



CAPÍTULO 4

Câncer de pâncreas

*Victor Hugo Fonseca de Jesus
Renata Velame
Carlos Frederico Benevides*

1. Introdução

O adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) representa mais de 90% de todas as neoplasias malignas do pâncreas¹. Assim sendo, os tópicos a seguir se referem exclusivamente a esse tipo histológico. Informações a respeito dos tumores neuroendócrinos pancreáticos podem ser encontradas no capítulo referente a tumores neuroendócrinos (capítulo 7).

2. Epidemiologia

De acordo com dados do Globocan 2020, o câncer de pâncreas representa a 14ª neoplasia maligna mais frequente no Brasil, sendo a sétima causa mais frequente de óbitos associados ao câncer². No entanto, o impacto epidemiológico da doença vem crescendo nos últimos anos, com aumento nas taxas de mortalidade projetadas em países desenvolvidos. O reflexo disso é que se espera que nos Estados Unidos o câncer de pâncreas se torne, a partir de 2026, a segunda causa mais comum de óbitos associada ao câncer, atrás apenas das neoplasias pulmonares³.

Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento do ACDP incluem: tabagismo, infecção por *H. pylori*, obesidade, diabetes *mellitus*, consumo excessivo de álcool, história de pancreatite crônica, grupo sanguíneo não O e consumo de carne vermelha ou processada⁴. Além disso, em 5% a 10% dos casos, é possível identificar uma mutação germinativa patogênica em genes de predisposição ao câncer de pâncreas, como BRCA-1, BRCA-2, ATM, PALB2, CDKN2A, STK11, PRSS1, TP53, MLH1, MSH2 e MSH6⁵.

3. Apresentação clínica

O ACDP costuma se apresentar com sintomas insidiosos, de forma que cerca de 50% dos pacientes apresentam doença metastática ao diagnóstico⁶. O tumor se localiza na cabeça ou no processo uncinado do pâncreas em cerca de dois terços dos pacientes⁷. Nessa localização, os sintomas mais frequentes são perda de peso, icterícia, dor abdominal de padrão celiaco e anorexia.

Já os tumores localizados na região do corpo ou da cauda pancreática se apresentam comumente com perda de peso e dor abdominal de padrão celiaco. É importante ressaltar que os tumores de corpo e de cauda mais frequentemente são diagnosticados em fases mais avançadas⁷.

4. Estadiamento

A tomografia computadorizada (TC) de abdômen total com protocolo específico é necessária para o correto estadiamento do ACDP. Esse exame pode delinear as relações do tumor com as estruturas vasculares peripancreáticas e órgãos adjacentes, além de identificar potenciais metástases. Com esse último intuito, também deve ser realizada uma TC de tórax.

Para pacientes com alergia a contraste iodado, com lesões císticas, com lesões isodensas em relação ao parênquima pancreático ou com lesões hepáticas suspeitas para acometimento secundário, recomenda-se a realização de ressonância nuclear magnética (RM) de abdômen. A dosagem do marcador tumoral CA 19-9 não é considerada parte do diagnóstico, mas ajuda na estratificação prognóstica e na avaliação de resposta ao tratamento. Sendo assim, esse exame deve ser sempre coletado na avaliação inicial, idealmente na vigência de valores normais de bilirrubinas.

Para pacientes sem lesões metastáticas identificadas pelos métodos de imagem descritos acima, procedimentos adicionais (como 18-FDG PET-CT e videolaparoscopia) podem ser utilizados, especialmente quando há fatores de risco (tumor ≥ 3 cm, CA 19-9 ≥ 500 U/ml, doença linfonodal peripancreática, dor de padrão celiaco, perda de peso excessiva e lesões hepáticas suspeitas)⁸.

Após essa avaliação, deve-se classificar o paciente como tendo doença metastática ou localizada. Essa última deverá ser dividida em ressecável, ressecável *borderline* anatômica ou localmente avançada, utilizando-se de uma das classificações disponíveis, conforme as práticas locais. Uma tentativa de uniformizar essa classificação ocorreu em 2018, com a publicação do consenso internacional sobre a definição de ressecabilidade do ACDP (tabela 1)⁹.

