DMCG.dk

Klinisk retningslinje

Onkologisk behandling

– af cancer pancreatis

Dansk Pancreas Cancer Gruppe (DPCG)

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 3.0

Fagligt godkendt
18.06.2026 (Dansk Pancreas Cancer Gruppe | DPCG)

Administrativt godkendt
30.09.2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
23.04.2027

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

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 4
2. Anbefalinger (centrale budskaber) 5
   - Resektabel PC 5
   - Borderline resektabel PC 5
   - Lokalt avanceret PC 5
   - Metastaserende PC 6
3. Introduktion 7
   - Formål 8
   - Patientgruppe 8
   - Målgruppe for brug af retningslinjen 8
4. Evidensgrundlag 9
   - Resektabel PC 9
   - Borderline resektabel PC 12
   - Lokalt avanceret PC 13
   - Metastaserende PC 17
5. Referencer 29
6. Metode 45
   - Litteratursøgning 45
   - Litteraturgennemgang 45
   - Sundhedsøkonomiske konsekvenser 45
   - Formulering af anbefalinger 45
   - Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer 45
   - Interessentinvolvering 45
   - Høring 45
   - Godkendelse 45
   - Behov for yderligere forskning 46
   - Forfattere og habilitet 46
   - Plan for opdatering 46
   - Version af retningslinjeskabelon 46
7. Monitorering 47
8. Implementering 48
9. Bilag 49
10. Om denne kliniske retningslinje 57

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Ændringsloggen skal give et hurtigt overblik over væsentlige ændringer siden sidste version af retningslinjen og udfyldes kun i forbindelse med opdateringer.

Tabel 1 - Nyt siden version 2.0

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
2. Anbefalinger		Anbefalingerne er revideret og præciseret. Adjuverende gemcitabin og nab-paclitaxel er fjernet. Anbefalingen om neoadjuverende behandling ved resektabel sygdom med høj recidivrisiko er skærpet, mens N+ er fjernet som selvstændigt udvælgelseskriterium. Ved lokalavanceret sygdom er betegnelsen SBRT erstattet af den bredere betegnelse strålebehandling. Anbefalingerne om molekylær profilering er desuden justeret.
4. Evidensgrundlag		
	Litteratur og evidensgennemgang	Evidensgrundlaget er opdateret med nye randomiserede studier af præoperativ behandling, behandling af lokalavanceret pancreascancer, førstelinje- og andenlinjebehandling samt vedligeholdelsesbehandling. Afsnittene om RAS, HRD/PARP-hæmmere, immunterapi og molekylært målrettet behandling er udvidet.
5. Referencer		Referencelisten er gennemgået og opdateret med ny litteratur frem til juli 2026.
6. Metode		
	Høring	Retningslinjen blev gennemgået på DPCG-mødet den 16.–17. april 2026 og efterfølgende sendt i høring. Godkendt 25.08.2026.
9. Bilag		Tabellerne over randomiserede studier er revideret og udbygget. Der er tilføjet en opdateret tabel over præoperativ behandling ved borderline-resektabel pancreascancer, samt en ny tabel over randomiserede studier ved lokalavanceret pancreascancer. Derudover er der tilføjet en tabel over molekylært målrettet behandling ved avanceret pancreascancer.

2. Anbefalinger (centrale budskaber)

Anbefalingernes styrke er graderet efter Oxford Levels of Evidence. En A-anbefaling bygger på evidens af høj kvalitet og udtrykker høj sikkerhed i anbefalingen. En D-anbefaling bygger på evidens af lav kvalitet og udtrykker lav sikkerhed i anbefalingen.

Resektabel PC

1. Efter radikal resektion (R0 eller R1) skal patienter i PS 0-1 og som er egnede til behandling, tilbydes adjuverende kombinations-kemoterapi i 6 måneder (A)

2. Efter radikal resektion (R0 eller R1) skal patienter, som ikke er egnede til kombinationskemoterapi, tilbydes adjuverende monoterapi i 6 måneder (A)

3. Patienter kan monitoreres med CA19-9 og CT-skanning under den adjuverende behandling (C)

4. Neoadjuverende behandling kan overvejes til patienter med høj risiko for recidiv (høj CA 19-9, stor primær tumor) (B)

Borderline resektabel PC

5. Operable patienter med borderline resektabel pancreascancer som er egnede til behandling, skal tilbydes kombinations-kemoterapi som første behandling (A)

6. Kemo-strålebehandling (KRT) skal være et alternativ til kombinations-kemoterapi til patienter som er egnede til behandling (A)

7. Operable patienter, der starter med onkologisk behandling, kan revurderes ved MDT efter 2-3 måneders forbehandling mhp. resektion (B)

8. Molekylær-genetisk profilering kan foretages hos patienter, der er kandidater til systemisk kræftbehandling, såfremt der er egnet materiale. Som minimum bør analyserne omfatte BRCA- og KRAS-mutationer, samt analyse for dMMR/MSI. Hvis tumor er KRAS vildtype, kan omfattende molekylær profilering overvejes (B)

Lokalt avanceret PC

9. Patienter med lokalt avanceret pancreascancer, som er egnede til behandling, skal tilbydes kombinations-kemoterapi som førstevalg (A)

10. Patienter med lokalt avanceret pancreascancer skal tilbydes monoterapi, hvis de ikke er egnede til kombinationsbehandling (A)

11. Operable patienter, der starter med onkologisk behandling, kan løbende revurderes ved MDT mhp. resektion, så længe der vurderes at være mulighed for tumorregression (B)

12. Strålebehandling kan tilbydes operable patienter efter minimum 2 måneders kemoterapi, såfremt der fortsat ikke er mulighed for resektion (B)

13. Strålebehandling efter minimum 4 måneders kemoterapi kan tilbydes som alternativ til fortsat kemoterapi hos patienter med stabil sygdom (B)

14. Molekylær-genetisk profilering kan foretages hos patienter, der er kandidater til systemisk kræftbehandling, såfremt der er egnet materiale. Som minimum bør analyserne omfatte BRCA- og KRAS-mutationer, samt analyse for dMMR/MSI. Hvis tumor er KRAS vildtype, kan omfattende molekylær profilering overvejes (B)

Metastaserende PC

15. Patienter med metastaserende pancreascancer i PS 0-1, som er egnede til kombinationskemoterapi, skal tilbydes FOLFIRINOX, NALIRIFOX* eller gemcitabin og nabpaclitaxel (A). Gemcitabin-capecitabin skal anvendes hos patienter, som ikke er egnede til disse regimer, men vurderes egnede til kombinationskemoterapi (A).

    ● ● ● Godkendt af EMA på denne indikation, men forholdet mellem omkostninger og effekt/sikkerhed er endnu ikke vurderet af Medicinrådet - [Rapport]

16. Skrøbelige patienter (inkl. patienter i PS 2) med metastaserende pancreascancer, som er egnede til behandling, kan tilbydes gemcitabin (A). Udvalgte patienter i PS 2 kan tilbydes dosisreduceret kombinationskemoterapi med gemcitabin og nab-paclitaxel (B)

17. Efter behandling med FOLFIRINOX i 4 måneder uden progression kan vedligeholdelsesbehandling med 5FU/folininsyre overvejes (B)

18. Anden-linje kemoterapi skal tilbydes patienter i PS 0-1 og udvalgte patienter i PS 2 (efter gemcitabin i første linje (A) og efter flerstof kemoterapi i første linje (B))

19. Molekylær-genetisk profilering kan foretages hos patienter, der er kandidater til systemisk kræftbehandling, såfremt der er egnet materiale. Som minimum bør analyserne omfatte BRCA- og KRAS-mutationer, samt analyse for dMMR/MSI. Hvis tumor er KRAS vildtype, kan omfattende molekylær profilering overvejes (B)

20. Platinholdig kemoterapi foretrækkes som første-linje behandling af patienter med BRCA-mutation (B)

21. Patienter i god almen tilstand med metastatisk pancreascancer og germline (nedarvet) BRCA-mutation, som er uden progression efter mindst 4 måneders platinholdig kemoterapi og ikke tolererer eller skønnes at have gavn af fortsat kemoterapi, kan tilbydes vedligeholdelsesbehandling med olaparib* (B)

    ● ● ● Godkendt af EMA på denne indikation, men forholdet mellem omkostninger og effekt/sikkerhed er endnu ikke vurderet af Medicinrådet - [Rapport]

3. Introduktion

Kræft i bugspytkirtlen (cancer pancreatis, PC) er en stor udfordring både globalt og for det danske sundhedsvæsen(1). Vage og ofte uspecifikke symptomer i de tidlige stadier af sygdommen gør, at op mod 40% af patienterne først får stillet diagnosen så sent, at der aldrig bliver mulighed for aktiv behandling af kræften(2-4).

Patienter med PC inddeles ofte i 4 hovedgrupper der har betydning for valg af behandling: Resektabel sygdom (rPC), borderline resektabel sygdom (BRPC), lokalt avanceret sygdom (LAPC) og metastaserende sygdom (mPC), se klinisk retningslinje ”Diagnostik og udredning – af cancer pancreatitis”(3, 5-9). Kun 20% af alle patienter diagnosticeres på et tidspunkt, hvor der er mulighed for radikal resektion, omkring 20% af patienterne får behandling for metastatisk sygdom på diagnose-tidspunktet og 20% får behandling for borderline resektabel/lokalt avanceret sygdom(2, 10). Antallet af patienter er stigende og aktuelt diagnosticeres lidt over 1000 nye tilfælde årligt i Danmark(11). Selvom den mediane overlevelse er let stigende, helbredes kun få procent af patienterne; i Danmark er den relative 5-årsoverlevelse (OS) omkring 7%(1). På verdensplan forventes det at PC vil være den næsthyppigste årsag til kræftdød inden 2040, kun overgået af lungekræft(12).

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

Resektabel PC (rPC)

Randomiserede studier har vist, at adjuverende kemoterapi efter resektion forbedrer overlevelsen(13-19). Hos patienter med rPC er primær kirurgi efterfulgt af adjuverende kemoterapi fortsat standardbehandling, mens neoadjuverende behandling kan overvejes hos udvalgte patienter med højrisikofaktorer, da den samlede evidens endnu ikke er entydig(20). Højrisikofaktorer omfatter bl.a. forhøjet CA 19-9, stor tumor, mistanke om lymfeknudemetastaser, nedsat performance status, betydeligt vægttab eller stærke smerter(9, 21, 22). Afgrænsningen mellem resektabel og non-resektabel sygdom er ikke éntydig og bør altid vurderes ved den lokale MDT. I komplekse tilfælde bør resektabilitet desuden vurderes ved national MDT (nMDT).

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

BRPC og LAPC defineres ved tumorindvækst i nærliggende store vener og arterier, især arteria mesenterica superior eller truncus coeliacus, samt fravær af fjernmetastaser. Ofte inddeles patienterne i 2 grupper: Borderline resektable og non-resektable, afhængig af graden af karinvolvering (for detaljer se ”Diagnostik og udredning”). Mange studier af kemoterapi og/eller strålebehandling inkluderer en blanding af patienter med BRPC og LAPC”(3, 5-9). Derfor omfatter nedenstående afsnit patienter med både BRPC og LAPC, såfremt der ikke specifikt er nævnt andet. Udredning og behandling af patienter med BRPC/LAPC er kompleks og varetages af det multi-disciplinære team. Ved BRPC er primær operation ofte teknisk mulig, men forbehandling inden operation øger det kurative potentiale. Ved LAPC kan målet med behandlingen for nogle patienter være både at forlænge levetiden, men også at søge at opnå ”downstaging” med mulighed for operation, mens andre patienters tumorer vurderes at være ”aldrig-resektable” og behandlingsintentionen derfor ikke er kurativ.

Metastaserende PC

Metastaserende PC defineres som sygdom med spredning udenfor det lokoregionale område. Inden onkologisk behandling bør diagnosen verificeres med cytologi eller histologi fra primærtumor eller

metastase(3, 5-8). Formålet med behandlingen er at forlænge livet, men i lige så stor grad at lindre symptomer og bevare eller forbedre livskvalitet.

Formål

Det overordnede formål med denne retningslinje er at understøtte en evidensbaseret indsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter med pancreascancer, hvor aktiv antineoplastisk 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 sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

4. Evidensgrundlag

Resektabel PC

1. Efter radikal resektion (R0 eller R1) skal patienter i PS 0-1 og som er egnede til behandling, tilbydes adjuverende kombinations-kemoterapi i 6 måneder (A)

2. Efter radikal resektion (R0 eller R1) skal patienter, som ikke er egnede til kombinationskemoterapi, tilbydes adjuverende monoterapi i 6 måneder (A)

3. Patienter kan monitoreres med CA19-9 og CT-skanning under den adjuverende behandling (C)

4. Neoadjuverende behandling kan overvejes til patienter med høj risiko for recidiv (høj CA 19-9, stor primær tumor) (B)

Ad anbefaling 1-4

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi, men stort set alle anbefalinger bygger på gode randomiserede studier(6, 9).

Adjuverende kemoterapi

Hovedparten af randomiserede studier, der har undersøgt effekten af adjuverende kemoterapi dokumenterer en signifikant overlevelsesfordel, med en øget sandsynlighed for 5-års overlevelse (13-17, 23-25) (se tabel 2 i Bilag). Store randomiserede studier (ESPAC-1, CONKO-1 og RTOG 9704) og flere metaanalyser har vist at adjuverende kemoterapi med gemcitabin (eller 5-fluorouracil) signifikant forlænger den mediane OS og øger 5 års OS med omkring 10 procentpoint(13, 23-26). De to stoffer, 5FU og gemcitabin, blev direkte sammenlignet i ESPAC-03v2(27). Effekten var sammenlignelig, men gemcitabin gav færre bivirkninger. ESPAC-4 studiet, hvor patienterne blev randomiseret til adjuverende gemcitabin i 6 måneder versus kombinationsbehandling med gemcitabin og capecitabin i 6 måneder, viste en signifikant gevinst af kombinationskemoterapi (median OS 31.6 måneder vs. 28.4 måneder, HR 0.83), om end med øget toksicitet(15, 19). CONKO-005 studiet testede gemcitabin-erlotinib kombinationen versus gemcitabin alene, men fandt ingen signifikant forskel (28). I det japanske JASPAC-01 studie, blev 385 patienter randomiseret til adjuverende gemcitabin eller S1(14). S1 gives peroralt og omdannes i kroppen til 5FU. OS blev signifikant øget fra 26 måneder til 47 måneder [p<0.0001] og 5 års OS fra 24% til 44% (HR 0,57). S-1 er godkendt i Japan, men ikke i Europa til patienter med PC.

I PRODIGE 24 studiet blev næsten 500 patienter i PS 0-1 randomiseret til hhv. gemcitabin eller modificeret FOLFIRINOX (3 stof kemoterapi), hvor bolus 5FU blev fjernet og irinotecan-dosis reduceret i forhold til det oprindelige FOLFIRINOX regime(16, 17). Patienter med CA19.9 >180 U/ml indenfor 3 uger postoperativt blev ekskluderet. Modificeret FOLFIRINOX medførte en signifikant forlængelse af den mediane OS fra 35.5 måneder til 53.5 måneder og 5 års OS blev øget fra 31.4% (95% CI, 25.5%-37.5%) til 43.2% ((95% CI, 36.5%-49.7%). Svære bivirkninger (grad 3-4) fandtes hos 76% af patienter behandlet med modificeret FOLFIRINOX (33% neutropeni men kun 4% febril neutropeni; 20% diare og 11% træthed) og hos 52% som fik gemcitabin.

APACT studiet (adjuverende gemcitabin vs gemcitabin + nab-paclitaxel) viste ingen effekt målt på recidiv-fri OS (DFS), som var primære endepunkt, men OS blev signifikant forlænget (median OS 37.7 vs. 41.8 måneder, HR 0,80, P = 0,0091)(29). Gemcitabin + nab-paclitaxel kan derfor overvejes som

adjuverende alternativ hos patienter, der er egnede til kombinationskemoterapi, men ikke tåler 5-FU/fluoropyrimidin-baseret behandling.

Trods fremskridt oplever op til 10 % og 20 % af patienterne recidiv inden for henholdsvis tre og seks måneder efter operation, og de fleste får tilbagefald inden for to år – oftest i form af fjernmetastaser(30, 31). Anbefalinger vedr. opfølgningsprogrammer, som omfatter klinisk vurdering, biokemi (CA 19-9) og billeddiagnostik, varierer betydeligt på tværs af guidelines og centre, hvilket vanskeliggør direkte sammenligninger af studier(32). Nyere observationelle data tyder dog på, at rutinemæssig billeddiagnostisk opfølgning efter resektion er associeret med hyppigere asymptomatisk recidivdiagnose, større sandsynlighed for recidivrettet behandling og længere samlet overlevelse, uden tydelig forskel i tid til recidiv/progression(33, 34). Resultaterne understøtter struktureret opfølgning, men kan ikke alene dokumentere en kausal overlevelsesgevinst. Som minimum anbefales CA 19-9 og CT som baseline før eller ved opstart af adjuverende behandling samt efter 3 og 6 måneder; ved behandlingsstart senere end otte uger postoperativt bør baseline-vurdering gentages. Flere studier har fremhævet den prognostiske betydning af ikke kun anatomiske forhold, men også af tumors biologi (fx CA 19-9 og regionale lymfeknudemetastaser) og af patientens almene tilstand(22, 35, 36). En retrospektiv analyse af ESPAC-3 og DPCG-data viste, at gennemførelse af 6 måneders fuld kemoterapi er en uafhængig prognostisk faktor, mens tiden til behandlingsstart ikke har prognostisk betydning(37, 38). Udsættelse af behandlingsstart, indtil patienten er sufficient restitueret postoperativt, kan derfor muligvis forbedre resultaterne, idet behandlingen dog anbefales igangsat indenfor otte (39) eller 12 uger. Mere end en tredjedel af patienterne får ikke adjuverende kemoterapi efter resektion, og kun 60 % af dem, der starter, gennemfører den planlagte behandling(15, 17, 25, 40).

Adjuverende kombinations behandling med strålebehandling og kemoterapi

Selvom NCCN-retningslinjerne foreslår, at adjuverende kemoradioterapi (KRT) kan overvejes, er effekten på overlevelse usikker, og KRT bør derfor ikke anvendes uden for protokolleret regi(24, 41). En meta-analyse af 15 randomiserede studier viste, at adjuverende RKT ikke forbedrede DFS, 2-års overlevelse eller samlet overlevelse sammenlignet med kirurgi alene (OR 0,99; P = .93), mens adjuverende kemoterapi signifikant forbedrede både DFS og overlevelse (OR for OS 1,98; P < .001)(42). En anden meta-analyse af 9 studier fandt tilsvarende resultater med bedst effekt ved 5-FU (HR 0,62) og gemcitabin (HR 0,68), mens KRT ikke viste overlevelsesgevinst (HR 0,91)(43).

Adjuverende behandling af patienter med R0/R1 resektion

Flere af de randomiserede undersøgelser tillod inklusion af patienter med R1 resektion(15, 16, 25). Den mediane sygdomsfri overlevelse for disse patienter var kort, og langtidsoverlevelse forekom sjældent(15, 17). Subgruppeanalyser i disse studier er dog vanskelige at tolke pga. det lave antal patienter. En metaanalyse af studier med monoterapi antyder, at R1-resecerede patienter kan have gavn af supplerende RKT, mens studier, der specifikt har undersøgt R0- og R1-subgrupper, har vist blandede resultater(9). Samlet set anbefales det at patienter med R0 og R1 resektion behandles efter samme retningslinjer. Patienter med R2-resektion bør restages postoperativt, vurderes ved MDT og behandles efter fundene som enten lokaliseret ikke-radikalt reseceret sygdom eller metastatisk sygdom.

Neoadjuverende behandling

PC er meget hyppigt (okkult) systemisk udbredt selv hos patienter med resektabel sygdom. Selv blandt patienter med små, resektable tumorer (≤1 cm) havde 30% lymfeknudeinvolvering og 10% fjernmetastaser på diagnosetidspunktet(44). Det biologiske rationale for neoadjuverende kemoterapi er derfor, at systemiske behandling gives tidligere og til en større andel af patienterne. De foreløbige resultater er lovende, men endnu ikke entydige(20, 45-48).

