



TRATTAMENTO DELLA NEOPLASIA PANCREATICA METASTATICA

Gruppo di Studio sui Tumori del Pancreas Anno 2024

Coordinatori: Donata Campra, Serena Langella, Paolo Pochettino, Tiziana Viora

A cura di: Marco De Filippis

Documento approvato dal Gruppo di Studio

A livello europeo il tumore del pancreas rappresenta la quarta neoplasia più letale in entrambi i sessi con una sopravvivenza a 5 anni dell'8-10%. La mortalità correlata al tumore del pancreas in Europa è in costante aumento, con un incremento dei decessi previsto del 42% nei prossimi 30 anni, soprattutto nella popolazione con più di 80 anni(1–4). La maggior parte dei tumori pancreatici si presenta metastatico all'esordio. Al momento della diagnosi i pazienti presentano spesso un ricco corteo sintomatologico caratterizzato da dolore, nausea e vomito, astenia, anoressia, dimagrimento, ittero, disturbi dell'alvo, anemia e malessere generale. Gli obiettivi primari del trattamento sono pertanto rappresentati dal prolungamento della sopravvivenza e dal controllo dei sintomi correlati alla malattia. Secondo quanto raccomandato dal documento condiviso AIOM/SICP(5), in accordo con ASCO, un approccio palliativo combinato alle cure antitumorali specifiche, dovrebbe essere precocemente garantito a tutti i pazienti con malattia metastatica e/o con sintomi rilevanti. In considerazione della sintomatologia di accompagnamento alla neoplasia pancreatica, spesso presente fin dalla diagnosi, e della aspettativa di vita purtroppo limitata, nonostante gli avanzamenti ottenuti con i più recenti schemi di trattamento, il Gruppo di Studio raccomanda una precoce presa in carico del paziente da parte del Servizio di Cure Palliative di riferimento, nell'ottica di garantire il miglior controllo dei sintomi, il confronto e il sostegno nei momenti decisionali e nella definizione degli obiettivi di cura e la continuità assistenziale fra ospedale e territorio.

Trattamento di prima linea

Per quanto riguarda la chemioterapia, non sono molti gli schemi che si sono dimostrati attivi e con favorevole rapporto efficacia/tossicità. Due studi randomizzati hanno dimostrato che il trattamento chemioterapico migliora significativamente la sopravvivenza quando confrontato con la migliore terapia di supporto(6,7). Il primo farmaco ad essere impiegato con successo in pratica clinica in questo setting è stata la gemcitabina, fin da quando, nel 1997, ha dimostrato un vantaggio in clinical benefit e sopravvivenza rispetto al 5-FU(8). Quando impiegata da sola, la gemcitabina è in grado di indurre una risposta obiettiva in circa il 10% dei casi, con una stabilizzazione di malattia nel 20-40% dei pazienti. Confrontata, in un trial di fase III, con il 5-FU su pazienti con malattia in stadio II, III o IV e Karnofsky performance status (PS) di 70 o inferiore, nel 70% circa dei casi è stata in grado di ottenere un modesto, ma significativo miglioramento della sopravvivenza (5.65 vs. 4.42 mesi) con un rilevante vantaggio sul beneficio clinico valutato attraverso la variazione di 3 parametri: dolore, PS ed incremento ponderale(9). Riguardo la migliore modalità di somministrazione, in uno studio randomizzato di fase III, la somministrazione di gemcitabina alla dose fissa di 10 mg/m²/min (1500 mg/m²) non ha ottenuto alcun vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla somministrazione alla dose di 1000 mg/m²(10). Numerosi sono stati gli studi che hanno valutato i regimi di associazione della gemcitabina con altri chemioterapici (irinotecan, 5-FU, cisplatino, oxaliplatino e capecitabina). Nonostante il miglioramento del tasso di risposte obiettive e della PFS, non è mai stato osservato alcun vantaggio significativo in termini di sopravvivenza, tranne in analisi di sottogruppo non precedentemente pianificate nei pazienti con Karnofsky PS 90-100. Tre diverse metanalisi(11) hanno evidenziato un vantaggio statisticamente

