REV. CM HNAAA

Vol. 15 Supl. N° 1 (2022) | Evaluación de Tecnologías en Salud y Toma de decisiones

REVISTA DEL CUERPO MÉDICO HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO, CHICLAYO, PERÚ

ISSN | impresa: 2225-5109; Electrónica: 2227-4731

Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa | OJS https://cmhnaaa.org.pe/ojs

Suplemento

Artículo Original

Manejo Multidisciplinario del Adenocarcinoma de Páncreas: Guía de Práctica Clínica AUNA

Multidisciplinary Management of Pancreatic Adenocarcinoma: Clinical Practice Guideline AUNA

Paola Montenegro Beltrán[1,a], Fernando Hurtado de Mendoza[2,a], Fernando Suazo Casanova[2,a], Víctor Castro Oliden[1,a], Cristian Pacheco Román[1,a], Connie Rabanal Carretero[2,a], Frank Young Tabusso[3,b], Carlos Luque Vásquez[3,b], Javier Targarona Módena[4,c], Gustavo Sarria Bardales[5,d], Bernardo Jesús Vizcarra Ladrón de Guevara[5,e], Alberto Lachos Dávila[5,d], David Martínez Pérez[5,d], Christian Rau Vargas[5,e], Richard Dyer Velarde-Alvarez[6,f], Pamela Mora Alferez[7,g], Diana Lau Manrique[8,h], Carlos Ramos Morante[8,h], Fernando Palacios Salas[8,h], Bruno Li Salvatierra[9,h], Jorge Guerrero Gil[10,d], Edgar Yana Pari[10,d], Juan Carlos Arapa García[11,d], Álvaro Carrillo Díaz[11,d], Ana María Posada Arango[12,d], Deysi Tarazona López[13,a], Mariana Serrano Cardoso[14,a], Virgilio Efraín Failoc Rojas[14,i], Karina Aliaga Llerena[14,a], Leydi Laura Pérez Tazzo[14,i], Fradis Gil-Olivares[14,i], Johanny Fidela de Fátima Muro Cieza[14,a], Germán Calderillo Ruiz[15,a], Jorge León Chong[1,a]

DOI

https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl201.1518

RESUMEN

Introducción: Este artículo brinda recomendaciones para el Manejo Multidisciplinario del Adenocarcinoma de Páncreas en la RED AUNA. **Material y Métodos:** Se desarrolló una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica (GPC) similares al tópico de interés, se valoró con el instrumento AGREE II, se elaboró un listado de preguntas bajo la estructura PICO, se realizó una búsqueda de novo priorizando revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, seguida de estudios primarios, la elaboración de las tablas de evidencia y la evaluación de la calidad global para los desenlaces de las preguntas clínicas se realizó siguiendo la metodología GRADE. **Resultados:** Se formularon 5 preguntas PICO correspondientes al manejo inicial y manejo sistémico con 18 recomendaciones respecto al método más efectivo para el diagnóstico patológico, el drenaje biliar y el tratamiento sistémico más efectivo y seguro en el escenario neoadyuvante, adyuvante y metastásico. **Conclusiones:** El presente artículo resume la metodología y las recomendaciones basadas en evidencia de la GPC para el manejo multidisciplinario del Adenocarcinoma de páncreas de la Red de Clínicas AUNA.

Palabras Clave: Cáncer de páncreas; Guía de práctica clínica; Diagnóstico; Obstrucción del conducto biliar; Quimioterapia (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: This article provides recommendations for the Multidisciplinary Management of Pancreatic Adenocarcinoma in the RED AUNA. **Material and Methods:** A systematic search of clinical practice guidelines (CPG) similar to topics of interest was developed, it was assessed with the AGREE II instrument, a list of questions was elaborated under the PICO structure, a de novo search was carried out prioritizing reviews systematic with or without meta-analysis, followed by primary studies, the elaboration of the evidence tables and the evaluation of the global quality for the outcomes of the clinical questions was carried out following the GRADE methodology. **Results:** 5 PICO questions corresponding to initial management and systemic management were formulated with 18 recommendations regarding the most effective method for pathological diagnosis, biliary drainage and the most effective and safe systemic treatment in the neoadjuvant, adjuvant and metastatic setting. **Conclusions:** This article summarizes the methodology and evidence-based recommendations of the CPG for the multidisciplinary management of pancreatic adenocarcinoma of the AUNA Clinic Network.

Keywords: Pancreatic cancer; Clinical practice guideline; Diagnosis; Bile duct obstruction; Chemotherapy. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Servicio de Medicina Oncológica, Clínica Oncosalud-Auna, Lima, Perú.
2. Servicio de Medicina Oncológica, Clínica Delgado-Auna, Lima, Perú.
3. Servicio de Cirugía Oncológica de Abdomen, Clínica Oncosalud-Auna, Lima, Perú.
4. Servicio de Cirugía Oncológica de Abdomen, Clínica Delgado-Auna, Lima, Perú.
5. Servicio de Radioncología, Clínica Delgado-Auna, Lima, Perú.
6. Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Delgado-Auna, Lima, Perú.
7. Servicio de Genética, Clínica Oncosalud-Auna, Lima, Perú.
8. Servicio de Gastroenterología, Clínica Oncosalud-Auna, Lima, Perú.
9. Servicio de Gastroenterología, Clínica Delgado, Lima, Perú.
10. Servicio de Radiología, Clínica Oncosalud-Auna, Lima, Perú.
11. Servicio de Radiología Intervencionista, Clínica Delgado, Lima, Perú.
12. Servicio de Radiología, Clínica Oncosalud-Auna, Lima, Perú
13. Oficina de Auditoría Oncológica, Clínica Oncosalud-Auna, Lima, Perú.
14. Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.
15. Unidad Funcional de Gastro-Oncología del Instituto Nacional de Cancerología de México.
17. Servicio de Medicina Oncológica, Clínica Oncosalud-Auna, Lima, Perú.

a. Médico Oncólogo.
b. Médico Cirujano Oncólogo de Abdomen.
c. Médico Cirujano General.
d. Médico Radiólogo.
e. Médico Radioterapeúta.
f. Médico Patólogo.
g. Médico Genetista.
h. Médico Gastroenterólogo.
i. Médico.

ORCID

1. Jorge León Chong / 0000-0002-8821-0496
2. Paola Montenegro Beltrán / 0000-0003-1734-1840
3. Fernando Hurtado de Mendoza / 0000-0003-2993-5988

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: https://cmhnaaa.org.pe/ojs

4. Fernando Suazo Casanova / 0000-0002-1561-1184
5. Víctor Castro Oliden / 0000-0003-2828-7325
6. Cristian Pacheco / 0000-0003-2359-5126
7. Connie Rabanal Carretero / 0000-0003-2860-3666
8. Frank Young Tabusso / 0000-0001-8221-0025
9. Carlos Emilio Luque Vásquez / 0000-0002-3871-5082
10. Javier Targarona Módeno / 0000-0001-5855-0767
11. Gustavo Sarria Bardales / 0000-0002-7459-7730
12. Bernardo Jesús Vizcarra Ladrón de Guevara / 0000-0001-5321-9928
13. Alberto Lachos Dávila / 0000-0002-6190-1959
14. Christian Rau Vargas / 0000-0002-1197-1895
15. Analí Pamela Mora Alférez / 0000-0002-0608-8600
16. Diana Lau Manrique / 0000-0002-4084-9928
17. Carlos Ramos Morante / 0000-0001-7483-2203
18. Bruno Li Salvatierra / 0000-0002-3194-0594
19. Fernando Palacios Salas / 0000-0001-7087-8298
20. Jorge Guerrero Gil / 0000-0002-7445-3016
21. Edgar Yana Pari / 0000-0001-6961-4295
22. Deysi Tarazona López / 0000-0003-4649-8046
23. Ana María Posada Arango / 0000-0003-0855-4019
24. David Martinez Pérez / 0000-0002-8625-345X
25. Richard Dyer Velarde-Alvarez / 0000-0002-3028-1283
26. Juan Carlos Arapa Garcia / 0000-0003-3708-8168
27. Alvaro Carrillo Diaz / 0000-0002-8178-290X
28. German Calderillo Ruiz / 0000-0001-8108-1030
29. Virgilio Efraín Failoc Rojas / 0000-0003-2992-9342
30. Mariana Serrano / 0000-0001-7830-4475
31. Laura Pérez / 0000-0002-5779-7335
32. Fradis Gil-Olivares / 0000-0002-9231-6023
33. Karina Aliaga / 0000-0002-1495-4396
34. Johanny Muro / 0000-0002-2746-9891

CORRESPONDENCIA
Johanny Fidela de Fátima Muro Cieza

EMAIL
jmuro@auna.pe

CONFLICTOS DE INTERÉS
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO
La elaboración de la presente guía hasta su publicación fue financiada por AUNA Ideas.

REVISIÓN DE PARES
Recibido: 18/05/2022
Aceptado: 08/09/2022

COMO CITAR
Montenegro Beltrán P, Hurtado de Mendoza F, Suazo Casanova F, Castro Oliden V, Pacheco Román C, Rabanal Carretero C, Young Tabusso F, Luque Vásquez C, Targarona Módena J, Sarria Bardales G, Vizcarra Ladrón de Guevara BJ, Lachos Dávila A, Martínez Pérez D, Rau Vargas C, Dyer Velarde-Alvarez R, Mora Alferez P, Lau Manrique D, Ramos Morante C, Palacios Salas F, Li Salvatierra B, Guerrero Gil J, Yana Pari E, Arapa García JC, Carrillo Díaz Álvaro, Posada Arango AM, Tarazona López D, Serrano Cardoso M, Failoc Rojas VE, Aliaga Llerena K, Pérez Tazzo LL, Gil-Olivares F, Muro Cieza JF de F, Calderillo Ruiz G, León Chong J. Manejo Multidisciplinario del Adenocarcinoma de Páncreas: Guía de Práctica Clínica AUNA. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 17 de diciembre de 2022 [citado 10 de abril de 2025];15(Supl. 1):e1518. DOI: 10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.%201.1518

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas (CP) es la novena causa de muerte por neoplasia en el mundo. A diferencia de otras neoplasias malignas, la supervivencia no ha mejorado significativamente en los últimos años, la tasa de supervivencia a 5 años sigue siendo menor al 10%. Según Globocan 2020, la tasa de incidencia estimada de cáncer de páncreas en el mundo es de 4.9 por 100.000 habitantes y la tasa de mortalidad de 4.5 por 100.000 habitantes[1]. En el Perú, las tasas estimadas tanto de incidencia como de mortalidad son 4.4 y 4.1 por 100.000 habitantes[2]. Saad et al, 2018 haciendo uso de los datos estadounidenses de Vigilancia, Epidemiología y Programa de resultados finales (SEER) encontró que entre 1973 y 2014, las tasas de incidencia estandarizadas por edad del cáncer de páncreas aumentaban en un 1.03% por año. Esto permite predecir que el cáncer de páncreas podría pasar de ser la cuarta a la segunda causa más común de muerte relacionada al cáncer en Estados unidos para el 2030[3].

El CP se diagnostica tardíamente, de modo que, menos del 20% son susceptibles de cirugía curativa y logran alcanzar una supervivencia a 5 años del 20% al 30%, el 30% debuta con enfermedad localmente avanzada y aproximadamente el 50% presenta enfermedad metastásica al debut[4]. El 85% de los pacientes son diagnosticados con enfermedad avanzada irresecable, el 80% de los pacientes con enfermedad resecada más terapia adyuvante recaen, y la tasa de curación es sólo aproximadamente el 5%. La mediana de supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas metastásico sin tratamiento es alrededor de 3 meses[5].

La mayoría de estos tumores se presenta en la cabeza del páncreas, y es por ello que uno de los síntomas más frecuentes es la ictericia obstructiva. Los tumores de cuerpo y cola pancreática son de presentación más insidiosa, por lo que su diagnóstico suele ser más tardío. El dolor abdominal en epigastrio, típicamente irradiado hacia la espalda y de carácter nocturno, es un síntoma frecuente. Los síntomas y signos de afectación sistémica, como la astenia, anorexia y pérdida de peso, son también manifestaciones frecuentes. El 20% de los pacientes presentan diabetes mellitus al inicio del diagnóstico y hasta un 80% desarrolla diabetes durante la evolución de la neoplasia. Otros signos menos frecuentes incluyen la trombosis venosa superficial o profunda[6].

Por tanto, considerando la importancia del adenocarcinoma de páncreas para la salud pública del país, se propone la presente GPC con la finalidad de brindar a los profesionales de la salud recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para orientar las decisiones sobre el diagnóstico y tratamiento del adenocarcinoma de páncreas, contribuyendo a disminuir la morbilidad, mortalidad, mejorar el pronóstico y calidad de vida de la población afectada.

METODOLOGÍA

Conformación del grupo elaborador de la GPC

El grupo elaborador de la GPC (GEG) estuvo conformado por un panel de especialistas expertos en el diagnóstico y manejo del adenocarcinoma de páncreas. Dicho panel fue encargado de seleccionar y formular las preguntas clínicas de investigación y participó del proceso de construcción de cada recomendación clínica. El panel de metodólogos expertos pertenecientes a la Unidad de GPC de la Dirección Científica y Académica Auna, brindó asistencia metodológica en cada uno de los procesos de elaboración, identificó y valoró la calidad metodológica de GPC, actualizó la evidencia científica, y redactó la versión preliminar y final de la GPC.