Randomiserede studier er overvejende designet ud fra anatomiske resektabilitetskriterier, men nyere observationelle data understreger, at anatomi alene ikke er tilstrækkelig til risikostratificering(21, 22). Neoadjuverende behandling kan derfor overvejes hos patienter med rPC og biologiske eller kliniske højrisikofaktorer, herunder CA 19-9 >500 U/mL målt efter tilstrækkelig galdeaflastning/normaliseret bilirubin, stor primærtumor, fx ≥5 cm, mistanke om lymfeknudemetastaser nedsat performance status, betydeligt vægttab eller stærke smerter. Både NCCN- og ESMO åbner for neoadjuverende behandling ved rPC med højrisikofaktorer, men evidensen er fortsat begrænset, og deltagelse i randomiserede studier anbefales fortsat. Tre små, randomiserede studier (se tabel 2 i Bilag) blev afbrudt før fuld inklusion, men viste numerisk forlænget OS med præoperativ RKT eller kombinationskemoterapi(49-51). I det japanske randomiserede fase II/III-studium (Prep-02/JSAP05) blev 182 patienter med rPC behandlet med neoadjuverende gemcitabin og S-1 sammenlignet med 182 patienter, der modtog upfront kirurgi. Studiet viste en signifikant overlevelsesgevinst med median OS på 36,7 vs. 26,6 måneder (HR 0,73; 95 % CI 0,56–0,95; p=0,018)(52). I et single-center randomiseret fase III-studie blev 324 patienter med NCCN-rPC randomiseret til sekventiel neoadjuverende behandling med gemcitabin og nab-paclitaxel efterfulgt af modificeret FOLFIRINOX og kirurgi versus upfront kirurgi. Neoadjuverende behandling forbedrede event-free survival (15,3 vs. 10,9 måneder; HR 0,71; p=0,0136), øgede R0-resektionsraten og gav bedre histopatologisk respons. Median OS var numerisk længere (35,4 vs. 27,2 måneder; HR 0,73; nominelt p=0,0477)(53). Et internationalt, retrospektivt multicenterstudium af 2282 patienter med venstresidig rPC tydede også på, at neoadjuverende behandling var associeret med forbedret overlevelse sammenlignet med upfront kirurgi(54). Effekten var størst hos patienter med stor tumor og høj CA 19-9. I det nordiske fase II-studium, NORPACT-1, blev 140 patienter med rPC randomiseret til neoadjuverende FOLFIRINOX eller upfront kirurgi(55). Studiet viste ikke en signifikant overlevelsesgevinst ved neoadjuverende behandling (median OS 25,1 vs. 38,5 måneder; HR 1,52; p=0,050), og implementeringen af neoadjuverende FOLFIRINOX var forbundet med betydelige logistiske og kliniske udfordringer. PACT-15-studiet sammenlignede tre behandlingsstrategier: Upfront kirurgi med adjuverende gemcitabin (n=26), kirurgi med adjuverende PEXG (n=30), samt neoadjuverende og adjuverende PEXG (n=32)(56). Medianoverlevelsen var højest i den neoadjuvante gruppe, og 1-års eventfri overlevelse var henholdsvis 23 %, 50 % og 66 %. Studiet blev dog stoppet tidligt på grund af lav inklusion, hvilket kan reducere resultaternes pålidelighed. I SWOG S1505, et fase 2-randomiseret studium, modtog patienter med resektabel PDAC perioperativ kemoterapi (12 uger før og efter operation) med enten mFOLFIRINOX eller gemcitabin og nab-paclitaxel. Studiet viste ikke forbedret overlevelse sammenlignet med historiske data (2-års OS: 47–48 %)(57). I PREOPANC-1-studiet blev patienter med rPC eller BRPC randomiseret til enten primær kirurgi eller præoperativ gemcitabin-baseret kemoradioterapi(58). Den primære analyse viste ingen forskel i overlevelse (14.3 vs. 16 måneder), mens langtidsopfølgning pegede på en overlevelsesfordel ved præoperativ behandling (15.7 vs. 14.3 måneder, P=.025). Flere patienter var i live efter 2 og 5 år(59). I PREOPANC-2-studiet blev patienter med rPC eller BRPC randomiseret til enten præoperativ FOLFIRINOX i otte serier efterfulgt af kirurgi uden adjuverende behandling eller gemcitabin-baseret kemoradioterapi, hvor strålebehandling blev givet som 36 Gy/15 fraktioner under anden serie, efterfulgt af kirurgi og fire serier adjuverende gemcitabin(60). Den primære analyse viste ingen signifikant forskel i samlet overlevelse (21,9 vs. 21,3 måneder; P = 0.32) eller PFS (12,1 vs. 11,9 måneder; P = 0.14).

Det italienske Cassandra-PACT-21 studium randomiserede 261 patienter med resektabel eller borderline resektabel PC til præoperativ kemoterapi med enten mFOLFIRINOX eller PAXG (cisplatin, nab-paclitaxel, capecitabin og gemcitabin) hver 14. dag i 4 mdr.(61). Herefter blev patienter uden PD eller dosislimiterende toksicitet randomiseret til kirurgi efterfulgt af 2 måneders adjuverende kemoterapi eller yderligere 2 måneders præoperativ kemoterapi før operation. Det kompositte primært endepunkt (”event-free survival”) var signifikant forskellig til fordel for PAXG (HR 0,64; P=0.003). Neoadjuvant PAXG medførte forbedret DCR, CA 19-9 respons, yp-stadium, N0-resektionsrate, og færre fund af intra- og postoperative metastaser. Desuden oplevede færre patienter PD under forbehandling med PAXG end mFOLFIRINOX (8 % vs. 24 %), men flere fik neutropeni grad 3-4 (42 %

vs. 29 %). Median OS var hhv. 37,3 mdr. og 26,0 mdr. (P=0,07), men data er endnu ikke modne og længere followup er nødvendig.

Patientværdier og –præferencer

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

Rationale

Disse retningslinjer bygger på seneste internationale retningslinjer(6, 9, 39), suppleret med nyeste randomiserede studier og tilpasset danske forhold.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 1-4 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Anbefalingerne vurderes overvejende at afspejle allerede etableret klinisk praksis og forventes derfor ikke at medføre væsentlige ændringer i ressourceforbrug, arbejdsgange eller driftsbudget.

Praktiske overvejelser

Valg af adjuverende behandling skal tilpasses patientens performance status, postoperative restitution, komorbiditet og forventede behandlingstolerance. Monitorering med CA19-9 og CT bør tilrettelægges efter lokal praksis; i evidensafsnittet anbefales som minimum baseline før eller ved behandlingsstart samt vurdering efter 3 og 6 måneder.

Neoadjuverende behandling ved resektabel sygdom bør bero på en samlet MDT-vurdering af anatomiske, biologiske og kliniske højrisikofaktorer. Forhøjet CA19-9 bør vurderes efter sufficient galdeaflastning og under hensyntagen til bilirubinniveau.

Borderline resektabel PC

5. Operable patienter med borderline resektabel pancreascancer som er egnede til behandling, skal tilbydes kombinations-kemoterapi som første behandling (A)

6. Kemo-strålebehandling (KRT) skal være et alternativ til kombinations-kemoterapi til patienter som er egnede til behandling (A)

7. Operable patienter, der starter med onkologisk behandling, kan revurderes ved MDT efter 2-3 måneders forbehandling mhp. resektion (B)

8. Molekylær-genetisk profilering kan foretages hos patienter, der er kandidater til systemisk kræftbehandling, såfremt der er egnet materiale. Som minimum bør analyserne omfatte BRCA- og KRAS-mutationer, samt analyse for dMMR/MSI. Hvis tumor er KRAS vildtype, kan omfattende molekylær profilering overvejes (B)

Lokalt avanceret PC

9. Patienter med lokalt avanceret pancreascancer, som er egnede til behandling, skal tilbydes kombinations-kemoterapi som førstevalg (A)

10. Patienter med lokalt avanceret pancreascancer skal tilbydes monoterapi, hvis de ikke er egnede til kombinationsbehandling (A)

11. Operable patienter, der starter med onkologisk behandling, kan løbende revurderes ved MDT mhp. resektion, så længe der vurderes at være mulighed for tumorregression (B)

12. Strålebehandling kan tilbydes operable patienter efter minimum 2 måneders kemoterapi, såfremt der fortsat ikke er mulighed for resektion (B)

13. Strålebehandling efter minimum 4 måneders kemoterapi kan tilbydes som alternativ til fortsat kemoterapi hos patienter med stabil sygdom (B)

14. Molekylær-genetisk profilering kan foretages hos patienter, der er kandidater til systemisk kræftbehandling, såfremt der er egnet materiale. Som minimum bør analyserne omfatte BRCA- og KRAS-mutationer, samt analyse for dMMR/MSI. Hvis tumor er KRAS vildtype, kan omfattende molekylær profilering overvejes (B)

Ad anbefaling 5-14

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi, men stort set alle anbefalinger bygger på gode randomiserede studier kombineret med seneste ESMO guidelines(6). Evidensen for præoperativ behandling ved BRPC bygger primært på flere randomiserede fase II- og III-studier. Studierne er heterogene med hensyn til definition af resektabilitet, behandlingsregimer og anvendelse af strålebehandling. Ved LAPC bygger evidensen for systemisk behandling på randomiserede fase II- og III-studier samt ekstrapolation fra studier ved metastatisk pancreascancer

Kemoterapi alene

Kun få randomiserede studier har undersøgt effekten af kemoterapi alene til patienter med BRPC og LAPC. En af udfordringerne med at vurdere resultaterne, er de varierende definitioner, der er anvendt for patienter med resektabel, borderline resektabel og non-resektabel, lokaliseret sygdom. I de nyeste internationale retningslinjer inddeles patienterne i disse 3 undergrupper(3, 5-8).

Især i ældre randomiserede studier indgår patienter med LAPC ofte sammen med patienter med metastatisk sygdom. Analyseret som undergruppe kan evidensen fra disse studier i nogen grad overføres til LAPC, hvorfor der henvises til afsnit vedr. metastatisk sygdom. De 2 grundlæggende studier, der har vist signifikant øget overlevelse af kombinationskemoterapi i forhold til gemcitabin, er dog alene udført hos patienter med metastatisk sygdom og resultaterne af disse to studier kan derfor umiddelbart ikke overføres til patienter med LAPC(62, 63).

I de nyeste udenlandske retningslinjer anbefales kombinations-kemoterapi med FOLFIRINOX eller gemcitabin og nab-paclitaxel både til patienter med borderline resektabel sygdom og non-resektabel sygdom(6, 64). I et nyere japansk fase II studium, har man sammenlignet mFOLFIRINOX versus gemcitabin og nab-paclitaxel til patienter med LAPC(65). 125 patienter med ikke tidligere behandlet LAPC blev inkluderet i studiet, hvor det primære endepunkt var 1-års overlevelse. Man fandt en 1-års overlevelse på henholdsvis 78% (95% CI 65-86) og 83% (95% CI 71-90) ved mFOLFIRINOX og gemcitabin/nab-paclitaxel. De to kombinationsregimer er også blevet undersøgt i patienter med

BRPC, uden signifikant forskel i overlevelse(66). Indtil der foreligger flere data fra randomiserede studier, kan det ene regime således ikke anbefales frem for det andet(64, 67-73).

PANOVA fase 3-studiet randomiserede 571 patienter med LAPC til behandling med TTFields-terapi og gemcitabin/nab-paclitaxel versus gemcitabin/nab-paclitaxel alene(74). TTFields-behandling er elektriske felter, som leveres non-invasivt til øvre abdomen vha. et bælte med en generator. Det primære endepunkt OS var signifikant bedre ved TTFields-behandling - 16,2 måneder vs. 14,2 måneder (HR 0,82; P=0,039). PFS blev ikke forbedret, mens ”pain-free survival” blev forlænget fra 9,1 til 15,2 måneder (P=0,027) og tid til symptomforværring forbedredes fra mediant 5,7 til 7,1 måneder (P=0,023).

I LAPIS-studiet blev 284 patienter med behandlingsnaiv, ikke-resektabel LAPC randomiseret til kemoterapi med eller uden pamrevlumab, et antistof rettet mod connective tissue growth factor(75). Tillæg af pamrevlumab forbedrede ikke OS, EFS eller PFS sammenlignet med placebo; median OS var 17,3 vs. 18,0 måneder, median EFS 5,7 vs. 5,8 måneder og median PFS 9,4 vs. 9,4 måneder. Resektion blev opnået hos 8,8 % vs. 8,6 %. I det randomiserede fase III-studie PRODIGE 29-UCGI 26 (NEOPAN) blev patienter med tidligere ubehandlet LAPC randomiseret til FOLFIRINOX eller gemcitabin monoterapi(76). FOLFIRINOX forbedrede PFS sammenlignet med gemcitabin (9,7 vs. 7,7 måneder; HR 0,66; p=0,02) og gav højere responsrate (42,4 % vs. 15,1 %), men der var ingen signifikant forskel i OS (15,7 vs. 15,4 måneder). Resultaterne understøtter FOLFIRINOX som relevant førstelinjevalg hos patienter med LAPC i god almentilstand, mens gemcitabin monoterapi fortsat kan være relevant hos patienter, der ikke tåler kombinationskemoterapi.

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 tumorsvind hos mindst 1/3 af patienter med borderline resektabel eller non-resektabel PC. Mange retrospektive studier, fase II undersøgelser og en række metanalyser har vist, at forbehandling øger mulighed for R0 resektion og forlænger OS(64, 67-73). Yderligere er der nu flere publicerede eller præsenterede randomiserede studier der viser, at patienter med BRPC har gavn af forbehandling med kombinationskemoterapi eller RKT (58, 59, 77, 78) (se tabel 3 i Bilag). Der er dog kun få randomiserede studier med patienter med borderline PC. Det store hollandske studie (PREOPANC) med 246 patienter med resektabel eller borderline PC viste flere R0-resektioner og længere OS(58, 59). I et japansk randomiseret fase III studium med 362 patienter med en blanding af resektabel og venøs borderline resektabel sygdom, var der langt flere patienter der fik foretaget R0-resektion og OS blev øget for de patienter der fik forbehandling med en kombination af gemcitabin og S1 (peroral 5FU-analog)(52). Patienter med BRPC bør derfor forbehandles med kombinationskemoterapi.

Stråleterapi

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

KRT vs. kemoterapi

Dette spørgsmål er fortsat uafklaret, idet 2 randomiserede studier viste modsatrettede resultater(79, 80). I et fransk studium blev 119 patienter (af 176 planlagte) med LAPC randomiseret til præoperativ RKT (60 Gy/30 fraktioner konkomitant 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(79). Et tilsvarende amerikansk studium inkluderede 71 patienter (af 316 planlagte). I modsætning til overstående fandt man, at KRT (50 Gy/28 fraktioner og konkomitant gemcitabin) forlængede median OS (11,0 mod 9,2 måneder)(80).

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(81). 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, levede mediant i 15 måneder.

I LAP-07-studiet blev 442 patienter randomiseret til enten fortsat kemoterapi eller kemoradioterapi (RKT) efter 4 måneders behandling med gemcitabin med eller uden erlotinib(82). Studiet viste ingen overlevelsesgevinst ved KRT, men bedre lokal kontrol, og KRT kan derfor betragtes som et alternativ til fortsat kemoterapi hos udvalgte patienter med sygdomskontrol efter induktionskemoterapi. Der var ingen effekt af tillæg af erlotinib.

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(83).

I CONKO-007 blev 495 patienter med primært ikke-resektabel LAPC behandlet med induktionskemoterapi, overvejende FOLFIRINOX, og 336 patienter uden progression efter 3 måneder blev randomiseret til fortsat kemoterapi eller gemcitabin-baseret KRT med 50,4 Gy(84) (se tabel 4 i Bilag). Studiet viste ingen signifikant forbedring i samlet R0-resektionsrate i hele den randomiserede population (25 % vs. 18 %; p=0,113) og ingen OS-gevinst (HR 0,94; p=0,57). Blandt de patienter, der faktisk blev opereret, var R0-resektion dog hyppigere efter KRT end efter fortsat kemoterapi (69,4 % vs. 50,0 %; p=0,04). CONKO-007 understøtter derfor ikke rutinemæssig KRT til alle patienter med LAPC efter induktionskemoterapi, men støtter selektiv anvendelse efter MDT-vurdering hos patienter, hvor lokal behandling kan øge sandsynligheden for radikal resektion.

Stereotaktisk strålebehandling (SBRT)

Stereotaktisk strålebehandling har tidligere været anvendt til patienter med LAPC, omend med svære bivirkninger til følge. Siden indførelsen af MR-guidet strålebehandling er muligheden for at tilbyde SBRT genopstået. Internationalt vinder behandlingen mere og mere indpas til patienter med LAPC. SBRT består af højdosis præcisions-strålebehandling givet på få behandlinger, hvorfor den total behandlingstid er væsentlig reduceret sammenholdt med konventionel kemo-strålebehandling. Et ofte anvendt regime er 50 Gy på 5 fraktioner givet på 10-12 dage. Behandlingen gives med en meget beskeden margen til tumor på kun få mm (med KRT var margen ofte 2-3 cm) med kontrol af lokalisation af stråleområde ved alle behandlinger. Dermed reduceres det bestrålede volumen væsentligt og specielt reduceres dosis til duodenum og andre kritiske strukturer, hvilket reducerer bivirkninger. I klinisk praksis anvendes SBRT oftest efter kemoterapi for at opnå bedre lokal-kontrol. Der foreligger studier, som viser god lokal sygdomskontrol med meget beskedne bivirkninger(85). SBRT's rolle i behandlingsalgoritmen for patienter med LAPC er fortsat uafklaret, og der mangler randomiserede studier, som kan bekræfte effekten. SBRT bør derfor fortrinsvis udføres i protokolleret regi eller efter MDT-vurdering.

I et fase II studium fra 2022, randomiseredes patienter med BRPC mellem at modtage enten 8 serier mFOLFIRINOX (arm A) versus 7 serier mFOLFIRINOX samt SBRT (33-40 Gy/5 fraktioner) (arm B). Det primære endepunkt var OS ved 18 måneder. Studiet måtte lukke arm B før tid grundet for få R0-

resektioner. mOS var 29.8 måneder (arm A) vs 17.1 måneder (arm B). I dette studium konkluderede man at der ikke var en gevinst ved at tillægge SBRT til behandlingen(86).

I et fase II studium, publicereret i 2024, tilbød man patienter med BRPC eller LAPC, strålebehandling i form af SBRT (50 Gy/5 fx). Alle patienter havde modtaget minimum 3 måneders kemoterapi. Det primære endepunkt var udvikling af grad 3 toksicitet eller højere i relation til SBRT. I studiet fandt man ingen grad 3 bivirkninger eller højere som var direkte relateret til SBRT. 2 års-overlevelsen var 53.6% fra diagnose og 40.5% fra tidspunktet for deltagelse i studiet(87).

I det randomiserede fase II-studie SABER blev mFOLFIRINOX med eller uden SBRT (35 Gy/5 fraktioner) undersøgt hos patienter med lokalavanceret, inoperabel PC(88). Studiet blev lukket før tid efter inklusion af 37 af de planlagte 92 patienter. Tillæg af SBRT medførte ingen signifikant forbedring i mPFS (14,0 vs. 11,7 måneder) eller mOS (28,9 vs. 28,1 måneder), men behandlingen var gennemførlig uden øget toksicitet og med numerisk bedre lokal kontrol.

Planlægning og levering af strålebehandling

Strålebehandling bør gives under kvalitetskontrol iht. standardiserede retningslinjer(89). Såfremt der ønskes tumorskrumpning, bør der anvendes KRT eller SBRT. RT alene i lavere dosis (<30 Gy) som palliation er ikke undersøgt tilstrækkeligt til at danne grundlag for anbefalinger. Lave doser af RT har kun en rolle i forbindelse med smertelindring(90).

Evaluering af behandlingsrespons

Det er vanskeligt at evaluere sygdommens resektabilitet efter forsøg på ”downstaging”. Hverken CT eller EUS har god sensitivitet eller specificitet(64, 91-93). Resektabilitetsvurderingen må derfor foretages som en samlet vurdering af patientens almentilstand, billeddiagnostik, CA19-9 respons, klinisk respons samt fund ved en evt. supplerende laparoskopi (3, 6, 9, 64, 71)☒☒☒

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. Ved BRPC og LAPC skal den mulige gevinst ved intensiv kombinationskemoterapi og eventuel strålebehandling afvejes mod risikoen for toksicitet, behandlingsbyrde og påvirkning af livskvaliteten. For nogle patienter vil muligheden for senere radikal resektion have høj prioritet, mens andre kan foretrække mindre intensiv behandling. Der foreligger begrænset direkte evidens om patientpræferencer i denne specifikke situation, og vurderingen er derfor primært baseret på klinisk erfaring samt rapporterede effekt- og toksicitetsdata fra de kliniske studier.

Rationale

Randomiserede studier støtter præoperativ behandling frem for primær kirurgi ved BRPC, og kombinationskemoterapi anbefales derfor som førstevalg. Der er ikke dokumenteret entydig overlegenhed af ét moderne kombinationsregime, hvorfor anbefalingen ikke angiver et specifikt regime. Kemo-strålebehandling kan anvendes som alternativ, men der er ikke dokumenteret overlegen effekt sammenlignet med moderne kombinationskemoterapi.

Ved LAPC støtter de randomiserede data anvendelsen af kombinationskemoterapi hos patienter, der kan tåle denne behandling. Monoterapi er et relevant alternativ hos patienter, der ikke er egnede til kombinationsbehandling. Da randomiserede studier ikke har vist en sikker overlevelsesgevinst ved rutinemæssig strålebehandling, anbefales denne selektivt efter induktionskemoterapi og MDT-vurdering. Betegnelsen strålebehandling anvendes frem for specifikt SBRT, da evidensgrundlaget omfatter både konventionel kemo-strålebehandling og stereotaktiske teknikker.

Molekylær profilering formuleres som en mulighed frem for et krav, da den direkte evidens for forbedret overlevelse ved rutinemæssig genomisk profilering fortsat er begrænset, og klinisk anvendelighed afhænger af tilgængelige målrettede behandlinger og kliniske studier.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 9-14 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Anbefalingerne afspejler overvejende allerede etableret klinisk praksis. Kombinationskemoterapi, MDT-revurdering, selektiv strålebehandling og molekylær profilering indgik også i den tidligere version af retningslinjen. De reviderede anbefalinger forventes derfor ikke i sig selv at medføre væsentlige merudgifter eller organisatoriske ændringer ud over den nuværende drift.

