

Evidenztabelle zum Leitlinienreport der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom

Version 2.0 - Dezember 2021
AWMF-Registernummer: 032/0100L

Evidenztabelle (Supplement)

Schlüsselfrage:**SF 2.6 Präoperative Ausbreitungsdiagnostik**

Hat die PET-CT Vorteile zur Beurteilung der präoperativen Ausbreitung eines Pankreaskarzinoms?

Sollte beim resektablen Pankreaskarzinom routinemäßig ein präoperatives MRT der Leber mit Kontrastmittel durchgeführt werden, um eine hepatische Metastasierung auszuschließen?

Inhalt: 7 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Chew, Cindy 2016	3	prospektive Kohorte, unizentrisch, UK
Ito, T. 2017	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan
Jeon, Sun Kyung 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Korea
Kim, H. J. 2019	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Korea
Kim, H. W. 2017	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Korea
Kim, M. J. 2012	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Korea
Wang, L. 2017	1	Systematisches Review + Metaanalyse

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 1 Bewertung(en)

Wang, L. et al. Positron emission tomography modalities prevent futile radical resection of pancreatic cancer: A meta-analysis. International Journal of Surgery. 46. 119-125. 2017

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review + Metaanalyse</p> <p>Databases: PubMed, EMBASE, SCI, Cochrane</p> <p>Search period: nicht angegeben</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. klinische Studien an Patienten mit Pankreaskarzinom 2. veröffentlicht auf Englisch 3. PET/CT und CT präoperativ bei allen Patienten 4. pathologisch bestätigtes 	<p>Population: Patienten mit Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: PET (PET und PET/CT)</p> <p>Comparison: CT</p>	<p>Primary: Nachweis entfernter Metastasen</p> <p>Secondary: Nachweis regionaler Lymphknoteninvasionen</p> <p>Results: n=17 Studien (6 prosp., 11 retrosp.) n=1343 Patienten</p> <p>1. Nachweis entfernter Metastasen PET (PET und PET/CT) vs. CT (17 Studien) statistisch signifikant höher bei PET und PET/CT als bei CT allein OR=1,52 (95%CI: 1,23-1,88)</p> <p>Subgruppenanalyse: <u>PET vs. CT (5 Studien)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied OR=0,96 (95%CI: 0,56-1,65)</p>	<p>A. Asagi, K. Ohta, J. Nasu, M. Tanada, S. Nadano, R. Nishimura, N. Teramoto, K. Yamamoto, T. Inoue, H. Iguchi, Utility of contrast-enhanced FDG-PET/CT in the clinical management of pancreatic cancer: impact on diagnosis, staging, evaluation of treatment response, and detection of recurrence, Pancreas 42 (1) (2013) 11-19.</p> <p>M.E. Burge, N. O'Rourke, D. Cavallucci, R. Bryant, A. Francesconi, K. Houston, D. Wyld, M. Eastgate, R. Finch, G. Hopkins, P. Thomas, D. Macfarlane, A prospective study of the impact of fluorodeoxyglucose positron emission tomography with concurrent non-contrast CT</p>

Pankreaskarzinom
5. Informationen zur Sensitivität von PET (PET und PET/CT) und CT bei der Erkennung regionalen Lymphknotenbefalls und Metastasen (einschließlich Lebermetastasen und andere Fernmetastasen)

Exclusion Criteria:

1. Stichprobengröße < 20.
2. Abstracts, Übersichtsarbeiten, Fallberichte und Kommentare
3. fehlende Daten über regionale Lymphknoten und Metastasen
4. fehlende Informationen zur Operation

PET/CT vs. CT (12 Studien)
 statistisch signifikant höher bei PET/CT als bei CT allein
 OR=1,66 (95%CI: 1,31-2,08)

2. Nachweis regionaler Lymphknoteninvasionen
 PET (PET und PET/CT) vs. CT (6 Studien)
 kein statistisch signifikanter Unterschied
 OR=0,97 (95%CI: 0,63-1,47)

Author's Conclusion: PET, especially for PET/CT, provides extensive possibility for avoiding futile radical resection by detecting occult distant metastasis of pancreatic cancer preoperatively. From current published data, it is beneficial for pancreatic cancer patients and should be recommended before PD. However, further well-designed, larger randomized control trials that assess the value of PET/CT for surgical decision are needed.

scanning on the management of operable pancreatic and periampullary cancers, *HPB Oxf.* 17 (7) (2015) 624-631.

J.M. Farma, A.A. Santillan, M. Melis, J. Walters, D. Belinc, D.T. Chen, E.A. Eikman, M. Malafa, PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms, *Ann. Surg. Oncol.* 15 (9) (2008) 2465-2471.

S. Heinrich, G.W. Goerres, M. Schafer, M. Sagmeister, P. Bauerfeind, B.C. Pestalozzi, T.F. Hany, G.K. von Schulthess, P.A. Clavien, Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness, *Ann. Surg.* 242 (2) (2005) 235-243.

O. Javery, P. Shyn, K. Morteale, FDG PET or PET/CT in patients with pancreatic cancer: when does it add to diagnostic CT or MRI? *Clin. Imaging* 37 (2) (2013) 295-301.

W. Jung, J.Y. Jang, M.J. Kang, Y.R. Chang, Y.C. Shin, J. Chang, S.W. Kim, The clinical usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) in follow-up of curatively resected pancreatic cancer patients, *HBP* 18 (1) (2016) 57-64.

S.P. Kauhanen, G. Komar, M.P. Seppanen, K.I. Dean, H.R. Minn, S.A. Kajander, I. Rinta-Kiikka, K. Alanen, R.J. Borra, P.A. Puolakkainen, P. Nuutila, J.T. Ovaska, A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer, *Ann. Surg.* 250 (6) (2009) 957-963.

R. Kim, G. Prithviraj, N. Kothari, G. Springett, M. Malafa, P. Hodul, J. Kim, B. Yue, B. Morse, A. Mahipal, PET/CT fusion scan prevents futile laparotomy in early stage pancreatic cancer, *Clin. Nucl. Med.* 40 (11) (2015) 501-505.

X.X. Li, N.B. Liu, L. Zhu, X.K. Yuan, C.W. Yang, P. Ren, L.L. Gong, L.J. Zhao, W.G. Xu, P. Wang, Consequences of additional use of contrast-enhanced (18) F-FDG PET/CT in target volume delineation and dose distribution for pancreatic cancer, *Br. J. Radiol.* 88 (1051) (2015) 20140590.

D. Lytras, S. Connor, L. Bosonnet, R. Jayan, J. Evans, M. Hughes, C.J. Garvey, P. Ghaneh, R. Sutton, S. Vinjamuri, J.P. Neoptolemos, Positron emission tomography does not add to computed tomography for the diagnosis and staging of pancreatic cancer, *Dig. Surg.* 22 (1-2) (2005) 55-61.

[K. Maemura, S. Takao, H. Shinchu, H. Noma, Y. Mataka, H. Kurahara, S. Jinnouchi, T. Aikou, Role of positron emission tomography in decisions on treatment strategies for pancreatic cancer, *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 13 (5) (2006) 435-441.

H.R. Mertz, P. Sechopoulos, D. Delbeke, S.D. Leach, EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma, *Gastrointest. Endosc.* 52 (3) (2000) 367-371.

M. Picchio, E. Giovannini, P. Passoni, E. Busnardo, C. Landoni, G. Giovacchini, V. Bettinardi, C. Crivellaro, L. Gianolli, N. Di Muzio, C. Messa, Role of PET/CT in the clinical management of locally advanced pancreatic cancer, *Tumori* 98 (5) (2012) 643-651.

C. Sperti, C. Pasquali, S. Bissoli, F. Chierichetti, G. Liessi, S. Pedrazzoli, Tumor relapse after pancreatic

cancer resection is detected earlier by 18-FDG PET than by CT, J. Gastrointest. Surg. 14 (1) (2010) 131-140.

H. Wakabayashi, Y. Nishiyama, T. Otani, T. Sano, S. Yachida, K. Okano, K. Izuishi, Y. Suzuki, Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in surgery for pancreatic cancer, World J. Gastroenterol. 14 (1) (2008) 64-69.

X.Y. Wang, F. Yang, C. Jin, D.L. Fu, Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer, World J. Gastroenterol. 20 (42) (2014) 15580-15589.

J. Zhang, C.J. Zuo, N.Y. Jia, J.H. Wang, S.P. Hu, Z.F. Yu, Y. Zheng, A.Y. Zhang, X.Y. Feng, Cross-modality PET/CT and contrast-enhanced CT imaging for pancreatic cancer, World J. Gastroenterol. 21 (10) (2015) 2988-2996.

Methodical Notes

Funding Sources: None

COI: All authors have no conflict of interests related to this article.

Study Quality: Bewertungsinstrument: Newcastle-Ottawa-Skala (NOS)

Ergebnisse der eingeschlossenen Studien: Lytras et al. 6 alle anderen 7 oder 8 Sterne = hohe Qualität

Heterogeneity: Heterogenität wurde mit I^2 gemessen: geringe Heterogenität wurde definiert als $I^2 < 33\%$.

