

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
UFRGS
Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA
Programa de Residência Médica do HCPA – Oncologia Clínica

SIMONI LOPES PEIXOTO

TRATAMENTO SISTÊMICO COM QUIMIOTERAPIA PARA NEOPLASIA DE
PÂNCREAS METASTÁTICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre como parte dos requisitos para obtenção do grau de especialista em Oncologia Clínica.

Orientadora: Bianca Fontana Marrone

Porto Alegre - RS, jan. 2022

TRATAMENTO SISTÊMICO COM QUIMIOTERAPIA PARA NEOPLASIA DE PÂNCREAS METASTÁTICA

Bianca Fontana Marrone¹

Simoni Lopes Peixoto²

1 Preceptora do Programa de Residência Médica (PRM) em Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

2 Médica residente do PRM em Oncologia Clínica do HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Objetivo: revisar os tratamentos quimioterápicos disponíveis para neoplasia de pâncreas metastática.

Introdução: A neoplasia de pâncreas é um dos tumores sólidos de pior prognóstico, sendo a cirurgia o único tratamento curativo. Na grande maioria dos pacientes a neoplasia já é diagnosticada em estágio avançado e muitas vezes já com metástases. Nessa fase a única alternativa de tratamento é a quimioterapia.

Método: revisão de literatura sobre os tratamentos quimioterápicos aprovados para tratamento da neoplasia de pâncreas. Foi realizada pesquisa através da base de dados PubMed utilizando como termos descritores: cancer, pancreatic cancer, metastatic pancreatic cancer. A busca foi realizada no mês de agosto de 2021.

Conclusões: Apesar dos avanços no tratamento dos tumores sólidos a neoplasia de pâncreas ainda possui alta taxa de mortalidade e com poucas alternativas de tratamento eficazes.

Palavras-chave: neoplasia; quimioterapia; metástase.

INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais causadores de morte em todo o mundo e um problema de saúde pública.¹ Durante o ano de 2020 o diagnóstico de câncer foi impactado pela pandemia do coronavírus devido a atrasos de diagnóstico e tratamento, o que pode diminuir a incidência do mesmo falsamente e espera-se que nos próximos meses o número de casos aumente e mais casos avançados sejam diagnosticados.¹

A estimativa em 2020 era de aproximadamente 19 milhões de novos casos de câncer em todo mundo, com 10 milhões de mortes, dentre eles a estimativa da incidência de câncer de pâncreas em todo o mundo era de 495.773 novos casos.² No Brasil a incidência foi de 13.307 novos casos em 2020.² Devido a maioria dos casos de neoplasia de pâncreas ser diagnosticada já em estágios avançados, a maioria dos pacientes morre devido a doença.³ Em nosso país a mortalidade por neoplasia de pâncreas chega a 12.911 casos, sendo a quarta causa principal de mortalidade por câncer no mundo ocidental.^{2,4}

O câncer de pâncreas não apresenta nenhum sintoma específico e nem algum exame de triagem para diagnóstico precoce, muitas vezes seus sintomas podem se sobrepor a outras doenças benignas.³ Desta maneira uma pequena parcela da população apresenta doença em estágio inicial ao diagnóstico e mesmo entre os que apresentam diagnóstico em estágio precoce apenas 1-4% estarão vivos dentro de 5 anos.^{3,4} A ressecção cirúrgica é a única possibilidade de cura da neoplasia pancreática e apenas 15-20% apresentam doença passível de ressecção cirúrgica ao diagnóstico.^{3,4,5} A maioria dos pacientes já se apresenta com doença avançada (30%) ou metastática, cerca de 50%, sendo a sobrevida mediana para estes pacientes em torno de 3-6 meses para doença metastática e 6-10 meses para doença não metastática.^{3,4,5} Para os paciente que já se encontram no estágio metastático a quimioterapia é a única alternativa de tratamento, aliviando os sintomas e prolongando a sobrevida.^{3,4,5} Neste artigo abordaremos os tratamentos disponíveis para neoplasia de pâncreas metastática.