Praktiske overvejelser

Patienter med BRPC og LAPC bør vurderes multidisciplinært både før behandlingsstart og løbende under behandlingen. Ved BRPC bør revurdering med henblik på resektion foretages efter cirka 2-3 måneders forbehandling. Ved LAPC bør muligheden for resektion løbende genovervejes hos patienter uden progression.

Responsvurderingen bør baseres på en samlet vurdering af klinisk tilstand, billeddiagnostik og CA19-9. Efter behandling kan vedvarende karinvolvering på CT ikke alene anvendes til at udelukke resektion. CA19-9 bør fortolkes under hensyntagen til galdevejsobstruktion og bilirubinniveau.

Strålebehandling bør besluttes på MDT og gennemføres på centre med relevant ekspertise. Valg af teknik og dosis skal tilpasses tumorens lokalisation og relation til især duodenum, ventrikel og øvrige risikoorganer.

Molekylær profilering forudsætter egnet tumorvæv og bør som udgangspunkt ikke forsinke opstart af standardbehandling. Ved utilstrækkeligt væv må behovet for ny biopsi vurderes individuelt.

Metastaserende PC

15. Patienter med metastaserende pancreascancer i PS 0-1, som er egnede til kombinationskemoterapi, skal tilbydes FOLFIRINOX, NALIRIFOX* eller gemcitabin og nab-paclitaxel (A). Gemcitabin-capecitabin skal anvendes hos patienter, som ikke er egnede til disse regimer, men vurderes egnede til kombinationskemoterapi (A).

    ● ● ● Godkendt af EMA på denne indikation, men forholdet mellem omkostninger og effekt/sikkerhed er endnu ikke vurderet af Medicinrådet - [Rapport]

16. Skrøbelige patienter (inkl. patienter i PS 2) med metastaserende pancreascancer, som er egnede til behandling, kan tilbydes gemcitabin (A). Udvalgte patienter i PS 2 kan tilbydes dosisreduceret kombinationskemoterapi med gemcitabin og nab-paclitaxel (B)

17. Efter behandling med FOLFIRINOX i 4 måneder uden progression kan vedligeholdelsesbehandling med 5FU/folininsyre overvejes (B)

18. Anden-linje kemoterapi skal tilbydes patienter i PS 0-1 og udvalgte patienter i PS 2 (efter gemcitabin i første linje (A) og efter flerstof kemoterapi i første linje (B))

19. Molekylær-genetisk profilering kan foretages hos patienter, der er kandidater til systemisk kræftbehandling, såfremt der er egnet materiale. Som minimum bør analyserne omfatte BRCA- og KRAS-mutationer, samt analyse for dMMR/MSI. Hvis tumor er KRAS vildtype, kan omfattende molekylær profilering overvejes (B)

20. Platinholdig kemoterapi foretrækkes som første-linje behandling af patienter med BRCA-mutation (B)

21. Patienter i god almen tilstand med metastatisk pancreascancer og germline (nedarvet) BRCA-mutation, som er uden progression efter mindst 4 måneders platinholdig kemoterapi og ikke tolererer eller skønnes at have gavn af fortsat kemoterapi, kan tilbydes vedligeholdelsesbehandling med olaparib* (B)

    ● ● ● Godkendt af EMA på denne indikation, men forholdet mellem omkostninger og effekt/sikkerhed er endnu ikke vurderet af Medicinrådet - [Rapport]

Ad anbefaling 15-21

Litteratur og evidensgennemgang

Der tages udgangspunkt i to metanalyser (94, 95). Cochrane-gruppen konkluderer at gemcitabin som monoterapi er mere effektivt end 5FU og at kombinations-kemoterapi (gemcitabin i kombination med fluoropyrimidin eller nab-paclitaxel, og FOLFIRINOX) øger respons-raten, forlænger PFS og OS og forbedrer eller vedligeholder livskvaliteten, selvom der er flere bivirkninger(94).

I den anden metaanalyse konkluderer forfatterne at FOLFIRINOX og NALIRIFOX bør være de foretrukne muligheder for patienter, der skønnes at kunne tåle disse regimer, mens gemcitabin og nab-paclitaxel er et meningsfuldt alternativ, især hos patienter, der ikke er egnede til triplet-behandling. Det konkluderes yderligere at studier, der undersøger sekventielle eller alternerende regimer, er lovende og bør testes i fase III-undersøgelser(95).

Et nyt, større randomiseret fase II-studium (omtalt nedenfor) har dog rejst tvivl om det bedste behandlingsvalg hos patienter med metastatisk PC uden germline BRCA1/2 eller PALB-2 mutationer, idet median OS (et sekundært endepunkt) var signifikant længere ved behandling med gemcitabin + nab-paclitaxel sammenholdt med modificeret (m)FOLFIRINOX (HR 1,57 (CI 1,08-2,28), P=0,017), og bivirkningsprofilen favoriserede også denne behandling(96). Der er således endnu ingen fase III-data, som kan understøtte valg af enten FOLFIRINOX eller gemcitabin + nab-paclitaxel som 1. linje kombinationskemoterapi hos vestlige patienter.

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

Enkeltstof kemoterapi

Gemcitabin blev standardbehandling i 1997, idet et mindre randomiseret studium af patienter med LAPC og metastatisk PC med 5FU/folininsyre som komparator viste forlænget OS til mediant 6 måneder og forbedret symptomscore hos 25 %. Responsraten ved behandling med gemcitabin var under 10 %(97). Gemcitabin som monoterapi anvendes i dag fortrinsvist til patienter, som ikke tolererer kombinationskemoterapi.

Kombinationskemoterapi

Kombinationsbehandlinger indeholdende flere forskellige kemoterapeutika eller kemoterapeutika kombineret med biologiske behandlinger er undersøgt i talrige fase III-studier med sammenlagt tusindvis af patienter(57, 94, 98-102). Indtil 2010 havde intet enkeltstudium vist en klinisk betydende

overlevelsesforbedring ved kombinationsbehandling sammenlignet med gemcitabin alene, men metaanalyser viste en signifikant, om end moderat, overlevelsesgevinst ved gemcitabin-baserede tostofkombinationer med fluoropyrimidin — 5-FU, capecitabin eller S-1 — samt ved trestofkombinationer med gemcitabin, fluoropyrimidin og platin. Gevinsten syntes primært at gælde patienter i god almentilstand, mens patienter med dårlig performance status ikke havde samme fordel(103).

Gemcitabin + capecitabin er undersøgt i flere fase III-studier ved avanceret PC. Herrmann et al fandt ikke en statistisk signifikant OS-forbedring i hele populationen, men beskrev alligevel regimet som et muligt alternativ hos patienter i god performance status(104). Cunningham et al viste heller ikke en praksisændrende OS-gevinst i studiet, men den indbyggede metaanalyse viste en signifikant OS-fordel for gemcitabin + capecitabin sammenlignet med gemcitabin alene(98). Disse ældre regimer er ikke direkte sammenlignet med moderne kombinationskemoterapi som FOLFIRINOX, gemcitabin + nab-paclitaxel eller NALIRIFOX og betragtes derfor primært som alternativer hos patienter i god almentilstand, der ikke er egnede til de moderne standardregimer, men alligevel vurderes egnede til kombinationsbehandling.

Førstelinje behandling

I 2011 publiceredes et fase III-studium (PRODIGE 4), der inkluderede 342 patienter i god almentilstand med metastatisk sygdom. Patienter, der fik behandling med en kombination af 5FU/folininsyre, irinotecan og oxaliplatin (FOLFIRINOX), havde en signifikant forlænget median OS på 11,1 måneder sammenlignet med patienter behandlet med gemcitabin (median OS 6,8 måneder)(62). Responsraten blev øget fra 9 % til 32 %. Kombinationen gav anledning til øget toksicitet, såsom diarre, træthed, GI symptomer, neuropati og febril neutropeni. Trods flere bivirkninger var livskvaliteten bedre i længere tid i gruppen, der blev behandlet med FOLFIRINOX.

I 2013 publiceredes MPACT-studiet, hvor man inkluderede 861 patienter i god almentilstand med metastatisk sygdom. Patienterne blev randomiseret til gemcitabin monoterapi eller gemcitabin kombineret med nab-paclitaxel. Tillæg af nab-paclitaxel øgede den mediane OS fra 6,7 måneder til 8,5 måneder, og responsraten blev øget fra 7 % til 23 %. Kombinationen gav anledning til øget toksicitet, specielt nervepåvirkning og febril neutropeni(63). Et randomiseret fase II-studium viste senere, at en signifikant større andel af patienterne bevarede deres livskvalitet efter 3 måneders behandling med gemcitabin + nab-paclitaxel sammenlignet med gemcitabin alene (58 % versus 34 %)(105).

I 2023 blev resultaterne fra NAPOLI 3-studiet publiceret. I dette fase III-studium af 770 patienter med metastatisk sygdom i PS 0-1 undersøgte man effekten af trestof-kombinationsbehandling med liposomalt irinotecan, oxaliplatin og 5FU/leucovorin (NALIRIFOX) versus to stof-behandling med gemcitabin + nab-paclitaxel. Den mediane OS var signifikant længere ved behandling med NALIRIFOX end gemcitabin + nab-paclitaxel, henholdsvis 11,1 og 9,2 måneder, mens forskellen i responsraten (42 % vs. 36 %) ikke var signifikant. Ved NALIRIFOX rapporteredes flere grad 3-4 tilfælde af neutropeni, hypokaliæmi og gastro-intestinale bivirkninger, mens forekomsten af hæmatologiske bivirkninger og perifer neuropati var højere i gemcitabin + nab-paclitaxel-gruppen (Wainberg, Melisi et al. 2023). I NALIRIFOX-regimet benyttes liposomalt irinotecan, som ikke er godkendt til behandling af PC i Danmark. Et efterfølgende randomiseret fase II-studium blandt 117 kinesiske patienter med metastatisk PC viste ligeledes signifikant længere mPFS med NALIRIFOX end med gemcitabin + nab-paclitaxel (7,6 vs. 3,7 måneder; HR 0,56; p=0,0115), mens forskellen i mOS ikke var signifikant (12,9 vs. 8,9 måneder; HR 0,72); studiet blev lukket før tid(106). FOLFIRINOX og NALIRIFOX er ikke blevet direkte sammenlignet, men i et større systematisk review med Bayesian network meta-analyse fra 2024, konkluderedes det, at både FOLFIRINOX og NALIRIFOX kan være førstevalg til patienter i god almen tilstand(95, 107). Andre anbefaler ikke NALIRIFOX ud fra en vurdering af cost-benefit(108).

Et stort, tre-armet fase II/III-forsøg (GENERATE, JCOG1611) af udelukkende Japanske patienter sammenlignede effekten af modificeret (m)FOLFIRINOX, S1 + irinotecan + oxaliplatin (S1-IROX) og gemcitabin + nab-paclitaxel(109). Forsøget blev afbrudt efter en interimanalyse af 426 patienter, da der ikke kunne demonstreres overlevelsesgevinst af mFOLFIRINOX (median OS 14.0 mdr.) eller S1-IROX (median OS 13.6 mdr.) sammenholdt med gemcitabin + nab-paclitaxel (median OS 17.1 mdr.). Den mediane PFS var ens i de tre grupper (5.8-6.7 mdr.). Et fase II-forsøg med 1:1 randomisering af 160 nordamerikanske patienter med metastatisk PC uden germline BRCA1/2 eller PALB-2 mutationer til behandling med gemcitabin + nab-paclitaxel eller mFOLFIRINOX viste ingen signifikant forskel vedr. PFS, som var det primære endepunkt (HR 1,37 (CI 0,97-1,92), P=0,069)(96). Median OS var dog signifikant bedre ved gemcitabin + nab-paclitaxel (HR 1,57 (CI 1,08-2,28), P=0,017) og bivirkningsprofilen favoriserede også denne behandling.

I mange guidelines anbefales gemcitabin monoterapi til skrøbelige patienter. Dog kan udvalgte, skrøbelige patienter have bedre gavn af kombinations-kemoterapi. I et fase II-studium af patienter i PS 2, blev 221 patienter randomiseret til gemcitabin sammen med henholdsvis reduceret eller fuld dosis nab-paclitaxel (100 versus 125 mg/m2)(110). Behandlingen var generelt tolerabel, men med hyppigere forekomst af svær neuropati og diarre i gruppen, som startede med fuld dosis nab-paclitaxel. Der var ingen signifikant forskel på PFS (5,4 versus 6,6 måneder). Dosis blev ofte reduceret under behandlingsforløbet i begge grupper, resulterende i en ens kumuleret dosisintensitet på 75 %. I en metaanalyse har man yderligere konkluderet, at den forlængede overlevelse hos patienter, der behandles med kombinations-kemoterapi, også genfindes hos patienter over 65 år(100). I et igangværende dansk fase II-studium af skrøbelige patienter med PC bliver patienterne randomiseret til enten gemcitabin eller reduceret dosis gemcitabin og nab-paclitaxel (DPCG-01 studiet)(111).

Sekventiel behandling og vedligeholdelsesbehandling

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

I FIRGEM-studiet blev sekventiel behandling med henholdsvis FOLFIRI og gemcitabin i 2 måneder ad gangen sammenlignet med gemcitabin alene(112). Alternerende behandling medførte højere responsrate (37 % versus 10 %), længere PFS (5,0 versus 3,4 måneder), men ikke signifikant længere OS (11,0 versus 8,4 måneder). Livskvaliteten blev bevaret i længere tid ved sekventiel behandling. I det opfølgende studium (FIRGEMAX) blev 127 patienter randomiseret til gemcitabin + nab-paclitaxel indtil progression versus sekventiel behandling med gemcitabin + nab-paclitaxel i 2 måneder og FOLFIRI i 2 måneder, men der fandtes ikke signifikant forskel på effekt(113).

I SEQUENCE-studiet blev 157 patienter randomiseret til gemcitabin + nab-paclitaxel indtil progression eller sekventiel behandling med gemcitabin + nab-paclitaxel i 2 måneder og FOLFOX i 2 måneder(114). Sekventiel behandling medførte højere responsrate (40 % versus 20 %), længere PFS (7,9 versus 5,2 måneder) og længere OS (13,2 versus 9,7 måneder).

I ALPACA-studiet startede 325 patienter behandling med gemcitabine + nab-paclitaxel og efter 3 serier blev 174 patienter med stabil sygdom randomiseret til fortsat gemcitabin + nab-paclitaxel eller mindre intensiv behandling med gemcitabin monoterapi i hver 2. serie(115). Der var ingen forskel i median OS efter randomisering (10,4 versus 10,5 måneder), men færre grad 3 bivirkninger (herunder neuropati) i den alternerende gruppe.

I et 3-armet fase II-studium (PANOPTIMOX-PRODIGE 35) blev 276 patienter randomiseret til FOLFIRINOX i 6 mdr (arm A), FOLFIRINOX i 4 mdr. efterfulgt af 5FU/folininsyre som vedligeholdelse (arm B), eller sekventiel behandling med alternerende gemcitabin + 5FU/folininsyre + irinotecan hver

2. måned (arm C)(116). 6-måneders PFS var 47 % i arm A, 43 % i arm B og 34 % i arm C. Median OS var hhv. 10,1, 11,2 og 7,3 mdr., mens median overlevelse uden forværring i livskvalitets-score var højere (11,4 mdr.) i arm B end i arm A (7,2 mdr.) og C (7,5 mdr.). FOLFIRINOX i 4 mdr. efterfulgt af 5FU/folininsyre-vedligeholdelse medførte således samme effekt, men bedre livskvalitet, dog på bekostning af hyppigere forekomst af svær neuropati, som kan skyldes højere kumulativ oxaliplatin-dosis efter reinduktion.

Behandling af patienter med progression efter førstelinje kemoterapi

Anden-linje kemoterapi er hyppigst klinisk relevant hos patienter, som har modtaget kombinationskemoterapi i første linje, men der findes kun få randomiserede studier af effekten af anden-linje kemoterapi efter progression under kombinationsbehandling(117).I GEMPAX-studiet blev 211 patienter randomiseret 1:2 til gemcitabin (n=71) eller gemcitabin-baseret kombinationskemoterapi (n=140) efter progression under FOLFIRINOX-behandling(118). Kombinationsbehandling øgede responsraten (fra 4 % til 17 %) og forlængede PFS (fra 2,0 til 3,1 måneder), men der var ingen signifikant forskel i det primære endepunkt, median OS (5,9 versus 6,4 måneder). Der var flere patienter (17 % versus 3 %), der stoppede behandling pga. bivirkninger ved kombinationsbehandling. Der var ingen kliniske relevant forskel i livskvalitet ved baseline eller efter 8 uger.

I PANTHEON-studiet blev 60 patienter, efter progression under behandling med gemcitabin + nab-paclitaxel, randomiseret til irinotecan- (n=37) eller oxaliplatin-baseret kombinationskemoterapi med 5-FU/folininsyre (n=23)(119). Der var ingen forskel i PFS (mediant 2,4 måneder for begge regimer) eller OS (mediant 5,9 måneder for begge regimer).

Der er enkelte randomiserede studier, der viser en overlevelsesgevinst, hvis der gives anden-linje kemoterapi efter gemcitabin-baseret behandling. Et stort 3-armet studium (NAPOLI-1) viste at liposomalt 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(120). 5-FU/folininsyre + liposomalt irinotecan er derfor det bedst dokumenterede regime efter gemcitabin-baseret 1.-linjebehandling hos patienter i god almentilstand, men liposomalt irinotecan er ikke godkendt til anvendelse ved PC i Danmark og studiet inkluderede ikke patienter, som tidligere havde modtaget gemcitabin + nab-paclitaxel. Fase III-studier af ubundet irinotecan og 5FU vs. 5FU er ikke udført.

Et mindre studium (CONKO) viste, at oxaliplatin + 5FU sammenlignet med BSC forlængede OS(121). Et andet studium (PANCREOX) med sammenligning af 5FU og oxaliplatin + 5FU, viste at 5FU var mest effektivt(122). I en metaanalyse af 5FU- og oxaliplatin-baseret kemoterapi med justering for patienternes performance status var effekten af denne behandling og behandling med 5FU og liposomalt irinotecan den samme, ligesom forekomsten af bivirkninger var ens(123).

Et anden-linje, 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(124).

Molekylært målrettet behandling

Kemoterapi og molekylært målrettet behandling

Der er publiceret talrige randomiserede studier, hvor kemoterapi er sammenlignet med kemoterapi i kombination med molekylært målrettet behandling, men der er ingen studier - inklusive metaanalyser - der har vist en klinisk meningsfuld effekt af tillæg af målrettet behandling hos molekylært uselekterede patienter(28, 82, 100, 102, 125-131).

EGFR-hæmningStudier med EGFR-hæmmere har vist begrænset og ikke entydig effekt. I fase III-studiet NCIC CTG PA.3 med 569 patienter medførte tillæg af erlotinib til gemcitabin en statistisk signifikant forlængelse af overlevelsen sammenlignet med gemcitabin alene (median OS 6,24 vs. 5,91 måneder; HR 0,82; p=0,038)(132). Effekten er ikke vurderet klinisk meningsfuld, og kombinationsbehandlingen var mere toksisk. SWOG S0205 viste ingen effekt af at tillægge cetuximab til gemcitabin(133).

I NOTABLE studiet blev 92 patienter med KRASWT–tumorer randomiseret til gemcitabin eller gemcitabin + nimotuzumab (en EGFR-hæmmer). Median PFS blev forlænget fra 3,6 til 4,2 måneder (HR 0,60, p=0.04), mens forskellen i OS (8,5 versus 10,9 måneder) ikke var statistisk signifikant (HR 0,66, p=0,08), og der var ikke forskel i responsraten (10 % versus 7 %)(134). Samlet peger resultaterne på, at EGFR-hæmning kan have klinisk relevans, særligt blandt patienter med KRASWT tumorer(134), men den kliniske overførbarhed til bredere patientpopulationer, herunder de, som er behandlet med moderne kombinationskemoterapi, er endnu uafklaret.

Behandling af patienter med HRD-gendefekter inklusive gBRCA1/2 mutationer

Op mod 15–19 % af patienter med PC har forandringer i gener involveret i den homologe rekombination, herunder BRCA1, BRCA2, og PALB2(135-138). Disse gener koder for proteiner, der er kritiske for DNA-reparation og defekt homolog rekombination (HRD) er derfor prædiktivt for øget følsomhed overfor platin (138-146) og PARP-hæmmere(147-149).

Hos patienter med HRD foretrækkes platinbaseret kemoterapi som første linje behandling (143) (se tabel 5 i Bilag). En metaanalyse af observationelle studier har vist, at median OS bliver omtrent fordoblet hos patienter med HRD, som behandles med platinholdig kemoterapi sammenholdt med HRDWT-patienter, mens patienter med HRD har kortere median OS ved behandling med non-platinholdig kemoterapi sammenholdt med HRDWT-patienter(150).

I et fase III-studium (POLO) med 154 patienter med germline (nedarvet) BRCA1/2-mutation og metastatisk PC, som ikke havde sygdomsprogression efter mindst 4 måneders 1. linje platin-baseret kemoterapi, forlængede vedligeholdelsesbehandling med PARP-hæmmeren olaparib PFS signifikant sammenlignet med placebo (mediant 7,4 vs. 3,8 måneder)(148, 151). Behandlingen var forbundet med nogen toksicitet, mens livskvalitet og median OS var ens i de to grupper. En begrænsning ved studiet var fravær af en kontrolarm med fortsat kemoterapi til progression.

