁰ En el grupo de pacientes BRPC, el 68,5% llegó a una cirugía (95%CI, 55,5-79,2%) según resultados disponibles de 6 estudios, alcanzando cirugía R0 el 63.5% (95% CI, 49%-76%) según datos de 5 estudios.

Es interesante señalar los resultados de un estudio multicéntrico prospectivo observacional francés que evaluaba la respuesta patológica, supervivencia y seguridad en 80 pacientes, 47 con BRPC y 33 con cáncer de páncreas localmente avanzado tras tratamiento de inducción con QT basada en FOLFIRINOX.⁷¹ Dicho estudio contaba con una evaluación radiológica central independiente. Posteriormente al tratamiento de inducción con QT, y a criterio de cada centro investigador, los pacientes recibían tratamiento concomitante con QT basada en capecitabina concomitante a radioterapia (54 Gy). Se administraron una media de 6 ciclos de FOLFIRINOX (rango 1-30) y el 65% de los pacientes recibieron QTRT (64% en pacientes BRPC). Un total de 43 pacientes (53,7%) recibió QT adyuvante, preferiblemente basada en gemcitabina (74% en los pacientes BRPC). El índice de muerte a los 30 días tras cirugía (2,5%), la tasa de complicaciones mayores (22,5%) y el índice de fístulas pancreáticas sintomáticas (4%) fueron comparables a los de los pacientes que eran intervenidos directamente. Un 84% de los pacientes alcanzaron cirugía R0 (83% en los pacientes BRPC). Con un tiempo de seguimiento de 38,2 meses desde el diagnóstico, la supervivencia libre de enfermedad fue de 17,6 meses y el índice de supervivencia global a los 12 y 24 meses del 92% y el 81%, respectivamente. No hubo diferencias significativas en supervivencia entre el grupo de BRPC y el localmente avanzado. Doce pacientes (15%) alcanzaron respuesta patológica completa. Un 26% de los pacientes (n = 22) alcanzó respuesta patológica mayor (pMR) definida como pT0-1pN0. De los pacientes con pMR, 4 fueron tratados con QT neoadyuvante exclusiva y 17 con FOLFIRINOX seguido de QTRT con una tendencia a la significación estadística (p = 0,06). Se objetivó, además, que la pMR era un factor pronóstico de supervivencia libre de enfermedad tanto en el análisis univariante (HR 0,33, p = 0,01) como en el multivariante (HR 0,38 p = 0,035).

Desafortunadamente, la mayoría de los estudios con QT neoadyuvante evaluados para BRPC son retrospectivos, de un único centro, con tiempo de seguimiento limitado y no suelen ser específicos para esta entidad en concreto dado que engloban conjuntamente pacientes con enfermedad localmente avanzada. Los diferentes criterios definitorios de “potencial resecabilidad”, así como la incompleta información sobre toxicidad y supervivencia, han limitado los resultados de dichos estudios.

Por otro lado, recientemente se han publicado los datos del ensayo A021101 dirigido por el grupo americano Alliance for Clinical Trials in Oncology y está en proceso de reclutamiento el ensayo A021501 del mismo grupo. Ambos son estudios específicos para pacientes con BRPC, prospectivos, multicéntricos, diseñados con un riguroso control de calidad radiográfico y siguiendo unos protocolos bien establecidos de cirugía y análisis histopatológico. En el estudio A021101 fase II participaron 14 instituciones con objetivos basados en la tasa de reclutamiento al ensayo, la toxicidad del tratamiento

preoperatorio y las tasas de resección quirúrgica.⁶¹ Se incluyeron 22 pacientes con BRPC que recibieron tratamiento neoadyuvante según esquema FOLFIRINOX modificado por un total de 4 ciclos. Los pacientes recibieron profilácticamente factores estimulantes de colonias granulocíticas en cada ciclo. Posteriormente, los pacientes eran evaluados con TC o RM y aquellos en los que se descartó progresión siguieron tratamiento con radioterapia externa (50,4 Gy, 28 fracciones a 1,8 Gy/fracción) durante 5,5 semanas concomitante a capecitabina (825 mg/m² oral dos veces al día). La cirugía se practicó entre las 4 y las 10 semanas posteriores al tratamiento con QTRT y requirió una nueva revaloración radiológica previa. Si el paciente mantenía PS 0-1 tras la cirugía, se procedía a 2 ciclos de QT adyuvante con gemcitabina en monoterapia a dosis de 1.000 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 28 días. La ratio de inclusión de pacientes fue superior a la esperada (2,6 pacientes por mes). Durante el tratamiento preoperatorio, 14 pacientes (64%; 95%CI, 41%-83%) presentaron toxicidad grado 3 o superior, siendo las más frecuentes: diarreas (n = 3), neutropenia (n = 3), deshidratación (n = 4), hipocalcemia (n = 3) y tromboembolismo (n = 3). Diez pacientes (45%) presentaron un retraso del tratamiento (mediana de retraso de 1 semana; rango 0,6-3,9) y 9 pacientes (41%) requirieron una reducción de dosis de la QT neoadyuvante. Durante la QTRT, un paciente presentó un retraso en el tratamiento, 1 paciente precisó reducción de capecitabina y 5 pacientes presentaron interrupciones del tratamiento radioterápico. Ningún paciente experimentó un retraso superior a 4 semanas durante el periodo preoperatorio. En seis pacientes (27%; 95%CI 7-46%) se observaron respuestas radiológicas al tratamiento preoperatorio (2 respuestas completas tras FOLFIRINOX modificado). Cinco pacientes progresaron previa cirugía: un paciente por progresión local y a distancia tras QT neoadyuvante y 3 pacientes por progresión a distancia tras QTRT. En 15 de los 22 pacientes incluidos en el ensayo (68%; 95% CI, 49-88%) se pudo proseguir con la cirugía pancreática, con un tiempo medio tras quimio-radioterapia de 6,3 semanas (rango, 4,1-11,1 semanas). En 14 del total de 15 pacientes se consiguió una cirugía R0 (93%, 64% de los 22 pacientes que iniciaron el estudio). Doce pacientes (80%) precisaron resección vascular. Cinco de los 15 pacientes resecados (33%) tuvieron menos del 5% de células tumorales viables en la muestra tumoral (dato que dio lugar a mayor supervivencia) y en 2 de ellos (13%) se consiguió respuesta patológica completa al tratamiento preoperatorio. El 53% de los pacientes (n=8) experimentó toxicidad grado 3 o efectos adversos graves en los 30 días tras cirugía, y uno de ellos falleció en los 90 días poscirugía. Diez pacientes del total de los incluidos en el ensayo (67%) iniciaron QT adyuvante y 9 pudieron completarla. El 50% experimentó como mínimo un evento grado 3 durante el tratamiento postoperatorio. La mediana de supervivencia global de todos los pacientes desde el registro fue de 21,7 meses (95% CI, 15,7 hasta no alcanzado). Pese a las limitaciones de ser un estudio con pocos pacientes y de una sola rama, es el primero bien diseñado para este grupo de pacientes con BRPC, prospectivo, multicéntrico, siguiendo unos criterios radiológicos, patológicos y quirúrgicos estrictos, y alcanza una supervivencia similar a la de los pacientes resecables de inicio que reciben QT adyuvante.

Actualmente, tal como hemos comentado, está en marcha el estudio aleatorizado fase II A021501 (NCT02839343) en pacientes con BRPC localizado en cabeza de páncreas y que pretende comparar

dos esquemas preoperatorios intensivos: QT exclusiva con FOLFIRINOX modificado por 8 ciclos respecto a FOLFIRINOX modificado por 7 ciclos seguido de *stereotactic body radiation therapy* (SBRT). Los dos grupos de pacientes realizarán QT adyuvante tras cirugía pancreática con FOLFOX por 4 ciclos. Se prevé reclutar a 134 pacientes, siendo los objetivos principales la supervivencia global a los 18 meses en los dos grupos, tasas de respuesta patológica, toxicidad y tasas de resección.

En el ámbito de la QT neoadyuvante en el BRPC también se han mostrado eficaces los esquemas basados en gemcitabina. Disponemos de un estudio retrospectivo con 110 pacientes con BRPC que registró unas tasas de resección y cirugía R0 del 51% y el 96% respectivamente, con una mediana de supervivencia global de 19,2 meses. Los pacientes habían recibido diferentes regímenes basados en gemcitabina, siendo el más prevalente el triplete gemcitabina/ docetaxel/capecitabina, seguido de SBRT 40 Gy en 5 fracciones.⁷² Dados los beneficios registrados en enfermedad avanzada del esquema nab-paclitaxel-gemcitabina, dicho régimen se perfila también como candidato en neoadyuvancia en BRPC y enfermedad resecable.

Disponemos de un estudio con 25 pacientes con cáncer de páncreas potencialmente resecable que demostró un correcto perfil de seguridad de este esquema, con una tasa de resección del 68% y alcanzando todos los pacientes una cirugía R0. La mediana de supervivencia global fue de 31 meses en los pacientes que alcanzaron cirugía. Los pacientes recibieron 2 ciclos de nab-paclitaxel-gemcitabina previa cirugía y 4 de gemcitabina en monoterapia en adyuvancia.⁷³ En un fase I con 10 pacientes con BRPC se registraron tasas de resección del 80% y respuestas patológicas de hasta un 30%. Aun así, la proporción de pacientes con toxicidad grado 3 o mayor (principalmente neutropenia) fue del 90% y no se observó ninguna respuesta radiológica.⁷⁴ Probablemente, los resultados del ensayo actualmente en marcha fase II de la SWOG 1505 (NCT02562716) en pacientes resecables que compara tratamiento preoperatorio con 3 ciclos de FOLFIRINOX vs 3 ciclos de nab-paclitaxel-gemcitabina previa cirugía, pueda apoyar el papel del doblete en el ámbito de la neoadyuvancia.

RECOMENDACIÓN

Dado que la mejor estrategia de tratamiento para los pacientes con cáncer de páncreas borderline no está aún bien establecida, recomendamos siempre que sea posible su inclusión en ensayos clínicos.

En caso contrario:

1. La selección de la **estrategia de tratamiento** para el cáncer de páncreas borderline dependerá del estado general, la comorbilidad y los parámetros analíticos del paciente, de modo que en el paciente con todos estos parámetros favorables nuestra recomendación es plantear QT-RT (45-54 Gy) si la enfermedad está controlada tras QT de inducción durante un mínimo de 3 meses (Nivel de evidencia II B).
2. La selección del **mejor esquema para la QT de inducción** dependerá también de las características del paciente. Los datos de los que disponemos hasta ahora, aunque no son concluyentes, llevan a pensar que la mejor opción son las combinaciones más activas en enfermedad avanzada: nab-paclitaxel-gemcitabina y FOLFIRINOX (nivel de evidencia II B). Aunque no han sido comparados directamente, se elegirá el esquema según los siguientes perfiles:
 - a. Pacientes menores de 75 años con ECOG 0-1: nab-paclitaxel-gemcitabina o FOLFIRINOX.
 - b. Pacientes con alguna limitación (edad mayor de 75 años o comorbilidades) o ECOG 2 por carga tumoral: nab-paclitaxel-gemcitabina.
 - c. Pacientes con ECOG 2 por comorbilidades: valorar gemcitabina.
3. El **mejor radiosensibilizador** para la combinación con la RT es la capecitabina (Nivel de evidencia II B). En caso de estar contraindicada, una opción con menor nivel de evidencia es realizar tratamiento con gemcitabina en concomitancia con RT (Nivel de evidencia IIC).
4. Tras cirugía y discusión en comité multidisciplinar, los pacientes seleccionados pueden beneficiarse de QT adyuvante.

Tabla 2. Ensayos que incluyen población con cáncer de páncreas BR y LA

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
58	Dhir et al. World Journal of Surgical Oncology, 2017	Revisión sistemática y metanálisis	5.520	- QT (20,8%) - QT → QT-RDT (42.7%) - QT-RDT (34,4%) - RDT (2,1%)	Objetivo principal Evidencia del tratamiento neoadyuvante		Cirugía R0 >80% en pacientes que realizaron neoadyuvancia BRCP cirugía R0: 82%. OSm: 27,4 meses Toxicidad grado 3-4: 36%					96 estudios prospectivos y retrospectivos, fase 1-2, estudios de cohortes y 14 resúmenes ASCO 2015.
62	Katz et al. JAMA Surg, 2016	Estudio multicéntrico, prospectivo, brazo único	22	Tratamiento QT mFOLFIRINOX x 4 ↓ RDT-capecitabina ↓ Cirugía ↓ Gemcitabina si PS: 0-1	Objetivo principal Tasa de reclutamiento al ensayo, toxicidad al tratamiento preoperatorio y tasas de resección quirúrgicas		Tasa de reclutamiento: 2,6 pacientes/mes Toxicidad grado 3-4: 64% Cirugía pancreática: 68% (80% requirió resección vascular, 93% presentó márgenes negativos, 33% presentó >5% células tumorales residuales, 13% tuvo CRp) mOS: 21,7 meses					
75	Murphy JE et al.	Fase II; centro único; un brazo	48	FOLFIRINOX	Objetivo principal R0		31/48 65% IC95% [49%-78%]					
					Objetivos secundarios SLP		14,7 IC95% [10,5-NA]					
					SLP 2 años		43%					
57	Assifi MM et al. Surgery 2011	Metanálisis de 14 estudios prospectivos fase II	536	Grupo A: pacientes resecables Grupo B: pacientes irresecables/borderline	Objetivo principal	A	B					
					Resecabilidad	65,8%	31,6%					
					Supervivencia	23 meses	22,3 meses					
					Objetivos secundarios							
					Respuesta por criterio RECIST	9,5%	31,8%					
					Toxicidad grado 3-4	37%	46,2%					
					Recurrencia	17%	21,8%					

4. CANCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO (CPLA)

El cáncer de páncreas localmente avanzado (CPLA) se define como un tumor sin metástasis que no es considerado resecable ni borderline resecable sobre la base de criterios radiológicos y de extensión de la afectación vascular.⁷⁶

Los pacientes con CPLA presentan un pronóstico intermedio entre los afectados por enfermedad resecable y enfermedad avanzada. En estudios antiguos, estos pacientes presentaban medianas de supervivencia global (mSG) de 9 a 11 meses.⁷⁷ En el estudio fase 3 de los grupos GERCOR/GISCAD, la combinación de gemcitabina con oxaliplatino ofrece resultados aceptables de respuesta tumoral (Louvret).⁷⁸ No obstante, en estudios más recientes, en los que se han empleado nuevos esquemas de tratamiento, estas cifras se ven claramente superadas alcanzando mSG de hasta 24 meses.^{79,80}