OBJETIVO

Revisar os tratamentos quimioterápicos disponíveis para neoplasia de pâncreas metastática.

MÉTODOS

Para elaboração do estudo de revisão da literatura sobre câncer pancreático metastático, foi realizada pesquisa através da base de dados PubMed utilizando como termos descritores: câncer, câncer de pâncreas, câncer de pâncreas metastático. A busca foi realizada no mês de agosto de 2021. Os critérios de inclusão foram artigos que avaliaram tratamento da neoplasia de pâncreas metastática. Foram excluídos artigos que tratavam apenas de epidemiologia, fatores de risco, estancamento e tratamento locorregional. Após avaliação foram selecionados 35 artigos.

DESENVOLVIMENTO

Terapia de Primeira Linha

O Adenocarcinoma de pâncreas carrega um prognóstico sombrio, pois mesmo com diagnóstico precoce e tendo realizado tratamento curativo com cirurgia uma grande parcela dos pacientes recidiva. Durante cerca de 20 anos, o 5-Fluorouracil (5-FU), uma fluoropirimidina, era considerado a única alternativa de quimioterapia disponível.^{4,5} Diversos regimes foram testados em combinação com 5-FU como cisplatina; mitomicina; oxaliplatina, porém nenhuma combinação de outras drogas juntamente ao 5-FU se mostrava superior ao metabólito isolado.⁴

Assim diversos estudos foram realizados para encontrar novos medicamentos ativos para neoplasia de pâncreas.⁵ Até o ano de 1997, não havia nenhum tratamento efetivo para tratamento desta neoplasia em estágio metastático que mostrasse impacto significativo.⁵ Até que surgiram estudos com gemcitabina, um análogo de nucleosídeo, que mostrava melhora dos sintomas relacionados a neoplasia pancreática com essa quimioterapia.⁶ Este dado foi evidenciado em um estudo em que 126 pacientes com câncer de pâncreas sintomático avançado que foram randomizados para receber gemcitabina 1.000 mg/m² semanalmente por sete semanas seguido por uma semana de repouso, depois semanalmente por três semanas a cada quatro semanas, ou 5-FU 600 mg/m² uma vez por se-

mana.⁶ A resposta de benefício clínico foi experimentada por 23,8% dos pacientes tratados com gemcitabina em comparação com 4,8% dos pacientes tratados com 5-FU.⁶ Além do mais, o estudo mostrou uma melhora clara da taxa de sobrevida média de um ano em pacientes tratados com gemcitabina em relação àqueles que receberam 5-FU (18 versus 2%).^{5,6} Desta maneira a gemcitabina se mostrou mais eficaz do que o 5-FU no alívio de alguns sintomas relacionados ao câncer de pâncreas avançado, sendo a aprovada como tratamento de primeira linha para neoplasia de pâncreas metastático.⁶

No decorrer dos anos, vários estudos também tentaram mostrar a superioridade de uma combinação de gemcitabina em relação à gemcitabina isolada, porém nenhum estudo de fase três havia conseguido demonstrar esse benefício.⁵ Se tentou combinações de gemcitabina com 5-FU, sendo que a resposta objetiva e a sobrevida global mediana não diferiram entre os braços de tratamento.^{5,8} Além disso também foram estudadas outras combinações com capecitabina, cisplatina, taxanos, sem demonstrar superioridade entre as associações.^{4,5,8}

No ano de 2013 um benefício de sobrevida significativo foi demonstrado de forma conclusiva para a gemcitabina mais nabpaclitaxel.⁷ Foi-se observado que em estudos pré-clínicos, as partículas de paclitaxel ligadas à albumina (nab-paclitaxel) mostraram atividade antitumoral como agente único e as mesmas possuíam atividade sinérgica em combinação com gemcitabina no câncer pancreático.⁷ Em particular, o nab-paclitaxel melhorou a concentração intratumoral de gemcitabina, por este motivo foi desenvolvido um estudo clínico para receber uma infusão intravenosa de nab-paclitaxel na dose de 125 mg/m², seguido por uma infusão de gemcitabina a uma dose de 1000 mg/m².⁷ Como resultado, o estudo mostrou que nab-paclitaxel mais gemcitabina melhorou significativamente a sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta, mas as taxas de neuropatia periférica e mielossupressão aumentaram, mesmo assim esta medicação é uma alternativa terapêutica para pacientes com neoplasia de pâncreas metastático.⁷