Effekten af PARP-hæmmere hos PC-patienter med HRD uden for POLO-lignende kriterier er ikke endelig fastlagt. Et randomiseret fase II-studium, der undersøgte cisplatin + gemcitabin +/- PARP hæmmer, viste ingen effekt af tillæg af PARP-hæmmer(142). Dog blev der observeret en bemærkelsesværdig langtidsoverlevelse (3-års OS på 18 %). Real-world-data for olaparib-behandling af germline BRCA-muteret PC er støttende, men kan ikke erstatte randomiseret evidens(152). I en opgørelse af patienter med germline BRCA-mutationer, som var refraktære overfor gemcitabin-baseret kemoterapi, var monoterapi med PARP-inhibitor forbundet med en responsrate på 22 %(147). Et fase II studium undersøgte PARP-hæmmeren rucaparib som vedligeholdelsesbehandling hos 42 patienter med platinum-sensitiv, avanceret PC og somatisk eller germline BRCA1/2-, eller PALB2-mutation (153). Studiet viste en ORR på 41,7 %, PFS på 13,1 måneder og en median OS på 23,5 måneder. Rucaparib er ikke godkendt til PC, og der er rapporteret sjældne alvorlige senkomplikationer, herunder behandlingsrelateret MDS/AML(154). I fase II-studiet NIRA-PANC blev niraparib undersøgt hos 37 patienter med metastatisk eller inoperabel PC og germline eller somatiske DDR-genalterationer; 29 var evaluerbare(155). En 6-måneders PFS-raten var 41 %, mPFS 4,4 måneder, mOS 10,3 måneder og DCR 72 %. I den BRCA1/2-altererede subgruppe var en 6-måneders PFS-raten 50 % og mOS 12,1 måneder. I fase II-studiet med 32 patienter med avanceret PC og patogene varianter i BRCA1/2, PALB2, ATM eller CHEK2 medførte niraparib en 6-måneders PFS-rate på 25 %, ORR på 14 %, mPFS på 2,0 måneder og mOS på 10,2 måneder, med

længstvarende effekt hos enkelte patienter med biallelisk ATM-inaktivering(156). Resultaterne fra TAPUR-fase II-kohorten med 28 patienter med ATM-altereret PC understøtter heller ikke rutinemæssig anvendelse af olaparib i denne patientgruppe(157). I fase II-studiet POLAR blev pembrolizumab + olaparib undersøgt som vedligeholdelsesbehandling hos 63 patienter med metastatisk PC og sygdomskontrol efter platinbaseret kemoterapi(158). I kohorten med BRCA1/2- eller PALB2-muteret HRD (n=33) var ORR 35 %, mPFS 8,3 måneder og mOS 28 måneder, men studiets prædefinerede primære endepunkter blev ikke opfyldt. Aktiviteten var lavere ved non-core HRD og HRD-vildtype.

Immunterapi

Immunterapi har revolutioneret behandlingen af en række kræftsygdomme, men har generelt ikke vist effekt ved PC(159-161). Talrige fase I/II-forsøg med immun checkpoint inhibitorer (ICI), cancervacciner, adaptiv immuncelleterapi og kombinationer med eller uden kemoterapi har i de fleste tilfælde givet skuffende resultater(162). Immunterapi anbefales derfor ikke til molekylært uselekteret PC udenfor kliniske protokoller.

Immun checkpoint inhibitorer

En lille subgruppe af patienter med defekt mismatch repair (dMMR/MSI) — ca. 1 % blandt KRAS-muterede og op til 5 % blandt KRASWT — har vist følsomhed overfor ICI, og en andel af patienterne kan opnå komplet respons(163-165). I et tidligt studium af pembrolizumab hos patienter med MSI-H tumorer, opnåede 5 ud af 8 patienter med PC respons(163). Denne behandling er internationalt godkendt til dMMR/MSI uanset kræftdiagnose. I en større retrospektiv analyse af 833 patienter med PC blev dMMR/MSI påvist hos syv patienter (0,8 %), hvoraf 3 opnåede respons efter ICI-behandling (Hu, Shia et al. 2018). I KEYNOTE-158 studiet blev tumorsvind set hos 4 ud af 22 patienter med dMMR/MSI (18 %), men median PFS og OS var blot 2,1 og 4 måneder(166). Til sammenligning fandt et fransk retrospektivt studium af 31 patienter med dMMR/MSI en responsrate på 48 % og median PFS på 27 måneder(167). Yderligere tyder data fra et retrospektivt studium af Majo et al. på begrænset effekt af kemoterapi hos patienter med dMMR/MSI. Blandt 13 patienter, som modtog ICI som 1. eller 2. linjebehandling, blev der observeret en responsrate på 92 % – heraf 54 % komplet og 38% partiel respons. Til sammenligning blev der anvendt 12 kemoterapiregimer hos ni patienter uden objektiv respons(168).

Udover dMMR/MSI har høj tumor mutationsbyrde (TMB-H) i en række cancere vist sig korreleret med effekt af ICI. I en stor analyse af 21.932 patienter med PC havde dog kun 1,3 % TMB-H (≥10 mut/Mb). Blandt de 51 patienter, der fik ICI, havde TMB-H gruppen signifikant længere median overlevelse (25,7 vs. 5,2 måneder; HR 0,32; p = 0,034)(169). Analyse af dMMR/MSI-H og TMB-H bør derfor indgå ved omfattende molekylær profilering.

Elraglusib

Elraglusib er en GSK-3β-hæmmer og ikke klassisk immunterapi, men har immunmodulerende effekter i tumor-mikromiljøet(170). I et randomiseret fase II-studium ved førstelinjebehandling af metastatisk PC forbedrede elraglusib i kombination med gemcitabin + nab-paclitaxel median OS sammenlignet med gemcitabin + nab-paclitaxel alene (10,1 vs. 7,2 måneder; HR 0,62; p=0,01). Ét-års overlevelse var 44,1 % vs. 22,3 %. PFS blev ikke signifikant forbedret. Elraglusib er tildelt ”orphan medical product designation” af EMA, men er endnu ikke godkendt til anvendelse udenfor kliniske forsøg.

Cancervacciner

Anvendelse af adjuverende, individualiseret neoantigen mRNA-vaccine er en lovende strategi(171). I et fase I-studium blev vaccinen autogene cevumeran givet sekventielt med immunterapi (atezolizumab) og mFOLFIRINOX efter operation for PC. Ved median opfølgning på 3,2 år havde

patienter med respons i form af vaccineinducerede T-celler længere recidivfri overlevelse end non-respondere, og vaccineinducerede CD8+ T-cellekloner persisterede i betydeligt omfang i flere år. Resultaterne er hypotesegenererende, og et randomiseret fase II-studium pågår.

Et andet vaccinekoncept er den lymfeknude-targeterede, mutant KRAS-specifikke amphiphile vaccine ELI-002 2P. I de endelige fase I-data fra AMPLIFY-201 blev 25 patienter med minimal restsygdom efter standard loko-regional behandling inkluderet, heraf 20 med PC og 5 med kolorektalcancer(172). Vaccinen var målrettet KRAS G12D og G12R og inducerede vedvarende mutant KRAS-specifikke T-celler; antigen spreading blev observeret hos 67 % af patienterne.

T-celleterapi

Adoptiv T-celleterapi er eksperimentel ved PC, men tidlige data viser proof-of-concept. I en NEJM-kasuistik medførte behandling med TCR-genmodificerede T-celler rettet mod KRAS G12D objektiv regression hos en patient med metastatisk PC(173). Ved ESMO 2025 blev et first-in-human fase I-studium af NW-301V, en TCR-T-celleterapi rettet mod KRAS G12V hos HLA-A*11:01-positive patienter, præsenteret. Hos 14 patienter med avanceret pancreas- eller kolorektalcancer var ORR 42,9 %, og ved de to højeste dosisniveauer opnåede 50 % partielt respons og 50 % stabil sygdom(174).

Personlig medicin

Udover ovennævnte ændringer i HRD, TMB og MMR kan omfattende molekylær-genetisk analyse afsløre potentielt behandlingsrelevante molekylære ændringer hos subgrupper af PC-patienter. Ifølge internationale guidelines anbefales det, at denne analyse udføres tidligt i forløbet hos patienter med PC, der er kandidater til systemisk kræftbehandling(6, 9, 57).

Det er endnu uafklaret, om precisionsmedicin (målrettet behandling baseret på genomiske fund) som koncept er mere effektiv end standardbehandling(175). Et real-world-studium fra “Know Your Tumor”-registeret rapporterede signifikant længere median OS hos patienter med PC, som havde behandlingsrelevante molekylære ændringer og modtog matchet målrettet behandling, sammenlignet med patienter, der kun modtog ikke-matchet behandling(176). I det randomiserede fase III-studium AVATAR blev patienter med avanceret PC fordelt (1:2) til enten konventionel behandling efter lægens skøn (Arm A) eller præcisionsmedicin (Arm B)(177). Andenlinjebehandling blev givet til 39 patienter i den eksperimentelle arm, men kun fire (10,2%) modtog en målrettet behandling. De resterende 35 patienter kunne ikke få matchet behandling på grund af hurtig klinisk forværring, forsinkelser i analysesvar eller manglende tilgængelighed af målrettet medicin. Den mediane OS var henholdsvis 8,7 måneder (arm A) og 8,6 måneder (arm B) (P = 0,849), mens den mediane PFS var 3,8 og 4,3 måneder (P = 0,563). Bemærkelsesværdigt var median OS hos de fire patienter, der modtog precisionsmedicin, hele 19,3 måneder. Studiet viser at det i praksis er vanskeligt at implementere præcisionsmedicin hos patienter med PC.

Nedenstående gennemgang understreger betydningen af genetisk og molekylær profilering som grundlag for inklusion i kliniske studier og adgang til målrettet behandling(18, 178). Det skal dog bemærkes, at anvendelse af identificerede varianter i behandlingsøjemed afhænger af adgang til forsøgsprotokoller eller mulighed for behandling uden for protokol.

RAS-mutationer

KRAS-mutationer forekommer hos ca. 90 % af patienter med PC. De hyppigste varianter er KRAS G12D ca. 40–44 %, G12V ca. 30–32 % og G12R ca. 15–16 %, mens G12C kun udgør ca. 1–2 %; øvrige varianter omfatter bl.a. Q61- og G13-mutationer(179-183).

Specifikke KRAS G12C-hæmmere som sotorasib og adagrasib har vist klinisk aktivitet hos tidligere behandlede patienter med KRAS G12C-muteret PC. For sotorasib blev der rapporteret ORR 21 %, median PFS 4,0 måneder og median OS 6,9 måneder i en fase I/II-population med 38 patienter(184, 185). Garsorasib, en oral KRAS G12C-hæmmer, blev undersøgt i en samlet analyse af to fase I/II-studier med 24 patienter med KRAS G12C-muteret avanceret PC; blandt 22 evaluerbare patienter var ORR 45,5 %, median responsvarighed 6,4 måneder, median PFS 7,6 måneder og 6-måneders OS-rate 79,2 %(186). Glecirasib er en oral KRAS G12C-hæmmer undersøgt i en samlet analyse af to fase I/II-studier hos patienter med KRAS G12C-muterede solide tumorer(187). Blandt patienter med PDAC viste glecirasib lovende aktivitet med ORR omkring 46–47 %, DCR omkring 94 %, median PFS 5,5 måneder og median OS 10,8 måneder. Behandlingen var overvejende håndterbar, men data er baseret på små, ikke-randomiserede kohorter og er ikke etableret standardbehandling ved PC.

Setidegrasib, en KRAS G12D-selektiv proteinnedbryder, har i et fase I-studie vist aktivitet hos tidligere behandlede patienter med KRAS G12D-muteret metastatisk PC. Ved den valgte fase II-dosis på 600 mg havde 21 patienter med metastatisk PC ORR 24 %, median PFS 3,0 måneder og median OS 10,3 måneder. Et fase III-studie undersøger setidegrasib i kombination med mFOLFIRINOX eller NALIRIFOX som førstelinjebehandling ved KRAS G12D-muteret metastatisk PC(188). Der pågår desuden studier med andre KRAS G12D-hæmmere, andre pan-/multi-RAS-hæmmere og kombinationsstrategier, da resistens og begrænset responsvarighed fortsat er centrale udfordringer(189). I fase Ia-studiet viste den orale, selektive KRAS G12D-hæmmer RNK08954 foreløbig klinisk aktivitet ved KRAS G12D-muteret PC med en ukonfirmeret ORR på 33,3 %(190).

Nye, bredere KRAS-/RAS-rettede lægemidler undersøges nu ved PC. Daraxonrasib er en oral, multiselektiv RAS(ON)-hæmmer, der hæmmer signalering fra flere RAS-varianter. Anvendt i førstelinje viste fase I/II-data med daraxonrasib monoterapi hos 40 patienter med tidligere ubehandlet RAS-muteret mPDAC en ORR på 47 %, DCR på 92 %, 6-måneders PFS-rate på 71 % og 6-måneders OS-rate på 83 %; median PFS og OS var endnu ikke modne. Grad ≥3 behandlingsrelaterede bivirkninger sås hos 38 %, hyppigst udslæt, diarré og stomatitis/mucositis(191). I fase I/II-studiet RMC-6236-001 viste daraxonrasib klinisk aktivitet hos tidligere behandlede patienter med RAS-muteret PC(192). Blandt 26 patienter med RAS G12-mutation behandlet i 2. linje var ORR 35 %, median responsvarighed 8,2 måneder, median PFS 8,5 måneder og median OS 13,1 måneder. Blandt 38 patienter med RAS G12-, G13- eller Q61-mutationer var ORR 29 %, median PFS 8,1 måneder og median OS 15,6 måneder. RASolute-302-studiet af daraxonrasib vs. standard 2.-linje-kemoterapi viste forbedret OS ved tidligere behandlet mPC (13,2 vs. 6,7 mdr.; HR 0,40; p<0,0001)(193). Studiet viste også forbedret PFS, og daraxonrasib blev generelt tålt uden nye sikkerhedssignaler. Derudover sås en statistisk signifikant og klinisk meningsfuld forsinkelse i forværring af smerter samt global helbredsstatus/livskvalitet baseret på patientrapporterede outcomes.

Andre targeterbare genvarianter

Omkring 10% af tumorerne er KRASWT og forekomsten er højere blandt yngre patienter. Disse tumorer udviser oftere andre molekylære forandringer såsom genfusioner, amplifikationer og MSI, hvilket kan give mulighed for målrettet behandling(165, 194).

Forekomsten af fusionsgener i f.eks. FGFR2/3, RAF, ALK, RET, MET, NTRK1, ROS1, ERBB4 og NRG1 (165, 181) er generelt lav (typisk <1 % for de enkelte varianter), men både basket-studier og kasuistikker har dokumenteret klinisk effekt af målrettet behandling (195-198).

Entrectinib, en multikinasehæmmer rettet mod NTRK1-3 og ROS1, viste i en integreret analyse af tre fase I–II-studier en ORR på 57 % og median responsvarighed på 10 måneder blandt 54 patienter med NTRK-fusionspositive solide tumorer; 2 ud af 3 patienter med PC opnåede partielt respons (198). Larotrectinib, en selektiv TRK-hæmmer, viste i en samlet analyse af 159 patienter med TRK-fusionspositive solide tumorer en ORR på 79 % og median responsvarighed på 35,2 måneder,

komplet respons hos 16 % og median responsvarighed på 35,2 måneder; blandt to patienter med PC opnåede én partielt respons(199). En kasuistik beskrev 7 måneders sygdomskontrol med entrectinib hos en PC-patient med SLC4A4–ROS1-fusion (196). Repotrectinib, en næste-generations ROS1/TRK-hæmmer, har vist aktivitet ved NTRK-fusionspositive solide tumorer både hos TRK-hæmmer-naive og tidligere TRK-hæmmer-behandlede patienter, herunder ved solvent-front-resistensmutationer, men PC-specifikke data er fortsat meget begrænsede(200).

Zenocutuzumab, et bispecifikt, HER2/HER3-antistof, er FDA-godkendt via "accelerated approval" til avanceret/metastatisk NRG1-fusionspositiv PC efter progression på systemisk behandling, men er ikke godkendt af EMA. I det multinationale fase 2 eNRGy-studie blev 204 patienter med NRG1-fusionspositiv kræft på tværs af 12 tumortyper inkluderet og behandlet med zenocutuzumab(201). Blandt 36 patienter med PC blev der observeret et objektivt respons hos 15 (42 %; 95 % CI, 25–59), med en median varighed af respons på 7,4 måneder (95 % CI, 4,0–11,2). Seribantumab, et fuldt humaniseret anti-HER3-antistof, blev undersøgt i fase 2 CRESTONE-studiet hos 54 patienter med NRG1-fusionspositive solide tumorer, som tidligere havde modtaget mindst én behandling (inkl. 7 patienter med PC)(202). I den primære effektdelpopulation på 29 patienter (PC n=3) var ORR 34,5 % (95 % CI 17,9–54,3), DCR 79 %, median PFS 5,4 måneder og median OS 20,3 måneder. Klinisk respons blev også observeret hos patienter med PC, herunder én patient med bekræftet partiel respons hos en patient med ATP1B1–NRG1-fusion. Afatinib, en irreversibel pan-ErbB-hæmmer, har vist klinisk aktivitet i udvalgte tilfælde. I en retrospektiv, multicenter kohorteundersøgelse blev 110 patienter med NRG1-fusionspositive solide tumorer behandlet med enten afatinib (n=72) eller anden systemisk behandling (n=38)(203). Blandt patienterne havde 15 % PC. I PC-undergruppen (n=11) var den objektive responsrate 9,1 %, median PFS 4,6 måneder (95 % CI: 3,6–5,5) og median OS 6,9 måneder (95 % CI: 5,2–7,7). I en prospektiv case-serie blandt 47 patienter med PC blev tre identificeret med KRAS-vildtype tumorer og NRG1-fusioner(204). To af disse blev behandlet med afatinib og opnåede tumorrespons.

RET-fusioner er meget sjældne ved PC og ses især blandt KRAS-vildtype tumorer. I fase 1/2-studiet ARROW blev pralsetinib undersøgt i RET-fusionspositive solide tumorer(205). Blandt 23 evaluerbare patienter var ORR 57 %, median responsvarighed 12 måneder, PFS 7 måneder og OS 14 måneder; fire patienter havde PC, og respons blev observeret hos alle fire, herunder én komplet respons med behandlingsvarighed >33 måneder hos en PC-patient med JMJD1C-RET/TRIM33-RET-fusion. I LIBRETTO-001 (selpercatinib) blev 45 patienter med RET-fusion inkluderet, heraf 12 med avanceret PC. ORR blandt 11 evaluerbare patienter med PC var 54,5 % (95 % CI: 23,4–83,3 %)(205). Selpercatinib er EMA godkendt til voksne med lokalt avancerede eller metastatiske RET-fusionspositive solide tumorer efter progression på tidligere systemisk behandling.

ALK-rearrangementer forekommer hos ca. 1 % af patienter med PC, særligt blandt yngre med KRASWT tumorer(180). I en tidlig serie af fem patienter med ALK-fusionspositiv PDAC var alle KRAS-vildtype og yngre end 50 år; fire blev behandlet med ALK-hæmmer, og tre havde stabil sygdom, radiologisk respons og/eller normalisering af CA 19-9(180). Klinisk aktivitet er efterfølgende rapporteret i enkelte tilfælde med crizotinib, alectinib og lorlatinib. I en samlet gennemgang af rapporterede ALK-positive PC-tilfælde var median PFS med crizotinib 8,5 måneder, men datagrundlaget er meget begrænset(180, 206-209). En patient med PPFIBP1–ALK-fusion opnåede stabil sygdom i 5 måneder på alectinib og efterfølgende sygdomskontrol med lorlatinib efter resistensudvikling(207).

ERBB2 (HER2)-amplifikationer ses hos 2 % af patienter med PC. Tidlige fase II-studier med trastuzumab i kombination med capecitabin i uselekterede populationer eller trastuzumab/cetuximab ved HER2-overekspression viste ikke overbevisende klinisk effekt(210, 211). I Know Your Tumor-studiet blev fire patienter med ERBB2-amplificeret PC behandlet med trastuzumab i kombination med forskellige stoffer og opnåede responsvarighed fra 1 til over 12 måneder(208). I fase II-studiet MyPathway opnåede 2 ud af 9 patienter partielt respons på behandling med trastuzumab og

pertuzumab(212). Trastuzumab deruxtecan har tumoragnostisk FDA-godkendelse til HER2-positive solide tumorer, men i DESTINY-PanTumor02 var den PC-specifikke aktivitet begrænset med respons hos 1 ud af 25 patienter med HER2-ekspresserende PC(213). Samtidige KRAS-mutationer kan sandsynligvis nedsætte effekten af anti-HER2-behandling(214).

Aktiverende BRAF-alterationer forekommer markant hyppigere hos patienter med KRASWT-tumorer (11 % vs. 0,4 % ved KRAS-muterede tumorer)(165, 215). I tidlige basketstudier med BRAF-hæmning var PC-data meget begrænsede: Vemurafenib gav stabil sygdom >6 måneder hos én ud af to patienter med PC, mens et andet fase IIa-studie viste respons hos én ud af fire patienter(212, 216). I et kohortestudium blev klinisk benefit observeret hos alle tre patienter behandlet med dobbelt BRAF/MEK-targeteret behandling; heraf opnåede to patienter langvarig partiel respons på dabrafenib og trametinib(176). Dabrafenib og trametinib har FDA tumoragnostisk accelerated approval til avancerede/metastatiske solide tumorer med BRAF V600Emutation efter progression og uden tilfredsstillende alternativer, men PC-specifik prospektiv evidens er fortsat begrænset(217, 218). Et pancreas-specifikt fase II-studium med encorafenib og binimetinib ved BRAF V600E-muteret PC (NCT04390243) er gennemført, men der foreligger endnu ikke praksisændrende publicerede PC-data.