La mejor estrategia de tratamiento para el CPLA sigue siendo motivo de controversia. Aunque la QT-RT es una estrategia frecuentemente utilizada en CPLA, el valor de añadir RT a la QT no está claro. El papel de la RT en combinación con QT (QT-RT) respecto a QT sola (QT) en la enfermedad localmente avanzada y/o irresecable ha estado en continuo debate desde la década de los ochenta con las publicaciones de Klaassen y Hazel^{81,82} hasta la actualidad con estudios más recientes como el de Loehrer *et al.*⁸³ En los trabajos más antiguos se proponían dosis de RT bajas que además se comparaban con QT poco efectiva y en el de Loehrer *et al.* se utilizaba gemcitabina concomitante a radioterapia que actualmente sabemos que es inferior y más tóxica que otras opciones disponibles. El metanálisis de Huguet⁸⁴, publicado en 2009, que incluye la revisión de 21 estudios (2 metanálisis, 13 estudios aleatorizados y 6 no aleatorizados) pero con una clara heterogeneidad en lo referente a dosis de RT, concluían que el uso concomitante de QT-RT no provocaba mejoría en los datos de supervivencia y, por el contrario, aumentaba la toxicidad si se comparaba con QT sola. Por otra parte, la QT-RT aumentaba la supervivencia comparada con el tratamiento de soporte o con RT exclusiva, pero también era más tóxica. La conclusión a la que llegaban sus autores es que probablemente la presencia de enfermedad microscópica era la desencadenante de los pobres resultados de RT-QT y que, probablemente, el inicio de la RT debería ser después de la QT y no conjuntamente. Otro metanálisis más reciente, publicado en 2013,⁸⁵ demostraba cifras similares al de Huguet, con cifras mejores en la supervivencia a los 6 y 12 meses en el grupo tratado con RT-QT que en los grupos de QT y RT sola, pero sin diferencia a los 18 meses. En un análisis por subgrupos no se evidenciaban diferencias entre el grupo de RT-QT y QT sola, pero sí en el grupo de RT-QT si se comparaba con el de RT sola, incluso a dosis superiores a 50 Gy. Por el contrario, el grupo de RT-QT tuvo más toxicidades grados III y IV que los grupos de RT y QT solas. La conclusión a la que llegaban sus autores es que la combinación de QT-RT puede prolongar la supervivencia global a expensas de un incremento de la toxicidad.

Otra estrategia utilizada, en aquellos pacientes que no han desarrollado enfermedad metastásica durante un tratamiento sistémico más o menos largo, que denominamos QT de inducción, es añadir QT-RT con el objetivo de aumentar el control local. En este sentido disponemos de los resultados positivos del análisis retrospectivo de los pacientes con CPLA que habían sido incluidos en estudios fases II y III del grupo francés GERCOR y que después de recibir un mínimo de 3 meses de QT de inducción, comparaban la supervivencia de los pacientes que habían recibido QT-RT con la de los pacientes que continuaban con QT sola.⁸⁶ Más recientemente, un estudio fase III ha aportado resultados evaluando la misma estrategia.⁷⁹ El LAP07 es un estudio internacional que fue diseñado para evaluar si la QT-RT en pacientes con CPLA y enfermedad controlada después de 4 meses de QT de inducción basada en gemcitabina podría mejorar la supervivencia de estos pacientes comparado con QT sola. Este estudio estaba inicialmente planeado para incluir a 722 pacientes, pero el reclutamiento se paró de forma prematura en un análisis intermedio por futilidad. Finalmente llegaron a incluirse un total de 449 pacientes con sólo 269 pacientes evaluables para el objetivo principal (SG). Con un seguimiento de 36 meses, no hubo diferencias en SG entre la QT-RT y la QT sola. No obstante, sí se observaron diferencias en otros parámetros como la tasa de progresión local, que fue más baja en la rama de QT-RT (46% frente a 32%, $p = 0,03$) y en la supervivencia libre de tratamiento que fue también favorable a la rama de QT-RT (6,1 frente a 3,7 meses, $p = 0,02$), además de una supervivencia libre de progresión (SLP) a favor de QT-RT que se acercó a la significación estadística (8,4 frente a 9,9 meses, $p = 0,06$). En este estudio, los esquemas de QT en el tratamiento de inducción fueron gemcitabina en monoterapia y gemcitabina con erlotinib, y en la QT-RT se utilizó capecitabina como radiosensibilizador. Teniendo en cuenta que sabemos que el beneficio de añadir erlotinib a la gemcitabina en enfermedad avanzada es escaso,⁸⁷ algunos autores han sugerido que la utilización de combinaciones de QT más activas como QT de inducción, combinaciones que han demostrado mejorar el control de la enfermedad en enfermedad avanzada, como nab-paclitaxel-gemcitabina o FOLFIRINOX, podrían ser una buena estrategia a utilizar en este perfil de pacientes^{64,88}. En esta línea ya existen trabajos que han referido resultados con FOLFIRINOX objetivando una tasa de respuestas radiológicas y resecciones quirúrgicas (conversiones) de hasta el 30% de los pacientes.^{89,90} En el mismo sentido, y con nab-paclitaxel-gemcitabina, estamos pendientes de los resultados de los estudios LAPACT y SCALOP-2⁹¹. También el empleo de técnicas de RT más modernas podría mejorar los resultados de la estrategia combinada. En este aspecto, y como crítica al estudio LAP07, debe señalarse que sólo 32 pacientes fueron tratados con la dosis de RT fijada en el protocolo del ensayo.

Finalmente, en un metanálisis que incluye 41 estudios prospectivos, con aproximadamente 1.000 pacientes que recibieron QT-RT después de QT de inducción y 1.000 pacientes que recibieron QT sola, la estrategia de añadir QT-RT después de QT de inducción sigue sin conseguir demostrar beneficio en supervivencia en el global de los pacientes, aun cuando sí se observa un beneficio

estadísticamente significativo a favor de la estrategia de combinación cuando la QT de inducción dura por lo menos 3 meses.⁹²

En cuanto al mejor tratamiento de QT concomitante con RT, los datos del estudio SCALOP, un estudio fase II aleatorizado que comparaba la QT-RT basada en gemcitabina con la QT-RT basada en capecitabina, sugieren que la radioterapia combinada con fluoropirimidinas consigue mejores resultados que cuando se combina con gemcitabina.³⁶ De la misma manera, las mSG y las bajas tasas de toxicidad asociadas a la QT-RT con capecitabina del estudio LAP07 respaldan esta elección.

4.1. SBRT en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado (LAPC)

Dados los pobres resultados que seguimos obteniendo con la combinación de quimio y radioterapia en términos de control local (CL) y supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado (LAPC), ha surgido un especial interés por la escalada de dosis utilizando técnicas que incluyen la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), al tiempo que se limita la dosis a los órganos de riesgo. Ben-Josef *et al.* evaluaron el papel de la IMRT para escalar la dosis de radiación hasta 60 Gy entre los pacientes con LAPC que recibían un esquema de gemcitabina.^{29,93} En este estudio se logró una mediana de SG de 14,8 meses con bajas tasas de toxicidad y una SLP del 59% a los 2 años.

Durante la última década, el interés por aumentar la dosis en el tumor y de esta forma luchar contra la probable radorresistencia inherente a la histología ha logrado avances en investigación en el campo de la radioterapia que han permitido conocer los efectos del aumento de la dosis biológica equivalente (DBE) en términos de probabilidad de control tumoral y toxicidad.⁹⁴ Los estudios han podido realizarse gracias a los nuevos sistemas de visualización del volumen a tratar y los nuevos algoritmos de cálculo, permitiendo desarrollar un nuevo sistema de tratamiento (Karolinska Hospital de Estocolmo, 1992) denominado *stereotactic body radiotherapy* (SBRT).

La SBRT es una técnica de irradiación de alta precisión, que permite administrar, en un número limitado de fracciones (en general entre una y cinco), dosis muy altas en el tumor con efecto biológico ablativo altamente citotóxico y dosis mínimas sobre los tejidos sanos circundantes.⁹⁵

Los primeros estudios realizados con SBRT en dosis única de entre 15-25 Gy, publicados entre 2004-2008,⁹⁶ mostraron que las tasas de toxicidad aguda fueron importantes y que, sin embargo, las tasas de SG no parecían superar los 9 meses.

Investigadores de la Universidad de Stanford, la Universidad Johns Hopkins y el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center realizaron un estudio multiinstitucional fase II para determinar si la

gemcitabina con SBRT fraccionada resultaba equivalente con relación a CL y toxicidad tardía gastrointestinal en comparación con los estudios realizados en pacientes tratados con GEM y dosis única de SBRT. Cuarenta y nueve pacientes con LAPC recibieron GEM seguido de SBRT (33 Gy en 5 fracciones). Los resultados de este estudio mostraron toxicidad grado 2-3 sólo en 5 pacientes y grado 4 en un paciente (úlceras duodenales agudas). La mediana de SG fue de 13,9 meses y la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a un año del 78%. En 4 pacientes (8%) se realizó resección quirúrgica con márgenes negativos.⁹⁷ A partir de entonces, la mayoría de estudios se han diseñado utilizando SBRT fraccionada. En 2011, Mahadevan *et al.*⁹⁸ presentaron sus resultados con 39 pacientes tratados inicialmente con GEM y posteriormente con 3 fracciones de 8 a 12 Gy. Los pacientes tuvieron una tasa de CL a 1 año del 85% y una mediana de SG de 20 meses, con una toxicidad tardía superior a grado 2 en 3 pacientes (9%).

Se han publicado numerosos estudios que han evaluado diferentes fraccionamientos de forma secuencial con GEM o 5 FU obteniendo datos similares a los ya descritos en cuanto a SG, tasas de supervivencia libres de progresión y, especialmente, con tasas de toxicidad aguda y crónica aceptables. Las publicaciones ponen de relieve especialmente las dosis máximas y las dosis de tolerancia de los órganos adyacentes, detallando de forma clara los métodos utilizados para la identificación del tumor como la implantación de marcadores fiduciales. En esta dirección Tozzi *et al.*⁹⁹ presentaron los resultados de su institución con 30 pacientes tratados con GEM neoadyuvante y posteriormente 45 Gy en 6 fracciones de 7,5 Gy. La delimitación del tumor y de los órganos de riesgo se realizó con la ayuda de resonancia magnética y/o tomografía por emisión de positrones (PET). La supervivencia libre de progresión local fue del 96% al año y los 2 años. La SG al año fue del 47% con una mediana de 11 meses y ningún paciente presentó toxicidad grado 3 o superior.

En 2017 se ha publicado un metanálisis de 19 estudios que incluyen 1.009 pacientes con LAPC tratados con SBRT.¹⁰⁰ La SG al año era de 51,6% y la mediana de supervivencia de 17 meses (5,7 a 47 meses). El CL a un año era del 72,3%. La presencia de eventos adversos graves no excedió el 10%. El control local parecía correlacionarse con la dosis total de SBRT y el número de fracciones. Concluye que las ventajas de la SBRT en términos de tiempo de tratamiento, SG y CL satisfactorio indican que es una opción efectiva para el cáncer de páncreas inoperable, si bien requiere una validación en estudios aleatorizados.

Serían candidatos a plantear SBRT los pacientes que cumplan los siguientes criterios:

1. Confirmación histológica de cáncer de páncreas.
2. Diámetro máximo del tumor <6 cm.
3. Inexistencia de enfermedad a distancia.
4. En el momento del diagnóstico, el tumor primario tiene que haber sido considerado por un comité de expertos como técnicamente irresecable y/o médicamente inoperable.

5. El paciente debe haber recibido tratamiento sistémico durante un mínimo de dos meses y tener una primera valoración postratamiento de no evidencia de progresión de la enfermedad.
6. Karnofsky >70.
7. Expectativa de vida >12 semanas.

RECOMENDACIONES

Dado que la mejor estrategia de tratamiento para los pacientes con CPLA es todavía controvertida, recomendamos siempre que sea posible su inclusión en ensayos clínicos.

En caso contrario:

1. La selección de la **estrategia de tratamiento** para el CPLA dependerá del estado general, la comorbilidad y los parámetros analíticos del paciente, de modo que en los pacientes con todos estos parámetros favorables nuestra recomendación es plantear QT-RT (45-54 Gy) si la enfermedad está controlada tras QT de inducción durante un mínimo de 3 meses (Nivel de evidencia II B).
2. La selección del **mejor esquema para la QT de inducción** dependerá también de las características del paciente. Los datos de los que disponemos hasta ahora, aunque no son concluyentes, hacen pensar que la mejor opción son las combinaciones más activas en enfermedad avanzada (nab-paclitaxel-gemcitabina + FOLFIRINOX) (Nivel de evidencia II B). Aun cuando los esquemas no han sido comparados directamente, este se elegirá según los siguientes perfiles:
 - a. Pacientes menores de 75 años con ECOG 0-1: nab-paclitaxel-gemcitabina o FOLFIRINOX.
 - b. Pacientes con alguna limitación (edad mayor de 75 años o comorbilidades) o ECOG 2 por carga tumoral: nab-paclitaxel-gemcitabina.
 - c. Pacientes con ECOG 2 por comorbilidades: valorar gemcitabina.
3. El mejor radiosensibilizador para la combinación con la RT es la capecitabina (Nivel de evidencia II B). En caso de estar contraindicada, una opción con menor nivel de evidencia es realizar tratamiento con gemcitabina en concomitancia con RT (Nivel de evidencia II C).
4. En pacientes seleccionados, tras QT de inducción se podría realizar SBRT (Nivel de evidencia II B).