Outra alternativa de tratamento, porém não disponível no Brasil é a combinação de gemcitabina com S-1, uma fluoropirimidina oral.⁹ Há quatro ensaios clínicos randomizados que compararam diretamente a gemcitabina mais S-1 com a gemcitabina sozinha; todos mostraram que a terapia combinada melhora significativamente a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta objetiva, porém em três dos quatro estudos não mostraram uma vantagem de sobrevida global em relação à terapia combinada.^{9,10,11,12,13}

A combinação de tratamento que também se mostrou superior a gemcitabina isolada foi o erlotinibe, que é um inibidor oral da tirosina quinase.¹⁴ Sabe-se que o receptor do fator de cresci-

mento epidérmico humano tipo 1 (HER1) é superexpresso em muitos tumores pancreáticos e está associado a um mau prognóstico e progressão da doença, desta maneira se comparou gemcitabina mais erlotinibe versus gemcitabina e placebo.¹⁴ O estudo demonstrou que a sobrevida global em pacientes com câncer de pâncreas avançado melhorou com erlotinibe e gemcitabina em comparação com placebo mais gemcitabina (6,24 meses versus 5,91 meses), tendo havido uma redução de 18% no risco de morte ou, uma melhora de 22% na sobrevida global.¹⁴ Este estudo demonstrou um ganho de sobrevida, porém com uma superioridade inferior a 10 dias, evidenciando uma significância estatística, mas sem relevância clínica e por este motivo quando avaliado a relação custo/benefício o erlotinibe foi aprovado apenas nos Estados Unidos.¹⁴

No decorrer dos anos foram se buscando novos regimes de combinação além da gemcitabina, desta maneira em 2011 a superioridade do esquema com leucovorin mais 5-FU por infusão de curto prazo mais oxaliplatina e irinotecano (FOLFIRINOX) sobre a monoterapia com gemcitabina foi estabelecida no estudo de fase três, no qual um total de 342 pacientes com câncer pancreático metastático virgem de quimioterapia, foram aleatoriamente designados para receber oxaliplatina, 85 mg/m²; irinotecano, 180 mg/m²; leucovorin, 400 mg/m² e fluorouracil, 400 mg/m² administrado em bolus seguido por 2.400 mg/m² administrado como uma infusão contínua de 46 horas, a cada 2 semanas ou gemcitabina numa dose de 1000 mg/m² semanalmente durante sete de oito semanas e depois semanalmente durante três de quatro semanas.¹⁵ Seis meses de quimioterapia foram recomendados em ambos os grupos.¹⁵ A sobrevida global mediana foi de 11,1 meses no grupo FOLFIRINOX em comparação com 6,8 meses no grupo de gemcitabina.¹⁵ Desta maneira FOLFIRINOX é o tratamento de escolha para primeira linha em pacientes que apresentam boa performance.¹⁵ Como o regime com FOLFIRINOX apresentou mais eventos adversos do que no grupo da gemcitabina; 5,4% dos pacientes neste grupo tiveram neutropenia febril, aos seis meses, 31% dos pacientes no grupo FOLFIRINOX tiveram uma degradação definitiva da qualidade de vida versus 66% no grupo da gemcitabina, um estudo de fase II resolveu avaliar a eficácia e segurança de um regime FOLFIRINOX modificado (oxaliplatina intravenosa 85 mg/m², irinotecano 150 mg/m², infusão de 5-FU 2.400 mg/m² por 46 h, sem bolus de 5-FU), para pacientes virgens de quimioterapia com câncer pancreático metastático, mostrando que neste estudo o FOLFIRINOX teve um perfil de segurança melhorado com eficácia mantida, assim a opção para tratamento em primeira linha dos pacientes com boa performance com neoplasia de pâncreas metastático se tornou o FOLFIRINOX modificado.¹⁶

