



**UNIVERSITAT
JAUME I**

**PAPEL EMERGENTE DE LA RADIOTERAPIA
ESTEREOTÁCTICA EN CÁNCER DE
PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO**

Trabajo de Fin de Grado

Última actualización: 15/04/2017

Marina Compte Vives

Tutora: Virginia Morillo Macías

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Provincial de Castellón.

Departamento de Medicina. Asignatura de Hemato-Oncología

Universitat Jaume I

Facultat de Ciències de la Salut

Participantes en la creación del Protocolo:

- Marina Compte Vives. Alumna de 6º curso del Grado en Medicina. UJI.
- Virginia Morillo Macías. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Provincial de Castellón.

Directora del Protocolo:

- Virginia Morillo Macías. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Provincial de Castellón.



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) – MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: “Papel emergente de la Radioterapia Estereotáctica en cáncer de páncreas localmente avanzado”

ALUMNO/A: Marina Compte Vives
DNI: 21003787A

PROFESOR/A TUTOR/A: Virginia Morillo Macías

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Solo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin la dedicación e inagotable paciencia de mi tutora, la doctora Virginia Morillo Macías. Gracias por resolver mis innumerables dudas.

Al profesor Germán Martín González, mi más sincero agradecimiento por su ayuda y orientación.

ÍNDICE

RESUMEN.....	11
ABSTRACT.....	12
EXTENDED SUMMARY.....	13
1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1. Epidemiología.....	15
1.2. Factores de riesgo.....	16
1.3. Clínica.....	16
1.4. Diagnóstico.....	17
1.5. Estadiaje.....	18
1.6. Tratamiento.....	21
2. OBJETIVOS.....	25
2.1. Objetivos principales.....	25
2.2. Objetivos secundarios.....	25
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
3.1. Selección de estudios.....	26
3.2. Criterios de selección.....	28
4. RESULTADOS.....	29
4.1. Objetivos planteados en los trabajos publicados.....	29
4.2. Síntesis de las metodologías utilizadas.....	30
4.3. Síntesis de los resultados obtenidos.....	31
4.4. Crítica a la presentación de resultados clínicos.....	35

5. CONCLUSIONES	35
6. PROTOCOLO ASISTENCIAL	36
6.1. Subgrupo al que está dirigido nuestro protocolo asistencial	36
6.2. Criterios de inclusión	37
6.3. Criterios de exclusión	37
6.4. Planificación	38
6.5. Dosimetría y órganos a riesgo	38
6.6. Inicio del tratamiento	39
6.7. Valoración de la toxicidad	39
6.8. Seguimiento	40
ANEXOS	41
ANEXO I. Glosario de siglas y abreviaturas	41
ANEXO II. Glosario de variables estadísticas	45
ANEXO III. Resultados de los estudios	47
ANEXO IV. CTCAE versión 4	55
BIBLIOGRAFÍA.....	73

RESUMEN

Introducción

El cáncer de páncreas localmente avanzado (LAPC) irresecable asocia un pronóstico infausto, siendo la quimiorradiación la mejor opción terapéutica. Recientemente, se ha valorado la radioterapia estereotáctica extracraneal (SBRT) como alternativa. Se realizó una revisión sistemática para evaluar la eficacia y toxicidad de las modalidades terapéuticas, insistiendo en la SBRT.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos. La supervivencia global fue la variable principal. La supervivencia libre de progresión, tiempo hasta la progresión, respuesta clínica, tiempo medio de supervivencia y efectos adversos fueron las variables secundarias.

Resultados

Únicamente un artículo cumplió los criterios de selección: una revisión de 26 ensayos clínicos aleatorizados, con 6.673 pacientes. El no disponer de los datos brutos de los ensayos limitó la comparación de resultados. No obstante, la SBRT demuestra importantes beneficios, pues proporciona dosis elevadas de radiación ablativa en un intervalo reducido de tiempo, evitando las interrupciones derivadas del tratamiento sistémico. También proporciona alivio sintomático e incrementa los índices de resecabilidad quirúrgica. Además, muestra una toxicidad gastrointestinal aceptable.

Conclusiones

La SBRT tras quimioterapia de inducción para el LAPC irresecable es factible y tolerable, logrando beneficios clínicos de interés. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos randomizados adicionales.

PALABRAS CLAVE: cáncer de páncreas localmente avanzado, radioterapia estereotáctica, quimioterapia, quimiorradiación, supervivencia global, ensayo clínico aleatorizado.

ABSTRACT

Introduction

Unresectable locally advanced pancreatic cancer (ULAPC) is associated with a negative prognosis, being chemoradiotherapy the best therapeutic option. Recently, stereotactic body radiation therapy (SBRT) has been considered as an alternative. We performed a systematic review to evaluate the efficacy and toxicity of therapeutic modalities, insisting on SBRT.

Materials and methods

We searched for publications on different databases. Overall survival was the primary endpoint that we evaluated. Progression-free survival, time to progression, clinical response, median survival and adverse effects were the secondary endpoints.

Results

Only one article met the selection criteria: a systematic review including 26 randomized clinical trials, with 6.673 patients. The fact of not having raw data from clinical trials made it difficult to compare results. However, SBRT shows important benefits as it provides high doses of ablative radiation in a reduced time interval, avoiding interruptions that follow systemic treatment. It also provides symptomatic relief and increases surgical resectability rates. In addition, it shows an acceptable gastrointestinal toxicity.

Conclusions

SBRT after induction chemotherapy for ULAPC is feasible and tolerable, achieving interesting clinical benefits. Additional randomized prospective studies are nonetheless required to grant such conclusion.

KEYWORDS: locally advanced pancreatic cancer, stereotactic body radiation therapy, chemotherapy, chemoradiotherapy, overall survival, randomized controlled trials.

EXTENDED SUMMARY

The main goal of this review was to evaluate the effect of local dose intensification on the tumor area in terms of clinical response of a stereotactic body radiation therapy (SBRT) protocol in locally advanced pancreatic cancer (LAPC). Secondary goals were also pursued, such as analyzing the effect of local dose increase on the therapeutic index and comparing the results with other therapeutic modalities. In the same way, we intended to evaluate tolerance and feasibility of radiotherapy. Relevant oncological clinical results were studied as well. Finally, we tried to establish the correlation of the therapeutic effect with the evolutive clinical results.

We searched in the current literature using different electronic databases (PubMed, Embase, Cochrane Library, The Cochrane Library Plus, UpToDate, DARE and Prospero) and we found out 150 articles. Upon closer scrutiny, we selected 32 publications. After reading the relevant articles, 5 of them were selected as a basis for this review: 4 systematic reviews and 1 clinical practice guide.

In order to ensure the quality of the selected reviews, we evaluated them following criteria provided by the CASPe system and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. It should be noted that only the clinical practice guide is based on randomized controlled clinical trials. As this is the only study that meets the criteria of a valid systematic review and, consequently, offers high scientific evidence, it was the unique publication selected for the final revision of the subject.

While most of the studies included in the clinical practice guide have used chemotherapy, we have also collected test results either on chemoradiotherapy or radiotherapy, including SBRT. Some other therapeutic options considered in this review are gene therapy associated with chemoradiotherapy and the use of a radiosensitizer in the context of intraoperative radiotherapy.

The primary end-point to evaluate was the detection of an expected change in overall survival. This variable was also evaluated considering a specific point in time: survival at one year. Overall survival was calculated from the date of randomization to the date of death (irrespective of the cause). As for the secondary end-points, we faced important difficulties to determine them, since they were different in every trial. Such circumstance made it complicated to compare results between the relevant studies. Finally, we decided to determine secondary end-points considering the frequency with which they were measured in the investigations. Thus, progression-free survival (PFS), time to progression (TTP), clinical response, mean survival time, and the occurrence of

adverse effects (AEs) (during both induction and maintenance phases) were the ones selected.

Once we analyzed the conclusions drawn from the results of the review, we performed a care protocol where the therapeutic possibilities of this type of cancer were detailed, focusing on the SBRT.

In general, advances in Medicine are based on the results of clinical trials. The randomized clinical trial is the source of strongest evidence to study cause-effect relationships, since there is a random assignment of individuals to the different treatment groups. In the field of oncology these trials are fundamental in decision-making about treatment and also in the improvement of the available treatments and the cancer patient's care. Therefore, it is estimated that all people should have the opportunity to participate in these trials.

The fact of not having raw data from clinical trials limited comparison of results between studies. However, a better survival seems to be obtained in those studies where patients receive chemotherapy. Consequently, we emphasize the importance of early chemotherapy in the treatment of LAPC.

SBRT is an emerging modality of radiotherapy that many centers already use in the context of the LAPC. It is a feasible, tolerable and modulable technique with components of systemic intensification. It shows important benefits, such as the improvement of the surgical resectability indexes and symptomatic relief in those who, initially, are not candidates to the surgical procedure. In addition, it shows acceptable gastrointestinal (duodenum) toxicity in most of the studies reviewed, without causing delays in the administration of systemic treatment. This is one of its most important advantages. However, despite these findings, additional prospective randomized studies are required to confirm the real effectiveness of this technique.

Finally, we analyzed the use of end-points in clinical trials in this field. One of the disadvantages found during the comparison of articles was the fact that not every one of them uses the same scales to measure results, which make it difficult - sometimes impossible- to compare them. Therefore, even if the studied variable is the same, the results of the different publications cannot be easily compared. Accordingly, standardizing the measures of the end-points to present the experimental results would be beneficial to facilitate further inquiry in the subject.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer exocrino es el tipo de neoplasia pancreática más frecuente, siendo adenocarcinomas (ADC) el 95% de estos¹. La mayoría de ADC pancreáticos se origina en los conductos, mientras que es poco frecuente que se originen en los acinos. La localización más frecuente es la cabeza (70%), seguida del cuerpo (20%) y de la cola pancreática (10%)¹.

Cabe reseñar que, puesto que la mayor parte de la bibliografía reportada hace referencia al cáncer de páncreas irreseccable, esta revisión trata específicamente del cáncer de páncreas localmente avanzado (LAPC).

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El ADC ductal pancreático es una neoplasia que asocia un pronóstico infausto, con un aumento del impacto de la mortalidad relacionada con cáncer en los últimos años¹. Aunque se considera una entidad poco frecuente, las tasas de incidencia aumentaron en Estados Unidos (EEUU) tanto en hombres como en mujeres en el periodo comprendido entre 2003 y 2012, en contraposición con las tendencias de estabilización o decrecimiento para la mayoría de cánceres. En el 2016, se estima un total de 53.070 nuevos casos, con una distribución homogénea por sexos, 27.670 en hombres y 25.400 en mujeres². El pico de incidencia se encuentra entre los 60-80 años.

El cáncer de páncreas se situó en el 2016 como una de las causas más importantes de mortalidad causa específica (MCE), por detrás del cáncer pulmonar-broncogénico, de próstata y colorrectal en hombres, y detrás del cáncer pulmonar-broncogénico, de mama y colorrectal en mujeres³. Mientras que la supervivencia para la mayoría de los cánceres muestra un incremento progresivo en el tiempo, los avances han sido lentos para dicha patología, para la cual la supervivencia relativa a 5 años se encuentra actualmente en torno al 8%. Esto se debe en parte a que más de la mitad de los casos se diagnostican en un estadio metastásico, para el cual la supervivencia a los 5 años es del 2%.

En España, disponemos de los datos recientemente publicados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), obtenidos aplicando los ratios de incidencia/mortalidad a las estimaciones nacionales de mortalidad⁴. De acuerdo con estos datos, en el año 2015, el cáncer pancreático fue el octavo más frecuente, con un total de 6.914 nuevos casos diagnosticados (3.513 en hombres y 3.401 en mujeres).

En ese mismo año, la mortalidad fue de 6.278 casos para ambos sexos, 3.193 en hombres y 3.085 en mujeres, siendo el cáncer de páncreas la tercera causa de MCE en ambos sexos⁴.

Al igual que en EEUU, en España la mortalidad también se ha visto aumentada en los últimos años, con una supervivencia a 5 años de apenas un 5%, lo que hará que en 2020 se convierta en la segunda neoplasia maligna responsable de mayor mortalidad, sólo por detrás del cáncer de pulmón².

1.2. FACTORES DE RIESGO

En cuanto a los factores de riesgo asociados a dicho proceso, distinguimos entre modificables y no modificables. Entre los modificables, podríamos destacar el tabaquismo, el sobrepeso, la obesidad, así como la exposición a ciertos productos químicos, como solventes orgánicos clorados (tricloroetileno, tetracloroetileno y diclorometano), utilizados en tintorerías e industrias de metal⁵. Respecto a los no modificables, se identifican la edad, el sexo (los hombres son ligeramente más propensos), la raza (la negra tiene una probabilidad ligeramente superior en comparación con la blanca), los antecedentes familiares de cáncer de páncreas, síndromes genéticos hereditarios (Síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario, síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples, pancreatitis familiar, *Síndrome de Lynch*, *Síndrome de Peutz-Jeghers*, *Síndrome de von Hippel-Lindau*), la diabetes, la pancreatitis crónica, la cirrosis hepática y las infecciones gástricas por *Helicobacter pylori*⁵. Del mismo modo, se han reportado factores con un efecto no claramente definido sobre el riesgo, como la alimentación con un alto consumo de carnes rojas y procesadas (salchichas y tocino), así como el consumo reducido de frutas y verduras (vegetales), la inactividad física, el café y el alcohol⁵.

1.3. CLÍNICA

En cuanto a la clínica, el dolor epigástrico es el síntoma más frecuente. Se trata de un dolor sordo que irradia hacia ambos hipocondrios y espalda (“dolor en cinturón”), y que de manera característica disminuye cuando la persona flexiona la cintura¹. Cuando el dolor es muy intenso, sugiere invasión retroperitoneal o infiltración de los nervios esplácnicos. El signo más frecuente es la pérdida de peso. Junto al dolor y a la pérdida de peso, la ictericia constituye la triada más importante del cáncer de páncreas. Aparece precozmente en los tumores de cabeza de páncreas y suele ser

progresiva¹. Puede asociar prurito por colestasis. Otras manifestaciones son la diabetes mellitus y la pancreatitis aguda. La tromboflebitis migratoria o *Síndrome de Trousseau* es un síndrome paraneoplásico asociado frecuentemente al cáncer de páncreas, que se caracteriza por flebitis superficiales y profundas que cambian de localización¹. También puede producirse hemorragia digestiva alta al infiltrar el duodeno o el estómago y varices gastroesofágicas y esplenomegalia por trombosis esplénica¹. La palpación de una vesícula agrandada en un paciente icterico sin cólico biliar es lo que se conoce como *signo de Courvoisier-Terrier*¹, y sugiere obstrucción maligna del árbol biliar extrahepático.