Tabla 3. Ensayos en neoadyuvancia y páncreas borderline

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
101	LAP07 Hammel P et al. JAMA, 2016	Fase III randomizado, multicéntrico	449	<p><u>1ª random</u> 223 GEM 1.000 mg/m² (CR)</p> <p>219 GEM 1.000 mg/m² semanal + erlotinib 100 mg/d (E)</p> <p><u>2ª random</u> (p libre de PRO después de 4 meses)</p> <p>136 pacientes 2 meses de la misma QT</p> <p>133 QTRT (54 Gy + CAPE 800 mg/m² c/12 h).</p>	Objetivo principal						173 (39%) no fueron randomizados por PRO.
					SG (meses)	11,9	13,6		0,09	1,19 [0,97-1,45]	
					Objetivos secundarios						
					Toxicidad durante la inducción						
					Anemia grado 3-4				0,05		
Neutropenia febril				0,03							
Diarrea				0,006							
Rash acneiforme				0,007							
SLP	6,5	7,8		0,26	1,12; [0,92-1,36]						
87	Moore M et al. J Clin Oncol, 2007	Fase III randomizado, multicéntrico	469	<p>GEM + ERLO (285) (E)</p> <p>GEM + PBO (284) (CR)</p>	Objetivo principal						8 p presentaron enfermedad intersticial pulmonar (7 en rama ERLO).
					SG	6,24	5,91				
					% SG 1 AÑO	23%	17%	0,23			
					Objetivos secundarios						
					SLP			0,004		0,77 [0,64 a 0,92]	
85	Chen Yu et al. World J Gastroenter, 2013	Metanálisis = 15 ensayos clínicos	1.128	SG (a los 6, 12, 18 meses)						Globalmente, la QTRT fue superior a los 6 y 12 meses (no a los 18). En el subanálisis de localmente avanzado no se encontraron	
				Subanálisis para cáncer localmente avanzado							
				SG (a los 6, 12, 18 meses)	1,52	0,97-2,36,		0,07 0,23			
					1,49	0,77-2,88		0,91			

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptl. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
											diferencias.
80	Suker M et al. The Lancet Oncology, 2016	Revisión sistemática		13 estudios (1 fase II no aleatorizado, 1 prospectivo de cohortes y 11 retrospectivos) /689 pacientes/355 CP LA	Objetivo principal						**No se encontró correlación alguna entre el % de resecciones y la SG.
					SG desde el inicio del tratamiento* (mediana, meses)						
					SG a 1 año						
					SG a 2 años						
Objetivos secundarios											
Tratamiento subsiguiente QTRT						8 estudios; 154/271 pacientes = 63,5% IC 95% 43,3-81,6 I2 = 90%					
Resecciones** R0						12 estudios 91/325 pacientes 25,9 95% IC [20,2-31,9] I2 = 24% 78,4% IC 95% [60,2-92,2] I2 = 64%					
89	Sadot E et al. Ann Surg Oncol, 2015				Objetivo principal						
					Tasa de conversión a enfermedad resecable ORR						
					SG mediana (meses) IC 95%						
					SLP mediana (meses) IC 95%						
78	Louvet	Fase III Aleatorizado abierto	326	Gemcitabina 1.000 mg/m ² día 1 y oxaliplatino 100 mg/m ² cada 15 días (n = 163) O gemcitabina 1.000 mg/m ² semanal (n = 163)	Objetivo principal						
					SG a un año						
					SG (población ITT) (mediana en meses)						
					Objetivos secundarios						
					SLP (mediana en meses)						
Tasa de respuesta											

QT: quimioterapia; GEM = gemcitabina; CAPE: capecitabina; oxali = oxaliplatino; ITT = población que se pretende tratar.

5. ENFERMEDAD METASTÁSICA

5.1. Tratamiento de primera línea

En el año 1997, Burris *et al.* publicaron los resultados de un estudio que demostraba una mejor supervivencia (SG) y mejoría clínica de los pacientes con cáncer de páncreas metastásico tratados con gemcitabina respecto a 5-fluorouracilo (5-FU).¹⁰² Desde entonces, ese fue el tratamiento estándar en este grupo de enfermos.

El estudio incluyó a 126 pacientes con enfermedad avanzada y un IK \geq 50%. Los enfermos tratados con gemcitabina presentaron una SG de 5,65 meses comparada con los 4,41 meses de los enfermos tratados con 5-FU ($p = 0,0025$). El beneficio clínico también fue superior en el grupo tratado con gemcitabina (23,8% frente a 4,8%, $p = 0,0022$). El tratamiento fue bien tolerado.

En los últimos años se han publicado dos estudios fase III que han demostrado la superioridad de esquemas de combinación (FOLFIRINOX y gemcitabina + nab-paclitaxel) respecto a gemcitabina en monoterapia.

Desde que se dispone de estos esquemas más activos, el uso de gemcitabina ha quedado reducido a aquellos enfermos que no se consideran candidatos a ser tratados con biterapia o triple terapia, ya sea por comorbilidades o estado general.

El estudio francés ACCORD 11 incluyó a 342 pacientes afectados de adenocarcinoma de páncreas metastásico con un buen estado general (ECOG 0-1), menores de 75 años, que fueron aleatorizados a ser tratados con gemcitabina o FOLFIRINOX (tratamiento descrito en el anexo 5).⁶⁴ La triple terapia demostró una superioridad en SG (11 meses frente a 6,8 meses, HR 12,57, $p < 0,001$), y en supervivencia libre de progresión (SLP) (6,4 meses frente a 3,3 meses, HR 12,47, $p < 0,001$).

Sin embargo, el tratamiento experimental resultó más tóxico, destacando como toxicidades grado 3 o 4 más frecuentes en el grupo experimental la neutropenia (45,7%), la fiebre neutropénica (5,4%), la trombocitopenia (9,1%), la astenia (23,6%), los vómitos (14,5%), las diarreas (12,7%) y la neuropatía periférica (9%).

Actualmente, el esquema FOLFIRINOX se reserva para los enfermos con un adenocarcinoma de páncreas metastásico en buen estado general (ECOG 0-1) y edad inferior a 75 años.

El estudio MPACT es una fase III internacional que incluyó a 861 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico con IK \geq 70% y sin límite de edad. Los enfermos fueron tratados con gemcitabina en combinación con nab-paclitaxel o con gemcitabina sola.⁸⁸ El grupo experimental demostró una

superior SG (8,5 meses frente a 6,7 meses, HR 0,72, p = 0,001) y una superior SLP (5,5 meses frente a 3,7 meses, HR 0,69, p = 0,001). El grupo tratado con gemcitabina y nab-paclitaxel presentaba como manifestaciones de toxicidad grado 3 y 4 más relevantes: neutropenia (38%), fiebre neutropénica (3%), astenia (17%) y neuropatía periférica (17%).

Se realizó un análisis de subgrupos que demostró que todos los enfermos incluidos en el estudio se beneficiaban de la combinación. Se dividió la población en IK 90-100 y IK 80-70 (HR 12:59 vs HR 0,77) y en <65 años y ≥65 años (HR 0,65 frente a HR 0,80).

El estudio fase I/II Fragance testó la eficacia y seguridad de la combinación de gemcitabina con nab-paclitaxel en la población afecta de un adenocarcinoma de páncreas avanzado con ECOG 2.¹⁰³

De la fase I se escogieron los esquemas de gemcitabina 1.000 mg/m² días 1, 8, 15 / 21 días con nab-paclitaxel 100 o 125 mg/m² días 1, 8, 15 / 28 días para ser analizados en la fase II del estudio.

Se incluyó a 221 enfermos y se demostró que el perfil de efectos secundarios en la población ECOG 2 (poco representada en el estudio MPACT) era similar a la registrada en el estudio MPACT. Las toxicidades grados 3 y 4 más frecuentes fueron: anemia, neutropenia, trombopenia, astenia y neurotoxicidad.

La eficacia fue comparable con la referida en el estudio fase III, que soporta la utilización de este esquema en pacientes ECOG 2, especialmente si la causa del deterioro es el tumor.

Actualmente, el régimen de gemcitabina en combinación con nab-paclitaxel está indicado en la población con adenocarcinoma de páncreas metastásico con IK ≥70% y sin límite de edad.

Los resultados del estudio Fragance avalan el empleo del esquema de nab-paclitaxel- gemcitabina en la población ECOG 2.

Actualmente se están testando muchas nuevas moléculas en lo que se considera el tratamiento estándar en esta enfermedad, con FOLFIRINOX o con nab-paclitaxel y gemcitabina. La gran mayoría de estudios utilizan nab-paclitaxel y gemcitabina como base por razones de toxicidad.

La mejor opción de tratamiento para los enfermos con cáncer de páncreas con metástasis siempre será un ensayo clínico.

Entre un 5-7% de los pacientes con cáncer de páncreas pueden presentar una mutación germinal o somática en el gen BRCA1 o BRCA2, pudiendo beneficiarse del tratamiento con una QT basada en platino, según datos de estudios no aleatorizados.¹⁰⁴

Tabla 4. Ensayos clínicos disponibles en enfermedad metastásica. Primera línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RA R	p	HR (IC 95%)	
102	Burriss HA 3rd et al. J Clin Oncol, 1997	Estudio prospectivo aleatorizado	126	GEM vs. a FU	Objetivo principal						1ª línea
						n (63)	n (63)				
					Beneficio clínico (dolor, deterioro funcional y pérdida de peso)	23,8 %	4,8%		0,0022		
					Objetivos secundarios						
					SG	5,65 meses	4,41 meses		0,0025		
					Tiempo hasta la progresión	9 semanas	4 semanas		0,0002		
64	Conroy T et al. N Engl J Med, 2011	Fase II-III aleatorizado ACCORD 11	342	FOLFIRINOX vs. a GEM	Objetivo principal						1ª línea
						n (171)	n (171)				
					SG	11,1 meses	6,8 meses		<0,001	0,57 [0,45-0,73]	
					Objetivos secundarios						
					SLP	6,4 meses	3,3 meses		<0,001	0,47 [0,37-0,59]	
					TRO	31,6% (54 de 171)	9,4% (16 de 171)		<0,001		
88	Von Hoff DD et al. N Engl J Med, 2013	Fase III aleatorizado MPACT	861	Nab-PAC+GEM vs. GEM	Objetivo principal						1ª línea
						n (431)	n (430)				
					SG	8,5 meses	6,7 meses		<0,001	0,72 [0,62-0,83]	
					Objetivos secundarios						
					SLP	5,5 meses	3,7 meses		<0,001	0,69 [0,58-0,82]	
					TRO	23% (99 de 431)	7% (31 de 430)		<0,001	3,19 [2,18-4,66]	

NC: no conseguido (*not reached*); SG: mediana de supervivencia global; SLP: mediana de supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva; TRG: tasa de respuesta global; MTS: mejor terapia de soporte.

5.2. Tratamiento de segunda línea

Distintos fármacos han mostrado actividad tras el fallo de la primera línea de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico, por lo que se han realizado algunos ensayos clínicos fase 3 para probar su eficacia.

El estudio Conko,¹⁰⁵ es un ensayo clínico fase II aleatorizado y abierto que comparó el esquema de oxaliplatino, ácido folínico y fluorouracilo frente al mejor tratamiento de soporte. El estudio requería un total de 165 pacientes para demostrar una diferencia en supervivencia estadísticamente significativa, pero tan sólo fueron incluidos 46 pacientes y el estudio terminó prematuramente. Los pacientes del brazo de QT (23 pacientes) tuvieron una mediana de supervivencia de 4,82 meses, comparada con los 2,3 meses del brazo de tratamiento de soporte (23 pacientes) ($p = 0,008$).

Más adelante se realizó el estudio Conko-003,¹⁰⁶ un ensayo clínico fase 3 aleatorizado y abierto que se condujo en 16 instituciones alemanas. Entre enero de 2004 y mayo 2007 se incluyeron en el mismo 168 pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado que hubieran progresado a una primera línea basada en gemcitabina. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ácido folínico 200 mg/m² y fluorouracilo 2.000 mg/m² en 24 h los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo (FF) o el esquema OFF que consistía en añadir al esquema FF oxaliplatino 85 mg/m² los días 8 y 22. La mediana de seguimiento fue de 54,1 meses. La mediana de supervivencia del grupo OFF fue de 5,9 meses (95% IC 4,1-7,4) y la del grupo FF de 3,3 meses (95% IC 2,7 a 4,0). La hazard ratio (HR) fue de 0,66 (95% IC 0,48-0,92, $p = 0,01$). La tasa de efectos adversos fue similar en ambos grupos, a excepción de la neurotoxicidad grados 1 y 2 que fue registrada en 29 pacientes (38,2%) en el grupo OFF y en 6 (7,1%) en el grupo FF ($p < 0,001$).

Otro ensayo clínico fase 3 ha evaluado la combinación de oxaliplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) obteniendo resultados contradictorios. El estudio Pancreox¹⁰⁷ es un ensayo clínico fase 3 aleatorizado y multicéntrico en el que se incluyeron pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado con ECOG 0-2 que hubieran recibido tratamiento con gemcitabina previamente. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir mFOLFOX6 respecto a 5-FU y leucovorin. No hubo diferencias en supervivencia libre de progresión (3,1 meses frente a 2,9 meses; $p = 0,99$). La supervivencia global fue inferior asimismo en los pacientes asignados a la rama de mFOLFOX6 (5,1 meses frente a 9,9 meses; $p = 0,02$). En los pacientes asignados a la rama de mFOLFOX6 hubo un aumento de la toxicidad con un 63% de eventos grado 3-4, mientras que sólo fue del 11% en los del brazo de fluorouracilo y leucovorin. En este ensayo clínico, la mediana de supervivencia observada en el brazo control es superior a la registrada en estudios previos con tratamiento con 5-FU y leucovorin. En el brazo experimental también se observó una toxicidad superior a la registrada en estudios previos.

Recientemente se ha publicado el estudio NAPOLI-1,¹⁰⁸ un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado y abierto. Se incluyeron pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico que hubieran sido tratados previamente con QT basada en gemcitabina. Los pacientes se randomizaron a recibir irinotecan nanoliposomal en monoterapia, fluorouracilo y ácido folínico, y la combinación de irinotecan nanoliposomal, fluorouracilo y ácido fólico. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global. Entre enero de 2012 y setiembre de 2013, 417 pacientes fueron asignados a tratamiento. La supervivencia global en pacientes asignados a la rama de combinación fue de 6,1 meses frente a 4,2 meses en la rama de fluorouracilo y ácido folínico. No hubo diferencias entre la rama de irinotecan nanoliposomal y 5-FU y ácido folínico. Los eventos grado 3 o grado 4 que ocurrieron más frecuentemente fueron neutropenia, diarrea, náuseas, vómitos y fatiga.

En nuestro ámbito, nal-irinotecan (irinotecan liposomal) se encuentra pendiente de posicionamiento por parte del CAMHDA.