Tabela 1. Resumo do manejo inicial sugerido do câncer de pâncreas

Avaliação inicial	Extensão da doença	Pontos-chave do tratamento
Diagnóstico • Biópsia guiada por ecoendoscopia • Biópsia guiada por TC • Biópsia por CPRE Exames de estadiamento • TC de tórax e abdômen (protocolo pancreático) • Considerar RNM de abdômen • Considerar PET-CT (alto risco) • Considerar laparoscopia estadiada (alto risco) CA 19-9 e exames laboratoriais gerais Avaliações clínicas • Avaliação de risco nutricional (nutrólogo ou nutricionista)[*] • Avaliação para colocação de cateter Port-A-Cath (cirurgia vascular)[*] • Avaliação do risco de trombose (cardio-oncologista)^{**} • Avaliação de comorbidades clínicas (clínico)[*] • Avaliação de sintomas psiquiátricos (psicólogo ou psiquiatra)[*] • Avaliação de sintomas da doença (equipe de Cuidados Paliativos)^{**} • Avaliação de risco genético (equipe de Oncogenética)[*]	Doença ressecável	• Cirurgia é alicerce do tratamento curativo • Benefício em sobrevida global com quimioterapia adjuvante • Quimioterapia neoadjuvante pode beneficiar pacientes, especialmente na presença de características de alto risco^{***}
	Doença <i>borderline</i> anatômica	• Cirurgia é alicerce do tratamento curativo • Tratamento neoadjuvante é mandatório • Radioterapia deve ser utilizada apenas para aqueles com mais alto risco de margens comprometidas • Em caso de dúvidas em relação à ressecabilidade, está indicada a exploração cirúrgica
	Doença localmente avançada	• Tratamento inicial com quimioterapia está indicado • Após três a seis meses de quimioterapia, pacientes podem prosseguir com quimioterapia, realizar quimiorradioterapia ou interromper tratamento • Pacientes com resposta clínica devem ter rediscutida a possibilidade de ressecção do tumor primário
	Doença metastática	• Pacientes com boa performance devem preferencialmente ser tratados com esquema FOLFIRINOX modificado • Alternativamente, pode-se utilizar gencitabina + nab-paclitaxel naqueles pacientes mais frágeis ou com contraindicação à utilização de FOLFIRINOX modificado • Quimioterapia de segunda linha está associada a ganhos (modestos) em termos de sobrevida global

TC = tomografia computadorizada; CPRE = colangiopancreatografia retrógrada; RNM = ressonância nuclear magnética; PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons

^{*} Recomendado em todos os cenários

^{**} Recomendado em casos de doença mais avançada

^{***} Tumor ≥ 3 cm, linfonodo comprometido comprovado por biópsia ou suspeito ao PET-CT, CA 19-9 ≥ 500UI/ml, dor de padrão celláico, perda de peso excessiva ou lesões hepáticas suspeitas

5. Tratamento adjuvante

Múltiplos estudos randomizados estabeleceram o papel do tratamento quimioterápico adjuvante no manejo do câncer de pâncreas ressecado. O 5-fluorouracil (com ácido folínico) e a gencitabina estiveram associados a maior sobrevida global (SG) quando comparados com observação nos estudos ESPAC-1 e CONKO-001, respectivamente^{10,11}. Mais recentemente, seguindo o caminho do tratamento da doença metastática, a gencitabina foi comparada com esquemas de poliquimioterapia (FOLFIRINOX modificado, gencitabina + capecitabina e gencitabina + nab-paclitaxel) no cenário adjuvante. FOLFIRINOX modificado levou a ganhos expressivos de SG e sobrevida livre de doença (SLD) (estudo PRODIGE24)¹², enquanto gencitabina + capecitabina ofereceram um benefício discreto em SG (estudo ESPAC-4)¹³, quando comparados à gencitabina em monoterapia. No estudo APACT, apesar do ganho em SG a favor de gencitabina + nab-paclitaxel, o desfecho primário de SLD avaliado por revisor central não foi alcançado, não sendo esse regime sugerido pelas atuais diretrizes de tratamento¹⁴.