Etapas del proceso de elaboración de la GPC

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC relacionadas al tópico de estudio en las bases de datos Medline (vía Pubmed), TRIPDatabase, Excerpta Medica Database (EMBASE, vía Ovid)

y Epistemonikos. Además, se llevó a cabo la búsqueda en organismos elaboradores y recopiladores de GPC. Se evaluó la calidad metodológica mediante dos pasos: siguiendo criterios de preselección y luego se utilizó la herramienta AGREE II. El periodo de búsqueda abarcó hasta enero 2021. La búsqueda se limitó a la identificación de GPC publicadas en los últimos cinco años, en idioma español e inglés. De igual manera, se desarrolló una búsqueda en organismos elaboradores y recopiladores de guías de práctica clínica (National Institute for Health and Care Excellence - NICE, American Society Clinical Oncology – ASCO, American Society Clinical Oncology – NCCN, European Society for Medical Oncology – ESMO, American Society for Radiation Oncology – ASTRO, European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE) empleando los términos de búsqueda: "adenocarcinoma de páncreas" o sus equivalentes en español.

El proceso de valoración de la calidad metodológica de las GPC identificadas se desarrolló mediante una evaluación inicial del cumplimiento de ocho criterios de preselección: Año de publicación no menor o igual a 5 años, Coincidencia con el tópico de estudio, Población objetivo similar, Información sobre la conformación del grupo de autores, Descripción del proceso de desarrollo de la GPC, Búsqueda de información en múltiples bases de datos, Replicabilidad de la búsqueda de la evidencia primaria, Recomendaciones basadas en la evidencia encontrada. Aquellas GPC que cumplieron con los ocho criterios de preselección previamente descritos fueron valoradas utilizando el instrumento AGREE II (Tabla 1). Las GPC que obtuvieron un puntaje > 60% en la valoración global y en los dominios 1, 3 y 5 fueron consideradas como calidad metodológica adecuada e incluidas como base para la elaboración de la presente GPC. Tanto la evaluación de los criterios de preselección, como la valoración mediante el instrumento AGREE II fueron

Tabla 1: Calificación AGREE de las GPC seleccionadas

N	Guía de Práctica Clínica	Dominio 1 Alcance y objetivo	Dominio 2 Participación de los implicados	Dominio 3 Rigor en la elaboración	Dominio 4 Claridad de la presentación	Dominio 5 Aplicabilidad	Dominio 6 Independencia editorial	Evaluación global
1	Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2018 (7)	100%	89%	90%	83%	79%	100%	92%
2	Potentially Curable Pancreatic Adenocarcinoma: ASCO Clinical Practice Guideline Update. American Society Clinical Oncology (ASCO) 2020 (8)	83%	83%	92%	89%	83%	100%	83%
3	Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. American Society Clinical Oncology (ASCO) 2020 (9)	83%	83%	92%	89%	83%	100%	83%
4	Pancreatic Adenocarcinoma. Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Version 2.2021 (10)	83%	78%	69%	67%	67%	92%	75%
5	Cancer of the pancreas: European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015. (11)	78%	83%	63%	78%	71%	83%	67%
6	Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Clinical Practice Guideline. 2019 (12)	83%	72%	88%	89%	83%	92%	83%
7	Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. (13)	100%	72%	63%	89%	71%	83%	80%
8	Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. (14)	100%	72%	63%	89%	71%	83%	80%

Además, se elaboró un listado de preguntas en base a la propuesta del panel. Cada una de las preguntas seleccionadas fueron formuladas bajo la estructura PICO (Tabla2). Las preguntas PICO que habían sido respondidas de las GPC anteriormente identificadas y que el panel decidió que en base a la certeza de la evidencia podrían ser adoptadas fueron incluidas sin modificaciones. Para las demás preguntas priorizadas se desarrolló una búsqueda sistemática de evidencias.

Tabla 2. Preguntas formuladas

	PREGUNTAS CLÍNICAS
1	¿Cuál es el método más efectivo para el diagnóstico patológico en pacientes adultos con tumor de páncreas que requieran tratamiento neoadyuvante de inicio?
2	En pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas y obstrucción biliar ¿Cuál es el abordaje de drenaje biliar más efectivo y seguro?
3	En pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas, ¿cuál es el tratamiento neoadyuvante más efectivo y seguro?
4	En pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas operados sin terapia neoadyuvante previa, ¿cuál es el tratamiento adyuvante más efectivo y seguro?
5	En pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico, ¿cuál es el tratamiento sistémico más efectivo y seguro?

Paola Montenegro Beltrán, Fernando Hurtado de Mendoza, Fernando Suazo Casanova, Víctor Castro Oliden, Cristian Pacheco Román, Connie Rabanal Carretero, Frank Young Tabusso, Carlos Luque Vásquez, Javier Targarona Módena, Gustavo Sarria Bardales, Bernardo Jesús Vizcarra Ladrón de Guevara, Alberto Lachos Dávila, David Martínez Pérez, Christian Rau Vargas, Richard Dyer Velarde-Alvarez, Pamela Mora Alferez, Diana Lau Manrique, Carlos Ramos Morante, Fernando Palacios Salas, Bruno Li Salvatierra, Jorge Guerrero Gil, Edgar Yana Pari, Juan Carlos Arapa García, Álvaro Carrillo Díaz, Ana María Posada Arango, Deysi Tarazona López, Mariana Serrano Cardoso, Virgilio Efraín Failoc Rojas, Karina Aliaga Llerena, Leydi Laura Pérez Tazzo, Fradis Gil-Olivares, Johanny Fidela de Fátima Muro Cieza, Germán Calderillo Ruiz, Jorge León Chong

La elaboración de las tablas de evidencia y la evaluación de la calidad global para los desenlaces de las preguntas clínicas se realizó siguiendo la metodología GRADE, utilizando la plataforma electrónica GRADE pro (https://gradepro.org/). Por cada una de las preguntas clínicas y sus desenlaces, se desarrolló la tabla denominada "De la evidencia a la recomendación", la cual permite graduar la fuerza de la recomendación. Este proceso consistió en la evaluación por parte del panel de especialistas de los siguientes aspectos: Problema, Efectos deseables, Efectos indeseables, Certeza de la evidencia, Valores[15].

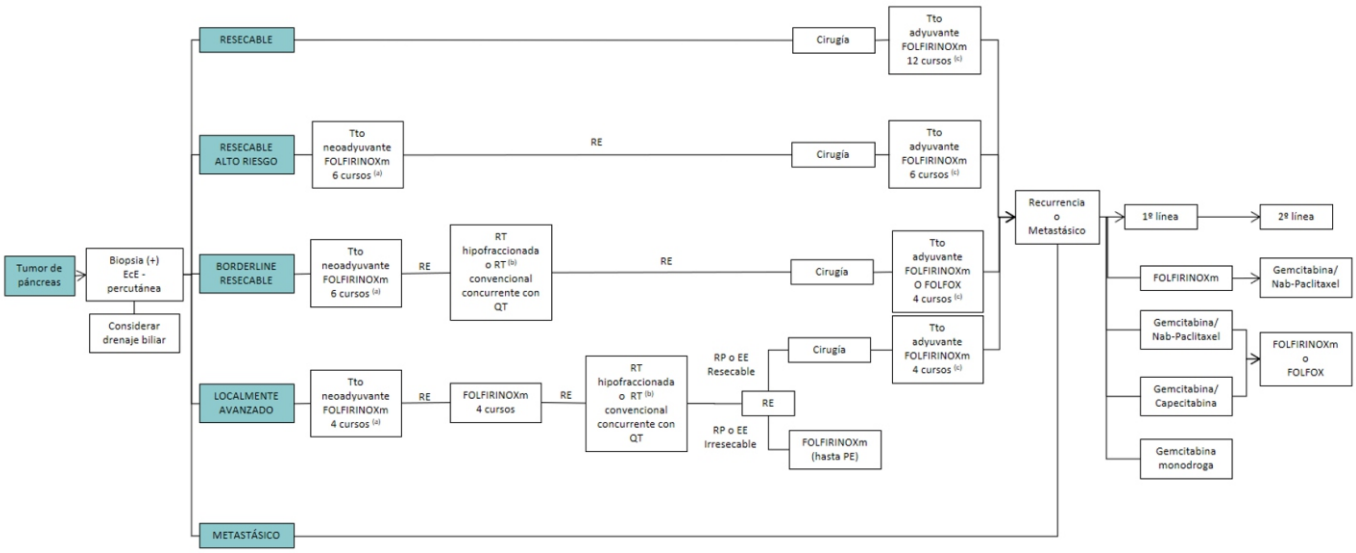
La revisión externa fue realizada por un especialista en Medicina Oncológica con conocimientos de la metodología Grade y en elaboración de Guías de Práctica Clínica. Dicho experto no trabajaba en Perú y se prefirió que no tenga conflictos de interés con el GEG.

RESULTADOS

Tabla 3. Recomendaciones

N°	Recomendaciones	Fuerza y Dirección de recomendación	Certeza de la evidencia
Pregunta Nº01: ¿Cuál es el método más efectivo para el diagnóstico patológico en pacientes adultos con tumor de páncreas que requieran tratamiento neoadyuvante de inicio?			
1.1	En pacientes adultos con tumor de páncreas que requieran tratamiento neoadyuvante de inicio, se recomienda biopsia por ecografía endoscópica como método diagnóstico más efectivo.	Fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
1.2	En pacientes adultos con tumor de páncreas que requieran tratamiento neoadyuvante de inicio, se sugiere biopsia percutánea como método diagnóstico, cuando la biopsia por ecografía endoscópica no esté disponible.	Débil a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
1.3	Se sugiere el uso de biopsia con aguja fina guiada por ecografía endoscópica (EUS – FNB) para el diagnóstico patológico en tumores de páncreas.	Buena Práctica Clínica	
1.4	Para la obtención de muestra de tumores de páncreas guiadas por ecografía endoscópica, se sugiere el uso de aguja 22G o 19G	Buena Práctica Clínica	
1.5	Cuando se realice la toma de muestra guiada por ecografía endoscópica, se sugiere la evaluación rápida en el sitio por un citopatólogo.	Buena Práctica Clínica	
Pregunta Nº02: En pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas y obstrucción biliar ¿Cuál es el abordaje de drenaje biliar más efectivo y seguro?			
2.1	En pacientes con adenocarcinoma de páncreas e indicación de drenaje biliar, se recomienda la vía endoscópica preferentemente, siendo una alternativa la vía percutánea en ausencia de factibilidad técnica.	Fuerte a Favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
2.2	En pacientes con obstrucción biliar secundaria a adenocarcinoma de páncreas resecable o borderline resecable con indicación de drenaje biliar, se recomienda el uso de stent metálico autoexpandible vía endoscópica o vía percutánea.	Fuerte a Favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
2.3	En pacientes con obstrucción biliar secundaria a adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico, se sugiere el uso de stent metálico autoexpandible vía endoscópica o vía percutánea.	Débil a Favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
2.4	El drenaje biliar preoperatorio en pacientes con obstrucción biliar secundaria a adenocarcinoma de páncreas, debe reservarse para pacientes con colangitis, ictericia sintomática grave (ejemplo: prurito intenso), cirugía tardía o previo a la terapia neoadyuvante.	Buena Práctica Clínica	
Pregunta Nº03: En pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas ¿Cuál es el tratamiento neoadyuvante más efectivo y seguro?			
3.1	En pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecable de alto riesgo, se recomienda quimioterapia como tratamiento neoadyuvante	Fuerte a Favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
3.2	En pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecable de alto riesgo, se sugiere quimioterapia seguido de quimioradioterapia como tratamiento neoadyuvante.	Débil a Favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
3.3	En pacientes con adenocarcinoma de páncreas borderline resecable, se recomienda quimioterapia seguido de quimioradioterapia como tratamiento neoadyuvante.	Fuerte a Favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
3.4	En pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado tipo A, se recomienda quimioterapia de inducción seguido de quimioradioterapia como tratamiento neoadyuvante.	Fuerte a Favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
3.5	En pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado tipo B, se sugiere quimioterapia de inducción con o sin quimioradioterapia como tratamiento neoadyuvante.	Débil a Favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
3.6	Los pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecable son candidatos a tratamiento neoadyuvante cuando tienen al menos uno de los siguientes factores de alto riesgo: a) CA19-9 elevado (>300mg/dl), b) Compromiso ganglionar (N+) por TAC, RNM, PET-CT o biopsia cuando esté clínicamente indicado. C) ECOG 2 que pueda revertirse con el tratamiento	Buena Práctica Clínica	
3.7	Los regímenes de quimioterapia neoadyuvante son FOLFIRINOX, FOLFIRINOX modificado o Gemcitabina sola o en combinaciones.	Buena Práctica Clínica	
3.8	Se sugiere el uso de radioterapia corporal estereotáxica, radioterapia convencional fraccionada o hipofraccionada como parte del tratamiento neoadyuvante.	Buena Práctica Clínica	
3.9	Se sugiere el uso de Gemcitabina o Capecitabina en el tratamiento de quimioradioterapia concurrente.	Buena Práctica Clínica	

