

CARCINOMA DEL PANCREAS ESOCRINO

Coordinatore: Giuseppe Colucci

Estensori: F. Di Costanzo
M. Falconi
F. Giuliani
S. Parisi
M. Reni

Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:
AIRO (A. Morganti)
SIAPEC (C. Capella)

CARATTERISTICHE GENERALI

In Italia il carcinoma del pancreas rappresenta il 3,8% delle cause di morte per cancro nei maschi indipendentemente dall'età e il 4,2% in età compresa tra i 35 e i 64 anni mentre nelle femmine tali percentuali sono il 5,1% e il 4% rispettivamente. Complessivamente il carcinoma del pancreas rappresenta la quarta causa di morte nei soggetti di sesso maschile. Il rischio di sviluppare questo tumore è leggermente superiore nei maschi (1,35:1), con una differenza più marcata nei giovani (2:1). Il picco di maggiore incidenza è tra la sesta e settima decade di vita con una insorgenza più precoce di circa 5 anni nei maschi.

POSSIBILITÀ DI SCREENING

Non esistono ad oggi possibilità di screening di massa per tale tipo di neoplasia. Una sorveglianza più stretta potrebbe essere condotta nei soggetti considerati a maggior rischio. Tuttavia, se analizziamo alcuni tra quelli che sono considerati i più comuni fattori di rischio, si nota che la maggior parte di essi sono del tutto aspecifici e che non vi è concordanza tra i diversi studi che sono stati condotti per valutare il loro ruolo.

Fattori di rischio

Dieta: una diretta correlazione tra assunzione di grassi alimentari, consumo di carne e insorgenza di carcinoma del pancreas è stata evidenziata in alcuni studi mentre un effetto protettivo della frutta, proteine vegetali e legumi è stato riscontrato in altri.

Alcool: studi effettuati su ampie casistiche di popolazioni hanno mostrato un incremento nei forti bevitori, mentre altri studi non hanno evidenziato tale correlazione.

Fumo: rappresenta il carcinogeno più chiaramente implicato nel determinismo dell'insorgenza del cancro del pancreas. La somministrazione prolungata di nitroderivati presenti nel tabacco, attraverso interazioni con il DNA può provocare alterazioni genetiche quali l'attivazione dell'oncogene K-ras e il conseguente sviluppo di una neoplasia. Attualmente si calcola che il 30% circa dei casi di carcinoma del pancreas possa essere attribuito al fumo di sigaretta.

Fattori occupazionali: i lavoratori chimici, del carbone, dei metalli, delle lavanderie, delle segherie e i minatori sono riportati, in alcuni studi, essere a maggior rischio di sviluppo di carcinoma del pancreas. Tra le sostanze ritenute possibili responsabili rientrano i solventi, i derivati del petrolio, i pesticidi, il DDT, la benzidina e la beta-naftilamina.

Pregresse patologie: una maggiore incidenza è stata osservata nei pazienti affetti da pancreatite cronica probabilmente per il ruolo che un'infiammazione prolungata può giocare nella genesi di questo tumore. Anche una pregressa gastrectomia sembra associata ad una maggiore incidenza forse per il venir meno del ruolo di regolazione delle funzioni pancreatiche. Discusso è il ruolo del diabete mellito come fattore correlato allo sviluppo di tale neoplasia. Discusso è anche il ruolo della obesità.

Fattori genetici: sono, insieme al fumo di sigaretta, i fattori più strettamente correlabili con lo sviluppo di un carcinoma del pancreas. Si calcola che il 5-10% circa dei casi sia collegato all'azione di fattori genetici. Tra le condizioni strettamente correlate all'insorgenza di un carcinoma del pancreas vi sono:

- 1) il carcinoma pancreatico familiare (FPC) del quale non è ancora nota la mutazione causale anche se in alcuni pazienti è stata osservata una mutazione di BRCA2. La perdita di funzione di BRCA2 determina instabilità cromosomica ed è riscontrabile, sotto forma di mutazioni germinali in circa il 5% dei pazienti con carcinoma del pancreas senza storia familiare e fino al 17% nelle famiglie con carcinoma pancreatico;
- 2) la pancreatite ereditaria, malattia autosomica dominante che aumenta il rischio di insorgenza di un cancro del pancreas di 70-100 volte;

- 3) la sindrome di Peutz-Jeghers nella quale il rischio relativo è stimato intorno a 132;
- 4) la poliposi adenomatosa familiare, l'ataxia teleangectasia, la *familial atypical multiple mole-melanoma syndrome* che presentano un rischio relativo compreso tra 2 e 5.

Considerando tali fattori di rischio è chiaro che solo in casi selezionati è possibile sottoporre a controlli più stretti i pazienti a rischio che sono sostanzialmente quelli affetti da forme familiari. Per questi è possibile ricorrere a test genetici come la ricerca delle alterazioni di BRCA2 e di p16. È ovvio che nel caso in cui tali test genetici risultino positivi, tutte le procedure diagnostiche strumentali (ecografia addome, tc spirale, risonanza magnetica), dovrebbero essere eseguite periodicamente per garantire una sorveglianza più stretta.

Diagnosi

Nel carcinoma del pancreas, il problema della diagnosi e della stadiazione procedono di pari passo con la necessità di esprimere un corretto giudizio di reseccabilità e a tal fine sono state valutate diverse metodiche di imaging. La *tc multislice* attualmente rappresenta l'indagine di scelta non solo per la diagnosi ma anche per la stadiazione. Lo studio precontrastografico consente di escludere la presenza di calcificazioni, contribuendo alla diagnosi differenziale con la pancreatite cronica. La fase contrastografica precoce (dinamica) o meglio la fase arteriosa o pancreatico (spirale) consente generalmente di identificare il tumore poichè in tale fase si realizza la massima differenza di contrasto tra il parenchima sano iperdenso e il tessuto neoplastico ipodenso. In tale fase inoltre si ottiene la migliore valutazione dei rapporti del tumore con i vasi arteriosi venendo impiegato il minimo spessore di fetta (3 mm).