No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren el beneficio de un régimen terapéutico tras la progresión a FOLFIRINOX. Sin embargo, existen datos de actividad y datos basados en estudios retrospectivos que indican que tanto la combinación de gemcitabina con nab-paclitaxel como la gemcitabina en monoterapia pueden ser activas en segunda línea.^{109,110}

La capecitabina ha mostrado actividad en pacientes con adenocarcinoma de páncreas previamente tratados.¹¹¹ Aunque no disponemos de ensayos clínicos fase 3 que demuestren su eficacia, son una opción para los pacientes con ECOG 2 o contraindicaciones para recibir tratamientos en combinación.

Tratamiento más allá de la segunda línea

Actualmente no existen ensayos clínicos que demuestren eficacia más allá de la segunda línea, por lo que no existe un tratamiento estándar. No obstante, tras la introducción del tratamiento con irinotecan-nanoliposomal existe la opción de valorar tratamiento de tercera línea en pacientes seleccionados.

En primera opción se valorará la inclusión dentro de un ensayo clínico. En aquellos pacientes que no puedan ser incluidos dentro de un ensayo se puede valorar el tratamiento con las combinaciones previamente descritas en función del tratamiento recibido en líneas previas.

Tabla 5. Ensayos clínicos disponibles en enfermedad metastásica. 2ª Línea.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptl. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
105	Pelzer U <i>et al.</i> Eur J Cancer, 2011	Fase III aleatorizado CONKO	46	OFF+MTS (oxaliplatino+ácido folínico+Fu) vs. MTS	Objetivo principal						2ª línea progresión a gemcitabina. Finalización precoz (según normas predefinidas en el protocolo) por bajo reclutamiento (no aceptación de MTS por pacientes y oncólogos).
						n (23)	n (23)				
					SG 2L	4,82 meses	2,30 meses		0,008	0,45 [0,24-0,83]	
					Objetivos secundarios						
				SG secuencia desde 1 L (meses)	9,09	7,90		0,031	0,50 [0,27-0,95]		
106	Oettle H. JCO, 2014	Fase III aleatorizado, abierto CONKO-003	160	- Folínico + 5-Fu inf 24 h días 1, 8, 15 y 22 (FF) - FF + oxali días 8 y 22 (OFF)	Objetivo principal						2ª línea progresión a gemcitabina.
						n (76)	n (84)				
					SG (meses)	5,9 meses	3,3 meses		0,010	0,66 [0,48-0,91]	
					Objetivos secundarios						
				SLP	2,9 meses	2,0 meses		0,019	0,68 [0,50-0,94]		
6	Gill S. JCO, 2016	Fase III aleatorizado, abierto PANCREOX	108	-FU/LV -mFOLFOX6	Objetivo principal						2ª línea progresión a gemcitabina. SG grupo control más larga que la esperada. Toxicidad grado 3-4 grupo exp. 63%.
						n (54)	n (54)				
					SLP	3,1 meses	2,9 meses		0,989	1,00 [0,66-1,53]	
					Objetivos secundarios						
				SG	6,1 meses	9,9 meses		0,024	1,78 [1,08-2,93]		
				Tasa de respuesta global (respuesta parcial)	13,2%	8,5%		0,361			
7	Wang-Gillam A. Lancet, 2015	Fase III aleatorizado, abierto NAPOLI-1	417	- 5-Fu + folínico (149) - Nal-Iri (151) - Nal-Iri + 5-Fu + folínico (117)	Objetivo principal						1ª línea (12%) 2ª línea (56%) ≥3ª línea (32%) Tratados previamente con un
						n (117)	n (149)				
					SG	6,1 meses	4,2 meses		0,012	0,67 [0,49-0,92]	
					Objetivos secundarios						
				SLP	3,1 meses	1,5 meses		0,0001	0,56 [0,41-0,75]		

Tabla 5. Ensayos clínicos disponibles en enfermedad metastásica. 2ª Línea.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
											esquema con gemcitabina.	
8	Cartwright TH. JCO, 2002	Fase II	42	- Cape	Objetivo principal						2ª línea	
					Beneficio clínico	24% [12,1-39,5%] (10 de 42)						
					Objetivos secundarios							
					TRO (parcial)	7,3% (3 de 41)						
					Tasa de respuesta global	9,5% (4 de 42)						
109	Zhang. Hanbo	Retrospectivo registro CancerCare Manitoba (CCMB)	146	Segunda línea tras FOLFIRINOX: Nab-paclitaxel-gemcitabina: 30 (50%) NG GEM 8 (16%) MTS 22 (37%)		NG	GEM					
					SLP (meses)	3,61	2,51		0,03	2,48 [1,08-5,65]		
					SG (meses)	5,69	3,82		No reportada	2.611 [1,11-6,38]		
					Neutropenia grados 3 y 4	27%	6,7%					
112	Portal A.	Prospectivo Un brazo	57	Nab-paclitaxel-gemcitabina	Objetivo principal						Pacientes que han progresado a FOLFIRINOX.	
					SLP (m)	5,1 IC 95% [3,2-6,2]						
					% SLP 6 m	39% IC 95% [0,25-0,52]						
					% SLP 12 m	6% IC 95% [0,01-0,23]						
					Objetivos secundarios							
OS	8,8 IC 95% [6,2-9,7]											
% SG 6 m	69% IC 95% [0,53-0,80]											
% SG 12 m	15% IC 95% [0,03-0,36]											

NC: no conseguido (*not reached*); SG: mediana de supervivencia global; SLP: mediana de supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva; TRG: tasa de respuesta global; MTS: mejor terapia de soporte; NG: nab-paclitaxel gemcitabina.

RECOMENDACIÓN

Se considera como primera opción la inclusión en un ensayo clínico siempre que esté disponible.

1ª línea:

- Pacientes menores de 75 años con ECOG 0-1: nab-paclitaxel-gemcitabina o FOLFIRINOX. (Nivel de evidencia IA).
- Pacientes con alguna limitación (edad mayor de 75 años o comorbilidades) o ECOG 2 por carga tumoral: nab-paclitaxel-gemcitabina (Nivel de evidencia IA).
- Pacientes con ECOG 2 por comorbilidades: valorar gemcitabina o tratamiento de soporte (Nivel de evidencia IA).
- Pacientes con ECOG 3 o 4: tratamiento de soporte.

2ª línea:

- Pacientes en progresión a QT basada en gemcitabina, ECOG 1, sin neurotoxicidad residual: se recomienda tratamiento con oxaliplatino y 5FU/LV (Nivel de evidencia IA).
- Pacientes en progresión a primera línea con FOLFIRINOX: se recomienda tratamiento con gemcitabina o la combinación de nab-paclitaxel- gemcitabina (Nivel de evidencia IIIB).
- Pacientes con ECOG 2 por carga tumoral o con contraindicación a oxaliplatino, en progresión a combinaciones con gemcitabina: se recomienda tratamiento con capecitabina en monoterapia (Nivel de evidencia IIB).

3ª línea y posteriores:

En primera opción se valorará la inclusión dentro de un ensayo clínico. En aquellos pacientes que no puedan ser incluidos dentro de un ensayo se puede valorar el tratamiento con las combinaciones previamente descritas en función del tratamiento recibido en líneas previas.

5.3. Radioterapia paliativa en el cáncer de páncreas

La finalidad del tratamiento con radioterapia paliativa es aliviar la sintomatología derivada de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Es importante tener presente la rapidez y duración del alivio y minimizar los efectos secundarios y el tiempo de tratamiento.

Respecto a la RT en monoterapia en el cáncer de páncreas irresecable, hay que señalar que en los pacientes a los que no se puede administrar QT deberá retrasarse la progresión local que pueda provocar dolor o síntomas obstructivos. Los resultados han sido históricamente bajos, con progresión local en más del 70% de los pacientes, por cuya razón el papel de la RT en monoterapia queda reservado a pacientes con comorbilidades importantes que impidan la administración de QT, dolor mal controlado a pesar de la medicación o afectación del plexo celíaco.

El tratamiento de radioterapia con intención paliativa puede ir dirigido:

- Al tumor.
- A síntomas locales o regionales: suelen relacionarse con dolor, sangrado, infiltración de estructuras vecinas y obstrucción local (biliar o gástrica).
- A metástasis (óseas, cerebrales, hepáticas).

El empleo de radioterapia en caso de metástasis es similar a otras localizaciones y está avalado por las recomendaciones de la ASTRO.^{113,114}

En cuanto a la radioterapia sobre el tumor y la sintomatología locorregional, la evidencia no es consistente. Sin embargo, se han observado buenos resultados de la radioterapia paliativa en el control analgésico.

Se utilizan distintos esquemas de tratamiento:

Basándonos en las guías ASCO, pueden utilizarse esquemas cortos de radioterapia en pacientes con síntomas relacionados con dolor y/o ictericia y/o sangrado gastrointestinal e infiltración local con obstrucción gástrica y/o duodenal (tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan a los daños; calidad de la evidencia: intermedia; recomendación: moderada).¹¹⁵

Aunque no hay un esquema claramente superior a otro, comúnmente se utilizan esquemas de 5-10 sesiones para el control local de síntomas como dolor, sangrado e ictericia, incluso en pacientes con buen PS tratados con monoquimioterapia.^{22,115}

Con referencia al dolor, hay estudios publicados con esquemas de tratamiento cortos (4) de 1 x 8 Gy, 2 x 8 Gy, 3 x 8 Gy y 1 x 6 Gy una vez a la semana, con mejoría en la sintomatología.

Otros esquemas de tratamiento publicados con buena tolerancia y mejoría del dolor asociado son similares: 1 x 6 Gy, 5 x 2,2 Gy, 6 x 3 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy.¹¹⁶

El tratamiento paliativo es en muchas ocasiones la única opción de tratamiento en estos pacientes y no existe una clara evidencia del uso de la radioterapia ya que la escasa supervivencia no permite estudios bien diseñados. No obstante, valorando los artículos mencionados, la radioterapia paliativa puede ofrecer un beneficio en el control del dolor o de la sintomatología asociada (nivel de evidencia 3).

RECOMENDACIÓN

Recomendamos dosis de 30 Gy en 10 fracciones, 20 Gy en 4 o 5 sesiones. Otra opción válida, según las características del paciente podría ser 1 x 8 Gy, valorando 2 x 8 Gy según la evolución clínica.

6. TRATAMIENTO DE SOPORTE

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, el adenocarcinoma de páncreas representa la tercera causa de mortalidad oncológica en los países occidentales debido a que la mayoría de los casos se diagnostican en estadios localmente avanzados y/o metastásicos.¹

El tratamiento de soporte sirve para mejorar las condiciones de los enfermos y que así puedan recibir el mejor tratamiento oncoespecífico minimizando los efectos secundarios derivados. Es asimismo el pilar fundamental para los pacientes que no puedan recibir tratamiento para tratar las múltiples complicaciones derivadas de la enfermedad. Los objetivos del mejor tratamiento de soporte son la mejoría del control sintomático, la reducción de los ingresos hospitalarios y, como consecuencia de ello, la mejora de la calidad de vida.

6.1. Manejo de la enfermedad tromboembólica

El adenocarcinoma de páncreas se considera uno de los tumores más trombogénicos y la enfermedad tromboembólica (ETE) es una de las complicaciones más frecuentes en estos pacientes con una incidencia del 20-35%.¹¹⁷⁻¹²⁰ El desarrollo de ETE aumenta la morbi-mortalidad (HR 1,6-2,6),^{117,120-124} siendo el riesgo mayor en el periodo perioperatorio, en los pacientes en curso de QT (QMT) y en la enfermedad metastásica.

En 2008, Khorana¹²⁵ publicó un modelo predictivo de riesgo de ETE sintomática en los pacientes oncológicos en curso de QT que analiza 5 variables:

- Localización del tumor primario:
 - Muy alto riesgo: páncreas y estómago (2 puntos).
 - Alto riesgo: pulmón, linfoma, tumor ginecológico, vejiga y testículo (1 punto).
- Niveles de plaquetas pre-QMT $\geq 350 \times 10^9/L$ (1 punto).
- Niveles de leucocitos pre-QMT $\geq 11 \times 10^9/L$ (1 punto).
- Obesidad, índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (1 punto).
- Hb de $<10 \text{ g/dl}$ o uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis (1 punto).

Estas 5 variables dividen a los pacientes en 3 categorías:

- Bajo riesgo (*score* 0): incidencia de ETE 0,3-0,8%.
- Riesgo intermedio (*score* 1-2): incidencia de ETE 1,8-2%.
- Alto riesgo (*score* ≥ 3) Incidencia de ETE 6,7-7,1%.

Se han publicado dos ensayos aleatorizados en pacientes con cáncer de páncreas^{126,127} que estudian la reducción del riesgo de ETE con la administración profiláctica de heparina. En ambos estudios se objetivó una reducción del riesgo de trombosis, pero ninguno de ellos tenía la supervivencia como

endpoint principal. Una de las mayores limitaciones en la aplicación generalizada de la trombotoprofilaxis es la ausencia de beneficio en la supervivencia global. Las diferentes guías internacionales no recomiendan el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en el entorno ambulatorio de los pacientes oncológicos, incluidos los pacientes afectados de cáncer de páncreas^{22,128} (evidencia IA). Debe evaluarse el riesgo de cada paciente, valorar el riesgo/beneficio y considerar la trombotoprofilaxis con HBPM en los pacientes de alto riesgo (Khorana score ≥ 3 sin contraindicaciones como, por ejemplo, alto riesgo de sangrado).

