



Onkologisk behandling

– af cancer pancreatis

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

12. august 2025 (DPCG)

Administrativ godkendelse

19. november 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 24. april 2026

INDEKSERING DPCG, pancreas cancer, onkologisk behandling, medicinsk behandling, strålebehandling

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse	2
Nyt siden sidst (ændringslog)	3
1. Anbefalinger (Quick guide)	4
Resektabel PC	4
Borderline resektabel PC	4
Lokalt avanceret PC	5
Metastaserende PC	5
2. Introduktion	7
3. Grundlag	9
Resektabel PC	9
Borderline resektabel PC (BRPC)	12
Lokalt avanceret pancreas cancer (LAPC)	13
Metastaserende PC	16
4. Referencer	27
5. Metode	41
6. Monitorering	43
7. Bilag	44
8. Om denne kliniske retningslinje	49

Nyt siden sidst (ændringslog)

Der henvises til bilag 1 for tidligere versioners ændringslog.

Nyt siden version 1.2

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Anbefalinger vedrørende resektabel, borderline resektabel, lokalt avanceret, og metastaserende PC er opdateret.
Litteratur- og evidensgennemgang	Litteratur- og evidensgennemgang under afsnittet om resektabel, borderline resektabel, lokalt avanceret, og metastaserende PC er opdateret.
Referencer	Referenceliste under afsnittet om resektabel, borderline resektabel, lokalt avanceret, og metastaserende PC er opdateret.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Resektabel PC

1. Efter radikal resektion (R0 eller R1) bør patienter i PS 0-1 og som er egnede til kombinationskemoterapi, tilbydes adjuverende behandling med modificeret FOLFIRINOX eller gemcitabin-capecitabin i 6 måneder (A)
2. Patienter, der er egnede til kombinationskemoterapi, men ikke til 5FU (fx pga. nedsat DPD eller intolerans overfor 5FU), kan tilbydes adjuverende behandling med gemcitabin og nab-paclitaxel (B)
3. Patienter i god almen tilstand, som ikke er egnede til kombinationskemoterapi men egnede til enkeltstofbehandling, kan efter radikal resektion (R0 eller R1) tilbydes adjuverende behandling med gemcitabin i 6 måneder (A)
4. Patienter bør monitoreres med CA19-9 og CT-skanning under den adjuverende behandling (C)
5. Neoadjuverende behandling kan overvejes til patienter med høj risiko for recidiv (N+, høj CA 19-9, stor primær tumor) (B)

Borderline resektabel PC

6. Operable patienter med borderline resektabel pancreascancer som er egnede til behandling, bør tilbydes kombinations-kemoterapi som første behandling (A)
7. Operable patienter, der starter med onkologisk behandling, skal revurderes ved MDT efter 2-3 måneders forbehandling mhp. resektion (B)
8. Kemo-strålebehandling (KRT) kan være et alternativ til kombinations-kemoterapi (B)
9. Molekylær-genetisk profilering bør foretages hos patienter, der er kandidater til systemisk kræftbehandling, såfremt der er egnet materiale. Undersøgelsen foretages med henblik på valg af førstelinje kemoterapi og senere mulighed for målrettet behandling. Som minimum bør analyserne omfatte BRCA-mutationer, dMMR/MSI

og KRAS-mutationer. Hvis tumor er KRAS vildtype, bør omfattende molekylær profilering overvejes for at afdække sjældne, men potentielt vigtige targeterbare varianter (B)

Lokalt avanceret PC

10. Patienter med lokalt avanceret pancreascancer, som er egnede til behandling, bør tilbydes kombinations-kemoterapi som førstevalg (A)
11. Patienter med lokalt avanceret pancreascancer kan tilbydes monoterapi, hvis de ikke er egnede til kombinationsbehandling (B)
12. Operable patienter, der starter med onkologisk behandling, skal løbende revurderes ved MDT mhp. resektion, så længe der vurderes at være mulighed for tumorregression (B)
13. SBRT kan tilbydes operable patienter efter minimum 2 måneders kemoterapi, såfremt der skønnes mulighed for efterfølgende resektion (B)
14. SBRT efter minimum 4 måneders kemoterapi kan tilbydes som alternativ til fortsat kemoterapi hos patienter med stabil sygdom (B)
15. Molekylær-genetisk profilering bør foretages hos patienter, der er kandidater til systemisk kræftbehandling, såfremt der er egnet materiale. Undersøgelsen foretages med henblik på valg af førstelinje kemoterapi og senere mulighed for målrettet behandling. Som minimum bør analyserne omfatte BRCA-mutationer, dMMR/MSI og KRAS-mutationer. Hvis tumor er KRAS-vildtype, bør omfattende molekylær profilering overvejes for at afdække sjældne, men potentielt targeterbare varianter (B)

Metastaserende PC

16. Patienter med metastaserende pancreascancer i PS 0-1, som er egnede til behandling, bør tilbydes kombinationskemoterapi. FOLFIRINOX, NALIRIFOX[•] eller gemcitabin og nab-paclitaxel anbefales. Yderligere kan gemcitabin-fluoropyrimidin anvendes (A)

[•] Ikke vurderet af medicinerådet men godkendt af EMA

17. Patienter med metastaserende pancreascancer i PS 2, som er egnede til behandling, kan tilbydes behandling med gemcitabin (A). Udvalgte patienter i PS 2 kan tilbydes kombinationskemoterapi med gemcitabin og nab-paclitaxel eller gemcitabin-flourouracil (B)
18. Efter behandling med FOLFIRINOX i 4 måneder uden progression bør vedligeholdelsesbehandling med 5FU/folininsyre overvejes (B)
19. Anden-linje kemoterapi bør tilbydes patienter i PS 0-1 og udvalgte patienter i PS 2 (anbefaling (A) efter enkeltstof gemcitabin i første linje, anbefaling (B) efter flerstoff kemoterapi i første linje)
20. Molekylær-genetisk profilering bør foretages hos patienter, der er kandidater til systemisk kræftbehandling, såfremt der er egnet materiale. Undersøgelsen foretages med henblik på valg af førstelinje kemoterapi og senere mulighed for målrettet behandling. Som minimum bør analyserne omfatte BRCA-mutationer, dMMR/MSI og KRAS-mutationer. Hvis tumor er KRAS vildtype, bør omfattende molekylær profilering overvejes for at afdække sjældne, men potentielt vigtige targeterbare varianter (B)
21. Platinholdig kemoterapi (FOLFIRINOX eller cisplatin og gemcitabin) foretrækkes som 1.-linje behandling til patienter med BRCA-mutation (B)
22. Patienter i god almen tilstand med metastatisk pancreascancer og germline (nedarvet) BRCA-mutation uden progression efter mindst 4 måneders platinholdig kemoterapi, som ikke tolererer eller skønnes at have gavn af fortsat kemoterapi, kan tilbydes vedligeholdelsesbehandling med olaparib[•] (B)

- Ikke vurderet af medicintrådet men godkendt af EMA

2. Introduktion

Kræft i bugspytkirtlen (cancer pancreatis, PC) er en stor udfordring både globalt og for det danske sundhedsvæsen (1, 2). Vage og ofte uspecifikke symptomer i de tidlige stadier af sygdommen gør, at op mod 40% af patienterne først får stillet diagnosen så sent, at der aldrig bliver mulighed for aktiv behandling af kræften (3-5).

Patienter med PC inddeles ofte i 4 hovedgrupper der har betydning for valg af behandling: Resektabel sygdom (rPC), borderline resektabel sygdom (BRPC), lokalt avanceret sygdom (LAPC) og metastaserende sygdom (mPC), se ” Diagnostik og udredning” (3, 6-9). Kun 20% af alle patienter diagnosticeres på et tidspunkt, hvor der er mulighed for radikal resektion, omkring 20% af patienterne får behandling for metastatisk sygdom på diagnose-tidspunktet og 20% får behandling for borderline resektabel/lokalt avanceret sygdom (5, 10). Antallet af patienter er stigende og aktuelt diagnosticeres lidt over 1000 nye tilfælde årligt i Danmark (11). Kun få patienter helbredes; i Danmark er den relative 5 års overlevelse (OS) omkring 7% (2). På verdensplan forventes det at PC vil være den næsthøypigste årsag til kræftdød inden 2040, kun overgået af lungekræft (12).

I disse retningslinjer anvendes betegnelsen ”neoadjuverende” om forbehandling til patienter med resektabel sygdom og ”downstaging” (eller induktionsbehandling) om forbehandling til patienter med non-resektabel sygdom som led i forsøg på at gøre tumoren resektabel. Med non-operabel menes at patienten ikke er kandidat til operation pga. svækket almentilstand eller organ-påvirkning.

Resektabel PC (rPC)

Randomiserede studier har vist, at adjuverende kemoterapi efter resektion forbedrer overlevelsen (13-19). Hos patienter med rPC er primær kirurgi efterfulgt af adjuverende kemoterapi fortsat standardbehandling, da randomiserede studier ikke har vist en overlevelsesgevinst ved neoadjuverende behandling (20). Forbehandling med kemoterapi eller kemo-strålebehandling undersøges dog aktuelt i randomiserede studier og kan overvejes hos patienter med højrisikofund såsom stor tumor, forhøjet CA19-9 eller lymfeknudepositiv sygdom (N+) (21-23). Afgrænsningen mellem resektabel og non-resektabel sygdom er ikke éntydig og bør altid vurderes ved den lokale MDT. Ved komplekse tilfælde bør resektabilitet desuden vurderes ved national MDT (nMDT).

Borderline resektabel sygdom (BRPC) eller lokalt avanceret pancreascancer (LAPC)

BRPC og LAPC defineres ved tumorindvækst i nærliggende store vener og arterier, især arteria mesenterica superior eller truncus coeliacus, samt fravær af fjernmetastaser. Ofte inddeles patienterne i 2 grupper: Borderline resektabel og non-resektabel, afhængig af graden af karinvolvering (for detaljer se ”Diagnostik og udredning”). Mange studier af kemoterapi og/eller strålebehandling inkluderer en blanding af patienter med BRPC og LAPC ”(3, 6-9). (1-6). Derfor omfatter nedenstående afsnit patienter med både BRPC og LAPC, såfremt der ikke specifikt er nævnt andet. Udredning og behandling af patienter med BRPC/LAPC er kompleks og varetages af det multi-disciplinære team. Ved BRPC er primær operation ofte teknisk mulig, men

forbehandling inden operation øger det kurative potentiale. Ved LAPC er målet med behandlingen både at forlænge levetiden, men også at søge at opnå "downstaging" med mulighed for operation.

Metastaserende PC

Metastaserende PC defineres som sygdom med spredning udenfor det lokoregionale område. Inden onkologisk behandling bør diagnosen verificeres med cytologi eller histologi fra primærtumor eller metastase "(3, 6-9). Gemcitabin monoterapi var i en lang årrække eneste behandlingsmulighed, men indførelsen af kombinationskemoterapi har givet væsentligt længere og forbedrede forløb. Formålet med behandlingen er at forlænge livet, men i ligeså stor grad at lindre symptomer og bevare eller forbedre livskvalitet.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter med pancreas cancer, hvor aktiv behandling kan komme på tale. Derudover henvises til "Sundhedsstyrelsen: Anbefalinger for den palliative indsats"; "Sundhedsstyrelsen: Forløbsprogram for rehabilitering og palliation i forbindelse med kræft" og DMCG-PAL.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundheds-professionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Resektabel PC

1. Efter radikal resektion (R0 eller R1) bør patienter i PS 0-1 og som er egnede til kombinationskemoterapi, tilbydes adjuverende behandling med modificeret FOLFIRINOX eller gemcitabin-capecitabin i 6 måneder (A)
2. Patienter, der er egnede til kombinationskemoterapi, men ikke til 5FU (fx pga. nedsat DPD eller intolerans overfor 5FU), kan tilbydes adjuverende behandling med gemcitabin og nab-paclitaxel (B)
3. Patienter i god almen tilstand, som ikke er egnede til kombinationskemoterapi men egnede til enkeltstofbehandling, kan efter radikal resektion (R0 eller R1) tilbydes adjuverende behandling med gemcitabin i 6 måneder (A)
4. Patienter bør monitoreres med CA19-9 og CT-skanning under den adjuverende behandling (C)
5. Neoadjuverende behandling kan overvejes til patienter med høj risiko for recidiv (N+, høj CA 19-9, stor primær tumor) (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi, men stort set alle anbefalinger bygger på gode randomiserede studier (6).

Adjuverende kemoterapi

Hovedparten af randomiserede studier, der har undersøgt effekten af adjuverende kemoterapi dokumenterer en signifikant overlevelseshfordel, med en øget sandsynlighed for 5-års overlevelse (13-16, 18, 24-26) (Table 1). Store randomiserede studier (ESPAC-1, CONKO-1 og RTOG 9704) og flere metaanalyser har vist at adjuverende kemoterapi med gemcitabin (eller 5-fluorouracil) signifikant forlænger den mediane OS og øger 5 års OS med omkring 10 procentpoint (13, 24-27). De to stoffer, 5FU og gemcitabin, blev direkte sammenlignet i ESPAC-03v2 (28). Effekten var sammenlignelig, men gemcitabin gav færre bivirkninger. ESPAC-4 studiet, hvor patienterne blev randomiseret til adjuverende gemcitabin i 6 måneder versus kombinationsbehandling med gemcitabin og capecitabin i 6 måneder, viste en signifikant gevinst af kombinationskemoterapi (median OS 31.6 måneder vs. 28.4 måneder, HR 0.83), om end med øget toksicitet (17, 18). CONKO-005 studiet testede gemcitabin-erlotinib kombinationen versus gemcitabin alene, men fandt ingen signifikant forskel (12). I det japanske JASPAC-01 studie, blev 385 patienter randomiseret til adjuverende gemcitabin eller S1 (16). S1 gives peroralt og omdannes i kroppen til 5FU. OS blev signifikant øget fra 26 måneder til 47 måneder

[$p < 0.0001$] og 5 års OS fra 24% til 44% (HR 0,57). S-1 er godkendt i Japan, men ikke i Europa til patienter med PC.

I PRODIGE 24 studiet blev næsten 500 patienter i PS 0-1 randomiseret til hhv. gemcitabin eller modificeret FOLFIRINOX (3 stof kemoterapi, hvor bolus 5FU blev fjernet og irinotecan-dosis reduceret i forhold til det oprindelige FOLFIRINOX regime (14, 15). Patienter med CA19.9 > 180 U/ml indenfor 3 uger postoperativt blev ekskluderet. Modificeret FOLFIRINOX medførte en signifikant forlængelse af den mediane OS fra 35.5 måneder til 53.5 måneder og 5 års OS blev øget fra 31.4% (95% CI, 25.5%-37.5%) til 43.2% ((95% CI, 36.5%-49.7%). Svære bivirkninger (grad 3-4) fandtes hos 76% af patienter behandlet med modificeret FOLFIRINOX (33% neutropeni men kun 4% febril neutropeni; 20% diare og 11% træthed) og hos 52% som fik gemcitabin. Data fra APACT studiet (adjuverende gemcitabin vs gemcitabin + nab-paclitaxel) blev præsenteret ved ASCO 2019. Der var ingen effekt målt på recidiv-fri OS (DFS), som var primære endepunkt. Opdaterede data viste ingen signifikant forskel i DFS, men OS blev signifikant forlænget (median OS 37.7 vs 41.8 måneder, HR 0,80, $P = 0.0091$) (29).

