



Onkologisk behandling

- af cancer pancreatis

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

1. oktober 2020 (DPCG)

Administrativ godkendelse

16. oktober 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 30. april 2021

INDEKSERING

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

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	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)	10
Metastaserende PC.....	14
4. Referencer	17
5. Metode	22
6. Monitoreringsplan.....	22
7. Bilag	23

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet af Dansk Pancreas Cancer Gruppe (DPCG). 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 Kirurgigruppen under DPCG og efterfølgende af den samlede DPCG styregruppe. 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.sst.dk/~media/3E5E326CD6E54D609575282C73F9F9F2.ashx> 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.

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 med FOLFIRINOX, gemcitabin/nab-paclitaxel eller gemcitabin-flouropyrimidin (A)
11. Patienter med metastaserende pancreascancer i PS 2, som er egnede til behandling, kan tilbydes kemoterapi (B)
12. Anden-linje kemoterapi bør tilbydes patienter i PS 0-1 (A)
13. Molekylær-genetisk profilering og analyse for fx MSI bør overvejes mhp. mulighed for målrettet behandling ved patienter i PS 0-1, som er egnede til behandling og ikke har yderligere behandlingstilbud af høj evidensgrad (B).
14. Platinholdig kemoterapi bør overvejes som 1.-linje behandling af patienter i god almen tilstand med pancreascancer og germline BRCA-mutation (B)
15. Patienter i god almen tilstand med metastatisk pancreascancer og germline BRCA-mutation uden progression efter mindst 4 måneders platinholdig kemoterapi, som ikke skønnes at have gavn af fortsat kemoterapi, bør 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 resektable og non-resektable, 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.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger.

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	38#		19.5		
		CRT ⇒ S			22.4		
Golcher Strah Onkol 2015	A	S	66#		14.4		
		CRT ⇒ S			17.4		
Jang Ann Surg 2018	B	S	50#		12	26	
		CRT ⇒ S			21*	41*	
Versteijne JCO 2020	A+B	S	246	29	14.3	30	
		CRT ⇒ S		43*	16.0	42*	
Reni Lancet GH 2018	A	S ⇒ G	88		20		13
		S ⇒ PEXG			26		24
		PEXG ⇒ S			38*		50*

Unno	A+B	S ⇒ GS	364	27	53
ASCO GI 2019		GS ⇒ S		37*	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 modsatrettede resultater (34, 35). I et fransk studie blev 119 patienter (af 176 planlagte) med LAPC randomiseret til præoperativ RKT (60 Gy/30 fraktioner konkombinant 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 konkombinant 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 mediant 11,7 måneder, mens de 76 patienter, der efterfølgende fik KRT, mediant 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.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger.

Metastaserende PC

10. **Patienter med metastaserende pancreascancer i PS 0-1, som er egnede til behandling, bør tilbydes kombinationskemoterapi med FOLFIRINOX, gemcitabin/nab-paclitaxel eller gemcitabin-flouropirimidin (A)**
11. **Patienter med metastaserende pancreascancer i PS 2, som er egnede til behandling, kan tilbydes kemoterapi (B)**
12. **Anden-linje kemoterapi bør tilbydes patienter i PS 0-1 (A)**
13. **Molekylær-genetisk profilering og analyse for fx MSI bør overvejes mhp. mulighed for målrettet behandling ved patienter i PS 0-1, som er egnede til behandling og ikke har yderligere behandlingstilbud af høj evidensgrad (B).**
14. **Platinholdig kemoterapi bør overvejes som 1.-linje behandling af patienter i god almen tilstand med pancreascancer og germline BRCA-mutation (B)**
15. **Patienter i god almen tilstand med metastatisk pancreascancer og germline BRCA-mutation uden progression efter mindst 4 måneders platinholdig kemoterapi, som ikke skønnes at have gavn af fortsat kemoterapi, bør tilbydes vedligeholdelsesbehandling med olaparib (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der tages udgangspunkt i et Cochrane review fra 2018 hvor 9463 patienter med ikke-resektabel pancreas cancer (LAPC eller metastaserende PC) i 42 studier fik 1. linje kemoterapi (44). Det konkluderes at gemcitabin som monoterapi er mere effektivt end 5FU alene og at kombinations-kemoterapi (gemcitabin i kombination med fluoropyrimidin, gemcitabin i kombination 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 randomiseret studie af patienter med LAPC og metastatisk PC 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 behandlingsmodaliteter er undersøgt i talrige fase III undersøgelser med sammenlagt tusindvis af patienter (18, 44-50). Indtil 2010 havde intet enkeltstudium vist klinisk betydende og signifikant overlevelsesforbedring med kombinationsbehandling, men metaanalyser havde vist en signifikant overlevelsesgevinst af 2 stof-kombinationen gemcitabin med et fluoropyrimidin (5FU, capecitabin eller S1) eller flerstofs-kombination 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 folininsyre, 5FU, irinotecan og oxaliplatin (FOLFIRINOX), havde en signifikant forlænget median OS på 11,1 måned sammenlignet med patienter behandlet med gemcitabin alene (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 og mange vil derfor spørge hvor megen livskvalitet man skal ofre for at opnå en forlænget overlevelse. Trods de ekstra bivirkninger opnåede patienterne faktisk så god og så langvarig kontrol af kræftrelaterede symptomer at livskvaliteten var bedre i længere tid i gruppen, der blev behandlet med FOLFIRINOX (51).