N°	Recomendaciones	Fuerza y Dirección de recomendación	Certeza de la evidencia
4.1	En pacientes con adenocarcinoma de páncreas operado (R0 – R1) sin terapia neoadyuvante previa, se recomienda quimioterapia en base a FOLFIRINOX modificado o Gemcitabina/Capecitabina como tratamiento adyuvante.	Fuerte a Favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
4.2	En pacientes con adenocarcinoma de páncreas operado R1 sin terapia neoadyuvante previa, se sugiere quimioradioterapia como tratamiento adyuvante, luego de la discusión del caso en reunión multidisciplinaria.	Débil a Favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
4.3	En pacientes con adenocarcinoma de páncreas operado sin terapia neoadyuvante previa, se sugiere quimioterapia en base a Gemcitabina monodroga como tratamiento adyuvante, en caso de no tolerar FOLFIRINOX modificado o Gemcitabina/Capecitabina	Buena Práctica Clínica	
4.4	El tratamiento adyuvante debe iniciarse idealmente hasta 12 semanas después de la cirugía. En caso de complicaciones postoperatorias o comorbilidades del paciente, podría iniciar luego de las 12 semanas hasta máximo 16 semanas.	Buena Práctica Clínica	
4.5	El tratamiento adyuvante debe tener una duración de 6 meses.	Buena Práctica Clínica	
Pregunta Nº05: En adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico o recurrente, ¿cuál es el tratamiento sistémico más efectivo y seguro?			
5.1 Tratamiento de primera línea			
5.1.1	En pacientes menores de 75 años con adenocarcinoma de páncreas metastásico o recurrente ECOG 0 - 1, se recomienda FOLFIRINOX modificado como tratamiento de primera línea.	Fuerte a Favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
5.1.2	En pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico o recurrente mayores de 75 años, ECOG 2, que no toleren FOLFIRINOX modificado, se recomienda Gemcitabina/Nab-Paclitaxel, Gemcitabina/Cisplatino o Gemcitabina/Capecitabina como tratamiento de primera línea.	Fuerte a Favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
5.1.3	Considerar el uso de Gemcitabina monodroga como tratamiento de primera línea, en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico o recurrente que no toleren combinaciones de quimioterapia.	Buena Práctica Clínica	
5.2 Tratamiento de segunda línea			
5.2.1	En pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico o recurrente que progresaron a FOLFIRINOX modificado, se recomienda segunda línea con Gemcitabina/Nab-Paclitaxel como una opción de manejo.	Fuerte a Favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
5.2.2	En pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico o recurrente que progresaron a quimioterapia basada en Gemcitabina, se recomienda segunda línea con FOLFIRINOX modificado como una opción de manejo.	Fuerte a Favor	Alta ⊕⊕⊕⊕
5.2.3	En pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico o recurrente que progresaron a quimioterapia basada en Gemcitabina, se recomienda segunda línea con FOLFOX como una opción de manejo.	Débil a Favor	Alta ⊕⊕⊕⊕
5.2.4	Considerar el uso de Gemcitabina monodroga como una opción de manejo, en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico o recurrente que progresaron a FOLFIRINOX modificado.	Buena Práctica Clínica	



Leyenda: EcE: Ecografía endoscópica. EE: Enfermedad estable. FOLFIRINOXm: FOLFIRINOX modificado. PE: Progresión de enfermedad. RE: Reevaluación de enfermedad. QT: Quimioterapia. RP: Respuesta parcial. RT: Radioterapia. a. FOLFIRINOX o Gemcitabina sola en combinaciones pueden ser considerados. b. RT convencional con escalamiento de dosis con boost integrado cada 2 semanas. c. FOLFIRINOX o Gemcitabina/Capecitabina pueden ser considerados

Anexo 1.
Flujograma de Manejo Multidisciplinario del Adenocarcinoma de páncreas

Paola Montenegro Beltrán, Fernando Hurtado de Mendoza, Fernando Suazo Casanova, Víctor Castro Oliden, Cristian Pacheco Román, Connie Rabanal Carretero, Frank Young Tabusso, Carlos Luque Vásquez, Javier Targarona Módena, Gustavo Sarria Bardales, Bernardo Jesús Vizcarra Ladrón de Guevara, Alberto Lachos Dávila, David Martínez Pérez, Christian Rau Vargas, Richard Dyer Velarde-Alvarez, Pamela Mora Alferez, Diana Lau Manrique, Carlos Ramos Morante, Fernando Palacios Salas, Bruno Li Salvatierra, Jorge Guerrero Gil, Edgar Yana Pari, Juan Carlos Arapa García, Álvaro Carrillo Díaz, Ana María Posada Arango, Deysi Tarazona López, Mariana Serrano Cardoso, Virgilio Efraín Failoc Rojas, Karina Aliaga Llerena, Leydi Laura Pérez Tazzo, Fradis Gil-Olivares, Johanny Fidela de Fátima Muro Cieza, Germán Calderillo Ruiz, Jorge León Chong

Pregunta Nº01: ¿Cuál es el método más efectivo para el diagnóstico patológico en pacientes adultos con tumor de páncreas que requieran tratamiento neoadyuvante de inicio?

Resumen de la evidencia:

Biopsia por ecografía endoscópica (EUS) como método diagnóstico más efectivo

Banafea et al, publicó un metaanalisis en el 2016 que tuvo por objetivo evaluar el rendimiento general de la aspiración con aguja fina por ultrasonido endoscópico (EUS-FNA, en inglés) en el diagnóstico de lesiones pancreáticas sólidas comparado con pieza operatoria. Se incluyeron 20 estudios con un total de 2761 participantes y un total de 2776 lesiones pancreáticas. El tamaño promedio del tumor fue 3.4cm (0.6 - 14cm). El número de pases de aguja por cada tumor fue de 3,4. La sensibilidad y la especificidad combinadas fueron de 90.8% (IC 95%: 89.4 - 92.0%) y 96.5% (IC 95%: 94.8 - 7.7%), respectivamente. El likelihood positivo y negativo fueron de 14.80 (IC95%: 8.0 - 27.30) y 0.12 (IC95%: 0.09 - 0.16), respectivamente. El odds ratio (OR) de diagnóstico fue marginalmente significativo con (OR = 142.47, IC95% 41.42 - 284.21, p = 0.0048) y la curva AUC fue de 0.9637. Las complicaciones de los procedimientos de EUS-FNA ocurrieron en 35 de 1760 pacientes en 15 estudios que mencionaron complicaciones como dolor abdominal, pancreatitis, hematoma, hemorragia en los sitios de las agujas y fiebre (no acompañada de otros síntomas). Así mismo hubo complicaciones mayores (perforación duodenal) en dos casos, las cuales fueron tratadas inmediatamente mediante laparotomía. Las fuentes de heterogeneidad alta fueron el sesgo de publicación, diseño de estudio y calidad metodológica. El estudio presento limitaciones, se desconoce las características de la población incluida de cada estudio como la nacionalidad, rango de edad y el comparador; lo que permitiría explicar la heterogeneidad de los estimadores. Así mismo, se reportó la probabilidad de estudios no reportados (sesgo de publicación), por lo tanto, se debe ser cauteloso con la comparación con otras modalidades de diagnóstico[16].

Yang et al, en el 2016 publicó un metanálisis que tuvo por objetivo evaluar la precisión de la biopsia con aguja fina dirigida por ecografía endoscópica (EUS-FNB, en inglés) para el diagnóstico de masas pancreáticas sólidas malignas comparado con pieza operatoria. Se incluyeron 16 estudios con un total 828 lesiones pancreáticas. La especificidad de la aguja tipo PreCore, Trucut y flexible fue similar (99%, 97% y 93%, respectivamente), sin embargo, en relación a la aguja flexible se tuvo una mayor sensibilidad (97%), seguida de la PreCore (91%), mientras que Trucut tuvo menor sensibilidad (62%). La sensibilidad y la especificidad fueron 84% (IC 95%: 82 - 87%, I2 = 87%) y 98% (IC 95%: 93 - 100%, I2 = 0%), respectivamente. El likelihood combinado positivo y negativo fueron de 8.0 (IC95%: 4.5 - 14.4, I2 = 0%) y 0.17 (IC 95%: 0.1 - 0.26, I2 = 81.9%). El OR de diagnóstico fue de 64.0 y no tuvo heterogeneidad significativa (IC 95%: 30.4 - 134.8, I2 = 0%) y el AUC de las lesiones pancreáticas malignas diagnosticadas con EUS-FNB fue 0.96. Las fuentes de heterogeneidad fueron analizadas mediante un modelo de metaregresión, encontraron que las características del estudio, incluido el diseño del estudio (retrospectivo versus prospectivo), país de ejecución (EEUU versus otro), unicéntrico versus multicéntrico, la duración del seguimiento (menor a un año versus mayor a un año), el número de pacientes (mayores de 50 versus menores de 50) y otros, no afectaron significativamente la precisión diagnóstica. La prueba Egger mostró un valor de 2.20 (IC95%: -2.04 – 6.44, p = 0.285), y la prueba de Begg mostró un valor de p de 0.39 para los estudios incluidos, concluyendo que no había posibilidad de sesgo de publicación. El estudio presento limitaciones, no se consideró la edad de los pacientes lo que podría modificar las técnicas diagnósticas, las características de los tumores y el número de pasos necesarios para obtener una adecuada precisión diagnostica, así mismo no se evaluó la calidad de la evidencia como fuente de heterogeneidad[17].

Biopsia percutánea cuando EUS no esté disponible

Huang et al, 2018 publicó un metanálisis que tuvo por objetivo revisar las ventajas, desventajas, poder predictivo y complicaciones relacionadas a realizar una biopsia con aguja gruesa (BAG) en lesiones pancreáticas guiada por ecografía percutánea. Se incluyeron 13 estudios con un total 577 biopsias pancreáticas. Cuatro estudios evaluaron la precisión diagnóstica de la biopsia con aguja gruesa percutánea guiada por ecografía de masas pancreáticas. La sensibilidad fue de 94.42% (90 - 100%) y la especificidad fue de 97.94% (94.7 - 100%), mientras que la precisión diagnostica fue de 95.76% (91 - 100%). La tasa de diagnóstico fue de 93.51% (92 - 96.23%) y ésta dependió de la experiencia del patólogo y la idoneidad de las muestras proporcionadas. La BAG percutánea estuvo asociada a un valor predictivo negativo de aproximadamente el 76.26%. La precisión de los procedimientos de diagnóstico percutáneo varió según la ubicación de la lesión: en lesiones del cuerpo y cola del páncreas está entre el 93 - 94%, mientras que en solo la cabeza pancreática es entre 83 - 84%. Las agujas de calibre 20G tenían un 83% de éxito en la toma de tejido suficiente para la evaluación patológica y un 7% de tasa de complicaciones. La incidencia de las tasas de complicaciones para las biopsias con aguja gruesa y la aspiración con aguja fina osciló entre el 2.6-21% y 1.5-20%, respectivamente. El estudio presento algunas limitaciones, no se evaluó la calidad de la evidencia de los artículos incluidos, no se menciona el contexto y la fuente de las biopsias utilizadas, finalmente el 50% de los estudios incluidos fueron realizados en EEUU y no se describen las características clínicas y epidemiológicas de las biopsias de la población incluida, esto podría limitar su generalización a otros contextos clínicos en el mundo[18].

Puntos de buena práctica clínica

En el estudio de Banafea et al, cuyo objetivo fue evaluar el rendimiento general de la EUS-FNA en los procedimientos de biopsia, el 70% de los estudios usaban agujas calibre 22, seguido de calibre 19 y 25. Además, el estudio de Ying, cuyo objetivo fue evaluar la precisión de la EUS-FNA, en los procedimientos, el 50% de los estudios usaban agujas calibre 19, seguido de calibre 22[16][17].

La evidencia muestra según el estudio de Hébert-Magee et al. 2013, que la presencia de un citopatólogo incrementa el éxito diagnóstico cuando se realiza con EUS[19]. Además, el panel de expertos recomendó que cuando se realice la toma

de muestra guiada por EUS, sugirió que la evaluación rápida en el sitio por un citopatólogo ayudaría a tomar decisiones prontas para el diagnóstico adecuado en pacientes con carcinoma de páncreas.

De la evidencia a la recomendación:

Respecto a las recomendaciones Nº01 y Nº02, el GEG consideró que los pacientes con sospecha de cáncer de páncreas obtienen grandes beneficios con el uso de EUS, y lo beneficios son moderados cuando usan la vía percutánea para realizar las biopsias. La evidencia de nos muestra que el mayor efecto adverso para el uso de EUS-FNA fue el sangrado (4%), el dolor abdominal se presentó en aproximadamente el 1% de los pacientes, y en menor medida (<1%) se presentó pancreatitis. El mayor efecto adverso para la biopsia percutánea fue dolor abdominal (6%), pancreatitis (3%), sangrado (3%). El GEG consideró que los daños para el uso de EUS son pequeños, y para biopsia percutánea son moderados. El estudio económico de Harewood et al comparó los costos del uso de EUS, con cirugía, encontrado ahorros en el uso de EUS[20]. El panel consideró que existirían ahorros moderados por el uso de EUS, sin embargo para biopsia percutánea esto varía. EL GEG consideró que favorece la intervención para EUS, y probablemente favorece la intervención para biopsia percutánea, además de considerarlo aceptable y factible para AUNA.

Pregunta Nº02: En pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas y obstrucción biliar ¿Cuál es el abordaje de drenaje biliar más efectivo y seguro?