1. Nachweis entfernter Metastasen PET (PET und PET/CT) vs. CT (17 Studien)

$I^2=28,9\%$; $p=0,127$

Subgruppenanalyse

a) PET vs. CT (5 Studien)

$I^2=55,4\%$, $p=0,062$

b) PET/CT vs. CT (12 Studien)

$I^2=0,0\%$, $p=0,452$

2. Nachweis regionaler Lymphknoteninvasionen PET (PET und PET/CT) vs. CT (6 Studien)

$I^2=0,0\%$, $p=0,897$

Publication Bias: Bewertungsverfahren: Funnel-Plot-Analyse

Ergebnis: Es gab keine starken Hinweise auf einen Publikationsbias.

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metanalyse erfolgt: ja
Prüfung der Heterogenität: ja

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Diagnostic Studies: 6 Bewertung(en)

Chew, Cindy et al. The value of liver magnetic resonance imaging in patients with findings of resectable pancreatic cancer on computed tomography. Singapore Medical Journal. 57. 334-338. 2016

Evidence level/Study Types Population Outcomes/Results

<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: prospektive Kohorte, unizentrisch, UK</p>	<p>Number of patients / samples: Number of Patients</p> <p>n=69 resektabel nach MDCT n=16 Lebermetastasen (LM(+)) nach MRT n=47 Keine Lebermetastasen (LM(-)) nach MRT</p> <p>Recruiting Phase 04/2012-12/2013</p> <p>Inclusion Criteria 1. Pankreaskarzinom 2. resektabel nach MDCT und EUS/FNA</p> <p>Exclusion Criteria nicht angegeben</p> <p>Reference standard: Index Test (Intervention) MRT der Leber</p> <p>Reference Standard (Comparison) MDCT</p> <p>Reference Standard bei allen Patienten angewandt Alle Patienten erhielten vor dem MRT ein MDCT, in Studie keine Angaben zu Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV des MDCT</p> <p>Validation: Sensitivität</p>	<p>Results: Follow-up Median 6 Monate</p> <p>MRT Sensitivität: 76,2 % Spezifität: 95,8 % PPV: 88,9% (95%CI: 67,2–95,9) NPV: 90.2% (95%CI: 79,0–95,4)</p> <p>Mittleres Überleben LM(+) vs. LM(-) nach MRT statistisch signifikant höher bei LM(-) LM(+): 9,64 Monate (95%CI: 5,22–14,05) LM(-): 16,22 Monate (95%CI: 14,33–18,10) p=0,001</p> <p>Medianes Überleben LM(+) vs. LM(-) nach MRT LM(+): 6,0 Monate (95%CI: 2,42–9,58) LM(-): Endpunkt in follow-up nicht erreicht</p> <p>Author conclusions: In conclusion, the present study has demonstrated that liver MR imaging with DWI using hepatocyte-specific contrast upstages patients who have findings of resectable pancreatic cancer on CT and adds valuable information to the diagnostic process, thus allowing clinicians to determine the most appropriate treatment for patients. Nevertheless, the findings of this study need to be confirmed by multicentre assessments and comparisons with other staging modalities such as PET/CT.</p>
---	---	--

	Spezifität positiver Vorhersagewert (PPV) negativer Vorhersagewert (NPV) Mittleres Überleben Medianes Überleben Blinding: nicht angegeben Inclusion of clinical information: nicht angegeben Dealing with ambiguous clinical findings: nicht angegeben
--	---

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: nicht angegeben

Notes: Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: prospektive Kohorte

Repräsentative Patientengruppe: unklar

Referenz- und Indexstandard bei allen Patienten angewendet: ja

Vergleich unabhängig und verblindet: unklar

Reproduzierbarkeit: ja

Ito, T. et al. The diagnostic advantage of EOB-MR imaging over CT in the detection of liver metastasis in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Pancreatology*. 17. 451-456. 2017

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
----------------------------	------------	------------------

Evidence level: 4

Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan

Number of patients / samples: Number of Patients
n=201

Recruiting Phase
2011 – 2015

Inclusion Criteria
 1. potentiell resektables Pankreaskarzinom (MDCT/ Ultraschall)
 2. präoperatives MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel (EOB-MRT) und Verdacht auf Lebermetastasen

Exclusion Criteria
 1. neoadjuvante Chemotherapie

Results: EOB-MRT
Sensitivität: 77,5%
Spezifität: 94,7%
Präzision: 90,2%
PPV: 83,8%
NPV: 92,3%

Author conclusions: In conclusion, EOB-MR imaging is superior to CT in the detection of tiny liver metastasis from pancreatic cancer. However, whether EOB-MR examination should be performed in all patients remains unclear in terms of its cost and limited availability.

<p>Reference Index Test (Intervention) EOB-MRT</p> <p>Reference Standard (Comparison) CT (MDCT) und Ultraschall</p> <p>Reference Standard bei allen Patienten angewandt Ja, keine Angaben zu den Outcomes der Reference Standards in der Studie</p> <p>Validation: Sensitivität Spezifität Präzision (Accuracy) Positiver Vorhersagewert (PPV) Negativer Vorhersagewert (NPV)</p> <p>Blinding: einfach verblindet</p> <p>Inclusion of clinical information: nicht angegeben</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings: nicht angegeben</p>
--

Methodical Notes

Funding Sources: No funding was received for this study.

COI: The authors have no conflicts of interest to declare.

Notes: Gesamtqualität: ausreichend
Studiendesign: retrospektive Kohorte
Repräsentative Patientengruppe: ja
Referenz- und Indexstandard bei allen Patienten angewendet: ja
Vergleich unabhängig und verblindet: ja
Reproduzierbarkeit: ja

Jeon, Sun Kyung et al. Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT. European Radiology. 28. 3484-3493. 2018

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
----------------------------	------------	------------------

Evidence level: 4	Number of patients samples:	of /	Results: Reader-averaged figure-of-merit (FOM) (JAFROC-Analyse) <u>MRT(DWI)+MDCT vs MDCT</u>
Study type: retrospektive Kohorte,	Number of Patients n=167	of	statistisch signifikant höher bei MRT+MDCT MRT+MDCT 0,94 (95%CI 0,86-1,02) MDCT 0,86 (95%CI 0,79-0,92) p=0,028

unizentrisch, Korea	Recruiting Phase 01/2011 – 12/2014	Sensitivität <u>MRT(DWI)+MDCT vs MDCT</u> kein statistisch signifikanter Unterschied
	Inclusion Criteria 1. pathologisch bestätigtes und potenziell resektables PDAC	Reviewer 1: MRT+MDCT 100% MDCT 87,5% p=0,500
	2. MDCT und MRT(mit DWI) von guter diagnostischer Qualität (präoperativ)	Reviewer 2: MRT+MDCT 100% MDCT 81,3% p=0,250
	3. keine präoperative lokale oder systemische Therapie	Spezifität <u>MRT(DWI)+MDCT vs MDCT</u> statistisch signifikant höher bei MRT+MDCT
	4. keine koexistierenden oder früheren malignen Erkrankungen 5. follow-up von mindestens 12 Monaten	Reviewer 1: MRT+MDCT 98,7% MDCT 86,8% p<0,001
	Exclusion Criteria nicht angegeben	Reviewer 2: MRT+MDCT 97,4% MDCT 86,1% p=0,001
	Reference standard: Index Test (Intervention)	Präzision <u>MRT(DWI)+MDCT vs MDCT</u> statistisch signifikant höher bei MRT+MDCT
	MRT (mit DWI)+MDCT	Reviewer 1: MRT+MDCT 98,8% MDCT 86,8% p=0,002
	Reference Standard (Comparison) MDCT	Reviewer 2: MRT+MDCT 97,6% MDCT 85,6% p=0,013
	Reference Standard bei allen Patienten angewandt ja	Author conclusions: In conclusion, in patients with potentially resectable PDACs, the addition of MR imaging with DWI to MDCT can provide significantly better diagnostic performance and greater interobserver reliability in the characterization of focal liver lesions. Although the diagnostic yield of adding MR imaging with DWI for hepatic metastasis was low in patients with benign-on-CT findings, additional MR imaging with DWI was demonstrated to provide significantly better diagnostic performance in the characterization of focal liver lesions in indeterminate- or suspicious metastasis-on-CT cases, especially in small-sized lesions (≤ 1 cm), thereby aiding in the determination of appropriate operation candidates
	Validation: Reader- averaged figure-of-merit (FOM) (JAFROC- Analyse) Sensitivität Spezifität Präzision (Accuracy)	

	Blinding: einfach verblindet Inclusion of clinical information: nicht angegeben Dealing with ambiguous clinical findings: Interobserver-Variabilität MRT+MDCT: $\kappa = 0,904$ („excellent agreement“) MDCT: $\kappa = 0,638$ („substantial agreement“)
--	--

Methodical Notes

Funding Sources: The authors state that this work has not received any funding.

COI: The authors of this manuscript declare no relationships with any companies whose products or services may be related to the subject matter of the article.