La fase venosa prevede l'impiego di fette di spessore maggiore (5 mm) e consente l'esplorazione dei quadranti addominali medi e superiori con la possibile evidenziazione di focolai peritoneali e di metastasi epatiche.

La tc convenzionale non rappresenta ad oggi metodica da utilizzare per valutare la reseccabilità.

L'*ecografia addominale* è di solito la metodica di imaging di primo impiego nello studio del pancreas, specie quando la malattia esordisce con la comparsa di ittero, per la necessità di porre una diagnosi differenziale con altre patologie. In mani molto esperte, la sensibilità dell'ecografia è superiore a quella della tac nell'evidenziare le metastasi epatiche. Tuttavia tale metodica ha la forte limitazione di essere operatore dipendente e pertanto poco oggettiva il che pone forti limiti nell'utilizzo di tale esame per la stadiazione e valutazione della reseccabilità del tumore. L'invasione dei principali vasi può essere eseguita associando il controllo Doppler. L'accuratezza di questa metodica è dell'84% nello studio dell'invasione dell'asse porto-mesenterico e dell'87% nella valutazione dell'infiltrazione della parete arteriosa. Di particolare interesse è la recente introduzione dei mezzi contrastografici che aumentano in modo sensibile la rilevazione di metastasi epatiche.

L'*angiografia* è in grado di identificare la presenza di infiltrazione neoplastica dell'arteria mesenterica superiore e della vena porta. Tuttavia è elevato il numero dei falsi positivi (per compressione della parete dei vasi) e dei falsi negativi e pertanto la sua esecuzione non è da ritenersi attualmente utile dato il miglioramento tecnologico sia di TC che di RMN.

La *risonanza magnetica* si è dimostrata in alcuni studi, per sensibilità, specificità e accuratezza nell'esprimere un giudizio di reseccabilità, equivalente se non superiore ad altre metodiche di indagine. La valutazione dell'infiltrazione peripancreatica, in virtù della elevata risoluzione di contrasto tra la ghiandola e il tessuto adiposo circostante, appare meglio definibile con RM che con altre metodiche.

La *tomografia ad emissione di positroni (PET)* non è una metodica routinaria in considerazione dell'alto numero di falsi positivi e negativi che si riscontrano, ed inoltre non può essere impiegata per esprimere un corretto giudizio di reseccabilità. Trova invece indicazione: - nella conferma di una remissione completa clinico-radiologica; - nel follow-up qualora vi sia un sospetto di ripresa di malattia con negatività di tc o RM. Minore affidabilità ha nei casi di diabete non compensato.

La *colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP)* ha un ruolo limitato alla palliazione dal momento che la colangiowirsung RM offre vantaggi superiori.

La *laparoscopia* è in grado di selezionare i pazienti da sottoporre a chirurgia radicale curativa essendo in grado di evidenziare piccole lesioni epatiche o localizzazioni peritoneali non evidenziabili con altre metodiche, e questo è ancor più vero per le forme localizzate al corpo-coda. Il suo utilizzo può avere un valore stadiativo, non diagnostico, e andrebbe effettuata nei pazienti candidati alla resezione radicale ma con un valore di Ca19-9 molto alto.

La *biopsia* è fondamentale per la corretta diagnosi. Può essere effettuata sotto guida ecografica, ecoendoscopica o tc guidata ed è peraltro di indispensabile utilità nella diagnosi pretrattamento di forme non suscettibili di intervento chirurgico.

Il *marcatore tumorale* di maggior ausilio nella diagnosi di carcinoma del pancreas è il Ca 19-9 (GICA) che risulta positivo in oltre l'80% dei casi di malattia avanzata.

Variazioni del suo valore possono essere indicative per la risposta.

In conclusione ai fini diagnostico/stadiativi si raccomanda di:

- A** eseguire una tc multislice (addome) +/- RM per stadiare la malattia ed esprimere un corretto giudizio di reseccabilità;
- A** determinare i valori di Ca 19-9;
- A** effettuare una biopsia e/o agoaspirato eco/tc guidata nei casi non reseccabili;
- B** eseguire una laparoscopia nei casi considerati reseccabili sulla scorta dell'imaging ma con valori elevati di Ca 19-9 (almeno 5 volte i valori massimi di laboratorio).

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Fermo restando che l'obiettivo primario di una laparotomia è l'asportazione completa del tumore, occorre precisare che per quanto riguarda il giudizio di reseccabilità, non vi sono criteri universalmente accettati per il tumore del pancreas. È auspicabile che tale decisione coinvolga un team multidisciplinare con la partecipazione del radiologo per valutare l'estensione di malattia. I seguenti criteri clinico-radiologici devono essere utilizzati:

- a) assenza di metastasi ematogene o linfonodali (escluse le stazioni peripancreatiche) o di carcinosi peritoneale;
- b) assenza di occlusione, stenosi o ispessimento semicircolare dei maggiori vasi peripancreatici (tripode celiaco, arteria mesenterica superiore, asse porto-mesenterico); assenza di invasione extrapancreatica con esclusione del duodeno e della via biliare principale. L'infiltrazione marginale della vena porta o del confluente mesenterico-portale possono non essere considerati un criterio di non reseccabilità in quanto tale infiltrazione può essere più conseguenza della sede del tumore che dell'aggressività della neoplasia. La resezione tangenziale del vaso venoso non comporta infatti una differenza significativa in termini di sopravvivenza rispetto ai pazienti nei quali non viene eseguita tale demolizione vascolare.

L'infiltrazione della vena e/o arteria splenica ad almeno 1 cm di distanza dal tripode non costituiscono ostacolo alla reseccabilità. Utilizzando i suddetti criteri si garantisce un corretto giudizio di reseccabilità in almeno l'80% dei casi.

Con tali presupposti, alcuni aspetti della chirurgia oncologica possono essere evidenziati.