6.2. Manejo de las obstrucciones duodenal y biliar

Las series más recientes sugieren que entre el 51%-72% de los pacientes con cáncer de páncreas debutan con ictericia que puede causar prurito, aumento de la incidencia de colangitis y disfunción hepática asociándose a síndrome emético y síndrome de caquexia-anorexia.⁵⁵ El tratamiento de elección actualmente es la colocación de una prótesis biliar, que es tan efectivo como la cirugía derivativa paliativa de la vía biliar y se asocia a menor morbi-mortalidad. La cirugía derivativa se reserva para los pacientes inicialmente estadificados como resecables y que en el acto quirúrgico se objetiva que son irresecables.¹²⁹

Las prótesis pueden insertarse por vía endoscópica (colangiopancreatografía retrógrada, CPRE) o por vía percutánea (colangiopancreatografía transhepática, CPTH). La colocación de prótesis por vía CPTH implica un mayor riesgo de complicaciones y sólo se recomienda cuando la CPRE no es técnicamente factible (evidencia IA). En la mayoría de centros se prefiere la colocación de prótesis parcial o totalmente recubiertas puesto que dan lugar a una menor incidencia de oclusión o reestenosis.^{130,131}

La obstrucción duodenal tiene una incidencia más baja (10-25%) y suele aparecer en las etapas avanzadas de la enfermedad, después de la obstrucción biliar. En estas etapas, la colocación de una prótesis duodenal metálica autoexpandible es un procedimiento clínico eficaz, confirmado por cuestionarios específicos de calidad de vida (GFS, GOOS), que permite recuperar la ingesta por vía oral de forma rápida y disminuir la morbilidad, la mortalidad y la estancia hospitalaria respecto a las gastroentostomías quirúrgicas.¹²⁹⁻¹³¹ La gastrostomía terapéutica como tratamiento de la obstrucción gastroduodenal en las etapas finales de la enfermedad se asocia a una mejora muy limitada de la supervivencia y del control sintomático por lo que no debe realizarse de manera rutinaria.¹³⁵

6.3. Derivación a la unidad de cuidados paliativos (UCP)

En el curso clínico del adenocarcinoma de páncreas, hasta el 90% de los pacientes refieren dolor en alguna etapa y este es severo en el 50-70% de los casos y, por lo general, de difícil abordaje.^{136,137} El dolor puede ser visceral, somático o neuropático y el tratamiento de elección para el dolor moderado-severo siguen siendo los opioides. Se puede titular con cualquier opioide prescribiendo dosis extras, a excepción de la metadona que se reserva como segunda opción dada su larga vida media y múltiples interacciones que requieren necesariamente que su manejo quede a cargo de personal experto en

cuidados paliativos.¹³⁸ La metadona puede ser más efectiva en pacientes con gran componente neuropático del dolor por afectación de un plexo. Aunque los opiáceos son el tratamiento de elección, no podemos olvidar a los coadyuvantes como AINE, corticoides o neurolépticos.

Para el difícil control del dolor severo rebelde a opiáceos se pueden plantear otras opciones:

- Bloqueo del plexo celíaco tanto por vía quirúrgica como percutánea o endoscópica guiada por ultrasonidos. Comparado con el tratamiento analgésico convencional, el bloqueo del plexo celíaco mejora el control del dolor y/o disminuye la dosis de analgesia de tercer nivel y, por lo tanto, los efectos secundarios derivados con una tasa de complicaciones baja.^{139,140}
- Colocación de un catéter intratecal que permite un mejor control del dolor minimizando los efectos secundarios¹⁴¹ en las etapas avanzadas de la enfermedad.

Debido a esta complejidad en el abordaje sintomático del dolor, la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) recomienda la derivación temprana de los pacientes con cáncer metastásico o mal control sintomático a unidades de cuidados paliativos¹⁴².

6.4. Soporte nutricional

La prevalencia de desnutrición en los pacientes con cáncer de páncreas es muy elevada y, de hecho, más del 80% presentan pérdida de peso en el momento del diagnóstico que, en un tercio de ellos es superior al 10%.¹⁴³

Por otro lado, entre un 20-80% de los pacientes afectados de cáncer de páncreas presentan caquexia cancerosa, siendo mayor en los estadios más avanzados de la enfermedad.¹⁴⁴

La desnutrición en estos pacientes se explica en parte por la presencia de una amplia variedad de síntomas que pueden interferir en la ingesta, como anorexia, saciedad precoz, depresión, ansiedad, náuseas, vómitos, dolor abdominal posprandial, diarrea, etc., así como por estados de caquexia cancerosa. La modificación de la anatomía del tubo digestivo que supone la cirugía de resección pancreática, así como los déficits pancreáticos endocrinos y/o exocrinos que pueden presentar estos pacientes, pueden favorecer o empeorar la desnutrición con un impacto importante en la calidad de vida. Tanto la presencia de desnutrición como la caquexia son factores de mal pronóstico en estos pacientes, ya que empeoran la tolerancia a los tratamientos oncoespecíficos, la calidad de vida y la supervivencia.^{145,146}

6.4.1. Cribado nutricional

Resulta primordial que los especialistas que tratan al paciente con cáncer de páncreas conozcan, dispongan y apliquen herramientas de cribado nutricional que permitan detectar precozmente estados de desnutrición y caquexia para que la intervención nutricional sea más eficiente. Las guías de la Sociedad Europea de Nutrición y de la Sociedad Americana de Nutrición, ESPEN y ASPEN, respectivamente,

recomiendan realizar un cribado nutricional periódico a todos los pacientes diagnosticados de cáncer.¹⁴⁷ No existe una herramienta única de cribado nutricional y se recomienda utilizar una de las validadas para el paciente oncológico. Recientemente, el ICO ha diseñado y publicado el NUTRISCORE (anexo 4), una nueva herramienta de cribado nutricional recomendada específicamente para el paciente oncológico ambulatorio, con una sensibilidad y especificidad mayores que las de las herramientas de cribado nutricional para paciente con cáncer ya existentes.¹⁴⁸

6.4.2. Valoración nutricional

La valoración nutricional permite clasificar a los pacientes según su estado nutricional, estableciendo un plan adaptado a cada uno de ellos. La Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP) es la herramienta nutricional validada para el paciente oncológico.¹⁴⁹

6.4.3. Intervención nutricional

La intervención nutricional que recibe el paciente afecto de cáncer de páncreas es dinámica y está adaptada en cada momento a su situación personal y a la situación oncoespecífica de la enfermedad. Siempre que sea posible se utiliza la vía oral y/o enteral para garantizar su correcta nutrición (ver documento anexo sobre tratamiento nutricional del paciente con cáncer de páncreas).

- a) Durante la etapa perioperatoria, en pacientes con desnutrición severa está recomendado realizar un soporte nutricional intensivo preoperatorio, aunque ello suponga tener que posponer una o dos semanas la cirugía. El uso de fórmulas de nutrición enriquecidas con inmunonutrientes (arginina, glutamina, ácidos grasos omega-3, nucleótidos) en el perioperatorio de pacientes con cáncer de páncreas, aunque está recomendado por las guías ERAS, carece de una evidencia científica robusta.¹⁴⁹⁻¹⁵¹
- b) El tratamiento oncoespecífico con intención curativa del cáncer de páncreas se considera de alto riesgo nutricional dado que la toxicidad de la QMT y la RDT puede ejercer un impacto negativo en la ingesta del paciente favoreciendo la desnutrición. Se recomienda el seguimiento de estos pacientes por parte de unidades de nutrición, realizando valoraciones nutricionales periódicas con objeto de iniciar una intervención nutricional precoz en aquellos pacientes en los que se detecte un déficit nutricional.
- c) En los pacientes en tratamiento con intención paliativa, el objetivo del soporte nutricional debe ir dirigido a intentar paliar la sintomatología que pueda empeorar su estado nutricional con la finalidad de mejorar su percepción de calidad de vida. En este sentido, la intervención nutricional se basará en la aplicación de consejos dietéticos acompañada, si fuera preciso, de suplementación nutricional. La utilización de nutrición artificial en estos pacientes no es una práctica habitual, quedando reservada para aquellos cuyo pronóstico vital esté más condicionado por el estado nutricional que por la evolución del cáncer de páncreas. En los

casos en los que el síntoma principal sea la anorexia (o pérdida de apetito) pueden utilizarse fármacos orexígenos como acetato de megestrol o esteroides, teniendo siempre en cuenta los potenciales efectos adversos que pueden presentar estos tratamientos.

Consejo dietético

Las guías ESPEN sobre soporte nutricional en paciente oncológico no quirúrgico recomiendan el uso de consejo dietético específico según los síntomas como primera intervención nutricional en los pacientes con cáncer.¹⁴⁷

Suplementación nutricional

Las guías ESPEN recomiendan utilizar suplementación nutricional oral cuando el paciente consiga tomar entre el 50-75% del total de sus requerimientos nutricionales mediante la dieta convencional.¹⁴⁷ No existen unas recomendaciones bien establecidas sobre el tipo de suplementación nutricional más adecuado para estos pacientes, si bien suelen utilizarse fórmulas con poco volumen (200-400 ml/día) y alta concentración calórica, generalmente hiperproteicas, repartidas en dos o tres dosis al día según las necesidades, tolerancia y preferencias de cada paciente, generalmente de forma individualizada.

Nutrición enteral

La nutrición enteral está indicada en pacientes con tracto gastrointestinal funcional e incapaces de cubrir el 50% de sus requerimientos nutricionales diarios.¹⁴⁷ La utilización de sonda nasogástrica para administrar nutrición enteral es la vía más comúnmente utilizada en estos pacientes, aunque la vía nasoyeyunal también se ha utilizado en algunos casos de alteración gástrica con el resto de tubo digestivo funcional. Utilizaremos ostomías de alimentación en aquellos casos en los que se prevea un soporte con nutrición enteral prolongado de más de 4-6 semanas.

Nutrición parenteral

La nutrición parenteral generalmente queda reservada para los pacientes con tracto gastrointestinal no funcional pero que dispongan de un plan terapéutico oncoespecífico y/o quirúrgico que les permita restablecer posteriormente la vía oral/enteral.

Las guías ESPEN también contemplan de forma más excepcional el empleo de nutrición parenteral domiciliaria en algunos pacientes con obstrucción intestinal maligna, sin afectación metastásica hepática y/o pulmonar y con un pronóstico vital condicionado por los déficits nutricionales más que por la enfermedad oncológica propiamente dicha.¹⁴⁵

En este sentido, se han establecido unos criterios específicos que deben cumplir estos pacientes:

- Índice Karnofsky >50%.
- Capacidad del paciente y los familiares de entender el proceso de nutrición parenteral domiciliaria.

- Autonomía por parte del paciente y soporte familiar en su domicilio para llevar a cabo la técnica.
- Acuerdo respecto a las circunstancias en las que deberá suspenderse la nutrición parenteral domiciliaria antes de haber sido iniciada.

6.4.4. Insuficiencia pancreática exocrina

Uno de los aspectos que deben tenerse presentes en el paciente con cáncer de páncreas es la sospecha y detección precoz de déficits pancreáticos endocrinos y exocrinos que puede presentar.

Entre el 50-100% de los pacientes con cáncer de páncreas presentan insuficiencia pancreática exocrina en diferentes grados según el estadio tumoral y el tipo de tratamiento oncoespecífico que reciben, pudiendo repercutir negativamente en su estado nutricional y calidad de vida.¹⁴⁹

La insuficiencia pancreática exocrina se define como una actividad de los enzimas pancreáticos insuficiente para la digestión de las grasas, que puede deberse a un déficit en la producción pancreática o en la activación intestinal del enzima. Su diagnóstico puede ser bioquímico o clínico en los pacientes con claros síntomas de esteatorrea (deposiciones líquidas o poco formadas, oleosas, abundantes, acompañadas en ocasiones de flatulencia y molestias abdominales). Para el diagnóstico bioquímico, la determinación de elastasa fecal en una muestra de heces ha demostrado ser una técnica bioquímica sencilla, no invasiva, de bajo coste y con una aceptable correlación con las determinaciones invasivas consideradas técnicas de referencia.

Los pacientes con malabsorción de grasas presentan en muchas ocasiones pérdida de peso asociada a este cuadro, además de déficits de alguna o algunas vitaminas liposolubles, como las vitaminas A, D, E y K. Por este motivo se aconseja una determinación bioquímica anual que incluya albúmina, calcio, magnesio, calcidiol (vitamina D), α -tocoferol (vitamina E), retinol (vitamina E) y el tiempo de protrombina. Resulta fundamental realizar una correcta anamnesis dirigida a detectar la presencia de esteatorrea. Si existe una clara sospecha clínica o una confirmación bioquímica de esteatorrea se iniciará una sustitución enzimática con pancreatina (Kreon ®) a una dosis variable e individualizada según el déficit que presente el paciente y la cantidad de grasa que aporte su dieta, generalmente entre 25.000 y 100.000 unidades farmacológicas en cada comida.

6.4.5. Insuficiencia pancreática endocrina

Los pacientes afectados de cáncer de páncreas, sobre todo aquellos a los que se han practicado resecciones pancreáticas amplias, desarrollan con frecuencia diabetes secundaria a insuficiencia pancreática endocrina. Por otro lado, tanto el cáncer de páncreas como ciertos fármacos utilizados durante el tratamiento de cáncer, como los esteroides, pueden favorecer la aparición de diabetes. Por todo ello es necesario evaluar de forma periódica la función pancreática endocrina con el objetivo de detectar y tratar precozmente la hiperglicemia (ver algoritmo de tratamiento nutricional en pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas).