Resumen de la evidencia:

Vía endoscópica como mejor alternativa para drenaje biliar por ictericia obstructiva en cáncer de páncreas

Wang et al, 2019 realizó una revisión sistemática en la cual comparó la incidencia de siembra metastásica entre el drenaje biliar endoscópico (DBE) y el drenaje biliar transhepático percutáneo (DBTP) por obstrucción biliar maligna resecable en pacientes con cáncer de páncreas, colangiocarcinoma perihiliar y colangiocarcinoma distal. La búsqueda se realizó en PubMed, MEDLINE, Biblioteca Cochrane y SCOPUS desde noviembre, 1990 a marzo, 2018. De 94 estudios, se incluyeron 10 estudios de cohorte retrospectiva con un total de 1379 pacientes con DBE y 1085 pacientes con DBTP. Los resultados mostraron que la incidencia de siembra metastásica en el grupo DBE fue significativamente menor que en el grupo DBTP (10.5% vs 22%, OR 0.35, IC 95%: 0.23 – 0.53). En el análisis por subgrupos estratificado por metástasis peritoneal y siembra metastásica relacionado al dispositivo se encontró un OR 0.42 (10.0% vs. 20.2%, IC 95%: 0.31-0.57, p < 0.001) y 0.17 (2% vs. 6.7%, IC 95%: 0.10-0.29, p<0.001), respectivamente a favor del DBE[21].

Inamdar el tal, 2016 realizó un análisis retrospectivo a partir de la base de datos del National Inpatient Sample (NIS) del 2007 al 2009 con el objetivo primario de evaluar la tasa de complicaciones relacionados a los procedimientos vía endoscópica vs drenaje percutáneo ten pacientes con obstrucción maligna del tracto biliar. Las complicaciones evaluadas con el uso de colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) fueron hemorragia, infección, perforación y pancreatitis y las complicaciones evaluadas con el uso de drenaje percutáneo transhepático (PTH) fueron hemorragia, infección, peritonitis, fuga de bilis y perforación. Un total de 7445 pacientes fueron sometidos a drenaje biliar por CPRE y 1690 por vía PTH. En general, la tasa de eventos adversos fue del 8.6% para el drenaje endoscópico (640 eventos) y del 12.3% para el drenaje biliar percutáneo (208 eventos) (p <0,001). Cuando se hizo un análisis por tipo de neoplasia maligna se encontró una tasa más baja de eventos adversos con CPRE que con PTH en pacientes con cáncer de páncreas (2.9% vs 6.2%, OR 0.46, IC 95%, 0.35-0.61, p <0.001) y colangiocarcinoma (2.6% vs 4.2%, OR 0.62, IC 95% 0.35-1.10, p = 0.10). En los pacientes con cáncer de páncreas, los procedimientos endoscópicos se asociaron con una menor tasa de eventos adversos independientemente del volumen de procedimientos percutáneos realizados por centro de investigación. Estos resultados apoyan el drenaje biliar vía endoscópica como la primera opción en pacientes con cáncer de páncreas[22].

Uso de stent metálico autoexpandible versus stent plástico vía endoscópica o vía percutánea para manejo de drenaje biliar por ictericia obstructiva en cáncer de páncreas

Liu et al, 2018 realizó un metanálisis y una revisión sistemática en pacientes con tumores periampulares resecables o borderline con obstrucción biliar maligna. Tuvo como objetivo principal comparar el uso de stents metálicos versus stents plásticos en cuanto a tasa de reintervenciones y complicaciones pre y postoperatorias. La búsqueda se realizó en PubMed, MEDLINE y Biblioteca Cochrane desde el inicio del uso de los mismos hasta setiembre, 2017. De 613 estudios, se incluyeron 04 estudios randomizados controlados y prospectivos no randomizados con un total de 147 pacientes con stent metálico y 280 pacientes con stent de plástico. Los stents de plástico tuvieron las siguientes características: 10F de diámetro y de 5 a 9 cm de longitud y los stents metálicos fueron autoexpandibles completamente cubiertos con un diámetro de 8 – 10 mm y una longitud de 4 a 8 cm. La tasa de reintervención endoscópica fue menor en el grupo de stents metálicos que en el de stents de plástico (OR 0.30, IC 95%: 0.13 - 0.73, p=0.008), la tasa de complicaciones preoperatorias en global fueron menores para stents metálicos, pero no fueron estadísticamente significativos (OR 0.42, IC 95%: 0.18 - 1.00, p=0.05), la tasa de pancreatitis preoperatoria fue más alta en el grupo de stents metálicos (22/139, 15.8%) que para los stents plásticos (10/190, 5.3%) (OR 3.60, IC 95%: 1.62 - 7.98, p = 0.002), la tasa de colangitis preoperatoria fue más baja en el grupo de stents metálicos (1/139, 0.7%) que para los stents plásticos (31/190, 16.3%) (OR 0.09, IC 95%: 0.02 - 0.37, p = 0.001). No hubo diferencias en el número de pacientes que fueron sometidos a cirugía en general o cirugía curativa cuando se analizó el uso de stents metálicos o stents plásticos en el drenaje biliar. Las tasas de complicaciones postoperatorias en general tampoco fueron diferentes cuando se usó stent metálico o plástico (OR 0.65, IC 95%: 0.40 - 1.05, p=0.08) ni cuando éstas (Infección, dehiscencia de anastomosis, vaciamiento gástrico retrasado)

fueron analizadas de manera individual[23].

Almadi et al, 2016 reportó una serie de metanálisis en pacientes con tumores periampulares con obstrucción biliar maligna, cuyos objetivos fueron evaluar la duración de la permeabilidad del stent, la supervivencia del paciente y la mortalidad a los 30 días de los stents metálicos y stents plásticos La búsqueda se realizó en MEDLINE, EMBASE, Scopus, CENTRAL y Web IS desde enero, 1980 hasta setiembre, 2015. La diferencia de medias de duración de la permeabilidad del stent fue 4.45 meses a favor de stent metálico autoexpandible (p = 0.04). No hubo diferencia en la SG cuando se usó uno u otro stent y la diferencia de medias fue 0.67 meses, tampoco se encontró diferencias en la mortalidad a 30 días. El uso de stents metálicos tuvo las tasas de complicaciones tardías más bajas (OR 0.43), así como menor tasa de casos de sepsis o colangitis (OR 0.53) y menor tasa de reintervención (OR 0.37). Además el uso de stents metálicos resultó en una mayor supervivencia libre de síntomas a los 6 meses (OR 5.96)[24].

Puntos de buena práctica clínica

La obstrucción biliar maligna es un síndrome que puede ser letal y es comúnmente causado por un tumor periampular. El 40 – 50% de pacientes con cáncer de páncreas que van a neoadyuvancia y más del 70% de pacientes con cáncer de páncreas avanzado necesitan del drenaje biliar. La bilirrubina sérica total ≥ 300µmol/L (17.5mg/dL) está asociada con un alto riesgo de complicaciones postoperatorias graves. El drenaje biliar alivia la ictericia y recupera la circulación intrahepática, reduciendo las complicaciones pre y postoperatorias de los pacientes cuándo ésta se realiza 14 a 16 días previos a la cirugía[25].

La Sociedad Española de Gastroenterología Endoscópica, 2017[13] y la National Comprehensive Cancer Network, 2021 (NCCN)[10] no recomiendan el drenaje biliar preoperatorio de rutina, reservándose para pacientes con colangitis, ictericia sintomática grave (p. ej., prurito intenso), cirugía tardía o previo a la terapia neoadyuvante.

De la evidencia a la recomendación:

Con respecto a la recomendación Nº03, el GEG consideró que en pacientes con cáncer de páncreas con indicación de drenaje biliar, los beneficios para drenaje biliar vía endoscópica son grandes y para drenaje biliar vía percutánea son moderados. Los daños para el drenaje biliar vía endoscópica son triviales y para drenaje biliar vía percutánea son moderados cuando se consideraron las siguientes complicaciones: hemorragia, infección, perforación, pancreatitis, fuga de bilis y siembra metastásica. La búsqueda realizada y el análisis GRADE indican que la evidencia es moderada y el balance de los efectos probablemente favorece la intervención. El GEG consideró que la equidad está aumentada cuando se realiza el drenaje biliar vía endoscópica y consideró aceptable y factible el drenaje biliar vía endoscópica así como el drenaje biliar vía percutánea.

Con respecto a las recomendaciones Nº04 y Nº05, el GEG consideró que en pacientes con cáncer de páncreas resecable (CPR) o borderline resecable (CPBR) con indicación de drenaje biliar, los beneficios del uso de stent metálico autoexpandible vía endoscópica o vía percutáneo son grandes y los beneficios para el grupo de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado (CPLA) y metastásico (CPM) son moderados. Los daños que podrían producir el uso de stent metálico autoexpandible vía endoscópica o vía percutáneo en pacientes con CPR y CPBR son triviales y para los pacientes con CPLA y CPM son pequeños. La búsqueda realizada y el análisis GRADE indican que la evidencia es baja y el balance de los efectos favorece a los pacientes con CPR y CPBR y en el grupo de los pacientes con CPLA y CPM la evidencia fue moderada y el balance de los efectos probablemente favorece a este grupo de pacientes. El GEG consideró que el uso de stent metálico autoexpandible vía endoscópica o vía percutáneo es equitativo, aceptable y factible en todos los pacientes con cáncer de páncreas independientemente del estado de resecabilidad.

Pregunta Nº03: En pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas ¿Cuál es el tratamiento neoadyuvante más efectivo y seguro?

Resumen de la evidencia:

Quimioterapia neoadyuvante en adenocarcinoma de páncreas resecable de alto riesgo y borderline resecable

Ye et al, 2020 realizó un metanálisis que comparó la diferencia clínica entre los pacientes con cáncer de páncreas resecable y borderline resecable que recibieron quimioterapia neoadyuvante (QTNA) y aquellos que fueron primariamente operados. Las combinaciones de quimioterapia usaron 5-Fuorouracilo, Cisplatino, Gemcitabina o S-1. La búsqueda se realizó en PubMed, Embase, Web of Science, Medline, Clinical trials Gov y Biblioteca Cochrane hasta febrero, 2019. Se incluyeron once estudios en el metanálisis final, 8 estudios de cohorte y 3 estudios controlados randomizados con un total de 9773 pacientes. La quimioterapia neoadyuvante estuvo significativamente asociada a altas tasas de resección R0 (OR 2.62, IC 95%: 1.70 - 4.03, p<0.0001) y a un incremento en la tasa de ganglios linfáticos negativos (OR 0.34, IC 95%: 0.31 - 0.37, p<0.00001). Sin embargo, cuando se comparó la tasa de resección en general, fue mayor en aquellos pacientes que fueron operados primariamente que en los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante (OR 2.18, IC 95%: 1.41 – 3.37, p=0.0004). En global, la neoadyuvancia no mostró beneficio en supervivencia en el grupo de pacientes que recibió neoadyuvancia al ser comparado con los pacientes que fueron primariamente operados (HR 0.86, IC 95%: 0.73 - 1.03, p = 0.10). Cuando se realizó un análisis por subgrupo, los pacientes que recibieron Gemcitabina dentro dela terapia neoadyuvante tuvieron mayor supervivencia global que aquellos que fueron operados de inicio. (HR 0.75, IC 95%: 0.57–0.99, p=0.04). Por tanto, en este estudio la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de páncreas resecable puede estar asociado con una tasa de resección más baja pero con un incremento en la tasa de resección R0 y en la tasa de ganglios negativos. Aunque la supervivencia global fue similar en los pacientes que

recibieron quimioterapia neoadyuvante y en los que no la recibieron, la quimioterapia basada en gemcitabina podría proporcionar una supervivencia más prolongada[26].

Motoi el at, 2019 realizó un estudio randomizado fase III cuyo objetivo fue evaluar el impacto de la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) basada en Gemcitabina/S-1 en 362 pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecable (182 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante y 180 fueron a cirugía de inicio) Ambos grupos luego de cirugía recibieron QT adyuvante en base a S-1. La mediana de SG mejor en el grupo de pacientes que recibió QTNA (36.7 vs. 26.6 meses, HR 0.72, IC 95%: 0.55 – 0.94, p = 0.015). Los eventos adversos de grado 3 o 4 que se observaron con frecuencia (72.8%) en el grupo que recibió QTNA fueron leucopenia o neutropenia. Sin embargo, la tasa de resección, la tasa de resección R0 y la morbilidad de la operación fueron equivalentes en los dos grupos. Por tanto, este estudio de fase III demostró los importantes beneficios en supervivencia de la QTNA en base a Gemcitabina/S-1 en pacientes con CPR[27].