Assim sendo, para pacientes submetidos à cirurgia primária, recomenda-se o tratamento com FOLFIRINOX modificado (5-fluorouracil infusional, ácido folínico, irinotecano e oxaliplatina) por 12 ciclos (seis meses), baseado nos dados do estudo PRODIGE24¹⁵. Para pacientes não elegíveis a tratamento com esse esquema de tratamento, opções incluem gencitabina + capecitabina, gencitabina em monoterapia ou 5-fluorouracil em monoterapia (com ácido folínico). Para pacientes elegíveis a tratamento com apenas uma droga, dá-se preferência à gencitabina, já que ela está associada a menor taxa de toxicidade grave em comparação com 5-fluorouracil¹⁶.

O tratamento adjuvante deverá ser iniciado idealmente até 12 semanas depois da cirurgia¹. No entanto, ele deverá ser considerado mesmo para os pacientes que demoram mais do que esse período para se apresentar para tratamento. Além disso, múltiplos estudos descrevem a associação para completar os seis meses de tratamento adjuvante e maior SG, mesmo que às custas de redução de dose de componentes do esquema de quimioterapia^{17,18}.

6. Tratamento neoadjuvante

Pacientes com tumor *borderline* anatômico apresentam baixas taxas de ressecção R0 com cirurgia *upfront*. Além disso, estudos de tratamento neoadjuvante com quimioterapia (ESPAC-5F) ou quimiorradioterapia (PREOPANC, estudo coreano) demonstraram o benefício da abordagem pré-operatória nesse cenário^{19,20}. Pela natureza sistêmica do ACDP mesmo em fases iniciais e por conta dos resultados do estudo PRODIGE24 com FOLFIRINOX modificado adjuvante, dá-se preferência ao tratamento quimioterápico com FOLFIRINOX modificado (ou

gencitabina + nab-paclitaxel, caso o paciente não seja elegível ao tratamento com FOLFIRINOX) em detrimento da quimiorradioterapia (QTRT) neoadjuvante.

Importante: um estudo recente falhou em demonstrar benefício da QTRT neoadjuvante para pacientes com tumor *borderline* anatômico que foram tratados com FOLFIRINOX por sete ciclos²¹. Sendo assim, entende-se que hoje apenas pacientes com mais alto risco de ressecção R1 devam ser submetidos a QTRT neoadjuvante após a quimioterapia neoadjuvante.

Para pacientes com tumor ressecável, dados sugerem que não haja benefício da realização de QTRT neoadjuvante²²⁻²⁴. Em relação à quimioterapia neoadjuvante, alguns estudos demonstram ganho em SLD e/ou SG (Prep-02/JSAP-05, PACT-15 e NEONAX)²⁵⁻²⁷, enquanto outros não conseguiram identificar benefícios (PRODIGE48, estudo suíço)^{24,28}. Além disso, um estudo viu potencial prejuízo para pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante.

Enquanto se aguardam os resultados de estudos mais robustos e modernos avaliando o papel da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com ACDP ressecável, muitos serviços adotaram a estratégia de realizar tratamento quimioterápico neoadjuvante de maneira rotineira em todos os pacientes com doença ressecável ou ao menos naqueles com fatores de mau prognóstico (tumor ≥ 3 cm, linfonodo comprometido comprovado por biópsia ou suspeito ao PET-CT, CA 19-9 ≥ 500 UI/ml, dor de padrão celíaco, perda de peso excessiva ou lesões hepáticas suspeitas)¹.

7. Tratamento da doença localmente avançada

Dados de estudos retrospectivos sugerem que pacientes com tumores localmente avançados ao diagnóstico devam ser tratados inicialmente com quimioterapia^{29,30}. Após um período de três a seis meses de quimioterapia, estudos mostram que os pacientes podem manter a quimioterapia (preferencialmente, se houver boa tolerância ao tratamento), realizar QTRT (especialmente se houver sintomas locais e/ou intolerância à quimioterapia) ou mesmo suspender o tratamento. É importante ressaltar que pacientes que experimentaram *downstaging* de doença devem, sempre que possível, ter rediscutida a possibilidade de ressecção do tumor primário.