Chirurgo come fattore prognostico: il volume operatorio del chirurgo e della sua equipe rappresentano, in particolare nella chirurgia del carcinoma del pancreas, uno dei fattori prognostici più rilevanti ai fini della riduzione della mortalità e morbilità operatorie. Una situazione definita “non operabile” da una equipe può non essere considerata tale da un'altra come dimostrato da uno studio nel quale è stata effettuata la rimozione del tumore in 52/78 (67%) pazienti considerati non operabili in altre istituzioni.

Chirurgia curativa: assumendo l'istmo come punto di separazione tra parte destra e sinistra dell'organo si distinguono resezioni totali e resezioni parziali.

Pancreasectomia totale: è il più demolitivo tra gli interventi in quanto prevede l'asportazione del settore destro e sinistro della ghiandola, la splenectomia, l'asportazione del duodeno. È indicata quando vi sia una infiltrazione del margine di resezione, all'esame estemporaneo, o nei casi di neoplasia multifocale.

Pancreasectomia parziale: per le localizzazioni alla testa, la duodenocefalopancreasectomia (classica secondo Whipple o con conservazione del piloro secondo Longmire-Traverso) è la procedura oncologicamente corretta. La splenopancreasectomia distale è indicata per le localizzazioni al corpo-coda del pancreas. La gestione del moncone pancreatico è uno dei principali fattori condizionanti il decorso post-operatorio in termini di morbilità e mortalità.

Linfoadenectomia: il ruolo della linfoadenectomia è stato per molti anni discusso in considerazione della ritenuta possibile maggiore sopravvivenza dei pazienti sottoposti a linfoadenectomia in conseguenza della dimostrata, da studi autoptici, alta incidenza di metastasi linfonodali. Gli studi si basano sul sostegno di tale ipotesi sono piccoli trials giapponesi. Tuttavia 4 studi randomizzati, non hanno evidenziato alcun vantaggio dall'effettuazione di una linfoadenectomia allargata rispetto alla sola pancreasectomia con linfoadenectomia standard. Pertanto la linfoadenectomia allargata non deve essere considerata come parte routinaria di un intervento di resezione pancreatica.

Chirurgia palliativa: è riservata a quelle condizioni nelle quali non sia possibile un intervento con intento curativo, ma vi sia la necessità di palliare sintomi ostruttivi e quindi migliorare la qualità di vita dei pazienti. Una volta confermata laparotomicamente la non resecabilità, si procede alla derivazione biliare e gastrica per i tumori della testa del pancreas, ed alla derivazione della sola via digestiva per quelli del corpo-coda: il drenaggio biliare dovrebbe pertanto essere realizzato, ogniqualvolta possibile, mediante epato-digiunoanastomosi su ansa esclusa alla Roux., mentre la derivazione della via digestiva, eseguita anche in assenza di disturbi del transito alimentare, richiede l'effettuazione di una gastro-entero-anastomosi classica o con trasposizione transmesocolica dello stomaco. L'aggiunta della derivativa gastrica non incrementa la morbilità né la mortalità rispetto a quanto osservato rispetto alla sola biliare, ma riduce la necessità di reintervento in corso di followup.

A l'esperienza dell'operatore e della sua equipe rappresenta un fattore prognostico determinante per la riduzione della mortalità e delle complicanze operatorie;

A la chirurgia del pancreas (pancreasectomia parziale o totale) è raccomandata nei casi in cui sia possibile intervenire con intento esclusivamente radicale cioè con l'obiettivo di realizzare una resezione R0;

A la linfoadenectomia allargata non ha indicazione nella chirurgia del pancreas.

STADIAZIONE

Come in altri tumori solidi si utilizza il sistema TNM con la seguente suddivisione

Tumore primitivo: T

Tx: il tumore primitivo non può essere definito

T0: il tumore primitivo non è evidenziabile

Tis: carcinoma in situ

T1: tumore limitato al pancreas, di 2 cm o meno nel diametro maggiore

T2: tumore limitato al pancreas, superiore a 2 cm di diametro massimo

T3: tumore che si estende oltre il pancreas senza coinvolgimento dell'asse celiaco o dell'arteria mesenterica superiore

T4: tumore che interessa l'asse celiaco o l'arteria mesenterica

Linfonodi regionali: N

Nx: i linfonodi regionali non possono essere definiti

N0: non metastasi ai linfonodi regionali

N1: presenza di metastasi ai linfonodi regionali

Metastasi a distanza: M

Mx: la presenza di metastasi a distanza non può essere definita

M0: assenza di metastasi a distanza

M1: presenza di metastasi a distanza

Ne consegue il seguente raggruppamento in stadi:

Stadio 0: TisNOM0

Stadio IA: T1NOM0

Stadio IB: T2NOM0

Stadio IIA: T3NOM0

Stadio IIB: T1-3N1M0

Stadio III: T4 ogni NMO

Stadio IV: ogni T ogni NM1

Tale sistema di stadiazione presenta tuttavia, nella comune pratica clinica, limiti evidenti in quanto la prognosi e la sopravvivenza sono strettamente correlati al fatto che il tumore sia:

- a) radicalmente resecabile,
- b) localmente avanzato non resecabile,
- c) metastatico.

Per la definizione di tali caratteristiche sono necessari accurati esami radiologici per valutare i rapporti con i grossi vasi sui quali ci si deve basare per esprimere un giudizio di resecabilità meno della neoplasia. Pertanto appare utile nella pratica clinica la seguente *stadiazione clinico-radiologica*

Stadio I comprende le forme resecabili che non presentano coinvolgimento del tronco celiaco o dell'arteria mesenterica superiore e non hanno metastasi a distanza (T1-2 e gruppi selezionati T3, NX, M0)

Stadio II comprende le forme localmente avanzate con interessamento dei vasi del tripode celiaco o dell'arteria mesenterica superiore (T4) o con occlusione venosa (vena mesenterica superiore e vena porta) o con coinvolgimento linfonodale, ma senza metastasi a distanza (T3, NO-1, M0)

Stadio III forme con metastasi a distanza (ogniT, ogniN, M1)

Per uniformità di linguaggio è necessario riferirsi al sistema classificativo TNM 2002 e stadiazione correlata.