1.4. DIAGNÓSTICO

El cáncer de páncreas es una entidad de difícil diagnóstico precoz. Por lo general, los pacientes no presentan síntomas hasta que se encuentra en una fase avanzada o ya se ha diseminado hacia otros órganos en vecindad⁶. Además, actualmente no disponemos de pruebas de cribado precoz. Asimismo, debido a la localización del páncreas en un plano profundo, es difícil visualizarlo o palparlo en etapas iniciales durante una exploración física de rutina⁶. Esto explica por qué, como se ha comentado anteriormente, más de la mitad de los casos se diagnostican en un estadio metastásico.

Tras llevar a cabo una anamnesis detallada, insistiendo sobre los antecedentes personales, así como familiares, y una exploración física dirigida, se pueden llevar a cabo diversas pruebas para confirmar el diagnóstico y valorar el grado de extensión de la enfermedad⁷.

- **Analítica general:** puede mostrar elevación de bilirrubina y fosfatasa alcalina, así como anemia leve. Se recomienda realizar hemograma, bioquímica básica y coagulación⁷.
- **Marcadores tumorales:** se recomienda un análisis basal de antígeno carbohidrato 19.9 (Ca 19.9) y antígeno carcinoembrionario (CEA). El Ca 19.9 es poco sensible y específico, pero es útil para el pronóstico y seguimiento de la enfermedad. El CEA también puede estar elevado, y en ese caso puede ser útil en el manejo de estos pacientes⁷.
- **Diagnóstico anatomopatológico:** aunque la histología no es necesaria antes de la cirugía, sí lo es antes de un tratamiento neoadyuvante o en caso de enfermedad irreseccable. La técnica más eficiente para conseguirla es la punción-aspiración con aguja fina (PAAF)⁷.

- **Pruebas de imagen:** los objetivos de la evaluación mediante técnicas de imagen son el diagnóstico, estudio de extensión y la identificación de los pacientes susceptibles de resección quirúrgica⁷.
 - o La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son las técnicas de elección ante la sospecha de neoplasia. Son pruebas de elevada sensibilidad y proporcionan información del páncreas, vías biliares, así como la invasión vascular y metástasis a distancia⁷.
 - o La ecoendoscopia es útil en caso de que las anteriores pruebas de imagen sean negativas y exista alta sospecha. También resulta muy útil para evaluar la afectación vascular dudosa y ganglionar. Además, permite realizar una PAAF pancreática para el estudio histológico. Actualmente se está promoviendo su uso como método de diagnóstico precoz en pacientes de alto riesgo (por ejemplo, *Síndrome de Peutz-Jeghers*)⁷.
 - o La ecografía abdominal es una técnica poco sensible en este caso, ya que identifica lesiones de tamaño superior a 2 cm⁷.
 - o La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) está indicada en caso de obstrucción para la colocación de prótesis biliares, habitualmente con fines paliativos. También permite obtener un diagnóstico citológico mediante cepillado del colédoco⁷.
- **Laparoscopia de estadiaje:** en tumores aparentemente reseccables, puede ser de utilidad en presencia de las siguientes características, que hacen más probable que exista enfermedad diseminada: tamaño superior a 3 cm, localización en cuerpo-cola, hallazgos equívocos en el TAC, Ca 19.9 > 100 U/ml⁷.

1.5. ESTADIAJE

Una vez confirmado el diagnóstico anatomopatológico, es necesario determinar el estadio en el que se encuentra el tumor, lo cual puede ayudar a predecir el diagnóstico, así como la actitud terapéutica.

El TNM es el sistema de estadificación propuesto por la *AJCC Cancer Staging*. Este sistema se basa en la extensión del tumor (T), la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos regionales (N), y la presencia de metástasis a distancia (M).

La categoría T describe el tumor primario. Se utiliza la "T" más una letra o número (0-4) para describir el tamaño y la afectación vascular. Se identifican las siguientes categorías⁸:

- TX: no se puede evaluar el tumor primario.
- T0: no se encontró presencia de cáncer en el páncreas.
- Tis (*in situ*): carcinoma in situ (cáncer muy precoz que aún no se ha diseminado a tejidos vecinos)
- T1: el tumor se encuentra en el páncreas y mide 2 cm como máximo.
- T2: el tumor se encuentra en el páncreas y mide más de 2 cm.
- T3: el tumor se extiende fuera del páncreas, pero no compromete las arterias o venas principales cercanas.
- T4: el tumor se extiende fuera del páncreas, comprometiendo las arterias o venas principales cercanas al tumor. El tumor T4 no se puede extirpar con márgenes negativos por completo mediante una cirugía.

La "N" del sistema TNM corresponde a la abreviación para la afectación ganglionar⁸:

- NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0: no hay ganglios linfáticos regionales involucrados.
- N1: existen ganglios linfáticos regionales afectados.

La categoría "M" indica si el cáncer se ha diseminado a distancia⁸:

- MX: no se puede evaluar la existencia de afectación a distancia.
- M0: no hay metástasis a distancia.
- M1: diseminación sistémica. Disemina principalmente al hígado, aunque también a los ganglios linfáticos regionales, peritoneo (carcinomatosis peritoneal) y pulmones.

El estadio del cáncer se establece mediante la combinación de los resultados T, N y M. La estratificación por estadios permite homogeneizar a los pacientes en grupos con similar manejo terapéutico. Se distinguen 4 estadios⁸:

- Estadio 0: cáncer in situ. El cáncer aún no ha invadido el área fuera del conducto en el que se originó (Tis, N0, M0).
- Estadio I: el tumor está limitado al páncreas.
 - o Estadio IA: el tumor mide menos o hasta 2 cm y está en el páncreas. No se ha diseminado a los ganglios linfáticos u otras partes del organismo (T1, N0, M0).
 - o Estadio IB: el tumor mide más de 2 cm. No se ha diseminado a los ganglios linfáticos u otros órganos (T2, N0, M0).

- Estadio II: el tumor se extiende fuera del páncreas, pero no hay diseminación a vasos sanguíneos próximos ni a distancia.
 - o Estadio IIA: el tumor se extiende fuera del páncreas, pero no afecta a las arterias o venas cercanas. No hay afectación sistémica (T3, N0, M0).
 - o Estadio IIB: el tumor, de cualquier tamaño, no se ha diseminado a las arterias o venas cercanas. Se ha diseminado a los ganglios linfáticos, pero no a otros órganos (T1, T2 o T3; N1; M0).
- Estadio III: el tumor se ha diseminado a las arterias, venas y/o ganglios linfáticos cercanos, pero no a distancia (T4, N1, M0).
- Estadio IV: cualquier tumor que se ha diseminado a otros órganos (cualquier T, cualquier N, M1).

Además del sistema TNM, disponemos de la clasificación de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), que establece los distintos estadios en función de la posibilidad de reseccabilidad y el grado de diseminación de la enfermedad. Esta permite un mejor abordaje terapéutico multidisciplinar. De esta forma, se puede dividir en 3 categorías⁸:

- **Resecable:** el cáncer es susceptible de resección quirúrgica. Entre el 10% y el 15% de los pacientes, aproximadamente, se diagnostican en este estadio. Se consideran reseccables aquellos casos que cumplen los siguientes criterios⁸:
 - o Ausencia de enfermedad extrapancreática.
 - o No evidencia de afectación en arteria mesentérica superior (AMS), tronco celíaco (TC) o arteria hepática (AH), definida como la presencia de tejido normal en el plano entre el tumor y las arterias.
 - o La afectación de la confluencia entre vena mesentérica superior (VMS)-vena porta (VP), si la resección y reconstrucción son posibles, no es criterio de irreseccabilidad. La *American Hepato-Pancreato-Biliary Association/Society of Surgical Oncology* (AHPBA/SSO) define en su consenso como tumor reseccable aquel en el cual no hay evidencia de contacto, distorsión, trombo o englobamiento de VMS o VP en la TAC.
- **Potencialmente reseccable (*borderline*):** en los últimos años se ha definido esta categoría, que afecta a un número pequeño de pacientes. Estos pueden alcanzar supervivencias largas, de hasta 40 meses, si reciben un tratamiento multidisciplinar. El tratamiento neoadyuvante puede reducir el tamaño, así como la afectación vascular, lo que permite la exéresis quirúrgica con márgenes libres⁸.

La AHBPA/SSO define como enfermedad resecable *borderline* los tumores con⁸:

- Afectación venosa de VMS/VP por tumor en proximidad, con o sin contacto y estrechamiento de la luz, englobamiento de VMS/VP pero sin afectar las arterias, o segmento corto ocluido por trombo ó infiltración.
- Afectación de arteria gastroduodenal o hepática en un segmento corto sin extensión al tronco celíaco.
- Afectación de AMS que no exceda más de 180° de su circunferencia.
- Tumores de cola-cuerpo con menos de 180° de afectación de la circunferencia de tronco celíaco o AMS.

El estadio **localmente avanzado** hace referencia a aquella neoplasia ubicada solo en el área alrededor del páncreas, pero que no se puede extirpar quirúrgicamente porque ha crecido hasta afectar vasos sanguíneos o ganglios linfáticos cercanos, o bien órganos próximos. Sin embargo, no hay signos de que se haya diseminado a ninguna parte distante del cuerpo. El LAPC puede ser resecable o *borderline*. En el momento del diagnóstico, entre el 35% y el 40% de los pacientes se encuentra en este subgrupo⁸.

- **Irresecable**: entre un 45% y un 55% de los casos se diagnostican en este estadio. Se consideran todos aquellos que presentan alguna de las características enumeradas a continuación⁸:
 - Infiltración extrapancreática incluyendo tejido linfático, ganglios y tejidos peripancreáticos y/o metástasis a distancia.
 - Afectación de más de la mitad de la circunferencia u oclusión/trombosis de la VMS o la confluencia con la vena porta, sin posibilidades de reconstrucción.
 - Afectación de AMS, cava inferior, aorta, TC o AH, definido como la ausencia del tejido graso normal (hipodenso en la TAC) en el plano de separación entre el tumor y la arteria.
 - En tumores de cuerpo, la afectación de la vena esplénica no es criterio de irresecabilidad.

1.6. TRATAMIENTO

Los pacientes con LAPC pueden ser un subgrupo difícil de tratar, ya que normalmente presentan problemas relacionados con su carga tumoral local. La definición de LAPC implica que no hay evidencia de enfermedad metastásica.

Aunque el concepto de irresecabilidad puede variar según autores, generalmente los clínicos emplean los establecidos en la NCCN⁹

A diferencia del cáncer pancreático potencialmente resecable, donde los tratamientos preoperatorios pueden incrementar la resecabilidad marginal, la mayoría de los pacientes con LAPC no pueden someterse a una cirugía que elimine la enfermedad por completo, puesto que son tumores que se diagnostican cuando ya están infiltrando vasos cercanos. Sin embargo, aunque la mayoría de los enfermos con LAPC irresecable es poco probable que se curen, la historia natural y los enfoques de tratamiento para este estadio difieren de los de la enfermedad metastásica, puesto que no hay diseminación sistémica.

La llegada de una terapia sistémica eficaz para controlar la progresión de la enfermedad y el reconocimiento de que algunos pacientes tienen más probabilidades de tener una progresión principalmente local más que una diseminación metastásica han aumentado el interés en desarrollar modalidades terapéuticas que permitan un beneficio en el control local de la enfermedad².

Un ejemplo de esto serían los pacientes con ciertos fenotipos moleculares, como el SMAD-4 intacto. Éste es un gen supresor de tumores, situado en el cromosoma 18, que codifica una proteína implicada en la regulación de la señal de transducción del TGF- β (factor de crecimiento transformante beta). El SMAD-4 se encuentra mutado en varios tipos de cáncer, como el de páncreas, colon, así como en la poliposis gastrointestinal juvenil. La pérdida del SMAD-4 se produce de forma tardía en el desarrollo del cáncer de páncreas y se ha asociado con la enfermedad metastásica. Tanto la mutación del SMAD-4 como su expresión reducida se han asociado independientemente con una reducción de la supervivencia¹⁰.

Las personas con LAPC presentan frecuentemente importantes síntomas, entre los que cabe destacar el dolor, insuficiencia pancreática, obstrucción biliar y saciedad precoz/obstrucción temprana de la salida gástrica. Estos síntomas son a menudo difíciles de tratar y se asocian a una mala calidad de vida. Por tanto, es importante establecer como objetivos prioritarios del tratamiento en este subgrupo el control de la progresión de la enfermedad, los síntomas y el mantenimiento de la calidad de vida².

A continuación, se comentan las principales opciones terapéuticas disponibles en la actualidad:

- **Quimioterapia (QT)**

Sin entrar en detalle en esta modalidad terapéutica, se puede afirmar que los esquemas más empleados en la práctica asistencial son fluorouracilo (5-FU), leucovorin (LV), irinotecán, oxaliplatino y gemcitabina (GMZ) más nanopartículas de paclitaxel unido a albúmina. Estos han aumentado la

supervivencia global en personas con LAPC y cáncer metastásico, y pueden recomendarse en aquellos pacientes con un buen estado funcional: escala de performance status (PS) de la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 y 1². En aquellos con un estado funcional límite, los regímenes con GMZ en monoterapia o GMZ más capecitabina (GEMCAP) solos o en combinación, pueden ser mejor tolerados y podrían considerarse una opción terapéutica más eficaz².

En cuanto a la duración del tratamiento de primera línea, actualmente no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que den respuesta a esta cuestión. En la práctica clínica la duración es variable, dependiendo de la tolerancia del paciente, así como la respuesta tumoral². Así mismo, la duración también puede verse influida por el planteamiento terapéutico posterior, es decir, la administración de QT-RT de consolidación².

Generalmente, los pacientes con enfermedad localmente avanzada reciben QT durante un periodo de al menos 6 meses, con valoración de respuesta cada 2-3 meses aproximadamente². Si tras este periodo hay estabilidad de la enfermedad, pero toxicidades inaceptables, la radioterapia externa (RTE) puede ser una alternativa adecuada².

- **Quimiorradiación concomitante (QT-RT)**

En pacientes con LAPC irresecable, la única opción terapéutica es la QT-RT¹¹. De hecho, durante las últimas tres décadas, ha sido el pilar del tratamiento en este subgrupo de pacientes. Los resultados han mejorado gradualmente, lo que se atribuye principalmente al perfeccionamiento de la quimioterapia (QT), que posibilita la aplicación de esquemas terapéuticos más efectivos, así como de la RTE, que permite la administración de una dosis total más elevada³. Del mismo modo, también han influido los avances tecnológicos, tanto en la mejor delimitación de los volúmenes tumorales mediante técnicas de fusión con RMN/PET, así como en las técnicas de conformación e hipofraccionamiento.

Hoy en día, se considera como tratamiento estándar la inducción con QT, que permite seleccionar aquéllos pacientes que no progresan local ni sistémicamente, seguida de QT-RT concomitante. La dosis de irradiación varía entre 45-50 Gy con fraccionamiento estándar (1,8Gy/día)¹². Aun así, la tasa de control local es todavía baja, oscilando entre 40% y 55%, con una supervivencia media de 5 a 14 meses.