Notes: Gesamtqualität: ausreichend
Studiendesign: retrospektive Kohorte
Repräsentative Patientengruppe: ja
Referenz- und Indexstandard bei allen Patienten angewendet: ja
Vergleich unabhängig und verblindet: ja
Reproduzierbarkeit: ja

Kim, H. J. et al. Incremental role of pancreatic magnetic resonance imaging after staging computed tomography to evaluate patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Research and Treatment. 51. 24-33. 2019

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
----------------------------	------------	------------------

Evidence level: 4 Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Korea	Number of patients / samples: Number of Patients n=216 Recruiting Phase 1/2005-12/2012 Inclusion Criteria 1. PDAC, histopathologisch bestätigt 2. potenziell resektabel nach CT Exclusion Criteria 1. unvollständige klinische oder radiologische Daten 2. unresektabel laut CT 3. vorherige CT oder	Results: Follow-up CT+MRT: Median 1,4 Jahre CT: Median 1,6 Jahre Geänderte Bewertung der Resektabilität nach MRT: <u>CT+MRT-Kollektiv, gesamt:</u> von potenziell resektabel zu unresektabel: 31 Patienten (14,4%) aufgrund von im MRT zusätzlich gefundenen: Lebermetastasen: 16 Patienten Bedeutende Vaskuläre Invasion: 13 Patienten Vergrößerte Paraaortale Lymphknoten: 1 Patient Peritoneale Streuung: 1 Patient Author conclusions: In conclusion, additional MRI resulted in changes of resectability and treatment modification in a significant proportion of patients who had potentially resectable state on CT and delay in time to liver metastases in patients after curative surgery. Additional MRI to standard staging CT can be recommended for surgical candidates of PDA.
--	--	--

	MRT Untersuchung 4. Alter >80Jahre	
	Reference standard: Index Test (Intervention) CT+MRT	
	Reference Standard (Comparison) CT	
	Reference Standard bei allen Patienten angewandt Ja	
	Validation: Geänderte Einschätzung der Resektabilität nach MRT	
	Blinding: einfach verblindet	
	Inclusion of clinical information: Daten zu klinischer Information im Verblindungsverfahren ausgeschlossen	
	Dealing with ambiguous clinical findings: Konsensusfindung	

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Conflict of interest relevant to this article was not reported.

Notes: Gesamtqualität: ausreichend
 Studiendesign: retrospektive Kohorte
 Repräsentative Patientengruppe: ja
 Referenz- und Indexstandard bei allen Patienten angewendet: ja
 Vergleich unabhängig und verblindet: ja
 Reproduzierbarkeit: ja

Kim, H. W. et al. Adjunctive role of preoperative liver magnetic resonance imaging for potentially resectable pancreatic cancer. Surgery (United States). 161. 1579-1587. 2017

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
----------------------------	------------	------------------

Evidence level: 4 Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Korea	Number of patients / samples: Number of Patients n= 65 CT plus MRT der Leber n=102 CT Recruiting Phase 01/2006-12/2014	Results: Follow-up CT: Median 17,6 Monate CT+MRT: Median 18,7 Monate medianes Gesamtüberleben CT+MRT vs. CT statistisch signifikant länger bei CT+MRT CT+MRT: 24,7 Monate
---	---	--

	<p>Inclusion Criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. potenziell resektables PDAC 2. präop. CT im Rekrutierungszeitraum 3. unklare Leberläsionen im CT <p>Exclusion Criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. bereits diagnostizierte Lebermetastasen 2. Ablehnung einer Resektion 3. vorherige Chemotherapie 4. weitere aktuelle, primäre Krebserkrankung 5. Mortalität im ersten Monat nach Resektion 6. makroskopisch unvollständige Resektion <p>Reference standard: Index Test (Intervention) CT+MRT der Leber</p> <p>Reference Standard (Comparison) CT</p> <p>Reference Standard bei allen Patienten angewandt Ja</p> <p>Validation: medianes Gesamtüberleben krankheitsfreies Überleben (DFS) Auftreten von hepatischem Rezidiv</p> <p>Blinding: einfach verblindet</p> <p>Inclusion of clinical information: nicht angegeben</p> <p>Dealing with ambiguous findings: nicht angegeben</p>	<p>CT: 18,2 Monate p=0,020</p> <p>DFS CT+MRT vs. CT statistisch signifikant länger bei CT+MRT CT+ MRT: 10,0 Monate CT: 8,5 Monate p=0,016</p> <p>Auftreten von hepatischem Rezidiv Kumulative Inzidenz nach 12 Monaten CT+MRT vs. CT signifikant geringer bei CT+MRT CT+MRT: 18% CT: 43% p<0,001</p> <p>Kumulative Inzidenz nach 24 Monaten CT+MRT vs. CT signifikant geringer bei CT+MRT CT+MRT: 25% CT: 56% p<0,001</p> <p>Author conclusions: In conclusion, the combination of hepatic MRI with pCT provides incremental value for detecting PDAC hepatic metastasis. Furthermore, patients with PDAC who undergo resection after a negative hepatic MRI and pCT have a lesser rate of hepatic recurrence and better survival than those who undergo pCT alone. Therefore, preoperative hepatic MRI should be considered for patients with potentially resectable PDAC, especially for those with greater tumor burdens. Future randomized, controlled, and prospective studies are warranted to study this topic further.</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: The authors declare no sources of funding.

COI: The authors declare no conflicts of interest.

Notes: Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte
 Repräsentative Patientengruppe: ja
 Referenz- und Indexstandard bei allen Patienten angewendet: ja
 Vergleich unabhängig und verblindet: ja
 Reproduzierbarkeit: ja

Kim, M. J. et al. The value of positron emission tomography/computed tomography for evaluating metastatic disease in patients with pancreatic cancer. *Pancreas*. 41. 897-903. 2012

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: 4 Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Korea	Number of patients / samples: Number of Patients n=44 mit metastatischer Erkrankung Recruiting Phase 01/2006 - 06/2009 Inclusion Criteria 1. pathologisch bestätigtes PDAC 2. MDCT und PET/CT (präoperativ) Exclusion Criteria 1. neuroendokrine Tumoren 2. intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie 3. ECOG 3 oder 4 4. schwere Komorbiditäten Reference standard: Index Test (Intervention) (F-FDG-) PET/CT Reference Standard (Comparison) konventionelles Staging: MDCT, MRT, Röntgen-Thorax, EUS Reference Standard bei	Results: Sensitivität <u>PET/CT + konventionelles Staging vs. konventionelles Staging</u> kein statistisch signifikanter Unterschied PET/CT und konventionelles Staging: 79,5% Konventionelles Staging: 72,7% p=0,250 <u>MDCT allein vs. PET/CT allein</u> kein statistisch signifikanter Unterschied MDCT: 75,0% PET/CT: 72,7% p=1,000 Author conclusions: In conclusion, PET/CT is not obligatory for the preoperative staging of pancreatic cancer, although PET/CT has been reported to have potential advantages for detecting pancreatic cancer because it is a functional imaging that reflects a high rate of glucose metabolism. However, it seemed not to surpass MDCT for properly staging pancreatic cancer. Pancreatic cancer has a large desmoplastic area and low glucose metabolism. This fact, along with the greater availability of MDCT, favors the selective use of PET/CT. Given the low sensitivity for detection of the metastasis and poor cost-effectiveness of PET/CT, PET/CT plays only a limited role for the evaluation of metastatic disease in pancreatic cancer. Therefore, PET/CT should be used as adjuvant to the current standard staging and imaging methods.

<p>allen Patienten angewandt Ja</p> <p>Validation: Sensitivität</p> <p>Blinding: nicht angegeben</p> <p>Inclusion of clinical information: nicht angegeben</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings: nicht angegeben</p>
--

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflict of interest.

Notes: Gesamtqualität: ausreichend
 Studiendesign: retrospektive Kohorte
 Repräsentative Patientengruppe: ja
 Referenz- und Indexstandard bei allen Patienten angewendet: ja
 Vergleich unabhängig und verblindet: unklar
 Reproduzierbarkeit: ja

Schlüsselfrage:**SF 3.1 Resektabilitätskriterien Patient*in****Welches sind Kriterien der Resektabilität von Seiten des Patienten?**

- Alter des Patienten
- ECOG/Performance Status
- Komorbidität (Cardiopulmonal, Leberzirrhose + port. Hypertension, Nierenfunktion)
- Weitere Faktoren?

Inhalt: 29 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Addeo, Pietro 2014	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (37 Kliniken), Frankreich
Almadi, Majid A. 2013	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Saudi-Arabien
Ansari, D. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Schweden
Aoki, S. 2017	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Japanese National Clinical Database (NCD)), Japan
Brahmbhatt, Bhaumik 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Cannon, Robert M. 2012	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (7 Pankreas-Zentren), USA
Chiang, K. C. 2012	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Taiwan
Feyko, J. A. R. E. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (American College of Surgeons National Quality Improvement Program (ACS-NSQIP)), USA
Gajda, Mateusz 2018	1	Systematisches Review
Gerken, K. 2018	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch, Deutschland + UK
He, W. 2015	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Medicare Database), USA
Hsu, C. C. 2012	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Kim, S. Y. 2017	1	Systematisches Review + Meta-Analyse
Kleeff, J. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (3 RCTs), Europa
Lombardi, P. 2019	1	Systematisches Review
Lyu, Heather 2017	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (435 Krankenhäuser), USA
Michelakos, T. 2019	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Miyazaki, Y. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan
Nakagawa, S. 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan
Okabayashi, Takehiro 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan
Renz, Bernhard W.	4	Retrospektive Kohorte, unizentrisch (Zentrum), Deutschland