ISTOLOGIA

Oltre il 90% dei tumori maligni del pancreas sono carcinomi del pancreas esocrino che comprendono:

adenocarcinoma duttale

- adenocarcinoma mucinoso
- carcinoma a cellule ad anello con castone
- carcinoma indifferenziato (anaplastico)
- carcinoma adenosquamoso
- carcinoma misto duttale ed endocrino

cistoadenocarcinoma sieroso

cistoadenocarcinoma mucinoso

- non invasivo
- invasivo

carcinoma intaduttale papillare-mucinoso

- non invasivo
- invasivo

carcinoma a cellule acinose

- cistoadenocarcinoma a cellule acinose
- carcinoma misto acinoso ed endocrino

pancreatoblastoma

carcinoma pseudopapillare solido

altre

displasia severa/carcinoma in situ (PAN In-3)

TERAPIA ADIUVANTE

La prognosi dei pazienti con carcinoma del pancreas è tra le più infauste con circa il 2% di sopravvivenza a 5 anni. La sopravvivenza mediana dei pazienti radicalmente operati è compresa tra i 15 e i 25 mesi. La maggior parte delle riprese di malattia dopo intervento chirurgico radicale si verifica a livello addominale sotto forma di metastasi epatiche e linfonodali. Pertanto la somministrazione di chemio e radioterapia postoperatorie per molti anni ha rappresentato lo standard di trattamento in questo setting di pazienti. Dopo il vecchio studio del GITSG che mostrava un beneficio del trattamento radio-chemioterapico postoperatorio seguito dal solo 5FU per 2 anni rispetto alla sola chirurgia, più recentemente abbiamo disponibili i dati di due studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia dei trattamenti medici post-resezione.

Il primo (ESPAC-1), con disegno fattoriale 2x2, confrontava A) l'uso della chemioterapia sistemica con il non uso della chemioterapia sistemica e B) l'uso della radioterapia con utilizzo di fluorouracile come radiosensibilizzante, con il non uso della radioterapia. I risultati, con un follow-up mediano di 4 anni, hanno evidenziato che la sopravvivenza dei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia sistemica rispetto a quelli che non l'hanno ricevuta è stata superiore in maniera statisticamente significativa (20.1 vs 15.5 mesi, $p=0.009$), mentre la sopravvivenza dei pazienti che hanno effettuato il trattamento radioterapico con fluorouracile come radiosensibilizzante, rispetto a quelli che non l'hanno fatto, è stata inferiore (15.9 vs 17.9 mesi, $p=0.05$). Occorre tuttavia precisare che il trattamento radiante impiegato e il radiosensibilizzante utilizzato non appaiono oggi adeguati dato che il 5FU in infusione continua si è dimostrato superiore al 5FU in bolo usato in questo studio, che la tecnica di irradiazione split course e la dose di 40 Gy sono da considerare inappropriate.

Sulla scorta dei risultati dello studio ESPAC-1, è stato attivato lo studio ESPAC-3 che non prevede più l'utilizzo in adiuvante della radioterapia con utilizzo di radiosensibilizzanti, ma randomizza i pazienti a ricevere un trattamento chemioterapico sistemico o con fluorouracile o con gemcitabina.

Lo studio RTOG 9704 ha dimostrato che la gem sistemica è superiore al 5FU I.C. nel sottogruppo di pazienti con tumore localizzato alla testa.

Di estremo interesse sono i risultati di un altro studio, il CONKO-001, nel quale 368 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o nessun trattamento o una terapia con Gemcitabina per 6 mesi. Il gruppo dei trattati ha ottenuto una sopravvivenza libera da malattia superiore in maniera statisticamente significativa al gruppo non trattato (14.21 vs 7.46 mesi, $p < 0.001$).

Sulla scorta di tali studi il panel è concorde nel ritenere che:

- A** il trattamento adiuvante standard nei pazienti resecati è rappresentato dalla chemioterapia sistemica;
- A** la durata ottimale del trattamento è di 6 mesi;
- A** il trattamento deve essere iniziato entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico;
- A** le opzioni chemioterapiche da impiegare sono ad oggi Fluorouracile o Gemcitabina somministrate con schedule studiate;
- C** la combinazione di chemio - chemio/radioterapia è proponibile nei casi con margini positivi R1, con la RT somministrata alla dose di 50-60Gy, con frazionamento continuo;
- C** si può utilizzare anche una chemioterapia di combinazione con 2 o più farmaci.

TERAPIA NEOADIUVANTE DI PRINCIPIO

Attualmente non vi sono studi randomizzati in grado di rispondere al quesito se un trattamento chemio e/o chemio-radioterapico neoadiuvante di principio ottenga risultati migliori rispetto all'approccio chirurgico diretto. Da una serie di studi di fase II si evince che una terapia neoadiuvante può essere effettuata con la possibilità di conservare una elevata percentuale di reseccabilità, con una maggiore negatività dei margini. La IORT ha dimostrato di poter migliorare il controllo locale della malattia ma non ha un impatto sulla sopravvivenza.

Pertanto, sulla scorta dei dati disponibili si può affermare che:

- A** non esiste al momento evidenza che un trattamento chemio e/o chemioradioterapico preoperatorio di principio possa essere raccomandato al di fuori di studi clinici controllati
- A** la IORT non trova indicazione al di fuori di studi clinici

FOLLOW-UP

I pazienti con carcinoma del pancreas radicalmente resecato dovrebbero essere sottoposti a controllo clinico dopo 3 mesi con effettuazione dei markers tumorali (CEA, GICA) e di una ecografia addominale. Una tc spirale torace-addome-pelvi o RM dovrebbe essere effettuata ogni 6 mesi.

Una importante indicazione nel follow-up trova la PET in particolare nei casi in cui vi sia il sospetto di ripresa di malattia, ma la Tc o la RM risultino negative. L'impiego della scintigrafia ossea è riservata ai casi in cui vi sia il sospetto di secondarismi ossei.