FGFR-aberrationer ses hos ca. 4–5 % af patienter med PC, men klinisk handlingsbare FGFR-fusioner er sjældnere og ses især blandt KRAS-vildtype tumorer(219). Fase II-studiet RAGNAR vurderede effekten af erdafitinib (en pan-FGFR-hæmmer) hos patienter med avancerede solide tumorer med FGFR1–4-mutationer eller -fusioner(220, 221). Blandt 217 behandlede patienter havde 18 PC med FGFR-fusioner (22 % FGFR1, 78 % FGFR2). ORR var 56 % (95 % CI 31–79), DCR 94 % (95 % CI 73–100), DOR 7,1 måneder, mens PFS var 7,0 måneder og OS 19,7 måneder. I FIGHT-101 fase I/II basket-studiet blev pemigatinib (FGFR1–3-hæmmer) testet i 128 patienter med FGF/FGFR-forandringer(222). En patient ud af fire med PC og FGFR2-USP33-fusion opnåede respons i 10,7 måneder. Flere kasuistikker har vist respons på FGFR-hæmmere hos PC-patienter med FGFR-alterationer(223, 224).

Målrettet behandling af MTAP-deleterede tumorer er i udviklingsfasen. MTAP-deletion forekommer hos cirka 25 % af patienter med PC og er ofte koblet til CDKN2A-deletion. Foreløbige data viser antitumor aktivitet, herunder hos patienter med PC(225). Flere kliniske studier er aktuelt i gang, herunder kombinationsbehandlinger med kemoterapi.

TP53-mutationer forekommer hos ca. 70 % af patienter med PC, mens den specifikke TP53 Y220C-variant kun ses hos ca. 1–2 %. Rezatapopt er en oral, selektiv p53-reaktivator målrettet TP53 Y220C. I fase I-studiet PYNNACLE blandt 77 tungt forbehandlede patienter med solide tumorer, heraf 14 med PC, var den samlede ORR 20 %, men der blev ikke observeret respons hos patienterne med PC(226).

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 prædiktor for behandlingseffekt og en stigning et udtryk for behandlingssvigt. Anvendelse af ctDNA til monitorering er lovende, men endnu ikke tilstrækkeligt undersøgt i prospektive kliniske studier.

Behandling af patienter, der ikke kan modtage systemisk behandling

En betydelig andel af patienterne er i så dårlig almentilstand ved diagnosetidspunktet, at de ikke kan tåle eller forventes at profitere af anti-neoplastisk behandling. I en dansk opgørelse af patienter diagnosticeret i perioden 2011-16 udgjorde denne gruppe 40 % af det samlede patientantal(2). Det er afgørende at disse patienter tilbydes en specialiseret palliativ indsats i overensstemmelse med

DMCG's retningslinjer for palliativ behandling. Resultaterne en dansk randomiseret undersøgelse, der sammenligner tidlig specialiseret palliativ indsats med standard palliativ behandling, forventes snart (NCT04632303).

Anvendelse af blodfortyndende behandling til patienter med avanceret sygdom

Patienter med PC har høj risiko for udvikling af venøse tromber og embolier. Anvendelsen af blodfortyndende behandling er undersøgt i flere randomiserede studier(227, 228). Studierne viser ingen overlevelsesgevinst, men en reduktion af forekomsten af kliniske og subkliniske trombembolier. Der henvises til retningslinjer for blodfortyndende behandling.

Patientværdier og –præferencer

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

Rationale

Disse retningslinjer bygger seneste internationale retningslinjer(6, 9, 57, 64, 229), suppleret med nyeste randomiserede studier og tilpasset danske forhold.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 15-21 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Anbefalingerne afspejler overvejende allerede etableret eller tidligere anbefalet klinisk praksis. Kombinationskemoterapi, andenlinjebehandling, molekylær profilering, platinbaseret behandling ved BRCA-mutation og vedligeholdelsesbehandling med olaparib indgik også i den tidligere version af retningslinjen. De reviderede anbefalinger forventes derfor ikke i sig selv at medføre væsentlige ændringer i ressourceforbrug eller organisering. Anvendelse af lægemidler, som endnu ikke er vurderet af Medicinrådet, forudsætter gældende regionale og nationale beslutninger om ibrugtagning.

Praktiske overvejelser

Valg af førstelinjebehandling bør baseres på performance status, komorbiditet, organfunktion, symptombelastning og forventet behandlingstolerance. Patienterne bør vurderes løbende med henblik på effekt og toksicitet, og dosisreduktion eller skift til mindre intensiv behandling kan være nødvendig. Hos skrøbelige patienter bør behandlingsintensiteten tilpasses individuelt. Dosisreduceret gemcitabin + nab-paclitaxel bør forbeholdes selekterede patienter i PS 2, som vurderes at kunne tåle kombinationsbehandling.

Molekylær profilering bør foretages på egnet tumorvæv og bør som udgangspunkt ikke forsinke opstart af standardbehandling. Da klinisk forværring kan begrænse muligheden for senere målrettet behandling, kan analyse med fordel iværksættes tidligt i sygdomsforløbet hos relevante patienter.
Ved påvist BRCA-mutation bør platinholdig behandling overvejes tidligt. Ved germline BRCA1/2-mutation og sygdomskontrol efter mindst fire måneders platinholdig kemoterapi bør muligheden for vedligeholdelsesbehandling med olaparib vurderes ud fra effekt, toksicitet, patientpræferencer og gældende adgang til behandlingen.

5. Referencer

1. RKKP. https://rkkp-data.dk/aarsrapporter/dpcd/ 2024 [https://rkkp-data.dk/aarsrapporter/dpcd/:[

2. Rasmussen LS, Fristrup CW, Jensen BV, Pfeiffer P, Weber B, Yilmaz MK, et al. Initial treatment and survival in 4163 Danish patients with pancreatic cancer: A nationwide unselected real-world register study. Eur J Cancer. 2020;129:50–9, doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.015.

3. Stoop TF, Javed AA, Oba A, Koerkamp BG, Seufferlein T, Wilmink JW, et al. Pancreatic cancer. Lancet. 2025;405(10485):1182–202, doi: 10.1016/s0140-6736(25)00261-2.

4. Ladekarl M, Stender MT. Characteristics, Prognosis and Reasons for Opting-Out of Treatment in Patients with Untreated Pancreatic Cancer. Curr Oncol. 2026;33(2), doi: 10.3390/curroncol33020116.

5. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. Pancreatology. 2018;18(1):2–11, doi: 10.1016/j.pan.2017.11.011.

6. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly EM, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(11):987–1002, doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.009.

7. Jiang Y, Sohal DPS. Pancreatic Adenocarcinoma Management. JCO Oncol Pract. 2023;19(1):19–32, doi: 10.1200/op.22.00328.

8. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf 2025 [

9. NCCN. NCCN. NCCN guidelines. Version 2.2026: Pancreatic Adenocarcinoma.; 2026.

10. Mackay TM, Latenstein AEJ, Augustinus S, van der Geest LG, Bogte A, Bonsing BA, et al. Implementation of Best Practices in Pancreatic Cancer Care in the Netherlands: A Stepped-Wedge Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2024;159(4):429–37, doi: 10.1001/jamasurg.2023.7872.

11. NORDCAN. https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/94/en/countries/208/pancreas-130-denmark-208.pdf 2025 [https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/94/en/countries/208/pancreas-130-denmark-208.pdf:[

12. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. JAMA Netw Open. 2021;4(4):e214708, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4708.

13. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. Jama. 2013;310(14):1473–81, doi: 10.1001/jama.2013.279201.

14. 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, doi: 10.1016/s0140-6736(16)30583-9.

15. 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, doi: 10.1016/s0140-6736(16)32409-6.

16. 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, doi: 10.1056/NEJMoa1809775.

17. Conroy T, Castan F, Lopez A, Turpin A, Ben Abdelghani M, Wei AC, et al. Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2022;8(11):1571–8, doi: 10.1001/jamaoncol.2022.3829.

18. Dreyer SB, Beer P, Hingorani SR, Biankin AV. Improving outcomes of patients with pancreatic cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2025, doi: 10.1038/s41571-025-01019-9.

19. Palmer DH, Jackson R, Springfeld C, Ghaneh P, Rawcliffe C, Halloran CM, et al. Pancreatic Adenocarcinoma: Long-Term Outcomes of Adjuvant Therapy in the ESPAC4 Phase III Trial. J Clin Oncol. 2025;43(10):1240–53, doi: 10.1200/jco.24.01118.

20. Aliseda D, Martí-Cruchaga P, Zozaya G, Blanco N, Ponz M, Chopitea A, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery in resectable pancreatic cancer: reconstructed patient-level meta-analysis of randomized clinical trials. BJS Open. 2024;8(5), doi: 10.1093/bjsopen/zrae087.

21. Crippa S, Malleo G, Mazzaferro V, Langella S, Ricci C, Casciani F, et al. Futility of Up-Front Resection for Anatomically Resectable Pancreatic Cancer. JAMA Surg. 2024;159(10):1139–47, doi: 10.1001/jamasurg.2024.2485.

22. Dekker EN, van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, DeSilva A, Doppenberg D, et al. Improved Clinical Staging System for Localized Pancreatic Cancer Using the ABC Factors: A TAPS Consortium Study. J Clin Oncol. 2024;42(12):1357–67, doi: 10.1200/jco.23.01311.

23. 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, doi: 10.1016/s0140-6736(01)06651-x.

24. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med. 2004;350(12):1200–10, doi: 10.1056/NEJMoa032295.

25. 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, doi: 10.1001/jama.297.3.267.

26. 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, doi: 10.1001/jama.299.9.1019.

27. 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, doi: 10.1001/jama.2010.1275.

28. 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, doi: 10.1200/jco.2017.72.6463.

29. Tempero MA, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter J, Oh DY, Li CP, et al. Adjuvant nab-Paclitaxel + Gemcitabine in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2023;41(11):2007–19, doi: 10.1200/jco.22.01134.

30. Groot VP, Rezaee N, Wu W, Cameron JL, Fishman EK, Hruban RH, et al. Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Ann Surg. 2018;267(5):936–45, doi: 10.1097/sla.0000000000002234.

31. Groot VP, Gemenetzis G, Blair AB, Rivero-Soto RJ, Yu J, Javed AA, et al. Defining and Predicting Early Recurrence in 957 Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Ann Surg. 2019;269(6):1154–62, doi: 10.1097/sla.0000000000002734.

32. Ansari D, Søreide K, Andersson B, Hansen CP, Seppänen H, Sparrelid E, et al. Surveillance after surgery for pancreatic cancer: a global scoping review of guidelines and a nordic Survey of contemporary practice. Scand J Gastroenterol. 2024;59(9):1097–104, doi: 10.1080/00365521.2024.2378948.

33. Andel PCM, van Goor I, Augustinus S, Berrevoet F, Besselink MG, Bhojwani R, et al. Routine Imaging or Symptomatic Follow-Up After Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. JAMA Surg. 2025;160(1):74–84, doi: 10.1001/jamasurg.2024.5024.

34. van Goor I, Andel PCM, Augustinus S, Groot VP, Thurairajah G, Besselink MG, et al. Routine Imaging After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Nationwide Utilization and Survival Analysis. Ann Surg. 2025, doi: 10.1097/sla.0000000000006772.

35. Oba A, Del Chiaro M, Satoi S, Kim SW, Takahashi H, Yu J, et al. New criteria of resectability for pancreatic cancer: A position paper by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery (JSHBPS). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022;29(7):725–31, doi: 10.1002/jhbp.1049.

36. Schouten TJ, van Goor I, Dorland GA, Besselink MG, Bonsing BA, Bosscha K, et al. The Value of Biological and Conditional Factors for Staging of Patients with Resectable Pancreatic Cancer Undergoing Upfront Resection: A Nationwide Analysis. Ann Surg Oncol. 2024;31(8):4956–65, doi: 10.1245/s10434-024-15070-w.

37. 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, doi: 10.1200/jco.2013.50.7657.

38. Kirkegård J, Ladekarl M, Lund A, Mortensen F. Impact on Survival of Early Versus Late Initiation of Adjuvant Chemotherapy After Pancreatic Adenocarcinoma Surgery: A Target Trial Emulation. Ann Surg Oncol. 2024;31(2):1310–8, doi: 10.1245/s10434-023-14497-x.

39. Khorana AA, Mangu PB, Katz MHG. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. J Oncol Pract. 2017;13(6):388–91, doi: 10.1200/jop.2017.023044.

40. Mackay TM, Smits FJ, Roos D, Bonsing BA, Bosscha K, Busch OR, et al. The risk of not receiving adjuvant chemotherapy after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a nationwide analysis. HPB (Oxford). 2020;22(2):233–40, doi: 10.1016/j.hpb.2019.06.019.

41. Kersch CN, Grossberg AJ. Perioperative Radiation for Patients with Resectable Pancreatic Cancer: an Updated Review After the Initial RTOG 0848 Results. J Gastrointest Cancer. 2025;56(1):70, doi: 10.1007/s12029-025-01185-0.

42. Ren F, Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? Pancreatology. 2012;12(2):162–9, doi: 10.1016/j.pan.2012.02.002.

43. Liao WC, Chien KL, Lin YL, Wu MS, Lin JT, Wang HP, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2013;14(11):1095–103, doi: 10.1016/s1470-2045(13)70388-7.

44. Yu J, Blackford AL, Dal Molin M, Wolfgang CL, Goggins M. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. Gut. 2015;64(11):1783–9, doi: 10.1136/gutjnl-2014-308653.

45. Dias ESD, Chung V. Neoadjuvant treatment for pancreatic cancer: Controversies and advances. Cancer Treat Res Commun. 2024;39:100804, doi: 10.1016/j.ctarc.2024.100804.

46. He J, Lv N, Yang Z, Luo Y, Zhong W, Wu C. Comparing upfront surgery with neoadjuvant treatments in patients with resectable, borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Surg. 2024;110(6):3900–9, doi: 10.1097/js9.0000000000001313.

47. Huan L, Yu F, Cao D, Zhou H, Qin M, Cao Y. Comparison of neoadjuvant treatment and surgery first for resectable or borderline resectable pancreatic carcinoma: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2024;19(3):e0295983, doi: 10.1371/journal.pone.0295983.

48. Chan AHY, Zhao Y, Tan HL, Chua DW, Ng KYY, Lee SY, et al. Clinical Outcomes of Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Surgery in Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Latest Randomized Controlled Trials. Ann Surg Oncol. 2025;32(6):4094–107, doi: 10.1245/s10434-024-16674-y.

49. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. Ann Surg Oncol. 2007;14(7):2088–96, doi: 10.1245/s10434-007-9384-x.

50. 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, doi: 10.1007/s11605-015-2890-4.

51. 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, doi: 10.1007/s00066-014-0737-7.

52. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, Satoi S, Toyama H, Matsumoto I, et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and S-1 versus Upfront Surgery for Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Randomized Phase II/III Prep-02/JSAP05 Trial. Ann Surg. 2025, doi: 10.1097/sla.0000000000006730.

53. Bai X, Li X, Chen Y, Qiao G, Zhang Q, Ma T, et al. Neoadjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by modified FOLFIRINOX for resectable pancreatic cancer: A randomized phase 3 trial. Cancer Cell. 2025;43(12):2259–67.e2, doi: 10.1016/j.ccell.2025.09.009.

54. Rangelova E, Stoop TF, van Ramshorst TME, Ali M, van Bodegraven EA, Javed AA, et al. The impact of neoadjuvant therapy in patients with left-sided resectable pancreatic cancer: an international multicenter study. Ann Oncol. 2025;36(5):529–42, doi: 10.1016/j.annonc.2024.12.015.

55. Labori KJ, Bratlie SO, Andersson B, Angelsen JH, Biörserud C, Björnsson B, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(3):205–17, doi: 10.1016/s2468-1253(23)00405-3.

56. Reni M, Balzano G, Zanon S, Zerbi A, Rimassa L, Castoldi R, et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(6):413–23, doi: 10.1016/s2468-1253(18)30081-5.

57. Sohal DPS, Duong M, Ahmad SA, Gandhi NS, Beg MS, Wang-Gillam A, et al. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(3):421–7, doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7328.

58. 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, doi: 10.1200/jco.19.02274.

59. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, Janssen QP, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. J Clin Oncol. 2022;40(11):1220–30, doi: 10.1200/jco.21.02233.

60. Janssen QP, van Dam JL, van Bekkum ML, Bonsing BA, Bos H, Bosscha KP, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2025, doi: 10.1016/s1470-2045(25)00363-8.

61. Reni M, Macchini M, Orsi G, Procaccio L, Malleo G, Carconi C, et al. Preoperative mFOLFIRINOX versus PAXG for stage I-III resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PACT-21 CASSANDRA): results of the first randomisation analysis of a randomised, open-label, 2 × 2 factorial phase 3 trial. Lancet. 2026;406(10522):2945–56, doi: 10.1016/s0140-6736(25)01685-x.

62. 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, doi: 10.1056/NEJMoa1011923.

63. 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, doi: 10.1056/NEJMoa1304369.

64. 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, doi: 10.1200/jco.2016.67.5561.

65. Ozaka M, Nakachi K, Kobayashi S, Ohba A, Imaoka H, Terashima T, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). Eur J Cancer. 2023;181:135–44, doi: 10.1016/j.ejca.2022.12.014.

66. Yamaguchi J, Yokoyama Y, Fujii T, Yamada S, Takami H, Kawashima H, et al. Results of a Phase II Study on the Use of Neoadjuvant Chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for Borderline-resectable Pancreatic Cancer (NUPAT-01). Ann Surg. 2022;275(6):1043–9, doi: 10.1097/sla.0000000000005430.

67. 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, doi: 10.1016/s1470-2045(16)00172-8.

68. 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, doi: 10.1002/bjs.10870.

69. 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, doi: 10.1093/jnci/djz073.

70. Raufi AG, Manji GA, Chabot JA, Bates SE. Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer. Semin Oncol. 2019;46(1):19–27, doi: 10.1053/j.seminoncol.2018.12.002.

71. 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, doi: 10.1016/j.ctrv.2019.05.007.

72. 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. Surgery today. 2019;49(4):295–9, doi: 10.1007/s00595-019-01786-w.

73. 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, doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.010.

74. Babiker HM, Picozzi V, Chandana SR, Melichar B, Kasi A, Gang J, et al. Tumor Treating Fields With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Randomized, Open-Label, Pivotal Phase III PANOVA-3 Study. J Clin Oncol. 2025;43(21):2350–60, doi: 10.1200/jco-25-00746.

75. Picozzi VJ, Khan KH, Hammel P, Reni M, Lin D, Lee WJ, et al. LAPIS: Randomized phase 3 trial of chemotherapy (CTX) with and without pamrevlumab (PAM) for locally advanced pancreatic cancer (LAPC). Journal of Clinical Oncology. 2025;43(4_suppl):675–, doi: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.675.

76. Ducreux M, Desgrippes R, Rinaldi Y, Di Fiore F, Guimbaud R, Evesque L, et al. PRODIGE 29-UCGI 26 (NEOPAN): A Phase III Randomized Trial Comparing Chemotherapy With FOLFIRINOX or Gemcitabine in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma. J Clin Oncol. 2025:Jco2402210, doi: 10.1200/jco-24-02210.

77. 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, doi: 10.1097/sla.0000000000002705.

78. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, Jackson R, Halloran CM, Rawcliffe C, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(2):157–68, doi: 10.1016/s2468-1253(22)00348-x.

79. 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, doi: 10.1093/annonc/mdn281.

80. Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol. 2011;29(31):4105–12, doi: 10.1200/jco.2011.34.8904.

81. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. J Clin Oncol. 2007;25(3):326–31, doi: 10.1200/jco.2006.07.5663.

82. 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, doi: 10.1001/jama.2016.4324.

83. 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, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.008.

84. Fietkau R, Ghadimi M, Grützmann R, Wittel UA, Jacobasch L, Uhl W, et al. Benefit of Chemoradiotherapy Versus Chemotherapy After Induction Therapy for Conversion of Unresectable Into Resectable Pancreatic Cancer: The Randomized CONKO-007 Trial. J Clin Oncol. 2025;43(30):3266–78, doi: 10.1200/jco-24-01502.

85. Weisz Ejlsmark M, Bahij R, Schytte T, Rønn Hansen C, Bertelsen A, Mahmood F, et al. Adaptive MRI-guided stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer - A phase II study. Radiother Oncol. 2024;197:110347, doi: 10.1016/j.radonc.2024.110347.

86. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, Herman JM, Chuong M, Wolpin BM, et al. Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2022;8(9):1263–70, doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2319.

87. Chuong MD, Lee P, Low DA, Kim J, Mittauer KE, Bassetti MF, et al. Stereotactic MR-guided on-table adaptive radiation therapy (SMART) for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: A multi-center, open-label phase 2 study. Radiother Oncol. 2024;191:110064, doi: 10.1016/j.radonc.2023.110064.

88. Yoo C, Jeong H, Park I, Cheon J, Ryoo BY, Kim KP, et al. Modified FOLFIRINOX with or Without Stereotactic Body Radiation in Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer (SABER): A Randomized Open-Label Phase 2 Trial. Ann Surg Oncol. 2026;33(8):7503–11, doi: 10.1245/s10434-026-19762-3.