Det italienske Cassandra-PACT-21 studium (LBA4004, ASCO2025) randomiserede 261 patienter med resektabel eller borderline resektabel PC til præoperativ kemoterapi med enten mFOLFIRINOX eller PAXG (cisplatin, nab-paclitaxel, capecitabin og gemcitabin) hver 14. dag i 4 mdr (30). Herefter blev patienter uden PD eller dosislimiterende toksicitet randomiseret til kirurgi efterfulgt af 2 måneders adjuverende kemoterapi eller yderligere 2 måneders præoperativ kemoterapi før operation. Det kompositte primært endepunkt ("event-free survival") var signifikant forskellig til fordel for PAXG (HR 0,64; $P=0.003$). Neoadjuvant PAXG medførte forbedret DCR, CA 19-9 respons, yp-stadium, N0-resektionsrate, og intra- og postoperative metastaser. Desuden oplevede færre patienter PD under forbehandling med PAXG (8 % vs. 24 %), men flere fik neutropeni grad 3-4 (42 % vs. 29 %). Median OS var hhv. 37,3 mdr. og 26,0 mdr. ($P=0,07$), men data er endnu ikke modne og længere followup er nødvendig.

Trods fremskridt oplever op til 10 % og 20 % af patienterne recidiv inden for henholdsvis tre og seks måneder efter operation, og de fleste får tilbagefald inden for to år – oftest i form af fjernmetastaser (31, 32). Anbefalinger vedr. opfølgingsprogrammer, som omfatter klinisk vurdering, biokemi (CA 19-9) og billeddiagnostik, varierer betydeligt på tværs af guidelines og centre, hvilket vanskeliggør direkte sammenligninger af studier (33). Flere studier har fremhævet den prognostiske betydning af ikke kun anatomiske forhold, men også af tumors biologi (fx CA 19-9 og regionale lymfeknudemetastaser) og af patientens almene tilstand (22, 34, 35). En retrospektiv analyse af ESPAC-3 og DPCG-data viste, at gennemførelse af 6 måneders fuld kemoterapi er en uafhængig prognostisk faktor, mens tiden til behandlingsstart ikke har prognostisk betydning (36, 37). Udsættelse af behandlingsstart, indtil patienten er sufficient restitueret postoperativt, kan derfor muligvis forbedre resultaterne, idet behandlingen dog anbefales igangsat indenfor otte (38) eller 12 uger (21). Mere end en tredjedel af patienterne får ikke adjuverende kemoterapi efter resektion, og kun 60 % af de, der starter, gennemfører den planlagte behandling (15, 18, 24, 39).

Adjuverende kombinations behandling med strålebehandling og kemoterapi

Selvom NCCN-retningslinjerne foreslår, at adjuverende kemoradioterapi (KRT) kan overvejes, er effekten på overlevelse usikker, og KRT bør derfor ikke anvendes uden for protokolleret regi (26, 40). En meta-analyse af 15 randomiserede studier viste, at adjuverende RKT ikke forbedrede DFS, 2-års overlevelse eller samlet overlevelse sammenlignet med kirurgi alene (OR 0,99; $P = .93$), mens adjuverende kemoterapi signifikant forbedrede både DFS og overlevelse (OR for OS 1,98; $P < .001$) (41). En anden meta-analyse af 9 studier fandt tilsvarende resultater med bedst effekt ved 5-FU (HR 0,62) og gemcitabin (HR 0,68), mens KRT ikke viste overlevelsesegevinst (HR 0,91) (42).

Adjuverende behandling af patienter med R1 resektion

Flere af de randomiserede undersøgelser tillod inklusion af patienter med R1 resektion (14, 18, 24). Den mediane sygdomsfri overlevelse for disse patienter var kort, og langtidsoverlevelse forekom sjældent (15, 18). Subgruppeanalyser i disse studier er dog vanskelige at tolke pga. det lave antal patienter. En metaanalyse af studier med monoterapi antyder, at R1-resecerede patienter kan have gavn af supplerende RKT, mens studier, der specifikt har undersøgt R0- og R1-subgrupper, har vist blandede resultater (21). Samlet set anbefales det at patienter med R0 og R1 resektion behandles efter samme retningslinjer.

Neoadjuverende behandling

PC er meget hyppigt en (okkult) systemisk udbredt selv hos patienter med resektabel sygdom. Blandt patienter med små, resektable tumorer (≤ 1 cm i diameter) havde 30% lymfeknudeinvolvering og 10% havde fjernmetastaser på diagnosetidspunktet (43). Det er derfor muligt at neoadjuverende kemoterapi vil føre til forbedring af overlevelsen, da den systemiske behandling gives tidligt og til en langt større andel af patienterne. Foreløbige resultater er lovende, men endnu ikke entydige (20, 44-47). De randomiserede studier, der sammenligner neoadjuverende behandling med primær kirurgi, er generelt designet ud fra anatomiske resektabilitetskriterier. Både NCCN- og ESMO-retningslinjer giver dog mulighed for at tilbyde neoadjuverende behandling til patienter med resektabel sygdom, særligt ved højrisikofaktorer som stor primærtumor, høj CA 19-9, lymfeknudemetastaser, dårlig performance status eller betydeligt vægttab. Der er kun få randomiserede studier og deltagelse i randomiserede studier anbefales fortsat. Tre små, randomiserede studier (Tabel 1) blev afbrudt før det planlagte antal patienter var inkluderet, men alle viste numerisk forlænget OS med RKT eller kombinationskemoterapi (48-50). I det japanske randomiserede fase II/III-studium (Prep-02/JSAP05) blev 182 patienter med resektabel PC behandlet med neoadjuverende gemcitabin og S-1 sammenlignet med 182 patienter, der modtog upfront kirurgi. Studiet viste en signifikant overlevelsesegevinst med median OS på 36,7 vs. 26,6 måneder (HR 0,73; 95 % CI 0,56–0,95; $p=0,018$) (51). Et internationalt, retrospektivt multicenterstudium af 2282 patienter med venstresidig resektabel PC tydede også på, at neoadjuverende behandling var associeret med forbedret overlevelse sammenlignet med upfront kirurgi (52). Effekten var størst hos patienter med stor tumor og høj CA 19-9. I det nordiske fase II-studium, NORPACT-1, blev 140 patienter med resektabel PC randomiseret til neoadjuverende FOLFIRINOX eller upfront kirurgi (53). Studiet viste ikke en signifikant overlevelsesegevinst ved neoadjuverende behandling (median OS 25,1 vs. 38,5 måneder; HR 1,52; $p=0,050$), og implementeringen af neoadjuverende FOLFIRINOX var forbundet med betydelige logistiske og kliniske udfordringer. PACT-15-studiet sammenlignede tre behandlingsstrategier: Upfront kirurgi med adjuverende gemcitabin ($n=26$), kirurgi med adjuverende PEXG ($n=30$), samt neoadjuverende og adjuverende PEXG ($n=32$) (54). Medianoverlevelsen var højest i den neoadjuvante

gruppe, og 1-års eventfri overlevelse var henholdsvis 23 %, 50 % og 66 %. Studiet blev dog stoppet tidligt på grund af lav inklusion, hvilket kan reducere resultaternes pålidelighed. I SWOG S1505, et fase 2-randomiseret studium, modtog patienter med resektabel PDAC perioperativ kemoterapi (12 uger før og efter operation) med enten mFOLFIRINOX eller gemcitabin og nab-paclitaxel. Studiet viste ikke forbedret overlevelse sammenlignet med historiske data (2-års OS: 47–48 %) (55). I PREOPANC-1-studiet blev patienter med rPC eller BRPC randomiseret til enten primær kirurgi eller præoperativ gemcitabin-baseret kemoradioterapi (56). Den primære analyse viste ingen forskel i overlevelse (14.3 vs. 16 måneder), mens langtidsopfølgning pegede på en overlevelseshfordel ved præoperativ behandling (15.7 vs. 14.3 måneder, $P=0.025$). Flere patienter var i live efter 2 og 5 år (57). I PREOPANC-2-studiet blev patienter med rPC eller BRPC randomiseret til enten præoperativ FOLFIRINOX eller gemcitabin-baseret kemoradioterapi (58). Den primære analyse viste ingen signifikant forskel i samlet overlevelse (21,9 vs. 21,3 måneder; $P = 0.32$) eller PFS (12,1 vs. 11,9 måneder; $P = 0.14$).

Patientværdier og –præferencer

Ved valg af adjuverende kemoterapi bør der, udover effekt på livstidslængde og bivirkningsprofil, tages hensyn til patientens værdier og ønsker.

Rationale

Disse retningslinjer bygger på seneste internationale retningslinjer (6, 21, 38), suppleret med nyeste randomiserede studier og tilpasset danske forhold.

Borderline resektabel PC (BRPC)

- 6. Operable patienter med borderline resektabel pancreas cancer som er egnede til behandling, bør tilbydes kombinations-kemoterapi som første behandling (A)**
- 7. Operable patienter, der starter med onkologisk behandling, skal revurderes ved MDT efter 2-3 måneders forbehandling med henblik på resektion (B)**
- 8. Kemo-strålebehandling (KRT) kan være et alternativ til kombinations-kemoterapi (B)**
- 9. Molekylær-genetisk profilering bør foretages hos patienter, der er kandidater til systemisk kræftbehandling, såfremt der er egnet materiale. Undersøgelsen foretages med henblik på valg af førstelinje kemoterapi og senere mulighed for målrettet behandling. Som minimum bør analyserne omfatte BRCA-mutationer, dMMR/MSI og KRAS-mutationer. Hvis tumor er KRAS- vildtype, bør omfattende molekulær**

profilering overvejes for at afdække sjældne, men potentielt vigtige targeterbare varianter (B)

Lokalt avanceret pancreas cancer (LAPC)

- 10. Patienter med lokalt avanceret pancreascancer, som er egnede til behandling, bør tilbydes kombinations-kemoterapi som førstevalg (A)**
- 11. Patienter med lokalt avanceret pancreas cancer kan tilbydes monoterapi, hvis de ikke er egnede til kombinationsbehandling (B)**
- 12. Operable patienter, der starter med onkologisk behandling, skal løbende revurderes ved MDT mhp. resektion, så længe der vurderes at være mulighed for tumorregression (B)**
- 13. SBRT kan tilbydes operable patienter efter minimum 2 måneders kemoterapi, såfremt der skønnes mulighed for efterfølgende resektion (B)**
- 14. SBRT efter minimum 4 måneders kemoterapi kan tilbydes som alternativ til fortsat kemoterapi hos patienter med stabil sygdom (B)**
- 15. Molekylær-genetisk profilering bør foretages hos patienter, der er kandidater til systemisk kræftbehandling, såfremt der er egnet materiale. Undersøgelsen foretages med henblik på valg af førstelinje kemoterapi og senere mulighed for målrettet behandling. Som minimum bør analyserne omfatte BRCA-mutationer, dMMR/MSI og KRAS-mutationer. Hvis tumor er KRAS-vildtype, bør omfattende molekylær profilering overvejes for at afdække sjældne, men potentielt targeterbare varianter (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi, men stort set alle anbefalinger bygger på gode randomiserede studier kombineret med seneste ESMO guidelines (6).

Kemoterapi alene

Kun få randomiserede studier har undersøgt effekten af kemoterapi alene til patienter med BRPC og LAPC. En af udfordringerne med at vurdere resultaterne, er de varierende definitioner, der er anvendt for patienter

med resektabel, borderline resektabel og non-resektabel, lokaliseret sygdom. I de nyeste internationale retningslinjer inddeles patienterne i disse 3 undergrupper (3, 6-9).

Især i ældre randomiserede studier indgår patienter med LAPC ofte sammen med patienter med metastatisk sygdom. Analyseret som undergruppe kan evidensen fra disse studier i nogen grad overføres til LAPC, hvorfor der henvises til afsnit vedr. metastatisk sygdom. De 2 grundlæggende studier, der har vist signifikant øget overlevelse af kombinationskemoterapi i forhold til gemcitabin, er dog alene udført hos patienter med metastatisk sygdom og resultaterne af disse to studier kan derfor umiddelbart ikke overføres til patienter med LAPC (59, 60).

I de nyeste udenlandske retningslinjer anbefales kombinations-kemoterapi med FOLFIRINOX eller gemcitabin og nab-paclitaxel både til patienter med borderline resektabel sygdom og non-resektabel sygdom (6, 21, 61). I et nyere japansk fase II studium, har man sammenlignet mFOLFIRINOX versus gemcitabin og nab-paclitaxel til patienter med LAPC (62). 125 patienter med ikke tidligere behandlet LAPC blev inkluderet i studiet, hvor det primære endepunkt var 1-års overlevelse. Man fandt en 1-års overlevelse på henholdsvis 78% (95% CI 65-86) og 83% (95% CI 71-90) ved mFOLFIRINOX og gemcitabin/nab-paclitaxel. De to kombinationsregimer er også blevet undersøgt i patienter med BRPC, uden signifikant forskel i overlevelse (63). Indtil der foreligger flere data fra randomiserede studier, kan det ene regime således ikke anbefales frem for det andet (61, 64-70).

Neoadjuverende behandling eller forbehandling mhp tumorsvind (down-sizing)

Neoadjuverende behandling er forbehandling til patienter med resektabel sygdom. Formålet med neoadjuverende behandling er at eliminere ikke-erkendtbare mikrometastaser. I modsætning hertil er formålet med down-sizing at give mulighed for resektion hos patienter med tvivlsom resektabel eller ikke-resektabel sygdom.

Kombinations-kemoterapi giver tumor svind hos mindst 1/3 af patienter med borderline resektabel eller non-resektabel PC. Mange retrospektive studier, fase II undersøgelser og en række metanalyser har vist, at forbehandling øger mulighed for R0 resektion og forlænger OS (61, 64-70). Yderligere er der nu flere publicerede eller præsenterede randomiserede studier der viser, at patienter med BRPC har gavn af forbehandling med kombinationskemoterapi eller RKT (56, 57, 71, 72) (Tabel 2). Der er dog kun få randomiserede studier med patienter med borderline PC. Det store hollandske studie (PREOPANC) med 246 patienter med resektabel eller borderline PC viste flere R0 resektioner og længere OS (56, 57). To studier har vist at forbehandling med kombinationskemoterapi forlænger OS og at flere patienter lever efter 2 og 5 år (31,32). I et japansk randomiseret fase III studium med 362 patienter med en blanding af resektabel og venøs borderline resektabel sygdom, var der langt flere patienter der fik foretaget R0 resektion og OS blev øget for de patienter der fik forbehandling med en kombination af gemcitabin og S1 (peroral 5FU-analog) (51). Patienter med BRPC bør forbehandles med kombinationskemoterapi.