2016		
Sahakyan, M. A. 2017	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Norwegen
Shirai, Y. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan
Sho, M. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (7 Zentren), Japan
Sukharamwala, Prashant 2012	1	Systematisches Review + Meta-Analyse
Tas, F. 2013	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Türkei
Turrini, O. 2013	4	Retrospektive Kohorte, multizentrisch (37 Zentren), Europa (34 Frankreich, 1 Belgien, 1 Monaco, 1 Schweiz)
van der Geest, L. G. M. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Netherland Cancer Registry (NCR)) Niederlande
van der Geest, Lydia G. M. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Netherland Cancer Registry (NCR)) Niederlande

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 4 Bewertung(en)

Gajda, Mateusz et al. Treatment outcomes of pancreatic cancer in the elderly - literature review. Folia medica Cracoviensia. 58. 49-66. 2018			
Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review</p> <p>Databases: PubMed</p> <p>Search period: 2011 - 2016</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>1. Alter ≥65 Jahre</p> <p>2. Publikationssprache Englisch</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Population: Patienten mit Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: Alter ≥65 Jahre</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Komplikationen Mortalität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: <u>Offene Operation als alleinige Therapie</u> n=5 Studien n= 99 Patienten</p> <p><u>Minimalinvasive Operation</u> n=5 Studien n= 44 Patienten</p> <p><u>Multimodale Therapie</u> n= 7 Studien n= 8924 Patienten</p> <p>Keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse</p> <p><i>Offene Operation als alleinige Therapie</i></p> <p>Medianes Alter 73,5 – 83,4 Jahre</p> <p>Komplikationen (5 Studien): 33,3% - 68%</p> <p>Mortalität (5 Studien): 2 (2,0%)</p> <p>Follow-up (5 Studien)</p>	<p><u>Offene Operation als alleinige Therapie</u></p> <p>3. Beltrame V., Gruppo M. Pastorelli D., Pedrazzoli S. Merigliano S., Sperti C. Outcome of pancreaticoduodenectomy in octogenarians: Single institution's experience and review of the literature. J Visc Surg 2015; 152: 279–284.</p> <p>11. Gangl O., Fröschl U. Függer R.: Surgical quality data and survival after pancreatic cancer resections: a comparison of results for octogenarians and younger patients. Wien Klin Wochenschr. 2014; 126:757–761.</p> <p>15. Marcovalerio M. Marcon F., Masi A., et al. The safety of pancreaticoduodenectomy in patients older than 80 years: risk vs. benefits HPB. 2012; 14: 583–588.</p> <p>16. Hatzaras I., Schmidt C. Klemanski D., et al. Pancreatic Resection in</p>

<p>Median 6 Monate Maximal 144 Monate</p> <p>Gesamtüberleben (Median) (4 Studien) 10,5 – 33,3 Monate</p> <p><i>Minimalinvasive Operation</i></p> <p>Komplikationen (3 Studien): 23,0% - 28,6%</p> <p>Mortalität (3 Studien): 1 (2,3%)</p> <p>Follow-up (in Einzelstudien) Zwischen 6 und 108 Monaten</p> <p><i>Multimodale Therapie</i></p> <p>Komplikationen (5 Studien): 42,2% - 100% 35% Schwere Komplikationen</p> <p>Mortalität (4 Studien): 7 (0,1%)</p> <p>Follow-up (über alle Studien) 48 – 106 Monate</p> <p>Gesamtüberleben (Median) (7 Studien) 2,4 – 27 Monate</p> <p>Author's Conclusion: The functional status, not the chronological age alone, is the factor limiting therapeutic options in older patients with pancreatic cancer. The mortality and morbidity in reference centres are low. However, currently published studies are in most cases retrospective and with a great heterogeneity of the included patients, which limits the evidence based decision taking. Therefore, proper Geriatric Assessment of older patients, preferably by a multidisciplinary team, including a geriatrician, should be a key preoperative step. Moreover, prospective studies should be carried out focusing not only on survival but also on the quality of life, which is often more important for older patients. Also, use of minimally invasive techniques should be properly examined in prospective studies, to provide sufficient data about outcomes of treatment.</p>	<p>the Octogenarian: A Safe Option for Pancreatic Malignancy. J Am Col Surg. 2011; 212 (3): 373-377.</p> <p>19. Aprea G., De Rosa D. Milone M., et al. Laparoscopic distal pancreatectomy in elderly patients: is it safe? Aging Clin Exp Res. 2017; 29: 41-45.</p> <p><u>Minimalinvasive Operation</u></p> <p>20. Fernández-Cruz L. Poves I., Pelegrina A. Burdio F., Sanchez-Cabus S., Grande L. Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Pancreatic Tumors: Does Size Matter? Dig Surg 2016; 33: 290–298.</p> <p>21. Poves I., Burdio F. Grande L.: The Posterior Approach for Laparoscopic Distal Pancreatectomy: A Valid Choice for Resection of Complex Lesions of the Distal Pancreas. Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015; 25: 555–560.</p> <p>22. Pavlik Marangos I. Buanes T., Rosok B.I., et al.: Laparoscopic resection of exocrine carcinoma in central and distal pancreas result in a high rate of radical resections and long postoperative survival. Surg. 2012; 151: 717–723.</p> <p>23. Kendrick M.L., Sclabas G.M.: Major venous resection during total laparoscopic pancreaticoduodenectomy. HPB. 2011; 13: 454–458.</p> <p><u>Multimodale Therapie</u></p> <p>4. Frakes J.M., Strom T. Springett G.M., et al. Resected pancreatic cancer outcomes in the elderly. J Geriatr Oncol 2015; 6: 127–132.</p> <p>6. Jeon C.Y., Pandolfi S.J. Wu B., et al.: The Association of Statin Use after Cancer Diagnosis with Survival in Pancreatic Cancer Patients: A SEER Medicare Analysis. PLOS ONE. 2015; 10</p>
--	---

(4):e0121783.

7. Kinoshita S., Sho M., Yanagimoto H., et al. Potential role of surgical resection for pancreatic cancer in the very elderly. *Pancreatology*. 2015; 15: 240–246.

8. Miura J.T., Krepline A.N., George B., et al.: Use of neoadjuvant therapy in patients 75 years of age and older with pancreatic cancer. *Surgery*. 2015; 159(6): 1545–1555.

10. Cooper A.B., Holmes H.M., Des Bordes J.K., et al.: Role of Neoadjuvant Therapy in the Multimodality Treatment of Older Patients with Pancreatic Cancer. *J Am Coll Surg* 2014; 219 (1): 111–120.

12. Kanda M., Fujii T., Suenaga M., et al. Pancreatoduodenectomy with Portal Vein Resection Is Feasible and Potentially Beneficial for Elderly Patients with Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2014;44(6): 951–958.

14. Kizilbash S.H., Ward K.C., Liang J.J., Jaiyesimi I., Lipscomb J.: Survival outcomes in patients with early stage, resected pancreatic cancer — a comparison of gemcitabine and 5-fluorouracil based chemotherapy and chemoradiation regimens. *San Int J Clin Pract*. 2014; 68 (5): 578–589.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: nicht angegeben

Study Quality: nicht angegeben

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

PICO Frage klar formuliert: unklar

Ausreichende Suchstrategie: unklar

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: unklar

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metaanalyse erfolgt: nein
Prüfung der Heterogenität: Daten zu heterogen für Metaanalyse

Kim, S. Y. et al. The outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients aged 80 or older: a systematic review and meta-analysis. HPB. 19. 475-482. 2017

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review + Meta-Analyse</p> <p>Databases: PubMed, OVID, Science Direct</p> <p>Search period: 06/1990 – 01/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Publikationssprache Englisch 2. Alter ≥ 80 Jahre im Vergleich mit jüngeren Patienten 3. Pankreatoduodenektomie 4. postoperative Komplikationen und Mortalität</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Letters, Fallberichte, nicht-vergleichende Fallserien 2. Studienfokus nicht auf Alter ≥ 80 Jahre 3. Studienfokus nicht Pankreatoduodenektomie</p>	<p>Population: Patienten mit Pankreatoduodenektomie</p> <p>Intervention: Alter ≥ 80 Jahre</p> <p>Comparison: Alter < 80 Jahre</p>	<p>Primary: Mortalität Komplikationen Reoperation Länge des Krankenhausaufenthaltes</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: n=18 Studien n=49449 Patienten n=3993 Alter ≥ 80 Jahre n=45456 Alter < 80 Jahre</p> <p><u>Mortalität</u> <u>30-Tage-Mortalität (12 Studien)</u> ≥ 80 Jahre vs. < 80 Jahre Statistisch signifikant höher bei ≥ 80 Jahre OR 2,22 (95%CI 1,48-3,31) $p < 0,001$</p> <p><u>Komplikationen</u> <u>Gesamtkomplikationen (9 Studien)</u> ≥ 80 Jahre vs. < 80 Jahre Statistisch signifikant häufiger bei ≥ 80 Jahre OR 1,51 (95%CI 1,25-1,83) $p < 0,001$</p> <p><u>Pankreasfistel (9 Studien)</u> ≥ 80 Jahre vs. < 80 Jahre Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 0,99 (95%CI 0,73-1,34) $p = 0,93$</p> <p><u>Verzögerte Magenentleerung (7 Studien)</u> ≥ 80 Jahre vs. < 80 Jahre Statistisch signifikant häufiger bei ≥ 80 Jahre OR 1,77 (95%CI 1,35-2,31) $p < 0,001$</p> <p><u>Gallenleck (5 Studien)</u> ≥ 80 Jahre vs. < 80 Jahre Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1,33 (95%CI 0,77-2,3) $p = 0,30$</p> <p><u>Blutungen (5 Studien)</u> ≥ 80 Jahre vs. < 80 Jahre Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1,44 (95%CI 0,59-3,53)</p>	<p>4. Lee MK, Dinorcia J Reavey PL, Holden MM Genkinger JM, Lee JA et al. (2010) Pancreaticoduodenectomy can be performed safely in patients aged 80 years and older. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract 14:1838–1846.</p> <p>5. Makary MA, Winter JM Cameron JL, Campbell KA Chang D, Cunningham SC et al. (2006) Pancreaticoduodenectomy in the very elderly. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract 10:347–356.</p> <p>6. de la Fuente SG, Bennett KM, Pappas TN, Scarborough JE (2011) Preoperative intraoperative variables affecting early outcomes in elderly patients undergoing pancreaticoduodenectomy HPB 13:887–892</p> <p>8. Hatzaras I, Schmidt C Klemanski D, Muscarella F Melvin WS, Ellison EC et al. (2011) Pancreatic resection in the octogenarian: a safe option for pancreatic malignancy. J Am Col Surg 212:373–377.</p> <p>9. Khan S, Sclabas G Lombardo KR, Sarr MG Nagorney D, Kendrick ML et al. (2010) Pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in the very elderly; is it safe and justified? J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract 14:1826–1831.</p> <p>12. Belyaev O, Herzog T Kaya G, Chromik AM Meurer K, Uhl W et al. (2013) Pancreatic surgery in the very old: face to face with a challenge of the near future. World J Surg</p>