As principais toxicidades do FOLFIRINOX são hematológicas e não hematológicas, principalmente associadas com neuropatia, esta última devido a oxaliplatina, o que pode limitar a dose do

FOLFIRINOX, por este motivo surgiu o estudo PANOPTIMOX em que avaliou uma estratégia stop-and-go da oxaliplatina e uma terapia de manutenção com leucovorin mais 5-FU com o objetivo de diminuir as toxicidades e aumentar o número de ciclos aplicados.¹⁷ O estudo mostrou que o tratamento de manutenção com leucovorin e 5-FU é viável e eficaz em pacientes com neoplasia de pâncreas metastático previamente tratados com quatro meses de terapia de indução com FOLFIRINOX, sendo esta estratégia de manutenção uma alternativa a 12 ciclos consecutivos de FOLFIRINOX.¹⁷ Além do mais o estudo demonstrou que sobrevida livre de progressão em seis meses, sobrevida livre de progressão mediana e a sobrevida global média foram comparáveis entre os pacientes que receberam oito ciclos de FOLFIRINOX seguido por manutenção com leucovorin e 5-FU em relação aos que receberam 12 ciclos consecutivos de FOLFIRINOX.¹⁷

Atualmente, há também novas terapias direcionadas para pacientes com neoplasia de pâncreas e mutação do BRCA, por este motivo, todos os pacientes com neoplasia de pâncreas devem realizar um teste genômico para identificar se apresentam alguma variante patogênica na suscetibilidade ao câncer, pois variantes patogênicas de suscetibilidade ao câncer BRCA1/ BRCA2 / PALB2 estão presentes em aproximadamente 10% dos pacientes com neoplasia de pâncreas, sendo que aproximadamente metade deles terá apenas mutações somáticas e metade terá linhagem germinativa, ou seja, cerca de 5% dos pacientes com câncer de pâncreas têm uma linha germinativa BRCA ou uma variante patogênica semelhante a BRCA.^{18,19} Sabe-se que as mutações herdadas em uma cópia do gene BRCA1 ou BRCA2 estão associadas a um alto risco de desenvolver principalmente câncer de mama, ovário e até mesmo pâncreas.^{19,20} Os cânceres que surgem nesses indivíduos perderam uma cópia funcional do BRCA1 ou BRCA2, assim, as proteínas BRCA1 e BRCA2 são supressoras de tumor e são necessárias para recombinação homóloga para suprimir a instabilidade genética, que pode levar ao câncer.²⁰ Os tumores defeituosos BRCA1 e BRCA2 são intrinsecamente sensíveis aos inibidores da poli adenosina difosfato-ribose polimerase (PARP).²⁰ As quebras de fita simples são o tipo mais comum de lesão que surge nas células, uma das primeiras respostas à quebra da fita de DNA é a indução da síntese de poli ADP-ribose (PAR). A PARP-1 é um componente abundante e estável da cromatina e é a principal fonte de síntese de PAR após a quebra da fita de DNA.^{19,21,22} Células com deficiência no reparo de recombinação homóloga, como aquelas com uma mutação no BRCA, são sensíveis à inibição da PARP por meio de vários mecanismos, incluindo o aprisionamento de PARP no DNA em locais de quebras de fita simples, esses processos evitam o reparo de quebras de fita simples e levam à geração de quebras de fita dupla em células em replicação, que não podem ser reparadas com precisão em tumores com defeitos no re-

paro de recombinação homóloga.¹⁹ Assim, os inibidores de PARP causam um acúmulo de danos ao DNA e morte de células tumorais.¹⁹