6.4.6. Caquexia cancerosa

La caquexia cancerosa se define como un síndrome multifactorial caracterizado por una pérdida permanente de masa muscular esquelética (con o sin pérdida de la masa grasa) que no puede ser revertida completamente con el soporte nutricional convencional y conduce a un deterioro funcional progresivo.¹⁴⁴ Su prevalencia en cáncer de páncreas varía entre el 20 y el 80%, siendo mayor en los estadios más avanzados de la enfermedad. La presencia de caquexia es un factor de mal pronóstico ya que empeora la tolerancia a los tratamientos oncoespecíficos, los resultados de la cirugía y la supervivencia de estos pacientes. No se dispone de un tratamiento médico eficaz contra la caquexia ya establecida en cáncer de páncreas y la cirugía radical del tumor sigue siendo el único tratamiento eficaz para revertirla. Desde el punto de vista farmacológico, se dispone de dos fármacos aprobados para el tratamiento de la anorexia: el acetato de megestrol y los esteroides a dosis altas. Debido al riesgo de episodios trombóticos que ocasiona el primero no se puede recomendar sistemáticamente. Por otro lado, los corticosteroides no están exentos de efectos secundarios, por lo que deberán ser utilizados de forma individualizada. A continuación se resume el abordaje de esta enfermedad mediante el siguiente esquema.¹⁵¹

Figura 1. Abordaje de la caquexia cancerosa¹⁵¹

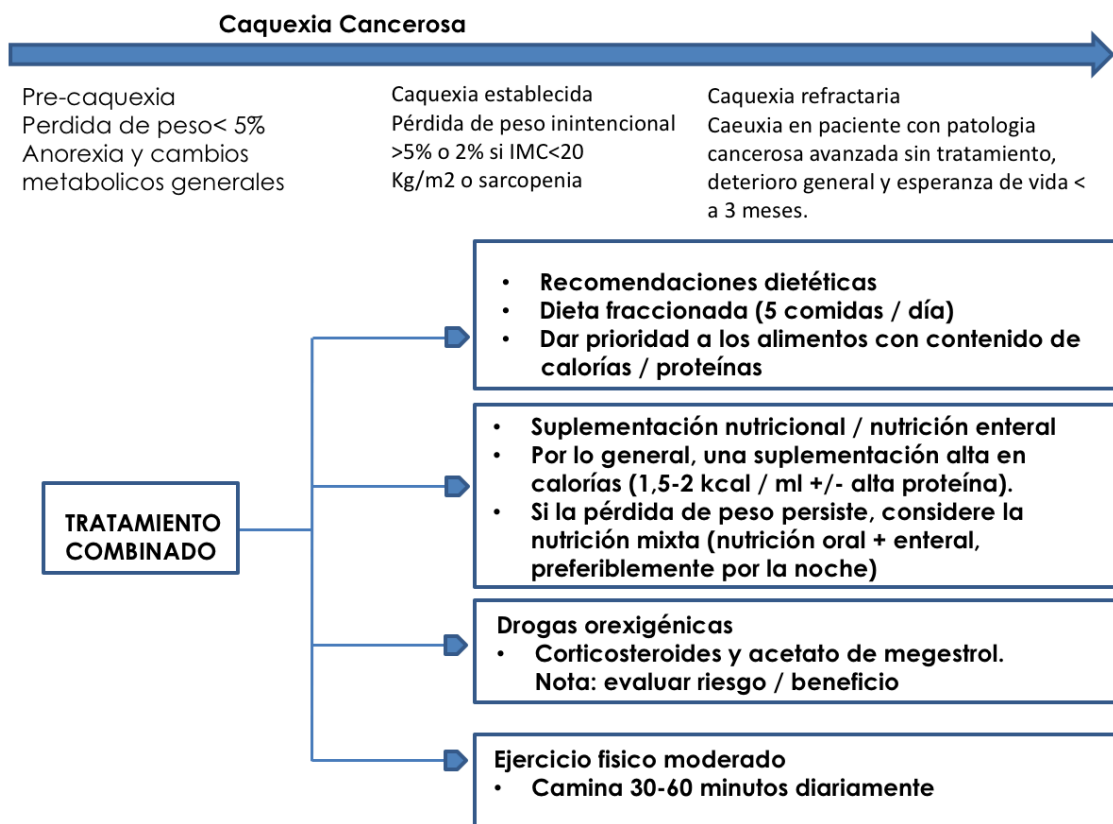
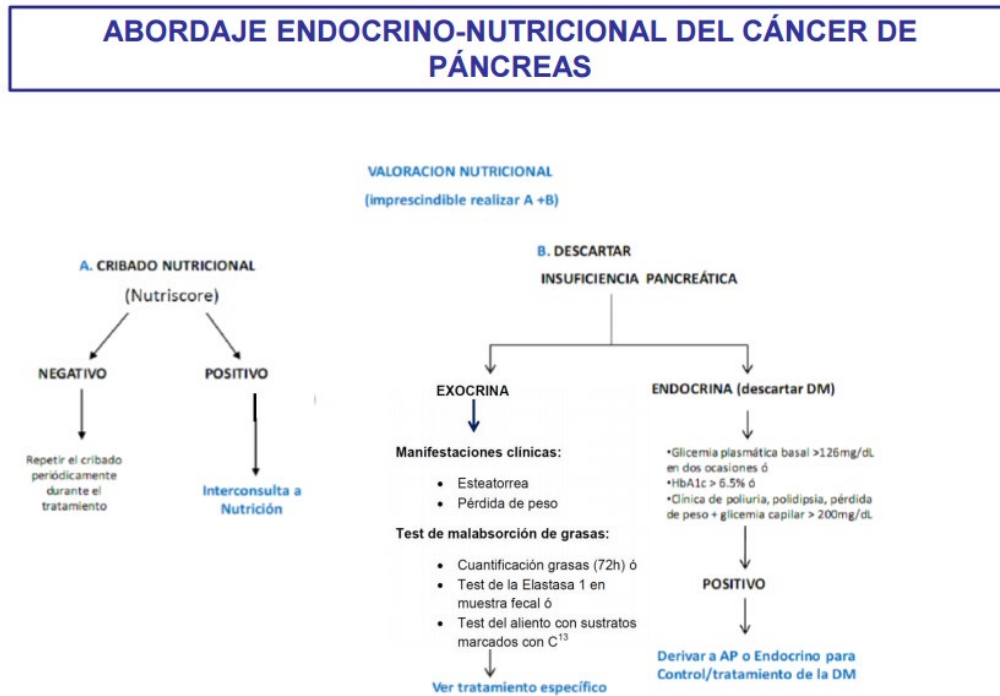


Figura 2. Abordaje endocrino-nutricional del cáncer de páncreas



7. CUIDADOS DE ENFERMERÍA ASOCIADOS AL CÁNCER DE PÁNCREAS

La enfermera clínica de cáncer de páncreas, como parte del equipo multidisciplinar, tiene un papel fundamental y es la persona de referencia para el paciente y la familia proporcionando atención integral y continuidad en los cuidados durante todo el proceso oncológico. Su rol incluye soporte asistencial y funciones de gestión.

7.1. Rol asistencial

Primera visita

Todos los pacientes candidatos a tratamiento oncoespecífico tienen una primera visita con enfermería, en la que el paciente es acogido y se le presentan la institución y el equipo integrante de la unidad.

Se informa al paciente y a la familia de los circuitos y teléfonos de soporte donde pueden contactar en caso de aparición de síntomas o dudas.

Se realiza una valoración integral del paciente teniendo en cuenta aspectos psicosociales y nutricionales, entre otros, con el objetivo de establecer sus necesidades de atención y poder realizar las derivaciones a los diferentes profesionales: psicooncología, trabajo social, nutrición, etc.

La educación sanitaria del paciente y/o la familia es muy importante en esta primera visita y está muy presente durante todo el proceso oncológico.

Se proporciona información (oral y escrita) sobre la enfermedad, pruebas diagnósticas y terapéuticas, tratamiento de QT/QRT (vía de administración, duración, periodicidad), toxicidad asociada más frecuente y recomendaciones para el control y manejo de los posibles síntomas.

En caso de dificultad de acceso venoso se gestiona la colocación de catéteres venosos centrales.

Visitas de seguimiento

Durante las visitas de seguimiento se monitorizan los síntomas relacionados con la toxicidad asociada al tratamiento y se asesora al paciente para que los pueda controlar y actuar adecuadamente.

Se realiza el control y seguimiento (presencial o telefónico) del paciente.

Las visitas incluyen los cuidados específicos de heridas quirúrgicas, drenajes biliares, etc., cuando son necesarios, y la educación sanitaria al paciente y los familiares sobre estos aspectos para favorecer su autonomía.

7.2. Rol de gestión

Las funciones de gestión durante el proceso oncológico engloban diferentes actividades de enfermería entre las que destacan la gestión de casos del comité, agilizar el proceso de diagnóstico y estadificación (control de programación, pruebas en los términos previstos y evitando demoras y duplicidades), la

coordinación de los planes de cuidados, la gestión de accesos venosos y la conexión entre los diferentes servicios del hospital y de los recursos extrahospitalarios.

Dar información adecuada en cada momento y gestionar las diferentes necesidades que puedan surgir durante el proceso oncológico son aspectos clave para proporcionar unos cuidados de calidad.

ANEXO 1. SEGUIMIENTO

Enfermedad resecable			
Mes	Visita/Exploración física	Bioquímica oncológica/Hemograma	TAC tóracoabdominal
3	x	x	
6	x	x	x
9	x	x	
12	x	x	x
15	x	x	
18	x	x	x
21	x	x	
24	x	x	x
30	x	x	
36			
32	x		
36	x	x	x
42	x		
48	x	x	x
54	x		
60	x	x	x

ORT: oncología radioterápica; Bq: bioquímica; RDT: radioterapia.

*Si el TAC es dudoso en cuanto a persistencia de enfermedad, indicar PET.

Resecabilidad borderline/CPLA en curso de tratamiento			
Visita	Visita/Exploración física	Bioquímica oncológica /Hemograma Ca 19.9	TAC tóracoabdominal
Basal	x	x	x
Post-QT de inducción	x	x	x
4-6 semanas			
Post-QT-RT	x	x	x
15	x		
18			
20	x		
24	x	x	x
28	x		
30			
32	x		
36	x	x	x
42	x		
48	x	x	x
54	x		
60	x	x	x

QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

*En los pacientes operados tras neoadyuvancia se recomienda el mismo seguimiento que en los resecales.

Metastásico			
Visita	Visita/Exploración física	Bioquímica oncológica/ Hemograma Ca 19.9	TAC tóracoabdominal
8-12 semanas	x	x	x

ANEXO 2. CLASIFICACIÓN RADIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LOS BRPC

La clasificación radiológica y clínica de los BRPC ha ido evolucionando con el paso del tiempo. Según los criterios radiológicos de relación tumor/vasos, existen 3 clasificaciones aceptadas de los BRPC que enumeramos a continuación.

1) Consenso internacional 2017

La más reciente se basa en un consenso internacional de expertos publicado en *Pancreatology* (Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, *et al.* International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* (2017): 1-10)

En este artículo se definieron los pacientes con BRPC sobre la base de tres dimensiones:

- Anatómica (A)
- Biológica (B)
- Situación clínica (C)

Criterios anatómicos (A) para la definición de BRPC:

1. Considerando la relación venosa: contacto $\geq 180^\circ$ de la VMS (vena mesentérica superior)/VP (vena porta) o invasión con oclusión bilateral sin exceder el borde inferior del duodeno. Ni contacto ni invasión de la AMS (arteria mesentérica superior), el TC (tronco celíaco) ni la AHC (arteria hepática común).
2. Considerando la relación arterial: contacto $< 180^\circ$ con AMS/TC sin que se observe deformidad/estenosis o contacto con la AHC, sin contacto con el TC y/o la AHP (arteria hepática proximal).

Criterios biológicos (B) para la definición de BRPC

Tumor con características anatómicas potencialmente resecables, con hallazgos clínicos de sospecha pero sin confirmación de metástasis, incluido Ca 19.9 > 500 U/mL, o ganglios regionales metastásicos confirmados por biopsia o PET-TC.

Criterios clínicos (C) para la definición de BRPC

Pacientes con tumores potencialmente resecables anatómicamente y PS ≤ 2 .

2) NCCN

La NCCN define los tumores borderline siguiendo los siguientes puntos (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. *Radiology* 2014 Jan; 270 (1): 248-260):

	Relación arterial	Relación venosa
Tumores de cabeza y proceso uncinado	Contacto con AMS <180°	Contacto con VMS o VP >180°
	Contacto con AHC que no alcanza la bifurcación y permite una resección y una reconstrucción seguras	Contacto con VMS o VP <180° pero con contornos irregulares o trombosis (siempre que distal y proximalmente el vaso sea favorable para resección y reconstrucción)
Tumores de cuerpo y cola	Contacto con TC <180°	Contacto con VCI
	Contacto con TC >180° pero con la aorta y la gastroduodenal intactas (no hay consenso en este punto)	

AMS: arteria mesentérica superior; AHC: arteria hepática común; TC: tronco celíaco; VMS: vena mesentérica superior; VP: vena porta; VCI: vena cava inferior.

3) MD Anderson

El grupo del MD Anderson, liderado por Katz, establece una definición sensiblemente diferente de los BRPC considerando criterios radiológicos, en relación con la biología del tumor y teniendo en cuenta el estado general del paciente (Prakash LR, Katz MH. Multimodality management of borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Chin Clin Oncol* 2017; 6(3): 27). Distingue tres variantes:

- **Tipo A:** presenta una o más de las siguientes características:
 - *Interface* tumor/AMS-TC $\leq 180^\circ$.
 - *Interface* tumor/AHC de cualquier grado, pero en un segmento corto.
 - Oclusión corta de un segmento de la VMS, VP o confluyente VMS-VP que sea candidato a resección y reconstrucción.
- **Tipo B:** pacientes que, sin poder asegurar que son diseminados, podrían ser sospechosos de presentar metástasis en el momento del diagnóstico:
 - Imágenes hepáticas indeterminadas.
 - Sospecha de afectación ganglionar a distancia.
 - Confirmación histológica de afectación ganglionar locorregional.
 - Ca 19.9 ≥ 1.000 U/ml con niveles normales de bilirrubina.

- **Tipo C:** pacientes que requieren una evaluación más exhaustiva previa a la cirugía por:
 - Edad ≥ 80 años
 - Comorbilidad importante
 - PS ≥ 2

ANEXO 3. DERIVACIÓN A UNA CONSULTA DE CÁNCER FAMILIAR PARA ESTUDIO DE ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS. CRITERIOS CONSENSUADOS DENTRO DE LA RED DE ATENCIÓN ONCOLÓGICA CLASIFICACIÓN ¹⁵²

- Familiares de primer grado de un afectado de cáncer de páncreas de familias con cáncer de páncreas familiar (dos o más afectados de cáncer de páncreas con confirmación por informe).
- Portadores de mutación de *CDKN2A (p16)* (familias con melanoma familiar y cáncer de páncreas).
- Portadores de mutación en *BRCA1*, *BRCA2* o *PALB2* y uno o más familiares de primer grado afectados (confirmados por informe).

ANEXO 4. NUTRISCORE



NUTRISCORE

Realice al paciente el nuevo método de cribado (0-9 puntos)

A. ¿Ha perdido peso de forma involuntaria en los últimos 3 meses?

- No 0
- No estoy seguro 2

Sí, ¿Cuántos kilogramos ha perdido?

- 1-5 1
- 6-10 2
- 11-15 3
- >15 4
- No estoy seguro 2

B. ¿Ha estado comiendo menos durante la última semana por disminución del apetito?

- No 0
- Sí 1

Localización / Neoplasia	Riesgo nutricional	Puntuación
Páncreas	Alto*	+ 2

Tratamiento	SI (+2)	NO (+0)
El paciente está realizando radioterapia y quimioterapia concomitante.		
El paciente está realizando quimioterapia	SI (+1)	NO (+0)
El paciente está realizando únicamente radioterapia.		
Otros tratamientos o tratamiento exclusivamente sintomático	SI (+0)	NO (+0)

*Este cribado se repetirá SEMANALMENTE a los pacientes con alto riesgo nutricional

Resultado del test puntos

Si puntuación ≥ 5 : el paciente presenta riesgo de desnutrición. Derivar a unidad de nutrición.