p=0,42

Atemwegskomplikationen
(7 Studien)

≥80 Jahre vs. <80 Jahre
Statistisch signifikant
häufiger bei ≥80 Jahre
OR 1,72 (95%CI 1,39-2,13)
p<0,001

Kardiale Komplikationen
(3 Studien)

≥80 Jahre vs. <80 Jahre
Statistisch signifikant
häufiger bei ≥80 Jahre
OR 3,24 (95%CI 1,89-5,56)
p<0,001

Wundinfektionen (4
Studien)

≥80 Jahre vs. <80 Jahre
Kein statistisch
signifikanter Unterschied
OR 1,16 (95%CI 0,79-1,70)
p=0,45

Reoperation (8 Studien)

≥80 Jahre vs. <80 Jahre
Kein statistisch
signifikanter Unterschied
OR 1,28 (95%CI 0,86-1,89)
p=0,23

Länge des
Krankenhausaufenthaltes
(5 Studien)

≥80 Jahre vs. <80 Jahre
Statistisch signifikant
häufiger verlängerter
Krankenhausaufenthalt
bei ≥80 Jahre
OR 2,23 (95%CI 1,36-3,10)
p<0,001

Gesamtüberleben (9
Studien)

Medianes
Gesamtüberleben
≥80 Jahre: 10 – 33 Monate
<80 Jahre: 12 – 40 Monate
2 Studien ohne Angabe
statistischen Signifikanz
5 Studien kein statistisch
signifikanter Unterschied
2 Studien Statistisch
signifikant längeres
Überleben bei <80 Jahre

Author's Conclusion:
With increasing portions
of aging population, age
itself should not be relied
on to select patients for
PD. Overall, studies
demonstrate that it is
safe to offer PD to elderly
patients aged 80 or over.
Although age appears to
be associated with an

37:1013–1020.

14. Beltrame V, Gruppo M
Pastorelli D, Pedrazzoli S
Merigliano S, Sperti C
(2015) Outcome o
pancreaticoduodenectomy
in octogenarians: single
institution's experience
and review of the
literature. J Visc Surg
152:279–284.

16. Gangl O, Froschl U
Fugger R. (2014) Surgica
quality data and surviva
after pancreatic cance
resections: a comparisor
of results fo
octogenarians and
younger patients. Wien
Klin Wochenschr 126:757-
761.

19. Lee DY, Schwartz JA
Wexelman B, Kirchoff D
Yang KC, Attiyeh F. (2014)
Outcomes o
pancreaticoduodenectomy
for pancreatic malignanc)
in octogenarians: ar
American College o
Surgeons Nationa
Surgical Quality
Improvement Progran
analysis. Am J Surg
207:540–548.

20. Melis M, Marcon F, Mas
A, Pinna A, Sarpel U, Mille
G et al. (2012) The safety o
a
pancreaticoduodenectomy
in patients older than 80
years: risk vs. benefits
HPB 14:583–588.

21. Oguro S, Shimada K
Kishi Y, Nara S, Esaki M
Kosuge T. (2013)
Perioperative and long
term outcomes afte
pancreaticoduodenectomy
in elderly patients 80 years
of age and older
Langenbecks Arch Surg
398: 531–538.

22. Sohn TA, Yeo CJ
Cameron JL, Lillemoe KD
Talamini MA, Hruban RH e
al. (1998) Shoulc
pancreaticoduodenectomy
be performed ir
octogenarians?
Gastrointest Surg 2:207-
216

23. Tani M, Kawai M

		<p>increase in mortality and morbidity resulting in increased length of hospital stay, it does not appear to be prohibitive and it somewhat reflects higher pre-existing comorbidities. Careful selection of elderly population for the PD based on their pre-operative status should guide surgical decision making.</p>	<p>Hirono S, Ina S, Miyazawa M, Nishioka R et al. (2009) A pancreaticoduodenectomy is acceptable for periampullary tumors in the elderly, even in patients over 80 years of age. <i>J Hepatobiliary Pancreat Surg</i> 16:675–680.</p> <p>24. Usuba T, Takeda Y, Murakami K, Tanaka Y, Hanyu N. (2014) Clinical outcomes after pancreaticoduodenectomy in elderly patients at a middle-volume center. <i>Hepatogastroenterology</i> 61:1762–1766</p>
--	--	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflicts of interest associated with this study

Study Quality: nicht angegeben

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichende Methodik

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: Daten sind homogen

Lombardi, P. et al. "Shades of Gray" in pancreatic ductal adenocarcinoma: Reappraisals on resectability criteria: Debated indications for surgery in pancreatic cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 133. 17-24. 2019

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review</p> <p>Databases: Medline</p> <p>Search period: nicht angegeben</p> <p>Inclusion Criteria: 1.</p> <p>Publikationssprache: Englisch</p> <p>2. >10 Patienten</p> <p>3. Auswahl: borderline resektabler Patienten aufgrund</p>	<p>Population: Patienten mit borderline resektablem Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: Vergleich von drei Klassifikationen zur Resektabilität: NCCN, MDACC, AHPBA/SSO/SSAT</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Resektionsrate R0-Resektion</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: n=16 Studien n=1148 Patienten n=705 mit Resektion</p> <p>Keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse</p> <p>Gesamtpopulation: 705/1148 (61,4%) Patienten mit Resektion</p> <p>626/705 (90,1%) mit R0-Resektion</p> <p>Resektionsrate nach</p>	<p>Lee, J.L., Kim, S.C., Kim, J.H., Lee, S.S., Kim, T.W., Park, D.H., Seo, D.W., Lee, S.K., Kim, M.H., Kim, J.H., Park, J.H., Shin, S.H., Han, D.J., 2012. Prospective efficacy and safety study of neoadjuvant gemcitabine with capecitabine combination chemotherapy for borderline resectable or unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. <i>Surgery (United States)</i> 152 (5), 851-862.</p> <p>Leone, F., Gatti, M., Massucco P., Colombi, F., Sperti, E., Campanella, D., Regge, D., Gabriele, P., Capussotti, L.</p>

einer der gängigen
Klassifikationen

Exclusion Criteria:

Klassifikation
NCCN: 387/556 (68,4%)
MDACC: 268/488 (54,9%)
AHPBA/SSO/SSAT: 50/94 (53,2%)

**R0-Resektionen nach
Klassifikation**
NCCN: 336/377 (89,1%)
MDACC: 248/268 (92,5%)
AHPBA/SSO/SSAT: 42/50 (84%)

Author's Conclusion: In conclusion, to date, a careful preoperative radiological classification may help in defining subgroups of patients and orient them to the most appropriate treatment depending on the stage of disease and the clinical context. Nevertheless, radiological classifications can be inaccurate, and biological criteria should be integrated into anatomic classifications in order to avoid both useless surgery with a high morbidity risk, and to maximize efforts into ensuring that potentially operable patients are given surgery.

Aglietta, M., 2013. Induction gemcitabine and oxaliplatin therapy followed by a twice weekly infusion of gemcitabine and concurrent external beam radiation for neoadjuvant treatment of locally advanced pancreatic cancer: a single institutional experience. *Cancer* 119 (2), 277–284.

Motoi, F., Unno, M., Takahashi H., Okada, T., Wada, K., Sho, M. Nagano, H., Matsumoto, I. Satoi, S., Murakami, Y. Kishiwada, M., Honda, G. Kinoshita, H., Baba, H. Hishinuma, S., Kitago, M. Tajima, H., Shinchi, H. Takamori, H., Kosuge, T. Yamaue, H., Takada, T., 2014 Influence of preoperative anti cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: project study by the Japanese Society of Hepato Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary. Sci.* 21 (2), 148-158.

Nanda, R.H., El-Rayes, B. Maithel, S.K., Landry, J., 2015 Neoadjuvant modified FOLFIRINOX and chemoradiation therapy for locally advanced pancreatic cancer improves resectability *J. Surg. Oncol.* 111 (8), 1028-1034.