Até 2019 nenhuma terapia direcionada havia sido aprovada especificamente para pacientes com mutação BRCA da linha germinativa em câncer de pâncreas, embora as evidências clínicas sugerissem que esses pacientes poderiam ter melhores resultados quando tratados com quimioterapias à base de platina.^{19,22} Desta maneira em 2019 foi apresentado o estudo POLO, um estudo de que visava avaliar a eficácia do olaparibe como terapia de manutenção em pacientes que tinham uma mutação BRCA1 ou BRCA2 da linha germinativa em câncer pancreático metastático e que não haviam progredido durante quimioterapia com platina de primeira linha.¹⁹ Os pacientes foram designados aleatoriamente, para receber comprimidos de olaparibe de manutenção (300 mg duas vezes ao dia) ou placebo. A sobrevida livre de progressão mediana foi significativamente maior no grupo olaparibe do que no grupo placebo (7,4 meses versus 3,8 meses), sendo assim, o olaparibe foi aprovado para terapia de manutenção em pacientes com mutação germinativa do BRCA.¹⁹

Em 2021 um novo estudo com rucaparibe, outro inibidor da PARP mostrou benefício em pacientes selecionados com câncer pancreático metastático, os pacientes deveriam ter recebido mais que 16 semanas de quimioterapia à base de platina para doença localmente avançada ou metastática sem evidência de resistência à platina, após receberiam rucaparibe na dose de monoterapia de 600 mg por via oral duas vezes ao dia diariamente em cada ciclo de 28 dias até toxicidade ou progressão inaceitável.²² O estudo demonstrou a eficácia do rucaparibe como terapia de manutenção para pacientes com câncer de pâncreas avançado e linha germinativa em BRCA1 , BRCA2 e PALB2 nos quais a quimioterapia foi interrompida após a não progressão para regimes contendo platina com um sobrevida livre de progressão em seis meses de 59,5%, sendo outra possível alternativa de primeira linha para uso em paciente com neoplasia de pâncreas. ²²

Terapia de Segunda Linha

Existem poucos ensaios clínicos randomizados de terapia de segunda linha para pacientes que falharam na quimioterapia inicial contendo gemcitabina, e não há um padrão de tratamento universalmente aceito. Existem ainda menos dados sobre a terapia de segunda linha para pacientes que recebem um regime de FU mais oxaliplatina para a terapia de primeira linha. As escolhas de tratamento devem ser baseadas em qual regime foi usado para terapia de primeira linha e no status de desempenho do paciente e função biliar.²³

Os pacientes que receberam gemcitabina na primeira linha, possuem como alternativa terapêutica o irinotecano lipossomal, uma formulação nanolipossômica encapsulada que permite que o irinotecano permaneça em circulação por um período mais longo em comparação com o irinotecano padrão, isso permite uma maior captação do medicamento nas células tumorais e a conversão do irinotecano em sua forma ativa, sem aumentar a sua toxicidade.²⁴ O estudo responsável pela aprovação do uso de irinotecano lipossomal foi o NAPOLI-1, em que os pacientes previamente tratados com terapia à base de gemcitabina foram designados aleatoriamente para receber monoterapia de irinotecano nanolipossomal ou 5-FU e ácido folínico ou irinotecano nanolipossomal com 5-FU e ácido folínico, mostrando que a sobrevida global mediana em pacientes que receberam irinotecano nanolipossomal mais 5-FU e ácido folínico foi maior, cerca de 6,1 meses versus 4,2 meses com 5-FU e ácido folínico.²⁵

O uso de irinotecano padrão mostra uma resposta pequena juntamente com o fluorouracil e ácido folínico após o uso de gemcitabina evidenciando um tempo médio de progressão de 3,7 meses e a sobrevida global mediana de 6 meses podendo também ser uma alternativa terapêutica.²⁶

Outras alternativas terapêuticas contendo oxaliplatina na segunda linha após falha de gemcitabina foram avaliados mostrando que oxaliplatina mais FU e leucovorin ou oxaliplatina mais capecitabina podem ser superiores aos melhores cuidados de suporte ou apenas uma fluoropirimidina, apesar dos dados serem distintos em diferentes estudos.^{27,28,29} As diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia para terapia de câncer pancreático metastático apoiam um regime de 5-FU mais oxaliplatina após a falha da gemcitabina mais nabpaclitaxel na primeira linha.²³

Os taxanos também foram estudados como uma alternativa terapêutica em segunda linha após falha de gemcitabina, porém tiveram uma resposta modesta.³⁰ Os pacientes foram designados para receber paclitaxel 80 mg/m² por três semanas, seguido por uma semana de descanso, a taxa de resposta objetiva foi de 10% e a taxa geral de controle da doença foi de 47%, a sobrevida média desde o início do paclitaxel foi de 6,7 meses.³⁰ O nabpaclitaxel também é modestamente ativo como agente de segunda linha após monoterapia com gemcitabina em primeira linha, nos pacientes que receberam nabpaclitaxel como agente único, a sobrevida global mediana estimada foi de 7,3 meses.