Quimioradioterapia neoadyuvante en adenocarcinoma de páncreas resecable de alto riesgo y borderline resecable

Janssen et al, 2019 realizó una revisión sistemática y un metanálisis en pacientes con cáncer de páncreas borderline resecable (CPBL) que recibieron como parte de la terapia neoadyuvante, quimioterapia en base a FOLFIRINOX (5-Fluorouracilo, Oxaliplatino, Irinotecan) o FOLFIRINOX modificado seguido o no de quimioradioterapia convencional concurrente (QTRT), radioterapia estereotáxica (SBRT) o radioterapia intraoperatoria (RTIO) Tuvo como objetivo primario evaluar la supervivencia global, además evaluó la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de resección, la tasa de resección R0 y los eventos adversos de grado III-IV. La búsqueda se realizó en Embase, Web of Science, Medline, Scopus Google scholar y Biblioteca Cochrane hasta setiembre, 2017. Se incluyeron 24 estudios (8 prospectivos, 16 retrospectivos), que comprendieron 313 (38.1%) pacientes con CPBL tratados con FOLFIRINOX. Varios estudios informaron el uso de QTRT (n = 8), SBRT (n = 4), inclusive RTIO (n = 4) además de FOLFIRINOX para al menos un paciente con CPBR. La QTRT neoadyuvante se administró como estándar adicional al tratamiento para pacientes con CPBL en 3 estudios y se informó como tratamiento adicional en otros 5 estudios. La mediana del número de ciclos de QTNA administrados varió de 4 a 9. La tasa de resección fue del 67.8% (IC 95%: 60.1% - 74.6%), y la tasa de resección R0 fue del 83.9% (IC 95%: 76.8% - 89.1%). La mediana de SG varió de 11 a 34.2 meses entre los estudios en general. La mediana de supervivencia en 283 pacientes con CPBL fue 22 meses (IC 95%: 18.8 - 25.6 meses), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18 meses (IC 95%: 14.5 - 21.5 meses), la supervivencia al año fue 76% (IC 95% 70.3% - 80.7%), la supervivencia a los 3 años fue 36.2% (IC 95% 29.8% - 42.6%) y a los 5 años fue 21.2% (IC 95% 14.6% - 28.6%). La tasa de eventos adversos grado III-IV fueron más altas para neutropenia (17.5%, IC 95%:10.3% - 28.3%), diarrea (11.1%, IC 95%: 8.6% - 14.3%) y fatiga (10.8%, IC 95%: 8.1% - 14.2%). No se atribuyeron muertes a los pacientes que recibieron FOLFIRINOX. Este metanálisis muestra que los pacientes con CPBL tratados con FOLFIRINOX neoadyuvante seguido de radioterapia en sus diferentes modalidades tuvieron un beneficio cuando se evaluó SG, tasa de resección y tasa de resección R0[28].

En el estudio fase III PREOPANC se incluyeron 246 pacientes con cáncer de páncreas resecable y borderline resecable aleatorizados a quimioradioterapia preoperatoria, que consistió en 3 ciclos de Gemcitabina, el segundo combinado con radioterapia de 15x2.4 Gy, seguido de cirugía y 4 ciclos de Gemcitabina adyuvante o para cirugía de inicio, seguido de 6 cursos de Gemcitabina adyuvante. La mediana de supervivencia fue 16 meses para el grupo que recibió quimioradioterapia neoadyuvante y 14.3 meses para el grupo de cirugía de inicio (IC 95%: 0.58 – 1.05, p=0,096). La tasa de resección fue del 61 y el 72% (p=0.058). La tasa de resección R0 fue del 71% en los pacientes que recibieron quimioradioterapia neoadyuvante y del 40% en los pacientes asignados a cirugía de inicio (p <0,001). En el análisis de supervivencia de los pacientes que se sometieron a resección e iniciaron quimioterapia adyuvante, se evidenció una mejor mediana de supervivencia con la quimioradioterapia neoadyuvante (35.2 vs 19.8 meses; p=0.029). La proporción de pacientes que sufrieron eventos adversos graves fue del 52% vs 41% (p = 0.09). Por tanto este estudio concluye que la quimioradioterapia neoadyuvante puede mejorar la tasa de resección en el cáncer de páncreas resecable o borderline resecable, sin embargo no se ha demostrado un beneficio en la supervivencia global[29].

Quimioradioterapia neoadyuvante en adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado

Chang et al, 2018 realizó una revisión sistemática y un metanálisis en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado (CPLA) que recibieron quimioterapia (QT) con o sin quimioradioterapia (QTRT) secuencial. El objetivo primario fue supervivencia global (SG) y los objetivos secundarios fueron mediana de supervivencia global, supervivencia libre de progresión (SLP), toxicidad y tasa de resección. La búsqueda se realizó en Pubmed, Medline, Embase y Web of Science hasta enero, 2016. Se incluyeron 49 estudios que comprendieron 1018 pacientes que recibieron QT de inducción seguido QTRT y 954 pacientes que recibieron QT sola. Los pacientes que utilizaron QT de inducción seguido de QTRT tuvieron una tasa de supervivencia a 1 año significativamente mejor que aquellos que recibieron solo QT sola cuando la duración de la QT de inducción fue de 3 meses o más (65%, IC 95%: 60% – 70% vs 52%, IC 95%: 45% – 60%). No hubo una asociación significativa en tasa de resección entre ambos grupos de pacientes (QTRT: 13%, IC 95%: 9% – 18%, QT sola: 23%, IC 95%: 11 – 34%). La QT de mantenimiento después de la QT de inducción seguida de QTRT no afectó significativamente la tasa de supervivencia a 1 año cuando fue comparada con pacientes que recibieron solo QT, solo se observó un beneficio marginal (59%, IC 95%: 52 - 65 vs 52%, IC 95%: 45 - 60). Sin embargo, si se observó un beneficio en los pacientes que recibieron QT de inducción seguido de QTRT cuando usaron 5-Fluorouracilo o derivados como radiosensibilizador (66%, IC 95%: 62 - 71 vs 55%, IC 95%: 47 - 61). Por tanto, el beneficio en supervivencia de la QT de inducción seguida de QTRT se observó cuando al a QT de inducción duró al menos 3 meses. La QTRT basada en 5-fluorouracilo y la QT de mantenimiento se asociaron con

mejores resultados clínicos[30].

Puntos de buena práctica clínica

Debido a la alta tasa de recurrencia a distancia luego de una cirugía oncológica en pacientes con cáncer de páncreas anatómicamente resecable, se ha trabajado en la búsqueda de factores de riesgo asociados que exijan el inicio de terapia neoadyuvante por una alta sospecha de biología tumoral agresiva y micrometástasis subclínicas que se manifestarán como una progresión rápida de la enfermedad.

Ching-We et al, 2012 evaluó de manera retrospectiva los factores clínicos de mal pronóstico en 217 pacientes con cáncer de páncreas resecable (64%) o borderline (36%) primariamente operados. Los pacientes fueron clasificados como enfermedad clínicamente resecable (RC, sin enfermedad extrapancreática, estado funcional conservado), sospecha de enfermedad extrapancreática (BL-B) o estado funcional marginal o comorbilidad significativa (BL-C). Se excluyeron los pacientes con anatomía BL (BR-A). Las tasas de resección para 138 pacientes con CPR, 41 BL-B y 38 BL-C fue 75, 46 y 37%, respectivamente (p<0.001). Las metástasis detectadas durante el tratamiento en el 23% de los pacientes, fueron la contraindicación más común para la resección entre los pacientes con BL-C (15%) y BL-B (46%). El estado funcional (ECOG > 2) rara vez impidió la cirugía, excepto entre los pacientes con BL-C (32%). Los factores asociados con la selección contra la cirugía fueron la edad avanzada (edad>80 años, OR: 2.1), el mal estado funcional (ECOG>2, OR: 7.15), el dolor (nuevo analgésico luego del diagnóstico, OR: 2.87) y las complicaciones terapéuticas (p<0,05). La mediana de supervivencia global de todos los pacientes fue de 21 meses. Los pacientes con BL-B y BL-C resecados y no resecados tuvieron una mediana de supervivencia global similar a la de los pacientes con RC resecados y no resecados, respectivamente (p>0,22). El pobre estado funcional predice la muerte temprana entre los pacientes que se sometieron a cirugía. Por tanto este estudio describe subgrupos clínicos de pacientes con cáncer de páncreas que tienen una anatomía tumoral similar y potencialmente resecable, pero una fisiología y biología del cáncer heterogéneas. Es por ello, la necesidad de terapia neoadyuvante para predecir resultados, individualizar algoritmos de tratamiento y optimizar la supervivencia[31].

La afectación ganglionar locorregional ha demostrado ser un factor pronóstico de mala supervivencia en el cáncer de páncreas que indica la necesidad de terapia adicional a la cirugía; inclusive[32][33]. Sin embargo, la identificación por imagen de ganglios locorregionales sospechosos de infiltración tumoral no supone una contraindicación de cirugía con intención curativa, ya que los ganglios linfáticos que se encuentran en el área de drenaje tumoral incluidos en el campo quirúrgico serán resecados con el tumor primario. Los ganglios afectados fuera del área de drenaje tumoral, como los de localización aortocava o paraaórtica, se considerarán enfermedad metastásica a distancia)[34]. Los criterios de sospecha de infiltración tumoral ganglionar incluyen: eje menor superior a 1 cm, morfología redondeada, heterogeneidad o necrosis central. Sin embargo, estos criterios no son patognomónicos debido a la existencia de falsos negativos en relación con ganglios de pequeño tamaño portadores de micrometástasis y falsos positivos relacionados con ganglios inflamatorios que exceden 1 cm de eje corto sin afectación metastásica. La precisión de la tomografía en la estadificación nodal oscila entre el 38% y el 77%, su sensibilidad aproximada es del 24% y su especificidad del 88%[35]. Los valores predictivos positivo y negativo estimados son del 56% y 64%, respectivamente[36]. La precisión de la ecoendoscopia parece ser similar a la de la tomografía en la valoración de la afectación ganglionar (65% frente a 62%) en algunos estudios; sin embargo, otros defienden una mayor precisión de la ecoendoscopia[37]. La biopsia punción aspirativa con aguja fina guiada por ecoendoscopia puede aumentar la especificidad en la valoración de la enfermedad ganglionar.

Shin et al, 2020 evaluó si el tamaño de los ganglios linfáticos se puede utilizar como un marcador preoperatorio sustituto de metástasis en los ganglios linfáticos en cáncer de páncreas. Por medio de un estudio retrospectivo se midió el tamaño de todos los ganglios linfáticos y focos ganglionares metastásicos a lo largo del eje largo y corto, y se compararon las relaciones entre el tamaño ganglionar y el estado metastásico en seis puntos de corte. Se examinaron un total de 4.525 ganglios linfáticos, el 9.1% de los cuales fueron metastásicos. El tamaño medio de los ganglios metastásicos (eje largo, 6.9 ± 5.0 mm; eje corto, 4.3 ± 3.1 mm) fue significativamente mayor que el de los ganglios no metastásicos (eje largo, 5.0 ± 4.0 mm; eje corto, 3.0 ± 2.0 mm). Utilizando un punto de corte de 10 mm, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, precisión general y área bajo la curva fue 24.8%, 88.0%, 17.1%, 83.3% y 0.60 para el eje largo y 7.0%, 99.0%, 40.3%, 90.6% y 0.61 para el eje corto, respectivamente. Por tanto, los ganglios metastásicos son más grandes que los no metastásicos en pacientes con CP, sin embargo el tamaño de los ganglios solamente no puede utilizarse como marcador preoperatorio sustituto de metástasis en los ganglios linfáticos[38].

La Asociación Internacional de Pancreatología (IAP) en el 2017 realizó el consenso para definir al adenocarcinoma de páncreas borderline resecable (CPBR) tributario de terapia neoadyuvante previo a la cirugía haciendo uso de tres criterios distintos (anatómica (A), biológica (B) y estado funcional o condición del paciente (C)). Los factores anatómicos incluyen tumor que contacta con la arteria mesentérica superior y/o el tronco celíaco en menos de 180° sin mostrar estenosis o deformidad, tumor que contacta con la arteria hepática común sin mostrar contacto con arteria hepática propia y/o tronco celiaco y tumor que contacta con vena mesentérica superior y/o vena porta, incluyendo el estrechamiento u oclusión bilateral sin extenderse más allá del borde inferior del duodeno. Los factores biológicos incluyen enfermedad potencialmente resecable basada en criterios anatómicos pero con hallazgos clínicos sospechosos (pero no comprobados) de metástasis a distancia o metástasis de ganglios linfáticos regionales diagnosticados por biopsia o tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT) o un nivel de antígeno de carbohidrato 19-9 (CA 19-9) superior a 500 unidades/ml. Los factores condicionales incluyen a los pacientes con enfermedad potencialmente resecable según criterios anatómicos y con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 o más. La definición

de CPBL requiere una o más criterios positivos (por ejemplo, A, B, C, AB, AC, BC o ABC) (Ver Anexo Nº04). Esta nueva definición reconoce que la resecabilidad no se trata solo de la relación anatómica entre el tumor y los vasos, sino que los criterios biológicas y condicionales también son importantes[39].

Además, las guías de práctica clínica (NCCN,2021 y ASCO,2020) recomiendan terapia preoperatoria para pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios: no evidencia de enfermedad metastásica, estado funcional y comorbilidades para una cirugía abdominal no apropiados pero reversibles, interfaz radiológica entre el tumor primario y los vasos mesentéricos no apropiados para resecabilidad y un nivel de CA19-9 >300mg/dl (en ausencia de ictericia) sugestivo de enfermedad diseminada[10][8].

De la evidencia a la recomendación:
Con respecto a las recomendaciones Nº01, Nº02 y Nº03 el GEG consideró que en pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecable de alto riesgo, los beneficios de la terapia neoadyuvante son moderados y en pacientes con adenocarcinoma de páncreas borderline resecable son grandes, en ambos grupos de pacientes los daños son pequeños. La búsqueda realizada y el análisis GRADE indican que la evidencia es baja y el balance de los efectos favorece a la intervención en ambos grupos de pacientes. El GEG consideró que la equidad está aumentada cuando los pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecable de alto riesgo y borderline resecable reciben terapia neoadyuvante y en ambos grupos la intervención es aceptable y factible.