Paralelamente, se han desarrollado esquemas hipofraccionados, que incrementan la dosis biológica efectiva por fracción y reducen los días de tratamiento, haciendo posible una escalada de dosis. Esto conlleva una disminución de la toxicidad aguda, en contra de un incremento de la tardía. Estos esquemas evitan las pausas derivadas de la toxicidad secundaria al tratamiento sistémico¹¹. Dichos tratamientos requieren técnicas altamente conformadas a nuestro volumen tumoral, con sistemas guiados de verificación de imágenes (IGRT).

El efecto secundario más importante de la RTE es la toxicidad gastrointestinal. Se ha demostrado una correlación entre la incidencia y severidad de la toxicidad y el volumen de órgano irradiado, que puede valorarse en DHV (histograma dosis-volumen), el cual correlaciona la dosis que recibe un determinado volumen de un órgano a riesgo (OAR). En un intento de disminuir los márgenes de órgano irradiado y mejorar la conformación, nace la radioterapia estereotáctica extracraneal (SBRT), junto con técnicas de valoración del movimiento tumoral (TAC-4D), tanto el control respiratorio como la verificación con técnicas guiadas por imagen¹¹.

- **Radioterapia estereotáctica extracraneal (SBRT)**

Recientemente, la SBRT se ha convertido en un tema de investigación de creciente interés, por lo que en los últimos años ha sido evaluada en diversos ensayos prospectivos y retrospectivos¹¹. La finalidad de estas investigaciones es proporcionar una dosis equivalente biológicamente (DEB) superior, y con intención ablativa, con respecto a la empleada con fraccionamiento convencional. Como se explicará a continuación, en la SBRT la reducción de los márgenes de seguridad mediante técnicas de control del movimiento respiratorio y técnicas de verificación de imagen guiada, permite la administración de una menor dosis en los OAR circundantes y, por tanto, una menor toxicidad.

Se basa en la administración de dosis elevadas de radiación a nuestro volumen blanco, ya sea en una única sesión o en un número menor de 5 fracciones. Para conseguir una mayor precisión en la definición tumoral, nos basamos en la fusión con otras pruebas de imagen, tales como la RMN y PET, con la TAC de planificación, para conseguir una mejor delimitación de nuestro volumen blanco de tratamiento; así como en el conocimiento del movimiento tumoral durante el movimiento respiratorio, el cual puede ser valorado

mediante diversas modalidades de control respiratorio tales como *gating* y *tracking*.

El *gating* permite conocer el rango de movimiento del tumor durante el ciclo respiratorio, por lo que se evalúa tanto en inspiración como espiración. Al conocer la localización exacta del tumor, se puede administrar la irradiación en un determinado momento de la fase respiratoria. En el *tracking* realizamos un barrido del tumor y de los órganos de riesgo a lo largo del ciclo respiratorio, siendo entonces fundamental contar con una buena adquisición de imágenes y una correlación de las mismas con cada fase del ciclo respiratorio¹³. Este se determina mediante la colocación de tres marcadores fiduciales de oro en la proximidad del tumor, unas dos semanas previas a la planificación, para evitar la migración. Estos fiduciales se pueden colocar por vía percutánea, endoscópica o durante la laparotomía exploratoria¹⁴.

Teniendo en cuenta las limitaciones de la QT-RT con fraccionamiento convencional, la SBRT se ha propuesto como una alternativa a ésta. La ventaja más importante podría ser la reducción del tiempo de tratamiento, evitando las interrupciones que acontecen como consecuencia del tratamiento sistémico. Permite administrar dosis locales elevadas, con intención ablativa. La mayoría de los estudios consultados muestran su factibilidad y mínima toxicidad en el LAPC, con beneficios en el control local. No obstante, también se reportan casos de toxicidad gastrointestinal tardía significativa¹¹.

2. OBJETIVOS

A continuación, se enumeran los principales objetivos de esta revisión.

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

Evaluar el efecto de la intensificación de dosis local sobre el área tumoral, en términos de respuesta clínica de un protocolo de SBRT en LAPC.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Analizar el efecto de la escalada de dosis local respecto al índice terapéutico, así como comparar los resultados con otras modalidades terapéuticas:

- Tolerancia y factibilidad del tratamiento radioterápico.

- Los resultados clínicos oncológicos relevantes: supervivencia global (OS), tiempo medio de supervivencia, supervivencia libre de progresión (PFS), tiempo hasta la progresión (TTP), respuesta clínica, incidencia y severidad de efectos adversos (AEs).
- Correlación del efecto terapéutico con los resultados clínicos-evolutivos.

Una vez comentadas las conclusiones extraídas a partir de los resultados de la revisión, se llevará a cabo un protocolo asistencial en el que se detallarán las posibilidades terapéuticas de este tipo de cáncer, centrándose en la SBRT.

Así mismo, este documento, al tratarse de una revisión y no de un protocolo asistencial real, no incluye los siguientes apartados exigidos en la elaboración del trabajo de fin de grado: “Presentación oficial por escrito de los protocolos a la gerencia o servicio que lo realizó según corresponda” y “Declaración de intereses de los participantes”.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se realizó una búsqueda de la bibliografía utilizando las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Embase, Cochrane Library, La Biblioteca Cochrane Plus, UpToDate, DARE y Prospero. No se acotó la búsqueda en base al idioma, fecha, ni tipo de estudio. Fueron incluidos en este análisis tanto estudios de tipo prospectivo como retrospectivo. Se utilizó la plataforma HONselect para localizar los términos MeSH de *stereotactic body radiation* y de *pancreatic cancer*, que son *radiosurgery* y *pancreatic neoplasm* respectivamente. La estrategia de búsqueda fue: ("Radiosurgery"[Mesh]) AND "PancreaticNeoplasms"[Mesh]. De esta forma, se obtuvieron 101 resultados.

No obstante, se consideró que al acotar de esta forma la búsqueda se obtenía un número limitado de resultados, por lo que se decidió realizar la búsqueda introduciendo directamente los términos libres *stereotactic body radiationtherapy in pancreatic cancer*. Así, en esta ocasión la estrategia de búsqueda fue: stereotactic[All Fields] AND ("human body"[MeSH Terms] OR ("human"[All Fields] AND "body"[All Fields]) OR "human body"[All Fields] OR "body"[All Fields]) AND ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR ("radiation"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "radiation therapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH

Terms] OR ("radiation"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "radiation therapy"[All Fields]) AND ("pancreatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "pancreatic neoplasms"[All Fields] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "pancreatic cancer"[All Fields]). Se identificaron 150 resultados.

Se llevó a cabo una primera selección de estos 150 artículos a partir de los títulos y resúmenes, quedando 32. Tras la lectura completa de estas 32 publicaciones se seleccionaron 5 artículos: 4 revisiones sistemáticas^{11,14,15,16} y 1 guía de práctica clínica². Para la realización de la revisión del tema que nos ocupa, finalmente fue seleccionada la guía de práctica clínica², pues es el único estudio que cumple los criterios de una revisión sistemática válida, como se explicará más adelante.

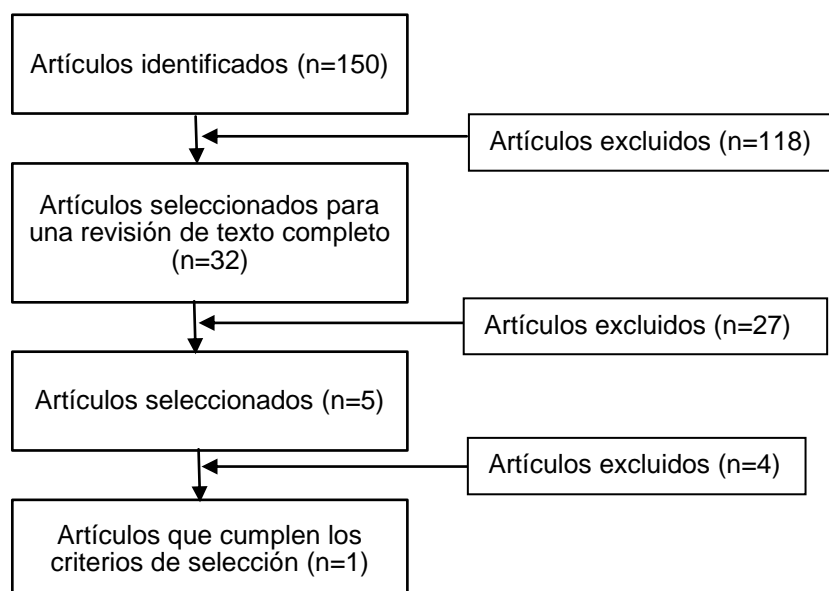


Fig. 1: Diagrama de flujo de selección de artículos.

Actualmente, las sociedades científicas médicas basan sus recomendaciones en los resultados de los estudios epidemiológicos disponibles sobre cada materia. Esto es Medicina Basada en la Evidencia (MBE), que consiste en la integración de la mejor evidencia científica disponible sobre un tema con la maestría clínica individual¹⁷.

Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en las cuales se utilizan datos recogidos previamente en los estudios originales primarios. Constituyen una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible, incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales e identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario realizar investigación. Además, son imprescindibles para la práctica de una MBE y una herramienta fundamental en la toma de decisiones médicas¹⁷.

Con el objetivo de asegurar la calidad de las revisiones seleccionadas, se evaluaron según la sistemática CASPe y el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas. Cabe destacar que solo la guía de práctica clínica², realizada a partir de una revisión sistemática, se basa en ensayos clínicos aleatorizados controlados. El ensayo clínico aleatorizado es la evidencia más sólida para estudiar relaciones causa-efecto, ya que existe asignación aleatoria de los individuos a los diferentes grupos de tratamiento¹⁷. Por lo tanto, esta guía de práctica clínica ofrece una elevada evidencia científica. El resto de revisiones sistemáticas seleccionadas^{11,14,15,16} incluyen ensayos clínicos no aleatorizados. Según la sistemática CASPe, este último tipo de estudio no es válido por no ofrecer la máxima evidencia científica. Cuando nos enfrentamos a la segunda pregunta (*¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?, ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*) necesariamente descartaríamos el estudio por no poder contestar afirmativamente. Por este motivo, se desestimaron los estudios anteriormente citados.

3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se incluyeron estudios sobre métodos terapéuticos en pacientes con LAPC, que informaron los resultados en uno o más de los siguientes criterios: supervivencia global (OS), incluyendo la supervivencia al año, tiempo medio de supervivencia, supervivencia libre de progresión (PFS), tiempo hasta la progresión (TTP), respuesta clínica, tasa y severidad de efectos adversos (AEs).

Se excluyeron informes de casos, así como estudios con resultados referentes al cáncer de páncreas en estadio diferente al localmente avanzado. En el caso de las revisiones sistemáticas, no fueron seleccionadas aquellas en las que no se describía la sistemática de búsqueda, o bien no se mencionaban los estudios que se habían incluido en la revisión^{18,19,20,21}.

Así mismo, también fue un motivo de exclusión el uso de tamaños muestrales limitados^{22,23}. Para poder realizar un análisis inferencial a partir de una muestra, el tamaño muestral es importante. Tamaños muestrales demasiado pequeños no nos permitirán determinar diferencias que de verdad existen, es decir, aceptaremos con demasiada facilidad la hipótesis nula que se somete a contraste. En general, y sin entrar en una discusión a fondo del problema, las muestras deben estar por encima de tamaño $N = 100$ o, al menos, por encima de 30. Pero más importante que el tamaño muestral es la calidad de los datos.

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, se descartaron aquellos estudios no aleatorizados. La falta de aleatoriedad posibilita que los errores de sesgo

aparezcan con facilidad, ya que la población objeto de estudio puede no estar relacionada con la muestra, y, como consecuencia, las conclusiones obtenidas no serán aplicables a los individuos que se desea analizar.

Es importante resaltar que en todos los ensayos incluidos en la guía de práctica clínica², la edad media de los individuos estudiados era más pequeña que la edad media de los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas en la población general (al menos 5 años más joven y, para la mayoría, 10 años más joven). También es interesante remarcar que participaron más hombres que mujeres en estos estudios.

Por último, cabe destacar que aunque el tema a desarrollar en esta revisión era específicamente el tratamiento del LAPC con SBRT, la limitación en el número de publicaciones de calidad desde el punto de vista de la MBE sobre esta materia ha hecho que el estudio abarque también otros tipos de tratamiento disponibles en la actualidad para el LAPC, como la QT y la QT-RT. Así, en la guía de práctica clínica² a partir de la cual se ha realizado la revisión, se puede observar que una cantidad significativa de los ensayos incluidos estudian los efectos de estos otros tratamientos.

4. RESULTADOS

4.1. OBJETIVOS PLANTEADOS EN LOS TRABAJOS PUBLICADOS

El objetivo de la comparación de resultados de los distintos estudios que sustentan la guía de práctica clínica² es la búsqueda de la terapia más efectiva en el LAPC, en términos de OS como variable principal. Si bien es cierto que la gran mayoría de estudios han empleado QT como tratamiento, también se han recogido resultados de ensayos sobre QT-RT, incluyendo SBRT. Otras opciones terapéuticas estudiadas han sido la terapia génica asociada a QT-RT²⁴, así como el uso de un radiosensibilizador en el contexto de radioterapia intraoperatoria (RIO)²⁵.

La variable principal es la detección de un cambio esperado en la supervivencia global (OS). También se ha evaluado dicha variable en un momento puntual: la supervivencia al año. La OS se ha calculado a partir de la fecha de la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. En cuanto a las variables secundarias, cabe destacar la dificultad encontrada a la hora de determinarlas, puesto que cada ensayo utiliza unas diferentes, complicando de esta forma la comparación de resultados entre los distintos estudios. Finalmente, la elección de estas variables se ha llevado a cabo de acuerdo con la frecuencia con la que estas se habían valorado en las investigaciones. Así, se han escogido la supervivencia libre de progresión (PFS), el

tiempo hasta la progresión (TTP), la respuesta clínica, el tiempo medio de supervivencia y la aparición de efectos adversos (AEs), tanto durante la fase de inducción como durante la de mantenimiento.

4.2. SÍNTESIS DE LAS METODOLOGÍAS UTILIZADAS

Los ensayos clínicos son cada vez más frecuentes en la literatura médica y plantean una forma específica de análisis. En la práctica, se trata de comparar el resultado de una variable dicotómica (ocurrencia o no del suceso) entre los dos grupos sobre los que se interviene, pero a diferencia de otros ensayos, en estos casos tendremos que tener en cuenta el tiempo hasta que el suceso se produce²⁶.

Los ensayos clínicos estudiados analizan este tipo de resultados utilizando un modelo de regresión de riesgos proporcionales o regresión de Cox, que tiene en cuenta, además de la producción del suceso, el tiempo que tarda en producirse. Estos datos suelen representarse mediante tablas y curvas de supervivencia, llamadas de Kaplan-Meier. El análisis de estas curvas junto con la regresión de Cox nos proporciona tres resultados de interés: la mediana de tiempo en el que han presentado el suceso el 50% de los participantes, el tiempo medio en el que se produce el evento y la tasa de riesgos instantáneos, más conocida por su nombre en inglés, *hazard ratio* (HR)²⁶.