MPACT studiet med 861 patienter inkluderede ligeledes udelukkende patienter med metastatisk sygdom i god almentilstand. Patienterne blev randomiseret mellem gemcitabin eller gemcitabin i kombination med nab-paclitaxel. Tillæg af nab-paclitaxel øgede 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).

I en metaanalyse har man konkluderet at den forlængede overlevelse hos patienter der behandles med kombinations-kemoterapi også genfindes hos patienter over 65 år (49).

Kemoterapi og targeteret behandling

Der er gennemført mere end 10 randomiserede studier hvor kemoterapi (primært gemcitabin) er sammenlignet med kemoterapi i kombination med targeteret behandling, men der er ingen studier - inklusive metaanalyser - der har vist at targeteret behandling øger effekten af kemoterapi klinisk meningsfuldt hos uselekterede patienter (49, 50).

Mutationer i BRCA og PALB2 gener findes hos 5-10% af patienterne med PC. Disse gener koder for proteiner, der er kritiske for reparation af DNA og studier i andre maligne sygdomme har vist øget følsomhed over for platin og PARP hæmmere. I et lille randomiseret fase 2 studie fik patienterne moderat dosis gemcitabin og cisplatin, og både med og uden uden PARP hæmmer var overlevelsen overraskende lang nemlig 16 måneder (52).

Germline BRCA-mutation er associeret med øget risiko for PC. Et nyt fase III-studium af 154 patienter med germline BRCA1- eller BRCA2-mutation og metastatisk PC uden tegn til progression efter minimum 4 måneders 1. linje platin-baseret kemoterapi viste, at olaparib (PARP-hæmmer) som vedligeholdelse forlænger PFS signifikant sammenlignet med placebo (fra 3,8 til 7,4 måneder) (53). Behandlingen var forbundet med nogen toksicitet mens livskvalitet og median OS var ens i de to grupper. Undersøgelsen savnede desværre en komparator-arm med fortsat kemoterapi til progression. Immunterapi har forbedret resultaterne for en række kræftsygdomme men desværre ikke generelt for patienter med PC (54). Immunterapi er godkendt af FDA (men ikke EMA) til patienter med defekt i kræftcellernes reparationsmolekyler (dMMR). MMR status bør analyseres hos patienter der progredierer på 1. linje behandling selv om dMMR kun kan påvises hos omkring 1% af patienter med PC (55).

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. Det er vigtigt at disse patienter hjælpes med en specialiseret palliativ indsats som beskrevet i DMCG's retningslinjer for palliativ behandling.

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 (56-62). 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 (56-58). Liposomt irinotecan er vurderet af danske myndigheder, men blev ikke godkendt.

Et mindre studie (CONKO)(59) 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 (60).

Der foreligger ingen randomiserede studier af 2. linje kemoterapi efter progression på 1. linje behandling med FOLFIRINOX eller gem/nab-paclitaxel, hvorfor der for de fleste egnede patienter ikke er 2. linje behandlinger af høj evidensniveau. Om muligt bør sådanne patienter tilbydes behandling i protokol.

Evaluering af behandling

Patienter med metastatisk PC i pallierende behandling vurderes for respons 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 tumor markøren CA 19-9, kan et signifikant markørfald være en supplerende prädiktor for behandlingseffekt.

Anvendelse af blodfortyndende behandling til patienter med avanceret sygdom

Patienter med PC har høj risiko for udvikling af venøse embolier. Anvendelsen af blodfortyndende behandling er undersøgt i flere randomiserede studier (63-65). Studierne viser ingen overlevelsesgevinst, men en reduktion af forekomsten af kliniske og subkliniske embolier. 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 (1, 2, 6, 16-18), suppleret med nyeste randomiserede studier og tilpasset danske forhold.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger.

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, Bauguion 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. Shintani 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, Terrebbonne 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 pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2403-13.

46. 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.
47. 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.
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 mono-therapy 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. Ciliberto D, Staropoli N, Chiellino S, Botta C, Tassone P, Tagliaferri P. Systematic review and meta-analysis on targeted therapy in advanced pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2016;16(2):249-58.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Fan JQ, Wang MF, Chen HL, Shang D, Das JK, Song J. Current advances and outlooks in immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer*. 2020;19(1):32.
55. 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.
56. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10018):545-57.
57. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, Von Hoff DD, Belanger B, de Jong FA, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer*. 2019;108:78-87.
58. Hubner RA, Cubillo A, Blanc JF, Melisi D, Von Hoff DD, Wang-Gillam A, et al. Quality of life in metastatic pancreatic cancer patients receiving liposomal irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin. *Eur J Cancer*. 2019;106:24-33.
59. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dorken 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. *Eur J Cancer*. 2011;47(11):1676-81.
60. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(23):2423-9.
61. 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.
62. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, Kim TW, Lee JS, Park DH, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2009;101(10):1658-63.
63. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandala M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009;10(10):943-9.
64. van Doormaal FF, Di Nisio M, Otten HM, Richel DJ, Prins M, Buller HR. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2071-6.
65. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(9):1283-92.

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.