significativo in termini di sopravvivenza per i regimi di combinazione rispetto alla gemcitabina da sola, in particolar modo l'associazione di capecitabina/ gemcitabina e di cisplatino/ gemcitabina. Tuttavia, la riduzione del rischio di morte ($HR > 0.85$) era di modesta entità e di discutibile significatività clinica. Anche il limitato vantaggio di 12 giorni in sopravvivenza mediana raggiunto dall'associazione di erlotinib/gemcitabina rispetto alla gemcitabina in monoterapia, valutato in un grosso studio randomizzato di fase III, pur essendo stato recepito dalle autorità regolatorie, non ha determinato una modifica nella pratica clinica (12) per la limitata rilevanza del risultato, peraltro completamente negativo nel setting localmente avanzato(13). Un più significativo miglioramento nel trattamento della malattia metastatica è stato evidenziato dal risultato dello studio randomizzato di fase III PRODIGE, che ha confrontato lo schema FOLFIRINOX rispetto alla gemcitabina in monoterapia(14). Lo schema a più farmaci ha dimostrato un vantaggio in termini di PFS (6.4 mesi vs. 3.3 mesi; $p < 0.0001$) e di OS (11.1 mesi vs. 6.8 mesi; 1-y OS 48.4% vs. 20.6%, $p < 0.0001$) rispetto alla gemcitabina in pazienti con tumore metastatico ed età ≤ 70 anni. Va sottolineato però, che i pazienti arruolati nello studio erano molto selezionati, con ECOG PS 0-1, e livelli di bilirubina nella norma o poco al di sopra. Inoltre, il numero di tumori della testa del pancreas era limitato, così come i pazienti con stent posizionato nelle vie biliari. Anche la tossicità riportata non è da sottovalutare, sia extra-ematologica (astenia 23%; vomito 15%; diarrea 13%; neuropatia periferica 9%), sia ematologica (45.7% neutropenia; 5.4% neutropenia febbrile; 9.1% trombocitopenia). Nonostante la tossicità significativa, meno pazienti nel gruppo trattato con FOLFIRINOX hanno manifestato un peggioramento della qualità di vita a 6 mesi rispetto al gruppo trattato con gemcitabina (31% vs. 66%, $p < 0.01$). Un'esperienza pubblicata dal gruppo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center ha evidenziato una buona attività e una tossicità accettabile con il trattamento di I linea con FOLFIRINOX a dosi ridotte all'80% associato all'utilizzo fisso di fattori di crescita in pazienti affetti da malattia metastatica o localmente avanzata. L'OS è stata di 12.5 mesi nel gruppo di pazienti metastatici e di 13.7 mesi per la malattia localmente avanzata(15). Un altro studio di fase II ha valutato la riduzione iniziale del 25% della dose di bolo di 5-FU e di irinotecan; in pazienti con malattia metastatica l'efficacia è risultata pari al braccio a dose standard (OS mediana 10.2 mesi). La riduzione del dosaggio ha comportato meno fatigue, neutropenia ed emesi rispetto al gruppo trattato con FOLFIRINOX a dose standard(16). Altra associazione vantaggiosa è quella emersa dallo studio multicentrico di fase III MPACT, condotto su 861 pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico non precedentemente trattati e Karnofsky PS di almeno 70, che ha valutato la combinazione gemcitabina/nab-paclitaxel rispetto alla sola gemcitabina. Il regime a due farmaci ha dimostrato un vantaggio in PFS ($HR 0.69$; $p < 0.0001$) e OS (8.7 vs. 6.6 mesi, $HR 0.72$; $p < 0.0001$). Le tossicità osservate sono state più elevate nel braccio di combinazione, in cui più comunemente si sono verificate neutropenia (38% vs. 27%), fatigue (17% vs. 7%), e neuropatia (17% vs. 1%). Tuttavia, la neuropatia è stata rapidamente reversibile con il 44% di pazienti in grado di riprendere il trattamento dopo precedente interruzione(17). Un update dello studio MPACT ha inoltre dimostrato un 3% di pazienti vivi a 42 mesi nel braccio di associazione, in assenza di lungo sopravvissuti nel braccio trattato con sola gemcitabina(18). Non esistono attualmente in letteratura studi prospettici che abbiano confrontato gli schemi FOLFIRINOX vs. gemcitabina/nab-paclitaxel nel setting