El modelo de regresión de Cox tiene en cuenta la información proporcionada por todos los participantes que intervienen en el estudio, incluidos aquellos que lo abandonan durante el seguimiento. El periodo de seguimiento se divide en intervalos temporales, calculándose la tasa de riesgo como la probabilidad, no habiendo presentado el suceso hasta ese momento, de presentarlo en el periodo subsiguiente. Esta tasa de riesgo va variando a lo largo de la duración del estudio, por lo que el modelo calcula una hipotética tasa instantánea media cuando el periodo de tiempo tiende a cero. La HR no es más que el cociente de las tasas instantáneas entre el grupo de intervención y el control. Puesto que esta medida tiene en cuenta el efecto temporal, resulta la forma idónea de valorar el riesgo cuando hay implicada una variable de supervivencia²⁶.

Por lo tanto, la HR final calculada por el modelo de regresión es un promedio de las razones de tasas instantáneas en cada momento durante la duración del estudio y representa la relación de probabilidades de producción del suceso de los tratados frente a los no tratados, en un momento dado. Para ser precisos, la HR

representa cuánto más probable es que se produzca el suceso a que no se produzca en tratados frente a controles²⁶.

En cuanto a la interpretación de la HR, el valor nulo es el uno, que indica igualdad de probabilidad de producción del suceso en los dos grupos en el siguiente intervalo de tiempo. Una HR > 1 indica más riesgo de producción en el grupo de intervención y una HR < 1 significa que hay un riesgo menor en el grupo de intervención que en el control²⁶.

Por último, para la comparación de los resultados, se ha utilizado la prueba de χ^2 y, en caso de que no pudiera ser utilizada por razones estadísticas, la prueba exacta de *Fisher*. La prueba de χ^2 se utiliza para conocer si existe o no relación de dependencia entre variables de tipo cualitativo. Esta prueba compara las frecuencias observadas frente a las frecuencias esperadas en caso de que la hipótesis nula fuera cierta. Si las frecuencias observadas y esperadas son muy parecidas la hipótesis nula es creíble. El estadístico de *Pearson* mide el parecido entre ambos tipos de frecuencias, de manera que valores pequeños del estadístico van a favor de la hipótesis nula, mientras que valores grandes del estadístico indican mucha discrepancia entre ambos tipos de frecuencias y, en consecuencia, van en contra de la hipótesis sometida a contraste. La χ^2 se calcula por aproximación, y esta aproximación no es adecuada en caso de que el 20% de las frecuencias esperadas sean inferiores a 5, en cuyo caso se debe recurrir a la prueba exacta de *Fisher*.

4.3. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

En el anexo III se pueden consultar los resultados de los estudios incluidos en la guía de práctica clínica². A continuación, se realiza una comparación de estas variables de interés oncológico.

A) Supervivencia global (OS)

En cuanto a la variable principal, se ha analizado en dieciocho^{24,25,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42} de los veintiséis artículos incluidos en la guía de práctica clínica². Por otro lado, el uso de diferentes medidas para evaluar la supervivencia dificulta notablemente la comparación entre tratamientos. Y finalmente, el hecho de que en algunos casos los tamaños muestrales sean muy distintos (desde los 602 pacientes en el estudio de Kindler³⁴ hasta los 74 en el de Mukhrjee²⁸), conlleva que la precisión con la que se estiman determinados parámetros poblacionales sea también muy diferente, lo que implica incertidumbre en las comparaciones.

Incluso en aquellos estudios que comparan la OS de un mismo esquema terapéutico (GMZ es el agente que con más frecuencia comparan), se observa mucha disparidad. Por ejemplo, en el estudio de Berlin⁴⁰ la OS es de solo 6 meses, en comparación a la de Mukhrjee²⁸, que es de 13 meses. Una de las explicaciones posibles, es que las poblaciones objeto de estudio estén diferenciadas por el proceso de muestreo (proceso de selección de los pacientes), que en muchos estudios no queda suficientemente explicado. Una vez definida la población sobre la que se aplica el tratamiento, no siempre queda suficientemente garantizada la aleatoriedad en el proceso de muestreo, lo que podría invalidar las conclusiones obtenidas.

Por otro lado, algunas de estas comparaciones se podrían realizar, si se dispusiera de los resultados de cada ensayo clínico. Las diferencias observadas entre distintos trabajos de investigación podrían no ser estadísticamente significativas. Si se dispusiera de los datos de cada ensayo clínico se podría analizar si lo son o no, pero el acceso a tales datos no suele ser posible.

En cuanto a la **supervivencia al año**, en el estudio de Stathopoulos⁴³, la diferencia entre el grupo tratado con irinotecan más GMZ (24,3%) y el grupo que recibe GMZ (21,8%) no es estadísticamente significativa. Esta variable también se analiza en el estudio de Rwigema (41%)³² y en el de Chang (21%)⁴⁴. Sin embargo, no se pueden comparar los resultados de ambos estudios porque se evalúan tratamientos diferentes. Podría parecer que la supervivencia al año es mayor con un tratamiento (41% con SBRT)³² que con otro (21,8% con GMZ en monoterapia y 24,3% con la combinación de irinotecan más GMZ⁴³). No obstante, hay que tener en cuenta que el 90% de los pacientes tratados con SBRT³² recibieron QT de inducción o posterior a SBRT. El 21,1% había sido tratado con RTE previa y el 15,5% había recibido SBRT con anterioridad para recidivas locales.

B) Tiempo medio de supervivencia

Tanto en el estudio de Philip⁴⁵ como en el de Stathopoulos⁴³, se evalúa la GMZ en monoterapia, siendo de 5,9 meses y 6,5 meses, respectivamente. Para poder inferir conclusiones veraces deberíamos analizar el conjunto de datos de los estudios. Además, el número de pacientes que participan en los dos estudios es muy diferente (743 y 130, respectivamente).

C) Supervivencia libre de progresión (PFS)

La PFS es el segundo parámetro más evaluado, aparece en siete ^{24, 28,29,33,34,45,46} de los veintiséis ensayos. Este tipo de estimación de supervivencia cuantifica el tiempo acontecido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión. En algunos casos se vuelve a observar discrepancia en los resultados entre diferentes tratamientos. Como se comentó previamente, los estudios con tamaño muestral reducido pueden presentar mayor incertidumbre de la deseable, lo que podría explicar esta disparidad.

D) Tiempo hasta la progresión (TTP)

Tanto el estudio de Stathopoulos⁴³ como el de Rocha Lima³⁹ comparan el tratamiento basado en GMZ en monoterapia con la combinación de GMZ e irinotecan. En ambos, se observa una mínima diferencia en el TTP: 0,1 meses en el ensayo clínico de Stathopoulos⁴³ versus 0,5 meses en el de Rocha Lima³⁹. Diferencias tan mínimas no pueden ratificar que existan diferencias significativas entre tratamientos.

E) Respuesta clínica

Si comparamos los estudios de Rocha Lima³⁹, Heinemann³⁷ y Cohen³⁸, parece que la respuesta clínica aumenta con el esquema basado en GMZ-irinotecan (16,1%)³⁹, siendo inferior al 10,2% con el resto de tratamientos (4,4% con GMZ en el estudio de Rocha Lima³⁹; 8,2% en el grupo tratado con GMZ en monoterapia y 10,2% en el grupo que recibe GMZ más cisplatino (CDDP) en el estudio de Heinemann³⁷ (2006); 6% en el grupo que recibe RTE exclusiva y 6,9% en el grupo que recibe RTE y QT concomitante en el estudio de Cohen³⁸). No obstante, podría parecer a priori que existe una diferencia menor con el resultado obtenido en el estudio de Colucci³³, en el que uno de los grupos también recibe GMZ-CDDP, obteniéndose una respuesta clínica del 15,1%. Como en los casos anteriores, para poder comparar las tasas de respuesta clínica entre dos tratamientos diferentes sería necesario disponer de los datos brutos.

En los ensayos clínicos de Gonçalves²⁹, Kindler³⁴ y Stathopoulos⁴³ se compara esta variable entre un grupo que recibe GMZ en monoterapia, mientras que el otro recibe GMZ junto con otro agente terapéutico (sorafenib²⁹, bevacizumab³⁴ e irinotecan⁴³). Igual que en los casos anteriores, no se puede concluir que existan diferencias relevantes desde el punto de vista estadístico,

pero podemos intuir que el tratamiento combinado reporta tasas de respuesta superiores (23% vs. 13% vs. 15%, respectivamente).

Por último, en el estudio de Maysey⁴¹ también se considera esta variable, comparando el resultado obtenido en un grupo que recibe 5-FU intravenoso -iv- (8,4%) frente a otro que recibe 5-FU iv más mitomicina –MMC- (17,6%). Teniendo en cuenta las mismas consideraciones que en los estudios anteriores, se puede decir que parece haber una mayor tasa de respuesta clínica a favor del tratamiento combinado.

F) Incidencia y severidad de efectos adversos (AEs)

La escala *Common Terminology Criteria for adverse events* (CTCAE)⁵⁵, desarrollada por el *National Cancer Institute* (NCI), es la escala que evalúa los efectos adversos (AEs) derivados de la QT y RTE⁴⁷. Se distinguen cinco grados de toxicidad⁴⁷:

- G⁰ 0 = ausencia de toxicidad
- G⁰ 1 = toxicidad leve
- G⁰ 2 = toxicidad moderada
- G⁰ 3 = toxicidad severa e indeseable
- G⁰ 4 = toxicidad que amenaza la vida o incapacita de forma importante
- G⁰ 5 = muerte tóxica

En la mayor parte de los artículos evaluados, se analizan las toxicidades severas G3-4. En cuanto a la toxicidad hematológica^{28,33,48,37,39,40,41}, se refiere sobre todo leucopenia y neutropenia. Entre los AEs no hematológicos, se describen alteraciones gastrointestinales^{31,39,40,48}, hipertensión arterial (HTA) y proteinuria³⁴, erupción cutánea^{27,48}, eritrodisestesia palmoplantar⁴⁸, así como fiebre y escalofríos²⁴.

El duodeno es el principal órgano responsable de la limitación de la dosis en SBRT, por lo que se debe prestar especial atención a la toxicidad gastrointestinal. Los efectos adversos más preocupantes son la úlcera, perforación y obstrucción del intestino delgado¹⁵. En el anexo IV se describen los principales efectos adversos gastrointestinales derivados de la QT y RTE, según la CTCAE versión 4⁵⁵.

4.4. CRÍTICA A LA PRESENTACIÓN DE RESULTADOS CLÍNICOS

En primer lugar, resulta sorprendente que en muchos análisis estadísticos se rechace la hipótesis correspondiente con p-valores muy ajustados. El p-valor es una medida de la credibilidad con la que se acepta o rechaza una hipótesis y se mide en términos probabilísticos. En consecuencia, los casos en los que el p-valor está muy cerca del nivel de significación habitual ($p < 0,05$) deberían ser tratados desde el punto de vista estadístico con afirmaciones que indicaran que existen indicios sobre la aceptación o rechazo de la hipótesis, pero de forma no concluyente.

En segundo lugar, conviene recordar que la fiabilidad de un análisis estadístico depende más de la calidad de los datos que del tamaño muestral. De hecho, con una calidad deficiente de los datos, por muy grande que sea la muestra, las conclusiones tienen grandes posibilidades de ser erróneas. Se observa en algunos casos una deficiente forma de recopilación de datos, ya que no se garantiza la aleatoriedad de la muestra, única forma de evitar los errores de sesgo.

5. CONCLUSIONES

En general, los avances en Medicina se basan en los resultados de los ensayos clínicos. El ensayo clínico aleatorizado es la evidencia más sólida para estudiar relaciones causa-efecto, ya que existe asignación aleatoria de los individuos a los diferentes grupos de tratamiento¹⁷. En el campo de la oncología estos ensayos son fundamentales en la toma de decisiones sobre el manejo de la patología, y también a la hora de mejorar los tratamientos disponibles y los cuidados en los pacientes oncológicos². Por ello, se estima que todas las personas deben tener la oportunidad de participar en estos ensayos.

El hecho de no disponer de los datos brutos de los ensayos clínicos supone una limitación a la hora de realizar la comparación de resultados entre estudios. No obstante, parece obtenerse una mejor supervivencia en aquellos estudios donde los pacientes reciben QT. En consecuencia, destacamos la importancia de la QT temprana en el tratamiento del LAPC.

En cuanto a la SBRT, es una modalidad emergente de RTE que muchos centros utilizan ya en el contexto del LAPC. Se trata de una técnica factible, tolerable y modulable con componentes de intensificación sistémica. Presenta importantes beneficios, como la mejora de los índices de reseccabilidad quirúrgica en pacientes no candidatos de entrada al procedimiento quirúrgico, así como alivio sintomático.

Además, muestra una toxicidad gastrointestinal (duodeno) aceptable en la mayoría de los estudios revisados, sin ocasionar demoras en la administración de tratamiento sistémico, lo cual constituye una de las ventajas más importantes. No obstante, a pesar de los resultados expuestos, se requieren estudios prospectivos randomizados adicionales para determinar la verdadera eficacia de esta técnica².

Por último, se ha analizado el uso que se hace de las variables en los ensayos clínicos en este campo. Uno de los inconvenientes encontrados durante la comparación de artículos ha sido el hecho de que no todos utilizan los mismos criterios para presentar resultados, lo que dificulta y a veces imposibilita la comparación. Esto hace que, aunque la variable estudiada sea la misma, no puedan compararse los resultados de los estudios. Por ello, sería beneficioso estandarizar las medidas de las variables para presentar los resultados experimentales.

6. PROTOCOLO ASISTENCIAL

Las neoplasias localmente avanzadas irresecables (UPC, *unresectable pancreatic cancer*) presentan un pronóstico infausto con alto riesgo de recaída local y a distancia. Tras una revisión exhaustiva, investigamos el papel de la SBRT en este contexto para comparar los resultados obtenidos con las distintas terapias disponibles. Pese a que no hay evidencia de que la SBRT proporcione mejores resultados que la RTE convencional en términos de supervivencia y control de la enfermedad, sí se ha demostrado el beneficio clínico derivado de un tiempo de tratamiento más corto y la escalada de la dosis, así como la integración óptima con la terapia sistémica. Del mismo modo, se encuentran diferencias importantes en la incidencia y severidad de la toxicidad derivada del tratamiento. Esto es debido a la diversidad, tanto de esquemas como de dosis total administrada, así como a la variabilidad en los sistemas de inmovilización y control respiratorio empleados. Según reportan los estudios previos, la SBRT es un tratamiento cómodo, no invasivo, que permite a los pacientes reanudar su vida cotidiana y que presenta una toxicidad aceptable, hechos que justifican un interés creciente en la SBRT en el campo oncológico.

6.1. SUBGRUPO AL QUE ESTÁ DIRIGIDO NUESTRO PROTOCOLO ASISTENCIAL

Pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado irresecable, sin afectación a distancia, los cuales deben cumplir con los criterios de inclusión que se describen a continuación.