TERAPIA DELLA MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA POTENZIALMENTE RESECABILE

L'obiettivo in questo setting di pazienti è di rendere la malattia resecabile. Il trattamento chemioterapico sistemico può consentire il controllo locale di malattia e prevenire lo sviluppo di metastasi a distanza; l'impiego della radioterapia può contribuire al miglior controllo locale. Il trattamento combinato chemio-radioterapico ottiene risultati migliori rispetto alla sola radio o chemioterapia con la possibilità di raddoppiare la sopravvivenza mediana con il 30-40% di sopravvissuti ad un anno. Tali vantaggi furono già evidenziati da un trial condotto diversi anni fa dal GITSG nel quale i pazienti furono randomizzati a ricevere:

- radioterapia alla dose di 40 Gy + Fluorouracile in bolo,
- radioterapia da sola alla dose di 60 Gy,
- radioterapia alla dose di 60 Gy + Fluorouracile in bolo.

Permangono tuttavia irrisolti alcuni problemi quali il tipo di chemioterapia radiosensibilizzante da utilizzare, la migliore modalità di radioterapia da impiegare e la definizione del ruolo di una chemioterapia di induzione. Il trattamento radiosensibilizzante standard è rappresentato dal Fluorouracile in infusione continua alla dose di 200-250 mg/mq durante tutta la durata della radioterapia erogata alla dose di almeno 50 Gy. Tra le alternative la Gemcitabina rappresenta una buona opzione e può essere impiegata con modalità e dosaggi diversi. Per quanto riguarda la radioterapia è da incoraggiare l'utilizzo di modalità di terapia conformazionali tridimensionali o a intensità modulata. La RT a campi esterni è erogata impiegando fotoni ad alta energia (da 6 MV in su) e 3-4 campi a seconda dei casi. La IORT (intra-operative radiotherapy) è stata utilizzata in fase avanzata con risultati non concludenti. Nelle forme localmente avanzate migliora il controllo locale ma non incide sulla sopravvivenza.

Circa il ruolo dei trattamenti chemioterapici di induzione una possibile opzione è rappresentata dall'impiego di schemi con più farmaci (Gem-based) per 3-4 cicli prima dell'inizio della radioterapia.

In conclusione si ritiene che:

A è raccomandabile una strategia terapeutica che preveda una chemioterapia a più farmaci di induzione per 3 mesi e poi il trattamento chemio-radioterapico;

A la radioterapia dovrà essere effettuata ad un dosaggio non inferiore ai 50,4 Gy utilizzando come radiosensibilizzanti fluorouracile I.C. o gemcitabina;

TERAPIA DELLA MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA NON OPERABILE

In questo setting di pazienti il trattamento di scelta è rappresentato dalla chemioterapia sistemica; la radioterapia è lasciata alla discrezione dello sperimentatore. In merito al tipo di chemioterapia da utilizzare si rimanda al paragrafo successivo.

TERAPIA DELLA MALATTIA SISTEMICA

Nella maggior parte dei pazienti la diagnosi viene posta quando la malattia è metastatica con una sopravvivenza che oscilla tra i 4-6 mesi. Inoltre, la maggior parte dei pazienti presenta un ricco corredo sintomatologico che accompagna l'evoluzione della malattia e che comprende dolore, nausea e vomito, astenia, anoressia, dimagrimento, anemia, malessere generale. Gli obiettivi primari sono pertanto rappresentati dal prolungamento della sopravvivenza e dal controllo dei sintomi correlati alla malattia. Due studi randomizzati hanno dimostrato che il trattamento chemioterapico migliora significativamente la sopravvivenza quando confrontata con la migliore terapia di supporto.

Per quanto riguarda il tipo di farmaci da impiegare, pochi sono i chemioterapici che si sono dimostrati attivi. La Gemcitabina rappresenta oggi il farmaco di riferimento nonchè il chemioterapico di base per qualunque associazione. Quando impiegata da sola, ha dimostrato di poter

indurre una risposta obiettiva in circa il 10% dei casi, con una stabilizzazione di malattia nel 20-40% dei trattati. Confrontata in un trial di fase III con il Fluorouracile, considerato in passato il farmaco di riferimento, è stata in grado di ottenere un modesto ma significativo miglioramento della sopravvivenza (5.65 vs 4.42 mesi) con un significativo vantaggio sul beneficio clinico valutato attraverso la variazione di 3 parametri: dolore, performance status e incremento ponderale. Riguardo la migliore modalità di somministrazione, in un recente studio randomizzato di fase II, la somministrazione di Gemcitabina alla dose fissa di 10 mg/mq/min (1500 mg/mq) ha ottenuto rispetto alla somministrazione alla dose di 2200 mg/mq, un più alto tasso di risposte obiettive e una migliore sopravvivenza). I dati disponibili sono pochi e pertanto tale modalità di somministrazione non può al momento rappresentare una valida alternativa a quella tradizionale. Per quanto concerne l'utilizzo in associazione, diversi studi hanno impiegato la Gemcitabina insieme ad altri farmaci. Due studi randomizzati, uno di fase III e uno di fase II, hanno valutato l'efficacia della combinazione di Gemcitabina e Fluorouracile verso la sola Gemcitabina con risultati deludenti. Neanche l'aggiunta dell'acido folinico ha modificato questi risultati. Diversamente, due studi randomizzati, uno italiano del GOIM e uno tedesco, nei quali è stata impiegata la Gemcitabina in associazione al Cisplatino, hanno mostrato un significativo miglioramento del TTP con un trend favorevole anche sulla sopravvivenza globale. Nello studio italiano tale combinazione ha mostrato anche una significativa maggiore attività con il 31.1% di risposte della combinazione contro il 10.4% della monoterapia ($p=0.001$). Il recentissimo studio intergruppo italiano non ha confermato il miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati con la combinazione rispetto a quelli trattati con la sola gemcitabina.