metastatico. Numerosi centri hanno pubblicato dati retrospettivi real world che suggeriscono una maggiore attività ma anche una maggiore tossicità per FOLFIRINOX(19,20). Sono stati recentemente pubblicati i dati dello studio randomizzato, multicentrico, di fase III NAPOLI 3 che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza in prima linea, dello schema NALIRIFOX rispetto alla doppietta standard con nab-paclitaxel + gemcitabina in pazienti con diagnosi di adenocarcinoma pancreatico metastatico, non pretrattati, ECOG PS 0-1. Sono stati ammessi nello studio anche pazienti che avevano ricevuto l'ultima dose di chemioterapia adiuvante più di 12 mesi prima dell'arruolamento, in assenza di tossicità correlata al trattamento precedente. In circa 18 mesi, 770 soggetti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere NALIRIFOX g1-15 q28 (irinotecano liposomiale 50 mg/m², oxaliplatino 60 mg/m², LV 400 mg/m², e fluorouracile 2400 mg/m², in infusione continua per 46 ore) o la doppietta nab-paclitaxel 125 mg/m² + gemcitabina 1000 mg/m², g1-8-15 q28. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS). Con un follow-up mediano di 16.1 mesi, l'OS mediana è stata di 11.1 mesi (IC 95%, 10.0–12.1) con NALIRIFOX vs 9.2 mesi (IC 95%, 8.3–10.6) con nab-paclitaxel + gemcitabina (HR 0.83; IC 95%, 0.70–0.99; p=0.036). La probabilità di sopravvivenza a 18 mesi è stata del 26.2% (IC 95%, 20.9–31.7) nel braccio sperimentale e del 19.3% (IC 95%, 14.8–24.2) nel braccio standard. Tra gli endpoint secondari, la PFS mediana è stata di 7.4 mesi (IC 95%, 6.0–7.7) nel braccio NALIRIFOX e 5.6 mesi (IC 95%, 5.3–5.8) nel braccio nab-paclitaxel + gemcitabina (HR 0.69, 0.58–0.83; p<0.0001). La durata mediana di risposta di malattia è stata di 7.3 mesi (IC 95%, 5.8–7.6) nel gruppo NALIRIFOX e 5.0 mesi (IC 95%, 3.8–5.6) nel gruppo nab-paclitaxel + gemcitabina (HR 0.67; IC 95%, 0.48–0.93). Effetti collaterali di grado 3-4 sono stati percentualmente identici nei due bracci dello studio: 87% (principalmente neutropenia, diarrea ed ipokaliemia) dei pazienti nel braccio NALIRIFOX vs 86% (principalmente neutropenia, anemia e neuropatia periferica) dei pazienti nel braccio nab-paclitaxel + gemcitabina. Le percentuali di morti tossiche trattamento-correlate sono state simili in entrambi i bracci, circa il 2%(21). I risultati dello studio NAPOLI 3 suggeriscono che NALIRIFOX può essere considerato come una nuova opzione terapeutica standard in prima linea, alla luce del vantaggio in OS, PFS e la discreta tollerabilità. Al momento della stesura di questo documento, tale trattamento non è approvato, né rimborsato in Italia.

Terapia di mantenimento in pazienti con mutazioni *BRCA* 1-2

Circa il 5-7% dei pazienti possiede una variante patogena germinale del gene *BRCA* che può essere identificata tramite test germinali. I test somatici possono identificare ulteriori mutazioni *BRCA*(22). I tumori di questi pazienti sono più suscettibili al trattamento con agenti che creano legami crociati nel DNA, come i composti a base di platino e gli inibitori della poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP)(23). Uno studio multicentrico in doppio cieco di fase III (POLO trial) ha valutato 154 pazienti affetti da adenocarcinoma duttale pancreatico metastatico e mutazione germinale di *BRCA* 1-2 senza progressione della malattia durante almeno 4 mesi di chemioterapia di prima linea a base di un derivato del platino. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere olaparib (92 pazienti) o placebo (62 pazienti) con un rapporto 3:2. La PFS mediana è risultata più lunga nel gruppo olaparib rispetto al gruppo di controllo (mediana 7.4 mesi vs. 3.8 mesi; HR per progressione di malattia o morte di 0.53; IC 95%,

$p=0.004$). Un'analisi ad interim dell'OS, a un follow-up del 46%, non ha mostrato differenze tra il gruppo sperimentale e il gruppo placebo (mOS: 18.9 mesi vs. 18.1 mesi; HR per morte 0.91; IC 95%, $p=0.68$). L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stata del 40% e del 23% nel gruppo olaparib e di controllo, rispettivamente (IC 95%)(24). Più recentemente, nell'analisi con follow-up più maturo di questo studio gli autori hanno riportato una sopravvivenza a tre anni del 33.9% nel braccio sperimentale contro il 17.8% del braccio di controllo. Occorre inoltre sottolineare che il 27.1% dei pazienti nel braccio placebo hanno ricevuto un successivo inibitore di PARP, anche se, nell'analisi di sensibilità aggiustata per il crossover il dato di sopravvivenza di 19 mesi nel braccio olaparib rispetto a 18.1 mesi nel braccio placebo (HR 0.81; IC 95%, 0.56-1.24), era sovrapponibile a quello già riportato(25). Al momento della stesura di questo documento il trattamento di mantenimento con olaparib nei pazienti con mutazione BRCA 1-2 con stabilità di malattia dopo terapia di prima linea contenente un sale di platino è approvato ma non rimborsato in Italia (disponibile in FASCIA C, nota AIFA del 11/01/2023). In attesa di sviluppi futuri, il test mutazionale per *BRCA 1-2* deve essere offerto a tutti i pazienti affetti da neoplasia pancreaticata, associato a consulenza genetica, soprattutto a coloro con anamnesi oncologica familiare positiva e/o plurimi fattori di rischio.