Arribas L. et al. Nutrition, 2016, In press

ANEXO 5. DEFINICIÓN DE LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE QT INCLUIDOS EN LA GUÍA

Fármacos y dosificación	Frecuencia
FLUOROURACILO 250 mg/m ² /día IV continua	Infusión continua Concomitante con RT
GEMCITABINA 1.000 mg/m ² 30 min- 2 h IV (CONKO 001/ ESPAC03)	Días 1, 8, 15 C/28 días
CAPECITABINA 830 mg/m ² /12 h OR GEMCITABINA 1.000 mg/m ² IV	Durante 21 días Días 1, 8 y 15 C/28 días; 6 ciclos
FOLFIRINOX IV OXALIPLATINO 85 mg/m ² 2 h FOLINATO CÁLCICO 400 mg/m ² 2 h IRINOTECA 180 mg/m ² 90 min FLUOROURACILO 400 mg/m ² 10 min FLUOROURACILO 2.400 mg/m ² 46 h	C/14 días
NAB-PACLITAXEL 125 mg/m ² IV 30 min GEMCITABINA 1.000 mg/m ² IV 30 min	Días 1, 8, 15 C/28 días (Se administra primero el NAB-PACLITAXEL)
NAL-IRINOTECAN 80 mg/m ² * IV 90 min FOLINATO CÁLCICO 400 mg/m ² IV 30 min FLUOROURACILO 2.400 mg/m ² IC 46 h	C/14 días

h: horas; min: minutos.

PROPUESTA DE INDICADORES PARA EVALUAR EL SEGUIMIENTO DE LOS RESULTADOS

Se establecen los indicadores de calidad mencionados a continuación para evaluar los resultados derivados de la implantación de la ICO-ICSPraxis para el tratamiento del cáncer de páncreas epitelial a partir de la fecha inicial de aplicación. Sería deseable que la evaluación y el seguimiento de dichos indicadores fuesen realizados por los propios miembros responsables de la elaboración de esta ICO-ICSPraxis, con la colaboración complementaria necesaria en cada caso (*personal data manager*, comité de evaluación externo, etc.).

Indicadores de resultado

- Registro de tasa de enfermedad borderline finalmente operada.
- Supervivencia global al año.
- Supervivencia global a los 3 años.
- Supervivencia global a los 5 años.

Indicadores de proceso

- Intervalo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento.
- Porcentaje de cumplimiento del tratamiento planificado.
- Porcentaje de pacientes que requieren soporte nutricional durante el tratamiento.
- Porcentaje de pacientes tratados según la ICO-ICSPraxis

PROFESIONALES A QUIENES VA DIRIGIDA LA GUÍA

Profesionales de la red oncológica catalana, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, enfermeras y farmacéuticos.

FECHA DE EDICIÓN/ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN

Primera edición: Diciembre 2018.

PREVISIÓN SOBRE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Se prevé revisar y actualizar las recomendaciones establecidas en esta guía, según los criterios empleados en el momento de su elaboración, cada tres años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. SEOM. La cifras del cáncer en España. Seom [Internet]. 2017;28. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf
<https://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017#content>
3. Direcció general de planificació i recerca en salut. Departament de salut. Generalitat de Catalunya. Pla contra el Càncer a Catalunya 2015-2020. Marzo [Internet]. 2015;40. Disponible en: http://cancer.gencat.cat/web/.content/00_HOME/slider/PDO-CATALA.pdf
4. Pancreatic Cancer Survival Rates, by Stage [Internet]. [citado 20 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
5. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Clin Transl Oncol [Internet]. junio de 2005 [citado 19 de febrero de 2018];7(5):189-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15960930>
6. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 26 de septiembre de 2015 [citado 19 de febrero de 2018];26(suppl 5):v56-68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314780>
7. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Minist Sanid y Política Soc [Internet]. 2010;1-172. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
8. Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al. Postresection CA 19-9 Predicts Overall Survival in Patients With Pancreatic Cancer Treated With Adjuvant Chemoradiation: A Prospective Validation by RTOG 9704. J Clin Oncol [Internet]. 20 de diciembre de 2008 [citado 1 de marzo de 2018];26(36):5918-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029412>
9. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer A Randomized Controlled Trial. [citado 19 de febrero de 2018]; Disponible en: <http://pmmp.cnki.net/Resources/CDDPdf/evd%5C200801%5CJAMA%5C随机对照试验%5Cjama200729701267.pdf>
10. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. Br J Cancer. 2009;
11. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected

- pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;
12. Instrucció 01/2012, de 10 de gener de 2012. *CatSalut. Servei Català de la Salut* [Internet]. [citado 11 de mayo de 2018]. Disponible en:
http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/article_instruccio_01_2012
 13. Society for Medical Oncology E. SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores. 2015 [citado 16 de marzo de 2018]; Disponible en: <http://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>
 14. Pancreas @ Seer.Cancer.Gov [Internet]. Disponible en:
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
 15. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer. *JAMA* [Internet]. 9 de octubre de 2013 [citado 19 de febrero de 2018];310(14):1473. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104372>
 16. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de julio de 2017 [citado 19 de febrero de 2018];35(20):2324-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28398845>
 17. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Castillo CF, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 Levels Can Predict Stage and Survival in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2006 [citado 19 de febrero de 2018];24(18):2897-902. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782929>
 18. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. junio de 2012 [citado 19 de febrero de 2018];3(2):105-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811878>
 19. Kang CM, Kim JY, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, et al. The Use of Adjusted Preoperative CA 19-9 to Predict the Recurrence of Resectable Pancreatic Cancer. *J Surg Res* [Internet]. 1 de junio de 2007 [citado 19 de febrero de 2018];140(1):31-5. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418869>
 20. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3503-10.
 21. Sugiura T, Uesaka K, Kanemoto H, Mizuno T, Sasaki K, Furukawa H, et al. Serum CA19-9 is a Significant Predictor among Preoperative Parameters for Early Recurrence after Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 13 de mayo de 2012 [citado 20 de febrero de 2018];16(5):977-85. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-012-1859-9>
 22. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic

- Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 19 de febrero de 2018];15(8):1028-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28784865>
23. Vera R, Dotor E, Feliu J, González E, Laquente B, Macarulla T, et al. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). Clin Transl Oncol. 2016;18(12):1172-8.
 24. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, et al. Optimal Duration and Timing of Adjuvant Chemotherapy After Definitive Surgery for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Ongoing Lessons From the ESPAC-3 Study. J Clin Oncol [Internet]. 20 de febrero de 2014 [citado 19 de febrero de 2018];32(6):504-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419109>
 25. Macarulla T, Fernández T, Gallardo ME, Hernando O, López AM, Hidalgo M. Adjuvant treatment for pancreatic ductal carcinoma. Clin Transl Oncol [Internet]. octubre de 2017 [citado 19 de febrero de 2018];19(10):1199-204. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28639051>
 26. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. N Engl J Med [Internet]. 18 de marzo de 2004 [citado 19 de febrero de 2018];350(12):1200-10. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa032295>
 27. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection. JAMA [Internet]. 8 de septiembre de 2010 [citado 19 de febrero de 2018];304(10):1073. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823433>
 28. Liao WC, Chien KL, Lin YL, Wu MS, Lin JT, Wang HP, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2013;
 29. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet [Internet]. 11 de marzo de 2017 [citado 19 de febrero de 2018];389(10073):1011-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129987>
 30. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. J Clin Oncol [Internet]. 20 de junio de 2018 [citado 10 de octubre de 2018];36(18_suppl):LBA4001-LBA4001. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4001
 31. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P, ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 1 de octubre de 2012 [citado 19 de febrero de 2018];23(suppl 7):vii33-vii40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997452>

32. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw. 2017;
33. Nava HR, Panahon A, Penetrante R, Goodwin P, Kalser MH, Barkin JS, et al. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer [Internet]. 1987;59(12):2006-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3567862>
34. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Laure Couvreur M, Veenhof CH, et al. Adjuvant Radiotherapy and 5-Fluorouracil After Curative Resection of Cancer of the Pancreas and Periapillary Region Phase III Trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group.
35. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil vs Gemcitabine Chemotherapy Before and After Fluorouracil-Based Chemoradiation Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2008;299(9):1019-26.
36. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol [Internet]. 1 de abril de 2013 [citado 20 de febrero de 2018];14(4):317-26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204513700214>
37. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: A randomized EORTC-40013-22012/FFCD- 9203/GERCOR phase II study. J Clin Oncol. 2010;28(29):4450-6.
38. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. [Internet]. Springer; 2010 [citado 19 de febrero de 2018]. 648 p. Disponible en: <http://www.springer.com/la/book/9780387884424>
39. Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct (3e) [Internet]. [citado 19 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/g091-pancreasdataset-mar17.html>
40. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: A French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. Hpb. 2014;16(1):20-33.
41. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2016;34(21):2541-56.
42. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JHG, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. Br J Cancer. 2005;92(8):1372-81.

43. Butturini G, Stocken D, Wente M, Al E. Influence of Resection Margins and Treatment on Survival in Patients With Pancreatic Cancer. *Arch Surg*. 2008;143(1):75-83.
44. Mellon EA, Springett GM, Hoffe SE, Hodul P, Malafa MP, Meredith KL, et al. Adjuvant radiotherapy and lymph node dissection in pancreatic cancer treated with surgery and chemotherapy. *Cancer*. 2014;120(8):1171-7.
45. Opfermann KJ, Wahliquist AE, Garrett-Mayer E, Shridhar R, Cannick L, Marshall DT. Adjuvant radiotherapy and lymph node status for pancreatic cancer: Results of a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry data. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* [Internet]. 2014;37(2):112-6. Disponible en:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52337914%5Cn>
<http://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e31826e0570%5Cn>http://sfx.metabib.ch/sfx_locator?sid=EMBASE&issn=1537453X&id=doi:10.1097/COC.0b013e31826e0570&atitle=Adjuvant+radiothe
46. Merrell KW, Haddock MG, Quevedo JF, Harmsen WS, Kendrick ML, Miller RC, et al. Predictors of Locoregional Failure and Impact on Overall Survival in Patients with Resected Exocrine Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2016;94(3):561-70. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.003>
47. La Torre M, Nigri G, Petrucciani N, Cavallini M, Aurello P, Cosenza G, et al. Prognostic assessment of different lymph node staging methods for pancreatic cancer with R0 resection: pN staging, lymph node ratio, log odds of positive lymph nodes. *Pancreatology* [Internet]. julio de 2014 [citado 1 de marzo de 2018];14(4):289-94. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25062879>
48. Riediger H, Kulemann B, Wittel U, Adam U, Sick O, Neeff H, et al. Prognostic Role of Log Odds of Lymph Nodes After Resection of Pancreatic Head Cancer. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2016 [citado 1 de marzo de 2018];20(10):1707-15. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27384432>
49. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer. *JAMA* [Internet]. 9 de octubre de 2013 [citado 1 de marzo de 2018];310(14):1473. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104372>
50. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Go??r?? D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Supplement 5):v56-68.
51. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 11 de marzo de 2017 [citado 1 de marzo de 2018];389(10073):1011-24. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129987>
52. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, et al.

- Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Postoperative adjuvant chemoradiation improves survival: A prospective, single-institution experience. *Ann Surg*. 1997;225(5):621-36.
53. Lopez NE, Prendergast C, Lowy AM. Borderline resectable pancreatic cancer: Definitions and management. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10740-51.
54. Katz MHG, Marsh R, Herman JM, Shi Q, Collison E, Venook AP, et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Need for Standardization and Methods for Optimal Clinical Trial Design. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 23 de agosto de 2013 [citado 1 de marzo de 2018];20(8):2787-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435609>
55. Pietryga JA, Morgan DE. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. agosto de 2015 [citado 20 de febrero de 2018];6(4):343-57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261722>
56. Gillen S, Schuster T, Büschenfelde CM Zum, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010;7(4):1-15.
57. Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis of phase II trials. *Surgery*. 2011;150(3):466-73.
58. Dhir M, Malhotra GK, Sohal DPS, Hein NA, Smith LM, O'Reilly EM, et al. Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of 5520 patients. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):1-18.
59. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2855-62.
60. Katz MHG, Pisters PWT, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: The Importance of This Emerging Stage of Disease. *J Am Coll Surg* [Internet]. mayo de 2008 [citado 1 de marzo de 2018];206(5):833-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471707>
61. Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, Herman JM, Marsh R de W, Collisson E, et al. Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg* [Internet]. 17 de agosto de 2016 [citado 1 de marzo de 2018];151(8):e161137. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275632>
62. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen H-C, Rao A, Das P, et al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 15 de marzo de 2016 [citado 1 de marzo de 2018];94(4):755-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26972648>
63. Mellon EA, Strom TJ, Hoffe SE, Frakes JM, Springett GM, Hodul PJ, et al. Favorable perioperative outcomes after resection of borderline resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant stereotactic radiation and chemotherapy compared with upfront pancreatectomy for resectable

- cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(4):547-55.
64. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(19):1817-25. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1011923>
 65. Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, Maldonado JC, Ernani V, Loaiza-Bonilla A, et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer* [Internet]. 29 de diciembre de 2012 [citado 1 de marzo de 2018];12(1):199. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642850>
 66. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, Ritch P, Thomas JP, Wiebe L, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for Borderline Resectable Pancreas Cancer: A New Treatment Paradigm? *Oncologist* [Internet]. 2014;19(3):266-74. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.2013-0273>
 67. Blazer M, Wu C, Goldberg RM, Phillips G, Schmidt C, Muscarella P, et al. Neoadjuvant Modified (m) FOLFIRINOX for Locally Advanced Unresectable (LAPC) and Borderline Resectable (BRPC) Adenocarcinoma of the Pancreas. *Ann Surg Oncol* [Internet]. abril de 2015 [citado 1 de marzo de 2018];22(4):1153-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25358667>
 68. Nanda RH, El-Rayes B, Maithel SK, Landry J. Neoadjuvant modified FOLFIRINOX and chemoradiation therapy for locally advanced pancreatic cancer improves resectability. *J Surg Oncol* [Internet]. junio de 2015 [citado 1 de marzo de 2018];111(8):1028-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26073887>
 69. Boone BA, Steve J, Krasinskas AM, Zureikat AH, Lembersky BC, Gibson MK, et al. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 1 de marzo de 2018];108(4):236-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23955427>
 70. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: A meta-analytical review of published studies. *Pancreas*. 2015;44(4):515-21.
 71. Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, Blanc JF, Laurent C, Turrini O, et al. Pathologic Major Response After FOLFIRINOX is Prognostic for Patients Secondary Resected for Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: An AGEO-FRENCH, Prospective, Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1196-205.
 72. Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 9 de agosto de 2015 [citado 1 de marzo de 2018];54(7):979-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25734581>
 73. Ielpo B, Duran H, Diaz E, Fabra I, Caruso R, Ferri V, et al. Preoperative treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel is a safe and effective chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2016;42(9):1394-400. Disponible en:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.01.006>
74. OKADA K-I, HIRONO S, KAWAI M, MIYAZAWA M, SHIMIZU A, KITAHATA Y, et al. Phase I Study of Nab–Paclitaxel plus Gemcitabine as Neoadjuvant Therapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Anticancer Res* [Internet]. 10 de febrero de 2017 [citado 1 de marzo de 2018];37(2):853-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28179342>
 75. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, Jiang W, Yeap BY, Drapek LC, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018;02114:1-7. Disponible en: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.0329>
 76. Li H, Zeng MS, Zhou KR, Jin DY. Pancreatic Adenocarcinoma. *Scanning*. 2005;29(2):170-5.
 77. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 29 de abril de 2010 [citado 24 de noviembre de 2017];362(17):1605-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427809>
 78. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al. Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2005 [citado 20 de julio de 2018];23(15):3509-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908661>
 79. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib. *Jama* [Internet]. 2016;315(17):1844. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.4324>
 80. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. junio de 2016 [citado 2 de marzo de 2018];17(6):801-10. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516001728>
 81. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil - An eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol*. 1985;3(3):373-8.
 82. Hazel JJ, Thirlwell MP, Huggins M et al. M. No TitleMulti-drug chemotherapy with and without radiation for carcinoma of the stomach and páncreas: a prospective randomized trial. *Assoc Radiol*. 1981;32:164.
 83. Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4105-12.
 84. Huguet F, Girard N, Séblain-El Guerche C, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: A qualitative systematic review. *J*