Analogamente ai precedenti, l'associazione di Gemcitabina + Oxaliplatino (GEMOX) si è dimostrata più attiva rispetto alla sola Gemcitabina in uno studio francese di fase III con una percentuale di risposte del 25.8% vs 16% ($p=0.03$) e una sopravvivenza libera da progressione di 25 vs 8 settimane ($p=0.05$), anche se la sopravvivenza globale è risultata non dissimile tra i due bracci (8.8 vs 6.9 mesi).

Anche in un recente studio americano a tre braccia, nel quale si confrontavano due diversi tipi di somministrazione della gemcitabina con la combinazione di Gemcitabina + Oxaliplatino, non sono state rilevate differenze significative nella sopravvivenza.

Due grossi trials di fase III sono stati condotti confrontando la somministrazione della gemcitabina da sola o con l'aggiunta della capecitabina. Nei 300 pazienti arruolati nel primo studio (152 trattati con un solo farmaco e 148 con la associazione) nessuna differenza è stata osservata né in termini di risposte (7.9% vs 10.1%), né di sopravvivenza globale (7.3 vs 8.4 mesi).

Tuttavia nell'analisi per sottogruppi, i pazienti con PS 90-100 mostravano un vantaggio statisticamente significativo nella sopravvivenza (10.1 vs 7.5 mesi, $p=0.024$). Nel secondo studio numericamente ancor più rilevante (533 pazienti), l'utilizzo della Gemcitabina in associazione alla Capecitabina ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo sia della sopravvivenza globale (7.4 vs 6.0 mesi, $p=0.026$) che del tasso di risposte obiettive (14.2% vs 7.1%, $p=0.008$) rispetto alla sola Gemcitabina. Anche in questo trial si è evidenziato il vantaggio maggiore per i pazienti con un miglior PS. Le associazioni di tre o più farmaci non hanno fornito i risultati attesi anzi, nella maggior parte di essi l'attività appare addirittura ridotta rispetto agli schemi a due farmaci con una minore tollerabilità. Uno studio italiano ha invece mostrato la possibilità di ottenere un vantaggio dall'impiego di uno schema con più farmaci. In questo studio, 99 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o una associazione di cisplatino, gemcitabina, epirubicina e fluorouracile o la sola gemcitabina: una maggiore percentuale di pazienti nel braccio di combinazione ha avuto una sopravvivenza libera da progressione a 4 mesi (60% vs 28%), con una sopravvivenza ad un anno del 38.5% vs il 21.3%. La tossicità osservata, in particolare quella midollare, è stata più elevata nel braccio di combinazione anche se non ha dimostrato ripercussioni sulla qualità di vita dei pazienti.

Sulla scorta di tali dati il panel è concorde nel ritenere che:

A

la gemcitabina somministrata settimanalmente in infusione breve, rappresenta il farmaco di riferimento nel trattamento della malattia avanzata in particolare se il PS dei pazienti non è elevato (PS < 60 e nei pazienti over 75 anni);

A i pazienti con il miglior PS ottengono migliori risultati in tutti gli end points clinici e possono anche essere trattati con combinazioni di due o più farmaci.

Per quanto concerne il ruolo dei farmaci biologici i risultati dello studio NCIC-CTG hanno evidenziato che l'aggiunta dell'Erlotinib, inibitore di EGFr tirosino-chinasi, alla Gemcitabina incrementa la sopravvivenza rispetto al solo antimetabolita, rispettivamente 6.4 contro 5.9 mesi. Tuttavia il panel di esperti è concorde nel ritenere che:

B tale differenza (13 giorni) non sia rilevante dal punto di vista clinico e pertanto non raccomanda l'utilizzo routinario di Erlotinib nel trattamento nella malattia avanzata.

TERAPIA DI SECONDA LINEA

Un subset di pazienti in progressione dopo una prima linea di terapia, si presenta con un performance status sufficientemente buono da poter ricevere un trattamento di seconda linea il cui obiettivo rimane il prolungamento della sopravvivenza e il controllo dei sintomi.

L'analisi ad interim di uno studio randomizzato che confrontava il trattamento chemioterapico con oxaliplatino più fluorofolato con la migliore terapia di supporto, ha evidenziato un vantaggio significativo sulla sopravvivenza globale per il trattamento chemioterapico (5.0 vs 2.5 mesi, $p=0.0077$).

Si raccomanda che tali pazienti siano inseriti in studi clinici al fine di poter meglio individuare il trattamento da proporre in futuro come standard. Al di fuori di studi clinici, sulla scorta di alcune segnalazioni riportate, può essere suggerito per i pazienti che abbiano ricevuto gemcitabina, da sola o in associazione, in prima linea, l'impiego di schemi contenenti cisplatino o oxaliplatino o capecitabina o fluorouracile.

A i pazienti in progressione dopo una prima linea, dovrebbero essere trattati o con monoterapia (capecitabina, fluorouracile) o con una combinazione di 2 o più farmaci (Capecitabina, Oxaliplatino, Irinotecan, 5FU....) qualora le condizioni cliniche lo permettano.

BIBLIOGRAFIA

Fattori di rischio

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56:106-130
2. Ahlgren JD. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. Semin Oncol 1996;23:241-250.
3. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, et al. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. J Natl Cancer Inst 1998;90:1719-1720.
4. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: A case-control study based on direct interviews. J Natl Cancer Inst 1994;86:1510-1516.
5. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, et al. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:459-466.
6. Pongprasobchai S, Chiari ST. Management of patients at high risk for pancreatic cancer. Curr. Treat Options Gastroenterol 2003;6:349-358.
7. Lynch HT, Smyrk T, Ker SE, et al. Familial pancreatic cancer : A review. Semin oncol 1996;23:251-275.
8. Whelan AJ, Bartsch D, Goodfellow PJ. Brief report: a familial syndrome of pancreatic cancer and melanoma with a mutation in the CDKN2 tumor-suppressor gene. N Engl J Med 1995;333:975-977.
9. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. J natl can inst 2003;95:214-221.
10. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and risk of pancreatic cancer. N Engl J med 1993;328:1433-1437.
11. Karison B-M, Ekbohm A, Josefsson s, et al. The risk of cancer following pancreatitis: An association due to confounding? Gastroenterology 1997;113:587-592.
12. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, et al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. Clin Gastroenterol hepatol 2004;2:606-621.
13. Girelli CM, Reguzzoni G, Limido E, et al. Pancreatic carcinoma: differences between patients with or without diabetes mellitus. Recent Prog Med 1995;86:143-146.
14. Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. Cancer 2002;94:2344-2349.