No cenário de doença localmente avançada, o PRODIGE-29 demonstrou a superioridade de FOLFIRINOX em relação à gencitabina em monoterapia³¹. Além disso, no estudo JCOG1407, FOLFIRINOX e gencitabina + nab-paclitaxel levaram a desfechos de tratamento semelhantes nesse cenário³². Digno de nota, para pacientes com resposta insuficiente ao tratamento no cenário de doença *borderline* anatômica ou localmente avançada, estudos recentes apontam que a modificação do regime quimioterápico (de FOLFIRINOX para gencitabina + nab-paclitaxel e vice-versa) pode beneficiar uma parcela significativa dos pacientes³³⁻³⁵.

8. Tratamento da doença metastática

Para pacientes com *performance status* preservada (ECOG 0 ou 1), tratamento com FOLFIRINOX modificado ou com gencitabina + nab-paclitaxel demonstrou ganhos em SG em relação ao tratamento com gencitabina em monoterapia^{36,37}. Adicionalmente, comparações indiretas e dados provenientes do estudo NAPOLI-3 sugerem que a combinação de oxaliplatina, 5-fluorouracil (com ácido folínico) e irinotecano (convencional ou nanolipossomal) é superior em relação a gencitabina + nab-paclitaxel nesse grupo de pacientes³⁸. Para pacientes com ECOG 2, gencitabina com ou sem nab-paclitaxel é a escolha de eleição e pacientes com ECOG 3 ou 4 devem receber os melhores cuidados paliativos exclusivos⁸.

Na segunda linha, quando paciente recebe tratamento com FOLFIRINOX em primeira linha, dados retrospectivos sugerem gencitabina + nab-paclitaxel como superior à gencitabina, sendo a opção quando há disponibilidade do nab-paclitaxel^{39,40}. Para aqueles que receberam quimioterapia baseada em gencitabina na primeira linha, opções validadas em estudos randomizados de fase III são 5-fluorouracil e leucovorin + irinotecano nanolipossomal (melhor nível de evidência), FOLFIRINOX, FOLFOX, FOLFIRI e 5-fluorouracil (com ácido folínico)⁴¹⁻⁴³.

A Medicina Personalizada também foi incorporada no manejo de pacientes com ACDP. Pacientes com deficiência de recombinação homóloga têm benefício da utilização de inibidores de PARP, sendo o olaparibe aprovado para o tratamento de manutenção em pacientes com mutações germinativas de BRCA-1 e BRCA-2 que experimentam ao menos estabilização de doença por pelo menos quatro meses durante quimioterapia baseada em platina na primeira linha⁴⁴. Além disso, para pacientes com tumores com instabilidade de microssatélites e alta carga mutacional, a imunoterapia é considerada hoje uma opção de tratamento.

Adicionalmente, especialmente na população de pacientes cujos tumores não apresentam mutações no gene KRAS, uma série de alterações moleculares potencialmente acionáveis foram identificadas (fusões envolvendo genes NTRK, ALK, RET, MET, NRG1 e FGFR2; hiperexpressão de HER-2 e mutações de BRAF)⁴⁵. Por último, recentes estudos vêm demonstrando atividade de inibidores específicos de KRAS G12C em pacientes com ACDP com essa alteração molecular^{46,47}.

9. Manejo sintomático

Pacientes com ACDP se beneficiam de avaliação precoce por equipe dedicada a cuidados continuados (paliativos), com estudos randomizados demonstrando melhoria em termos de qualidade de vida e possivelmente em SG⁴⁸. Além disso, alguns aspectos do manejo sintomático de pacientes com câncer de pâncreas merecem destaque.