Stråleterapi

RT eller KRT har været anvendt i årtier. Ældre data er vanskelige at overføre til nutiden, da mange studier er gennemført med stråleregimer og -metoder, der i dag betragtes som forældede. Generelt bør KRT kun anvendes i prospektive studier.

KRT vs. bedste lindrende behandling

I en fase III undersøgelse blev 31 patienter randomiseret til best supportive care (BSC) eller KRT; KRT forlængede den mediane OS fra 6 måneder til 13 måneder og 10-20 % kunne efterfølgende få foretaget en radikal resektion (73).

KRT vs. kemoterapi

Dette spørgsmål er fortsat uafklaret, idet 2 randomiserede studier viste modsatrettede resultater (74, 75). I et fransk studium blev 119 patienter (af 176 planlagte) med LAPC randomiseret til præoperativ RKT (60 Gy/30 fraktioner konkombineret med 5FU og cisplatin) eller kemoterapi med gemcitabin alene. Median OS for patienter, der fik behandling med gemcitabin, var 13,0 måneder mod 8,6 måneder for gruppen, der fik KRT (74). Et tilsvarende amerikansk studium inkluderede 71 patienter (af 316 planlagte). I modsætning til overstående fandt man, at KRT (50 Gy/28 fraktioner og konkombineret gemcitabin) forlængede median OS (11,0 mod 9,2 måneder) (75).

Kemoterapi efterfulgt af KRT

Den franske GERCOR-gruppe analyserede retrospektivt 181 patienter med LAPC, som var blevet inkluderet i fase II- og III-studier med forskellige kemo-regimer (76). Efter 3 måneders behandling havde 128 patienter fortsat LAPC, mens de resterende progredierede. De 56 LAPC-patienter, der fortsatte behandling med kemoterapi, levede median 11,7 måneder, mens de 76 patienter, der efterfølgende fik KRT, levede median 15 måneder. De danske erfaringer med KRT baserer sig på 178 patienter behandlet i perioden 2001-2010, hvor resektionsraten var 11%. For de opererede patienter var den mediane OS 43 måneder. De patienter, der modtog kemoterapi forud for KRT, syntes at have en bedre prognose (77).

I LAP-07-studiet blev 442 patienter randomiseret til enten fortsat kemoterapi eller kemoradioterapi (RKT) efter 4 måneders behandling med gemcitabin med eller uden erlotinib (78). Dette studium viste sammenlignelig overlevelse i de 2 grupper, således at KRT er et alternativ til fortsat kemoterapi. Der var ingen effekt af tillæg af erlotinib.

Stereotaktisk strålebehandling (SBRT)

Stereotaktisk strålebehandling har tidligere været anvendt til patienter med LAPC, omend med svære bivirkninger til følge. Siden indførelsen af MR-guidet strålebehandling er muligheden for at tilbyde SBRT genopstået. Internationalt vinder behandlingen mere og mere indpas til patienter med LAPC. SBRT består af højdosis præcisions-strålebehandling givet på få behandlinger, hvorfor den total behandlingstid er væsentlig reduceret sammenholdt med konventionel kemo-strålebehandling. Et ofte anvendt regime er 50 Gy på 5 fraktioner givet på 10-12 dage. Behandlingen gives med en meget beskeden margen til tumor på kun få mm (med KRT var margen ofte 2-3 cm) med kontrol af lokalisation af stråleområde ved alle behandlinger. Dermed reduceres det bestrålede volumen væsentligt og specielt reduceres dosis til duodenum og andre kritiske strukturer, hvilket reducerer bivirkninger. I klinisk praksis anvendes SBRT oftest efter kemoterapi for at opnå bedre lokal-kontrol. Der foreligger studier, som viser god lokal sygdomskontrol med meget beskeden bivirkninger (79). Placeringen af SBRT's rolle i behandlingsalgoritmen for patienter med non-resektabel sygdom er fortsat uafklaret, og der mangler randomiserede studier som kan bekræfte effekten.

I et fase II studium fra 2022, randomiseredes patienter med BRPC mellem at modtage enten 8 serier mFOLFIRINOX (arm A) versus 7 serier mFOLFIRINOX samt SBRT (33-40 Gy/5 fraktioner) (arm B). Det primære endepunkt var OS ved 18 måneder. Studiet måtte lukke arm B før tid grundet for få R0 resektioner. mOS var 29.8 måneder (arm A) vs 17.1 måneder (arm B). I dette studium konkluderede man at der ikke var en gevinst ved at tillægge SBRT til behandlingen (80).

I et fase II studie, publiceret i 2024, tilbød man patienter med BRPC eller LAPC, strålebehandling i form af SBRT (50 Gy/5 fx). Alle patienter havde modtaget minimum 3 måneders kemoterapi. Det primære endepunkt var udvikling af grad 3 toksicitet eller højere i relation til SBRT. I studiet fandt man ingen grad 3 bivirkninger eller højere som var direkte relateret til SBRT. 2 års-overlevelsen var 53.6% fra diagnose og 40.5% fra tidspunktet for deltagelse i studiet (81).

Planlægning og levering af strålebehandling

Strålebehandling bør gives under kvalitetskontrol iht. standardiserede retningslinjer (82). Såfremt der ønskes tumorskrumpning, bør der anvendes KRT eller SBRT. RT alene i lavere dosis (<30 Gy) som palliation er ikke undersøgt tilstrækkeligt til at danne grundlag for anbefalinger. Lave doser af RT har kun en rolle i forbindelse med smertelindring (83).

Evaluering af behandlingsrespons

Det er vanskeligt at evaluere sygdommens resektabilitet efter forsøg på "downstaging". Hverken CT eller EUS har god sensitivitet eller specificitet (61, 84-86). Resektabilitetsvurderingen må derfor foretages som en samlet vurdering af patientens almentilstand, billeddiagnostik, CA19-9 respons, klinisk respons samt fund ved en evt. supplerende laparoskopi.

Patientværdier og –præferencer

Ved valg af behandlingsstrategi bør der, udover effekten af behandlingen på overlevelseschance, livstidslængde og bivirkningsprofil, tages hensyn til patientens værdier og ønsker.

Rationale

Disse retningslinjer bygger seneste internationale retningslinjer (3, 6, 21, 61, 70), suppleret med nyeste randomiserede studier og tilpasset danske forhold.

Metastaserende PC

16. Patienter med metastaserende pancreascancer i PS 0-1, som er egnede til behandling, bør tilbydes kombinationskemoterapi. FOLFIRINOX, NALIRIFOX[•] eller gemcitabin og nab-paclitaxel anbefales. Yderligere kan gemcitabin-fluoropyrimidin anvendes (A)

- Ikke vurderet af medicinerådet men godkendt af EMA

17. Patienter med metastaserende pancreascancer i PS 2, som er egnede til behandling, kan tilbydes behandling med gemcitabin (A). Udvalgte patienter i PS 2 kan tilbydes kombinationskemoterapi med gemcitabin og nab-paclitaxel eller gemcitabin og flouropyrimidin (B)
18. Efter behandling med FOLFIRINOX i 4 måneder uden progression kan vedligeholdelsesbehandling med 5FU/folininsyre overvejes (B)
19. Anden-linje kemoterapi bør tilbydes patienter i PS 0-1 og udvalgte patienter i PS 2 (anbefaling (A) efter enkeltstof gemcitabin i første linje, anbefaling (B) efter flerstof kemoterapi i første linje)
20. Molekylær-genetisk profilering bør foretages hos patienter, der er kandidater til systemisk kræftbehandling, såfremt der er egnet materiale. Undersøgelsen foretages med henblik på valg af førstelinje kemoterapi og senere mulighed for målrettet behandling. Som minimum bør analyserne omfatte BRCA-mutationer, dMMR/MSI og KRAS-mutationer. Hvis tumor er KRAS vildtype, bør omfattende molekulær profilering overvejes for at afdække sjældne, men potentielt vigtige targeterbare varianter (B)
21. Platinholdig kemoterapi (FOLFIRINOX eller cisplatin og gemcitabin) foretrækkes som 1.-linje behandling af patienter med BRCA-mutation (B)
22. Patienter i god almen tilstand med metastatisk pancreascancer og germline (nedarvet) BRCA-mutation uden progression efter mindst 4 måneders platinholdig kemoterapi, som ikke tolererer eller skønnes at have gavn af fortsat kemoterapi, kan tilbydes vedligeholdelsesbehandling med olaparib[•] (B)

- Ikke vurderet af medicinrådet men godkendt af EMA

Litteratur og evidensgennemgang

Der tages udgangspunkt i to metanalyser (87, 88). Cochrane-gruppen konkluderer at gemcitabin som monoterapi er mere effektivt end 5FU og at kombinations-kemoterapi (gemcitabin i kombination med fluoropyrimidin eller nab-paclitaxel, og FOLFIRINOX) øger respons-raten, forlænger PFS og OS og forbedrer eller vedligeholder livskvaliteten, selvom der er flere bivirkninger (88). I den anden metaanalyse konkluderer forfatterne at FOLFIRINOX og NALIRIFOX bør være de foretrukne muligheder for patienter, der skønnes at kunne tåle disse regimer, mens gemcitabin og nab-paclitaxel er et meningsfuldt alternativ, især hos patienter,

der ikke er egnede til triplet-behandling. Det konkluderes yderligere at studier, der undersøger sekventielle eller alternerende regimer, er lovende og bør testes i fase III-undersøgelser (87).

I det følgende gennemgås de studier, der ligger til grund for anbefalingerne.

Enkeltstof kemoterapi

Gemcitabin blev standardbehandling i 1997, idet et mindre randomiseret studium af patienter med LAPC og metastatisk PC med 5FU/folininsyre som komparator viste forlænget overlevelse (median OS 6 måneder) og forbedret symptomscore hos 25 %. Responsraten ved behandling med gemcitabin var under 10 % (89).

Kombinationskemoterapi

Kombinationsbehandlinger indeholdende flere forskellige kemoterapeutika eller kemoterapeutika kombineret med biologiske behandlinger er undersøgt i talrige fase III-studier med sammenlagt tusindvis af patienter (88, 90-95). Indtil 2010 havde intet enkeltstudium vist klinisk betydende overlevelseshforbedring ved kombinationsbehandling, mens metaanalyser viste en signifikant overlevelseshgevinst af to-stof-kombinationer indeholdende gemcitabin med et fluoropyrimidin (5FU, capecitabin eller S1) eller trestof-kombinationer med gemcitabin, fluoropyrimidin og platin.

Førstelinje behandling

I 2011 publiceredes et fase III-studium (PRODIGE 4), der inkluderede 342 patienter med metastatisk sygdom i god almentilstand. Patienter, der fik behandling med en kombination af 5FU/folininsyre, irinotecan og oxaliplatin (FOLFIRINOX), havde en signifikant forlænget median OS på 11,1 måneder sammenlignet med patienter behandlet med gemcitabin (median OS 6,8 måneder) (60). Responsraten blev øget fra 9 % til 32 %. Kombinationen gav anledning til øget toksicitet, såsom diarre, træthed, GI symptomer, neuropati og febril neutropeni. Trods flere bivirkninger var livskvaliteten bedre i længere tid i gruppen, der blev behandlet med FOLFIRINOX.

I 2013 publiceredes MPACT-studiet, hvor man inkluderede 861 patienter i god almentilstand med metastatisk sygdom. Patienterne blev randomiseret mellem gemcitabin monoterapi eller gemcitabin kombineret med nab-paclitaxel. Tillæg af nab-paclitaxel øgede den mediane OS fra 6,7 måneder til 8,5 måneder. Responsraten blev øget fra 7 % til 23 %. Kombinationen gav anledning til øget toksicitet, specielt nervepåvirkning og febril neutropeni (59). Et senere randomiseret fase II-studium viste, at en signifikant større andel af patienterne bevarede deres livskvalitet efter 3 måneders behandling med gemcitabin og nab-paclitaxel sammenlignet med gemcitabin alene (58 % versus 34 %) (96).

I 2023 blev resultaterne fra NAPOLI 3-studiet publiceret. I dette fase III-studium af patienter med metastatisk sygdom i PS 0-1 undersøgte man effekten af trestof-kombinationsbehandling med liposomt irinotecan, oxaliplatin og 5FU/leucovorin (NALIRIFOX) versus to stof-behandling med gemcitabin og nab-paclitaxel. 770 patienter blev ligeligt randomiseret. Den mediane OS var henholdsvis 11,1 og 9,2 måneder ved NALIRIFOX versus gemcitabin og nab-paclitaxel. Forskellen i responsraten (42 % vs. 36 %) var ikke signifikant. Ved NALIRIFOX rapporteredes flere grad 3-4 tilfælde af neutropeni, hypokaliæmi og gastro-intestinale bivirkninger, mens forekomst af hæmatologiske bivirkninger og perifer neuropati var højere i gemcitabin og nab-paclitaxel gruppen. Sidstnævnte kunne sandsynligvis relateres til den lavere dosis af oxaliplatin, som blev brugt i

NALIRIFOX-armen (97). I NALIRIFOX-regimet benyttes liposomalt irinotecan, som ikke er godkendt til PC i Danmark. FOLFIRINOX og NALIRIFOX er ikke blevet direkte sammenlignet med hinanden, men i et større systematisk review med Bayesian network meta-analyse fra 2024, konkluderedes det, at både FOLFIRINOX og NALIRIFOX kan være førstevalg til patienter i god almen tilstand (87, 98). Andre anbefaler ikke NALIRIFOX ud fra en vurdering af cost-benefit (99).

PANOVA fase 3-studiet randomiserede 571 patienter med LAPC til behandling med TTFields terapi og gemcitabin/nab-paclitaxel versus gemcitabin/nab-paclitaxel alene (100). TTFields behandling er elektriske felter, som leveres non-invasivt til øvre abdomen vha. et bælte med en generator. Det primære endepunkt OS var signifikant bedre ved TTFields-behandling - 16,2 måneder vs. 14,2 måneder (HR 0,82; P=0,039). PFS blev ikke forbedret, mens "pain-free survival" blev forlænget fra 9,1 til 15,2 måneder (P=0,027) og tid til symptomforværring forbedredes fra median 5,7 til 7,1 måneder (P=0,023). TTFields medførte hudreaktioner, langt de fleste dog grad 1-2. TTFields (Optune) til behandling af glioblastoma multiforme har været vurderet af Behandlingsrådet, men blev afvist. Behandling af pancreascancer er ikke vurderet i Danmark.