15. Kalady MF, Peterson B, Baille J, et al. Pancreatic duct strictures: identifying risk of malignancy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:581-588. Epub 2004 May 18.

Diagnostica

16. Freeny PC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Radiol Clin North Am* 1989;27:121-128.
17. Rosch T, Braig C, Gain T, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography: Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *Gastroenterology* 1992;102:188-199.
18. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NHI Consens Statements* 2002;19:1-26.
19. Warshaw AL, Gu Z-Y, Wittenberg J, et al. Preoperative staging and assessment or resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 1990;125:230-233.
20. Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. Percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;58:690-695.
21. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, et al. Endoscopic ultrasound-guides fine needs aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004;99:844-850.
22. Safi F, Roscher FS, Bittner R, et al. High sensitivity and specificity of Ca19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis: Serological and immunohistochemical findings. *Pancreas* 1987;2:398-403.
23. Takahiro Masaki, Shinichi Ohkawa, Ayumi Amano, Makoto Ueno, Kaoru Miyakawa, Kazuo Tarao: Noninvasive assessment of tumor vascularity by contrast-enhanced ultrasonography and the prognosis of patients with non-resectable pancreatic carcinoma. *American Cancer Society* 2005; pagg. 1026-1035
24. Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH, et al. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1988; 6:462-468.
25. Ishii H, Okada S, sato T, et al. CA19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1997;44:279-283.
26. Halm U, Schumann T, Schiefke I, et al. Decrease of CA19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1013-1016.
27. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (eds). *AJCC cancer Staging Manual*, 6th ed. Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg; 2002:121-124.
28. Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL, et al. Thin-section contrast enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg* 1994;167:104-113.
29. Li D, Xie K, Wolff R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-1057.

Chirurgia

30. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987;60:2284-2303.
31. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after Whipple procedure. *Ann Surg* 1987;206:358-365.
32. Bottger TC, Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. *World J Surg* 1999;23:164-171.
33. Lerut JP, Gianello PR, Otte JB, et al. Pancreaticoduodenal resection. Surgical experience and evaluation of risk factor in 103 patients. *Ann Surg* 1987;153:432-437.
34. Traverso LW, Longmire WP jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:959-962.
35. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s : pathology, complication, and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:248-257; discussion 257-260.
36. van Berge Henegouwen MI, Moojen TM, van Gulik TM, et al. Postoperative weight gain after standard Wipplès procedure versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: the influence of tumour status. *Br J Surg* 1998;85:922-926.
37. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut*, 2005; 54: pagg. 1-16
38. Kozuschek W, Sonntag D. A comparison of long term results of the standard Whipple procedure and the pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 1994;178:443-453.
39. Buclhler MW, Seiler CA, Wagner M, et al. randomized prospective trial of pylorus preserving vs classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. *J Gastrointest. Surg* 2000;4:443-452.
40. Morel P, Pathey P, Corbound H, et al. Pylorus-preserving duodenopancreatectomy: longterm complications and comparison with Whipple procedure. *World J Surg* 1990;14:642-647.
41. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999;86:603-607.
42. Roder JD, Stein HJ, Huttli W, et al. Pylorus-preserving versus standard pancreaticoduodenectomy: an analysis of 110 pancreatic and periampullary carcinomas. *Br J Surg* 1992;79:152-155.
43. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995;222:580-588; discussion 588-592.
44. Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, et al. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 2001;136:391-398.
45. Fortner JG. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas ampulla, and other sites. Tumor staging and

- results. *Ann Surg* 1984;199:418-425.
46. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. *Pancreatic Tumor Study Group. Ann Surg* 1996;223:154-162.
 47. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1998;85(5):611-617.
 48. Launois B, Stasik C, Bardaxoglou E, et al. Who benefits from portal vein resections during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? *World J Surg* 1999;23:926-929.
 49. Toschieri AM, Elli M, Rovati M, et al. Surgical treatment of pancreatic tumors invading the spleno-mesenteric-portal vessel. An Italian Multicenter Survey. *Hepatogastroenterology* 1999;46:492-497.
 50. Clavien PA, Rudiger HA. A simple technique of portal vein resection and reconstruction during pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 1999;189:629-634.
 51. van Geenen RC, ten Kate FJ, de Wit LT, et al. Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2001;129:158-163.
 52. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 2004;8:935-949; discussion 949-950.
 53. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, et al. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 1998;133:149-158.
 54. McPherson GA, Benjamin IS, et al. Preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Br J Surg* 1984;71:371-375.
 55. Thomas JH, Connor CS, Pierce GE, et al. Effect of biliary decompression on morbidity and mortality of pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 1984;148:727-731.
 56. Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg* 2001;234:47-55.
 57. Cubilla A, Fortner J, Fitzgerald P. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. *Cancer* 1978;41:880-887.
 58. Negai H, Kuroda A, Morioka Y. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material. *Ann Surg* 1986;204:65-71.
 59. Pisters P, Brennan M. Regional lymph node dissection for pancreatic adenocarcinoma. In: Evans D, Pisters P, Abbruzzese J eds. *Pancreatic cancer*. New York: Springer Verlag; 2002:139-151.
 60. Manabe T, Ohshio G, Baba N, et al. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1989;64:1132-1137.
 61. Geer R, Brennan M. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993;165:68-72.
 62. Henne-Bruns D, Vogel I, Luttgens J, et al. Surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head:: staging, complications, and survival after regional versus extended lymphadenectomy. *World J Surg* 2000;24:595-601.
 63. Pederzoli PS, Dicarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Ann Surg* 1999;228:508-517.
 64. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 1999;229:613-622; discussion 622-624.
 65. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for perampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. *Ann Surg* 2002;236:355-366.
 66. Leiberman MD, Kilburn H, Lindsey M, et al. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995; 222:638-645.
 67. Rosemurgy AS, Bloomston M, Serafini FM, et al. Frequency with which surgeons undertake pancreaticoduodenectomy determines length of stay, hospital charges, and in-hospital mortality. *J Gastrointest Surg* 2001;5:21-26.
 68. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998;228:429-438.
 69. Ho V, Heslin MJ. Effect of hospital volume and experience on in-hospital mortality for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2003;237:509-514.
 70. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000;232:786-795.
 71. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, et al. Effect of hospital volume on the in-house mortality of pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1999;125:250-256.