Se le explicará el protocolo al paciente el día de la consulta, resolviendo las dudas que le puedan surgir. Tras recibir toda la información, el paciente deberá firmar un consentimiento informado.

6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Aceptación del tratamiento por parte del paciente mediante la firma del consentimiento informado por escrito.
2. Edad ≥ 18 años.
3. *Performance status* ECOG ≤ 1 .
4. Diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma pancreático.
5. Tumores en estadio T1-T4 (irresecable), N0M0. Para alcanzar el diagnóstico de estadificación, se deberán haber realizado las siguientes pruebas de imagen: TAC preferiblemente con contraste \pm ecoendoscopia \pm PET.
6. Recuentos sanguíneos suficientes, que no contraindiquen la QT:
 - a. Leucocitos $\geq 4,0 \times 10^9/l$.
 - b. Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$.
 - c. Cifras de hemoglobina clínicamente aceptables.
7. Posibilidades razonables de seguimiento.
8. Paciente mental y físicamente capacitado para recibir QT a criterio del oncólogo.

6.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Índice de masa corporal (IMC) > 30 .
2. Neoplasias malignas concomitantes, excepto carcinoma basocelular de piel tratado adecuadamente o carcinoma de cuello uterino *in situ*. Los pacientes con antecedentes de neoplasias malignas tienen que estar libres de enfermedad al menos 5 años.
3. Haber recibido RTE previa a nivel abdominopélvico.
4. Progresión locorregional o sistémica de la enfermedad durante el tratamiento sistémico previo, valorada mediante TAC.
5. Presencia de enfermedad metastásica.
6. Comorbilidades asociadas no controladas.
7. Embarazo o lactancia.

6.4. PLANIFICACIÓN

Una vez valorado y comprobado que se cumplen los criterios de inclusión establecidos, el paciente recibirá QT de inducción con GMZ 100 mg/m² 1v/sm x2 ciclos.

El radiólogo especializado en patología gastrointestinal valorará la TAC de planificación para confirmar que no se haya producido progresión locorregional o sistémica durante el tratamiento. Si esto ocurriese se deberá excluir del protocolo.

A continuación, realizaremos una cuna alfa personalizada al paciente, o se empleará un sistema de inmovilización estereotáctica abdominal. Se colocarán los brazos del paciente en torno a la cabeza con un dispositivo de brazos arriba. Se colocará un compresor en la apófisis xifoides para reducir el movimiento diafragmático durante la respiración. Se utilizará un reposa pies y reposa rodillas para asegurar la reproducibilidad diaria durante el tratamiento. Después, se colocarán tres marcas plomadas a nivel abdominal, dos laterales y una central, para asegurar el correcto alineamiento, que una vez realizada la TAC se tatuarán.

Seguidamente, se llevará a cabo una TAC de planificación con contraste iv y *gastrografin* oral con cortes de 3 mm desde fosa supraclavicular (FSC) hasta L5, así como una TAC-4D para valorar el movimiento real del tumor debido tanto a los movimientos respiratorios como a los peristálticos. Con la TAC-4D se adquirirán de 4 a 6 fases del ciclo respiratorio. Se realizará el *gating* respiratorio para conocer la localización real del tumor dentro del ciclo respiratorio.

Con posterioridad, se delimitará el *gross tumor volume* (GTV), es decir, el tumor macroscópico visible, en la TAC de planificación. Para obtener una mejor definición del GTV, se fusionará la imagen de la TAC de planificación con la de la PET. A continuación, se iniciará el proceso de planificación por parte del médico. Se definirá ese GTV en cada una de las fases del ciclo respiratorio y el programa de planificación creará el ITV (*internal target volume*), que nos dará la medida más real del movimiento tumoral durante el proceso respiratorio. A ese ITV se le dará un margen de 6 mm para evitar las incertidumbres o errores del posicionamiento diario.

6.5. DOSIMETRÍA Y ÓRGANOS A RIESGO

Los órganos a riesgo (OAR) limitan la dosis de prescripción de la SBRT, atendiendo a las siguientes consideraciones:

- Si el tumor infiltra $\geq 1/3$ circunferencia del duodeno, estómago: 3x8 Gy.

- Si la relación entre el tumor/duodeno es < 3 mm: 3x10 Gy; si es mayor: 3x12 Gy.

Las restricciones o *constraints* de los OAR son las siguientes:

- Hígado: V21 Gy < 30%; V15 Gy < 50%.
- Riñón: V12 Gy < 2 5%.
- Dosis máxima (D máx) espinal: 12 Gy.
- Dosis máxima (D máx) intestino: 10 Gy.

El fraccionamiento de la SBRT se establecerá en función de la proximidad de los OAR, por lo que se denominará "SBRT adaptativa".

Acto seguido, la planificación será valorada por el servicio de radiofísica y se nos remitirá el plan con el DHV, así como la isodosis de referencia. Las curvas de isodosis son líneas (superficies en 3D) que unen puntos de igual dosis en un plano⁴⁹. Si se cumplen las restricciones previamente descritas se podrá iniciar el tratamiento.

6.6. INICIO DEL TRATAMIENTO

Este tendrá lugar preferiblemente los lunes y a días alternos con dos horas de ayuno para evitar la distensión abdominal.

Todos los días se verificará mediante imagen guiada, es decir, emplearemos CBCT (*cone beam computed tomography*) Kv (imagen de kilovoltaje). Se colocará al paciente siguiendo los mismos criterios que el día que se realizó la planificación. Se realizará la imagen y se fusionará con la imagen de referencia de la TAC de planificación. Se aceptará como correcto si no existen rotaciones mayores de 3 grados y desplazamientos mayores de 3 mm. Si no cumplen, dichos criterios, deberá levantarse al paciente y volver a iniciar el proceso de posicionamiento.

6.7. VALORACIÓN DE LA TOXICIDAD

Con el fin de conocer la toxicidad aguda, el médico procederá a la valoración de la toxicidad por grados según los criterios terminológicos comunes de acontecimientos adversos (CTCAE) versión 4⁵⁵; esta evaluación se llevará a cabo de forma diaria durante el tratamiento. Una vez finalizado, se valorará en 15 días al paciente para conocer el grado de toxicidad máxima. A partir de entonces, los pacientes serán evaluados con visitas periódicas según el protocolo asistencial.

En caso de aparición de toxicidad gastrointestinal grado 4, se interrumpirá el tratamiento hasta que los síntomas relacionados con este se hayan reducido, y se reanudará dependiendo del estado del paciente.

6.8. SEGUIMIENTO

El paciente deberá rellenar un cuestionario de calidad de vida (EORTC QLQ-C30) el día de la consulta, a los 15 días y a los 3 meses de finalizar el tratamiento.

Se solicitará una PET de valoración entre las 4-8 semanas de finalizar el tratamiento para poder valorar la respuesta, junto con marcadores Ca 19.9.

Si existe una respuesta parcial o completa, se valorará con TAC, marcadores tumorales, anamnesis y exploración física cada 3 meses durante los 2 primeros años.

En caso de enfermedad estable o progresión de la enfermedad, se repetirá la PET a los 3 meses para confirmar la respuesta clínica obtenida al tratamiento. En el caso de progresión, se remitirá a Oncología para valorar el inicio de tratamiento QT.

ANEXOS

ANEXO I. GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ADC: Adenocarcinoma.

ADL: *Activities of Daily Living* (actividades de la vida diaria).

AEs: Efectos Adversos.

AH: Arteria Hepática.

AHPBA/SSO: *American Hepato-Pancreato-Biliary Association/Society of Surgical Oncology*.

AMS: Arteria Mesentérica Superior.

Ca 19.9: Antígeno carbohidrato 19.9.

CBCT: *Cone Beam Computed Tomography* (tomografía computerizada de haz cónico).

CBR: *Clinical Benefit Response* (tasa de beneficio clínico).

CDDP: Cisplatino.

CEA: Antígeno Carcinoembrionario.

CI: *Confidence Interval* (intervalo de confianza; si no se especifica lo contrario, es del 95%).

CPRE: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica.

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (criterios terminológicos comunes de acontecimientos adversos).

DEB: Dosis Equivalente Biológica.

DFS: *Disease Free Survival* (supervivencia libre de enfermedad).

DHV: *Dose-Volume Histogram* (histograma dosis-volumen).

D máx: Dosis máxima.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

EEUU: Estados Unidos.

FFLP: *Freedom From Local Progression* (intervalo libre de progresión).

Fig.: Figura.

FSC: Fosa Supraclavicular.

fx: Fracciones.

G: Grado.

GEMCAP: Gemcitabina más Capecitabina.

GI: Gastrointestinal.

GMZ: Gemcitabina.

GTV: *Gross Tumor Volume* (tumor macroscópico).

GTX: Docetaxal y Capecitabina.

HR: Hazard Ratio.

HTA: Hipertensión Arterial.

IGRT: *Image-Guided Radiation Therapy* (radioterapia guiada por imagen).

IMC: Índice de Masa Corporal.

is: *In Situ*.

ITV: *Internal Target Volume* (volumen interno).

iv: Intravenoso.

Kw: Imagen de kilovoltaje.

LAPC: *Locally Advanced Pancreatic Cancer* (cáncer pancreático localmente avanzado).

LV: Leucovorin.

L5: 5ª vértebra lumbar.

MBE: Medicina Basada en la Evidencia.

MCE: Mortalidad Causa Específica.

min: Minutos.

ml: Mililitros.

MMC: Mitomicina.

ms: Meses.

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.

OAR: Órgano A Riesgo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OS: *Overall Survival* (supervivencia global).

PAAF: Punción-Aspiración con Aguja Fina.

PET: *Positron Emission Tomography* (tomografía por emisión de positrones).

PFS: *Progression Free Survival* (supervivencia libre de progresión).

PS: *Performance Status* (estado general de un paciente oncológico).

QT: Quimioterapia.

QT-RT: Quimio-Radioterapia.

Qx: Cirugía.

RT: Radioterapia.

RTE: Radioterapia Externa.

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer.

RIO: Radioterapia Intraoperatoria.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RTE: Radioterapia Externa.

SBRT: *Stereotactic Body Radiation Therapy* (radioterapia estereotáctica extracraneal).

sm: Semana.

SMAD-4: *Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4*.

S-1: *TS-1; Taiho Pharmaceutical*, derivado oral de la fluoropirimidina.

TAC: Tomografía Axial Computarizada.

TAC-4D: Tomografía Axial Computarizada en 4 Dimensiones.

TC: Tronco Celíaco.

TGF- β : *Transforming Growth Factor Beta* (factor de crecimiento transformante beta).

TNF: *Tumor Necrosis Factor* (factor de necrosis tumoral).

TPN: *Total Parenteral Nutrition* (nutrición parenteral total).

TTF: *Time to Treatment Failure* (tiempo hasta el fracaso del tratamiento).

TTP: *Time to Tumor Progression* (tiempo hasta la progresión tumoral).

UPC: *Unresectable Pancreatic Cancer* (cáncer de páncreas irresecable).

V: Volumen.

VMS: Vena Mesentérica Superior.

VP: Vena Porta.

vs.: Versus.

5-FU: Fluorouracilo.

La búsqueda del significado de los términos se ha llevado a cabo en la página web del *National Cancer Institute*⁵⁰, en el apartado “Diccionario de cáncer”

Las variables estadísticas se describen en el anexo II.

ANEXO II. GLOSARIO DE VARIABLES ESTADÍSTICAS

Respuesta clínica: modo en que un paciente responde al tratamiento oncológico. Para su valoración se emplean generalmente los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Distinguímos cuatro tipos de respuesta clínica:

- Respuesta completa (RC): desaparición de la enfermedad medible y la evaluable, sin aparición de nuevas lesiones, con ausencia de síntomas y normalización de marcadores, durante al menos 4 semanas.
- Respuesta parcial (RP): reducción de al menos un 30% de la suma de los diámetros de las lesiones diana.
- Progresión de la enfermedad (PE): aumento del 20% de la suma de los diámetros de las lesiones diana, incremento absoluto de al menos 5mm en la suma de los diámetros de las lesiones diana, o aparición de nuevas metástasis o progresión de las lesiones no diana.
- Enfermedad estable (EE): ausencia de reducción o incremento suficiente para considerarla RP o PE, respectivamente.

Supervivencia al año: porcentaje de personas en un grupo de estudio o tratamiento que están vivas después de 1 año de haber sido diagnosticadas o comenzado el tratamiento. La enfermedad puede o no haber progresado.

Supervivencia global (*overall survival*): periodo de tiempo comprendido desde el inicio del tratamiento hasta el exitus.

Supervivencia libre de progresión (*progression free survival*): periodo de tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que el cáncer no crece ni se disemina.

Tiempo hasta la progresión (*time to tumor progression*): intervalo de tiempo que va desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. Parámetro de gran utilidad en los casos en los que los tratamientos obtienen tasas bajas de respuestas, valorando la eficacia a dicho tratamiento por el periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento en que no se produce recaída tumoral.

Tiempo medio de supervivencia: tiempo promedio de duración desde el momento del diagnóstico o el comienzo del tratamiento del cáncer, en el que los pacientes están vivos. En un ensayo clínico, esta medida permite determinar si el tratamiento es eficaz.

La búsqueda del significado de las variables se ha llevado a cabo en la página web del *National Cancer Institute*⁵⁰, en el apartado “Diccionario de cáncer”. También se ha extraído información del artículo RECIST y el radiólogo (J. Cervera)⁵¹.

ANEXO III. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

ARTÍCULO	TAMAÑO MUESTRAL	GRUPO Y TRATAMIENTO	RESULTADOS	EFECTOS ADVERSOS
Herman (2013) ²⁴	187	Grupo A: 50,4 Gy (28fx) + 5-FU + TNFerade.	OS: 10,0 ms (HR 0,90; p:0,26). PFS: 6,8 ms (HR 0,96; p:0,51).	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad GI y constitucional G1-2: fiebre y escalofríos: 81,7% vs. 14,3% (p<0,001). - Toxicidad GI y constitucional G3-4:3,2% vs. 1,1% (p>0,05).
	90	Grupo B: 50.4 Gy (28 fx) + 5-FU.	OS: 10,0 ms (HR 0,90; p:0,26). PFS: 7,0 ms (HR 0,96; p:0,51).	
Heinemann (2013) ²⁷	143	Grupo A: GMZ + erlotinib seguido de capecitabina.	OS: 6,2 ms (HR 1,02; p:0,90).	<ul style="list-style-type: none"> - Erupción cutánea se asocia con TTF2 (G0/1/2-4:2,9/4,3/6,7 ms, p<0,0001) y supervivencia (3,4/7,0/9,6 ms, p<0,0001). - Toxicidad segura en 1ª y 2ª línea.
	131	Grupo B: capecitabina + erlotinib seguido de GMZ.	OS: 6,9 ms (HR 1,02; p:0,90).	
Mukherjee (2013) ²⁸	36	Grupo A: capecitabina.	OS: 15,2 ms (HR 0,39; p:0,012). PFS: 12,0 ms (HR 0,60; p:0,11).	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad hematológica G3-4: 0% vs. 18% (p:0,008). - Toxicidad no hematológica: 12% vs. 26% (p:0,12). - AEs más frecuente: leucopenia y fatiga.
	38	Grupo B: GMZ.	OS: 13,4 ms (HR 0,39; p:0,012). PFS: 10,4 ms (HR 0,60; p:0,11).	
Ueno (2013) ⁵²	277	Grupo A: GMZ.	OS: 8,8 ms.	<ul style="list-style-type: none"> - Todos bien tolerados. - Mayor toxicidad ≥G3 en A vs. B: leucopenia (18,7% vs. 3,7%), neutropenia (41,0% vs. 8,8%), trombocitopenia (11,0% vs. 1,5%) y
	180	Grupo B: S-1.	OS: 9,7 ms.	