Trattamento di seconda linea

Post trattamento di I linea con FOLFIRINOX

L'utilizzo di gemcitabina in monoterapia come trattamento di II linea dopo progressione a FOLFIRINOX è supportato esclusivamente da evidenze retrospettive che indicano un ORR di circa il 10%, una PFS mediana variabile da 1.5 a 2.5 mesi e una OS mediana variabile da 3.6 a 5.7 mesi(26–29). Non esistono in letteratura dati randomizzati che informino sulla selezione ottimale della terapia di seconda linea dopo regimi di prima linea a base di fluoropirimidine. I risultati dello studio randomizzato di fase III PRODIGE 65 - UCGI 36 - GEMPAX UNICANCER hanno mostrato che l'associazione di paclitaxel e gemcitabina non ha fornito alcun beneficio in termini di OS rispetto alla sola gemcitabina in regime di seconda linea, ma la combinazione ha migliorato significativamente sia la PFS, sia il tasso di risposta obiettiva (ORR)(30). In Italia la terapia di combinazione nab-paclitaxel/gemcitabina in seconda linea dopo trattamento con FOLFIRINOX non è né approvata né rimborsata.

Post trattamento di I linea con CT a base di gemcitabina (monoterapia o combinazione)

Lo studio CONKO-3, un trial randomizzato di fase III, ha confrontato l'efficacia del regime OFF (oxaliplatino, fluorouracile, acido folinico) rispetto al regime FF (fluorouracile, acido folinico) in pazienti con adenocarcinoma pancreatico avanzato in progressione dopo monoterapia con gemcitabina. Lo studio ha arruolato 165 pazienti. L'OS è risultata di 5.9 mesi (IC 95%, 4.1-7.4) per il regime OFF, rispetto a 3.3 mesi (IC 95%, 2.7-4.0) per il regime FF, con un hazard ratio (HR) di 0.66 (IC 95%, 0.48-0.9; $p=0.01$), indicando un miglioramento statisticamente significativo per il braccio sperimentale. Anche il tempo alla progressione è risultato migliore nel gruppo OFF (HR 0.68, IC 95%, 0.50-0.94; $p=0.019$). Tuttavia, i pazienti

trattati con il regime OFF hanno mostrato una maggiore incidenza di neuropatia periferica(31). In contrasto con i risultati positivi del CONKO-3, lo studio PANCREOX, un altro trial clinico randomizzato di fase III, non ha mostrato benefici in termini di tasso di risposta obiettiva (ORR), PFS e tempo al deterioramento della qualità della vita (QoL) con l'aggiunta di oxaliplatino al regime di fluoro/folato (mFOLFOX6). Inoltre, nei pazienti trattati con schema contenente oxaliplatino è stato evidenziato un effetto detrimentalmente sull'OS(32). NAPOLI-1, studio clinico randomizzato, multicentrico, di fase III ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'irinotecano nanoliposomiale (Nal-IRI) in pazienti con adenocarcinoma duttale pancreatico metastatico precedentemente trattati con terapie a base di gemcitabina. I pazienti sono stati inizialmente randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere irinotecano nanoliposomiale in monoterapia (120 mg/m² ogni 3 settimane) o fluorouracile e acido folinico. Un terzo braccio di trattamento, consistente in irinotecano nanoliposomiale (80 mg/m²) con fluorouracile e acido folinico ogni 2 settimane, è stato aggiunto successivamente (randomizzazione 1:1:1) in un emendamento al protocollo. L'OS mediana nei pazienti assegnati al braccio irinotecano nanoliposomiale + fluorouracile e acido folinico è stata di 6.1 mesi (IC 95%, 4.8-8.9) rispetto a 4.2 mesi (IC 95%, 3.3-5.3) dei pazienti trattati con fluorouracile e acido folinico (RR 0.67, IC 95%, 0.49-0.92; p=0.012). Non è stata evidenziata differenza in OS tra i pazienti trattati con irinotecano nanoliposomiale in monoterapia e quelli assegnati al braccio fluorouracile e acido folinico [4.9 mesi (4.2-5.6) vs. 4.2 mesi (3.6-4.9); p=0.94]. Il tasso di OS a 1 anno è risultato essere del 26% nei pazienti trattati con irinotecano nanoliposomiale + fluorouracile e acido folinico rispetto al 16% dei pazienti trattati con fluorouracile e acido folinico. Gli eventi avversi di grado 3 o 4 che si sono verificati più frequentemente nei 117 pazienti assegnati a irinotecano nanoliposomiale + fluorouracile e acido folinico sono stati neutropenia (27%), diarrea (13%), vomito (11%) e astenia (14%)(33). Sulla base dei risultati dello studio NAPOLI-1 il trattamento con nal-IRI associato a 5-FU/LV è stato recentemente approvato e rimborsato in Italia nei pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico metastatico in progressione a precedente terapia contenente gemcitabina.