Terapia adiuvante e neoadiuvante

72. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
73. Klippenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:766-782; discussion 782-784.

74. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210.
75. Koshy MC, Landry JC, Cavanaugh SX, et al. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:965-966.
76. Neuhaus P, Oettle H, Post S, et al. A randomised prospective multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol /Meeting Abstracts*, 2005;23:LBA4013.
77. Mehta VK, Poen JC, Ford JM, et al. Protracted venous infusion 5-fluorouracil with concomitant radiotherapy compared with bolus 5-fluorouracil for unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:155-159.
78. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997;15:928-937.
79. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 2001;8(2):123-132.
80. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992;127:1335-1339.
81. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, et al. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 1995;169:71-72.
82. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:317-323.
83. Palmer DH, Stocken DD, Buckels JAC, et al. A randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable pancreatic cancer.: Gemcitabine alone vs. gemcitabine combined with cisplatin (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings (postmeeting edition) J Clin Oncol* 2004;22:4215.
84. Reni M, Panucci MG, Ferreri AJM et al.: Effect on local control and survival of electronic beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001, 50 (3): 651-658.

Trattamento della malattia localmente avanzata e metastatica

85. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-fluorouracil), and high dose radiation+5-fluorouracil. *Cancer* 1981; 48:1705-1710.
86. Boz G, De Paoli A, Innocente R, et al. Radiotherapy and continuous infusion 5-fluorouracil in patients with non-resectable pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:736-740.
87. Safran H, King TP, Choy H, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: a phase I study. *J Clin Oncol* 1997;15:901-907.
88. Moore AM, Cardenas H, Johnson CS, et al. A phase II study of gemcitabine in combination with radiation therapy in patients with localized, unresectable, pancreatic cancer: a Hoosier Oncology Group Trial (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22:4105.
89. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabinebased chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1293-1302.
90. Li CP, Chao Y, Chi KH et al.: Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 57 (1): 98-104.
91. Gnant M, Kuehrer I, Teley B, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with gemcitabine and docetaxel on 3-year survival and resection rate in previously unresectable locally advanced pancreatic cancer (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22:4234.
92. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-2413.
93. Tempero M, Plunkett W, Ruiz van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: Thirty-minute infusion and fixed dose infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3402-3408.
94. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3270-3275. trial of the Italian oncology group for clinical trial (GOIRC). *Br.J.Cancer* 2005, 93(1): 185- 189.
95. Di Costanzo F, Carlini P, Doni L et al.: Gemcitabine with or without continuous infusion 5- FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br.J.Cancer* 2005, 93 (2): 185-189.
96. Heinemann V, Golf A, Seipelt G, et al. Randomised trial of capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) versus capecitabine plus gemcitabine (CapGem) versus gemcitabine plus oxaliplatin (GemOx) in advanced pancreatic cancer (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceeding (post-meeting edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22:4108.
97. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V et al.: Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002, 94: 902-910.
98. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 2006, 24 (24): 3946-3952.

99. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-3516.
100. Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. European Cancer Conference (ECCO 13), presentation/abstract PS11, Paris, France, 2005 November 2. *European Journal of Cancer Supplements* 2005;3:4.
101. Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomized multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6:369-376.
102. Reni M, Bonetto , Cordio S et al.: Quality of life assessment in advanced pancreatic adenocarcinoma: results from a phase III randomized trial. *Pancreatology* 2006, 6: 454-463.
103. Poplin E, Levy DE, Berlin J, et al. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion [FDR]) versus gemcitabine+oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). *J Clin Oncol (Meeting Abstract)* 2006;24:LBA4004.
104. Louvet C, Hincke A, Labianca R et al.: Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine compared to gemcitabine single agent in advanced pancreatic cancer (APC): pooled analysis of two randomised trials, the GERCOR/GISCAD Intergroup Study and a German Multicenter Study. *J. Clin. Oncol (Meeting Abstract)* 2006
105. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG] (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition)*. *J Clin Oncol* 2005;23:1.
106. Oettle H, Peizer U, Stieler J, et al. Oxaliplatin/folic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced advanced pancreatic cancer (CONKO 003). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005;23:4031.
107. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:160-164.
108. van Laethem J-L, Polus M, Marechal R, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: A phase II study (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceeding (post-meeting edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22:4119.
109. Milella M, Gelibter A, Di Cosimo S et al.: Pilot study of celecoxib and infusional 5- fluorouracil as second-line treatment for advanced pancreatic cancer. *Cancer* 204, 101: 133- 138.
110. Reni M, Pasetto L, Aprile G et al.: Raltitrexed-eloxatin salvage chemotherapy in gemcitabine resistant metastatic pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* 2006, 94: 785-791.
111. Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751-55.
112. Loehrer Sr Pj, Powell ME, Cardenes HR et al: A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *Proc ASCO* 2008; 26, OP 4506.
113. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F et al: Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2008; 22:754-62
114. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D et al: Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007; 96: 1183-90.
115. Huguet F, André T, Hammel P et el: Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR Phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007; 20: 326-31.
116. G. Colucci, R. Labianca, F. Di Costanzo et al: Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared to single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer. The GIP-1 (Gruppo Italiano Pancreas- GOIM/GISCAD/GOIRC) study. *J Clin Oncol* 2010 (in press).