- Clin Oncol. 2009;27(13):2269-77.
85. Chen Y. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013;19(42):7461. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i42/7461.htm>
 86. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2007;25(3):326-31.
 87. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figier A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2007 [citado 24 de noviembre de 2017];25(15):1960-6. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.07.9525>
 88. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(18):1691-703. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1304369>
 89. Sadot E, Doussot A, O'reilly EM, Lowery MA, Goodman KA, Kinh R, et al. FOLFIRINOX induction therapy for stage III pancreatic adenocarcinoma. [citado 14 de noviembre de 2017]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849545/pdf/nihms778108.pdf>
 90. Vinekar K, Schaad N, Ali M, Lucien B, Leshem E, Oboho IK, et al. HHS Public Access. 2016;34(10):1-15.
 91. ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 24 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/>
 92. Chang JS, Chiu Y-F, Yu J-C, Chen L-T, Ch'ang H-J. The Role of Consolidation Chemo-Radiotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer Receiving Chemotherapy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat* [Internet]. 2017;1-13. Disponible en: <http://www.e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2017.105>
 93. Ben-josef E, Schipper M, Ph D, Francis IR, Hadley S, Ph D, et al. NIH Public Access. 2013;84(5):1166-71.
 94. Brunner TB, Nestle U, Grosu AL, Partridge M. SBRT in pancreatic cancer: What is the therapeutic window? *Radiother Oncol* [Internet]. 2015;114(1):109-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.10.015>
 95. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(2):326-32.
 96. Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(4):1017-21.
 97. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, et al. Phase 2

- multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2015;121(7):1128-37.
98. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, Sullivan R, Bullock A, Buchbinder E, et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):615-22.
99. Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarra P, Iftode C, Mancosu P, et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: Preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiat Oncol* [Internet]. 2013;8(1):1. Disponible en: Radiation Oncology
100. Petrelli F, Comito T, Ghidini A, Torri V, Scorsetti M, Barni S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(2):313-22.
101. Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(17):1844-53.
102. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* [Internet]. junio de 1997 [citado 22 de febrero de 2018];15(6):2403-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196156>
103. Hidalgo M, Pazo-Cid R, Guillen-Ponce C, López R, Vera R, Reboredo M, et al. 623PDA phase I and randomized phase II trial to evaluate the efficacy and safety of nab-paclitaxel (nab-P) in combination with gemcitabine (G) for the treatment of patients with ECOG 2 advanced pancreatic cancer (PDAC). *Ann Oncol* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 22 de febrero de 2018];28(suppl_5). Disponible en: <http://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdx369.007/4108706/623PDA-phase-I-and-randomized-phase-II-trial-to>
104. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer* [Internet]. 29 de septiembre de 2014 [citado 22 de febrero de 2018];111(6):1132-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072261>
105. Pelzer U, Arnold D, Reitzig P, Herrenberger J, Korsten FW, Kindler M, et al. First-line treatment of pancreatic cancer patients with the combination of 5-fluorouracil/folinic acid plus gemcitabine: a multicenter phase II trial by the CONKO-study group. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 15 de noviembre de 2011 [citado 22 de febrero de 2018];68(5):1173-8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00280-011-1602-3>
106. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de agosto de 2014 [citado 22 de febrero de 2018];32(23):2423-9. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982456>
107. Gill S, Ko YJ, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, et al. PANCREOX: A randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3914-20.
 108. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10018):545-57.
 109. Zhang H, Kellett C, Lambert PJ, Kim C. Efficacy and tolerability of second-line nab-paclitaxel and gemcitabine (NG) after failing first-line FOLFIRINOX in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (APC): A single-institution experience. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2017;35(15_suppl):e15723-e15723. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e15723
 110. da Rocha Lino A, Abrahão CM, Brandão RM, Gomes JR, Ferrián AM, Machado MCC, et al. Role of gemcitabine as second-line therapy after progression on FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. octubre de 2015 [citado 22 de febrero de 2018];6(5):511-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487945>
 111. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, Chen Y-M, Szatrowski TP, Cox J V., et al. Phase II Study of Oral Capecitabine in Patients With Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de enero de 2002 [citado 22 de febrero de 2018];20(1):160-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773165>
 112. Portal A, Pernot S, Tougeron D, Arbaud C, Bidault AT, De La Fouchardière C, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: An AGEO prospective multicentre cohort. *Br J Cancer*. 2015;113(7):989-95.
 113. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 15 de marzo de 2011 [citado 22 de febrero de 2018];79(4):965-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277118>
 114. ASTRO guideline - Brain mets - American Society for Radiation Oncology (ASTRO) [Internet]. [citado 22 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.astro.org/Patient-Care/Clinical-Practice-Statements/ASTRO-s-guideline-on-brain-metastases/>
 115. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, et al. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2654-67.
 116. Wolny-Rokicka E, Sutkowski K, Grządziel A, Dorsz Ż, Tukiendorf A, Lipiński J, et al. Tolerance and efficacy of palliative radiotherapy for advanced pancreatic cancer: A retrospective analysis of single-institutional experiences. *Mol Clin Oncol* [Internet]. junio de 2016 [citado 22 de febrero de 2018];4(6):1088-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27284450>

117. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* [Internet]. 28 de junio de 2011 [citado 1 de marzo de 2018];106(2):371-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21713322>
118. Shaib W, Deng Y, Zilberman D, Lundberg B, Saif MW. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res* [Internet]. octubre de 2010 [citado 1 de marzo de 2018];30(10):4261-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036750>
119. Muñoz Martín AJ, García Alfonso P, Rupérez Blanco AB, Pérez Ramírez S, Blanco Codesido M, Martín Jiménez M. Incidence of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy and analysis of Khorana's predictive model. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 19 de octubre de 2014 [citado 1 de marzo de 2018];16(10):927-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24643701>
120. Epstein AS, Soff GA, Capanu M, Crosbie C, Shah MA, Kelsen DP, et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer* [Internet]. 15 de junio de 2012 [citado 1 de marzo de 2018];118(12):3053-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989534>
121. Nakchbandi W, Müller H, Singer M V., Löhr M, Nakchbandi IA. Effects of low-dose warfarin and regional chemotherapy on survival in patients with pancreatic carcinoma. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 8 de enero de 2006 [citado 1 de marzo de 2018];41(9):1095-104. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365520600575720>
122. van Doornaal FF, Di Nisio M, Otten H-M, Richel DJ, Prins M, Buller HR. Randomized Trial of the Effect of the Low Molecular Weight Heparin Nadroparin on Survival in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2011 [citado 1 de marzo de 2018];29(15):2071-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502549>
123. Sgouros J, Maraveyas A. Excess premature (3-month) mortality in advanced pancreatic cancer could be related to fatal vascular thromboembolic events. A hypothesis based on a systematic review of phase III chemotherapy studies in advanced pancreatic cancer. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 8 de enero de 2008 [citado 1 de marzo de 2018];47(3):337-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17957501>
124. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2015 [citado 1 de marzo de 2018];33(18):2028-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987694>
125. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* [Internet]. 15 de mayo de 2008 [citado 1 de marzo de 2018];111(10):4902-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216292>

126. Riess H, Pelzer U, Opitz B, Stauch M, Reitzig P, Hahnfeld S, et al. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: Final results of the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2010 [citado 1 de marzo de 2018];28(15_suppl):4033-4033. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.4033
127. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. junio de 2012 [citado 1 de marzo de 2018];48(9):1283-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100906>
128. Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, Borrega García P, Martín Jiménez M, Spanish Society for Medical Oncology. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 1 de diciembre de 2014 [citado 1 de marzo de 2018];16(12):1079-90. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-014-1238-y>
129. Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A Meta-Analysis of Randomized Trials: Immediate Stent Placement vs. Surgical Bypass in the Palliative Management of Malignant Biliary Obstruction. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. febrero de 2014 [citado 1 de marzo de 2018];47(2):307-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830531>
130. Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Malignant distal biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev* [Internet]. abril de 2007 [citado 1 de marzo de 2018];33(2):213-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157990>
131. Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, Konishi H, Yazumi S, Nakai Y, et al. Covered Self-Expandable Metal Stents With an Anti-Migration System Improve Patency Duration Without Increased Complications Compared With Uncovered Stents for Distal Biliary Obstruction Caused by Pancreatic Carcinoma: A Randomized Multicenter Trial. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 17 de noviembre de 2013 [citado 1 de marzo de 2018];108(11):1713-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042190>
132. van Hooft J, van Montfoort M, Jeurink S, Bruno M, Dijkgraaf M, Siersema P, et al. Safety and efficacy of a new non-foreshortening nitinol stent in malignant gastric outlet obstruction (DUONITI study): a prospective, multicenter study. *Endoscopy* [Internet]. 7 de agosto de 2011 [citado 1 de marzo de 2018];43(08):671-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21656455>
133. van Hooft JE, Uitdehaag MJ, Bruno MJ, Timmer R, Siersema PD, Dijkgraaf MGW, et al. Efficacy and safety of the new WallFlex enteral stent in palliative treatment of malignant gastric outlet obstruction (DUOFLEX study): a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* [Internet]. mayo de 2009 [citado 1 de marzo de 2018];69(6):1059-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152912>
134. Hosono S, Ohtani H, Arimoto Y, Kanamiya Y. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis. *J*

- Gastroenterol [Internet]. 26 de abril de 2007 [citado 1 de marzo de 2018];42(4):283-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17464457>
135. de Rooij PD, Rogatko A, Brennan MF. Evaluation of palliative surgical procedures in unresectable pancreatic cancer. Br J Surg [Internet]. septiembre de 1991 [citado 1 de marzo de 2018];78(9):1053-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1718529>
136. Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, McNicol ED, Testoni PA. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 16 de marzo de 2011 [citado 2 de marzo de 2018];(3):CD007519. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412903>
137. Yan BM, Myers RP. Neurolytic Celiac Plexus Block for Pain Control in Unresectable Pancreatic Cancer. Am J Gastroenterol [Internet]. 1 de febrero de 2007 [citado 2 de marzo de 2018];102(2):430-8. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.2006.00967.x>
138. Mercadante S, Tirelli W, David F, Arcara C, Fulfaro F, Casuccio A, et al. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study. Clin J Pain [Internet]. [citado 2 de marzo de 2018];26(9):794-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20973155>
139. Wyse JM, Carone M, Paquin SC, Usatii M, Sahai A V. Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Early Endoscopic Ultrasound–Guided Celiac Plexus Neurolysis to Prevent Pain Progression in Patients With Newly Diagnosed, Painful, Inoperable Pancreatic Cancer. J Clin Oncol [Internet]. 10 de septiembre de 2011 [citado 2 de marzo de 2018];29(26):3541-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844506>
140. Mercadante S, Klepstad P, Kurita GP, Sjøgren P, Giarratano A, European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Sympathetic blocks for visceral cancer pain management: A systematic review and EAPC recommendations. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. diciembre de 2015 [citado 2 de marzo de 2018];96(3):577-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297518>
141. Stearns L, Boortz-Marx R, Du Pen S, Friehs G, Gordon M, Halyard M, et al. Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain: a multidisciplinary consensus of best clinical practices. J Support Oncol [Internet]. 2005 [citado 2 de marzo de 2018];3(6):399-408. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16350425>
142. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care. J Clin Oncol [Internet]. 10 de marzo de 2012 [citado 24 de octubre de 2018];30(8):880-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312101>
143. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, Shah RM, Tran Cao HS, Massarweh NN, et al. Nutritional and metabolic derangements in pancreatic cancer and pancreatic resection. Nutrients. 2017;9(3):1-15.
144. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. Lancet Oncol [Internet]. 2011;12(5):489-95. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)

145. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(22):6973-9.
146. Ozola Zalite I, Zykus R, Francisco Gonzalez M, Saygili F, Pukitis A, Gaujoux S, et al. Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review. *Pancreatology* [Internet]. 2015;15(1):19-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2014.11.006>
147. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* [Internet]. 2017;36(1):11-48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
148. Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition*. 2017;33:297-303.
149. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(8):779-85.
150. Martin RCG, Agle S, Schlegel M, Hayat T, Scoggins CR, McMasters KM, et al. Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE). *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2017;43(4):772-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2017.01.002>
151. Laquente B, Calsina-Berna A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Peiró I, Carrato A. Supportive care in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(11):1293-302.
152. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthäi E, Carrato A, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de junio de 2016 [citado 2 de marzo de 2018];34(17):2010-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114589>

ICO L'Hospitalet

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

ICO Girona

Hospital Doctor Trueta
Av. França s/n
17007 Girona

ICO Badalona

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

ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre

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

Hospital Arnau de Vilanova

Av. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida

Hospital Vall d'Hebron

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

<http://ico.gencat.cat>
Twitter: @ICOnoticies
www.facebook.com/ICOnoticies