Paniccia, A., Edil, B.H. Schulick, R.D., Byers, J.T. Meguid, C., Gajdos, C. McCarter, M.D., 2014 Neoadjuvant FOLFIRINOX application in borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a retrospective cohort study *Medicine* 93 (27) e198-e198.

Rashid, O.M., Pimiento, J.M. Gamenthaler, A.W., Nguyen, P. Ha, T.T., Hutchinson, T. Springett, G., Hoffe, S. Shridhar, R., Hodul, P.J. Johnson, B.L., Illig, K. Armstrong, P.A., Centeno, B.A. Fulp, W.J., Chen, D.-T., Malafa M.P., 2016. Outcomes of a clinical pathway for borderline resectable pancreatic Cancer *Ann. Surg. Oncol.* 23 (4), 1371-1379.

Takahashi, H., Akita, H., 2015 Preoperative gemcitabine based chemoradiation therapy

for resectable and borderline resectable pancreatic Cancer. *Ann. Surg.* 262 (6) e103-e103.

Chakraborty, S., Bauer, Todd W., Morris, Monica M., Yarde Erin, Parsons, J.Thomas Adams, Reid B., Sanoff, Hanna Kelly, 2012. Accelerated fraction radiotherapy with concomitant capecitabine as neoadjuvant therapy of borderline resectable pancreatic cancer. *J. Clin Oncol.*

Christians, K.K., Tsai, S. Mahmoud, A., Ritch, P. Thomas, J.P., Wiebe, L., Kelly T., Erickson, B., Wang, H. Evans, D.B., George, B., 2014 Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic cancer: a new treatment paradigm? *Oncologist* 19 (3) 266–274.

Katz, M.H.G., Fleming, J.B. Bhosale, P., Varadhachary, G. Lee, J.E., Wolff, R., Wang, H. Abbruzzese, J., Pisters, P.W.T. Vauthey, J.N., Charnsangavej C., Tamm, E., Crane, C.H. Balachandran, A., 2012 Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer* 119 (23),5749–5756.

Katz, M.H.G., Pisters, P.W.T. Evans, D.B., Sun, C.C., Lee J.E., Fleming, J.B., Vauthey J.N., Abdalla, E.K., Crane, C.H. Wolff, R.A., Varadhachary, G.R. Hwang, R.F., 2008. Borderline resectable pancreatic Cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am. Coll. Surg.* 206 (5), 833-846.

Stokes, J.B., Nolan, N.J. Stelow, E.B., Walters, D.M. Weiss, G.R., de Lange, E.E. Rich, Ta., Adams, R.B., Bauer T.W., 2011. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 18 (3),619-627.

Tzeng, C.W., Balachandran, A. Ahmad, M., Lee, J.E., Krishnan S., Wang, H., Crane, C.H., Wolff R.A., Varadhachary, G.R. Pisters, P.W., Aloia, T.A.

Vauthey, J.N., Fleming, J.B., Katz, M.H., 2014a. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB* 16 (5) 430–438.

Blazer, M., Wu, C., Goldberg R.M., Phillips, G., Schmidt, C., Muscarella, P., Wuthrick, E., Williams, T.M., Reardon, J., Ellison, E.C., Bloomston, M., Bekaii-Saab, T., 2015. Neoadjuvant modified (m) FOLFIRINOX for locally advanced unresectable (LAPC) and borderline resectable (BRPC) adenocarcinoma of the pancreas. *Ann. Surg. Oncol.* 22 (4), 1153–1159.

Boone, B.A., Steve, J., Krasinskas, A.M., Zureikat A.H., Lembersky, B.C., Gibson M.K., Stoller, R.G., Zeh, H.J., Bahary, N., 2013. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. *J. Surg. Oncol.* 108 (4),236–241.

Rose, J.B., Rocha, F.G., Alseidi A., Biehl, T., Moonka, R., Ryan J.A., Lin, B., Picozzi, V., Helton S., 2014. Extended neoadjuvant chemotherapy for borderline resectable pancreatic cancer demonstrates promising postoperative outcomes and survival. *Ann. Surg. Oncol.* 21 (5), 1530–1537.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Study Quality: nicht angegeben

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

PICO Frage klar formuliert: unklar

Ausreichende Suchstrategie: unklar

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: unklar

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metaanalyse erfolgt: nein

Prüfung der Heterogenität:

Sukharamwala, Prashant et al. Advanced age is a risk factor for post-operative complications and

mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 14. 649-657. 2012

Evidence Types	level/Study	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review + Meta-Analyse</p> <p>Databases: Embase, MEDLINE, Cochrane, PubMed</p> <p>Search period: 01/1990 – 04/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Perioperative Outcomes Alter ≥ 75 Jahre und ≥ 80 Jahre 2. Pankreatoduodenektomie 3. Vergleich mit jüngeren Populationen 4. mindestens eines der Outcomes des Reviews berichtet</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Nur Patienten ≤ 70 Jahre 2. unvollständige Daten 3. alte Versionen aktualisierter Publikationen</p>		<p>Population: Patienten mit Pankreatoduodenektomie</p> <p>Intervention: Alter ≥ 75 Jahre Alter ≥ 80 Jahre</p> <p>Comparison: Alter < 75 Jahre Alter < 80 Jahre</p>	<p>Primary: Mortalität Komplikationen</p> <p>Secondary: Länge des Krankenhausaufenthaltes</p> <p>Results: n=11 Studien n=461 Alter < 75 Jahre n=161 Alter ≥ 75 Jahre n=4226 Alter < 80 Jahre n=333 Alter ≥ 80 Jahre</p> <p>Mortalität <u>30-Tage-Mortalität</u> ≥ 75 Jahre vs. < 75 Jahre (6 Studien) Statistisch signifikant höher bei ≥ 75 Jahre OR 5,03 (95%CI 2,45-10,34) p$< 0,0001$</p> <p>≥ 80 Jahre vs. < 80 Jahre (4 Studien) Statistisch signifikant höher bei ≥ 80 Jahre OR 2,82 (95%CI 1,62-4,92) p$< 0,0003$</p> <p>Komplikationen <u>Gesamtkomplikationen</u> ≥ 75 Jahre vs. < 75 Jahre (6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1,12 (95%CI 0,77-1,64) p=0,55</p> <p>≥ 80 Jahre vs. < 80 Jahre (4 Studien) Statistisch signifikant häufiger bei ≥ 80 Jahre OR 1,62 (95%CI 1,30-2,03) p$< 0,0001$</p> <p><u>Pneumonie</u> ≥ 75 Jahre vs. < 75 Jahre (6 Studien) Statistisch signifikant häufiger bei ≥ 75 Jahre OR 5,03 (95%CI 2,45-10,34) p$< 0,0001$</p> <p>≥ 80 Jahre vs. < 80 Jahre (3 Studien) Statistisch signifikant häufiger bei ≥ 80 Jahre OR 2,82 (95%CI 1,62-4,92) p$< 0,0003$</p> <p><u>Pankreasfistel</u> ≥ 75 Jahre vs. < 75 Jahre (6</p>	<p>6. Bathe OF, Levi D, Caldera H, Franceschi D, Raez L, Patel A et al (2000) Radical resection of periampullary tumors in the elderly: evaluation of long-term results. World J Surg 24:353–358.</p> <p>7. Scurtu R, Bachellier F, Oussoultzoglou E, Rosso E, Maroni R, Jaeck D (2006) Outcome after pancreaticoduodenectomy for cancer in elderly patients. J Gastrointest Surg 10:813–822.</p> <p>8. Ballarin R, Spaggiari M, Di Benedetto F, Montalti R, Masetti M, De Ruvo N et al (2009) Do not deny pancreatic resection to elderly patients. Gastrointest Surg 13:341-348.</p> <p>9. Ballarin R, Spaggiari M, Di Benedetto F, De Ruvo N, Cautero N, Montalti R et al (2010) Is there an age limit for radical surgery in case of tumors infiltrating the duodenum? Minerva Chi 65:1–9.</p> <p>10. Ito Y, Kenmochi T, Irino T, Egawa T, Hayashi S, Nagashima A et al. (2011) The impact of surgical outcome after pancreaticoduodenectomy in elderly patients. World J Surg Oncol 9:102–109.</p> <p>11. Barbas AS, Turley RS, Ceppa EP, Reddy SK, Blazer DG III, Clary BM et al. (2012) Comparison of outcomes and the use of multimodality therapy in young and elderly people undergoing surgical resection of pancreatic cancer. J Am Geriatr Soc 60:344–350.</p> <p>12. Yamada S, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T et al (2012) Surgical results of pancreaticoduodenectomy in elderly patients. Surg</p>

Studien)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
OR 1,257 (95%CI 0,75-2,08)
p=0,38

≥80 Jahre vs. <80 Jahre (3 Studien)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
OR 1,07 (95%CI 0,73-1,58)
p=0,74

verzögerte**Magenentleerung****≥75 Jahre vs. <75 Jahre (6 Studien)**

Kein statistisch signifikanter Unterschied
OR 0,99 (95%CI 0,55-1,81)
p=0,98

≥80 Jahre vs. <80 Jahre (3 Studien)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
OR 1,36 (95%CI 0,98-1,89)
p=0,07

Wundinfektionen**≥75 Jahre vs. <75 Jahre (6 Studien)**

Kein statistisch signifikanter Unterschied
OR 1,06 (95%CI 0,63-1,77)
p=0,83

≥80 Jahre vs. <80 Jahre (3 Studien)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
OR 1,09 (95%CI 0,73-1,61)
p=0,68

Blutungen**≥75 Jahre vs. <75 Jahre (6 Studien)**

Kein statistisch signifikanter Unterschied
OR 1,63 (95%CI -0,72-3,68)
p=0,24

≥80 Jahre vs. <80 Jahre

Keine ausreichenden Daten für Einschätzung

Länge des Krankenhausaufenthaltes
≥75 Jahre vs. <75 Jahre (Anzahl Studien nicht angegeben)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
SMD 0,15 (95%CI -0,06-0,35)
p=0,16

≥80 Jahre vs. <80 Jahre

Today doi: 10.1007/s00595-012-0169-x.

13. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Talamini MA, Hruban RH et al. (1998) Should pancreaticoduodenectomy be performed in octogenarians? *Gastrointest Surg* 2:207-216.

14. Makary MA, Winter JM, Cameron JL, Lillemoe KD, Talamini MA, Hruban RH et al. (2006) Pancreaticoduodenectomy in the very elderly. *Gastrointest Surg* 10:347-356.

15. Khan S, Sclabas G, Lombardo KR, Sarr MG, Nagorney D, Kendrick ML et al. (2010) Pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in the very elderly; is it safe and justified? *Gastrointest Surg* 14:1826–1831.

16. Hatzaras I, Schmidt C, Klemanski D, Muscarella F, Melvin WS, Ellison EC et al. (2011) Pancreatic resection in the octogenarian: a safe option for pancreatic malignancy. *J Am Col Surg* 212:373–377.

Keine ausreichenden Daten für Einschätzung

Author's Conclusion:
 There is an increased incidence of post-operative mortality and pneumonia after a PD among all elderly patients 75 years of age, as well as an increased incidence of post-operative complications among patients 80 years of age. However, the increased prevalence of pre-operative comorbidities among elderly patients may have introduced significant selection bias when compared with younger, healthier cohorts. Additional randomized control trials studying post-PD operative outcomes in elderly vs. younger patients with standardization of comorbidities is therefore necessary to confirm the conclusions presented here.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Prashant Sukharamwala, and all co-authors have no conflict of interest in reporting this research Prashant Sukharamwala and all co-authors have no financial relationship with any organization/government body in reporting this research (including employment, significant share ownership, patent rights, consultancy research funding and speaker's fees) Prashant Sukharamwala and all co-authors have a full control of all primary data and agree to allow the journal to review the data if requested. Prashant Sukharamwala and all co-authors declare that the submitted work is their own and that copyright has not been breached in seeking the publication. Prashant Sukharamwala and all co-authors declare that we have no other potential competing interests that readers or editors might consider relevant to our publication (for example, political, intellectual or religious interests).

Study Quality: nicht angegeben

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: Bewertungsverfahren: Funnel Plot
Ergebnis: minimaler Publikationsbias

Notes:

Gesamtqualität: ausreichende Methodik

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: Daten sind homogen

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 23 Bewertung(en)

Addeo, Pietro et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 16. 46-55. 2014

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (37 Kliniken), Frankreich</p> <p>Number of Patient: 1325 Patienten aus 37 Institutionen</p> <p>Recruiting Phase: Januar 2004-Dezember 2009</p> <p>Inclusion Criteria: Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas Patienten, die eine Pankreatoduodenektomie bekamen</p> <p>Exclusion Criteria: Patienten, die aufgrund einer anderen Erkrankung als duktales Adenokarzinom eine Pankreatoduodenektomie benötigten</p>	<p>Intervention: alle Patienten: Pankreatoduodenektomie Rekonstruktion unterscheidet sich Pankreatojejunostomie (PJ)</p> <p>Comparison: Pankreatogastrostomie (PG)</p>	<p>Primary: Auftreten von pankreatischen Fisteln Assoziation der Fisteln mit Morbidität und Mortalität</p> <p>Secondary: Risikofaktoren für das Auftreten pankreatischer Fisteln Alter Geschlecht Body Mass Index (BMI) Diabetes prä-operative biliäre Drainage Performancessstatus (ASA Class) neoadjuvante Therapie benötigte Bluttransfusionen Erhaltung des Pylorus Art der Rekonstruktion Größe des Ductus Pancreaticus Textur des Pankreasparenchym Vaskuläre Resektion Anzahl der entfernten Lymphknoten Nutzung von biologischem Kleber Legen von abdominalen Drainagen Duktales Stenting zusätzliche multiviszzerale Resektionen Fallzahlen des Krankenhauses</p> <p>Results: Pankreatische Fistel (PF) und assoziierte Morbidität mehr PF nach PJ als nach PG 16,8% vs 10,4% p<0,001 schlimmere PF nach PJ als nach PG 71,6% vs 28,3% p<0,03</p> <p>Textur des pankreatischen Parenchyms invaginating anastomoses häufiger bei PG p<0,001 anastomotic stenting rate vergleichbar bei beider Methoden bei fibrotischem bzw normalen Parenchym ist häufige stenting notwendig als bei weichem p=0,0001 bei fibrotischem bzw normalem Parenchym ist häufige eine Invagination notwendig als bei weichem p=0,001</p> <p>Mortalität insgesamt 3,8% (51 Patienten) Gründe dafür: intra-abdominale Blutung (15 Patienten) pankreatische Fistel (13 Patienten), Sepsis (10 Patienten), intestinale Blutung (7 Patienten) biliogiestive Leckage (2 Patienten) kein Unterschied in der Mortalität bei PJ (4,1%) vs PG (3,7%) p>0,7</p> <p>Morbidität Morbiditätsrate: PG 52,5% vs PJ 55,7% p=0,7 Häufiger schwere Komplikationen bei PJ als bei PG 24,8% vs 19,1% p=0,0156 aber: Zahl der Wiederaufnahmen ins Krankenhaus unterscheidet sich nicht PJ 11,3% vs PG 13,0% p=0,35</p> <p>Relaparotomie weniger Patienten brauchten eine Relaparotomie nach PG (n=4) als nach PJ (n=21)</p> <p>Auftreten einer pankreatischen Fistel ist assoziiert mit erhöhter Mortalität relatives Risiko 5,43; 95% CI: 2,70</p>

1089 p<0,0001
 intra-abdominalen Blutungen relatives Risiko 6,36; 95%
 CI: 2,81-14,41 p=0,0001
 digestive Blutungen relatives Risiko 3,40; 95 % CI
 1,698-5,83 p<0,0001
 verzögerte Leerung des Magens relatives Risiko 1,80
 95% CI: 1,21-2,67 p=0,0034

folgende Faktoren erhöhen das Risiko für eine
 pankreatische Fistel
 Abwesenheit von pre-operativer Diabetes relatives
 Risiko 2,64; 95% CI: 1,43-4,78
 pankreatische Anastomose relatives Risiko 1,77; 95%
 CI: 1,20-2,61 p=0,0035
 Textur des Pankreasparenchyms (normal vs. fibrös
 relatives Risiko 4,43 95% CI: 3,00-6,55)
 geringe Fallzahlen relatives Risiko 1,92; 95% CI: 1,07
 3,45 p=0,0286
 Verabreichung von Octreotid relatives Risiko 1,76 95%
 CI: 1,22-2,55 p=0,0023

Risikofaktoren für Mortalität
 Pankreatische Fistel relatives Risiko 5,43; 95% CI: 2,70
 1089 p<0,0001
 ASA Status III und IV relatives Risiko 3,33; 95 % CI
 1,61-6,90 p=0,001
 mehr als 2 Bluttransfusionen relatives Risiko 4,45; 4,45
 95% CI: 2,15-9,19 p<0,0001

Risikofaktoren für Morbidität
 Geschlecht (m vs. f) relatives Risiko 1,50 95% 1,19-1,90
 p=0,0009
 mehr als 2 Bluttransfusionen relatives Risiko 1,47 95%
 CI: 1,03-2,11 p=0,034
 geringe Fallzahlen relatives Risiko 1,39 95% CI: 1,09
 1,78 p=0,0077
 Textur des pankreatisches Parenchym (normal vs
 fibrös) 1,71; 95% CI: 1,34-1,78 p<0,0001

Author's Conclusion: The present French multicentric
 retrospective survey on PD for
 adenocarcinoma found that a soft pancreatic
 parenchyma, the
 absence of pre-operative diabetes, PJ and low volume
 centres were
 independent risk factors for PF. The incidence, the
 clinical severity as well as post-operative major
 complications were significantly higher after P
 compared with PG. This study confirms the
 relationship between PF and the occurrence of major
 post-operative complications in this select group of
 patients and the association between low-volume
 centres and higher overall and PF-related morbidity.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None declared