Devido às características anatômicas do pâncreas, a dor é sintoma predominante nos pacientes com ACDP, geralmente de topografia meso-epigástrica com irradiação para dorso, em face da proximidade desses tumores com o plexo celíaco. Medicações analgésicas (opioides, principalmente) são o eixo do tratamento paliativo. Contudo, para alguns casos, a abordagem locorregional pode trazer benefícios em suspensão temporária ou redução de dose desses analgésicos, diminuindo a ocorrência de eventos adversos.

Entre as abordagens locais para controle de dor, a neurólise do plexo celíaco é considerada padrão. No entanto, dados recentes sugerem que a neurólise do plexo esplâncnico pode ser ainda mais efetiva, podendo ser realizada na falha da neurólise do plexo celíaco ou mesmo como abordagem primária⁴⁹. É importante enfatizar que a indicação precoce desses procedimentos possibilita um controle mais adequado da dor oncológica. Nos casos de impossibilidade ou falha das neurólises, a radioterapia do leito tumoral pode ser tentada, mas com menores taxas de sucesso e maior toxicidade^{50,51}.

Pacientes com ACDP estão sob alto risco de desenvolver eventos tromboembólicos (TEV), especialmente no cenário de doença avançada. Ensaios clínicos randomizados recentes com anticoagulantes orais diretos (ACOD; rivaroxabana e apixabana) e heparinas de baixo peso molecular (HBPM) descrevem diminuição do risco de TEV em pacientes com câncer e risco intermediário a alto de trombose, avaliados por critérios como o de Khorana^{52,53}. Esses mesmos estudos demonstraram taxas discretamente maiores de sangramentos significativos para pacientes em que a profilaxia foi empregada. É importante destacar que esses estudos não demonstram aumento de SG com a anticoagulação profilática. Assim sendo, deve-se pesar potenciais riscos e benefícios e considerar anticoagulação profilática com ACOD ou HBPM nos pacientes com ACDP, especialmente com doença mais avançada.

A icterícia é um sintoma dominante do ACDP, especialmente daqueles localizados na cabeça pancreática. Para pacientes que serão submetidos à ressecção primária da lesão pancreática, não há indicação de drenagem pré-operatória das vias biliares na ausência de colangite. No entanto, aqueles que serão submetidos ao tratamento neoadjuvante ou paliativo devem ter a via biliar paliada antes de iniciar o tratamento. Enquanto a derivação bilio-digestiva com ou sem dupla derivação está associada a maior duração de patência das vias biliares, técnicas endoscópicas estão sendo mais empregadas atualmente. A drenagem das vias biliares pode ser realizada por meio de colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE), punção transparieto-hepática ou guiada por ecoendoscopia, com altas taxas de sucesso.

Em nosso meio, a modalidade mais comum de manejo da via biliar é a passagem de prótese de via biliar por meio de CPRE. É importante notar diferenças a respeito das diferentes próteses. Próteses plásticas têm patência reduzida. Por isso, deve-se dar preferência às próteses metálicas. Para pacientes em que a retirada da

prótese se faz necessário posteriormente, como pacientes em tratamento neoadjuvante, próteses metálicas total ou parcialmente recobertas são o padrão.

Pacientes com ACDP frequentemente são desnutridos ou estão sob risco nutricional. A desnutrição está associada a piores desfechos de tratamento nessa doença. Assim sendo, deve-se dar a devida atenção ao perfil nutricional do paciente com ACDP. Identificação e tratamento de insuficiência pancreática exócrina é mandatória nesse cenário. Além disso, suplementos nutricionais, especialmente enriquecidos com ácidos ômega-3, podem ajudar a evitar a perda de massa magra. Adicionalmente, a avaliação por um nutrólogo especialista no cuidado de pacientes com câncer pode ser benéfica.

10. Papel da metastasectomia

A doença metastática não é uma contraindicação absoluta para o tratamento cirúrgico do ACDP. Dados retrospectivos sugerem que pacientes com boas condições clínicas e doença metastática limitada a um único sítio de metástase, que realizaram tratamento quimioterápico por tempo prolongado (ao menos seis meses) com resposta bioquímica (CA 19-9) e radiológica, podem se beneficiar da ressecção de metástases^{54,55}. Apesar de o prognóstico parecer ser melhor em casos de metástase metacrônica, a realização de metastasectomia também é possível em casos de metástase sincrônica. No entanto, procedimentos de grande complexidade (envolvendo ressecções multiviscerais ou reconstruções vasculares) provavelmente têm uma relação entre benefício e risco menos favorável.