Con respecto a las recomendaciones Nº04 y Nº05 el GEG consideró que en pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado tipo A y tipo B, los beneficios de la terapia neoadyuvante son grandes y los daños son moderados. La búsqueda realizada y el análisis GRADE indican que la evidencia es moderada y el balance de los efectos favorece a la intervención en ambos grupos de pacientes. El GEG consideró que la equidad está aumentada cuando los pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado tipo A y tipo B, reciben terapia neoadyuvante y en ambos grupos la intervención es aceptable y factible.

Pregunta Nº04: En pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas operados sin terapia neoadyuvante previa, ¿cuál es el tratamiento adyuvante más efectivo y seguro?

Resumen de la evidencia:

Quimioterapia en base a FOLFIRINOX modificado o Gemcitabina/Capecitabina

Galvano et al, 2020 publicó un estudio que tuvo por objetivo comparar la eficacia y seguridad de las opciones de quimioterapia adyuvante luego de la resección primaria en pacientes con cáncer de páncreas (CP): 5-FU/Leucovorina/Irinotecan/Oxaliplatino modificado (mFOLFIRINOX), Gemcitabina/Capecitabina (Gem/Cap), Gemcitabina/Nab-paclitaxel (Gem/NabP). Se incluyeron 3 ensayos clínicos aleatorizados con un total 2089 participantes. En la comparación de los regímenes combinados de quimioterapia versus Gemcitabina monodroga, se encontraron diferencias estadísticamente significativas de la supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia libre de eventos (SLEv), supervivencia libre de recurrencia (SLR) y la supervivencia global (SG) con un HR de 0.76 (IC95%: 0.67–0.86) y 0.79 (IC95%: 0.70–0.89), respectivamente. Las combinaciones de quimioterapia adyuvante aumentan significativamente el riesgo de eventos adversos grado III/IV (RR 1.43, IC95% 1.12–1.81). En particular, las toxicidades más comunes que fueron estadísticamente significativas fueron la fatiga, diarrea, neuropatía y parestesia. En las comparaciones indirectas de mFOLFIRINOX versus Gem/Cap y Gem/NabP mostró una mejor SLE, SLEv, SLR con un HR de 0.69 (IC 95% 0.52–091) y 0.67 (IC95% 0.50–0.90), respectivamente, mientras que cuando se comparó Gem/Cap versus Gem/NabP no se encontró diferencia entre los tratamientos (HR 1.02, IC95% 0.80-1.31). En la evaluación del riesgo, la prueba de Egger en el que se compara regímenes de combinación versus Gemcitabina monodroga no fue significativa (p=0.27). La evaluación general de la calidad (usando CONSORT) informó una buena calidad promedio de todos los ensayos. La validez externa puede estar limitada, dado que no se reportó las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Así mismo, el pequeño número de pacientes en el análisis indirecto de las combinaciones puede inducir a un error estadístico en el que no se hayan encontrado diferencias. No se realizó un análisis que permita explicar la heterogeneidad de los estudios[40].

Chen et al, 2018 publicó un metaanálisis que tuvo por objetivo evaluar el papel de las combinaciones de quimioterapia (Gemcitabina/Capecitabina, Gemcitabina/Uracilo-Tegafur, Gemcitabina/Erlotinib, 5FU/Leucovorina, o S-1 sola) como tratamiento adyuvante comparado a Gemcitabina monodroga por seis ciclos después de la resección primaria del cáncer de páncreas macroscópicamente completa del cáncer de páncreas. Se incluyeron 6 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 2787 participantes, de los cuales 1387 pacientes se incluyeron en el brazo de Gemcitabina monodroga y 1400 pacientes en el brazo de combinaciones de quimioterapia adyuvante. El hazard ratio (HR) de supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre el grupo de pacientes que recibió combinaciones de quimioterapia adyuvante comparado a Gemcitabina monoterapia no fue estadísticamente significativo (HR 0.85, IC 95%: 0.71 - 1.02, p = 0.08), pero si lo fue cuando se analizó la supervivencia global (HR 0.90, IC 95%: 0.83 - 0.99; p = 0.003). El análisis de subgrupos encontró que Gemcitabina/Capecitabina (un solo estudio: Espac-4) encontró una mayor supervivencia global frente a Gemcitabina monodroga, con una supervivencia de 28 meses vs 25.5 meses respectivamente (HR: 0.82; IC 95%: 0.69-0.98; p=0.032). El análisis de toxicidad reveló una mayor incidencia de diarrea de grado 3/4 (RR 5.11, IC 95% 3.24 - 8.05, p < 0,00001) y una menor incidencia de leucopenia de grado 3/4 (RR 0.55, IC 95% 0.31 - 0.98, p = 0.04), trombocitopenia (RR 0.61, IC 95% 0.39 - 0.97, p = 0.04) en el grupo de combinaciones de quimioterapia. La neutropenia (RR 0.69, IC95% 0.36-1.29; p= 0.24) y la fatiga (RR 1.29, IC95% 0.95-1.77; p=0.11) para los pacientes entre los dos grupos no fue

significativamente diferente. Los gráficos de sesgos de publicación, funnel plots OS y DFS demostraron falta de evidencia de sesgo de publicación. El estudio presentó limitaciones, el pequeño número de pacientes de algunos ensayos puede inducir a un error estadístico en el que no se hayan encontrado diferencias cuando estas existen. La validez externa puede estar limitada, dado que no se reportó las características clínicas de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, y los medicamentos probados eran diferentes, incluido el fármaco de quimioterapia y el fármaco dirigido a moléculas, que se usaban solos o en combinación. No se realizó un análisis que permita explicar la heterogeneidad de los estudios[41].

Quimioradioterapia adyuvante en adenocarcinoma de páncreas operados R1

Hsu el tal, 2010 realizó un estudio colaborativo con el Hospital Johns Hopkins y la Clínica Mayo cuyo objetivo fue examinar la eficacia de la quimioradioterapia (QTRT) adyuvante en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas operado a comparación de los pacientes sometidos a cirugía sola. Los pacientes recibieron adyuvancia basado en 5-FU y radioterapia a dosis media de 50.4 Gy. Se realizó un análisis de pares por grupo de tratamiento (1:1) según la institución, la edad, el sexo, el tamaño del tumor (pT), la diferenciación, el margen positivo (R0: 66% y R1-2: 34%) y la positividad del ganglio linfático. La mediana de supervivencia fue de 18.8 meses. La supervivencia global (SG) fue mayor entre los pacientes que recibieron QTRT adyuvante que los que recibieron cirugía sola (Mediana de supervivencia 21.1 vs. 15.5 meses, p<0,001, SG a 2 fue 44.7% vs. 34.6%, SG a 5 años fue 22.3% vs 16.1%, p<0,001). A comparación de la cirugía sola, la QTRT adyuvante mejoró la supervivencia en el análisis de puntuación de propensión para todos los pacientes en un 33% (p <0,001), con una mejor supervivencia cuando se estratificó por edad, margen positivo, ganglio positivo y pT (RR = 0.57-0.75, p<0,05). El análisis de pares apareados demostró que la SG fue más prolongada con la QTRT (supervivencia media 21.9 vs 14.3 meses; SG a 2 años fue 45.5% vs 31.4% y SG a 5 años de 25.4% vs 12.2%, 45.5% vs 31.4%, p <0,001). Por tanto, la QTRT adyuvante se asoció con una mejor supervivencia después de una pancreatoduodenectomía[42].

Ren et al, 2012 realizó una revisión sistemática en la base de Medline (1965 – 2010) centrada en el rol de la quimioradioterapia (QTRT) versus la quimioterapia (QT) como tratamiento adyuvante en pacientes con adenocarcinoma de páncreas operados (R0-R1). Se encontró que el agregar quimioterapia adyuvante a pacientes operados incrementa significativamente la mediara de SG (OR: 1.98, p<0.001), SLE (OR: 2.12, p<0.001), SG a 2 años (OR:1.38, p = 0.04) y SG a 5 años (OR: 2.16, p= 0.007) cuando fueron comparados con los pacientes que solo recibieron cirugía. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas respecto a SG (OR: 0,99, p = 0,93), SLE (OR: 0,99, p = 0,95), SG a 2 años (OR: 0,90, p = 0,57) cuando se comparó la QTRT adyuvante versus la cirugía sola. Un análisis adicional mostró que la Gemcitabina como agente único era tan activo como la QTRT, lo que se vió reflejado en un OR: 1.13 (p=0.26) para SG y OR: 1.08 (p=0.47) para SLE. Por tanto estos resultados apoyaron la QT adyuvante por el beneficio observado en tasas de supervivencia y no a la QTRT adyuvante[43].

Una revisión de los metaanálisis para manejo de cáncer de páncreas en adyuvancia y neoadyuvancia realizada por Gong et al, encontró que la QTRT no confiere significativamente una ventaja de supervivencia sobre la cirugía inicial sola, aunque puede proporcionar un pequeño beneficio de supervivencia en aquellos con resecciones R1. La principal limitación del estudio fue que no se realizó una búsqueda sistemática ni un protocolo intensional para el análisis de los resultados[44].

Puntos de buena práctica clínica

En pacientes que no toleren las combinaciones de mFOLFIRINOX o Gemcitabina/Capecitabina, el GEG local consideró que los pacientes deben continuar con Gemcitabina monodroga como terapia adyuvante.

Los ensayos clínicos han iniciado el tratamiento adyuvante en promedio hasta las 12 semanas después de la cirugía[40][41]. Es por ello que el GEG local consideró que el tratamiento adyuvante debe iniciarse idealmente hasta 12 semanas después de la cirugía y en caso de complicaciones postoperatorias o comorbilidades del paciente, podría iniciar luego de las 12 semanas hasta 16 semanas como máximo. El tratamiento adyuvante debe tener una duración de 6 meses.

De la evidencia a la recomendación:

Con respecto a la recomendación Nº01, el GEG consideró que los beneficios y los daños de FOLFIRINOXm o Gemcitabina/Capecitabina frente a Gemcitabina monodroga como tratamiento adyuvante en pacientes con adenocarcinoma de páncreas operados sin terapia neoadyuvante previa, son moderados. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados con metodología GRADE fue baja. EL GEG consideró que favorece la intervención para FOLFIRINOXm o Gemcitabina/Capecitabina frente a Gemcitabina monoterapia. EL GEG consideró que el uso de la intervención para FOLFIRINOXm o Gemcitabina/Capecitabina conlleva a costos moderados. Así mismo consideró que probablemente no hay ningún impacto en la equidad, pues no se creará subgrupos o poblaciones que no se beneficien por las terapias combinadas. Estas combinaciones de quimioterapia son usadas por el equipo médico.

Con respecto a la recomendación Nº02, el GEG consideró que los beneficios y los daños de quimioradioterapia como tratamiento adyuvante en pacientes con adenocarcinoma de páncreas operados R1 sin terapia neoadyuvante previa, son moderados. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados con metodología GRADE fue baja. EL GEG consideró que favorece la intervención modestamente para QTRT adyuvante; además consideró que el uso de la intervención conlleva a costos bajos, es aceptable y factible.

Pregunta N°05: En pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico o recurrente, ¿cuál es el tratamiento sistémico más efectivo y seguro?

Tratamiento de primera Línea

Resumen de la evidencia:

Uso de FOLFIRINOX modificado o quimioterapia basada en Gemcitabina como tratamiento de primera línea