89. 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, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.050.

90. 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, doi:

91. 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, doi: 10.1016/s0399-8320(05)82153-0.

92. 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, doi: 10.1001/archsurg.2011.152.

93. Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, Lapuyade B, Terrebonne E, Vendrely V, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. Eur J Radiol. 2013;82(4):589–93, doi: 10.1016/j.ejrad.2012.12.002.

94. Chin V, Nagrial A, Sjoquist K, O'Connor CA, Chantrill L, Biankin AV, et al. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;3(3):Cd011044, doi: 10.1002/14651858.CD011044.pub2.

95. Mastrantoni L, Chiaravalli M, Spring A, Beccia V, Di Bello A, Bagalà C, et al. Comparison of first-line chemotherapy regimens in unresectable locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. Lancet Oncol. 2024;25(12):1655–65, doi: 10.1016/s1470-2045(24)00511-4.

96. Knox JJ, O'Kane G, King D, Laheru D, Habowski AN, Yu K, et al. PASS-01: Randomized Phase II Trial of Modified FOLFIRINOX Versus Gemcitabine/Nab-Paclitaxel and Molecular Correlatives for Previously Untreated Metastatic Pancreatic Cancer. J Clin Oncol. 2025;43(31):3355–68, doi: 10.1200/jco-25-00436.

97. 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, doi: 10.1200/jco.1997.15.6.2403.

98. 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, doi: 10.1200/jco.2009.24.2446.

99. 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, doi: 10.1016/j.pan.2016.01.003.

100. 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, doi: 10.1080/0284186x.2017.1288922.

101. 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, doi: 10.2147/dddt.S156766.

102. Van Cutsem E, Tempero MA, Sigal D, Oh DY, Fazio N, Macarulla T, et al. Randomized Phase III Trial of Pegvorhyaluronidase Alfa With Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Patients With Hyaluronan-High Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2020;38(27):3185–94, doi: 10.1200/jco.20.00590.

103. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. BMC Cancer. 2008;8:82, doi: 10.1186/1471-2407-8-82.

104. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2007;25(16):2212–7, doi: 10.1200/jco.2006.09.0886.

105. 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, doi: 10.1186/s12885-020-06758-9.

106. Gao C, Zhang Y, Qu X, Chen X, Zhang J, Wu H, et al. NALIRIFOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel in Chinese patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a randomized, open-label phase II trial. Nat Commun. 2026;17(1):1715, doi: 10.1038/s41467-026-68409-0.

107. Nichetti F, Rota S, Ambrosini P, Pircher C, Gusmaroli E, Droz Dit Busset M, et al. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and Gemcitabine With Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2350756, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.50756.

108. Nevala-Plagemann C, Garrido-Laguna I. NALIRIFOX for metastatic pancreatic adenocarcinoma: hope or hype? Nat Rev Clin Oncol. 2024;21(8):567–8, doi: 10.1038/s41571-024-00896-w.

109. Ohba A, Ozaka M, Mizusawa J, Okusaka T, Kobayashi S, Yamashita T, et al. Modified Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin or S-1, Irinotecan, and Oxaliplatin Versus Nab-Paclitaxel + Gemcitabine in Metastatic or Recurrent Pancreatic Cancer (GENERATE, JCOG1611): A Randomized, Open-Label, Phase II/III Trial. Journal of Clinical Oncology. 2025;0(0):JCO.24.00936, doi: 10.1200/JCO.24.00936.

110. Macarulla T, Pazo-Cid R, Guillén-Ponce C, López R, Vera R, Reboredo M, et al. Phase I/II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in Combination With Gemcitabine in Patients With Pancreatic Cancer and an ECOG Performance Status of 2. J Clin Oncol. 2019;37(3):230–8, doi: 10.1200/jco.18.00089.

111. Rasmussen LS, Winther SB, Chen IM, Weber B, Ventzel L, Liposits G, et al. A randomized phase II study of full dose gemcitabine versus reduced dose gemcitabine and nab-paclitaxel in vulnerable patients with non-resectable pancreatic cancer (DPCG-01). BMC Cancer. 2023;23(1):552, doi: 10.1186/s12885-023-11035-6.

112. 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, doi: 10.1371/journal.pone.0125350.

113. 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, doi: 10.1016/j.ejca.2020.05.018.

114. Carrato A, Pazo-Cid R, Macarulla T, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Rivera F, et al. Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine and FOLFOX in Metastatic Pancreatic Cancer. NEJM Evid. 2024;3(2):EVIDoa2300144, doi: 10.1056/EVIDoa2300144.

115. Dorman K, Boeck S, Caca K, Reichert M, Ettrich TJ, Oettle H, et al. Alternating gemcitabine plus nab-paclitaxel and gemcitabine alone versus continuous gemcitabine plus nab-paclitaxel after induction treatment of metastatic pancreatic cancer (ALPACA): a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(10):935–43, doi: 10.1016/s2468-1253(24)00197-3.

116. 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, doi: 10.1200/jco.20.03329.

117. Paluri RK, Kasi A, Young C, Posey JA. Second-line treatment for metastatic pancreatic cancer. Clin Adv Hematol Oncol. 2020;18(2):106–15, doi:

118. De La Fouchardière C, Malka D, Cropet C, Chabaud S, Raimbourg J, Botsen D, et al. Gemcitabine and Paclitaxel Versus Gemcitabine Alone After 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, and Irinotecan in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: A Randomized Phase III PRODIGE 65-UCGI 36-GEMPAX UNICANCER Study. J Clin Oncol. 2024;42(9):1055–66, doi: 10.1200/jco.23.00795.

119. Modest DP, Heinemann V, Schütt P, Angermeier S, Haberkorn M, Waidmann O, et al. Sequential therapy of refractory metastatic pancreatic cancer with 5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI) vs. 5-FU/LV/oxaliplatin (OFF). The PANTHEON trial (AIO PAK 0116). J Cancer Res Clin Oncol. 2024;150(7):332, doi: 10.1007/s00432-024-05827-x.

120. 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, doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.007.

121. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer. 2011;47(11):1676–81, doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.011.

122. 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, doi: 10.1200/jco.2016.68.5776.

123. 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, doi: 10.1186/s12885-020-07110-x.

124. Hammel P, El-Hariry I, Macarulla T, Garcia-Carbonero R, Metges Jp, 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;40:518–, doi: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.518.

125. 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, doi: 10.1016/j.annonc.2019.09.004.

126. 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, doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.029.

127. Hecht JR, Lonardi S, Bendell J, Sim HW, Macarulla T, Lopez CD, et al. Randomized Phase III Study of FOLFOX Alone or With Pegilodecakin as Second-Line Therapy in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer That Progressed After Gemcitabine (SEQUOIA). J Clin Oncol. 2021;39(10):1108–18, doi: 10.1200/jco.20.02232.

128. 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, doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.070.

129. Hewitt DB, Nissen N, Hatoum H, Musher B, Seng J, Coveler AL, et al. A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Chemotherapy With or Without Algenpantucel-L (HyperAcute-Pancreas) Immunotherapy in Subjects With Borderline Resectable or Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer. Ann Surg. 2022;275(1):45–53, doi: 10.1097/sla.0000000000004669.

130. Shaib WL, Manali R, Liu Y, El-Rayes B, Loehrer P, O'Neil B, et al. Phase II randomised, double-blind study of mFOLFIRINOX plus ramucirumab versus mFOLFIRINOX plus placebo in advanced pancreatic cancer patients (HCRN GI14-198). Eur J Cancer. 2023;189:112847, doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.030.

131. Philip PA, Sahai V, Bahary N, Mahipal A, Kasi A, Rocha Lima CMS, et al. Devimistat (CPI-613) With Modified Fluorouarcil, Oxaliplatin, Irinotecan, and Leucovorin (FFX) Versus FFX for Patients With Metastatic Adenocarcinoma of the Pancreas: The Phase III AVENGER 500 Study. J Clin Oncol. 2024;42(31):3692–701, doi: 10.1200/jco.23.02659.

132. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 2023;41(30):4714–20, doi: 10.1200/jco.22.02770.

133. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. J Clin Oncol. 2010;28(22):3605–10, doi: 10.1200/jco.2009.25.7550.

134. Qin S, Li J, Bai Y, Wang Z, Chen Z, Xu R, et al. Nimotuzumab Plus Gemcitabine for K-Ras Wild-Type Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. J Clin Oncol. 2023;41(33):5163–73, doi: 10.1200/jco.22.02630.

135. Lowery MA, Jordan EJ, Basturk O, Ptashkin RN, Zehir A, Berger MF, et al. Real-Time Genomic Profiling of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Potential Actionability and Correlation with Clinical Phenotype. Clin Cancer Res. 2017;23(20):6094–100, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-17-0899.

136. Heeke AL, Pishvaian MJ, Lynce F, Xiu J, Brody JR, Chen WJ, et al. Prevalence of Homologous Recombination-Related Gene Mutations Across Multiple Cancer Types. JCO Precis Oncol. 2018;2018, doi: 10.1200/po.17.00286.

137. Collisson EA, Bailey P, Chang DK, Biankin AV. Molecular subtypes of pancreatic cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(4):207–20, doi: 10.1038/s41575-019-0109-y.

138. Park W, Chen J, Chou JF, Varghese AM, Yu KH, Wong W, et al. Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection. Clin Cancer Res. 2020;26(13):3239–47, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-20-0418.

139. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. Br J Cancer. 2014;111(6):1132–8, doi: 10.1038/bjc.2014.418.

140. Reiss KA, Yu S, Judy R, Symecko H, Nathanson KL, Domchek SM. Retrospective Survival Analysis of Patients With Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Germline BRCA or PALB2 Mutations. JCO Precis Oncol. 2018;2:1–9, doi: 10.1200/po.17.00152.

141. Golan T, Barenboim A, Lahat G, Nachmany I, Goykhman Y, Shacham-Shmueli E, et al. Increased Rate of Complete Pathologic Response After Neoadjuvant FOLFIRINOX for BRCA Mutation Carriers with Borderline Resectable Pancreatic Cancer. Ann Surg Oncol. 2020;27(10):3963–70, doi: 10.1245/s10434-020-08469-8.

142. 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, doi: 10.1200/jco.19.02931.

143. 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, doi: 10.1136/esmoopen-2019-000578.

144. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, O'Dwyer PJ, Domchek SM, Nathanson KL, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. Br J Cancer. 2020;122(3):333–9, doi: 10.1038/s41416-019-0582-7.

145. Park JH, Jo JH, Jang SI, Chung MJ, Park JY, Bang S, et al. BRCA 1/2 Germline Mutation Predicts the Treatment Response of FOLFIRINOX with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in Korean Patients. Cancers (Basel). 2022;14(1), doi: 10.3390/cancers14010236.

146. Chen KT, Madison R, Moore J, Jin D, Fleischmann Z, Newberg J, et al. A Novel HRD Signature Is Predictive of FOLFIRINOX Benefit in Metastatic Pancreatic Cancer. Oncologist. 2023;28(8):691–8, doi: 10.1093/oncolo/oyad178.

147. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. J Clin Oncol. 2015;33(3):244–50, doi: 10.1200/jco.2014.56.2728.

148. 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, doi: 10.1056/NEJMoa1903387.

149. Milella M, Orsi G, di Marco M, Salvatore L, Procaccio L, Noventa S, et al. Real-World Impact of Olaparib Exposure in Advanced Pancreatic Cancer Patients Harboring Germline BRCA1-2 Pathogenic Variants. Cancer Med. 2025;14(3):e70364, doi: 10.1002/cam4.70364.

150. Rebelatto TF, Falavigna M, Pozzari M, Spada F, Cella CA, Laffi A, et al. Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BReast CAncer genes (BRCA) 1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2019;80:101895, doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101895.

151. Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. J Clin Oncol. 2022;40(34):3929–39, doi: 10.1200/jco.21.01604.

152. M'Baloula J, Tougeron D, Boilève A, Jeanbert E, Guimbaud R, Ben Abdelghani M, et al. Olaparib as maintenance therapy in non resectable pancreatic adenocarcinoma associated with homologous recombination deficiency profile: A French retrospective multicentric AGEO real-world study. Eur J Cancer. 2024;212:115051, doi: 10.1016/j.ejca.2024.115051.

153. Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, Teitelbaum U, Karasic TB, Schneider C, et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. J Clin Oncol. 2021;39(22):2497–505, doi: 10.1200/jco.21.00003.

154. Reiss K, O'Hara M, Teitelbaum U, Karasic T, Schneider C, Pratz C, et al. A phase II study of maintenance rucaparib in patients with platinum sensitive, advanced pancreatic cancer and a pathogenic germline or somatic variant in BRCA1, BRCA2 or PALB2 : A four year survival update. Journal of Clinical Oncology. 2024;42:661–, doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.661.

155. Kasi A, Al-Rajabi RMT, Baranda JC, Saeed A, Dai J, Chalise P, et al. Niraparib in pancreatic cancer with germline or somatic DNA damage repair (DDR) gene alterations (BRCA and beyond): a phase II study (NIRA-PANC). Oncologist. 2026;31(8), doi: 10.1093/oncolo/oyag225.

156. Huffman BM, Diossy M, Yurgelun MB, Horick N, Li YY, Crowdis J, et al. A Phase II Trial of Niraparib in Patients with Advanced Pancreatic Cancer Harboring Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, PALB2, and CHEK2. Clin Cancer Res. 2026;32(9):1666–77, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-24-3766.

157. Carrizosa DR, Rothe M, Mangat PK, Garrett-Mayer E, Behl D, Adesunloye B, et al. Olaparib in Patients With Solid Tumors With ATM Alterations: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. JCO Precis Oncol. 2026;10:e2500716, doi: 10.1200/po-25-00716.

158. Park W, O'Connor CA, Chou JF, Hilmi M, Tarcan Z, Schwartz C, et al. Pembrolizumab and olaparib in homologous-recombination-deficient metastatic pancreatic cancer: the phase 2 POLAR trial. Nat Med. 2026;32(5):1783–93, doi: 10.1038/s41591-026-04299-5.

159. Royal RE, Levy C, Turner K, Mathur A, Hughes M, Kammula US, et al. Phase 2 trial of single agent ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md : 1997). 2010;33:828–33, doi: 10.1097/CJI.0b013e3181eec14c.

160. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2455–65, doi: 10.1056/NEJMoa1200694.

161. O'Reilly EM, Oh DY, Dhani N, Renouf DJ, Lee MA, Sun W, et al. Durvalumab with or without tremelimumab for patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2019;5:1431–8, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1588.

162. Hilmi M, Delaye M, Muzzolini M, Nicolle R, Cros J, Hammel P, et al. The immunological landscape in pancreatic ductal adenocarcinoma and overcoming resistance to immunotherapy. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(12):1129–42, doi: 10.1016/s2468-1253(23)00207-8.

163. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017;357(6349):409–13, doi: 10.1126/science.aan6733.

164. Luchini C, Brosens LAA, Wood LD, Chatterjee D, Shin JI, Sciammarella C, et al. Comprehensive characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma with microsatellite instability: histology, molecular pathology and clinical implications. Gut. 2021;70(1):148–56, doi: 10.1136/gutjnl-2020-320726.

165. Philip PA, Azar I, Xiu J, Hall MJ, Hendifar AE, Lou E, et al. Molecular Characterization of KRAS Wild-type Tumors in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2022;28(12):2704–14, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-21-3581.

166. 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, doi: 10.1200/jco.19.02105.

167. Taïeb J, Sayah L, Heinrich K, Kunzmann V, Boileve A, Cirkel G, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable/mismatch repair-deficient advanced pancreatic adenocarcinoma: an AGEO European Cohort. Eur J Cancer. 2023;188:90–7, doi: 10.1016/j.ejca.2023.04.012.

168. Coston T, Desai A, Babiker H, Sonbol MB, Chakrabarti S, Mahipal A, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibition and Cytotoxic Chemotherapy in Mismatch Repair-Deficient and Microsatellite Instability-High Pancreatic Cancer: Mayo Clinic Experience. JCO Precis Oncol. 2023;7:e2200706, doi: 10.1200/po.22.00706.

169. Quintanilha JCF, Storandt MH, Graf RP, Li G, Keller R, Lin DI, et al. Tumor Mutational Burden in Real-World Patients With Pancreatic Cancer: Genomic Alterations and Predictive Value for Immune Checkpoint Inhibitor Effectiveness. JCO Precis Oncol. 2023;7:e2300092, doi: 10.1200/po.23.00092.

170. Mahalingam D, Shroff RT, Carneiro BA, Ji Y, Coveler AL, Cervantes A, et al. Elraglusib and chemotherapy in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a randomized controlled phase 2 trial. Nature Medicine. 2026, doi: 10.1038/s41591-026-04327-4.

171. Sethna Z, Guasp P, Reiche C, Milighetti M, Ceglia N, Patterson E, et al. RNA neoantigen vaccines prime long-lived CD8+ T cells in pancreatic cancer. Nature. 2025;639(8056):1042–51, doi: 10.1038/s41586-024-08508-4.

172. Wainberg ZA, Weekes CD, Furqan M, Kasi PM, Devoe CE, Leal AD, et al. Lymph node-targeted, mKRAS-specific amphiphile vaccine in pancreatic and colorectal cancer: phase 1 AMPLIFY-201 trial final results. Nat Med. 2025;31(11):3648–53, doi: 10.1038/s41591-025-03876-4.

173. Leidner R, Sanjuan Silva N, Huang H, Sprott D, Zheng C, Shih YP, et al. Neoantigen T-Cell Receptor Gene Therapy in Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2022;386(22):2112–9, doi: 10.1056/NEJMoa2119662.

174. Bai X, Shen Y, Zhang T, Lin Z, Zhang X, Chen Y, et al. 1514O First-in-human phase I study of TCR-T therapy targeting KRAS G12V in metastatic solid tumors. Annals of Oncology. 2025;36:S844, doi: 10.1016/j.annonc.2025.08.2145.

175. Rosenzweig A, Moravek C, Matrisian LM. More efficient clinical trials in pancreatic cancer: develop better treatment options, faster. Journal of Cancer Metastasis and Treatment. 2022;8:46, doi: 10.20517/2394-4722.2022.58.

176. Hendifar A, Blais EM, Wolpin B, Subbiah V, Collisson E, Singh I, et al. Retrospective Case Series Analysis of RAF Family Alterations in Pancreatic Cancer: Real-World Outcomes From Targeted and Standard Therapies. JCO Precis Oncol. 2021;5, doi: 10.1200/po.20.00494.

177. Sarno F, Tenorio J, Perea S, Medina L, Pazo-Cid R, Juez I, et al. A Phase III Randomized Trial of Integrated Genomics and Avatar Models for Personalized Treatment of Pancreatic Cancer: The AVATAR Trial. Clin Cancer Res. 2025;31(2):278–87, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-23-4026.

178. Reiss KA, Soares KC, Torphy RJ, Gyawali B. Treatment Innovations in Pancreatic Cancer: Putting Patient Priorities First. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2025;45(3):e473204, doi: 10.1200/edbk-25-473204.

179. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch AM, Gingras MC, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. Nature. 2016;531(7592):47–52, doi: 10.1038/nature16965.

180. Singhi AD, Ali SM, Lacy J, Hendifar A, Nguyen K, Koo J, et al. Identification of Targetable ALK Rearrangements in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2017;15(5):555–62, doi: 10.6004/jnccn.2017.0058.

181. Lee MS, Pant S. Personalizing Medicine With Germline and Somatic Sequencing in Advanced Pancreatic Cancer: Current Treatments and Novel Opportunities. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2021;41:1–13, doi: 10.1200/edbk_321255.

182. Ardalan B, Ciner A, Baca Y, Hinton A, Darabi S, Kasi A, et al. Distinct Molecular and Clinical Features of Specific Variants of KRAS Codon 12 in Pancreatic Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2025;31(6):1082–90, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-24-3149.

183. Norton C, Shaw MS, Rubnitz Z, Smith J, Soares HP, Nevala-Plagemann CD, et al. KRAS Mutation Status and Treatment Outcomes in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. JAMA Network Open. 2025;8(1):e2453588–e, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.53588.

184. Bekaii-Saab TS, Spira AI, Yaeger R, Buchschacher 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, doi:

185. Strickler JH, Satake H, George TJ, Yaeger R, Hollebecque A, Garrido-Laguna I, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2023;388(1):33–43, doi: 10.1056/NEJMoa2208470.

186. Yamamoto N, Yan D, Ganju V, Hou X, Pan H, Shan J, et al. Efficacy and safety of garsorasib in patients with KRAS G12C-mutated advanced pancreatic cancer. Br J Cancer. 2026;134(3):457–62, doi: 10.1038/s41416-025-03286-w.

187. Li J, Deng T, Gu Y, Calles Blanco A, Li Z, Bai C, et al. Efficacy and safety of glecirasib in solid tumors with KRAS G12C mutation: A pooled analysis of two phase I/II trials. Cancer Commun (Lond). 2025;45(11):1500–12, doi: 10.1002/cac2.70056.

188. Park W, Kasi A, Spira AI, Paz-Ares Rodríguez L, Herzberg BO, Pelster MS, et al. Setidegrasib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2026;394(14):1409–20, doi: 10.1056/NEJMoa2600752.

189. Zhou A, Li Z, Sun Y, Niu Z, Wu H, Zhu L, et al. LBA84 Efficacy and safety of GFH375 monotherapy in previously treated advanced KRAS G12D-mutant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). Annals of Oncology. 2025;36:S1626, doi: 10.1016/j.annonc.2025.09.099.