11. Seguimento após tratamento curativo

Após o término de tratamento curativo do ACDP, pacientes devem ser acompanhados com consultas trimestrais por dois anos. Nessas consultas, devem ser avaliadas questões nutricionais e metabólicas (deficiências vitamínicas, insuficiência pancreática exócrina e diabetes *mellitus*). TC de abdômen total e tórax, além do CA 19-9, deve ser solicitada a cada três meses durante os primeiros dois anos⁵⁶. Posteriormente, consultas e exames (TC e exames laboratoriais, incluindo CA 19-9) devem ser realizados semestralmente até se completar cinco anos do término do tratamento.

Ademais, pacientes com ACDP em qualquer estadiamento e independentemente de idade e história pessoal ou familiar de câncer devem ser aconselhados precocemente a realizar avaliação, buscando identificar possíveis mutações germinativas que aumentem o risco de câncer de pâncreas, para fins de aconselhamento e possíveis modificações da estratégia de tratamento.

Referências

1. de Jesus VHF, Riechelmann RP. Current treatment of potentially resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a medical oncologist's perspective. *Cancer Control*. 2023;30:10732748231173212.
2. International Agency for Research on Cancer; World Health Organization (WHO). Brazil, 2020. *Cancer Today*. [Internet] Acesso em: 10 abr 2023. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today>>.
3. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM et al. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e214708.
4. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):186-98.
5. Klatte DCF, Wallace MB, Löhr M et al. Hereditary pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;58-59:101783.
6. de Jesus VHF, Guedes Camandaroba MP, Spina Donadio MD et al. Clinico-pathological features and survival of patients with malignant exocrine pancreatic neoplasms: the AC Camargo Cancer Center experience. *J Surg Oncol*. 2019;119(1):71-8.
7. Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2006;73(3):485-92.
8. Sasse A, Riechelmann RP, de Jesus VHF; Comité de Tumores Gastrointestinais SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: Pâncreas. 2020. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/11.%20Diretrizes%20SBOC%202021%20-%20P%C3%A2ncreas%20FINAL.pdf>.
9. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018;18(1):2-11.
10. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1200-10.
11. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013;310(14):1473-81.
12. Conroy T, Castan F, Lopez A et al. Five-year outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(11):1571-8.
13. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P et al. ESPAC-4: a multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma: five year follow-up. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl.15):4516.
14. Tempero MA, Pelzer U, O'Reilly EM et al. Adjuvant nab-paclitaxel + gemcitabine in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a randomized, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):2007-19.
15. de Jesus VHF, Riechelmann RP. Comparative efficacy of modified FOLFIRINOX, gemcitabine plus capecitabine and gemcitabine plus nab-paclitaxel as adjuvant treatment for resected pancreatic cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Ecanermedicalscience*. 2021;15:1276.
16. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(10):1073-81.
17. Valle JW, Palmer D, Jackson R et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):504-12.
18. Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: a multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl.18):LBA4001.
19. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(2):157-68.
20. Jang JY, Han Y, Lee H et al. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg*. 2018;268(2):215-22.
21. Katz MHG, Shi Q, Meyers J et al. Efficacy of preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiotherapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas: the A021501 phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1263-70.
22. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol*. 2015;191(1):7-16.
23. Casadei R, Di Marco M, Ricci C et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery versus surgery alone in resectable pancreatic cancer: a single-center prospective, randomized, controlled trial which failed to achieve accrual targets. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(10):1802-12.