	275	Grupo C: GMZ + S-1.	OS: 10,1 ms. No inferioridad S-1 vs. GMZ (HR 0,96; p<0,001). No superioridad GMZ + S-1 (HR 0,88; p:0,15).	niveles elevados de AST (15,0% vs. 7,7%) y ALT (15,0% vs. 5,9%). - Diarrea ≥G3 fue menor en A que B (1,1% vs. 5,5%). - Menor toxicidad en A vs. C: leucopenia ≥G3 (18,7% vs. 37,8%), neutropenia (41,0% vs. 62,2%), trombocitopenia (11,0% vs. 17,7%), erupción cutánea (0,7% vs. 4,1%), diarrea (1,1% vs. 4,5%), vómitos (0,7% vs. 4,5%) y estomatitis (0% vs. 2,2%).
Gonçalves (2012) ²⁹	52	Grupo A: GMZ + placebo.	OS: 9,2 ms (p:0,231). PFS: 5,7 ms (p:0,902). PFS 6 ms: 48% (p:0,902). Respuesta clínica: 19%.	
	52	Grupo B: GMZ + sorafenib.	OS: 8 ms (p:0,231). PFS: 3,8 ms (p:0,902). PFS 6 ms: 33% (p:0,902). Respuesta clínica: 23%.	
Loehrer (2011) ³⁰	37	Grupo A: GMZ.	OS: 9,2 ms (p:0,017).	- Toxicidad G3-4 similares: 77% vs. 79%; (p:1,0 ^a). - Toxicidad G4-5: 9% vs. 41%.
	34	Grupo B: GMZ + RTE (50,4 Gy; 7,8 Gy/fx).	OS: 11,1 ms (p:0,017).	

^a Usado el test de Fisher.

Huang (2011) ³¹	38	Grupo A: 5-FU/capecitabina + RTE (50,4-63 Gy).	OS: 10,2 ms. OS 1 año: 34%. OS 3 años: 0%. OS 5 años: 0% (p:0,04).	<ul style="list-style-type: none"> - No diferencias significativas entre A y B. - Toxicidad GI aguda G3-5: 13% vs. 20%. - Toxicidad hematológica aguda G3-5: 8% vs. 4%. - Toxicidad GI tardía G3-5: 11% vs. 18%. - Toxicidad renal tardía G3-5: 0% vs. 2%.
	55	Grupo B: GMZ + RTE concomitante (ensayo escalada de dosis: 15 fx de 2,8 Gy -Dt: 42 Gy-; tratamientos posteriores: 2,4 Gy/fx -Dt: 36 Gy-).	OS: 12,5 ms. OS 1 año: 51%. OS 3 años: 12%. OS 5 años: 7% (p:0,04).	
Rwigema (2011) ³²	71	SBRT: 24 Gy (94,3% 1 fx; 5,7% >1 fx)	OS: 10,3 ms. Supervivencia 6 ms: 65,3%. Supervivencia 1 año: 41%. FFLP: <ul style="list-style-type: none"> - 6 ms: 71,7%. - 1 año: 48,5%. FFLP se logra en: <ul style="list-style-type: none"> - 73% con 24-25 Gy (p:0,004). - 45% con 18-22 Gy (p:0,004). 	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad aguda: 39,5%. <ul style="list-style-type: none"> o G1: 24% (5,6% diarrea, 4,2% fatiga, 2,8% náuseas, 4,2% dolor abdominal, 4,2% vómitos y 2,8% pérdida de peso). o G2: 11,3% (4,2% fatiga, 4,2 náuseas, 1,4% dolor abdominal y 1,4% pérdida de peso). o G3: 4,2% (1,4% náuseas, 1,4% dolor abdominal y 1,4% gastroparesia). - Toxicidad tardía: 4,2% (1,4% diarrea G1 y 2,8% pérdida de peso G1).
Colucci (2010) ³³	199	Grupo A: GMZ.	OS: 8,3 ms (HR 1,10; p:0,38). PFS: 3,9 ms (HR 0,97; p:0,80). Respuesta objetiva: 10,1% (p:0,37). Respuesta clínica: 23,0% (p:0,057).	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor toxicidad hematológica con GMZ + CDDP: anemia (todos los grados: 51% vs. 39%; G3: 5% vs. 1%), neutropenia (todos los G: 45% vs. 36%; G3-4: 25% vs. 14%) y

	201	Grupo B: GMZ + CDDP.	OS: 7,2 ms (HR 1,10; p:0,38). PFS: 3,8 ms (HR 0,97; p:0,80). Respuesta objetiva: 12,9% (p:0,37). Respuesta clínica: 15,1% (p:0,057).	trombocitopenia (todos los G: 58% vs. 30%; G3-4: 16% vs. 5%).
Boeck (2010) ⁴⁸	60	Grupo A: capecitabina + erlotinib.		<ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad hematológica G3-4<10% en ambos. - Toxicidad no hematológica >G3-4: diarrea (9% vs. 7%), erupción cutánea (4% vs. 12%) y eritrodisestesia palmoplantar (7% vs. 0%).
	67	Grupo B: GMZ + erlotinib.		
Philip (2010) ⁴⁵	371	Grupo A: GMZ.	Tiempo medio de supervivencia: 5,9 ms (HR 1,06; p:0,23). PFS: 5,9 ms (HR 1,06; p:0,23).	
	372	Grupo B: GMZ + cetuximab.	Tiempo medio de supervivencia: 6,3 ms (HR 1,06; p:0,23). PFS: 6,3 ms (HR 1,06; p:0,23).	
			TTF: 1,8 ms vs. 2,3 ms (HR 1,21; p:0,006). Pero la diferencia es de solo 2 semanas a favor de B.	
Kindler (2010) ³⁴	302	Grupo A: GMZ + bevacizumab.	OS: 5,8 ms (p:0,95). PFS: 3,8 ms (p:0,07). Respuesta clínica: 13%.	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad G3-4: HTA (10% vs. 3%; p<0,001) y proteinuria (5% vs. 1%; p:0,002).
	300	Grupo B: GMZ + placebo.	OS: 5,9 ms (p:0,95). PFS: 2,9 ms (p:0,07). Respuesta clínica: 10%.	

Chang (2009) ⁴⁴	77	SBRT (25 Gy/1fx).	OS: - 6 ms: 56%. - 1 año: 21%. FFLP: - 6 ms: 91%. - 1 año: 84%. Recidiva local aislada: - 6 ms: 5%. - 1 año: 5%. PFS: - 6 ms: 26%. Mayor en enfermedad no metastásica (28%) vs. metastásica (15%) (p:0,05). - 1 año: 9%.	- Toxicidad aguda G ≥ 2: 5%. - Toxicidad tardía G2: 4%. - Toxicidad tardía ≥ 3: 9%. - Toxicidad tardía G ≥ 2 a 6 y 12 ms: 11% y 25%, respectivamente.
Cunningham (2009) ⁴⁶	266	Grupo A: GMZ.	Respuesta objetiva: 12,4% (p:0,034).	
	267	Grupo B: GMZ + capecitabina.	Respuesta objetiva: 19,1% (p:0,034). PFS mayor en B (HR, 0,78; p:0,004). Tendencia mayor OS en B (HR 0,86; p:0,08).	
Allendorf (2008) ⁵³	78	Grupo A: QT (GMZ ± GTX) + RTE neoadyuvante (50,4 Gy) + Qx exploratoria.	OS: 503 días (p<0,001). Grupo A R0: 84,7%.	- Grupo A: más frecuentes (44,1%, p<0,05); mayor mortalidad (10,2%, p<0,03). - Grupo A R0: complicaciones postoperatorias: 54,6% vs. 13,3% (p<0,006), sin diferencias en OS media.
	167	Grupo B: control (Qx exploratoria al inicio).	OS: 192 días (p<0,001).	- Grupo B: menos frecuentes (30,9%, p<0,05); menor mortalidad (2,9%, p<0,03).

Chauffert (2008) ³⁵	59	Grupo A: QT (5-FU concomitante; CDPP)-RTE (60 Gy, 2 Gy/fx); GMZ de mantenimiento.	OS: 8,6 ms (99% CI 7,1-11,4; p:0,03). Supervivencia 1 año: 32%.	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad G3-4 inducción: 36% vs. 22%. - Toxicidad G3-4 mantenimiento: 32% vs. 18%.
	60	Grupo B: GMZ. GMZ de mantenimiento.	OS: 13 ms (99% CI 8,7-18,1; p:0,03). Supervivencia 1 año: 53%.	
Bernhard (2008) ⁵⁴	160	Grupo A: capecitabina + GMZ.	CBR: 19% (p<0,02). Ausencia de CBR: 54%.	
	159	Grupo B: GMZ.	CBR: 19% (p<0,02). Ausencia de CBR: 60%.	
Herrmann (2007) ³⁶	160	Grupo A: capecitabina + GMZ.	OS: 8,4 ms (p:0,234).	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad G1-2: lo más frecuente. - Toxicidad G3-4 hematológica: 36% en A. vs. 33%. Lo más frecuente: neutropenia. - Toxicidad no hematológica G3-4: 16% vs. <11%. Lo más frecuente: diarrea.
	159	Grupo B: GMZ.	OS: 7,2 ms (p:0,234).	
Stathopoulos (2006) ⁴³	60	Grupo A: irinotecan + GMZ.	Respuesta clínica: 15% (p:0,387). TTP: 2,8 ms. Tiempo medio de supervivencia: 6 ms. Supervivencia 1 año: 24,3%.	
	70	Grupo B: GMZ.	Respuesta clínica: 10% (p:0,387). TTP: 2,9 ms. Tiempo medio de supervivencia: 6,5 ms. Supervivencia 1 año: 21,8%.	

Heinemann (2006) ³⁷	98	Grupo A: GMZ + CDPP.	OS: 7,5 ms (HR 0,80; p:0,15). PFS: 5,3 ms (HR 0,75; p:0,053). Respuesta clínica: 10,2%.	- Toxicidad hematológica G3-4 ≤ 15% en ambos grupos.
	97	Grupo B: GMZ.	OS: 6,0 ms (HR 0,80; p:0,15). PFS: 3,1 ms (HR 0,75; p:0,053). Respuesta clínica: 8,2%.	
Cohen (2005) ³⁸	49	Grupo A: RTE (59,4 Gy).	OS: 8,4 ms (p:0,16). DFS: 5,1 ms (p:0,19). Respuesta clínica: 6%.	
	55	Grupo B: QT (5-FU + MMC)-RTE (59,4 Gy).	OS: 7,1 ms (p:0,16). DFS: 5,0 ms (p:0,19). Respuesta clínica: 6,9%.	
Sunamura (2004) ²⁵	25	Grupo A: control (placebo).	OS: 303,0 días. Supervivencia 1 año: 32,0%.	
	22	Grupo B: radiosensibilizador PR-350.	OS: 318,5 días. Supervivencia 1 año: 36,4%.	
Rocha Lima (2004) ³⁹	180	Grupo A: GMZ + irinotecan.	OS: 6,3 ms (p:0,789) ^b . Respuesta clínica: 16,1% (chi ² p<0,001). TTP: 3,5 ms (p:0,352).	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad no hematológica más frecuente: náuseas (67% vs. 65%), fatiga (56% vs. 60%), vómitos (54% y 53%) y diarrea (62% vs. 31%). - Diarrea G3 más frecuente en A (18,5% vs.

^b Usado el test de Kaplan-Meier longrank.

	180	Grupo B: GMZ.	OS: 6,6 ms (p:0,789). Respuesta clínica: 4,4% (chi ² p<0,001). TTP: 3,0 ms (p:0,352).	1,8%). - Toxicidad hematológica G3-4 más frecuente: neutropenia (37,6% vs. 32,0%), leucopenia (26,0% vs. 14,8%) y trombocitopenia (19,7% vs. 14,2%).
Berlin (2002) ⁴⁰	162	Grupo A: GMZ.	OS: 5,4 ms (p:0,09). PFS: 2,2 ms (p:0,022). Respuesta objetiva: 5,6%.	- 98% pacientes: al menos un AE≥G1. - Toxicidad G3 más frecuente: hematológica y GI. Leucopenia (16% vs. 29%), granulocitopenia (5% vs. 7%), anemia (10%), trombocitopenia (11% vs. 19%), náuseas (11% vs. 8%), vómitos (8% vs. 7%) y diarrea (4% vs. 10%). - Tromboembolismo: 2,5% vs. 3,7%. - Mayor grado de toxicidad en B, pero sin diferencias significativas (p:0,33).
	160	Grupo B: GMZ + 5-FU.	OS: 6,7 ms (p:0,09). PFS: B: 3,4 ms (p:0,022). Respuesta objetiva: 6,9%.	
Maisey (2002) ⁴¹	107	Grupo A: 5-FU iv.	OS: 5,1 ms (p:0,34). Respuesta clínica: 8,4% (p:0,04). TTF: 2,8 ms (p:0,14).	- Toxicidad G1 en ambos grupos. - No diferencia toxicidad G3-4 entre A y B, excepto neutropenia G4 (0% vs. 3,2%; p<0,0001). - No diferencias en infecciones G3-4. - Toxicidad no hematológica más prevalente: letargo (28,1% vs. 25%; p:0,85).
	102	Grupo B: 5-FUiv + MMC.	OS: 6,5 ms (p:0,34). Respuesta clínica: 17,6% (p:0,04). TTF: 3,8 ms (p:0,14).	
Burris (1997) ⁴²	63	Grupo A: GMZ.	OS: 5,65 ms (p:0,0025). Respuesta clínica: 24% (p:0,0022). Supervivencia 1 año: 18%.	
	63	Grupo B: 5-FU.	OS: 4,41 ms (p:0,0025). Respuesta clínica: 5% (p:0,0022). Supervivencia 1 año: 2%.	

ANEXO IV. CTCAE VERSIÓN 4

A continuación se detallan los principales efectos adversos gastrointestinales derivados de la QT y RTE⁵⁵:

GASTROINTESTINAL DISORDERS					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Abdominal distension. Definition: A disorder characterized by swelling of the abdomen.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; limiting instrumental activities of daily living (ADL) .	Severe discomfort; limiting self care ADL.	-	-
Abdominal pain. Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the abdominal region.	Mild pain.	Moderate pain; limiting instrumental ADL.	Severe pain; limiting self care ADL.	-	-
Anal fistula. Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the opening in the anal canal to the perianal skin.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; tube feeding, total parenteral nutrition (TPN) or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Anal hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from the anal region.	Mild; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated.	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Anal mucositis. Definition: A disorder characterized by inflammation of the mucous membrane of the anus.	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated.	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL.	Severe symptoms; limiting self care ADL.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.