Liu et al, 2018 realizó una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de 12 regímenes de quimioterapia (Gemcitabina, S-1, Gemcitabina/Cisplatino, Gemcitabina/Capecitabina, Gemcitabina/S-1, Gemcitabina/5-FU, Gemcitabina/Exatecan, Gemcitabina/Irinotecan, Gemcitabina/Nab-Paclitaxel, FOLFIRINOX, Gemcitabina/Oxaliplatino y Gemcitabina/Pemetrexed) en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado o metastásico. Se incluyeron 20 ensayos clínicos aleatorizados: 19 estudios informaron sobre los criterios de valoración de la eficacia con un total de 5403 pacientes, mientras que otros 19 estudios analizaron los criterios de valoración de la toxicidad con un total de 5904 pacientes. El metanálisis en red mostró que a comparación de Gemcitabina monodroga, los esquemas de quimioterapia con FOLFIRINOX o quimioterapia basada en Gemcitabina tuvieron mayores tasas de respuesta global (TRG) (OR 1.52, IC 95% 1.04 - 2.24; OR 4.47, IC 95% 2.44 - 8.21, respectivamente) y tasa de control de enfermedad (TCE) (OR 0.71, IC 95% 0.52 - 0.99; OR 0.44, IC 95% 0.28 - 0.68, respectivamente). Respecto a SLP, FOLFIRINOX y Gemcitabina/Capecitabina presentaron mayor diferencia de medias ponderadas (DMP 1.62, IC95% 1.30-1.94; DMP 3.10, IC95% 2.74-3.46, respectivamente). Respecto a la toxicidad hematológica, los OR de anemia y trombocitopenia fueron mayores cuando se comparó Gemcitabina versus FOLFIRINOX (OR 1.34 IC95% 0.57-3.15 y OR 2.70 IC95% 0.53-13.89, respectivamente), mientras que cuando se comparó Gemcitabina versus Gemcitabina/Capecitabina fueron menores (OR 0.91 IC 95% 0.50 - 1.66 y OR 1.02 IC 95% 0.35 - 2.95). En cuanto a la razón de posibilidades de desarrollar neutropenia, esta fue más baja cuando se comparó los que recibían Gemcitabina versus los que recibían FOLFIRINOX que cuando se comparó con Gemcitabina/Capecitabina (OR 0.31 IC 95% 0.17 - 0.59 y OR 0.64 IC 95% 0.42 - 0.98, respectivamente). En cuanto a la toxicidad no hematológica, cuando se comparó Gemcitabina versus Gemcitabina/Capecitabina, la razón de posibilidades de desarrollar diarrea y tener nauseas fueron de 0.59 (IC 95% 0.21 - 1.61) y 0.79 (IC 95% 0.44 - 1.41), respectivamente. Cuando se comparó Gemcitabina versus Gemcitabina/Capecitabina, la razón de posibilidades de tener fatiga fue menor (OR 0.97, IC 95% 0.06 - 16.28), mientras que cuando se compara Gemcitabina versus FOLFIRINOX, la razón de posibilidades de tener fatiga fue mayor (OR 1.43, IC 95% 0.81 - 2.55). Los resultados de la probabilidad acumulada de distintos regímenes de quimioterapia sobre la eficacia y la toxicidad en el tratamiento del cáncer de pancreas avanzado o metastásico mostraron que: en términos de neutropenia y trombocitopenia, el valor SUCRA del fármaco único S-1 fue relativamente alto (neutropenia: 99.9%; trombocitopenia: 98.9%); mientras que en términos de TCE y SLP, el valor SUCRA de S-1 fue relativamente bajo (22.4% y 17.0%, respectivamente). En términos de anemia y neutropenia, el valor SUCRA de Gemcitabina/Oxaliplatino fue relativamente alto (anemia: 87.0%; neutropenia: 88.0%); mientras que, en anemia, neutropenia y fatiga, el valor SUCRA de Gemcitabina/Pemetrexed fue relativamente bajo (anemia: 0.9%; neutropenia: 1.9%; fatiga: 23.6%). La eficacia de los regímenes de FOLFIRINOX y Gemcitabina/Capecitabina puede ser mejor en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastásico, mientras que los regímenes de FOLFIRINOX pueden tener una incidencia de toxicidad relativamente más alta que otros regímenes. El estudio presento limitaciones, existen diversas intervenciones entre las comparaciones pareadas de los diferentes estudios incluidos, lo que no permite evaluar la eficacia neta. No se reportó la evaluación de la calidad de la evidencia con un instrumento validado, ni información clínica y epidemiológica de los ensayos incluidos, lo que podría limitar la generalización de la información a otros contextos clínicos[45].

Uso de Gemcitabina/Nab-Paclitaxel como tratamiento de primera línea

Goldstein et al, 2015 realizó un ensayo clínico fase III con el fin de evaluar la efectividad de Gemcitabina/Nab-Paclitaxel en tratamiento de primera línea en 861 pacientes con cáncer de páncreas metastásico y un estado funcional según la escala de Karnofsky de 70 o más. Se realizaron análisis exploratorios del antígeno de carbohidrato 19-9 (CA19-9) y la proporción de neutrófilos/linfocitos (NLR). El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia global, que se analizó mediante el método de Kaplan-Meier. La mediana de supervivencia global fue estadísticamente significativamente mayor para la combinación Gemcitabina/Nab-Paclitaxel frente a Gemcitabina sola (8.7 vs. 6.6 meses, HR: 0,72. IC 95%: 0.62 – 0.83, p < 0,001). Se identificó supervivencia a largo plazo (más de tres años) en el brazo de Gemcitabina/Nab-Paclitaxel (4%). Con respecto al análisis por subgrupos, la mediana del nivel de CA19-9 basal para todos los pacientes fue de 2470 U ml (rango = 0.3-12207654). Entre los pacientes con un nivel inicial de CA19-9 mayor o igual a la mediana, la SG fue estadísticamente significativamente más prolongada para los que recibieron Gemcitabina/Nab-Paclitaxel que para los que recibieron Gemcitabina sola (HR = 0,612, IC 95%: 0.49 – 0.76, p <0,001). Gemcitabina/Nab-Paclitaxel (n = 266) resultó en una SG estadísticamente significativamente más larga frente a Gemcitabina sola en pacientes con un NLR menor o igual a cinco (Mediana: 10.9 vs. 7.9 meses, HR: 0.67, p < 0.001). El estudio no presentó limitaciones en su realización, el equilibrio de grupos fue adecuado, no hubo pérdidas incompatibles y los intervalos de confianza no fueron imprecisos[46].

Puntos de buena práctica clínica

En pacientes que no toleren FOLFIRINOX o las combinaciones de Gemcitabina, el GEG local consideró que deben continuar con Gemcitabina monodroga como tratamiento de primera línea.

Paola Montenegro Beltrán, Fernando Hurtado de Mendoza, Fernando Suazo Casanova, Víctor Castro Oliden, Cristian Pacheco Román, Connie Rabanal Carretero, Frank Young Tabusso, Carlos Luque Vásquez, Javier Targarona Módena, Gustavo Sarria Bardales, Bernardo Jesús Vizcarra Ladrón de Guevara, Alberto Lachos Dávila, David Martínez Pérez, Christian Rau Vargas, Richard Dyer Velarde-Alvarez, Pamela Mora Alferez, Diana Lau Manrique, Carlos Ramos Morante, Fernando Palacios Salas, Bruno Li Salvatierra, Jorge Guerrero Gil, Edgar Yana Pari, Juan Carlos Arapa García, Álvaro Carrillo Díaz, Ana María Posada Arango, Deysi Tarazona López, Mariana Serrano Cardoso, Virgilio Efraín Failoc Rojas, Karina Aliaga Llerena, Leydi Laura Pérez Tazzo, Fradis Gil-Olivares, Johanny Fidela de Fátima Muro Cieza, Germán Calderillo Ruiz, Jorge León Chong

De la evidencia a la recomendación:

Respecto a las recomendaciones N°01 y N°02, el GEG consideró que los beneficios y daños de incluir FOLFIRINOX, Gemcitabina/Nab-Paclitaxel, Gemcitabina/Cisplatino o Gemcitabina/Capecitabina frente a Gemcitabina monodroga como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de adenocarcinoma de páncreas metastásico son moderados. La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados con metodología GRADE fue moderada. EL GEG consideró que favorece la intervención para FOLFIRINOX en pacientes menores de 75 años y ECOG 0 - 1 y Gemcitabina/Nab-Paclitaxel o Gemcitabina/Capecitabina frente a Gemcitabina monodroga en pacientes de 75 años o más con ECOG 2. Un estudio económico realizado en Reino Unido evaluó la rentabilidad de quimioterapia en pacientes con cáncer de adenocarcinoma de páncreas metastásico y encontró que FOLFIRINOX fue el régimen más costo-efectivo, seguido de Gemcitabina/Capecitabina, lo contrario ocurrió con Gemcitabina/Nab-Paclitaxel, que fue el régimen más costoso y Gemcitabina monodroga fue el régimen menos costoso y menos eficaz. En comparación con Gemcitabina, el ICUR para Gemcitabina/Capecitabina y FOLFIRINOX fue de £28,066 y £33,020/QALY ganado (47). En Canadá realizaron otro estudio costo-efectivo de todas las terapias en cáncer de páncreas avanzado, encontrando nuevamente que FOLFIRINOX es el tratamiento más eficaz y el más costo-efectivo para los umbrales de ese país (aproximadamente 30 000 dólares de AVAC). Gemcitabina/Nab-Paclitaxel fue la tercera droga más costo-efectiva (por debajo de FOLFIRINOX y Gemcitabina/Erlotinib), con un costo de 36000 dolares al año aproximadamente de AVAC (48). El GEG consideró que el uso de la intervención para FOLFIRINOX o Gemcitabina/Capecitabina frente a Gemcitabina monodroga como tratamiento de primera línea conlleva a ahorros moderados, sin embargo, los costos son más altos cuando se usa Gemcitabina/Nab-Paclitaxel. Cualquiera de las 3 combinaciones de quimioterapia son factibles y aceptables por AUNA

Tratamiento de segunda línea

Resumen de la evidencia:

Gemcitabina/Nab-Paclitaxel en pacientes que progresaron a FOLFIRINOX modificado

De Jesus et al, 2020 realizó una RS donde evaluó el uso de Gemcitabina/Nab-Paclitaxel después de FOLFIRINOX para pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado (irresecable o metastásico). En 6 estudios se encontró que la respuesta objetiva a FOLFIRINOX en primera línea se produjo de 3.3% a 40% de los pacientes. La tasa de respuesta objetiva (TRO) de los estudios individuales osciló entre 0.0 y 25.0%. La TRO combinada fue del 10.8% (IC95% 7.3-14.8%; I2=10%, p= 0.348). En el análisis de subgrupos se encontró una TRO más alta para los pacientes tratados con Gemcitabina/Nab-Paclitaxel (14.4%; IC 95% 9.2 - 20.5%) en comparación con los pacientes tratados con Gemcitabina como agente único (8.4%; IC 95% 4.7 - 12.8%, p = 0.038). La tasa de control de enfermedad (TCE) oscilo entre 17.8 y 64.0%. La TCE combinada fue del 41.1% (IC 95% 32.0 - 50.5%; I2 = 68%, p < 0.001). El análisis de subgrupos señaló una TCE más alta para los pacientes tratados con Gemcitabina/Nab-Paclitaxel (53.5%; IC 95% 45.7 - 61.2%) a comparación de los pacientes tratados con Gemcitabina como agente único (30.2%; IC 95% 24.0-36.8%; p<0.001). La tasa de toxicidad combinada grado 3-4 fue del 28.6% (IC 95% 15.9 - 43.0%, I2 = 81%, p < 0.001). En un análisis de subgrupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguna tasa de toxicidad de grado 3/4 entre Gemcitabina en monoterapia (22.9%; IC del 95% 10.3 - 38.4%) y Gemcitabina/Nab-Paclitaxel (34.6%; IC 95% 10.9 - 62.9%; p = 0.415). La mediana de la SLP varió de 1.9 a 6.4 meses. Entre los estudios comparativos, Gemcitabina/Nab-Paclitaxel se asoció con una mejora de la SLP en comparación con Gemcitabina monodroga en un estudio (3.6 versus 2.5 meses; p = 0.03); sin embargo, en otro estudio no hubo diferencias significativas en la SLP entre los dos tipos de tratamiento (2.4 versus 1.9 meses; p=0.26). El estudio presentó algunas limitaciones, la estimación de las tasas de supervivencia puede estar sujeta a sesgos debido a que usaron la información gráfica de los estudios incluidos, no evaluaron la calidad de los estudios incluidos con un instrumento validado. No hicieron un análisis explicando las posibles causas de la heterogeneidad, algunos estudios incluidos de pacientes con enfermedad metastásica también incluyeron pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, lo que puede explicar la alta heterogeneidad. Se debe considerar limitar la generalización a otros contextos clínicos en el mundo debido a la falta de inclusiones de variables personales, clínicas y epidemiológicas que pueden influir en la eficacia del tratamiento[47].

FOLFIRINOX modificado para pacientes que progresaron a quimioterapia basada en Gemcitabina.

Chiorean et al, 2016 publicó una cohorte prospectiva exploratoria que evaluó el tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de páncreas metastásico qie fueron incluidos en el ensayo de fase 3 (MPACT). Se incluyeron pacientes que recibieron Gemcitabina/Nab-Paclitaxel o Gemcitabina monodroga como tratamiento de primera línea para el cáncer de páncreas metastásico. Un total de 823/861 pacientes fueron tratados: 421 con Gemcitabina/Nab-Paclitaxel y 402 con Gemcitabina monodroga. El número de pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea fue similar entre el brazo de Gemcitabina/Nab-Paclitaxel (170/421, 40%) y el brazo de Gemcitabina monodroga (177/402, 44%). La mayoría de los regímenes de segunda línea contenían una fluoropirimidina (5-FU o Capecitabina): 132/170 (78%) en el brazo de Gemcitabina/Nab-Paclitaxel y 135/177 (76%) en el brazo de Gemcitabina monodroga; la mayoría de estos fueron tratamientos combinados (98/132 (74%) y 107/135 (79%), respectivamente), y el resto fue monoterapia con fluoropirimidina. En la cohorte de pacientes que recibieron cualquier tratamiento de segunda línea, considerando la aleatorización de primera línea, la eficacia fue mayor con Gemcitabina/Nab-Paclitaxel frente a Gemcitabina monodroga en términos de SG (mediana = 12.8 versus 9.9 meses, HR 0.76, IC 95% 0.61 - 0.95, p = 0.015). La SLP de primera línea fue más prolongada para los pacientes que recibieron Gemcitabina/Nab-Paclitaxel frente a Gemcitabina monodroga, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (mediana = 7.6 vs. 5.4 meses, HR 0.75, IC 95% 0.55 - 1.02, p = 0.067). Para los pacientes que no recibieron terapia de segunda línea, la mediana de SG fue

de 6.3 versus 4.3 meses (HR 0.64, IC 95% 0.53 - 0.78, p < 0.001) y la tasa de respuesta global durante el tratamiento de primera línea fue de 21% versus 7% (p < 0.001), respectivamente. Este estudio presentó algunas limitaciones, al ser un análisis post - hoc de un estudio prospectivo de primera línea, no se promulgaron medidas para asegurar comparaciones controladas entre los grupos con respecto a la terapia de segunda línea. No se detalló información sobre las características de los pacientes incluidos, el inicio de tratamiento y la descripción de los componentes, al igual que los regímenes de segunda línea, lo que limita la evaluación de la eficacia del tratamiento por falta de información sobre datos importantes como las dosis, los programas, la duración de la terapia de segunda línea, la progresión de la enfermedad, la tolerabilidad del tratamiento de segunda línea, entre otros. El estudio no reportó resultados de los pacientes que recibieron otras drogas en segunda línea como Irinotecan liposomal por ejemplo[48].