24. Birrer DL, Golcher H, Casadei R et al. Neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer: a new standard of care – pooled data from 3 randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2021;274(5):713-20.
25. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl.4):189.
26. Reni M, Balzano G, Zanon S et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(6):413-23.
27. Seufferlein T, Uhl W, Kornmann M et al. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)-a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group. *Ann Oncol.* 2023;34(1):91-100.
28. Schwarz L, Bachet J-B, Meurisse A et al. Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy: a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl.16):4134.
29. Krishnan S, Rana V, Janjan NA et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer.* 2007;110(1):47-55.
30. Arvold ND, Ryan DP, Niemierko A et al. Long-term outcomes of neoadjuvant chemotherapy before chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer.* 2012;118(12):3026-35.
31. Ducreux MP, Desgrèppes R, Rinaldi Y et al. PRODIGE 29-UCGI 26(NEOPAN): a phase III randomised trial comparing chemotherapy with folfoxir or gemcitabine in locally advanced pancreatic carcinoma (LAPC). *Ann Oncol.* 2022;33(suppl.7):S592-S598.
32. Ozaka M, Nakachi K, Kobayashi S et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *Eur J Cancer.* 2023;181:135-44.
33. Vreeland TJ, McAllister F, Javadi S et al. Benefit of gemcitabine/nab-paclitaxel rescue of patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic adenocarcinoma after early failure of FOLFIRINOX. *Pancreas.* 2019;48(6):837-43.
34. Alva-Ruiz R, Yohanathan L, Yonkus JA et al. Neoadjuvant chemotherapy switch in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(3):1579-91.
35. AlMasri S, Zenati M, Hammad A et al. Adaptive dynamic therapy and survivorship for operable pancreatic cancer. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2218355.
36. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-25.
37. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1691-703.
38. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T et al. NAPOLI-3: a randomized, open-label phase 3 study of liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl.3):LBA661.
39. de Jesus VHF, Camandaroba MPG, Calsavara VF et al. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920905408.
40. Zaibet S, Hautefeuille V, Auclin E et al. Gemcitabine + nab-paclitaxel or gemcitabine alone after FOLFIRINOX failure in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a real-world AGEO study. *Br J Cancer.* 2022;126(10):1394-400.
41. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT 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.* 2019;108:78-87.
42. Oettle H, Riess H, Stieler JM 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. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2423-9.
43. Gill S, Ko YJ, Cripps C 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. *J Clin Oncol.* 2016;34(32):3914-20.
44. Golan T, Hammel P, Reni M et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):317-27.
45. de Jesus VHF, Mathias-Machado MC, de Farias JPF et al. Targeting KRAS in pancreatic ductal adenocarcinoma: the long road to cure. *Cancers (Basel).* 2023;15(20):5015.
46. Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI et al. Adagrasib in advanced solid tumors harboring a KRASG12C mutation. *J Clin Oncol.* 2023;41(25):4097-106.
47. Strickler JH, Satake H, George TJ et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(1):33-43.
48. Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M et al. Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial. *Eur J Cancer.* 2016;65:61-8.

49. Shwita AH, Amr YM, Okab MI. Comparative study of the effects of the retrocrural celiac plexus block versus splanchnic nerve block, C-arm guided, for upper gastrointestinal tract tumors on pain relief and the quality of life at a six-month follow up. *Korean J Pain*. 2015;28(1):22-31.
50. Ebrahimi G, Rasch CRN, van Tienhoven G. Pain relief after a short course of palliative radiotherapy in pancreatic cancer, the Academic Medical Center (AMC) experience. *Acta Oncol*. 2018;57(5):697-700.
51. Coveler AL, Mizrahi J, Eastman B et al. Pancreas cancer-associated pain management. *Oncologist*. 2021;26(6):e971-e982.
52. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):711-9.
53. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):720-8.
54. Hank T, Klaiber U, Hinz U et al. Oncological outcome of conversion surgery after preoperative chemotherapy for metastatic pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2022;277(5):e1089-e1098.
55. Sakaguchi T, Valente R, Tanaka K et al. Surgical treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of current literature. *Pancreatol*. 2019;19(5):672-80.
56. Gonzales BA, Diniz AL, Torres SM et al. Patterns of disease relapse and posttreatment follow-up of patients with resected pancreatic adenocarcinoma: a single-center analysis. *J Surg Oncol*. 2022;126(4):708-17.