Medicina di precisione

Nell'adenocarcinoma pancreatico, la frequenza di instabilità microsatellitare (MSI-H) / deficit del mismatch repair (dMMR) è circa dello 0.8%(34), con la maggior parte dei casi associati alla sindrome di Lynch, sebbene occasionalmente si verifichino casi sporadici. Nel caso di dMMR, il trattamento con inibitori del checkpoint ha dimostrato qualche beneficio. In uno studio prospettico non randomizzato, 22 pazienti con carcinoma pancreatico MSI-H/dMMR sono stati trattati con pembrolizumab; tra i pazienti arruolati si è verificato un caso di risposta completa e 3 casi di risposta parziale di malattia (ORR 18.2%). La PFS è stata di 2.1 mesi e l'OS di 3.7 mesi(35). Sebbene un trattamento con pembrolizumab possa essere consigliabile in seconda linea o successive in pazienti con neoplasia pancreaticata metastatica MSI-H/dMMR, al momento della stesura di questo documento, tale trattamento non è né approvato né rimborsato in Italia in questo setting. Per quanto riguarda le fusioni del gene *NTRK* 1-2-3, questa alterazione si riscontra in circa l'1% delle neoplasie pancreatiche.

L'utilizzo di entrectinib e larotrectinib, entrambi approvati e rimborsati in Italia in questo setting, risulta essere una scelta consigliata in questa ristretta fascia di pazienti(36).

Trattamento di terza linea

In pratica clinica, la maggior parte dei pazienti affetti da neoplasia pancreaticata metastatica, non presenta caratteristiche favorevoli (es. stato nutrizionale compromesso, elevato PS secondo ECOG) all'impiego di trattamento sistemico di terza linea e, pertanto, andrebbero indirizzati verso un percorso di palliazione. Per i pazienti idonei a un'ulteriore linea di terapia, non esistono dati randomizzati in letteratura che indichino il miglior trattamento di terza linea. L'inclusione in trial clinici, quando disponibile, dovrebbe essere sempre proposta come prima opzione. Dai dati dello studio NAPOLI-1 emerge che l'utilizzo della combinazione Nal-IRI + 5FU/LV possa essere considerata come valida opzione anche in terza linea di trattamento; infatti, circa il 34% dei 117 pazienti del braccio sperimentale aveva ricevuto più di una precedente linea di trattamento(33). Dati positivi derivano anche da uno studio retrospettivo che non ha dimostrato differenze statisticamente significative in PFS, OS e tollerabilità dell'utilizzo della combinazione Nal-IRI + 5FU/LV in seconda e terza linea di trattamento(37).

Nelle figure 1 e 2 è riportato l'algoritmo terapeutico della neoplasia pancreaticata metastatica approvato dal Gruppo di Studio.