31

Em relação à imunoterapia, alguns cânceres com reparo de incompatibilidade deficiente, dos quais há altos níveis de instabilidade de microssatélites, são sensíveis a terapias baseadas no sistema imunológico.^{32,33} Acredita-se que esses tumores, que possuem altos níveis de carga mutacional tumoral, sejam mais imunogênicos e responsivos à imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico.^{32,33} O pembrolizumabe foi aprovado para o tratamento de uma variedade de tumores sólidos.

dos avançados, incluindo câncer de pâncreas, os quais possuem instabilidade de microssatélites ou deficiência das proteínas responsáveis pelo reparo de DNA (dMMR), que progrediram após o tratamento anterior e para os quais não há opções de tratamento alternativas satisfatórias, dentro dessas características o pembrolizumabe foi o primeiro tratamento anticâncer agnóstico aprovado, porém menos de 2% dos cânceres pancreáticos avançados têm dMMR.^{32,33}

Outra aprovação agnóstica são os inibidores do receptor de tropomiosina quinase (TRK), larotrectinibe e entrectinibe os quais são aprovados para cânceres positivos para fusão de TRK, independentemente da histologia ou origem, embora raramente encontrado em adenocarcinomas ductais pancreáticos (detectados em 0,34% à 0,56% dos casos), as respostas à inibição de TRK são relatadas melhorando a qualidade de vida dos pacientes.^{34,35}

CONCLUSÃO

Apesar de inúmeros avanços no tratamento do câncer nos últimos anos, o câncer de pâncreas metastático permanece como uma doença com alta taxa de mortalidade e com limitadas opções de tratamento.

Frequentemente os pacientes com câncer de pâncreas metastático apresentam-se com condições clínicas que não permitem o emprego do melhor tratamento disponível, o que limita ainda mais as opções terapêuticas e chance de controle da doença.

Novas opções de tratamento, incluindo imunoterapia e terapias de alvo molecular são aguardadas e poderão, no futuro, contribuir para a melhora dos desfechos do tratamento do câncer de pâncreas metastático.

REFERÊNCIAS

1. SIEGEL, RL. et al. Cancer Statistics, 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021; 71(1): 7-33. doi: 10.3322/caac.21654
2. Cancer Today. Global Cancer Observatory. [acesso em 28 Ago 2021]. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>

3. LOVEDAY, BPT; LIPTON, L; THOMSON, BNJ. Pancreatic cancer: An update on diagnosis and management. *Australian Journal of General Practice*. 2019; 48(12):826-831. doi: 10.31128/AJGP-06-19-4957.
4. DI MARCO, MC. et al. Metastatic pancreatic cancer: is gemcitabine still the best standard treatment? (Review). *Oncology Reports*. 2010; 23(5):1183-92. doi: 10.3892/or_00000749.
5. SULTANA, A. et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(18):2607-15. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2551.
6. BURRIS, HA. 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*. 1997 Jun;15(6):2403-13. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403.
7. VON HOFF, DD. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *New England Journal of Medicine*. 2013 Oct 31;369(18):1691-703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
8. BERLIN, JD. et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *Journal of Clinical Oncology*. 2002 Aug 1;20(15):3270-5. doi: 10.1200/JCO.2002.11.149.
9. UENO, H. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 May 1;31(13):1640-8. doi: 10.1200/JCO.2012.43.3680.
10. OKUSAKA, T. et al. Updated results from GEST study: a randomized, three-arm phase III study for advanced pancreatic cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2017; 143(6): 1053–1059. doi: 10.1007/s00432-017-2349-y.