Et stort tre-armet fase II/III-forsøg (GENERATE, JCOG1611) af udelukkende Japanske patienter sammenlignede effekten af mFOLFIRINOX og S1, irinotecan og oxaliplatin (S1-IROX) i 1. linje med gemcitabin/nab-paclitaxel (101). Forsøget blev afbrudt efter en interimanalyse af 426 patienter, da der ikke kunne demonstreres overlevelsesgevinst af mFOLFIRINOX (mOS 14.0 mdr.) eller S1-IROX (mOS 13.6 mdr.) sammenholdt med gemcitabin/nab-paclitaxel (mOS 17.1 mdr.). Median PFS var ens i de tre grupper (5.8-6.7 mdr.). Et randomiseret fase II-forsøg med 1:1 randomisering af 160 nordamerikanske patienter med metastatisk PC uden påvist eller mistænkt germline BRCA1/2 eller PALB-2 mutation til behandling med gemcitabin/nab-paclitaxel eller mFOLFIRINOX i 1. linje viste ingen signifikant forskel vedr. det primære endepunkt, median PFS (HR 1,37 (CI 0,97-1,92), P=0,069) (102). Median mOS var dog signifikant bedre ved gemcitabin og nab-paclitaxel (HR 1,57 (CI 1,08-2,28), P=0,017) og bivirkningsprofilen favoriserede også denne behandling. Der er således endnu ingen fase III-data, som kan understøtte valg af enten FOLFIRINOX eller gemcitabin og nab-paclitaxel som 1. linje kombinationskemoterapi hos vestlige patienter.

I mange guidelines anbefales gemcitabin monoterapi fortsat til skrøbelige patienter, mens gemcitabin monoterapi ikke omtales i nyeste ESMO-guidelines. Dog kan udvalgte, skrøbelige patienter have bedre gavn af kombinations-kemoterapi. I et randomiseret fase II-studium af patienter i PS 2, blev 221 patienter randomiseret til gemcitabin sammen med henholdsvis reduceret eller fuld dosis nab-paclitaxel (100 versus 125 mg/m²) (103). Behandlingen var generelt tolerabel, men med hyppigere forekomst af svær neuropati og diarre i gruppen, som fik fuld dosis. Der var ingen signifikant forskel på PFS (5,4 versus 6,6 måneder). Dosis blev ofte reduceret under behandlingsforløbet i begge grupper, resulterende i en kumuleret dosisintensitet på 75 %. I en metaanalyse har man yderligere konkluderet, at den forlængede overlevelse hos patienter, der behandles med kombinations-kemoterapi, også genfindes hos patienter over 65 år (94). I et igangværende dansk fase II-studium hos skrøbelige patienter med PC bliver patienterne randomiseret til enten gemcitabin eller reduceret dosis gemcitabin og nab-paclitaxel (DPCG-01 studiet) (104).

Sekventiel behandling og vedligeholdelsesbehandling

I flere studier har man undersøgt, om sekventiel eller alternerende behandling med ikke-krydsresistent kemoterapi eller vedligeholdelsesbehandling efter induktionskemoterapi kan øge effekten og/eller tolerancen af behandlingen, men der mangler fortsat evidens på højeste niveau.

I FIRGEM-studiet blev sekventiel behandling med henholdsvis FOLFIRI og gemcitabin i 2 måneder ad gangen sammenlignet med gemcitabin alene (105). Alternierende behandling medførte højere responsrate (37 % versus 10 %), længere PFS (5,0 versus 3,4 måneder), men ikke signifikant længere OS (11,0 versus 8,4 måneder). Livskvaliteten blev bevaret i længere tid ved sekventiel behandling. I det opfølgende studium (FIRGEMAX) blev 127 patienter randomiseret til gemcitabin og nab-paclitaxel indtil progression versus sekventiel behandling med gemcitabin og nab-paclitaxel i 2 måneder og FOLFIRI i 2 måneder, men der fandtes ikke signifikant forskel på effekt (106).

I SEQUENCE-studiet blev 157 patienter randomiseret til gemcitabin og nab-paclitaxel indtil progression eller sekventiel behandling med gemcitabin og nab-paclitaxel i 2 måneder og FOLFOX i 2 måneder (107). Sekventiel behandling medførte højere responsrate (40 % versus 20 %), længere PFS (7,9 versus 5,2 måneder) og længere OS (13,2 versus 9,7 måneder).

I ALPACA-studiet startede 325 patienter behandling med gemcitabine og nab-paclitaxel og efter 3 serier blev 174 patienter med stabil sygdom randomiseret til fortsat gemcitabin og nab-paclitaxel eller mindre intensiv behandling med gemcitabin monoterapi i hver 2. serie (108). Der var ingen forskel i median OS efter randomisering (10,4 versus 10,5 måneder), men færre grad 3 bivirkninger (herunder neuropati) i den alternerende gruppe.

I et 3-armet fase II-studium (PANOPTIMOX-PRODIGE 35) blev 276 patienter randomiseret til FOLFIRINOX i 6 mdr (arm A), FOLFIRINOX i 4 mdr. efterfulgt af 5FU/folininsyre som vedligeholdelse (arm B), eller sekventiel behandling med alternerende gemcitabin og 5FU/folininsyre plus irinotecan hver 2. måned (arm C) (109). 6-måneders PFS var 47 % i arm A, 43 % i arm B og 34 % i arm C. Median OS var hhv. 10,1, 11,2 og 7,3 mdr., mens median overlevelse uden forværring i livskvalitets-score var højere (11,4 mdr.) i arm B end i arm A (7,2 mdr.) og C (7,5 mdr.). FOLFIRINOX i 4 mdr. efterfulgt af 5FU/folininsyre-vedligeholdelse medførte således samme effekt, men bedre livskvalitet, dog på bekostning af hyppigere forekomst af svær neuropati, som kan skyldes højere kumulativ oxaliplatin-dosis efter reinduktion.

Behandling af patienter med progression efter førstelinje kemoterapi

Der findes kun få randomiserede studier, der har undersøgt effekten af 2. linje kemoterapi efter progression under kombinations-behandling (110).

I GEMPAX-studiet blev 211 patienter randomiseret 1:2 til gemcitabin (n=71) eller gemcitabin-baseret kombinations-kemoterapi (n=140) efter progression under FOLFIRINOX-behandling (111). Kombinations-behandling øgede responsraten (fra 4 % til 17 %) og forlængede PFS (fra 2,0 til 3,1 måneder), men der var ingen signifikant forskel i det primære endepunkt OS (5,9 versus 6,4 måneder). Der var flere patienter (17 % versus 3 %), der stoppede behandling pga. bivirkninger. Der var ingen kliniske relevante forskel i livskvalitet ved baseline eller efter 8 uger.

I PANTHEON-studiet blev 60 patienter, efter progression under behandling med gemcitabin og nab-paclitaxel, randomiseret til irinotecan- (n=37) eller oxaliplatin-baseret (n=23) kombinations-kemoterapi med 5-FU/folininsyre (112). Der var ingen forskel i PFS (2,4 måneder for begge regimer) eller OS (5,9 måneder for begge regimer).

Der er enkelte randomiserede studier, der viser en overlevelsesgevinst, hvis der gives 2. linje kemoterapi efter gemcitabin-baseret behandling (113). Et stort 3-armet studium (NAPOLI-1) viste at liposomt irinotecan i kombination med 5FU, sammenlignet med 5FU monoterapi, forlængede den mediane OS fra 4,2 til 6,2 måneder med bevaret livskvalitet trods ekstra bivirkninger (113). Liposomt irinotecan er vurderet af danske myndigheder, men ikke godkendt.

Et mindre studium (CONKO) viste, at oxaliplatin i kombination med 5FU sammenlignet med BSC forlængede OS (114). Resultatet kunne ikke genfindes i et andet studium (PANCREOX), hvor 5FU var mere effektivt end oxaliplatin-kombinationen (115). I en metaanalyse af 5FU- og oxaliplatin-baseret kemoterapi med justering for patienternes performance status var effekten af denne behandling og behandling med 5FU og liposomt irinotecan den samme, ligesom forekomsten af bivirkninger var ens (116).

Et fase III-studium med behandling med erythrocyt-indkapslet asparaginase (eryaspase) sammen med kemoterapi (gemcitabin/nabpaclitaxel eller irinotecan/5FU) eller kemoterapi alene viste ingen forskel mellem grupperne (117).

Behandlingsvalg til patienter med HRD-gendefekter inklusive BRCA1/2 mutationer

Hos patienter med gendefekter i den homologe rekombination (HRD), inklusive BRCA1/2-mutationer, foretrækkes platinbaseret kemoterapi som første linje behandling (118)(58 Pokataev I 2019). En metaanalyse af observationelle studier har vist, at median OS bliver omtrent fordoblet hos patienter med HRD, som behandles med platinholdig kemoterapi sammenholdt med HRD^{WT}-patienter, mens patienter med HRD har kortere median OS ved behandling med non-platinholdig kemoterapi sammenholdt med HRD^{WT}-patienter (119).

Molekylært målrettet behandling

Kemoterapi og molekylært målrettet behandling

Der er publiceret talrige randomiserede studier, hvor kemoterapi er sammenlignet med kemoterapi i kombination med molekylært målrettet behandling, men der er ingen studier - inklusive metaanalyser - der har vist en klinisk meningsfuld effekt af tillæg af målrettet behandling hos uselekterede patienter (78, 94, 95, 120-127).

Studier med EGFR-hæmmere har vist blandede resultater. I fase III-studiet NCIC CTG PA.3 med 569 patienter gav tillæg af erlotinib til gemcitabin en beskedent men signifikant forlængelse af overlevelsen sammenlignet med gemcitabin alene (median OS 6,24 vs. 5,91 måneder; HR 0,82; P = 0,038) (128). Effektforbedringen er ikke vurderet klinisk signifikant og tillæg af erlotinib medførte yderligere bivirkninger. I modsætning hertil fandt SWOG S0205-studiet ingen effekt af at tillægge cetuximab til gemcitabin (129). I NOTABLE studiet blev 480 patienter testet for KRAS status, og 92 patienter med KRAS^{WT} blev randomiseret til gemcitabin eller gemcitabin plus nimotuzumab (EGFR hæmmer). Median PFS blev forlænget fra 3,6 til 4,2 måneder (HR 0,60, p=0.04), men forskellen på OS (8,5 versus 10,9 måneder) ikke var statistisk signifikant (HR 0,66, p=0,08), og der var ikke forskel i responsrate (10% versus 7%) (130). Samlet peger resultaterne på, at EGFR-hæmning kan have klinisk relevans i udvalgte subgrupper, særligt blandt patienter med KRAS^{WT} tumorer (130). Dog er den kliniske overførbarehed til bredere patientpopulationer, herunder de, som er behandlet med kombinationer som FOLFIRINOX eller gemcitabin og nab-paclitaxel, endnu uafklaret.

Op mod 15–19 % af patienter med PC har mutationer i gener involveret i homolog rekombination, herunder BRCA1, BRCA2, og PALB2 (131-134). Disse gener koder for proteiner, der er kritiske for DNA-reparation og er prædiktive for øget følsomhed overfor platin (118, 134-141) og PARP-hæmmere (142-144). I et fase III-studium med 154 patienter med germline (nedarvet) BRCA-mutation og metastatisk PC, som ikke havde sygdomsprogression efter mindst 4 måneders 1. linje platin-baseret kemoterapi (POLO-studiet), forlængede vedligeholdelsesbehandling med PARP-hæmmeren olaparib PFS signifikant sammenlignet med placebo (7,4 vs. 3,8 måneder) (143, 145). Behandlingen var forbundet med nogen toksicitet, mens livskvalitet og median OS var ens i de to grupper. En begrænsning ved studiet var fravær af en kontrolarm med fortsat kemoterapi til progression. Et fase II studium undersøgte PARP-hæmmeren rucaparib som vedligeholdelsesbehandling hos 42 patienter med platinum-sensitiv, avanceret PC og somatisk eller germline BRCA1/2-, eller PALB2-mutation (146). Studiet viste en ORR på 41,7 %, PFS på 13,1 måneder og en median samlet overlevelse på 23,5 måneder. Anvendelse af olaparib uden for POLO-studiets kriterier har været forbundet med begrænset effekt og dårligere behandlingsresultater (147). Et randomiseret fase II-studium, der undersøgte cisplatin og gemcitabin +/- PARP hæmmer, viste ingen effekt af PARP-hæmmer (137). Dog blev der observeret en bemærkelsesværdig langtidsoverlevelse med 3-års OS på 18 %. I undersøgelser af patienter med germline BRCA-mutationer, som var refraktære overfor gemcitabin-baseret kemoterapi, var monoterapi med PARP-inhibitor forbundet med en responsrate på 22 % (144).

Immunterapi

Immunterapi har revolutioneret behandlingen af en række kræftsygdomme, men har generelt ikke vist effekt ved PC (148-150). Talrige fase I/II-forsøg med immun check point inhibitorer (ICI), cancervacciner, adaptiv immuncellerterapi og kombinationer med eller uden kemoterapi har givet skuffende resultater (151). En lille subgruppe af patienter med defekt mismatch repair (dMMR/MSI) — ca. 1 % blandt KRAS-muterede og op til 5 % blandt KRAS^{WT} — har vist følsomhed overfor ICI (152-154). I et tidligt studium af pembrolizumab hos patienter med MSI-H tumorer, opnåede 2 ud af 8 patienter med PC komplet respons og 3 patienter partielt respons, svarende til respons hos 2/3 (153). Denne behandling er internationalt godkendt til dMMR/MSI uanset kræftdiagnose, men data specifikt for PC er begrænsede. I en større retrospektiv analyse af 833 patienter med PC blev dMMR påvist hos syv patienter (0,8 %), hvoraf én opnåede komplet respons, to partielt respons og én stabil sygdom efter ICI-behandling (155). I KEYNOTE-158 studiet blev tumorsvind set hos 4 ud af 22 patienter (18 %), inkl. 1 patient med komplet tumorsvind, men median PFS og OS var blot 2,1 og 4 måneder (156). Til sammenligning fandt et fransk retrospektivt studium af 31 patienter en responsrate på 48 % og median PFS på 27 måneder (157). Yderligere data fra et retrospektivt studium af Majo et al. tyder på begrænset effekt af kemoterapi hos patienter med MSI-H PC. Blandt 13 patienter, som modtog ICI som 1. eller 2. linjebehandling, blev der observeret en responsrate på 92 % – heraf 54 % komplet og 38% partiel respons. Til sammenligning blev der anvendt 12 kemoterapiregimer hos ni patienter uden objektiv respons (158). Udover dMMR/MSI har høj tumor mutationsbyrde (TMB-H) i en række cancere vist sig korreleret med effekt af ICI. I en stor analyse af 21.932 patienter med PC havde kun 1,3 % TMB-H (≥ 10 mut/Mb). Blandt de 51 patienter, der fik ICI, havde TMB-H gruppen signifikant længere median overlevelse (25,7 vs. 5,2 måneder; HR 0,32; $p = 0,034$) (159). Kombinationer af nye typer af immunterapi med kemo- og stråleterapi undersøges aktuelt i kliniske studier i ikke-selekterede patientpopulationer og viser positive tendenser (160, 161), mens kombinationen af irreversibel elektroporation og ICI ikke har vist effekt.