FOLFOX para pacientes que progresaron a quimioterapia basada en Gemcitabina

Pelzer et al, 2011 realizó un estudio fase III multicéntrico en pacientes cáncer de páncreas metastásico que progresaron a primera línea con Gemcitabina. Se evaluó la supervivencia global con el uso de Oxaliplatino – 5FU (OFF) vs tratamiento de soporte. La aleatorización fue 1:1, además realizaron una estratificación por tiempo de terapia de primera línea (<3, 3 a 6 y> 6 meses), el estado funcional (KPS 70-80%; 90-100%) y el estadio tumoral (M1/M0). Incluyeron 46 pacientes, el ensayo se terminó de acuerdo con las regulaciones del protocolo predefinido debido a una acumulación insuficiente (falta de aceptación de TS por parte de pacientes y médicos. Las características de los pacientes estaban bien equilibradas entre ambos grupos del estudio. La mediana de SG línea fue de 4.82 (IC 95%: 4.29 – 5.35) meses para el tratamiento OFF y 2.30 (IC 95%: 1.76 – 2.83) meses con TS solo (Diferencia de 0.45 meses (IC 95%: 0.24 - 0.83), p = 0.008). La mediana de SG para la secuencia Gemcitabina-OFF fue 9.09 (IC 95%: 6.97 – 11.21) y 7.90 (IC 95%: 4.95 – 10.84) meses para Gemcitabina-TS respectivamente (p = 0.031). Este estudio tuvo una adecuada aleatorización y un adecuado equilibrio de las dos poblaciones. Sin embargo presentó algunas limitaciones propias del estudio, al evaluar como comparador el TS, esto puede haber tenido sesgo de participación, además de culminar tempranamente el estudio, pero los autores realizaron una adecuada medida de análisis por protocolo y análisis por intención a tratar y esto probablemente no haya afectado tanto pues la supervivencia global es un resultado objetivo[49].

Puntos de buena práctica clínica

En pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico que progresaron a FOLFIRINOX modificado y que no son candidatos a dupleta de quimioterapia, el GEG consideró el uso de Gemcitabina monodroga como tratamiento de segunda línea.

De la evidencia a la recomendación:

Respecto a la recomendación N°01, el GEG consideró que los beneficios son moderados cuando los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico que progresaron a FOLFIRINOX modificado, reciben Gemcitabina/Nab-Paclitaxel como segunda línea, pues aumenta la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y tiene efectos adversos menores. La certeza de evidencia GRADE fue baja. En el balance de efectos el GEG local consideró que si favorece la intervención, sin embargo habría que considerar que puede aumentar los costos de atención, pero si es una intervención factible y aceptable por AUNA

Respecto a la recomendación N°02, el GEG consideró que los beneficios son moderados cuando los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico que progresaron a quimioterapia basada en Gemcitabina, reciben FOLFIRINOX modificado como segunda línea, pues aumenta la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, sin embargo, los efectos adversos pueden ser mayores. La certeza de evidencia GRADE fue baja. En el balance de efectos el GEG consideró que probablemente no favorece ni perjudica la intervención, pues habría que considerar que puede aumentar los costos de atención, esto puede ser una intervención factible y aceptable por AUNA.

Respecto a la recomendación N°03, el GEG consideró que los beneficios son pequeños cuando los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico que progresaron a quimioterapia basada en Gemcitabina, reciben FOLFOX como segunda línea, pues aumenta la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, sin embargo, los efectos adversos pueden ser mayores. La certeza de evidencia GRADE fue alta. En el balance de efectos el GEG consideró que probablemente favorece la intervención, ésta puede ser una intervención factible y aceptable por AUNA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. mayo de 2021;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. noviembre de 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Saad AM, Turk T, Al-Husseini MJ, Abdel-Rahman O. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades; a SEER-based study. BMC Cancer. diciembre de 2018;18(1):688. DOI: 10.1186/s12885-018-4610-4
4. Sharma C. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. World J Gastroenterol. 2011;17(7):867. doi:10.3748/wjg.v17.i7.867
5. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. Ann Oncol. agosto de 2014;25(8):1650-6. DOI: 10.1093/annonc/mdu138
6. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut. marzo de 2013;62(3):339-47. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303108
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE. Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. 2018.
8. Khorana AA, McKernin SE, Berlin J, Hong TS, Maitra A, Moravek C, et al. Potentially Curable Pancreatic Adenocarcinoma: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 10 de agosto de 2019;37(23):2082-8. June 10. DOI: 10.1200/JCO.19.00946.
9. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, Conroy T, Copur MS, Crane CH, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol.

20 de septiembre de 2020;38(27):3217-30. DOI: 10.1200/JCO.20.01364.
10. Tempero M. Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN GUIDELINES VERSION 2.2021. NCCN;
11. Ducreux M, Cuhna ASa, 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. septiembre de 2015;26:v56-68. DOI: 10.1093/annonc/mdv295
12. American Society for Radiation Oncology. Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: ASTRO Clinical Practice Guideline. 2019;
13. Dumonceau JM, Deprez P, Jenssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated January 2017. Endoscopy. julio de 2017;49(07):695-714.
14. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou I, Blero D, Mangiavillano B, Schmidt A, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated October 2017. Endoscopy. septiembre de 2018;50(09):910-30.
15. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 1 de abril de 2011;64(4):383-94.
16. Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, Zhao R, Zhu L. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. BMC Gastroenterol. diciembre de 2016;16(1):108.
17. Yang Y, Li L, Qu C, Liang S, Zeng B, Luo Z. Endoscopic ultrasound-guided fine needle core biopsy for the diagnosis of pancreatic malignant lesions: a systematic review and Meta-Analysis. Sci Rep. septiembre de 2016;6(1):22978.
18. Huang Y, Shi J, Chen YY, Li K. Ultrasound-Guided Percutaneous Core Needle Biopsy for the Diagnosis of Pancreatic Disease. Ultrasound Med Biol. junio de 2018;44(6):1145-54.
19. Hébert-Magee S, Bae S, Varadarajulu S, Ramesh J, Frost AR, Eloubeidi MA, et al. The presence of a cytopathologist increases the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. Cytopathology. junio de 2013;24(3):159-71.
20. Harewood GC, Wiersema MJ. A cost analysis of endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic head adenocarcinoma. Am J Gastroenterol. septiembre de 2001;96(9):2651-6.
21. Wang L, Lin N, Xin F, Ke Q, Zeng Y, Liu J. A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction. World J Surg Oncol. diciembre de 2019;17(1):116.
22. Inamdar S, Slattery E, Bhalla R, Sejpal DV, Trindade AJ. Comparison of Adverse Events for Endoscopic vs Percutaneous Biliary Drainage in the Treatment of Malignant Biliary Tract Obstruction in an Inpatient National Cohort. JAMA Oncol. 1 de enero de 2016;2(1):112.
23. Liu P, Lin H, Chen Y, Wu YS, Tang M, Liu C. Comparison of Metal and Plastic Stents for Preoperative Biliary Drainage in Resectable and Borderline Resectable Periampullary Cancer: A Meta-Analysis and System Review. J Laparoendosc Adv Surg Tech. septiembre de 2018;28(9):1074-82.
24. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. Am J Gastroenterol. febrero de 2017;112(2):260-73.
25. Arkadopoulos N, Kyriazi MA, Papanikolaou IS, Vasiliou P, Theodoraki K, Lappas C, et al. Preoperative biliary drainage of severely jaundiced patients increases morbidity of pancreaticoduodenectomy: results of a case-control study. World J Surg. noviembre de 2014;38(11):2967-72.
26. Ye M, Zhang Q, Chen Y, Fu Q, Li X, Bai X, et al. Neoadjuvant chemotherapy for primary resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. HPB. junio de 2020;22(6):821-32.
27. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, Sho M, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). Jpn J Clin Oncol. 1 de febrero de 2019;49(2):190-4.
28. Janssen QP, Buettner S, Suker M, Beumer BR, Addeo P, Bachellier P, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis. JNCI J Natl Cancer Inst. 1 de agosto de 2019;111(8):782-94.
29. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. J Clin Oncol. 1 de junio de 2020;38(16):1763-73.
30. Chang JS, Chiu YF, Yu JC, Chen LT, Ch'ang HJ. The Role of Consolidation Chemoradiotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer Receiving Chemotherapy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Cancer Res Treat. 15 de abril de 2018;50(2):562-74.
31. Tzeng CWD, Fleming JB, Lee JE, Xiao L, Pisters PWT, Vauthey JN, et al. Defined Clinical Classifications Are Associated with Outcome of Patients with Anatomically Resectable Pancreatic Adenocarcinoma Treated with Neoadjuvant Therapy. Ann Surg Oncol. junio de 2012;19(6):2045-53.
32. Hellan M, Sun CL, Artinyan A, Mojica-Manosa P, Bhatia S, Ellenhorn JD, et al. The Impact of Lymph Node Number on Survival in Patients With Lymph Node-Negative Pancreatic Cancer. Pancreas. julio de 2008;37(1):19-24.
33. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, Wolfgang C, Herman JM, Schulick RD, et al. Impact of Total Lymph Node Count and Lymph Node Ratio on Staging and Survival after Pancreatectomy for Pancreatic Adenocarcinoma: A Large, Population-Based Analysis. Ann Surg Oncol. enero de 2008;15(1):165-74.
34. Tamm EP, Silverman PM, Charnsangavej C, Evans DB. Diagnosis, Staging, and Surveillance of Pancreatic Cancer. Am J Roentgenol. mayo de 2003;180(5):1311-23.
35. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, et al. Performance Characteristics of Endoscopic Ultrasound in the Staging of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. JOP J Pancreas. 10 de septiembre de 2013;Vol 14:484-497 Paginazione.
36. Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Ginès MÀ, et al. Preoperative Staging and Tumor Resectability Assessment of Pancreatic Cancer: Prospective Study Comparing Endoscopic Ultrasonography, Helical Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, and Angiography. Am J Gastroenterol. marzo de 2004;99(3):492-501.
37. Mitsuhashi T, Ghafari S, Chang CY, Gu M. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas: cytomorphological evaluation with emphasis on adequacy assessment, diagnostic criteria and contamination from the gastrointestinal tract1. Cytopathology. febrero de 2006;17(1):34-41.
38. Shin J, Shin S, Lee JH, Song KB, Hwang DW, Kim HJ, et al. Lymph node size and its association with nodal metastasis in ductal adenocarcinoma of the pancreas. J Pathol Transl Med. 15 de septiembre de 2020;54(5):387-95. DOI: 10.4132/jptm.2020.06.23
39. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. Pancreatology. enero de 2018;18(1):2-11. DOI: 10.1016/j.pan.2017.11.011
40. Galvano A, Castiglia M, Rizzo S, Silvestris N, Brunetti O, Vaccaro G, et al. Moving the Target on the Optimal Adjuvant Strategy for Resected Pancreatic Cancers: A Systematic Review with Meta-Analysis. Cancers. 26 de febrero de 2020;12(3):534. DOI: 10.3390/cancers12030534
41. Chen H, He R, Shi X, Zhou M, Zhao C, Zhang H, et al. Meta-analysis on resected pancreatic cancer: a comparison between adjuvant treatments and gemcitabine alone. BMC Cancer. diciembre de 2018;18(1):1034. DOI: 10.1186/s12885-018-4948-7
42. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, Winter JM, Callister MD, Haddock MG, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. Ann Surg Oncol. abril de 2010;17(4):981-90. DOI 10.1245/s10434-009-0743-7
43. Ren F, Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: Continue or stop? Pancreatology. marzo de 2012;12(2):162-9. DOI: 10.1016/j.pan.2012.02.002
44. Gong J, Tuli R, Shinde A, Hendifar AE. Meta-analyses of treatment standards for pancreatic cancer. Mol Clin Oncol. marzo de 2016;4(3):315-25. DOI: 10.3892/mco.2015.716
45. Liu G, Li G, Zhao H. Efficacy and Toxicity of Different Chemotherapy Regimens in the Treatment of Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: A Network Meta-Analysis. J Cell Biochem. enero de 2018;119(1):511-23. DOI: 10.1002/jcb.26210

46. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer: Long-Term Survival From a Phase III Trial. JNCI J Natl Cancer Inst. 31 de enero de 2015;107(2):dju413-dju413. DOI: 10.1093/jnci/dju413
47. de Jesus VHF, Camandaroba MPG, Calsavara VF, Riechelmann RP. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer. Ther Adv Med Oncol. enero de 2020;12. DOI: 10.1177/1758835920905408
48. Chiorean EG, Von Hoff DD, Tabernero J, El-Maraghi R, Ma WW, Reni M, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer. 12 de julio de 2016;115(2):188-94. DOI: 10.1038/bjc.2016.185
49. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: A phase III-study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer. julio de 2011;47(11):1676-81. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.04.011.