Anal necrosis. Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the anal region.	-	-	TPN or hospitalization indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Anal pain. Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the anal region.	Mild pain.	Moderate pain; limiting instrumental ADL.	Severe pain; limiting self care ADL.	-	-
Anal stenosis. Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the anal canal.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Symptomatic and severely altered GI function; nonemergent operative intervention indicated; TPN or hospitalization indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Anal ulcer. Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the anal canal.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Ascites. Definition: A disorder characterized by accumulation of serous or hemorrhagic fluid in the peritoneal cavity.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; medical intervention indicated.	Severe symptoms; invasive intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Bloating. Definition: A disorder characterized by subject-reported feeling of uncomfortable fullness of the abdomen.	No change in bowel function or oral intake.	Symptomatic, decreased oral intake; change in bowel function.	-	-	-
Cecal hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from the cecum.	Mild; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated.	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Cheilitis. Definition: A disorder characterized by inflammation of the lip.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only;	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL.	Severe symptoms; limiting self care ADL; intervention indicated.	-	-

	intervention not indicated.				
Colitis. Definition: A disorder characterized by inflammation of the colon.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Abdominal pain; mucus or blood in stool.	Severe abdominal pain; change in bowel habits; medical intervention indicated; peritoneal signs.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Colonic fistula. Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the large intestine and another organ or anatomic site.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; bowel rest, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Colonic hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from the colon.	Mild; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated.	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Colonic obstruction. Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents in the colon.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; disabling.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Colonic perforation. Definition: A disorder characterized by a rupture in the colonic wall.	-	Symptomatic; medical intervention indicated.	Severe symptoms; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Colonic stenosis. Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the colon.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Colonic ulcer. Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated;	Life-threatening consequences; urgent operative intervention	Death.

the colon.	indicated.		disabling.	indicated.	
Constipation. Definition: A disorder characterized by irregular and infrequent or difficult evacuation of the bowels.	Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification, or enema.	Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas; limiting instrumental ADL.	Obstipation with manual evacuation indicated; limiting self care ADL.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Dental caries. Definition: A disorder characterized by the decay of a tooth, in which it becomes softened, discolored and/or porous.	One or more dental caries, not involving the root.	Dental caries involving the root.	Dental caries resulting in pulpitis or periapical abscess or resulting in tooth loss.	-	-
Diarrhea. Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline.	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline.	Increase of ≥7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Dry mouth. Definition: A disorder characterized by reduced salivary flow in the oral cavity.	Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min.	Moderate symptoms; oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min.	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min.	-	-
Duodenal fistula. Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the duodenum and another organ or anatomic site.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Duodenal hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from the duodenum.	Mild; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated.	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Duodenal obstruction.	Asymptomatic; clinical	Symptomatic; altered GI	Hospitalization or elective	Life-threatening	Death.

Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of stomach contents through the duodenum.	or diagnostic observations only; intervention not indicated.	function.	operative intervention indicated; disabling.	consequences; urgent operative intervention indicated.	
Duodenal perforation. Definition: A disorder characterized by a rupture in the duodenal wall.	-	Symptomatic; medical intervention indicated.	Severe symptoms; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Duodenal stenosis. Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the duodenum.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; tube feeding; hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Duodenal ulcer. Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the duodenal wall.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL.	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; limiting self care ADL; disabling.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Dyspepsia. Definition: A disorder characterized by an uncomfortable, often painful feeling in the stomach, resulting from impaired digestion. Symptoms include burning stomach, bloating, heartburn, nausea and vomiting.	Mild symptoms; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention indicated.	Severe symptoms; surgical intervention indicated.	-	-
Dysphagia. Definition: A disorder characterized by difficulty in swallowing.	Symptomatic, able to eat regular diet.	Symptomatic and altered eating/swallowing.	Severely altered eating/swallowing; tube feeding or TPN or hospitalization indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Enterocolitis. Definition: A disorder characterized by inflammation of the small and large intestines.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not	Abdominal pain; mucus or blood in stool.	Severe or persistent abdominal pain; fever; ileus; peritoneal signs.	Life-threatening consequences; urgent intervention	Death.

	indicated.			indicated.	
Enterovesical fistula. Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the urinary bladder and the intestine.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; noninvasive intervention indicated.	Severe, medically significant; medical intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Esophageal fistula. Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the esophagus and another organ or anatomic site.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Esophageal hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from the esophagus.	Mild; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated.	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Esophageal necrosis. Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the esophageal wall.	-	-	Inability to aliment adequately by GI tract; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Esophageal obstruction. Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the contents in the esophagus.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL.	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Esophageal pain. Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the esophageal region.	Mild pain.	Moderate pain; limiting instrumental ADL.	Severe pain; limiting self care ADL.	-	-
Esophageal perforation. Definition: A disorder characterized by a rupture in the wall of the esophagus.	-	Symptomatic; medical intervention indicated.	Severe symptoms; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.

Esophageal stenosis. Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the esophagus.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; tube feeding; hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Esophageal ulcer. Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the esophageal wall.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL.	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; limiting self care ADL; disabling.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Esophageal varices hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from esophageal varices.	-	Self-limited; intervention not indicated.	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Esophagitis. Definition: A disorder characterized by inflammation of the esophageal wall.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered eating/swallowing; oral supplements indicated.	Severely altered eating/swallowing; tube feeding, TPN or hospitalization indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Fecal incontinence. Definition: A disorder characterized by inability to control the escape of stool from the rectum.	Occasional use of pads required.	Daily use of pads required.	Severe symptoms; elective operative intervention indicated.	-	-
Flatulence. Definition: A disorder characterized by a state of excessive gas in the alimentary canal.	Mild symptoms; intervention not indicated.	Moderate; persistent; Psychosocial sequelae.	-	-	-
Gastric fistula. Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the stomach and another organ or anatomic site.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; bowel rest; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Gastric hemorrhage. Definition: A disorder characterized by	Mild; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention or	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective	Life-threatening consequences;	Death.

bleeding from the gastric wall.		minor cauterization indicated.	operative intervention indicated.	urgent operative intervention indicated.	
Gastric necrosis. Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the gastric wall.	-	-	Inability to aliment adequately by GI tract; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Gastric perforation. Definition: A disorder characterized by a rupture in the stomach wall.	-	Symptomatic; medical intervention indicated.	Severe symptoms; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Gastric stenosis. Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the stomach.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; tube feeding; hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Gastric ulcer. Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the stomach.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL.	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; limiting self care ADL; disabling.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Gastritis. Definition: A disorder characterized by inflammation of the stomach.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function; medical intervention indicated.	Severely altered eating or gastric function; TPN or hospitalization indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Gastroesophageal reflux disease. Definition: A disorder characterized by reflux of the gastric and/or duodenal contents into the distal esophagus. It is chronic in nature and usually caused by incompetence of the lower esophageal sphincter, and may result in injury to the	Mild symptoms; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention indicated.	Severe symptoms; surgical intervention indicated.	-	-

esophageal mucosal. Symptoms include heartburn and acid indigestion.					
Gastrointestinal fistula. Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between any part of the gastrointestinal system and another organ or anatomic site.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Gastrointestinal pain. Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the gastrointestinal region.	Mild pain.	Moderate pain; limiting instrumental ADL.	Severe pain; limiting self care ADL.	-	-
Gastroparesis. Definition: A disorder characterized by an incomplete paralysis of the muscles of the stomach wall resulting in delayed emptying of the gastric contents into the small intestine.	Mild nausea, early satiety and bloating, able to maintain caloric intake on regular diet.	Moderate symptoms; able to maintain nutrition with dietary and lifestyle modifications; may need pharmacologic intervention.	Weight loss; refractory to medical intervention; unable to maintain nutrition orally.	-	-
Gingival pain. Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the gingival region.	Mild pain.	Moderate pain interfering with oral intake.	Severe pain; inability to aliment orally.	-	-
Hemorrhoidal hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from the hemorrhoids.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; banding or medical intervention indicated.	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated.	-	-
Ileal fistula. Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the ileum and another organ or anatomic site.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Ileal hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from the ileal wall.	Mild; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated.	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.

Ileal obstruction. Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents in the ileum.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL.	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Ileal perforation. Definition: A disorder characterized by a rupture in the ileal wall.	-	Symptomatic; medical intervention indicated.	Severe symptoms; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	-
Ileal stenosis. Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the ileum.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Ileal ulcer. Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the ileum.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Ileus. Definition: A disorder characterized by failure of the ileum to transport intestinal contents.	-	Symptomatic; altered GI function; bowel rest indicated.	Severely altered GI function; TPN indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Intra-abdominal hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding in the abdominal cavity.	-	Medical intervention or minor cauterization indicated.	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Jejunal fistula. Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the jejunum and another organ or anatomic site.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Jejunal hemorrhage.	Mild; intervention not	Moderate symptoms;	Transfusion, radiologic,	Life-threatening	Death.

Definition: A disorder characterized by bleeding from the jejunal wall.	indicated.	medical intervention or minor cauterization indicated.	endoscopic, or elective operative intervention indicated.	consequences; urgent intervention indicated.	
Jejunal obstruction. Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents in the jejunum.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL.	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Jejunal perforation. Definition: A disorder characterized by a rupture in the jejunal wall.	-	Symptomatic; medical intervention indicated.	Severe symptoms; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Jejunal stenosis. Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the jejunum.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Jejunal ulcer. Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the jejunum.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Lip pain. Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort of the lip.	Mild pain.	Moderate pain; limiting instrumental ADL.	Severe pain; limiting self care ADL.	-	-
Lower gastrointestinal hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from the lower gastrointestinal tract (small intestine, large intestine, and anus).	Mild; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated.	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Malabsorption. Definition: A disorder characterized by inadequate absorption of nutrients in the small intestine. Symptoms include	-	Altered diet; oral intervention indicated.	Inability to aliment adequately; TPN indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention	Death.

abdominal marked discomfort, bloating and diarrhea.				indicated.	
Mucositis oral. Definition: A disorder characterized by inflammation of the oral mucosal.	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated.	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated.	Severe pain; interfering with oral intake.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Nausea. Definition: A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.	Loss of appetite without alteration in eating habits.	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition.	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated.	-	-
Obstruction gastric. Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the contents in the stomach.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL.	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Oral cavity fistula. Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the oral cavity and another organ or anatomic site.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Oral dysesthesia. Definition: A disorder characterized by a burning or tingling sensation on the lips, tongue or entire mouth.	Mild discomfort; not interfering with oral intake.	Moderate pain; interfering with oral intake.	Disabling pain; tube feeding or TPN indicated.	-	-
Oral hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from the mouth.	Mild; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated.	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Oral pain. Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the mouth, tongue or lips.	Mild pain.	Moderate pain; limiting instrumental ADL.	Severe pain; limiting self care ADL.	-	-
Pancreatic duct stenosis. Definition: A disorder characterized by a	Asymptomatic; clinical or diagnostic	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; tube feeding or	Life-threatening consequences;	Death.

narrowing of the lumen of the pancreatic duct.	observations only; intervention not indicated.		hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	urgent operative intervention indicated.	
Pancreatic fistula. Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the pancreas and another organ or anatomic site.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; tube feeding or TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Pancreatic hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from the pancreas.	Mild; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated.	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Pancreatic necrosis. Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the pancreas.	-	-	Tube feeding or TPN indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Pancreatitis. Definition: A disorder characterized by inflammation of the pancreas.	-	Enzyme elevation or radiologic findings only.	Severe pain; vomiting; medical intervention indicated (e.g., analgesia, nutritional support) .	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Periodontal disease. Definition: A disorder in the gingival tissue around the teeth.	Gingival recession or gingivitis; limited bleeding on probing; mild local bone loss.	Moderate gingival recession or gingivitis; multiple sites of bleeding on probing; moderate bone loss.	Spontaneous bleeding; severe bone loss with or without tooth loss; osteonecrosis of maxilla or mandible.	-	-
Peritoneal necrosis. Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the peritoneum.	-	-	Tube feeding or TPN indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Proctitis. Definition: A disorder characterized by inflammation of the rectum.	Rectal discomfort, intervention not indicated.	Symptoms (e.g., rectal discomfort, passing blood or mucus); medical	Severe symptoms; fecal urgency or stool incontinence; limiting self	Life-threatening consequences; urgent	Death.

		intervention indicated; limiting instrumental ADL.	care ADL.	intervention indicated.	
Rectal fistula. Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the rectum and another organ or anatomic site.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Rectal hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from the rectal wall and discharged from the anus.	Mild; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated.	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Rectal mucositis. Definition: A disorder characterized by inflammation of the mucous membrane of the rectum.	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated.	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL.	Severe symptoms; limiting self care ADL.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Rectal necrosis. Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the rectal wall.	-	-	Tube feeding or TPN indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Rectal obstruction. Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents in the rectum.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL.	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Rectal pain. Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the rectal region.	Mild pain.	Moderate pain; limiting instrumental ADL.	Severe pain; limiting self care ADL.	-	-
Rectal perforation. Definition: A disorder characterized by a rupture in the rectal wall.	-	Symptomatic; medical intervention indicated.	Severe symptoms; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.