Personlig medicin

Omfattende molekyler-genetisk analyse kan afsløre potentielt behandlingsrelevante molekyler ændringer. Ifølge internationale guidelines anbefales det, at denne analyse udføres tidligt i forløbet hos patienter med PC, der er kandidater til systemisk kræftbehandling (6, 21, 90). Et real-world-studium fra "Know Your Tumor"-registeret rapporterede signifikant længere median OS hos patienter med PC, som havde behandlingsrelevante molekyler ændringer og modtog matchet målrettet behandling, sammenlignet med patienter, der kun modtog ikke-matchet behandling. Dette antyder, at præcisionsmedicin kan have en væsentlig effekt (162). Det er dog endnu uafklaret, om målrettet behandling baseret på genomiske fund er mere effektiv end standardbehandling (163). I det randomiserede fase III-studium AVATAR blev patienter med avanceret PC fordelt (1:2) til enten konventionel behandling efter lægens skøn (Arm A) eller præcisionsmedicin (Arm B) (164). Andenlinjebehandling blev givet til 39 patienter i den eksperimentelle arm, men kun fire (10,2%) modtog en målrettet behandling. De resterende 35 patienter kunne ikke få matchet behandling på grund af hurtig klinisk forværring, forsinkelser i analysesvar eller manglende fund af actionable targets. Den mediane OS var henholdsvis 8,7 måneder (arm A) og 8,6 måneder (arm B) ($P = 0,849$), mens den mediane progressionsfri overlevelse var 3,8 og 4,3 måneder ($P = 0,563$). Bemærkelsesværdigt var median OS hos de fire patienter, der modtog præcisionsmedicin, hele 19,3 måneder. Studiet viser at det i praksis er vanskeligt at implementere præcisionsmedicin hos størstedelen af patienter med PC.

KRAS-mutationer forekommer hos ca. 90% af patienter med PC, hvoraf KRAS^{G12C} udgør 1–2 % (165-167). Selvom direkte KRAS-hæmning historisk har været udfordrende, har nyere specifikke hæmmere som sotorasib og adagrasib vist klinisk aktivitet i fase I/II-studier hos tidligere behandlede patienter med KRAS^{G12C}-muteret PC (168, 169). I studier blev en objektiv responsrate på hhv. 21 % og op til 50 % observeret, med sygdomskontrolrater på over 80 %. Der pågår aktuelt studier med både KRAS^{G12D}-specifikke og pan-KRAS-hæmmere, hvilket potentielt kan udvide behandlingsmulighederne til majoriteten af patienter med KRAS-muteret sygdom (170). Omkring 10% af tumorerne er KRAS^{WT} og forekomsten er højere blandt yngre patienter; disse tumorer udviser ofte andre molekyler forandringer såsom genfusioner, amplifikation og MSI, hvilket kan give mulighed for målrettet behandling (154, 171).

KRAS^{WT} PC kan også indeholde fusionsgener i f.eks. FGFR2/3, RAF, ALK, RET, MET, NTRK1, ROS1, ERBB4 og NRG1 (154, 167). Selvom forekomsten af de enkelte varianter generelt er lav (typisk <1 %), har både basket-studier og kasuistikker dokumenteret klinisk effekt af målrettet behandling (172-175).

Entrectinib, en multikinasehæmmer rettet mod NTRK og ROS1, viste en ORR på 57 % og median responsvarighed på 10,4 måneder. I en integreret analyse af tre fase I–II-studier med 54 patienter med NTRK-fusionspositive solide tumorer opnåede 2 ud af 3 patienter med PC partielt respons (172). Tilsvarende viste larotrectinib en ORR på 79 % og median responsvarighed på 35,2 måneder i en samlet analyse af 55 patienter med TRK-fusionspositive tumorer; én patient med PC havde partielt respons (173). En kasuistik beskrev 7 måneders sygdomskontrol med entrectinib hos en PC-patient med SLC4A4–ROS1-fusion (175).

Zenocutuzumab (FDA godkendt) er et bispecifikt, humaniseret IgG1-monoklonalt antistof, der binder til de ekstracellulære domæner af HER2 og HER3 og blokerer NRG1-fusionsdrevet signalering. I det multinationale fase 2 eNRGy-studie blev 204 patienter med NRG1-fusionspositiv kræft på tværs af 12 tumortyper inkluderet og behandlet med zenocutuzumab (176). Blandt 36 patienter med PC blev der observeret et objektivt respons hos

15 (42 %; 95 % CI, 25–59), med en median varighed af respons på 7,4 måneder (95 % CI, 4,0–11,2). Seribantumab, et fuldt humaniseret anti-HER3-antistof, blev undersøgt i fase 2 CRESTONE-studiet hos patienter med NRG1-fusionspositive solide tumorer, som tidligere havde modtaget mindst én behandling (inkl. 6 patienter med PDAC) (177, 178). Der blev observeret en ORR på 36 % og en sygdomskontrolrate på 95 %. NRG1-fusionsdrevne tumorer, herunder PC, kan være følsomme over for behandling rettet mod ERBB-familien. Afatinib, en irreversibel pan-ErbB-hæmmer, har vist klinisk aktivitet i udvalgte tilfælde. I en retrospektiv, multicenter kohorteundersøgelse blev 110 patienter med NRG1-fusionspositive solide tumorer behandlet med enten afatinib (n=72) eller anden systemisk behandling (n=38) (179). Blandt patienterne havde 15 % PC. I PC-undergruppen (n=11) var den objektive responsrate 9,1 %, median PFS 4,6 måneder (95 % CI: 3,6–5,5) og median OS 6,9 måneder (95 % CI: 5,2–7,7). I en prospektiv case-serie blandt 47 patienter med PC blev tre identificeret med KRAS-vildtype tumorer, alle med NRG1-fusioner (180). To af disse blev behandlet med afatinib og opnåede tumorrespons.

I fase 1/2-studiet ARROW blev pralsetinib undersøgt i RET-altererede solide tumorer, inkl. 4 patienter med PC (181). ORR var 57 % blandt 23 patienter. En PDAC-patient med JMJD1C-RET/TRIM33-RET fusion opnåede komplet respons i over 33 måneder. I LIBRETTO-001 (selpercatinib) blev 45 patienter med RET-fusion inkluderet, heraf 12 med avanceret PC. ORR blandt 11 PC-patienter var 54,5 % (95 % CI: 23,4–83,3 %) (182).

ALK-rearrangementer forekommer hos ca. 1 % af patienter med PC, særligt blandt yngre med KRAS^{WT} tumorer (183). Kun få tilfælde er rapporteret; fem patienter fik crizotinib og fire alectinib som førstelinje behandling (162, 183-185). Median PFS med crizotinib var 8,5 måneder, svarende til effekten ved ALK-positiv NSCLC. En patient med PPFIBP1-ALK-fusion opnåede stabil sygdom i 5 måneder på alectinib og efterfølgende sygdomskontrol med lorlatinib efter resistensudvikling (184).

ERBB2 (HER2)-amplifikationer ses hos 2 % af patienter med PC. Tidligere fase II-forsøg har ikke vist klinisk effekt af HER2-targeteret behandling med trastuzumab i kombination med capecitabin (uselekeret population) eller ved dobbelt targetering af HER2 og EGFR med trastuzumab og cetuximab (ved HER2-overekspression) (186, 187). I Know Your Tumor-studiet blev fire patienter med ERBB2-amplificeret PC behandlet med trastuzumab i kombination med forskellige stoffer og opnåede responsvarighed fra 1 til over 12 måneder (162). I fase II-studiet MyPathway opnåede 2 ud af 9 patienter partielt respons på behandling med trastuzumab og pertuzumab (188). Et andet fase II-studium med trastuzumab deruxtecan hos PC-patienter med konfirmeret HER2-ekspression (IHC 2+/3+) viste 2 ud af 25 respons ved central vurdering (189). Samtidige KRAS-mutationer kan måske nedsætte effekten af anti-HER2-behandling, men deres betydning ved PC er endnu uafklaret.

Aktiverende BRAF-mutationer forekommer markant hyppigere hos patienter med KRAS^{WT}-tumorer (11 % vs. 0,4 % ved KRAS-muterede tumorer) (154, 166). I et tidligt fase II-basket studium med vemurafenib opnåede én ud af to patienter med PC stabil sygdom i >6 måneder og ~20 % reduktion af tumordiameter (190). I et andet fase IIa-studium opnåede kun én ud af fire patienter respons (188). I et kohortestudium blev klinisk benefit observeret hos alle tre patienter behandlet med dobbelt BRAF/MEK-targeteret behandling; heraf opnåede to patienter langvarig partiel respons på dabrafenib og trametinib (191). Dabrafenib og trametinib er godkendt af FDA til patienter med avancerede solide tumorer og BRAF^{V600E}-mutation, baseret på data fra bl.a. ROAR- og NCI-MATCH-studierne – dog uden specifik rapportering for PC (192, 193). Et igangværende fase II-studium (NCT04390243) undersøger effekten af encorafenib og binimetinib specifikt i BRAF^{V600E} PC.

FGFR-aberrationer ses hos ca. 4–5 % af patienter (194). Fase II-studiet RAGNAR vurderede effekten af erdafitinib (en pan-FGFR-hæmmer) hos patienter med avancerede solide tumorer med FGFR1–4-mutationer eller fusioner (195). Blandt 217 behandlede patienter havde 18 PC med FGFR-fusioner (22 % FGFR1, 78 % FGFR2). ORR var 56 % (95 % CI 31–79), DCR 94 % (95 % CI 73–100), DOR 7,1 måneder, mens PFS var 7,0 måneder og OS 19,7 måneder. I FIGHT-101 fase I/II basket-studiet blev pemigatinib (FGFR1–3-hæmmer) testet i 128 patienter med FGF/FGFR-forandringer (196). En patient ud af fire med PC og *FGFR2-USP33*-fusion opnåede respons i 10,7 måneder. Flere kasuistikker har vist respons på FGFR-hæmmere hos PC-patienter med kendte FGFR-alterationer (197, 198).

Blandt nyere terapeutiske targtets undersøges målrettet hæmning af MTAP-deleterede tumorer, som forekommer hos cirka 25 % af patienter med PC. Foreløbige data viser antitumor aktivitet, herunder hos patienter med PC (199). Flere kliniske studier er aktuelt i gang, herunder kombinationsbehandlinger med kemoterapi.

Samlet understreger disse fremskridt betydningen af genetisk og molekylær profilering som grundlag for inklusion i kliniske studier og adgang til målrettet behandling (19, 200). Det skal dog bemærkes, at anvendelse af identificerede varianter i behandlingsøjemed afhænger af adgang til forsøgsprotokoller eller mulighed for behandling uden for protokol.

Evaluerings af behandling

Patienter med metastatisk PC i pallierende behandling responsvurderes iht. RECIST kriterierne. Det er derudover essentielt at evaluere patientens kliniske fremtræden (performance status) og effekten af behandlingen på de tilstedeværende symptomer. Hos patienter, der udtrykker CA 19-9, kan et signifikant markørfald være en supplerende prædiktør for behandlingseffekt og en stigning et udtryk for behandlingssvigt. Anvendelse af ctDNA til monitorering er lovende, men endnu ikke tilstrækkeligt undersøgt i prospektive kliniske studier.

Behandling af patienter, der ikke kan modtage systemisk behandling

En betydelig andel af patienterne er i så dårlig almentilstand ved diagnosetidspunktet, at de ikke kan tåle eller forventes at profitere af anti-neoplastisk behandling. I en dansk opgørelse af patienter diagnosticeret i perioden 2011-16 udgjorde denne gruppe 40 % af det samlede patientantal (5). Det er afgørende at disse patienter tilbydes en specialiseret palliativ indsats i overensstemmelse med DMCG's retningslinjer for palliativ behandling. Resultaterne en dansk randomiseret undersøgelse, der sammenligner tidlig specialiseret palliativ indsats med standard palliativ behandling, forventes snart (NCT04632303).

Anvendelse af blodfortyndende behandling til patienter med avanceret sygdom

Patienter med PC har høj risiko for udvikling af venøse tromber og embolier. Anvendelsen af blodfortyndende behandling er undersøgt i flere randomiserede studier (201, 202). Studierne viser ingen overlevelsesegevinst, men en reduktion af forekomsten af kliniske og subkliniske trombembolier. Der henvises til retningslinjer for blodfortyndende behandling.

Patientværdier og –præferencer

Ved valg af kemoterapi bør der, udover effekten af behandlingen på livstidslængde og bivirkningsprofil, tages hensyn til patientens værdier og ønsker.

Rationale

Disse retningslinjer bygger seneste internationale retningslinjer (6, 21, 61, 90, 203), suppleret med nyeste randomiserede studier og tilpasset danske forhold.

4. Referencer

1. Collaborators GPC. 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;4(12):934-47.
2. RKKP. <https://rkkp-data.dk/aarsrapporter/dpcd/> 2024 [<https://rkkp-data.dk/aarsrapporter/dpcd/>]
3. Stoop TF, Javed AA, Oba A, Koerkamp BG, Seufferlein T, Wilmink JW, et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2025;405(10485):1182-202.
4. Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):298-306.
5. Rasmussen LS, Frstrup CW, Jensen BV, Pfeiffer P, Weber B, Yilmaz MK, et al. Initial treatment and survival in 4163 Danish patients with pancreatic cancer: A nationwide unselected real-world register study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2020;129:50-9.
6. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly EM, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2023;34(11):987-1002.
7. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf 2025 [
8. Jiang Y, Sohal DPS. Pancreatic Adenocarcinoma Management. *JCO Oncol Pract*. 2023;19(1):19-32.
9. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018;18(1):2-11.
10. Mackay TM, Latenstein AEJ, Augustinus S, van der Geest LG, Bogte A, Bonsing BA, et al. Implementation of Best Practices in Pancreatic Cancer Care in the Netherlands: A Stepped-Wedge Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2024;159(4):429-37.
11. NORDCAN. <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/94/en/countries/208/pancreas-130-denmark-208.pdf> 2025 [<https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/94/en/countries/208/pancreas-130-denmark-208.pdf>]
12. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e214708.
13. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, 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.
14. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(25):2395-406.
15. Conroy T, Castan F, Lopez A, Turpin A, Ben Abdelghani M, Wei AC, 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.
16. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*. 2016;388(10041):248-57.
17. Palmer DH, Jackson R, Springfield C, Ghaneh P, Rawcliffe C, Halloran CM, et al. Pancreatic Adenocarcinoma: Long-Term Outcomes of Adjuvant Therapy in the ESPAC4 Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(10):1240-53.

18. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011-24.
19. Dreyer SB, Beer P, Hingorani SR, Biankin AV. Improving outcomes of patients with pancreatic cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2025.
20. Aliseda D, Martí-Cruchaga P, Zozaya G, Blanco N, Ponz M, Chopitea A, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery in resectable pancreatic cancer: reconstructed patient-level meta-analysis of randomized clinical trials. *BJS Open*. 2024;8(5).
21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. Version 2.2025: Pancreatic Adenocarcinoma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf 2025 [
22. Dekker EN, van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, DeSilva A, Doppenberg D, et al. Improved Clinical Staging System for Localized Pancreatic Cancer Using the ABC Factors: A TAPS Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(12):1357-67.
23. Crippa S, Malleo G, Mazzaferro V, Langella S, Ricci C, Casciani F, et al. Futility of Up-Front Resection for Anatomically Resectable Pancreatic Cancer. *JAMA Surg*. 2024;159(10):1139-47.
24. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007;297(3):267-77.
25. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9293):1576-85.
26. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(12):1200-10.
27. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;299(9):1019-26.
28. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, 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.
29. Tempero MA, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter J, Oh DY, Li CP, 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.
30. Reni M, Macchini M, Orsi G, Procaccio L, Malleo G, Balzano G, et al. Results of a randomized phase III trial of pre-operative chemotherapy with mFOLFIRINOX or PAXG regimen for stage I-III pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(17_suppl):LBA4004-LBA.
31. Groot VP, Rezaee N, Wu W, Cameron JL, Fishman EK, Hruban RH, et al. Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Annals of surgery*. 2018;267(5):936-45.
32. Groot VP, Gemenetzi G, Blair AB, Rivero-Soto RJ, Yu J, Javed AA, et al. Defining and Predicting Early Recurrence in 957 Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Annals of surgery*. 2019;269(6):1154-62.
33. Ansari D, Søreide K, Andersson B, Hansen CP, Seppänen H, Sparrelid E, et al. Surveillance after surgery for pancreatic cancer: a global scoping review of guidelines and a nordic Survey of contemporary practice. *Scand J Gastroenterol*. 2024;59(9):1097-104.

34. Oba A, Del Chiaro M, Satoi S, Kim SW, Takahashi H, Yu J, et al. New criteria of resectability for pancreatic cancer: A position paper by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery (JSHBPS). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2022;29(7):725-31.
35. Schouten TJ, van Goor I, Dorland GA, Besselink MG, Bonsing BA, Bosscha K, et al. The Value of Biological and Conditional Factors for Staging of Patients with Resectable Pancreatic Cancer Undergoing Upfront Resection: A Nationwide Analysis. *Annals of surgical oncology*. 2024;31(8):4956-65.
36. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, 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.
37. Kirkegård J, Ladekarl M, Lund A, Mortensen F. Impact on Survival of Early Versus Late Initiation of Adjuvant Chemotherapy After Pancreatic Adenocarcinoma Surgery: A Target Trial Emulation. *Annals of surgical oncology*. 2024;31(2):1310-8.
38. Khorana AA, Mangu PB, Katz MHG. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract*. 2017;13(6):388-91.
39. Mackay TM, Smits FJ, Roos D, Bonsing BA, Bosscha K, Busch OR, et al. The risk of not receiving adjuvant chemotherapy after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a nationwide analysis. *HPB (Oxford)*. 2020;22(2):233-40.
40. Kersch CN, Grossberg AJ. Perioperative Radiation for Patients with Resectable Pancreatic Cancer: an Updated Review After the Initial RTOG 0848 Results. *J Gastrointest Cancer*. 2025;56(1):70.
41. Ren F, Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? *Pancreatology*. 2012;12(2):162-9.
42. Liao WC, Chien KL, Lin YL, Wu MS, Lin JT, Wang HP, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1095-103.
43. Yu J, Blackford AL, Dal Molin M, Wolfgang CL, Goggins M. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. *Gut*. 2015;64(11):1783-9.
44. He J, Lv N, Yang Z, Luo Y, Zhong W, Wu C. Comparing upfront surgery with neoadjuvant treatments in patients with resectable, borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Surg*. 2024;110(6):3900-9.
45. Dias ESD, Chung V. Neoadjuvant treatment for pancreatic cancer: Controversies and advances. *Cancer Treat Res Commun*. 2024;39:100804.
46. Huan L, Yu F, Cao D, Zhou H, Qin M, Cao Y. Comparison of neoadjuvant treatment and surgery first for resectable or borderline resectable pancreatic carcinoma: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2024;19(3):e0295983.
47. Chan AHY, Zhao Y, Tan HL, Chua DW, Ng KYY, Lee SY, et al. Clinical Outcomes of Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Surgery in Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Latest Randomized Controlled Trials. *Annals of surgical oncology*. 2025;32(6):4094-107.
48. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(7):2088-96.
49. Casadei R, Di Marco M, Ricci C, Santini D, Serra C, Calculli L, 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.
50. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, Marti L, Bechstein WO, Bruns C, 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.
51. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, Satoi S, Toyama H, Matsumoto I, et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and S-1 versus Upfront Surgery for Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Randomized Phase II/III Prep-02/JSAP05 Trial. *Annals of surgery.* 2025.
 52. Rangelova E, Stoop TF, van Ramshorst TME, Ali M, van Bodegraven EA, Javed AA, et al. The impact of neoadjuvant therapy in patients with left-sided resectable pancreatic cancer: an international multicenter study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2025;36(5):529-42.
 53. Labori KJ, Bratlie SO, Andersson B, Angelsen JH, Björserud C, Björnsson B, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(3):205-17.
 54. Reni M, Balzano G, Zanon S, Zerbi A, Rimassa L, Castoldi R, 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.
 55. Sohal DPS, Duong M, Ahmad SA, Gandhi NS, Beg MS, Wang-Gillam A, et al. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(3):421-7.
 56. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(16):1763-73.
 57. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, Janssen QP, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(11):1220-30.
 58. Janssen QP, van Dam JL, van Bekkum ML, Bonsing BA, Bos H, Bosscha KP, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2025.
 59. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *The New England journal of medicine.* 2013;369(18):1691-703.
 60. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England journal of medicine.* 2011;364(19):1817-25.
 61. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(22):2654-68.
 62. Ozaka M, Nakachi K, Kobayashi S, Ohba A, Imaoka H, Terashima T, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2023;181:135-44.
 63. Yamaguchi J, Yokoyama Y, Fujii T, Yamada S, Takami H, Kawashima H, et al. Results of a Phase II Study on the Use of Neoadjuvant Chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for Borderline-resectable Pancreatic Cancer (NUPAT-01). *Annals of surgery.* 2022;275(6):1043-9.
 64. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):801-10.

65. Van Laethem JL. Induction chemotherapy in borderline (non-)resectable pancreatic cancer: a unique window of opportunity for understanding pancreatic cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2019;106:34-6.
66. Raufi AG, Manji GA, Chabot JA, Bates SE. Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer. *Semin Oncol*. 2019;46(1):19-27.
67. Janssen QP, Buettner S, Suker M, Beumer BR, Addeo P, Bachellier P, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(8):782-94.
68. Unno M, Hata T, Motoi F. Long-term outcome following neoadjuvant therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer compared to upfront surgery: a meta-analysis of comparative studies by intention-to-treat analysis. *Surg Today*. 2019;49(4):295-9.
69. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2018;105(8):946-58.
70. Seufferlein T, Hammel P, Delpero JR, Macarulla T, Pfeiffer P, Prager GW, et al. Optimizing the management of locally advanced pancreatic cancer with a focus on induction chemotherapy: Expert opinion based on a review of current evidence. *Cancer treatment reviews*. 2019;77:1-10.
71. Jang JY, Han Y, Lee H, Kim SW, Kwon W, Lee KH, 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. *Annals of surgery*. 2018;268(2):215-22.
72. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, Jackson R, Halloran CM, Rawcliffe C, 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.
73. Shinchi H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;53(1):146-50.
74. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouche O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008;19(9):1592-9.
75. Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4105-12.
76. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2007;25(3):326-31.
77. Bjerregaard JK, Mortensen MB, Jensen HA, Nielsen M, Pfeiffer P. Prognostic factors for survival and resection in patients with initial nonresectable locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(3):909-15.
78. Hammel P, Huguet 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*. 2016;315(17):1844-53.
79. Weisz Ejlsmark M, Bahij R, Schytte T, Rønn Hansen C, Bertelsen A, Mahmood F, et al. Adaptive MRI-guided stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer - A phase II study.

- Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2024;197:110347.
80. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, Herman JM, Chuong M, Wolpin BM, 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.
 81. Chuong MD, Lee P, Low DA, Kim J, Mittauer KE, Bassetti MF, et al. Stereotactic MR-guided on-table adaptive radiation therapy (SMART) for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: A multi-center, open-label phase 2 study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2024;191:110064.
 82. Huguet F, Goodman KA, Azria D, Racadot S, Abrams RA. Radiotherapy technical considerations in the management of locally advanced pancreatic cancer: American-French consensus recommendations. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2012;83(5):1355-64.
 83. Morganti AG, Trodella L, Valentini V, Barbi S, Macchia G, Mantini G, et al. Pain relief with short-term irradiation in locally advanced carcinoma of the pancreas. *J Palliat Care.* 2003;19(4):258-62.
 84. Donahue TR, Isacoff WH, Hines OJ, Tomlinson JS, Farrell JJ, Bhat YM, et al. Downstaging chemotherapy and alteration in the classic computed tomography/magnetic resonance imaging signs of vascular involvement in patients with pancreaticobiliary malignant tumors: influence on patient selection for surgery. *Arch Surg.* 2011;146(7):836-43.
 85. Bettini N, Moutardier V, Turrini O, Bories E, Monges G, Giovannini M, et al. Preoperative locoregional re-evaluation by endoscopic ultrasound in pancreatic ductal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29(6-7):659-63.
 86. Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, Lapuyade B, Terrebonne E, Vendrely V, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. *Eur J Radiol.* 2013;82(4):589-93.
 87. Mastrantoni L, Chiaravalli M, Spring A, Beccia V, Di Bello A, Bagalà C, et al. Comparison of first-line chemotherapy regimens in unresectable locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2024;25(12):1655-65.
 88. Chin V, Nagrial A, Sjoquist K, O'Connor CA, Chantrill L, Biankin AV, et al. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):Cd011044.
 89. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2403-13.
 90. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, Conroy T, Copur MS, Crane CH, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(27):3217-30.
 91. Ciliberto D, Staropoli N, Chiellino S, Botta C, Tassone P, Tagliaferri P. Systematic review and meta-analysis on targeted therapy in advanced pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2016;16(2):249-58.
 92. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5513-8.
 93. Jin J, Teng C, Li T. Combination therapy versus gemcitabine monotherapy in the treatment of elderly pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug design, development and therapy.* 2018;12:475-80.
 94. Ottaiano A, Capozzi M, De Divitiis C, De Stefano A, Botti G, Avallone A, et al. Gemcitabine monotherapy versus gemcitabine plus targeted therapy in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized phase III trials. *Acta Oncol.* 2017;56(3):377-83.

95. Van Cutsem E, Tempero MA, Sigal D, Oh DY, Fazio N, Macarulla T, et al. Randomized Phase III Trial of Pegvorhyaluronidase Alfa With Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Patients With Hyaluronan-High Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3185-94.
96. Yalcin S, Dane F, Oksuzoglu B, Ozdemir NY, Isikdogan A, Ozkan M, et al. Quality of life study of patients with unresectable locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine+nab-paclitaxel versus gemcitabine alone: AX-PANC-SY001, a randomized phase-2 study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):259.
97. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, Pazo Cid R, Chandana SR, De La Fouchardi re C, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;402(10409):1272-81.
98. Nichetti F, Rota S, Ambrosini P, Pircher C, Gusmaroli E, Droz Dit Busset M, et al. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and Gemcitabine With Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):e2350756.
99. Nevala-Plagemann C, Garrido-Laguna I. NALIRIFOX for metastatic pancreatic adenocarcinoma: hope or hype? *Nature reviews Clinical oncology*. 2024;21(8):567-8.
100. Babiker HM, Picozzi V, Chandana SR, Melichar B, Kasi A, Gang J, et al. Tumor Treating Fields With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Randomized, Open-Label, Pivotal Phase III PANOVA-3 Study. *J Clin Oncol*. 2025;43(21):2350-60.
101. Ohba A, Ozaka M, Mizusawa J, Okusaka T, Kobayashi S, Yamashita T, et al. Modified Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin or S-1, Irinotecan, and Oxaliplatin Versus Nab-Paclitaxel + Gemcitabine in Metastatic or Recurrent Pancreatic Cancer (GENERATE, JCOG1611): A Randomized, Open-Label, Phase II/III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;0(0):JCO.24.00936.
102. Knox JJ, O'Kane G, King D, Laheru D, Habowski AN, Yu K, et al. PASS-01: Randomized Phase II Trial of Modified FOLFIRINOX Versus Gemcitabine/Nab-Paclitaxel and Molecular Correlates for Previously Untreated Metastatic Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 0(0):JCO-25-00436.
103. Macarulla T, Pazo-Cid R, Guill n-Ponce C, López R, Vera R, Reboredo M, et al. Phase I/II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in Combination With Gemcitabine in Patients With Pancreatic Cancer and an ECOG Performance Status of 2. *J Clin Oncol*. 2019;37(3):230-8.
104. Rasmussen LS, Winther SB, Chen IM, Weber B, Ventzel L, Liposits G, et al. A randomized phase II study of full dose gemcitabine versus reduced dose gemcitabine and nab-paclitaxel in vulnerable patients with non-resectable pancreatic cancer (DPCG-01). *BMC Cancer*. 2023;23(1):552.
105. Anota A, Mouillet G, Trouilloud I, Dupont-Gossart AC, Artru P, Lecomte T, et al. Sequential FOLFIRI.3 + Gemcitabine Improves Health-Related Quality of Life Deterioration-Free Survival of Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125350.
106. Rinaldi Y, Pointet AL, Khemissa Akouz F, Le Malicot K, Wahiba B, Louafi S, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel until progression or alternating with FOLFIRI.3, as first-line treatment for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: The Federation Francophone de Canc rologie Digestive-PRODIGE 37 randomised phase II study (FIRGEMAX). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2020;136:25-34.
107. Carrato A, Pazo-Cid R, Macarulla T, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Rivera F, et al. Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine and FOLFOX in Metastatic Pancreatic Cancer. *NEJM Evid*. 2024;3(2):EVIDoa2300144.
108. Dorman K, Boeck S, Caca K, Reichert M, Ettrich TJ, Oettle H, et al. Alternating gemcitabine plus nab-paclitaxel and gemcitabine alone versus continuous gemcitabine plus nab-paclitaxel after induction treatment of metastatic pancreatic cancer (ALPACA): a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(10):935-43.

109. Dahan L, Williet N, Le Malicot K, Phelip JM, Desrame J, Bouché O, et al. Randomized Phase II Trial Evaluating Two Sequential Treatments in First Line of Metastatic Pancreatic Cancer: Results of the PANOPTIMOX-PRODIGE 35 Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(29):3242-50.
110. Paluri RK, Kasi A, Young C, Posey JA. Second-line treatment for metastatic pancreatic cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2020;18(2):106-15.
111. De La Fouchardiére C, Malka D, Cropet C, Chabaud S, Raimbourg J, Botsen D, et al. Gemcitabine and Paclitaxel Versus Gemcitabine Alone After 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, and Irinotecan in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: A Randomized Phase III PRODIGE 65-UCGI 36-GEMPAX UNICANCER Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(9):1055-66.
112. Modest DP, Heinemann V, Schütt P, Angermeier S, Haberkorn M, Waidmann O, et al. Sequential therapy of refractory metastatic pancreatic cancer with 5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI) vs. 5-FU/LV/oxaliplatin (OFF). The PANTHEON trial (AIO PAK 0116). *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2024;150(7):332.
113. 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2019;108:78-87.
114. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011;47(11):1676-81.
115. 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. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3914-20.
116. Wainberg ZA, Feeney K, Lee MA, Muñoz A, Gracián AC, Lonardi S, et al. Meta-analysis examining overall survival in patients with pancreatic cancer treated with second-line 5-fluorouracil and oxaliplatin-based therapy after failing first-line gemcitabine-containing therapy: effect of performance status and comparison with other regimens. *BMC Cancer*. 2020;20(1):633.
117. Hammel P, El-Hariry I, Macarulla T, Garcia-Carbonero R, Metges J-P, Bouché O, et al. Trybeca-1: A randomized, phase 3 study of eryaspase in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma (NCT03665441). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(4_suppl):518-.
118. Pokataev I, Fedyanin M, Polyanskaya E, Popova A, Agafonova J, Menshikova S, et al. Efficacy of platinum-based chemotherapy and prognosis of patients with pancreatic cancer with homologous recombination deficiency: comparative analysis of published clinical studies. *ESMO Open*. 2020;5(1):e000578.
119. Rebelatto TF, Falavigna M, Pozzari M, Spada F, Cella CA, Laffi A, et al. Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BRCA1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2019;80:101895.
120. Haas M, Waldschmidt DT, Stahl M, Reinacher-Schick A, Freiberg-Richter J, Fischer von Weikersthal L, et al. Afatinib plus gemcitabine versus gemcitabine alone as first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: The randomised, open-label phase II ACCEPT study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie with an integrated analysis of the 'burden of therapy' method. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2021;146:95-106.
121. Kundranda M, Gracian AC, Zafar SF, Meiri E, Bendell J, Algül H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of istiratumab (MM-141) plus nab-paclitaxel and gemcitabine versus

- nab-paclitaxel and gemcitabine in front-line metastatic pancreatic cancer (CARRIE). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(1):79-87.
122. Shaib WL, Manali R, Liu Y, El-Rayes B, Loehrer P, O'Neil B, et al. Phase II randomised, double-blind study of mFOLFIRINOX plus ramucirumab versus mFOLFIRINOX plus placebo in advanced pancreatic cancer patients (HCRN GI14-198). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2023;189:112847.
 123. Tempero M, Oh DY, Tabernero J, Reni M, Van Cutsem E, Hendifar A, et al. Ibrutinib in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine for first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: phase III RESOLVE study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021;32(5):600-8.
 124. Hecht JR, Lonardi S, Bendell J, Sim HW, Macarulla T, Lopez CD, et al. Randomized Phase III Study of FOLFIRINOX Alone or With Pegilodexate as Second-Line Therapy in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer That Progressed After Gemcitabine (SEQUOIA). *J Clin Oncol*. 2021;39(10):1108-18.
 125. Sinn M, Bahra M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein W, et al. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3330-7.
 126. Hewitt DB, Nissen N, Hatoum H, Musher B, Seng J, Coveler AL, et al. A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Chemotherapy With or Without Algenpantucel-L (HyperAcute-Pancreas) Immunotherapy in Subjects With Borderline Resectable or Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer. *Annals of surgery*. 2022;275(1):45-53.
 127. Philip PA, Sahai V, Bahary N, Mahipal A, Kasi A, Rocha Lima CMS, et al. Devimistat (CPI-613) With Modified Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan, and Leucovorin (FFX) Versus FFX for Patients With Metastatic Adenocarcinoma of the Pancreas: The Phase III AVENGER 500 Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(31):3692-701.
 128. 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. *J Clin Oncol*. 2023;41(30):4714-20.
 129. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3605-10.
 130. Qin S, Li J, Bai Y, Wang Z, Chen Z, Xu R, et al. Nimotuzumab Plus Gemcitabine for K-Ras Wild-Type Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(33):5163-73.
 131. 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 : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(20):6094-100.
 132. Collisson EA, Bailey P, Chang DK, Biankin AV. Molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(4):207-20.
 133. Heeke AL, Pishvaian MJ, Lynce F, Xiu J, Brody JR, Chen WJ, et al. Prevalence of Homologous Recombination-Related Gene Mutations Across Multiple Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018.
 134. Park W, Chen J, Chou JF, Varghese AM, Yu KH, Wong W, et al. Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2020;26(13):3239-47.
 135. Chen KT, Madison R, Moore J, Jin D, Fleischmann Z, Newberg J, et al. A Novel HRD Signature Is Predictive of FOLFIRINOX Benefit in Metastatic Pancreatic Cancer. *Oncologist*. 2023;28(8):691-8.

136. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *British journal of cancer*. 2014;111(6):1132-8.
137. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, Capanu M, Park J, Golan T, et al. Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1378-88.
138. Park JH, Jo JH, Jang SI, Chung MJ, Park JY, Bang S, et al. BRCA 1/2 Germline Mutation Predicts the Treatment Response of FOLFIRINOX with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in Korean Patients. *Cancers (Basel)*. 2022;14(1).
139. Golan T, Barenboim A, Lahat G, Nachmany I, Goykhman Y, Shacham-Shmueli E, et al. Increased Rate of Complete Pathologic Response After Neoadjuvant FOLFIRINOX for BRCA Mutation Carriers with Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Annals of surgical oncology*. 2020;27(10):3963-70.
140. Reiss KA, Yu S, Judy R, Symecko H, Nathanson KL, Domchek SM. Retrospective Survival Analysis of Patients With Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Germline BRCA or PALB2 Mutations. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1-9.
141. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, O'Dwyer PJ, Domchek SM, Nathanson KL, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *British journal of cancer*. 2020;122(3):333-9.
142. Milella M, Orsi G, di Marco M, Salvatore L, Procaccio L, Noventa S, et al. Real-World Impact of Olaparib Exposure in Advanced Pancreatic Cancer Patients Harboring Germline BRCA1-2 Pathogenic Variants. *Cancer Med*. 2025;14(3):e70364.
143. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;381(4):317-27.
144. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):244-50.
145. 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. *J Clin Oncol*. 2022;40(34):3929-39.
146. Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, Teitelbaum U, Karasic TB, Schneider C, 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. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2497-505.
147. M'Baloula J, Tougeron D, Boilève A, Jeanbert E, Guimbaud R, Ben Abdelghani M, et al. Olaparib as maintenance therapy in non resectable pancreatic adenocarcinoma associated with homologous recombination deficiency profile: A French retrospective multicentric AGEO real-world study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2024;212:115051.
148. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366:2455-65.
149. Royal RE, Levy C, Turner K, Mathur A, Hughes M, Kammula US, et al. Phase 2 trial of single agent ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md : 1997)*. 2010;33:828-33.
150. O'Reilly EM, Oh DY, Dhani N, Renouf DJ, Lee MA, Sun W, et al. Durvalumab with or without tremelimumab for patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:1431-8.

151. Hilmi M, Delaye M, Muzzolini M, Nicolle R, Cros J, Hammel P, et al. The immunological landscape in pancreatic ductal adenocarcinoma and overcoming resistance to immunotherapy. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(12):1129-42.
152. Luchini C, Brosens LAA, Wood LD, Chatterjee D, Shin JI, Sciammarella C, et al. Comprehensive characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma with microsatellite instability: histology, molecular pathology and clinical implications. *Gut*. 2021;70(1):148-56.
153. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science (New York, NY)*. 2017;357(6349):409-13.
154. Philip PA, Azar I, Xiu J, Hall MJ, Hendifar AE, Lou E, et al. Molecular Characterization of KRAS Wild-type Tumors in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2022;28(12):2704-14.
155. 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 : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2018;24(6):1326-36.
156. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.
157. Taïeb J, Sayah L, Heinrich K, Kunzmann V, Boileve A, Cirkel G, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable/mismatch repair-deficient advanced pancreatic adenocarcinoma: an AGEO European Cohort. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2023;188:90-7.
158. Coston T, Desai A, Babiker H, Sonbol MB, Chakrabarti S, Mahipal A, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibition and Cytotoxic Chemotherapy in Mismatch Repair-Deficient and Microsatellite Instability-High Pancreatic Cancer: Mayo Clinic Experience. *JCO Precis Oncol*. 2023;7:e2200706.
159. Quintanilha JCF, Storandt MH, Graf RP, Li G, Keller R, Lin DI, et al. Tumor Mutational Burden in Real-World Patients With Pancreatic Cancer: Genomic Alterations and Predictive Value for Immune Checkpoint Inhibitor Effectiveness. *JCO Precis Oncol*. 2023;7:e2300092.
160. Zhu X, Cao Y, Liu W, Ju X, Zhao X, Jiang L, et al. Stereotactic body radiotherapy plus pembrolizumab and trametinib versus stereotactic body radiotherapy plus gemcitabine for locally recurrent pancreatic cancer after surgical resection: an open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):e105-e15.
161. Van Laethem JL, Borbath I, Prenen H, Geboes KP, Lambert A, Mitry E, et al. Combining CD40 agonist mitazalimab with mFOLFIRINOX in previously untreated metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (OPTIMIZE-1): a single-arm, multicentre phase 1b/2 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(7):853-64.
162. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, Lyons E, DeArbeloa P, Hendifar A, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):508-18.
163. Rosenzweig A, Moravek C, Matrisian LM. More efficient clinical trials in pancreatic cancer: develop better treatment options, faster. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2022;8:46.
164. Sarno F, Tenorio J, Perea S, Medina L, Pazo-Cid R, Juez I, et al. A Phase III Randomized Trial of Integrated Genomics and Avatar Models for Personalized Treatment of Pancreatic Cancer: The AVATAR Trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2025;31(2):278-87.
165. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch AM, Gingras MC, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531(7592):47-52.
166. Singhi AD, George B, Greenbowe JR, Chung J, Suh J, Maitra A, et al. Real-Time Targeted Genome Profile Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Identifies Genetic Alterations That Might Be Targeted With Existing Drugs or Used as Biomarkers. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2242-53.e4.

167. Lee MS, Pant S. Personalizing Medicine With Germline and Somatic Sequencing in Advanced Pancreatic Cancer: Current Treatments and Novel Opportunities. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;41:1-13.
168. Strickler JH, Satake H, George TJ, Yaeger R, Hollebecque A, Garrido-Laguna I, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *The New England journal of medicine*. 2023;388(1):33-43.
169. Bekaii-Saab TS, Spira AI, Yaeger R, Buchsacher GL, McRee AJ, Sabari JK, et al. KRYSTAL-1: Updated activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients (Pts) with unresectable or metastatic pancreatic cancer (PDAC) and other gastrointestinal (GI) tumors harboring a KRASG12C mutation. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(4_suppl):519-.
170. Hu ZI, O'Reilly EM. Therapeutic developments in pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024;21(1):7-24.
171. Varghese AM, Singh I, Singh R, Kunte S, Chou JF, Capanu M, et al. Early-Onset Pancreas Cancer: Clinical Descriptors, Genomics, and Outcomes. *Journal of the National Cancer Institute*. 2021;113(9):1194-202.
172. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):271-82.
173. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *The New England journal of medicine*. 2018;378(8):731-9.
174. O'Reilly EM, Hechtman JF. Tumour response to TRK inhibition in a patient with pancreatic adenocarcinoma harbouring an NTRK gene fusion. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(Suppl_8):viii36-viii40.
175. Pishvaian MJ, Garrido-Laguna I, Liu SV, Multani PS, Chow-Maneval E, Rolfo C. Entrectinib in TRK and ROS1 Fusion-Positive Metastatic Pancreatic Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1-7.
176. Schram AM, Goto K, Kim DW, Macarulla T, Hollebecque A, O'Reilly EM, et al. Efficacy of Zenocutuzumab in NRG1 Fusion-Positive Cancer. *The New England journal of medicine*. 2025;392(6):566-76.
177. Carrizosa DR, Burkard ME, Elamin YY, Desai J, Gadgeel SM, Lin JJ, et al. CRESTONE: Initial efficacy and safety of seribantumab in solid tumors harboring NRG1 fusions. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl):3006-.
178. Patil T, Carrizosa DR, Burkard ME, Reckamp KL, Desai J, Chae YK, et al. Abstract CT229: CRESTONE: A Phase 2 study of seribantumab in adult patients with neuregulin-1 (NRG1) fusion positive locally advanced or metastatic solid tumors. *Cancer research*. 2023;83(8_Supplement):CT229-CT.
179. Liu SV, Frohn C, Minasi L, Fernamberg K, Klink AJ, Gajra A, et al. Real-world outcomes associated with afatinib use in patients with solid tumors harboring NRG1 gene fusions. *Lung Cancer*. 2024;188:107469.
180. Jones MR, Williamson LM, Topham JT, Lee MKC, Goytain A, Ho J, et al. NRG1 Gene Fusions Are Recurrent, Clinically Actionable Gene Rearrangements in KRAS Wild-Type Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019;25(15):4674-81.
181. Subbiah V, Cassier PA, Siena S, Garrauda E, Paz-Ares L, Garrido P, et al. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nature medicine*. 2022;28(8):1640-5.
182. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1261-73.

183. Singhi AD, Ali SM, Lacy J, Hendifar A, Nguyen K, Koo J, et al. Identification of Targetable ALK Rearrangements in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(5):555-62.
184. Gower A, Golestany B, Gong J, Singhi AD, Hendifar AE. Novel ALK Fusion, PPFIBP1-ALK, in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Responsive to Alectinib and Lorlatinib. *JCO Precis Oncol*. 2020;4.
185. Shimada Y, Kohno T, Ueno H, Ino Y, Hayashi H, Nakaoku T, et al. An Oncogenic ALK Fusion and an RRAS Mutation in KRAS Mutation-Negative Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Oncologist*. 2017;22(2):158-64.
186. Assenat E, Azria D, Mollevi C, Guimbaud R, Tubiana-Mathieu N, Smith D, et al. Dual targeting of HER1/EGFR and HER2 with cetuximab and trastuzumab in patients with metastatic pancreatic cancer after gemcitabine failure: results of the "THERAPY" phase 1-2 trial. *Oncotarget*. 2015;6(14):12796-808.
187. Harder J, Ihorst G, Heinemann V, Hofheinz R, Moehler M, Buechler P, et al. Multicentre phase II trial of trastuzumab and capecitabine in patients with HER2 overexpressing metastatic pancreatic cancer. *British journal of cancer*. 2012;106(6):1033-8.
188. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, Hurwitz H, Spigel DR, Sweeney C, et al. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(6):536-42.
189. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):47-58.
190. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *The New England journal of medicine*. 2015;373(8):726-36.
191. Hendifar A, Blais EM, Wolpin B, Subbiah V, Collisson E, Singh I, et al. Retrospective Case Series Analysis of RAF Family Alterations in Pancreatic Cancer: Real-World Outcomes From Targeted and Standard Therapies. *JCO Precis Oncol*. 2021;5.
192. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1234-43.
193. Salama AKS, Li S, Macrae ER, Park JI, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3895-904.
194. Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(1):259-67.
195. Pant S, Schuler M, Iyer G, Witt O, Doi T, Qin S, et al. Erdafitinib in patients with advanced solid tumours with FGFR alterations (RAGNAR): an international, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023;24(8):925-35.
196. Subbiah V, Iannotti NO, Gutierrez M, Smith DC, Félix L, Lihou CF, et al. FIGHT-101, a first-in-human study of potent and selective FGFR 1-3 inhibitor pemigatinib in pan-cancer patients with FGF/FGFR alterations and advanced malignancies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2022;33(5):522-33.
197. Ng CF, Glaspy J, Placencio-Hickok VR, Thomassian S, Gong J, Osipov A, et al. Exceptional Response to Erdafitinib in FGFR2-Mutated Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(10):1076-9.
198. Poon D, Tan MH, Khor D. Stage 4 pancreatic adenocarcinoma harbouring an FGFR2-TACC2 fusion mutation with complete response to erdafitinib a pan-fibroblastic growth factor receptor inhibitor. *BMJ Case Rep*. 2021;14(9).

199. Rodon J, Prenen H, Sacher A, Villalona-Calero M, Penel N, El Helali A, et al. First-in-human study of AMG 193, an MTA-cooperative PRMT5 inhibitor, in patients with MTAP-deleted solid tumors: results from phase I dose exploration^{☆}. *Annals of Oncology*. 2024;35(12):1138-47.
200. Reiss KA, Soares KC, Torphy RJ, Gyawali B. Treatment Innovations in Pancreatic Cancer: Putting Patient Priorities First. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2025;45(3):e473204.
201. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2028-34.
202. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349(2):146-53.
203. Conroy T, Ducreux M. ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the management of metastatic pancreatic cancer. *ESMO Open*. 2025;10(4).
204. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *British journal of cancer*. 2009;101(6):908-15.
205. Seufferlein T, Uhl W, Kornmann M, Algül H, Friess H, König A, 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2023;34(1):91-100.
206. Goetze TO, Reichart A, Bankstahl US, Pauligk C, Loose M, Kraus TW, et al. Adjuvant Gemcitabine Versus Neoadjuvant/Adjuvant FOLFIRINOX in Resectable Pancreatic Cancer: The Randomized Multicenter Phase II NEPAFOX Trial. *Annals of surgical oncology*. 2024;31(6):4073-83.
207. Schwarz L, Bachet JB, Meurisse A, Bouché O, Assenat E, Piessen G, et al. Neoadjuvant FOLF(IRIN)OX Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Multicenter Randomized Noncomparative Phase II Trial (PANACHE01 FRENCH08 PRODIGE48 study). *J Clin Oncol*. 2025;Jco2401378.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi.

Litteraturgennemgang

DPCGs styregruppe har gennemgået de vigtigste randomiserede studier.

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af medlemmerne af DPCGs styregruppe.

Interessentinvolvering

Retningslinjerne er udarbejdet uden involvering af 3. part.

Høring

Denne retningslinje har ikke været i offentlig høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse: Retningslinjen er gennemgået, diskuteres og godkendt af DPCGs styregruppe.

Administrativ godkendelse

19. november 2025.11.19

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ikke aktuelt for denne kliniske retningslinje

Behov for yderligere forskning

Pancreas cancer er den mest dødelige af alle maligne sygdomme og der er stort behov for forskning og bedre behandling.

Forfattere og habilitet

Morten Ladekarl, onkologi, overlæge, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Anneli Dowler Nygaard, onkologi, afdelingslæge, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.

Inna Chen, onkologi, overlæge, Onkologisk afdeling, Herlev Hospital.

Mathilde Weisz Ejlsmark, onkologi, afdelingslæge, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.

Per Pfeiffer, onkologi, overlæge, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2024-2025. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer.

Det er forpersonens (Claus Wilki Fristrup, DMCG) opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Plan for opdatering

Der planlægges en gennemgang og revision af hele retningslinjen årligt. Næste gang i april 2026.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DPCG i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer

Udredning og behandling af pancreas cancer i Danmark har gennem de seneste 10 år været tæt monitoreret gennem resultater samlet i Dans Pancreas Cancer Database med indrapportering til hospitalsledelsessystemet, online feedback til involverede afdelinger og årlige offentlige rapporter. Denne monitorering er fortsat over i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Listen over monitorerede indikatorer for kvalitet i udredning og behandling kan findes i DPCD årlige rapporter.

Plan for audit og feedback

Kvalitetsindikatorerne har gennem de seneste 15 år årligt været gennem en audit-proces, hvor de opgjorte resultater er blevet kritisk gennemgået mhp. kvalitetsforbedringer og relevansen af de fastsatte standarder for hver enkelt indikator er blevet vurderet for behov for justering. Resultaterne af disse audits fremgår af de årlige årsrapporter.

Med hensyn til de kliniske retningslinjer under DPCG, så har processen for deres opdatering hidtil ikke været systematisk. De enkelte retningslinjer for udredning, patologi, kirurgi og onkologi har hver især efter hver enkelt arbejdsgruppes vurdering af behov for opdatering gennemgået revision, og de vurderes for så vidt alle for opdaterede i forhold til gældende internationale standarder.

Fremover vil opdateringsprocessen blive systematiseret ved en årlig audit af retningslinjen i forhold til behov for opdatering i henhold til nytilkommet klinisk evidens. Samtidig er der gennem den aktuelle proces i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter.

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Anbefalinger vedrørende metastaserende PC er opdateret og to nye anbefalinger er tilføjet.
Litteratur- og evidensgennemgang	Litteratur- og evidensgennemgang under afsnittet metastaserende PC er opdateret.
Referencer	Referenceliste er opdateret.

Bilag 2

Tabel 1. Randomiserede studier af adjuverende og neoadjuverende kemoterapi til patienter med resektabel PC.

Author	N	Comparison	mOS, months	5-year OS rate	mDFS, months	Conclusions
Upfront surgery with or without adjuvant chemotherapy						
(13, 24) CONKO-001	179	Gem (6c)	23	21%	13	Gem prolonged OS, DFS, compared with observation alone, supporting adjuvant Gem in resectable PC.
	175	Observation	20 p=0.01	10%	7 p<0.001	
(25, 26) ESPAC-1	73	CRT (20 Gy/10 fr with 5FU)	13.9	7.3%		Adjuvant chemotherapy improves survival, while chemoradiotherapy may be harmful in resected PC.
	72	CRT + 5FU	19.9	13.2%		
	75	5FU	21.6	29%		
	69	Observation	16.9	10.7%		
(204) JSAP-02	58	GEM (3c)	22.3	23.9%	11.4	Adjuvant gemcitabine improves DFS following macroscopically curative resection of pancreatic cancer.
	60	Observation	18.4 P= .19	10.6%	5.0 P = .01	
Upfront surgery followed by different adjuvant chemotherapy regimens						
(27) RTOG 9704	230	5FU (3w) prior to CRT and (12w) after CRT (5FU+50.4 Gy)	16.9			Gemcitabine added to adjuvant 5FU-based CRT showed a survival benefit, though not statistically significant.
	221	Gem (3w) prior to CRT and (12w) after CRT (5FU+50.4 Gy)	20.5 P=0.09			
(28) ESPAC-3 v2	551	5FU (6c)	23.0	15.9%	14.1	Thus, gemcitabine did not improve survival compared to 5FU but had a more favorable safety profile.
	537	Gem (6c)	23.6 P = .39)	17.5%	14.3	

(16) JASPAC 01	187	S-1 (4c)	47	44%		Adjuvant S-1 is superior to GEM considering prolonged OS. Therefore, adjuvant S-1 is preferred over gem resected PC in Japanese patients.
	190	GEM (6c)	26 p<0.0001	24%		
(17, 18) ESPAC-4	364	GEM-CAP (6c)	31.6	32%	21.3	GemCap is superior to gemcitabine and is the preferred regimen for patients ineligible for mFOLFIRINOX, offering particular benefit in R0 and lymph node-negative subgroups.
	366	GEM (6c)	28.4 P=.031	25%	18.3 P=.053	
(14, 15) PRODIGE 24- ACCORD and CCTG PA	247	mFOLFIRINOX (12c)	54	43%	21.4	Although mFOLFIRINOX is associated with increased toxicity, it is preferred over gemcitabine in fit patients for adjuvant treatment.
	246	GEM (6c)	36 p=0.001	31%	12.8 P < .001	
(29) APACT	432	GEM-NAB (6c)	41.8	38%	19	Adjuvant GEM-NAB may be considered the preferred regimen over gemcitabine alone in fit patients, particularly those who are not eligible for 5-FU.
	434	GEM (6c)	37.7 P=0.0091	31%	19 p=0.18	
Perioperative treatment for resectable PC						
(48)	24	Gem→Surgery	9,9			Gemcitabine and cisplatin was associated with a higher resection rate and survival.
	26	Gem/Cis→Surgery	15,6			
(50)	33	GEM, Cis+RT (55.8Gy)	17.4			Neoadjuvant chemoradiation was safe, but the trial was terminated early due to slow recruitment and showed no significant results.
	33	Surgery	14.4 P=0.96			
(49)	18	GEM+RT (45 GY)	22.4			Neoadjuvant chemoradiation was feasible, but results were non-significant due to underpowered data from recruitment challenges.
	20	Surgery→GEM	19.5 p=0.97			
(54)	32	Gem/Cis/Epi/Cap→Surgery	38.2		50	Trial supports neoadjuvant chemotherapy in resectable PC, though

PACT-15	26	Surgery→ Gem/Cis/Epi/ Cap	26.4		24	adjuvant regimens have since altered. Small sample size may have introduced bias.
	30	Surgery→Gem	20.4		13	
(56, 57) PREOPANC-1 (rPC or BRPC)	119	CRT (Gem + 15 fractions of 2.4 Gy)	15.7	20.5%	8.1	In the primary analysis, no difference in OS was observed between the 2 treatment arms (14.3 vs 16 months, respectively). However, long-term follow-up showed an OS advantage that was associated with preoperative therapy. The difference in OS was primarily driven by outcomes in patients with BRPC.
	127	Surgery	14.3 P = .025	6.5%	7.7 P = .0320	
(55) SWOG S1505	55	mFOLFIRINOX	23.2			No improved OS with perioperative chemotherapy, compared with historical data in rPC. Similar outcomes (however not powered for comparison).
	47	Gem/Nab	23.6			
(205) NEONAX	59	Gem/Nab→ Surgery→ Gem/Nab	25.5		11.5	Pre-operative chemotherapy appears feasible and does not significantly increase non-resectability, while adjuvant therapy remains feasible only in a subset of patients. Perioperative strategies in resectable PDAC warrant further investigation.
	59	Surgery→ Gem/Nab	16.7		5.9	
(206) NEPAFOX	21	Surgery→Gem	25.68		9.8	The approach appears feasible, but due to poor accrual and early termination of recruitment, definitive conclusions cannot be drawn.
	19	FOLFIRINOX	10.03		6.64	
(53) NORPACT-1	77	FOLFIRINOX	25.1			Neoadjuvant FOLFIRINOX in resectable PC compared with upfront surgery did not show a survival benefit. Implementation of neoadjuvant FOLFIRINOX was challenging.
	63	Upfront surgery	38.5 p=0.050			
(51) Prep-02/JSAP05 (rPC or vBRPC)	182	Gem + S-1	37.0		14.3	Neoadjuvant Gem + S-1 significantly extends survival compared with upfront surgery in patients with resectable PC.
	182	Upfront surgery	26.6 P = 0.018		11.3 P = 0.030	
(207)	72	mFOLFIRINOX	31.3		12.4	

PANACHE01 FRENCH08 PRODIGE48 study						Data argument for and against neoadjuvant therapy as initial therapeutic paradigm for resectable pancreatic cancer.
	50	FOLFOX	31.8		11.0	
	31	Upfront surgery	Not reached		6.8	
(30) Cassandra-PACT-21 (rPC or vBRPC)	132	PAXG	37.3		16.0	Neoadjuvant PAXG improved event-free survival compared to mFOLFIRINOX. Median OS favored PAXG, but longer follow-up is needed.
	128	mFOLFIRINOX	26.0 P=0.07		10.2 P=0.003	
(58) PREOPANC-2 (rPC or BRPC)	185	FOLFIRINOX→surgery	21.9		12.1	No difference in OS between neoadjuvant FOLFIRINOX and neoadjuvant gemcitabine-based CRT.
	184	CRT (Gem +36Gy/15fr→surgery→Gem)	21.3 p=0.32		11.9 p=0.14	

Tabel 2. Randomiserede studier af præoperativ behandling hos patienter med borderline-resektabel pancreascancer, nogle med inklusion af patienter med resektabel sygdom.

	Stadie	Behandling	n	ORR	R0 %	mOS Mdr	1YOS %	2YOS %	5YOS %
(71)	BRPC	Kir RKT (gem+54Gy) ⇒ Kir	23 27	- 26	26 52	12 21*		26 41*	
(56, 57) PREOPANC-1 ^a	rPC BRPC	Kir ⇒ Gem RKT ⇒ Kir ⇒ Gem	119 127	- NR	28 41*	14.3 15.7*		31 39*	7 21*
(72) ESPAC5	BRPC	Kir GemCap ⇒ Kir FFX ⇒ Kir RKT ⇒ Kir	31 19 20 16	NR NR NR NR	10 13		39 78 84 60*		
(80) A021501	BRPC	FFX x 8	65		43	29,8*	~76*	~54*	~25

		FFX x 7 ⇒ SBRT§	55		25	17,1	~66	~36	~25
(63) NUPAT-01	BRPC	GN	25		73	33			~23
		FFX	26		56	31			~37
(51) Prep-02/JSAP05	rPC	Kir ⇒ S1	179	-	72	27	76	53	~29
	vBRPC	GemS1 x 2 ⇒ Kir	182	NR	77	37*	87*	64*	~33

rPC = resektabel pancreas cancer, BRPC = borderline resektabel pancreas cancer, Kir = kirurgi, RKT = kemo-strålebehandling, G = gemcitabine, P = cisplatin, FFX = FOLFIRINOX (5FU, irinotecan, oxaliplatin), PEXG = cisplatin, epirubicin, capecitabine, gemcitabine, GS1 = gemcitabine og S1 (Teysono); GN = gemcitabin og nab-paclitaxel

= stoppet før tid, primært pga langsom rekruttering, * = signifikant forskel, α = forskel i OS skyldes primært resultater hos patienter med brPC, § = §: 25-40 Gy på 5 fraktioner

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](http://www.dmcg.dk/evidence-based-medicine-levels-of-evidence-and-grades-of-recommendations)", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](http://www.agree-ii.org/), [GRADE](http://www.gradepro.org/) og [RIGHT](http://www.rightguidelines.org/).

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.