11. SUDO, K. et al. Randomized controlled study of gemcitabine plus S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2014 Feb;73(2):389-96. doi: 10.1007/s00280-013-2368-6.
12. NAKAY, Y. et al. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study. *British Journal of Cancer*. 2012 Jun 5;106(12):1934-9. doi: 10.1038/bjc.2012.183.
13. OSAKA, M. et al. Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2012 Maio;69(5):1197-204. doi: 10.1007/s00280-012-1822-1.
14. MOORE, MJ. 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*. 2007 May 20;25(15):1960-6. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9525.
15. CONROY, T. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2011 May 12;364(19):1817-25. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
16. OZAKA, M. et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2018 Jun;81(6):1017-1023. doi: 10.1007/s00280-018-3577-9.
17. DAHAN, L. et al. Randomized Phase II Trial Evaluating Two Sequential Treatments in First Line of Metastatic Pancreatic Cancer: Results of the PANOPTIMOX-PRODIGE 35 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Oct 10;39(29):3242-3250. doi: 10.1200/JCO.20.03329.
18. CASOLINO, R. et al. Homologous Recombination Deficiency in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Prevalence Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Aug 10;39(23):2617-2631. doi: 10.1200/JCO.20.03238.

19. GOLAN, T. et al. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jul 25;381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387.
20. HELLEDAY, T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Molecular Oncology*. 2011 Aug;5(4):387-93. doi: 10.1016/j.molonc.2011.07.001.
21. FISHER, AE; HOCHEGGER, H; TAKEDA, S; CALDECOTT, KW. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 accelerates single-strand break repair in concert with poly(ADP-ribose) glycohydrolase. *Molecular Oncology*. 2007 Aug;27(15):5597-605. doi: 10.1128/MCB.02248-06.
22. REISS, KA. et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in *BRCA1*, *BRCA2*, or *PALB2*. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Aug 1;39(22):2497-2505. doi: 10.1200/JCO.21.00003.
23. SOHAL, DPS. et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Aug 5;JCO2001364. doi: 10.1200/JCO.20.01364.
24. CHANG, TC. et al. Phase I study of nanoliposomal irinotecan (PEP02) in advanced solid tumor patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2015 Mar;75(3):579-86. doi: 10.1007/s00280-014-2671-x.
25. Wang-Gillam A. et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):545-557. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1.
26. GEBBIA, V. et al. Irinotecan plus bolus/infusional 5-Fluorouracil and leucovorin in patients with pretreated advanced pancreatic carcinoma: a multicenter experience of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *American Journal of Clinical Oncology*. 2010 Oct;33(5):461-4. doi: 10.1097/COC.0b013e3181b4e3b0.

27. PELZER, U. et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *European Journal of Cancer*. 2011 Jul;47(11):1676-81. doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.011.
28. OETTLE, H. 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*. 2014 Aug 10;32(23):2423-9. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6995.
29. GILL, S. 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*. 2016 Nov 10;34(32):3914-3920. doi: 10.1200/JCO.2016.68.5776.
30. MAEDA, S. et al. Paclitaxel as second-line chemotherapy in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer: a retrospective study. *International Journal of Clinical Oncology*. 2011 Oct; 16(5):539-45. doi: 10.1007/s10147-011-0220-8.
31. HOSEIN, PJ. et al. A phase II trial of nab-Paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2013 Apr;36(2):151-6. doi: 10.1097/COC.0b013e3182436e8c.
32. LE, DT. et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):409-413. doi: 10.1126/science.aan6733.
33. MIDDHA, S. Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. *JCO Precision Oncology*. 2017;2017:PO.17.00084. doi: 10.1200/PO.17.00084.

34. O'REILLY, EM; HECHTAMN, JF. Tumour response to TRK inhibition in a patient with pancreatic adenocarcinoma harbouring an NTRK gene fusion. *Annals of Oncology*. 2019 Nov 1;30(Suppl_8):viii36-viii40. doi: 10.1093/annonc/mdz385.

35. DOEBELE, RC. et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology*. 2020 Feb;21(2): 271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.