Rectal stenosis. Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the rectum.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Rectal ulcer. Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the rectum.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function (e.g. altered dietary habits, vomiting, diarrhea).	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Retroperitoneal hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from the retroperitoneal area.	-	Self-limited; intervention indicated.	Transfusion, medical, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Salivary duct inflammation. Definition: A disorder characterized by inflammation of the salivary duct.	Slightly thickened saliva; slightly altered taste (e.g., metallic).	Thick, ropy, sticky saliva; markedly altered taste; alteration in diet indicated; secretion-induced symptoms; limiting instrumental ADL.	Acute salivary gland necrosis; severe secretion-induced symptoms (e.g., thick saliva/oral secretions or gagging); tube feeding or TPN indicated; limiting self care ADL; disabling.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Salivary gland fistula. Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between a salivary gland and another organ or anatomic site.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function; tube feeding indicated.	Severely altered GI function; hospitalization indicated; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Small intestinal mucositis. Definition: A disorder characterized by inflammation of the mucous membrane of the small intestine.	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated.	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL.	Severe pain; interfering with oral intake; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; limiting self care ADL.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Small intestinal obstruction. Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL.	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL;	Life-threatening consequences; urgent operative intervention	Death.

	indicated.		disabling.	indicated.	
Small intestinal perforation. Definition: A disorder characterized by a rupture in the small intestine wall.	-	Symptomatic; medical intervention indicated.	Severe symptoms; elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Small intestinal stenosis. Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the small intestine.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function.	Symptomatic and severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; nonemergent operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Small intestine ulcer. Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the small intestine.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL.	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; limiting self care ADL; disabling.	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated.	Death.
Stomach pain. Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the stomach.	Mild pain.	Moderate pain; limiting instrumental ADL.	Severe pain; limiting self care ADL.	-	-
Tooth development disorder. Definition: A disorder characterized by a pathological process of the teeth occurring during tooth development.	Asymptomatic; hypoplasia of tooth or enamel.	Impairment correctable with oral surgery.	Maldevelopment with impairment not surgically correctable; disabling.	-	-
Tooth discoloration. Definition: A disorder characterized by a change in tooth hue or tint.	Surface stains.	-	-	-	-
Toothache. Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the tooth.	Mild pain.	Moderate pain; limiting instrumental ADL.	Severe pain; limiting self care ADL.	-	-
Typhlitis. Definition: A disorder characterized by inflammation of the cecum.	-	-	Symptomatic (e.g., abdominal pain, fever, change in bowel habits with	Life-threatening consequences; urgent operative	Death.

			ileus); peritoneal signs.	intervention indicated.	
Upper gastrointestinal hemorrhage. Definition: A disorder characterized by bleeding from the upper gastrointestinal tract (oral cavity, pharynx, esophagus, and stomach).	Mild; intervention not indicated.	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated.	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Vomiting. Definition: A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth.	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hours.	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hours.	≥ 6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hours; tube feeding, TPN or hospitalization indicated.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.
Gastrointestinal disorders - Other, specify.	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL.	Severe or medically significant but not immediately lifethreatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 1. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.
- ²Balaban E, Mangu P, Khorana A, Shah M, Mukherjee S, Crane G, et al. Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. J Oncol Pract [Internet]. 2016 [citado 15 dic 2016]; 34(22):2654-2668. Disponible en:
<http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2016.67.5561>
- ³Siegel, R, Miller K, Jemal A. (2016). Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016; 66:7-30.
- ⁴Las Cifras del Cáncer en España 2017. SEOM [Internet]. 2002. [citado 26 feb 2017]. Disponible en:
<http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>
- ⁵Factores de riesgo del cáncer de páncreas [Internet]. Cancer.org. 2016 [citado 15 dic 2016]. Disponible en:
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pancreas/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
- ⁶Pruebas para detectar el cáncer de páncreas [Internet]. Cancer.org. 2016 [citado 15 dic 2016]. Disponible en:
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pancreas/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
- ⁷Comité Tumores hepatobiliopancreáticos. Protocolo de actuación para el manejo del paciente con adenocarcinoma de páncreas [Internet]. Hospital Universitario Donostia; 2012 [citado 15 dic 2016]. Disponible en:
http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-gkgnr100/es/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hdon/pub_protocolos.html
- ⁸Cáncer de páncreas-Estadios. Cancer.net [Internet]. 2004 [citado 15 dic 2016]. Disponible en:
<http://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-p%C3%A1ncreas/estadios>
- ⁹Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2. [Internet]. Fort Washington: NCCN; [actualizado 2016]; [citado 15 dic 2016]. Disponible en:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp
- ¹⁰Malkoski S, Wang X. Two sides of the story? Smad4 loss in pancreatic cancer versus head-and-neck cancer. FEBS Lett [Internet]. 2012 [citado 15 dic 2016]; 586(14):1984-1992. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3285395/>
- ¹¹Brunner T, Nestle U, Grosu A, Partridge M. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in pancreatic cancer: What is the therapeutic window? Radiother Oncol [Internet]. 2014 [citado 15 dic 2016]; 114 (2015):109-116. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/276484007_OC-0260_Stereotactic_body_radiotherapy_SBRT_in_pancreatic_cancer_What_is_the_therapeutic_window

-
- ¹²Su TS, Liang P, Lu HZ, Liang JN, Liu JM, Zhou Y, et al. Stereotactic body radiotherapy using CyberKnife for locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer. *WJG* [Internet]. 2015 [citado 15 dic 2016]; 21(26):8156-8162. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499360/>
- ¹³Sola A, Martínez E, Rico M, Romero P, Vila M, Villafranca E. Radioterapia en tumores móviles. *An Sist Sanit Navar.* [Internet]. 2009 [citado 15 dic 2016]; 32 (Supl. 2):39-49. Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/7258/5764>
- ¹⁴Rombouts S, Vogel J, van Santvoort H, van Lienden K, van Hillegersberg R et al. Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *BJS* [Internet]. 2015 [citado 15 dic 2016]; 102:182-193. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.9716/abstract?systemMessage=Pay+per+view+article+purchase\(PPV\)+on+Wiley+Online+Library+will+be+unavailable+on+Saturday+11th+March+from+05:00-14:00+GMT+12:00-09:00+EST+13:00-22:00+SGT+for+essential+maintenance.+Apologies+for+the+inconvenience](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.9716/abstract?systemMessage=Pay+per+view+article+purchase(PPV)+on+Wiley+Online+Library+will+be+unavailable+on+Saturday+11th+March+from+05:00-14:00+GMT+12:00-09:00+EST+13:00-22:00+SGT+for+essential+maintenance.+Apologies+for+the+inconvenience)
- ¹⁵De Bari B, Porta L, Mazzola R, Alongi F, Wagner A, Schäfer M, et al. Hypofractionated radiotherapy in pancreatic cancer: Lessons from the past in the era of stereotactic body radiation therapy. *Crit Rev Oncol Hemat.* 2016 [citado 15 dic 2016]; 103:49-61. Disponible en: [http://www.croh-online.com/article/S1040-8428\(16\)30109-3/fulltext](http://www.croh-online.com/article/S1040-8428(16)30109-3/fulltext)
- ¹⁶Maceira Rozas MC, Salvador Garrido N. Revisión de las indicaciones de la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) en pacientes con tumores primarios y oligometástasis. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
- ¹⁷Aledo A, Franco E, Barrio P, Corrales C, Arreo V, Ruiz B. Manual AMIR estadística y epidemiología. 9a ed. Madrid: Marbán; 2016.
- ¹⁸Roeder F. Neoadjuvant radiotherapeutic strategies in pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2016 [citado 15 dic 2016]; 8(2):186-197. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753169/>
- ¹⁹Wei Q, Yu W, Rosati LM, Herman JM. Advances of stereotactic body radiotherapy in pancreatic cancer. *Chin J Cancer Res* [Internet]. 2015 [citado 15 dic 2016]; 27(4):349-357. Disponible en: <http://cjcr.amegroups.com/article/view/6765/7992>
- ²⁰Crane CH. Hypofractionated ablative radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *J Radiat Res* [Internet]. 2016 [citado 15 dic 2016]; 57(S1):53-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990109/>
- ²¹Sapkaroski D, Osborne C, Knight KA. A review of stereotactic body radiotherapy - is volumetric modulated arc therapy the answer? *J Med Radiat Sci* [Internet]. 2015 [citado 15 dic 2016]; 62:142-151. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462986/>
- ²²Rajagopalan MS, Heron DE, Wegner RE, Zeh HJ, Bahary N, Krasinskas AM. Pathologic response with neoadjuvant chemotherapy and stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally-advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol* [Internet]; 2013 [citado 15 dic 2016]; 8:254. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4228466/>

-
- ²³Su TS, Liang P, Lu HZ, Liang JN, Liu JM, Zhou Y. Stereotactic body radiotherapy using CyberKnife for locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 [citado 15 dic 2016]; 21(26):8156-8162. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499360/>
- ²⁴Herman JM, Wild AT, Wang H, Tran PT, Chang KJ, Taylor GE et al. Randomized Phase III Multi-Institutional Study of TNFerade Biologic With Fluorouracil and Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: Final Results. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 [citado 17 feb 2017]; 31(7):886–894. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2012.44.7516?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed
- ²⁵Sunamura M, Karasawa K, Okamoto A, Ogata Y, Nemoto K, Hosotani R et al. Phase III Trial of Radiosensitizer PR-350 Combined With Intraoperative Radiotherapy for the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Pancreas* [Internet]. 2004 [citado 17 feb 2017]; 28(3):330-334. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Katsuyuki_Karasawa/publication/8618327_Phase_III_Trial_of_Radiosensitizer_PR-350_Combined_With_Intraoperative_Radiotherapy_for_the_Treatment_of_Locally_Advanced_Pancreatic_Cancer/links/09e4150a6836de0263000000.pdf
- ²⁶Molina M. Hazard ratio: cuando el riesgo varía a lo largo del tiempo. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2015 [citado 9 mar 2017]; 17:185-8. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322015000300023
- ²⁷Heinemann V, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, Kettner E, Märten A, Winkelmann C et al. Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104). *Gut* [Internet]. 2013 [citado 17 feb 2017]; 62(5):751-759. Disponible en: <http://gut.bmj.com/content/62/5/751.long>
- ²⁸Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 [citado 17 feb 2017]; 14(4):317-326. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70021-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70021-4/fulltext)
- ²⁹Gonçalves A, Gilibert M, François E, Dahan L, Perrier H, Lamy R et al. BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2012 [citado 17 feb 2017]; 23:2799-2805. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mds135>
- ³⁰Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D et al. Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 [citado 17 feb 2017]; 29(31):4105-4112. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2011.34.8904?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed
- ³¹Huang J, Robertson JM, Margolis J, Balaraman S, Gustafson G, Khilanani P et al. Long-term results of full-dose gemcitabine with radiation therapy compared to 5-fluorouracil with radiation therapy for locally advanced pancreas cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 2011 [citado 17 feb 2017]; 99:114-119. Disponible en: <http://pancreascare.com/assets/Publications5.pdf>

³²Rwigema JC, Parikh SD, Heron DE, Howell M, Zeh H, Moser AJ et al. Stereotactic Body Radiotherapy in the Treatment of Advanced Adenocarcinoma of the Pancreas. *Am J Clin Oncol*. 2010; 34(1):63-69.

³³Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, Gebbia V, Carteni G, Massidda B et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Single-Agent Gemcitabine As First-Line Treatment of Patients With Advanced Pancreatic Cancer: The GIP-1 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 [citado 17 feb 2017]; 28(10):1645-1651. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2009.25.4433?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

³⁴Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H et al. Gemcitabine Plus Bevacizumab Compared With Gemcitabine Plus Placebo in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Phase III Trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 [citado 17 feb 2017]; 28(22):3617-3622. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2010.28.1386?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

³⁵Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* [Internet]. 2008 [citado 17 feb 2017]; 19(9):1592-1599. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article/19/9/1592/208785/Phase-III-trial-comparing-intensive-induction>

³⁶Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J et al. Gemcitabine Plus Capecitabine Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 [citado 17 feb 2017]; 25(16):2212-2217. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2006.09.0886?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

³⁷Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schöneks H, Rost A et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 [citado 17 feb 2017]; 24(24):3946-3952. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2005.05.1490?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

³⁸Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S, Catalano PJ, Sischy B, Smith TJ et al. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2005 [citado 17 feb 2017]; 62(5):1345-1350. Disponible en: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(05\)00096-9/abstract](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(05)00096-9/abstract)

³⁹Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan Plus Gemcitabine Results in No Survival Advantage Compared With Gemcitabine Monotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Despite Increased Tumor Response Rate. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 [citado 17 feb 2017]; 22(18):3776-3783. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2004.12.082?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

-
- ⁴⁰Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson III AB. Phase III Study of Gemcitabine in Combination With Fluorouracil Versus Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 [citado 17 feb 2017]; 20(15):3270-3275. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2002.11.149?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
- ⁴¹Maisey N, Chau I, Cunningham D, Norman A, Seymour M, Hickish T et al. Multicenter Randomized Phase III Trial Comparing Protracted Venous Infusion (PVI) Fluorouracil (5-FU) With PVI 5-FU Plus Mitomycin in Inoperable Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 [citado 17 feb 2017]; 20(14):3130-3136. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2002.09.029?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
- ⁴²Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in Survival and Clinical Benefit With Gemcitabine as First-Line Therapy for Patients With Advanced Pancreas Cancer: A Randomized Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 1997 [citado 17 feb 2017]; 15(6):2403-2413. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.1997.15.6.2403?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
- ⁴³Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, Polyzos A, Papakotoulas P, Fountzilas G et al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2006 [citado 17 feb 2017]; 95:587–592. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360678/>
- ⁴⁴Chang DT, Schellenberg D, Shen J, Kim J, Goodman KA, Fisher JA, et al. Stereotactic Radiotherapy for Unresectable Adenocarcinoma of the Pancreas. *Cancer* [Internet]. 2009 [citado 17 feb 2017]; 115:665-72. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.24059/abstract;jsessionid=14574976858A647CC148A8F03A2ED43.f03t02>
- ⁴⁵Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ et al. Phase III Study Comparing Gemcitabine Plus Cetuximab Versus Gemcitabine in Patients With Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Southwest Oncology Group–Directed Intergroup Trial S0205. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 [citado 17 feb 2017]; 28(22):3605-3610. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2009.25.7550?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
- ⁴⁶Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W et al. Phase III Randomized Comparison of Gemcitabine Versus Gemcitabine Plus Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 [citado 17 feb 2017]; 27(33):5513-5518. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2009.24.2446?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
- ⁴⁷Peña C. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología* [Internet]. 2005 [citado 3 mar 2017]; 28(2):60-65. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000200004
- ⁴⁸Boeck S, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, Kettner E, Märten A, Winkelmann C. et al. Erlotinib 150mg daily plus chemotherapy in advanced pancreatic cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, cross-over phase III trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie'. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2010 [citado 17 feb 2017]; 21(1):94-100. Disponible en: http://journals.lww.com/anti-cancerdrugs/Abstract/2010/01000/Erlotinib_150_mg_daily_plus_chemotherapy_in.10.aspx

⁴⁹Diccionario Español de Ingeniería [Internet]. Real Academia de Ingeniería. [citado 4 abr 2017]. Disponible en:
<http://diccionario.raing.es/es/lema/curva-de-isodosis>

⁵⁰Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. [citado 20 mar 2017]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>

⁵¹Cervera J. RECIST y el radiólogo. Radiología [Internet]. 2012 [citado 20 mar 2017]; 56(3):193-205. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-recist-el-radiologo-S0033833812001427>

⁵²Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N et al. Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan: GEST Study. J Clin Oncol [Internet]. 2013 [citado 17 feb 2017]; 31(13):1640-1648. Disponible en:
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2012.43.3680?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

⁵³Allendorf JD, Lauerma M, Bill A, DiGiorgi M, Goetz N, Vakiani E et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiation for patients with locally unresectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, efficacy, and survival. J Gastrointest Surg [Internet]. 2008 [citado 17 feb 2017]; 12(1):91-100. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11605-007-0296-7>

⁵⁴Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, Gerber D, Bodoky G, Ruhstaller T et al. Clinical Benefit and Quality of Life in Patients With Advanced Pancreatic Cancer Receiving Gemcitabine Plus Capecitabine Versus Gemcitabine Alone: A Randomized Multicenter Phase III Clinical Trial-SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. J Clin Oncol [Internet]. 2008 [citado 17 feb 2017]; 26(22):3695-3701. Disponible en:
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2007.15.6240?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

⁵⁵Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 [Internet]. National Cancer Institute. 2016 [citado 3 abr 2017]. Disponible en:
https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm