



Onkologisk behandling

– af cancer pancreatis

Version 1.2

GODKENDT

Faglig godkendelse

1. juli 2022 (DPCG)

Administrativ godkendelse

8. august 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. juli 2024

INDEKSERING

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

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Resektabel PC.....	3
Lokalt avanceret pancreascancer.....	3
Metastaserende PC.....	4
2. Introduktion	5
3. Grundlag	7
Resektabel PC.....	7
Lokalt avanceret pancreas cancer (LAPC)	9
Metastaserende PC.....	12
4. Referencer	18
5. Metode	24
6. Monitoreringsplan.....	24
7. Bilag	25
8. Om denne kliniske retningslinje.....	26

Nyt siden sidst (ændringslog)

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.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Resektabel PC

1. Efter radikal resektion (R0 eller R1) bør patienter i PS 0-1, som er egnede til kombinationskemoterapi, tilbydes adjuverende behandling med modificeret FOLFIRINOX eller gemcitabin-capecitabin i 6 måneder (A)
2. Patienter i god almen tilstand, som ikke er egnede til kombinationskemoterapi men egnede til enkeltstofbehandling, bør efter radikal resektion (R0 eller R1) tilbydes adjuverende behandling med gemcitabin i 6 måneder (A)
3. Neoadjuverende behandling er et alternativ til up-front resektion specielt til patienter med høj risiko for recidiv (N+, høj CA 19-9, stor primær tumor) men bør undersøges i randomiserede studier (B)

Lokalt avanceret pancreascancer

4. Patienter med borderline resektabel eller lokalt avanceret pancreas cancer og som er egnede til behandling, bør tilbydes kombinations-kemoterapi som førstevalgsbehandling (B)
5. Patienter med borderline resektabel eller lokalt avanceret pancreas cancer kan tilbydes monoterapi hvis de ikke er egnede til kombinationsbehandling eller resektion (B)
6. Operable patienter, der starter med onkologisk behandling, skal løbende revurderes ved MDT mhp. resektion, så længe der vurderes at være mulighed for tumorregression (B)
7. Kemo-strålebehandling (KRT) kan tilbydes operable patienter efter minimum 2 måneders kemoterapi, såfremt det skønnes at der er mulighed for efterfølgende resektion (B).
8. Kemo-strålebehandling (KRT) efter minimum 4 måneders gemcitabin-behandling kan tilbydes som alternativ til fortsat kemoterapi hos patienter med stabil sygdom (A)
9. Stereotaktisk strålebehandling eller IRE er et alternativ til KRT (C)

Metastaserende PC

10. Patienter med metastaserende pancreascancer i PS 0-1, som er egnede til behandling, bør tilbydes kombinationskemoterapi. FOLFIRINOX eller gemcitabin og nab-paclitaxel anbefales. Yderligere kan gemcitabin-flouropirimidin anvendes (A)
11. 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 (B).
12. Efter behandling med FOLFIRINOX i 4 måneder uden progression kan vedligeholdelsesbehandling med 5FU/folininsyre overvejes (B)
13. Anden-linje flerstof kemoterapi med ikke-krydsresistent regime bør tilbydes patienter i PS 0-1 (A efter enkeltstof gemcitabin i første linje, B efter flerstof kemoterapi i første linje)
14. Ikke-krydsresistent, anden-linje kemoterapi med gemcitabin eller flououracil kan tilbydes patienter i PS 2. Patienter i PS 2 som ikke tidligere har været behandlet med gemcitabin-baseret regime, kan i udvalgte tilfælde tilbydes 2-linje kombinationskemoterapi med gemcitabin og nab-paclitaxel (B)
15. Omfattende molekylær-genetisk profilering (NGS) bør overvejes mhp. mulighed for målrettet behandling hos patienter, som er egnede til protokolleret behandling og som led i screening for BRCA-mutation/HRD-associerede gendefekter eller dMMR/MSI (B)
16. Platinholdig kemoterapi (FOLFIRINOX eller cisplatin og gemcitabin) foretrækkes som 1.-linje behandling af patienter med BRCA-mutation eller andre HRD-associerede gendefekter (B)
17. Patienter i god almen tilstand med metastatisk pancreascancer og germline 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)

2. Introduktion

Kræft i bugspytkirtlen (cancer pancreatis, PC) er en stor udfordring for det danske sundhedsvæsen. Vage og ofte uspecifikke symptomer i de tidlige stadier af sygdommen gør at 40% af patienterne først får stillet diagnosen så sent at der aldrig bliver mulighed for aktiv behandling af kræften¹⁻⁶. 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 lokalt avanceret sygdom.

Antallet af patienter er stigende og aktuelt diagnosticeres omkring 1000 nye tilfælde årligt i Danmark. Kun få patienter helbredes, i Danmark er den relative 5 års overlevelse (OS) omkring 8%. På verdensplan forventes det at PC vil være den næst-hyppigste årsag til kræftdød i 2030, kun overgået af lungekræft.

Resektabel PC

Flere studier har vist at adjuverende behandling med kemoterapi efter resektion øger chancen for helbredelse. Forbehandling med kemoterapi eller kemo-strålebehandling før kirurgi er en lovende strategi, som undersøges i en række randomiserede studier verden over (1-6)

Afgrænsningen mellem resektabel og non-resektabel sygdom er ikke ensartet. I nogle studier behandles patienter med begrænset indvækst/relation til vener som havende resektabel sygdom, mens dette ikke er tilfældet i en række andre studier.

Lokalt avanceret pancreascancer (LAPC)

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 (længden af kontakt til kar og graden af omskedning). Mange studier af kemoterapi og/eller strålebehandling inkluderer en blanding af patienter med venøs og/eller arteriel involvering(1-6). Derfor vil afsnittet omfatte patienter med både stadium II og III sygdom, såfremt der ikke specifikt er nævnt andet.

Udredning og behandling af patienter med LAPC er kompleks og varetages af det multi-disciplinære team. Målet med behandlingen er at forlænge og forbedre overlevelsen. En del tumorer kan "downstages" til et resektabelt stadie, hvorved der kan være mulighed for operation med kurativt potentiale.

Metastaserende PC

Metastaserende PC defineres som sygdom med spredning udenfor det lokoregionale område og bør verificeres med cytologi eller histologi fra primærtumor eller metastase (1-6).

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, som er egnede til kombinationskemoterapi, tilbydes adjuverende behandling med modificeret FOLFIRINOX eller gemcitabin-capecitabin i 6 måneder (A)
2. Patienter i god almen tilstand, som ikke er egnede til kombinationskemoterapi men egnede til enkeltstofbehandling, bør efter radikal resektion (R0 eller R1) tilbydes adjuverende behandling med gemcitabin i 6 måneder (A)
3. Neoadjuverende behandling er et alternativ til up-front resektion og kan tilbydes specielt 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.

Adjuverende kemoterapi

Hovedparten af randomiserede studier, der har undersøgt effekten af adjuverende kemoterapi overfor ingen efterbehandling viser at chancen for at være i live efter 5 år fordobles (1-6). 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 (7-9). De to stoffer, 5FU og gemcitabin, blev direkte sammenlignet i ESPAC-03v2. Effekten var sammenlignelig, men gemcitabin gav færre bivirkninger (10). ESPAC-4 studiet, hvor patienterne blev randomiseret til adjuverende gemcitabin i 6 måneder versus kombinations-behandling med gemcitabin og capecitabin i 6 måneder, viste en signifikant gevinst af kombinationskemoterapi (median OS 28,0 måneder vs. 25,5 måneder, HR 0,82), om end med øget toksicitet (11). CONKO-005 studiet testede gemcitabin-erlotinib-kombinationen versus gemcitabin alene, men fandt ingen signifikant forskel (12). I det japanske JASPAC-01 studie, blev næsten 400 patienter randomiseret til adjuverende kemoterapi med gemcitabin eller S1 (13). S1 gives peroralt og det omdannes i kroppen til 5FU. 3 års OS blev signifikant øget fra 39% til 60% og 5 års OS fra 24% til 44%. 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, der blev brugt til patienter med metastaser) (14). Patienter med CA19.9 >180 U/ml indenfor 3 uger postoperativt blev ekskluderet. Modificeret FOLFIRINOX medførte en signifikant forlængelse af den mediane OS fra 35,0 måneder til 54,4 måneder og 3 års OS blev øget fra 49% til 63%. Svære

bivirkninger (grad 3-4) fandtes hos 76% af patienter behandlet med modificeret FOLFIRINOX 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, som var primære endepunkt.

En retrospektiv analyse af data fra ESPAC-3-undersøgelsen viste, at gennemførelse af 6 måneders fuld kemoterapi er en uafhængig prognostisk faktor, men at tid til start på behandling ikke er (15). Udsættelse af start på kemoterapi, indtil patienterne er restituerede postoperativt, kan derfor muligvis forbedre resultaterne, idet behandlingen dog anbefales igangsat indenfor 12 uger (NCNN-guidelines).

Adjuverende kombinations behandling med strålebehandling og kemoterapi

Adjuverende radiokemoterapi (RKT) tilbydes nogen steder i USA, men data stammer fra forældede studier, og RKT kan ikke anbefales rutinemæssigt.

Adjuverende behandling af patienter med R1 resektion

Flere af de randomiserede undersøgelser tillod inklusion af patienter med R1 resektioner. Den mediane sygdomsfri overlevelse for disse patienter var kort, og langtidsoverlevelse forekom sjældent. Subgruppeanalyser i disse studier er dog vanskelige at tolke pga. det lave antal patienter. En metaanalyse af studier med monoterapi antyder at patienterne kan have gavn af supplerende RKT, mens CONKO-1-studiet antyder effekt af adjuverende gemcitabin.

Som nævnt i afsnit om *patoanatomisk diagnostik* er vurdering og klassifikationen af resektionsranden under ændring, hvorfor andelen af R0 resektioner forventes at blive mindre og prognosen ved R1 resektion bedre. Samlet set anbefales det at patienter med R0 og R1 resektion behandles efter samme retningslinjer.

Neoadjuverende behandling

Neoadjuverende behandling er egentlig forbehandling til patienter med resektabel sygdom.

PC er meget hyppigt en (okkult) systemisk sygdom selv hos patienter med resektabel sygdom, fx er det estimeret at hos patienter med en resektabel tumor på 3 cm er der 90 % risiko for at sygdommen har spredt sig på operationstidspunktet. 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. Studiepopulationerne indeholder oftest både patienter med resektabel og lokalt-avanceret sygdom, hvorfor neoadjuverende behandling/forbehandling omtales i afsnittet om LAPC.

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 seneste internationale retningslinjer (1, 2, 6, 16-18), suppleret med nyeste randomiserede studier og tilpasset danske forhold.

Lokalt avanceret pancreas cancer (LAPC)

- 4. Patienter med borderline resektabel eller lokalt avanceret pancreas cancer og som er egnede til behandling, bør tilbydes kombinations-kemoterapi som førstevalgsbehandling (B)**
- 5. Patienter med borderline resektabel eller lokalt avanceret pancreas cancer kan tilbydes monoterapi hvis de ikke er egnede til kombinationsbehandling eller resektion (B)**
- 6. Operable patienter, der starter med onkologisk behandling, skal løbende revurderes ved MDT mhp. resektion, så længe der vurderes at være mulighed for tumorregression (B)**
- 7. Kemo-strålebehandling (KRT) kan tilbydes operable patienter efter minimum 2 måneders kemoterapi, såfremt det skønnes at der er mulighed for efterfølgende resektion (B).**
- 8. Kemo-strålebehandling (KRT) efter minimum 4 måneders gemcitabin-behandling kan tilbydes som alternativ til fortsat kemoterapi hos patienter med stabil sygdom (A)**
- 9. Stereotaktisk strålebehandling eller IRE kan/bør/skal tilbydes som et alternativ til KRT (C)**

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.

Kemoterapi

Kun få randomiserede studier har undersøgt effekten af kemoterapi alene til patienter med LAPC. En af udfordringerne med at vurdere resultaterne er de varierende definitioner, der er anvendt for patienter med resektabel, borderline resektabel og egentlig non-resektabel, lokaliseret sygdom. I de nyeste internationale retningslinier inddeles patienterne i disse 3 undergrupper (1-6).

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 nyeste 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 (19, 20). 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 (1-6). Der er en række retrospektive og prospektive, hovedsageligt ikke-randomiserede studier som har undersøgt effekten af kombinations-kemoterapi både som neoadjuverende behandling (til patienter med resektabel eller borderline

resektabel sygdom) og som induktionsbehandling hos patienter med non-resektabel sygdom. Indtil der foreligger data fra de igangværende randomiserede studier kan det ene regime dog ikke anbefales frem for det andet (16, 17, 21-26). Der er nu flere publicerede eller præsenterede randomiserede studier der viser at patienterne har gavn af forbehandling med kombinationskemoterapi eller RKT.

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 OS forlænges (16, 17, 21-26). Der er dog kun få randomiserede studier og deltagelse i randomiserede studier anbefales fortsat. Tre små, randomiserede studier med RKT (Tabel 1) blev afbrudt før det planlagte antal patienter var inkluderet, men alle viste numerisk forlænget OS (27-29). Det fjerde studie (PREOPANC) med 246 patienter med resektabel eller borderline PC viste flere R0 resektioner og længere OS (30). To studier har vist at forbehandling med kombinationskemoterapi forlænger OS og at flere patienter lever efter 2 og 5 år (31, 32). I et italiensk randomiseret fase II studie med 88 patienter med resektabel sygdom var median og 5 års OS forbedret for de patienter, der fik neoadjuverende kombinationskemoterapi, sammenlignet med de, som blev opereret uden forbehandling. I et japansk randomiseret fase III studie med 362 patienter med en blanding af resektabel og 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).

Neoadjuverende behandling er således lovende, men effekten bør undersøges i randomiserede studier.

Tabel 1. Randomiserede studier med forbehandling til patienter med resektabel og/eller borderline resektabel PC.

Table 1	Stage	Therapy	N	R0	mOS	2YOS	5YOS
Casadei JGS 2015	A	S CRT ⇒ S	38#		19.5 22.4		
Golcher Strah Onkol 2015	A	S CRT ⇒ S	66#		14.4 17.4		
Jang Ann Surg 2018	B	S CRT ⇒ S	50#		12 21*	26 41*	
Versteijne JCO 2020	A+B	S CRT ⇒ S	246	29 43*	14.3 16.0	30 42*	
Reni Lancet GH 2018	A	S ⇒ G S ⇒ PEXG PEXG ⇒ S	88		20 26 38*		13 24 50*
Unno ASCO GI 2019	A+B	S ⇒ GS GS ⇒ S	364		27 37*	53 64*	

Stage: A = resectable PC, B = borderline resectable, mOS = median survival, 2YOS = 2 year survival

N = number of patients, # = study terminated early, * = significant difference

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.

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, men mere vigtigt var det, at 10-20 %, efterfølgende kunne få foretaget en radikal resektion (33).

KRT vs. kemoterapi

Dette vigtige spørgsmål er ikke endeligt afklaret, idet 2 randomiserede studier viste modsatte resultater (34, 35). I et fransk studie 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 (34). Et tilsvarende amerikansk studie 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) (35).

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 (36). 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, median levede 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 (37).

Et nyligt publiceret studie (LAP-07) randomiserede 442 patienter efter 4 måneders gemcitabin +/-erlotinib til fortsat kemoterapi eller RKT (38). Dette studie viste sammenlignelig overlevelse i de 2 grupper, således at KRT er et alternativ til fortsat kemoterapi. Der var ingen effekt af tillæg af erlotinib.

Planlægning og levering af strålebehandling

Strålebehandling bør gives under kvalitetskontrol iht. standardiserede retningslinjer (39). Såfremt der ønskes tumorskrumpning, bør konventionel RT kombineres med kemoterapi. RT alene i lavere dosis (<30 Gy), som palliation, er ikke undersøgt tilstrækkeligt til at danne grundlag for anbefalinger. Lave doser af RT kan have en rolle i forbindelse med smertelindring (40).

Evaluering af behandlingsrespons

Det er vanskeligt at evaluere sygdommens resektabilitet efter forsøg på "downstaging". Hverken CT eller EUS har god sensitivitet eller specificitet (17, 41-43). Resektabilitetsvurderingen kan 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 (1, 2, 6, 16-18), suppleret med nyeste randomiserede studier og tilpasset danske forhold.

Metastaserende PC

10. **Patienter med metastaserende pancreascancer i PS 0-1, som er egnede til behandling, bør tilbydes kombinationskemoterapi. FOLFIRINOX eller gemcitabin og nab-paclitaxel anbefales. Yderligere kan gemcitabin-flouropirimidin anvendes (A)**
11. **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 (B).**
12. **Efter behandling med FOLFIRINOX i 4 måneder uden progression kan vedligeholdelsesbehandling med 5FU/folininsyre overvejes (B)**
13. **Anden-linje flerstof kemoterapi med ikke-krydsresistent regime bør tilbydes patienter i PS 0-1 (A efter enkeltstof gemcitabin i første linje, B efter flerstof kemoterapi i første linje)**
14. **Ikke-krydsresistent, anden-linje kemoterapi med gemcitabin eller flourouracil kan tilbydes patienter i PS 2. Patienter i PS 2 som ikke tidligere har været behandlet med gemcitabin-baseret regime, kan i udvalgte tilfælde tilbydes 2-linje kombinationskemoterapi med gemcitabin og nab-paclitaxel (B)**
15. **Omfattende molekylær-genetisk profilering (NGS) bør overvejes mhp. mulighed for målrettet behandling hos patienter, som er egnede til protokolleret behandling og som led i screening for BRCA-mutation/HRD-associerede gendefekter eller dMMR/MSI (B)**
16. **Platinholdig kemoterapi (FOLFIRINOX eller cisplatin og gemcitabin) foretrækkes som 1.-linje behandling af patienter med BRCA-mutation eller andre HRD-associerede gendefekter (B)**

17. Patienter i god almen tilstand med metastatisk pancreascancer og germline 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)

Litteratur og evidensgennemgang

Der tages udgangspunkt i et Cochrane review fra 2018, hvor 9463 patienter med ikke-resektabel pancreascancer (LAPC) eller metastaserende PC i 42 studier fik 1. linje kemoterapi (44). Det konkluderedes at gemcitabin som monoterapi er mere effektivt end 5FU og at kombinations-kemoterapi (gemcitabin i kombination med fluoropyrimidin eller med nab-paclitaxel og FOLFIRINOX) øger respons-raten, forlænger PFS og OS og forbedrer eller vedligeholder livskvaliteten, selv om der er flere bivirkninger.

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 median OS til 6 måneder og symptomlindring hos 25 %. Responsraten var under 10 % (45).

Kombinationskemoterapi

Kombinationsbehandlinger indeholdende flere forskellige kemoterapeutika eller kemoterapeutika kombineret med biologiske behandlinger er undersøgt i talrige fase III undersøgelser med sammenlagt tusindvis af patienter (18, 44-50). Indtil 2010 havde intet enkeltstudium vist klinisk betydende overlevelsesforbedring ved kombinationsbehandling, men metaanalyser viste en signifikant overlevelsesgevinst af tostoff-kombinationer indeholdende gemcitabin med et fluoropyrimidin (5FU, capecitabin eller S1) eller trestof-kombinationer med gemcitabin, fluoropyrimidin og platin. I 2011 blev der publiceret et fase III-studie (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 måned sammenlignet med patienter behandlet med gemcitabin (median OS 6,8 måneder) (20). Responsraterne var hhv. 32 % og 9 %. Kombinationen gav anledning til øget toksicitet, såsom diarre, træthed, GI symptomer, neuropati og febril neutropeni. Trods ekstra bivirkninger var livskvaliteten bedre i længere tid i gruppen, der blev behandlet med FOLFIRINOX (51). MPACT-studiet med 861 patienter inkluderede ligeledes patienter med metastatisk sygdom i god almentilstand. Patienterne blev randomiseret mellem gemcitabin 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 (19). 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 (58 % versus 34 %) (52). Udvalgte patienter i PS 2 kan behandles med gemcitabin og nab-paclitaxel. I et randomiseret fase II-studium af patienter i PS 2 stratificeredes 223 patienter til behandling med gemcitabin og reduceret dosis nab-paclitaxel (100 mg/m²) eller standarddosis gemcitabin og nab-paclitaxel (125 mg/m²). Behandlingen var generelt tolerabel, og der blev ikke fundet forskel på forekomst af grad 3-4 bivirkninger eller på PFS mellem grupperne. Dosis blev dog ofte reduceret under behandlingsforløbet i begge grupper resulterende i en kumuleret dosisintensitet på 75 % (53). 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 (49). Der planlægges et dansk studium af

skrøbelige patienter med PC, hvor patienterne vil blive randomiseret til enten gemcitabin eller reduceret dosis kombinationskemoterapi (DPCG-01 studiet).

Det er muligt, at sekventiel behandling med ikke-krydsresistent kemoterapi eller vedligeholdelsesbehandling efter induktionskemoterapi kan øge effekten og/eller tolerabiliteten af behandlingen, men der mangler endnu evidens på højeste niveau. Sekventiel behandling med gemcitabin i 2 mdr. efterfulgt af FOLFIRI har, sammenlignet med gemcitabin, i en mindre randomiseret fase II-undersøgelse (FIRGEM), vist sig at medføre forbedret livskvalitet (54). I en senere fase II-undersøgelse (FIRGEMAX), hvor 127 patienter blev randomiseret til hhv. gemcitabin og nab-paclitaxel i 2 mdr. efterfulgt af FOLFIRI i 2 mdr. eller gemcitabin og nab-paclitaxel indtil progression, var 6-måneders PFS-raten dobbelt så høj i den sekventielle arm (45 %) som i den kontinuerede arm (55). Resultaterne søges nu konfirmeret i et større studium med 5FU og nanoliposomalt irinotecan (PRODIGE 61). I et stort 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-vedligeholdelse (arm B), eller sekventiel behandling med alternerende gemcitabin og 5FU/folininsyre plus irinotecan hver 2. måned (arm C). 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 måneder) i arm B end i arm A (7,2 måneder) og C (7,5 måneder). FOLFIRINOX i 4 mdr. efterfulgt af 5FU/folininsyre-vedligeholdelse medførte således samme effekt, men bedre livskvalitet, dog på bekostning af hyppigere forekomst af svær neurotoksicitet, som sandsynligvis skyldtes højere kumulativ oxaliplatin-dosis (56).

Platin-baseret kemoterapi i første linje foretrækkes hos patienter med gendefekter i den homologe rekombination (HRD), inklusive BRCA1/2-mutationer (57). En metaanalyse har vist, at median OS er omtrent fordoblet hos patienter med HRD, som behandles med platinholdig kemoterapi sammenholdt med HRD^{WT}-patienter, mens patienter med HRD havde kortere median OS ved behandling med non-platinholdig kemoterapi sammenholdt med HRD^{WT}-patienter (58).

Kemoterapi og molekylært targeteret behandling

Der er gennemført mere end 13 randomiserede studier, hvor kemoterapi (primært gemcitabin) er sammenlignet med kemoterapi i kombination med molekylært targeteret behandling, men der er ingen studier - inklusive metaanalyser - der har vist, at tillæg af targeteret behandling øger effekten klinisk meningsfuldt hos uselekerede patienter (49, 50, 59-62).

Mutationer i generne BRCA1/2, PALB2 og andre HRD-associerede gener findes hos 5-10 % af patienter med PC. Disse gener koder for proteiner, der er kritiske for reparation af DNA og har vist sig prædiktive for øget følsomhed overfor platin (58) og PARP-hæmmere. Et fase III-studium af 154 patienter med germline BRCA-mutation og metastatisk PC uden tegn til progression efter minimum 4 måneders 1. linje platin-baseret kemoterapi viste, at vedligeholdelsesbehandling med PARP-hæmmeren olaparib forlænger PFS signifikant sammenlignet med placebo (fra 3,8 til 7,4 måneder) (52). Behandlingen var forbundet med nogen toksicitet mens livskvalitet og median OS var ens i de to grupper. Undersøgelsen savnede en komparator-arm med fortsat kemoterapi til progression. To fase II-studier med behandling med cisplatin og gemcitabin +/- PARP-hæmmer har ikke vist effekt af tillæg af PARP-hæmmer til kemoterapi (63), men en uovertruffen langtidsoverlevelse blev observeret (3-års OS på 18 %) (64). Hos patienter med germline BRCA-mutationer,

som var refraktære overfor gemcitabin-baseret kemoterapi, var behandling med PARP-inhibitor forbundet med en responsrate på 21 % (65).

Immunterapi har forbedret resultaterne for en række kræftsygdomme men desværre ikke generelt for patienter med PC (53, 66). Talrige fase I/II-forsøg med check point inhibitorer, cancervacciner, adaptiv immuncelleterapi og kombinationer heraf med eller uden kemoterapi er blevet gennemført med skuffende resultater (66). En lille subgruppe (ca. 1,5 %) af patienter med PC med defekt i kræftcellernes reparationsmolekyler (dMMR/MSI) har dog vist sig at være følsomme for behandling med check point inhibitorer. Denne behandling er internationalt godkendt til behandling af patienter med dMMR/MSI uanset kræftdiagnose (54). Data specifikt for patienter med PC er sparsomme og hidrører primært fra 2 studier med pembrolizumab. I det ene observeredes komplet respons hos 2 og partielt respons hos 3 af 8 patienter (42). I det andet studium (KEYNOTE-158) observeredes respons hos 4 af 22 patienter (18 %), heraf en komplet responder. Median PFS og OS var hhv. 2,1 og 4 måneder (67).

Personlig medicin

Omfattende genomisk analyse ved NGS kan afsløre potentielt behandlingsrelevante molekulære ændringer og anbefales i ASCO-guidelines (68) udført tidligt i forløbet hos patienter med PC, som er sandsynligt egnede til yderligere behandling efter 1. linje. De hyppigste somatiske, patogene varianter ved PC er KRAS^{G12D} (40 %) og KRAS^{G12V} (30 %). Kun 6-8 % af tumorerne er KRAS^{WT}. Patienter med KRAS^{WT}-tumorer har en favorabel prognose har meget hyppigere forekomst af targeterbare varianter. Hvorvidt påviste varianter er behandlingsrelevante afhænger dog af nationalt tilgængelige forsøgsprotokoller eller mulighed for behandling udenfor protokol. Potentielt targeterbare varianter fordeler sig på 5-9 % HRD (inkluderende germline eller somatiske mutationer i BRCA1/2 og PALB2), 3 % Axl mutation, 3 % BRAF mutation, 2 % HER2/ERBB2-amplifikation, 1,5 % dMMR/MSI-H, 1 % KRAS^{G12C} mutation, 0,5 % NRG1 fusioner, <0,4 % NTRK fusioner og <0,2 % ALK translokationer (69). Data for effekt af molekylært målrettet behandling ved PC er – fraset behandling rettet mod HRD og dMMR/MSI-H som tidligere er omtalt, meget sparsomme, hvorfor patienter med disse sjældne varianter så vidt muligt bør indgå i kliniske forsøg. Fase II-forøg med HER2-rettet behandling med trastuzumab sammen med kemoterapi med capecitabine, eller kombineret målrettet behandling af HER2 og HER1/EGFR med trastuzumab og cetuximab, har ikke vist sig effektivt (70, 71). Andre HER2-rettede behandlinger undersøges. NTRK-fusionsrettet behandling med stofferne larotrectinib eller entrectinib, som er godkendte internationalt til anvendelse på tværs af cancerdiagnoser, medførte partielt respons hos 3 af 4 patienter. Behandling med afatinib ved NRG1-fusion medførte respons hos 3 af 4 patienter, mens behandling med ALK-inhibitorer, som er godkendte til behandling af lungekræft ved ALK-translokation, medførte sygdomsstabilisering hos 4 af 4 patienter. Ved KRAS^{G12C}-mutation medførte behandling med adagrasib hos 10 evaluerbare patienter med PC partielt respons hos 5 (50 %) og sygdomsstabilisering hos de resterende (72), mens behandling med sotorasib medførte partielt respons hos 8 patienter ud af 38 (21 %) og en median OS på 6,9 mdr. (73). Behandling med BRAF-inhibitor, som er godkendt til behandling af bl.a. malignt melanom, medførte partielt respons hos 2 ud af 3 patienter med BRAF^{V600E} mutation (69).

Behandling af patienter, der ikke kan modtage kemoterapi

En stor gruppe patienter er i for dårlig almentilstand til at tåle eller profitere af anti-neoplastisk behandling. I en dansk opgørelse af patienter diagnosticeret 2011-16 udgjorde denne gruppe 40 % af alle (74). Det er vigtigt at

disse patienter hjælpes med en specialiseret palliativ indsats som beskrevet i DMCG's retningslinjer for palliativ behandling. En dansk randomiseret undersøgelse af effekten af tidlig specialiseret palliativ indsats versus standard palliativ indsats er iværksat (NCT04632303).

Behandling af patienter med progression efter førstelinje kemoterapi

Der er enkelte randomiserede studier, der viser en overlevelsesgevinst, hvis der gives 2. linje kemoterapi efter gemcitabin-baseret behandling (55-61). Et stort 3-armet studie (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 (55-57). Liposomt irinotecan er vurderet af danske myndigheder, men blev ikke godkendt. Et mindre studium (CONKO) (58) viste, at oxaliplatin i kombination med 5FU sammenlignet med BSC forlængede OS. Resultatet kunne ikke genfindes i et andet studie (PANCREOX) hvor 5FU var mere effektivt end oxaliplatin-kombinationen (59). I en metaanalyse af 5FU- og oxaliplatin-baseret kemoterapi med justering for PS var effekten af denne behandling og behandling med 5FU og liposomt irinotecan numerisk den samme, ligesom forekomsten af bivirkninger var ens (75). 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 (76). Der er ingen andre randomiserede undersøgelser af 2. linje kemoterapi efter progression under 1. linje behandling med FOLFIRINOX eller gemcitabin og nab-paclitaxel, hvorfor der for de fleste egnede patienter ikke er 2. linjebehandlinger med højt evidensniveau (77). Om muligt bør sådanne patienter derfor tilbydes behandling i protokol.

Evaluering 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 prædikator for behandlingseffekt og en stigning et udtryk for behandlingssvigt.

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 (62, 64, 78, 79). Studierne viser ingen overlevelsesgevinst, men en reduktion af forekomsten af kliniske og subkliniske trombembolier. Der henvises til retningslinjer for blodfortyndende behandling.

Anvendelse af statiner

En metaanalyse af 14 epidemiologiske studier med mere end 30.000 PC-patienter, hvoraf 40 % blev behandlet med statiner, viste at statinbehandling var forbundet med reduceret dødtintensitet (HR 0,87 (konfidensinterval 0,82-0,93)). Effekten var statistisk signifikant hos opererede patienter (HR 0,50) og ved behandling med rosuvastatin (HR 0,88), men ikke hos patienter med avanceret PC (80). Randomiserede studier eller prospektive kohortestudier foreligger ikke.

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 (1, 2, 6, 16-18, 68, 81), suppleret med nyeste randomiserede studier og tilpasset danske forhold.

4. Referencer

1. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016;388(10039):73-85.
2. Tempero MA, Malafa MP, Chiorean EG, Czito B, Scaife C, Narang AK, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(3):202-10.
3. Collaborators GBDPC. 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.
4. Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16022.
5. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2140-1.
6. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet JB, Baugeon L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis*. 2018;50(12):1257-71.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
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. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-406.
15. 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.
16. 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 Treat Rev*. 2019;77:1-10.

17. 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.
18. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2545-56.
19. 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. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-703.
20. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25.
21. 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.
22. Van Laethem JL. Induction chemotherapy in borderline (non-)resectable pancreatic cancer: a unique window of opportunity for understanding pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2019;106:34-6.
23. Raufi AG, Manji GA, Chabot JA, Bates SE. Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer. *Semin Oncol*. 2019;46(1):19-27.
24. 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. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(8):782-94.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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. *Ann Surg*. 2018;268(2):215-22.
30. 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.
31. Reni M, Zanon S, Peretti U, Chiaravalli M, Barone D, Pircher C, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine with or without capecitabine and cisplatin in metastatic pancreatic adenocarcinoma (PACT-19): a randomised phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(10):691-7.
32. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, Sho M, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(2):190-4.

33. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(1):146-50.
34. 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. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1592-9.
35. Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenas 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.
36. Huguet F, Andre 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.
37. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):909-15.
38. 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.
39. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(5):1355-64.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Cassinotto C, Cortade J, Belleanne 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.
44. 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:CD011044.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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 Des Devel Ther*. 2018;12:475-80.

49. 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.
50. Van Cutsem E, Tempero MA, Sigal D, Oh DY, Fazio N, Macarulla T, et al. Randomized Phase III Trial of Pegvorhialuronidase Alfa With Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Patients With Hyaluronan-High Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3185-94.
51. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD002093.
52. 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.
53. Macarulla T, Pazo-Cid R, Guillen-Ponce C, Lopez 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.
54. 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.
55. 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 Cancérologie Digestive-PRODIGE 37 randomised phase II study (FIRGEMAX). *Eur J Cancer.* 2020;136:25-34.
56. 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.
57. Rebelatto TF, Falavigna M, Pozzari M, Spada F, Cella CA, Laffi A, et al. Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BRCA 1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2019;80:101895.
58. 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.
59. 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. *Eur J Cancer.* 2021;146:95-106.
60. 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). *Ann Oncol.* 2020;31(1):79-87.
61. Shaib WL, Rupji M, Khair TA, Robin EL, El-Rayes BF, Huyck TK, et al. Phase II randomized, double-blind study of mFOLFIRINOX plus ramucirumab versus mFOLFIRINOX plus placebo in advanced pancreatic cancer patients (HCRN G14-198). *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(3_suppl):413-.

62. 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. *Ann Oncol*. 2021;32(5):600-8.
63. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):23-9.
64. 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.
65. Scott CL, Swisher EM, Kaufmann SH. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: recent advances and future development. *J Clin Oncol*. 2015;33(12):1397-406.
66. Schizas D, Charalampakis N, Kole C, Economopoulou P, Koustas E, Gkotsis E, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: A 2020 update. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102016.
67. 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.
68. 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.
69. Zheng-Lin B, O'Reilly EM. Pancreatic ductal adenocarcinoma in the era of precision medicine. *Semin Oncol*. 2021;48(1):19-33.
70. 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.
71. 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.
72. 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-.
73. Strickler JH, Satake H, Hollebecque A, Sunakawa Y, Tomasini P, Bajor DL, et al. First data for sotorasib in patients with pancreatic cancer with KRAS p.G12C mutation: A phase I/II study evaluating efficacy and safety. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(36_suppl):360490-.
74. Rasmussen LS, Fristrup CW, Jensen BV, Pfeiffer P, Weber B, Yilmaz MK, et al. Patterns of Palliative Chemotherapy and Survival in Patients With Pancreatic Cancer Focusing on Age: A Nationwide Real-World Danish Registry Study. *Pancreas*. 2021;50(5):685-95.
75. 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.
76. 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-.
77. Paluri RK, Kasi A, Young C, Posey JA. Second-line treatment for metastatic pancreatic cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2020;18(2):106-15.
78. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317-27.

79. O'Reilly EM, Barone D, Mahalingam D, Bekaii-Saab T, Shao SH, Wolf J, et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and nab-paclitaxel with necuparanib or placebo in untreated metastatic pancreas ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2020;132:112-21.
80. Tamburrino D, Crippa S, Partelli S, Archibugi L, Arcidiacono PG, Falconi M, et al. Statin use improves survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2020;52(4):392-9.
81. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(4):439-57.

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

Retningslinierne er udarbejdet uden involvering af 3. part.

Høring og godkendelse

Retningslinierne er gennemgået, diskuteres og godkendt af DPCGs styregruppe .

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

Per Pfeiffer (LAPC og mPC) og Morten Ladekarl (adjuverende behandling) har udarbejdet første udgave af disse retningslinjer, som derefter er revideret af onkologerne i DPCGs styregruppe og endelig godkendt af DPCGs styregruppe.

- Morten Ladekarl, Onkolog, Aalborg Universitetshospital
- Britta Weber, Onkolog, Aarhus Universitetshospital
- Benny Vittrup Jensen, Onkolog, Herlev Hospital
- Per Pfeiffer, Onkolog, Odense Universitetshospital

6. Monitoreringsplan

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 Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).

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 RKKP blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter.

7. Bilag

Denne kliniske retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). 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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

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

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 RKKP.