190. Xie L, Xu C, Si H, Fu X, Yang X, Jin J, et al. Preclinical Characterization and Clinical Activity of RNK08954, a Highly Selective and Orally Bioavailable KRASG12D Inhibitor. Cancer Discov. 2026;16(5):895–910, doi: 10.1158/2159-8290.Cd-25-1346.

191. O'Reilly EM, Wolpin B, Pant S, Hecht JR, Valerin J, Kim DW, et al. Abstract LB337: Daraxonrasib monotherapy as first-line (1L) treatment for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPDAC). Cancer Research. 2026;86(8_Supplement):LB337–LB, doi: 10.1158/1538-7445.Am2026-lb337.

192. Wolpin BM, Park W, Garrido-Laguna I, Spira A, Starodub A, Sommerhalder D, et al. Daraxonrasib in Previously Treated Advanced RAS-Mutated Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2026;394(18):1790–802, doi: 10.1056/NEJMoa2505783.

193. O'Reilly EM, Wainberg ZA, Hendifar AE, Borad MJ, Pietrantonio F, Pant S, et al. Daraxonrasib or Chemotherapy in Previously Treated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2026, doi: 10.1056/NEJMoa2605555.

194. Varghese AM, Singh I, Singh R, Kunte S, Chou JF, Capanu M, et al. Early-Onset Pancreas Cancer: Clinical Descriptors, Genomics, and Outcomes. J Natl Cancer Inst. 2021;113(9):1194–202, doi: 10.1093/jnci/djab038.

195. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018;378(8):731–9, doi: 10.1056/NEJMoa1714448.

196. Pishvaian MJ, Garrido-Laguna I, Liu SV, Multani PS, Chow-Maneval E, Rolfo C. Entrectinib in TRK and ROS1 Fusion-Positive Metastatic Pancreatic Cancer. JCO Precis Oncol. 2018;2:1–7, doi: 10.1200/po.18.00039.

197. O'Reilly EM, Hechtman JF. Tumour response to TRK inhibition in a patient with pancreatic adenocarcinoma harbouring an NTRK gene fusion. Ann Oncol. 2019;30(Suppl_8):viii36–viii40, doi: 10.1093/annonc/mdz385.

198. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020;21(2):271–82, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.

199. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020;21(4):531–40, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3.

200. Besse B, Lin JJ, Bazhenova L, Goto K, de Langen AJ, Kim DW, et al. Repotrectinib in NTRK fusion-positive advanced solid tumors: a phase 1/2 trial. Nat Med. 2026;32(2):682–9, doi: 10.1038/s41591-025-04079-7.

201. Schram AM, Goto K, Kim DW, Macarulla T, Hollebecque A, O'Reilly EM, et al. Efficacy of Zenocutuzumab in NRG1 Fusion-Positive Cancer. N Engl J Med. 2025;392(6):566–76, doi: 10.1056/NEJMoa2405008.

202. Patil T, Lin JJ, Cheema PK, Carrizosa DR, Burkard ME, Elamin YY, et al. CRESTONE: A Phase II Study of the Efficacy and Safety of the HER3 Monoclonal Antibody, Seribantumab, in Solid Tumors With Neuregulin-1 (NRG1) Fusions. JCO Precis Oncol. 2025;9:e2500221, doi: 10.1200/po-25-00221.

203. Liu SV, Frohn C, Minasi L, Fernamberg K, Klink AJ, Gajra A, et al. Real-world outcomes associated with afatinib use in patients with solid tumors harboring NRG1 gene fusions. Lung Cancer. 2024;188:107469, doi: 10.1016/j.lungcan.2024.107469.

204. Jones MR, Williamson LM, Topham JT, Lee MKC, Goytain A, Ho J, et al. NRG1 Gene Fusions Are Recurrent, Clinically Actionable Gene Rearrangements in KRAS Wild-Type Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2019;25(15):4674–81, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-19-0191.

205. Subbiah V, Cassier PA, Siena S, Garralda E, Paz-Ares L, Garrido P, et al. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. Nat Med. 2022;28(8):1640–5, doi: 10.1038/s41591-022-01931-y.

206. Shimada Y, Kohno T, Ueno H, Ino Y, Hayashi H, Nakaoku T, et al. An Oncogenic ALK Fusion and an RRAS Mutation in KRAS Mutation-Negative Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Oncologist. 2017;22(2):158–64, doi: 10.1634/theoncologist.2016-0194.

207. Gower A, Golestany B, Gong J, Singhi AD, Hendifar AE. Novel ALK Fusion, PPFIBP1-ALK, in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Responsive to Alectinib and Lorlatinib. JCO Precis Oncol. 2020;4, doi: 10.1200/po.19.00365.

208. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, Lyons E, DeArbeloa P, Hendifar A, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. Lancet Oncol. 2020;21(4):508–18, doi: 10.1016/s1470-2045(20)30074-7.

209. Ou K, Liu X, Li W, Yang Y, Ying J, Yang L. ALK Rearrangement-Positive Pancreatic Cancer with Brain Metastasis Has Remarkable Response to ALK Inhibitors: A Case Report. Front Oncol. 2021;11:724815, doi: 10.3389/fonc.2021.724815.

210. 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. Br J Cancer. 2012;106(6):1033–8, doi: 10.1038/bjc.2012.18.

211. 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, doi: 10.18632/oncotarget.3473.

212. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, Hurwitz H, Spigel DR, Sweeney C, et al. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. J Clin Oncol. 2018;36(6):536–42, doi: 10.1200/jco.2017.75.3780.

213. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. J Clin Oncol. 2024;42(1):47–58, doi: 10.1200/jco.23.02005.

214. Barzi A, Weipert CM, Espenschied CR, Raymond VM, Wang-Gillam A, Nezami MA, et al. ERBB2 (HER2) amplifications and co-occurring KRAS alterations in the circulating cell-free DNA of pancreatic ductal adenocarcinoma patients and response to HER2 inhibition. Front Oncol. 2024;14:1339302, doi: 10.3389/fonc.2024.1339302.

215. Singhi AD, George B, Greenbowe JR, Chung J, Suh J, Maitra A, et al. Real-Time Targeted Genome Profile Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Identifies Genetic Alterations That Might Be Targeted With Existing Drugs or Used as Biomarkers. Gastroenterology. 2019;156(8):2242–53.e4, doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.037.

216. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med. 2015;373(8):726–36, doi: 10.1056/NEJMoa1502309.

217. Salama AKS, Li S, Macrae ER, Park JI, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. J Clin Oncol. 2020;38(33):3895–904, doi: 10.1200/jco.20.00762.

218. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. Lancet Oncol. 2020;21(9):1234–43, doi: 10.1016/s1470-2045(20)30321-1.

219. Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. Clin Cancer Res. 2016;22(1):259–67, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-14-3212.

220. Pant S, Schuler M, Iyer G, Witt O, Doi T, Qin S, et al. Erdafitinib in patients with advanced solid tumours with FGFR alterations (RAGNAR): an international, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2023;24(8):925–35, doi: 10.1016/s1470-2045(23)00275-9.

221. Carranza O, Pant S, Schuler M, Witt O, Geoerger B, Loriot Y, et al. Erdafitinib in Patients With Advanced Solid Tumors With FGFR Alterations (RAGNAR): Results of Tumor-Specific Analyses and Secondary Cohorts. JCO Precis Oncol. 2026;10(7):e2501094, doi: 10.1200/po-25-01094.

222. Subbiah V, Iannotti NO, Gutierrez M, Smith DC, Féliz L, Lihou CF, et al. FIGHT-101, a first-in-human study of potent and selective FGFR 1-3 inhibitor pemigatinib in pan-cancer patients with FGF/FGFR alterations and advanced malignancies. Ann Oncol. 2022;33(5):522–33, doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.001.

223. Poon D, Tan MH, Khor D. Stage 4 pancreatic adenocarcinoma harbouring an FGFR2-TACC2 fusion mutation with complete response to erdafitinib a pan-fibroblastic growth factor receptor inhibitor. BMJ Case Rep. 2021;14(9), doi: 10.1136/bcr-2021-244271.

224. Ng CF, Glaspy J, Placencio-Hickok VR, Thomassian S, Gong J, Osipov A, et al. Exceptional Response to Erdafitinib in FGFR2-Mutated Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2022;20(10):1076–9, doi: 10.6004/jnccn.2022.7039.

225. Rodon J, Prenen H, Sacher A, Villalona-Calero M, Penel N, El Helali A, et al. First-in-human study of AMG 193, an MTA-cooperative PRMT5 inhibitor, in patients with MTAP-deleted solid tumors: results from phase I dose exploration[☆]. Annals of Oncology. 2024;35(12):1138–47, doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2339.

226. Dumbrava EE, Shapiro GI, Parikh AR, Johnson ML, Tolcher AW, Thompson JA, et al. Phase 1 Study of Rezatapopt, a p53 Reactivator, in TP53 Y220C-Mutated Tumors. N Engl J Med. 2026;394(9):872–83, doi: 10.1056/NEJMoa2508820.

227. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146–53, doi: 10.1056/NEJMoa025313.

228. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. J Clin Oncol. 2015;33(18):2028–34, doi: 10.1200/jco.2014.55.1481.

229. Conroy T, Ducreux M. ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the management of metastatic pancreatic cancer. ESMO Open. 2025;10(4), doi: 10.1016/j.esmoop.2025.104528.

230. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. Br J Cancer. 2009;101(6):908–15, doi: 10.1038/sj.bjc.6605256.

231. Seufferlein T, Uhl W, Kornmann M, Algül H, Friess H, König A, et al. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)-a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group. Ann Oncol. 2023;34(1):91–100, doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.161.

232. Goetze TO, Reichart A, Bankstahl US, Pauligk C, Loose M, Kraus TW, et al. Adjuvant Gemcitabine Versus Neoadjuvant/Adjuvant FOLFIRINOX in Resectable Pancreatic Cancer: The Randomized Multicenter Phase II NEPAFOX Trial. Ann Surg Oncol. 2024;31(6):4073–83, doi: 10.1245/s10434-024-15011-7.

233. Schwarz L, Bachet JB, Meurisse A, Bouché O, Assenat E, Piessen G, et al. Neoadjuvant FOLF(IRIN)OX Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Multicenter Randomized Noncomparative Phase II Trial (PANACHE01 FRENCH08 PRODIGE48 study). J Clin Oncol. 2025:Jco2401378, doi: 10.1200/jco-24-01378.

234. Yamaguchi J, Takami H, Yokoyama Y, Fujii T, Yamada S, Kawashima H, et al. Neoadjuvant Chemotherapy (FOLFIRINOX or Gemcitabine With Nab-Paclitaxel) for Borderline-Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial (NUPAT-01). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2026, doi: 10.1002/jhbp.70150.

235. Lambert A, Bouche O, Ayav A, Bachet JB, Schwarz L, Piessen G, et al. LBA62 Preoperative modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) with or without chemoradiation (CRT) in borderline resectable pancreatic cancer (BRPC): Results from the randomized phase II trial PANDAS/PRODIGE 44. Annals of Oncology. 2024;35:S1252, doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2304.

236. Ikeda M, Nomura S, Kobayashi T, Kimura Y, Morinaga S, Toyama H, et al. Randomized phase II/III trial of gemcitabine plus nab-paclitaxel versus concurrent chemoradiotherapy with S-1 as neoadjuvant treatment for borderline resectable pancreatic cancer: GABARNANCE study. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(17_suppl):LBA4014–LBA, doi: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4014.

237. Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, Goekkurt E, Siegler G, Martens U, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(2):128–38, doi: 10.1016/s2468-1253(20)30330-7.

238. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2013;14(4):317–26, doi: 10.1016/s1470-2045(13)70021-4.

239. Hurt CN, Falk S, Crosby T, McDonald A, Ray R, Joseph G, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer. 2017;116(10):1264–70, doi: 10.1038/bjc.2017.95.

6. Metode

Litteratursøgning

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

Litteraturgennemgang

DPCGs styregruppe har gennemgået de vigtigste randomiserede studier.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser

Det vurderes, at retningslinjens anbefalinger ikke vil medføre en betydelig samlet merudgift, idet anbefalingerne vurderes at være i tråd med den nuværende kliniske praksis og derfor ikke forventes at føre til væsentlige ændringer i ressourceanvendelse, arbejdsgange eller driftsbudget.

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af medlemmerne af DPCGs styregruppe. Alle anbefalinger og den opdaterede evidens blev gennemgået på DPCG's styregruppemøde den 16.–17. april 2026. Herefter blev de enkelte afsnit revideret af udpegede medlemmer af arbejdsgruppen og samlet i en opdateret version, som blev sendt til yderligere faglig kommentering. Efter indarbejdelse af de modtagne kommentarer blev retningslinjen fagligt godkendt.

Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer

Der er ikke formuleret særskilte "ikke-anbefalinger" i retningslinjen. Evidensgennemgangen understøtter dog, at behandlinger uden dokumenteret klinisk gevinst ikke anvendes rutinemæssigt, herunder adjuverende kemo-strålebehandling og rutinemæssig strålebehandling ved LAPC uden individuel MDT-vurdering.

Interessentinvolvering

Retningslinjerne er udarbejdet uden involvering af 3. part.

Høring

Retningslinjerne er gennemgået, diskuteret og godkendt af DPCGs styregruppe.

Godkendelse

Faglig godkendelse

Retningslinjen er fagligt godkendt af DPCG den 18. juni 2026.

Administrativ godkendelse

30. september 2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Behov for yderligere forskning

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

Forfattere og habilitet

- Morten Ladekarl, onkologi, overlæge, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Anneli Dowler Nygaard, onkologi, afdelingslæge, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Inna Chen, onkologi, overlæge, Onkologisk afdeling, Herlev Hospital.
- Per Pfeiffer, onkologi, overlæge, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.

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

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

Plan for opdatering

Der planlægges en gennemgang og revision af hele retningslinjen årligt. Næste planlagte opdatering er 23. april 2027. Ved næste revision vil der blive taget stilling til behovet for en mere systematisk litteratursøgning, særligt inden for områder med væsentlig ny evidens eller ændret klinisk praksis.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af SundK retningslinjeskabelonen.

7. Monitorering

Standarder og indikatorer

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

8. Implementering

Ej anført.

9. Bilag

Tabel 2 - Randomiserede studier af adjuverende og neoadjuverende kemoterapi til patienter med resektabel PC.

Author	N	Comparison	mOS, months	5-year OS rate	mDFS, months	Conclusions
Upfront surgery with or without adjuvant chemotherapy						
(13, 25)CONKO-001	179	Gem (6c)	23	21%	13	Gem prolonged OS, DFS, compared with observation alone, supporting adjuvant Gem in resectable PC.
	175	Observation	20 p=0.01	10%	7 p<0.001	
(23, 24)ESPAC-1	73	CRT (20 Gy/10 fr with 5FU)	13.9	7.3%		Adjuvant chemotherapy improves survival, while chemoradiotherapy may be harmful in resected PC.
	72	CRT + 5FU	19.9	13.2%		
	75	5FU	21.6	29%		
	69	Observation	16.9	10.7%		
(230) JSAP-02	58	GEM (3c)	22.3	23.9%	11.4	Adjuvant gemcitabine improves DFS following macroscopically curative resection of pancreatic cancer.
	60	Observation	18.4 P= .19	10.6%	5.0 P = .01	
Upfront surgery followed by different adjuvant chemotherapy regimens						
(26) RTOG 9704	230	5FU (3w) prior to CRT and (12w) after CRT (5FU+50.4 Gy)	16.9			Gemcitabine added to adjuvant 5FU-based CRT showed a survival benefit, though not statistically significant.
	221	Gem (3w) prior to CRT and (12w) after CRT (5FU+50.4 Gy)	20.5 P=0.09			
(27)ESPAC-3 v2	551	5FU (6c)	23.0	15.9%	14.1	Thus, gemcitabine did not improve survival compared to 5FU but had a more favorable safety profile.
	537	Gem (6c)	23.6 P = .39)	17.5%	14.3	
(14) JASPAC 01	187	S-1 (4c)	47	44%		Adjuvant S-1 is superior to GEM considering prolonged OS. Therefore, adjuvant S-1 is preferred over gem resected PC in Japanese patients.
	190	GEM (6c)	26 p<0.0001	24%		
(15, 19) ESPAC-4	364	GEM-CAP (6c)	31.6	32%	21.3	GemCap is superior to gemcitabine and is the preferred regimen for patients ineligible for mFOLFIRINOX, offering particular benefit in R0 and lymph node-negative subgroups.
	366	GEM (6c)	28.4 P=.031	25%	18.3 P=.053	
(16, 17) PRODIGE 24-ACCORD and CCTG PA	247	mFOLFIRINOX (12c)	54	43%	21.4	Although mFOLFIRINOX is associated with increased toxicity, it is preferred over gemcitabine in fit patients for adjuvant treatment.
	246	GEM (6c)	36 p=0.001	31%	12.8 P < .001	
(29) APACT	432	GEM-NAB (6c)	41.8	38%	19	Adjuvant GEM-NAB may be considered the preferred regimen over gemcitabine alone in fit patients, particularly those who are not eligible for 5-FU.
	434	GEM (6c)	37.7	31%	19 p=0.18	

			P=0.0091			
Perioperative treatment for resectable PC						
(49)	24	Gem→Surgery	9,9			Gemcitabine and cisplatin was associated with a higher resection rate and survival.
	26	Gem/Cis→Surgery	15,6			
(51)	33	GEM, Cis+RT (55.8Gy)	17.4			Neoadjuvant chemoradiation was safe, but the trial was terminated early due to slow recruitment and showed no significant results.
	33	Surgery	14.4 P=0.96			
(50)	18	GEM+RT (45 GY	22.4			Neoadjuvant chemoradiation was feasible, but results were non-significant due to underpowered data from recruitment challenges.
	20	Surgery→GEM	19.5 p=0.97			
(56) PACT-15	32	Gem/Cis/Epi/Cap→Surgery	38.2		50	Trial supports neoadjuvant chemotherapy in resectable PC, though adjuvant regimens have since altered. Small sample size may have introduced bias.
	26	Surgery→ Gem/Cis/Epi/Cap	26.4		24	
	30	Surgery→Gem	20.4		13	
(58, 59)PREOPANC-1 (rPC or BRPC)	119	CRT (Gem + 15 fractions of 2.4 Gy)	15.7	20.5%	8.1	In the primary analysis, no difference in OS was observed between the 2 treatment arms (14.3 vs 16 months, respectively). However, long-term follow-up showed an OS advantage that was associated with preoperative therapy. The difference in OS was primarily driven by outcomes in patients with BRPC.
	127	Surgery	14.3 P = .025	6.5%	7.7 P =.0320	
(57) SWOG S1505	55	mFOLFIRINOX	23.2			No improved OS with perioperative chemotherapy, compared with historical data in rPC. Similar outcomes (however not powered for comparison).
	47	Gem/Nab	23.6			
(231) NEONAX	59	Gem/Nab→ Surgery→ Gem/Nab	25.5		11.5	Pre-operative chemotherapy appears feasible and does not significantly increase non-resectability, while adjuvant therapy remains feasible only in a subset of patients. Perioperative strategies in resectable PDAC warrant further investigation.
	59	Surgery→ Gem/Nab	16.7		5.9	
(232) NEPAFOX	21	Surgery→Gem	25.68		9.8	The approach appears feasible, but due to poor accrual and early termination of recruitment, definitive conclusions cannot be drawn.
	19	FOLFIRINOX	10.03		6.64	
(55)NORPACT-1	77	FOLFIRINOX	25.1			Neoadjuvant FOLFIRINOX in resectable PC compared with upfront surgery did not show a survival benefit. Implementation of neoadjuvant FOLFIRINOX was challenging.
	63	Upfront surgery	38.5 p=0·050			
(52) Prep-02/JSAP05 (rPC or vBRPC)	182	Gem + S-1	37.0		14.3	Neoadjuvant Gem + S-1 significantly extends survival compared with upfront surgery in patients with resectable PC.
	182	Upfront surgery	26.6 P =0.018		11.3 P=0.030	
(233) PANACHE01 FRENCH08 PRODIGE48 study	72	mFOLFIRINOX	31.3		12.4	Data argument for and against neoadjuvant therapy as initial therapeutic paradigm for resectable pancreatic cancer.
	50	FOLFOX	31.8		11.0	

	31	Upfront surgery	Not reached		6.8	
(61)Cassandra-PACT-21 (rPC or vBRPC)	132	PAXG	37.3		16.0	Neoadjuvant PAXG improved event-free survival compared to mFOLFIRINOX. Median OS favored PAXG, but longer follow-up is needed.
	128	mFOLFIRINOX	26.0 P=0.07		10.2 P=0.003	
(60)PREOPANC-2 (rPC or BRPC)	185	FOLFIRINOX x 8→surgery	21.9		12.1	No difference in OS between neoadjuvant FOLFIRINOX and neoadjuvant gemcitabine-based CRT.
	184	CRT (Gem +36Gy/15fr→surgery→Gem)	21.3 P=0.32		11.9 P=0.14	
(53)	162	Gem/nab ×3 → mFOLFIRINOX ×2 → surgery → adj ×4	35.4		15.3	Sequential neoadjuvant Gem/Nab followed by mFOLFIRINOX improved EFS, R0 resection rate, and histopathological response; OS was numerically/nominally improved.
	162	Upfront surgery→adj ×6	27.2 P=0.0477		10.9 P=0.0136	

Tabel 3 - Randomiserede studier af præoperativ behandling hos patienter med borderline-resektabel pancreascancer, nogle med inklusion af patienter med resektabel sygdom.