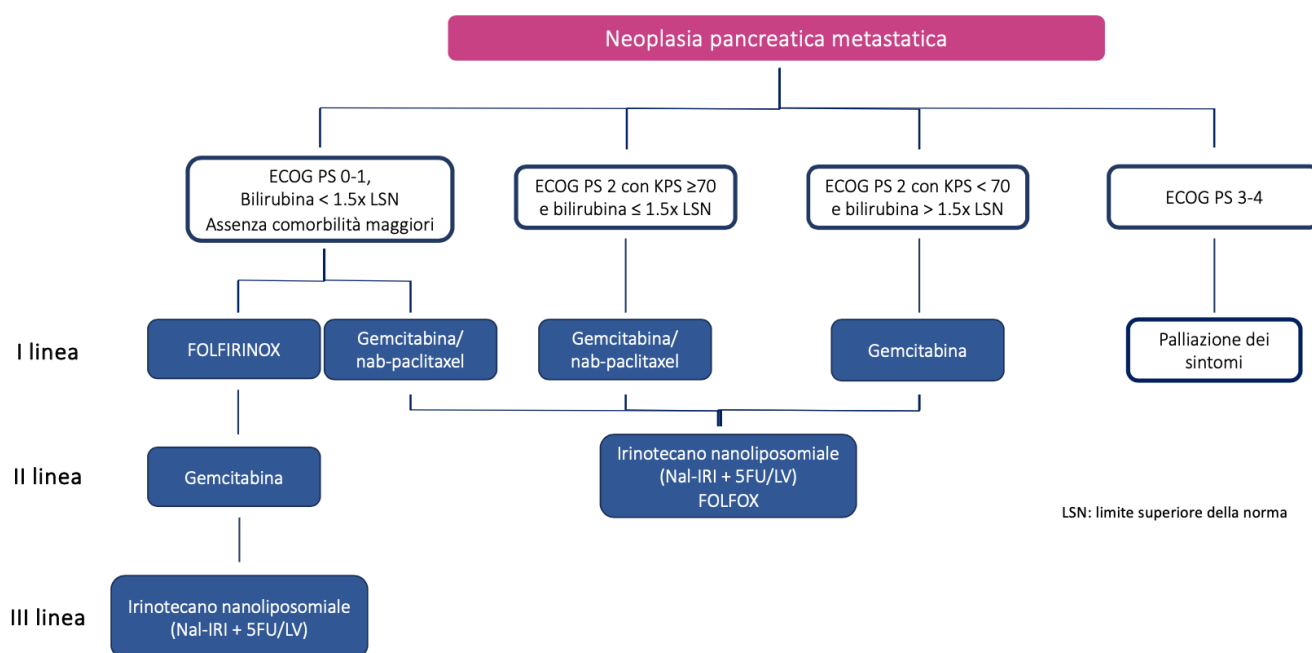


Fig.1 Algoritmo terapeutico della neoplasia pancreaticata metastatica (modificato da Linee Guida ESMO 2023).

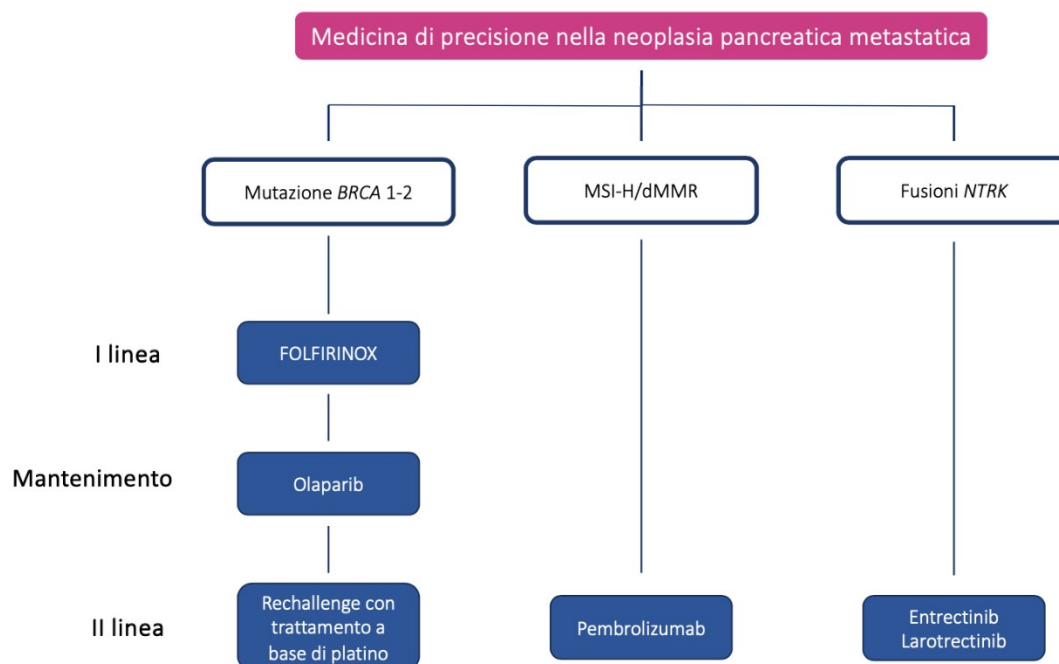


Fig.2 Algoritmo medicina di precisione nella neoplasia pancreaticata metastatica (modificato da Linee Guida ESMO 2023).

Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico della patologia pancreaticata metastatica non rappresenta ad oggi lo standard terapeutico ed ogni paziente candidabile ad intervento deve essere discusso e valutato in ambito multidisciplinare. Vi sono numerosi dati in letteratura che riportano vantaggi in sopravvivenza dell'approccio chirurgico nei pazienti oligometastatici a livello epatico dopo trattamento chemioterapico primario. Crippa et al. hanno pubblicato nel 2016 i risultati di uno studio retrospettivo bi-istituzionale sul ruolo della chirurgia in pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas metastatico con buon performance status (ECOG 0-1) sottoposti a chemioterapia primaria con successiva risposta radiologica e biochimica. Nello studio sono stati inclusi 127 pazienti che presentavano esclusivamente metastasi epatiche e sottoposti a vari schemi chemioterapici (gemcitabina sola o in associazione con altri farmaci 44%; FOLFIRINOX 8%; PEXG/PDXG/PEFG 48%); 56 pazienti (44%) hanno avuto una risposta radiologica completa (7%) o parziale (37%) delle metastasi. Il trattamento chirurgico è stato considerato nei pazienti con risposta radiologica completa o parziale e con normalizzazione del CA 19.9 o riduzione del CA 19.9 >90% rispetto al valore iniziale; 11 pazienti (8.5%) sono stati sottoposti a resezione chirurgica. La sopravvivenza mediana è stata di 11 mesi nell'intera coorte e di 15 mesi per i pazienti con risposta completa/parziale. In questo sottogruppo, la sopravvivenza è stata significativamente più lunga nei pazienti

sottoposti a resezione chirurgica (sopravvivenza mediana: 46 vs. 11 mesi; $p < 0.0001$).⁽³⁸⁾ In un position paper dell'International Association of Pancreatology (IAP) & the Japan Pancreas Society (JPS) pubblicato nel 2022, l'opzione chirurgica per metastasi sincrone dopo utilizzo di chemioterapia viene indicata nei seguenti casi: risposta radiologica a livello delle metastasi con riduzione dimensionale o stabilità del T, assenza di malattia peritoneale alla laparoscopia esplorativa, buon performance status e riduzione dei markers.⁽³⁹⁾ La chirurgia up-front non migliora la sopravvivenza nei pazienti con carcinoma del pancreas oligometastatico al fegato, esponendo i pazienti alle possibili complicanze della chirurgia senza un vantaggio prognostico;⁽⁴⁰⁾ il Gruppo di Studio, quindi, non raccomanda l'approccio chirurgico in questo setting di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Pourshams A, Sepanlou SG, Ikuta KS, Bisignano C, Safiri S, Roshandel G, et al. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec 1;4(12):934–47.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018 Nov 1;103:356–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
4. Yu J, Yang X, He W, Ye W. Burden of pancreatic cancer along with attributable risk factors in Europe between 1990 and 2019, and projections until 2039. *Int J Cancer* [Internet]. 2021 Sep 1;149(5):993–1001. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.33617>
5. Documento del Tavolo di Lavoro AIOM-SICP Cure Palliative precoci e simultanee 2015.
6. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Vol. 7, *Annals of Oncology*. 1996.
7. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RCF. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *British Journal of Surgery* [Internet]. 1994 Jun 1;81(6):882–5. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800810629>
8. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1997 Jun 1;15(6):2403–13. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2403>
9. Tajiri H, Yoshimori M, Okazaki N, Miyaji M. Phase II Study of Continuous Venous Infusion of 5-Fluorouracil in Advanced Pancreatic Cancer. *Oncology* [Internet]. 2009 Jun 26;48(1):18–21. Available from: <https://doi.org/10.1159/000226887>

10. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, et al. Phase III, Randomized Study of Gemcitabine and Oxaliplatin Versus Gemcitabine (fixed-dose rate infusion) Compared With Gemcitabine (30-minute infusion) in Patients With Pancreatic Carcinoma E6201: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2009 Jul 6;27(23):3778–85. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.9007>
11. Ciliberto D, Botta C, Correale P, Rossi M, Caraglia M, Tassone P, et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013 Feb 1;49(3):593–603. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.019>
12. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2007 May 20;25(15):1960–6. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9525>
13. Hammel P, Huguët F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2016 May 3;315(17):1844–53. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>
14. Thierry C, Françoise D, Marc Y, Olivier B, Rosine G, Yves B, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Jun 3;364(19):1817–25. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>
15. Lowery MA, Yu KH, Adel NG, Apollo AJ, Boyar MS, Caron P, et al. Activity of front-line FOLFIRINOX (FFX) in stage III/IV pancreatic adenocarcinoma (PC) at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 May 20;30(15_suppl):4057. Available from: https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4057
16. Stein SM, James ES, Deng Y, Cong X, Kortmansky JS, Li J, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2016;114(7):737–43. Available from: <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.45>
17. D VHD, Thomas E, P AF, Gabriela CE, Jeffrey I, Malcolm M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Jun 3;369(18):1691–703. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369>
18. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer: Long-Term Survival From a Phase III Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2015 Feb 1;107(2):dju413. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/dju413>
19. Chan KKW, Guo H, Cheng S, Beca JM, Redmond-Misner R, Isaranuwatthai W, et al. Real-world outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer: A population-based propensity score-weighted analysis. *Cancer Med* [Internet]. 2020 Jan 1;9(1):160–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/cam4.2705>
20. Yu KH, Ozer M, Cockrum P, Surinach A, Wang S, Chu BC. Real-world prognostic factors for survival among treated patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Med*. 2021 Dec 1;10(24):8934–43.
21. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, Pazo Cid R, Chandana SR, De La Fouchardière C, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2023 Oct 7;402(10409):1272–81. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01366-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01366-1)
22. Lowery MA, Jordan EJ, Basturk O, Ptashkin RN, Zehir A, Berger MF, et al. Real-Time Genomic Profiling of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Potential Actionability and Correlation with Clinical Phenotype. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2017 Oct 12;23(20):6094–100. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0899>

23. Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem JL, Malka D, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2019 Jan 1;11:1758835919875568. Available from: <https://doi.org/10.1177/1758835919875568>
24. Talia G, Pascal H, Michele R, Eric VC, Teresa M, J HM, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Jul 25;381(4):317–27. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>
25. Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2022 Jul 14;40(34):3929–39. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01604>
26. da Rocha Lino A, Abrahão CM, Brandão RM, Gomes JR, Ferrián AM, César Machado MC, et al. Role of gemcitabine as second-line therapy after progression on FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: A retrospective analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(5):511–5.
27. Viaud J, Brac C, Artru P, Le Pabic E, Leconte B, Bodère A, et al. Gemcitabine as second-line chemotherapy after Folfirinox failure in advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective study. *Digestive and Liver Disease* [Internet]. 2017 Jun 1;49(6):692–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.02.007>
28. Gilabert M, Chanez B, Rho YS, Giovanini M, Turrini O, Batist G, et al. Evaluation of gemcitabine efficacy after the FOLFIRINOX regimen in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Medicine* [Internet]. 2017;96(16). Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2017/04210/evaluation_of_gemcitabine_efficacy_after_the.22.aspx
29. Sarabi M, Mais L, Oussaid N, Desseigne F, Guibert P, De La Fouchardiere C. Use of gemcitabine as a second-line treatment following chemotherapy with folfirinox for metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncol Lett*. 2017 Jun 1;13(6):4917–24.
30. De la Fouchardiere C, Malka D, Chabaud S, Raimbourg J, Botsen D, Launay S, et al. LBA60 Evaluation of gemcitabine and paclitaxel versus gemcitabine alone after FOLFIRINOX failure or intolerance in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: Results of the randomized phase III PRODIGE 65 - UCGI 36 - GEMPAX UNICANCER study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2022 Sep 1;33:S1426. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.062>
31. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2014 Jun 30;32(23):2423–9. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6995>
32. Gill S, Ko YJ, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 Sep 12;34(32):3914–20. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5776>
33. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, Von Hoff DD, Belanger B, de Jong FA, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer* [Internet]. 2019 Feb 1;108:78–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.007>
34. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK, Varghese AM, Capanu M, Salo-Mullen E, et al. Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2018 Mar 14;24(6):1326–36. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3099>
35. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2022 Sep 1;33(9):929–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519>

36. Alexander D, W LT, Shivaani K, G DS, N LU, D DG, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Feb 22;378(8):731–9. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>
37. Möhring C, Graffe FJF, Bartels A, Sadeghlar F, Zhou T, Mahn R, et al. Second-line and third-line therapy with nanoliposomal irinotecan (nal-IRI) in pancreatic cancer: a single-center experience and review of literature. *J Gastrointest Oncol*. 2023 Feb 1;14(1):352–65.
38. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, Partelli S, Zanon S, Lanese A, et al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* [Internet]. 2016;42(10):1533–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798316306059>
39. Hashimoto D, Satoi S, Fujii T, Sho M, He J, Hackert T, et al. Is surgical resection justified for pancreatic ductal adenocarcinoma with distant abdominal organ metastasis? A position paper by experts in pancreatic surgery at the Joint Meeting of the International Association of Pancreatology (IAP) & the Japan Pancreas Society (JPS) 2022 in Kyoto. *Pancreatology* [Internet]. 2023;23(6):682–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390323015995>
40. Crippa S, Cirocchi R, Weiss MJ, Partelli S, Reni M, Wolfgang CL, et al. A systematic review of surgical resection of liver-only synchronous metastases from pancreatic cancer in the era of multiagent chemotherapy. *Updates Surg* [Internet]. 2020;72(1):39–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00710-z>