Studie	Stadie	Behandling	n	ORR	R0, %	mOS, mdr.	Landmark-OS	mEFS/PFS/RFS, mdr.	Konklusion
Studier hos patienter med borderline-resektabel sygdom									
(77)	BRPC	Kir → adjuverende KRT Gem-baseret KRT 54 Gy → Kir	23 27	- 26 %	26,1 51,8*	12,0 21,0*	2-års OS: 26,1 % 40,7 %*	NR	Studiet blev stoppet tidligt. Præoperativ KRT øgede R0-resektionsraten og forbedrede OS sammenlignet med upfront kirurgi.
(78) ESPAC5	BRPC	Kir GemCap → Kir mFOLFIRINOX → Kir Cap-baseret KRT → Kir	31 19 20 16	NR	14 %† 23 %†‡ (NS)	NR	1-års OS: 39 % 78 % 84 % 60 %*	1-års DFS fra kir.: 33 % vs. 59 %‡*	Det lille fase II-studie viste bedre 1-års OS og DFS for de samlede præoperative arme, men ingen sikker forbedring i resektions- eller R0-rate.
(86) A021501	BRPC	mFOLFIRINOX ×8 mFOLFIRINOX ×7 → hypofraktioneret RT/SBRT	65 55	NR	43 25	29,8 17,1	18-måneders OS: 66,7 % 47,3 %	15,0 10,2	Strålearmen blev lukket tidligt på grund af utilstrækkelig R0-rate. mFOLFIRINOX alene blev referencebehandling i det amerikanske studieprogram.
(66, 234) NUPAT-01	BRPC	FOLFIRINOX Gemcitabin + nab-paclitaxel	26 25	NR	73,1 56,0	39,4 samlet; ingen signifikant forskel	3-års OS: 55,3 % 54,4 %	17 9 (p = 0,27)	Begge regimer var gennemførlige med høj R0-rate. Studiet var lille og ikke dimensioneret til at dokumentere overlegenhed mellem regimerne.

Studie	Stadie	Behandling	n	ORR	R0, %	mOS, mdr.	Landmark -OS	mEFS/PFS/RFS, mdr.	Konklusion
(235) PANDAS/PRODIGE 44§	BRPC	Efter 4 × mFOLFIRINOX: 2 yderligere × mFOLFIRINOX KRT 50,4 Gy/28 fr + capecitabin	54 56	NR	54,1† 58,1† (NS)	32,8 30,0 (p = 0,99)	NR	12,1 13,6 (p = 0,93)	Tillæg af konventionel KRT efter mFOLFIRINOX forbedrede hverken R0-resektion, PFS eller OS. Resultaterne foreligger som kongresabstract.
(236) GABARNANCE§	BRPC	Gemcitabin + nab-paclitaxel S-1-baseret KRT	56 56	16,1 % 8,9 %	60,7 57,1 (NS)	23,1 31,5 (p = 0,25)	2-års OS: 48,2 % 62,8 %	12,6 11,1 (p = 0,26)	Ingen signifikant forskel i OS, PFS eller R0-rate. Sen separation af overlevelseskurverne favoriserede numerisk KRT; længere opfølgning er nødvendig. Kongresabstract.
Studier med blandet population af resektabel og borderline-resektabel sygdom									
(58, 59) PREOPANC-1	rPC/BRPC	Gem-baseret KRT 36 Gy/15 fr → Kir → Gem Kir → Gem	119 127	NR	41* 28	15,7* 14,3	5-års OS: 20,5 %* 6,5 %	8,1* 7,7	Langtidsopfølgningen viste en OS-gevinst ved præoperativ KRT. Gevinsten var primært drevet af BRPC-subgruppen.
(52) Prep-02/JSAP05	rPC/vBRPC	Gem + S-1 → kir Upfront kirurgi	182 182	NR	77 72	36,7* 26,6	1-års OS: 87 %* / 76 % 2-års OS: 64 %* / 53 %	14,3* 11,3	Præoperativ gemcitabin + S-1 forbedrede OS og RFS sammenlignet med upfront kirurgi. Overførbarheden begrænses af et asiatisk regime, som ikke er europæisk standard.
(60) PREOPANC-2	rPC/BRPC	FOLFIRINOX ×8 → Kir Gem-baseret KRT 36 Gy/15 fr → Kir → Gem	185 184	NR	Resektion: 77 % 75 % R0: NR	21,9 21,3 (p = 0,32)	3-års OS: 36 % 33 %	12,1 11,9 (p = 0,14)	Total neoadjuverende FOLFIRINOX var ikke bedre end gemcitabin-baseret KRT efterfulgt af adjuverende gemcitabin. Ingen interaktion efter resektabilitetsgruppe.
(61) CASSANDRA/PACT-21	rPC/vBRPC	PAXG mFOLFIRINOX	132 128	NR	Ingen signifikant forskel	37,3 26,0 (p = 0,07)	3-års EFS: 31 % 13 %*	16,0* 10,2	PAXG forbedrede det kompositte EFS-endepunkt og flere biologiske responsmål. OS-data var endnu ikke modne, og R0-raten var ikke forskellig.

Forkortelser: BRPC = borderline-resektabel pancreascancer; rPC = resektabel pancreascancer; vBRPC = venøs borderline-resektabel pancreascancer; Kir = kirurgi; KRT = kemo-strålebehandling; Gem = gemcitabin; GemCap = gemcitabin + capecitabin; PAXG = cisplatin + nab-paclitaxel + capecitabin + gemcitabin; ORR = objektiv responsrate; R0 = mikroskopisk radikal resektion; EFS/PFS/DFS/RFS = event free/progressionsfri/sygdomsfri/recidivfri overlevelse; NR = ikke rapporteret. * Statistisk signifikant forskel. † R0 blandt resecerede patienter. ‡ Samlede præoperative arme. § Kun publiceret som kongresabstract; data kan ændres ved fuld publikation.

Tabel 4 - Randomiserede studier af induktions- og lokalbehandling hos patienter med lokalavanceret pancreascancer.

Studie	n	Behandling	ORR / konversion / R0	mOS, mdr.	mPFS/EFS, mdr.	Landmark / lokal kontrol / PRO	Konklusion
Randomiserede studier af induktionskemoterapi med mulighed for konversionskirurgi							
(237) NEOLAP-AIO-PAK-0113	 64 66	Efter 2 × GnP: fortsat GnP sekventiel FOLFIRINOX	Komplet makroskopisk resektion: 35,9 % 43,9 % (NS)	 18,5 20,7 (p = 0,53)	NR	1-års OS ca. 65 % / 69 %	Begge strategier gav konversionskirurgi hos omtrent 40 %, men sekventiel FOLFIRINOX forbedrede ikke resektion eller OS signifikant.
(65) JCOG1407	62 63	mFOLFIRINOX Gemcitabin + nab-paclitaxel	ORR: 30,9 % / 42,1 % Konversionskirurgi: 8,1 % / 7,9 %	23,0 21,3	11,2 9,4	1-års OS: 77,4 % 82,5 %	Begge kombinationsregimer var aktive. Fase II-selektionsdesignet dokumenterede ikke overlegenhed; GnP blev valgt til videre japansk evaluering.
(76) NEOPAN/PRODIGE 29	85 86	FOLFIRINOX Gemcitabin	ORR: 42,4 %* 15,1 %	15,7 15,4 (NS)	9,7* 7,7	12-måneders PFS: 36,5 %* 17,4 %	FOLFIRINOX forbedrede ORR og PFS, men ikke OS, og understøtter kombinationskemoterapi hos egnede patienter med LAPC.
Kemo-strålebehandling eller SBRT sammenlignet med/efter kemoterapi							
(79) FFCD/SFRO 2000-01	59 60	KRT 60 Gy + 5-FU/cisplatin → Gem Gemcitabin	NR	8,6 13,0*	NR	1-års OS: 32 % / 53 %*	Det intensive, ældre KRT-regime var mere toksisk og gav dårligere overlevelse end gemcitabin alene.
(80) ECOG E4201	37 34	Gemcitabin Gemcitabin + RT 50,4 Gy	NR	9,2 11,1*†	NR	Grad 4-5 toksicitet: 9 % / 41 % Ingen signifikant forskel i livskvalitet	Et lille, tidligt lukket studie viste en OS-fordel med KRT, men betydeligt mere alvorlig toksicitet; resultatet er ikke bekræftet i større moderne studier.
(238, 239) SCALOP	36 38	Efter 12 ugers GemCap: capecitabin-KRT gemcitabin-KRT	5 efterfølgende resektioner; alle R0 (2 / 3)	15,2 13,4	12,0 10,4	1-års OS: 79,2 % / 64,2 % Cap-KRT mindre toksisk	Ved konsoliderende KRT var capecitabin-baseret behandling mindre toksisk og havde gunstigere overlevelsessignal end gemcitabin-baseret KRT.
(82) LAP07	136 133	Efter 4 mdr. Gem ± erlotinib og sygdomskontrol: fortsat kemoterapi capecitabin-KRT 54 Gy	Resektion: 6 % / 3 %	16,5 15,2 (p = 0,83)	8,4 9,9	Lokal progression: 46 % / 32 %* Længere behandlingsfri interval ved KRT	KRT forbedrede lokal kontrol, men ikke OS, og kan anvendes selektivt som alternativ til fortsat kemoterapi efter induktion.

Studie	n	Behandling	ORR / konversion / R0	mOS, mdr.	mPFS/EFS, mdr.	Landmark / lokal kontrol / PRO	Konklusion
(84) CONKO-007	167 169	Efter 3 mdr. induktion, overvejende FOLFIRINOX: fortsat kemoterapi gemcitabin-KRT 50,4 Gy	R0 i ITT: 18,0 % / 25,4 % (NS) R0 blandt opererede: 50,0 % / 69,4 %*	14 15 (HR 0,94; p = 0,57)	DFS: 8 / 9	Ingen OS-gevinst	KRT forbedrede R0-andelen blandt de patienter, der faktisk blev opereret, men ikke den samlede R0-rate eller OS; støtter selektiv MDT-baseret anvendelse.
(88) SABER	19 18	mFOLFIRINOX mFOLFIRINOX + SBRT 35 Gy/5 fr	NR	28,1 28,9 (p = 0,62)	11,7 14,0 (p = 0,28)	1-års PFS: 45,1 % / 66,7 % 1-års lokal progression: 39,1 % / 11,1 %	Tillæg af SBRT var gennemførligt og gav numerisk bedre lokal kontrol, men ingen signifikant PFS- eller OS-gevinst. Studiet lukkede tidligt ved 37 af 92 planlagte patienter.
Øvrige randomiserede fase III-studier ved ikke-resektabel LAPC (ikke primært konversionskirurgiske)							
(129) PILLAR (BRPC/LAPC)	158 145	Standard induktionskemoterapi → KRT Samme behandling + algenpantucel-L	Resektion: ca. 23 % i begge arme (NS)	14,9 14,3 (HR 1,02; p = 0,98)	13,4 12,4 (p = 0,59)	Grad ≥3-bivirkninger: 75 % / 81 %	Tillæg af algenpantucel-L forbedrede ikke OS, PFS eller resektionsraten hos den blandede population, som overvejende bestod af patienter med LAPC.
(74) PANOVA-3	571	GnP + Tumor Treating Fields GnP	ORR og lokal PFS ikke forbedret	16,2* 14,2 (HR 0,82; p = 0,039)	PFS: ingen signifikant forskel	Smertefri overlevelse: 15,2 vs. 9,1 mdr.* Distant PFS: 13,9 vs. 11,5 mdr.*	TTFields forbedrede OS og smertefri overlevelse uden øget systemisk toksicitet, men forbedrede ikke samlet eller lokal PFS. Behandlingen er ikke en etableret dansk standard.
(75) LAPIS	284	Kemoterapi + pamrevlumab Kemoterapi + placebo	Resektion: 8,8 % / 8,6 %	17,3 18,0 (NS)	PFS: 9,4 / 9,4 EFS: 5,7 / 5,8	Ingen forbedring i respons eller kirurgiske endepunkter	Tillæg af pamrevlumab forbedrede ikke OS, PFS, EFS eller resektionsraten og bør ikke anvendes ved LAPC.

Forkortelser: LAPC = lokalavanceret pancreascancer; GnP = gemcitabin + nab-paclitaxel; KRT = kemo-strålebehandling; RT = strålebehandling; SBRT = stereotaktisk strålebehandling; ORR = objektiv responsrate; R0 = mikroskopisk radikal resektion; EFS/PFS/DFS = event-free/progressionsfri/sygdomsfri overlevelse; PRO = patientrapporterede outcomes; NR = ikke rapporteret; NS = ikke signifikant. * Statistisk signifikant forskel. † En-sidet p-værdi i et lille studie, der blev lukket før planlagt inklusion'

Tabel 5 - Molekylært målrettet behandling ved avanceret pancreascancer

Biomarkør / mål	Estimeret relevans	Behandling	Centrale data ved PC
BRCA1/2, PALB2 / HRD	15–19 %	Platinholdig kemoterapi; olaparib vedligeholdelse ved **germline BRCA1/2** efter ≥4 mdr. platin uden progression	**POLO:** olaparib forbedrede PFS 7,4 vs. 3,8 mdr.; ingen signifikant OS-gevinst. Rucaparib fase II ved germline/somatisk BRCA1/2 eller PALB2 viste ORR 41,7 % blandt patienter med målbar sygdom.
dMMR/MSI-H / TMB-H	Meget sjælden; Ca. 1%	Pembrolizumab; evt. anden ICI afhængigt af godkendelse/adgang	KEYNOTE-158 viste tumoragnostisk aktivitet ved MSI-H/dMMR solide tumorer, men PC-kohorten var lille og effekten mere variabel; i 22 PDAC-patienter var ORR 18 %, median PFS 2,1 mdr. og OS 3,7 mdr. Retrospektive serier viser dog højere responsrater hos selekterede patienter.
KRAS G12C	Ca. 1–2 %	Sotorasib, adagrasib, garsorasib, glecirasib	Sotorasib: ORR 21,1 % og sygdomskontrol 84,3 % blandt 38 patienter med KRAS G12C-muteret avanceret PC. Adagrasib: fase II-data viser klinisk aktivitet i KRAS G12C-muteret PDAC, men PC-kohorten er lille. Garsorasib: pooled fase I/II-data med 24 patienter; blandt 22 evaluerbare var ORR 45,5 %, DOR 6,4 mdr., PFS 7,6 mdr. og 6-mdr. OS-rate 79,2 %. Glecirasib pooled fase I/II: ORR ca. 46–47 %, DCR ca. 94 %, median PFS 5,5 mdr. og median OS 10,8 mdr. hos PDAC-patienter; ikke etableret standard.
KRAS G12D	Hyppigste KRAS-variant; ca. 40–44 % af KRAS-muteret PC	Setidegrasib/ASP3082; øvrige G12D-rettede hæmmere	Setidegrasib/ASP3082, en KRAS G12D-selektiv proteinnedbryder, viste i fase I aktivitet hos tidligere behandlede patienter med KRAS G12D-muteret mPDAC. Ved 600 mg var ORR 24 %, median PFS 3,0 mdr. og median OS 10,3 mdr. hos 21 patienter. Fase III-studie undersøger setidegrasib + mFOLFIRINOX eller NALIRIFOX i 1. linje.
KRAS G12D/G12V/G12R og øvrige RAS-varianter	KRAS-mutationer ses hos ca. 90 % af PC. Hyppigst G12D ca. 40–44 %, G12V ca. 30–32 %, G12R ca. 15–16 %; G12C ca. 1–2 %. Øvrige inkluderer bl.a. Q61- og G13-mutationer.	Daraxonrasib/RMC-6236; andre pan-/multi-RAS-hæmmere	Daraxonrasib/RMC-6236, en oral multiselektiv RAS(ON)-hæmmer, har vist aktivitet i både 1. linje og senere linjer. 1. linje fase I/II: ORR 47 %, DCR 92 %, 6-mdr. PFS-rate 71 % og 6-mdr. OS-rate 83 % hos 40 tidligere ubehandlede RAS-muterede mPDAC-patienter; median PFS/OS ikke modne. RMC-6236-001: i 2. linje ved RAS G12-mutation var ORR 35 %, DOR 8,2 mdr., PFS 8,5 mdr. og OS 13,1 mdr.; ved RAS G12/G13/Q61 var ORR 29 %, PFS 8,1 mdr. og OS 15,6 mdr. RASolute-302: rapporteret OS-gevinst vs. standard kemoterapi i tidligere behandlet mPDAC, 13,2 vs. 6,7 mdr.; HR 0,40; p<0,0001.
NRG1-fusion	Meget sjælden; typisk <1 %; især KRAS-vildtype	Zenocutuzumab; øvrige HER2/HER3-/pan-ERBB-rettede behandlinger, fx seribantumab eller afatinib, primært i protokol/off-label.	Zenocutuzumab er FDA-godkendt via accelerated approval til avanceret/metastatisk NRG1-fusionspositiv PDAC efter progression på systemisk behandling. eNRGy viste ORR 42 % hos patienter med PC og median/range DOR ca. 7,4 mdr. / 3,7–16,6 mdr. Seribantumab og afatinib har vist aktivitet i mindre serier, men evidensen er svagere og udviklingen af seribantumab har ikke samme regulatoriske status.
NTRK-fusion	Meget sjælden; typisk <1 %; især KRAS-vildtype	Larotrectinib, entrectinib; repotrectinib ved udvalgte tilfælde/resistens	Larotrectinib og entrectinib har høj tumoragnostisk aktivitet ved NTRK-fusionspositive solide tumorer, men PC-data er få. Entrectinib: 2/3 PC-patienter responderede i integreret analyse; larotrectinib: respons hos 1/2 PC-patienter i opdateret analyse.
RET-fusion	Sjælden ca. 1 %; især relevant ved KRAS-vildtype PC	Selpercatinib, pralsetinib	LIBRETTO-001: selpercatinib gav ORR 54,5 % blandt 11 effektevaluerbare PC-patienter. ARROW: pralsetinib gav respons hos alle fire PC-patienter, inkl. én komplet respons >33 mdr. Selpercatinib har tumoragnostisk FDA-godkendelse efter progression/uden andre alternativer.
BRAF V600E	Sjælden samlet; beriget i KRAS-vildtype PDAC. BRAF-alterationer rapporteret hos ca. 11 % af KRAS WT vs. 0,4 % af KRAS-muterede tumorer.	Dabrafenib + trametinib ved BRAF V600E; øvrige BRAF/MEK-kombinationer primært protokol/off-label.	Tumoragnostisk FDA-godkendelse for dabrafenib + trametinib ved avancerede solide tumorer med BRAF V600E efter progression. PC-specifik evidens er begrænset til små basketkohorter og kasuistikker med enkelte langvarige responser. Encorafenib/binimetinib er undersøgt i pancreas-specifikt fase II-studie, men ikke etableret standard.

Biomarkør / mål	Estimeret relevans	Behandling	Centrale data ved PC
FGFR2/3 eller andre FGFR-alterationer	Sjælden; især relevant ved KRAS-vildtype. FGFR-aberrationer rapporteres hos ca. 4–5 %, men fusioner er sjældnere.	Erdafitinib pemigatinib	RAGNAR: 18 PC-patienter med FGFR-fusioner; ORR 56 %, DCR 94 %, DOR 7,1 mdr., PFS 7,0 mdr., OS 19,7 mdr. FIGHT-101: respons i én PC-patient med FGFR2–USP33-fusion i 10,7 mdr. Flere kasuistikker støtter aktivitet, men evidensen er fortsat begrænset.
HER2 / ERBB2-amplifikation eller HER2 IHC 3+	Sjælden, ca. 2 %; især relevant ved KRAS-vildtype	Trastuzumab/pertuzumab; trastuzumab deruxtecan ved HER2 IHC 3+ afhængigt af adgang; primært protokol/off-label i dansk kontekst	Know Your Tumor rapporterede responsvarighed 1 til >12 mdr. hos fire ERBB2-amplificerede PC-patienter. MyPathway: 2/9 partielle responser med trastuzumab/pertuzumab. DESTINY-PanTumor02: T-DXd havde lav aktivitet i PC-kohorten, 1/25 respons. Samtidig KRAS-mutation kan være resistensmekanisme.
ALK-fusion	Sjælden, omkring <1–1 %; beriget hos yngre patienter med KRAS-vildtype PDAC	ALK-hæmmer, fx crizotinib, alectinib eller lorlatinib; primært protokol/off-label	Singhi et al.: 4/5 ALK-fusionspositive patienter behandlet med ALK-hæmmer; 3 havde stabil sygdom, respons og/eller CA 19-9-normalisering. Rapporteret median PFS med crizotinib ca. 8,5 mdr.; alectinib/lorlatinib har vist sygdomskontrol i enkeltstående tilfælde.
MTAP-deletion	Ca. 20–25 % af PDAC; ofte co-deleteret med CDKN2A	MTA-kooperative PRMT5-hæmmere: AMG 193, BMS-986504 m.fl.; evt. kombination med kemoterapi	Tidlige fase I-data med AMG 193 viser antitumoraktivitet i MTAP-deleterede solide tumorer, inkl. PC, med acceptabel toksicitet. BMS-986504 undersøges i fase II/III med gemcitabin/nab-paclitaxel som 1. linje ved metastatisk MTAP-deleteret PDAC. Ikke standardbehandling; protokol anbefales.

10. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.