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja
 Randomisiert: nein
 Gruppen vergleichbar: unklar
 Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Almadi, Majid A. et al. Clinical Predictors of Resectability of Pancreatic Adenocarcinoma. Saudi Journal of Gastroenterology. 19. 278-285. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Saudi-Arabien</p> <p>Number of Patient: n=61</p> <p>Recruitment Phase: 04/1996-04/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigtes Adenokarzinom</p> <p>Exclusion Criteria: 1. keine histologisch bestätigte Diagnose 2. andere Histologien</p>	<p>Intervention: resektabel</p> <p>Comparison: nicht- resektabel</p>	<p>Primary: Potentielle Faktoren für Vorhersage der (lr)Resektabilität: Laborparameter körperliche Faktoren Symptome Komorbiditäten</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: nicht angegeben</p> <p>Laborparameter <u>resektabel vs nicht-resektabel</u> multivariate Analyse (Werte nicht angegeben) kein signifikanter Zusammenhang für Hämoglobin Thrombozyten INR AST ALT ALP Bilirubin CA 19-9 CEA</p> <p>körperliche Faktoren <u>resektabel vs nicht-resektabel</u> multivariate Analyse (Werte nicht angegeben) kein signifikanter Zusammenhang für Alter Geschlecht Rauchen BMI</p> <p>Symptome <u>resektabel vs nicht-resektabel</u> multivariate Analyse (Werte nicht angegeben) kein signifikanter Zusammenhang für abdominale Schmerzen Dauer der Schmerzen Erbrechen Dauer des Erbrechens Anorexie Dauer der Anorexie Gewichtsverlust Gelbsucht Juckreiz</p> <p>Komorbiditäten <u>resektabel vs nicht-resektabel</u> multivariate Analyse (Werte nicht angegeben) kein signifikanter Zusammenhang für Diabetes Mellitus</p>

**ischämische Herzerkrankung
Bluthochdruck**

Author's Conclusion: None of the clinical or the laboratory variables that were included in our study could predict resectability of pancreatic adenocarcinoma on multivariable analysis. Further studies are warranted to validate these results.

Methodical Notes

Funding Sources: The authors extend their sincere appreciation to the Deanship of Scientific Research at King Saud University for its funding of this research through the Research Group Project number RGP-VPP-279

COI: None declared

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Ansari, D. et al. Safety of pancreatic resection in the elderly: A retrospective analysis of 556 patients
Annals of Gastroenterology. 29. 221-225. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Schweden</p> <p>Number of Patient: n=556 Gesamtkohorte n=133 PDAC</p> <p>n=478 Alter <75 Jahre n=113 PDAC</p> <p>n=78 Alter ≥75 Jahre n=21 PDAC</p> <p>Recruiting Phase: 01/2000 – 08/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreasresektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Nekrosektomie wegen Pankreatitis</p>	<p>Intervention: Alter ≥75 Jahre</p> <p>Comparison: Alter <75 Jahre</p>	<p>Primary: Mortalität Komplikationen Reoperation Länge des Krankenhausaufenthaltes</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: nicht angegeben</p> <p>Mortalität <u>30-Tage-Mortalität</u> ≥75 Jahre vs. <75 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied <75 Jahre: 4 (0,8%) ≥75 Jahre: 1 (1,3%) p=0,532</p> <p>Komplikationen <u>Gesamt</u> ≥75 Jahre vs <75 Jahre Kein statistisch signifikanter Unterschied <75 Jahre: 309 (65%) ≥75 Jahre: 46 (59%) p=0,311</p> <p><u>Clavien-dindo Grad ≥III</u> ≥75 Jahre vs <75 Jahre Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

<75 Jahre: 107 (23%)
≥75 Jahre: 16 (21%)
p=0,692

Pankreasfistel Grad A

≥75 Jahre vs <75 Jahre
Statistisch signifikant häufiger bei <75 Jahre
<75 Jahre: 78 (16%)
≥75 Jahre: 5 (6,4%)
p=0,022

Pankreasfistel Grad B

≥75 Jahre vs <75 Jahre
Kein statistisch signifikanter Unterschied
<75 Jahre: 37 (7,8%)
≥75 Jahre: 3 (3,8%)
p=0,216

Pankreasfistel Grad C

≥75 Jahre vs <75 Jahre
Kein statistisch signifikanter Unterschied
<75 Jahre: 11 (2,3%)
≥75 Jahre: 5 (6,4%)
p=0,060

postoperative Blutungen Grad A

≥75 Jahre vs <75 Jahre
Kein statistisch signifikanter Unterschied
<75 Jahre: 29 (6,1%)
≥75 Jahre 5 (6,4%)
p=0,803

postoperative Blutungen Grad B

≥75 Jahre vs <75 Jahre
Kein statistisch signifikanter Unterschied
<75 Jahre: 11 (2,3%)
≥75 Jahre: 5 (6,4%)
p=0,060

postoperative Blutungen Grad C

≥75 Jahre vs <75 Jahre
Kein statistisch signifikanter Unterschied
<75 Jahre: 23 (4,8%)
≥75 Jahre: 1 (1,3%)
p=0,230

Verzögerte Magenentleerung Grad A

≥75 Jahre vs <75 Jahre
Kein statistisch signifikanter Unterschied
<75 Jahre: 88 (18%)
≥75 Jahre: 20 (26%)
p=0,137

Verzögerte Magenentleerung Grad B

≥75 Jahre vs <75 Jahre
Kein statistisch signifikanter Unterschied
<75 Jahre: 45 (9,4%)
≥75 Jahre: 11 (14%)
p=0,204

Verzögerte Magenentleerung Grad C

≥75 Jahre vs <75 Jahre
Kein statistisch signifikanter Unterschied
<75 Jahre: 44 (9,2%)
≥75 Jahre: 8 (10%)
p=0,772

Gallenleck

≥75 Jahre vs <75 Jahre

Kein statistisch signifikanter Unterschied
 <75 Jahre: 13 (2,7%)
 ≥75 Jahre: 1 (1,3%)
 p=0,704

kardiale Komplikationen
 ≥75 Jahre vs <75 Jahre
Kein statistisch signifikanter Unterschied
 <75 Jahre 18 (3,8%)
 ≥75 Jahre 2 (2,6%)
 p=1,000

pulmonale Komplikationen
 ≥75 Jahre vs <75 Jahre
Kein statistisch signifikanter Unterschied
 <75 Jahre: 43 (9,0%)
 ≥75 Jahre: 3 (3,8%)
 p=0,124

Sepsis
 ≥75 Jahre vs <75 Jahre
Kein statistisch signifikanter Unterschied
 <75 Jahre: 18 (3,8%)
 ≥75 Jahre: 1 (1,3%)
 p=0,261

Reoperation
 ≥75 Jahre vs <75 Jahre
Kein statistisch signifikanter Unterschied
 <75 Jahre: 23 (4,8%)
 ≥75 Jahre: 3 (3,8%)
 p=1,000

Länge des Krankenhausaufenthaltes (Median)
 ≥75 Jahre vs <75 Jahre
Kein statistisch signifikanter Unterschied
 <75 Jahre: 13 Tage (9-19)
 ≥75 Jahre: 14 Tage (11-22)
 p=0,052

Author's Conclusion: Pancreatic resection is a safe option for selected elderly patients. Age itself should not preclude potentially curative surgical therapy.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Aoki, S. et al. Risk factors of serious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy and

risk calculators for predicting postoperative complications: a nationwide study of 17,564 patients in Japan. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 24. 243-251. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Japanese National Clinical Database (NCD)), Japan</p> <p>Number of Patient: n=17564 Gesamtkohorte</p> <p>Recruiting Phase: 01/2011 – 12/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreatoduodenektomie</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: <u>Risikofaktoren für schwere Komplikationen oder Pankreasfistel:</u> Demographische Faktoren Präoperative Komorbiditäten Kombinierte vaskuläre Resektion Präoperative Laborparameter</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Schwere Komplikationen Pankreasfistel</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: nicht angegeben</p> <p>Schwere Komplikationen (Clavien-Dindo IV-V)</p> <p><u>Männer</u> Statistisch signifikant höheres Risiko als Frauen OR 1,616 (95%CI 1,329-1,964) p<0,001</p> <p><u>Alter</u> Statistisch signifikant höheres Risiko mit steigendem Alter OR 1,211 (95%CI 1,148-1,277) p<0,001</p> <p><u>BMI >25 kg/m²</u> Statistisch signifikant höheres Risiko OR 1,841 (95%CI 1,511-2,244) p<0,001</p> <p><u>Aktivitäten des täglichen Lebens (ganz oder teilweise eingeschränkt)</u> Statistisch signifikant höheres Risiko OR 2,010 (95%CI 1,469-2,750) p<0,001</p> <p><u>Gewichtsverlust >10%</u> Statistisch signifikant höheres Risiko OR 1,530 (95%CI 1,166-2,007) p=0,002</p> <p><u>ASA Grad III/IV/V</u> Statistisch signifikant höheres Risiko OR 1,496 (95%CI 1,186-1,887) p=0,001</p> <p><u>Rauchstatus, Brinkman Index >600</u> Statistisch signifikant höheres Risiko OR 1,237 (95%CI 1,018-1,503) p=0,033</p> <p><u>Präoperative Komorbiditäten Atemnot</u> Statistisch signifikant höheres Risiko OR 1,855 (95%CI 1,147-3,002) p=0,012</p> <p><u>Cerebrovaskuläre Erkrankung</u> Statistisch signifikant höheres Risiko OR 1,577 (95%CI 1,104-2,252) p=0,012</p> <p><u>Kombinierte vaskuläre Resektion</u> Statistisch signifikant höheres Risiko OR 1,486 (95%CI 1,147-1,879) p=0,002</p>

Leukozyten >11 000/ μ l

Statistisch signifikant höheres Risiko

OR 1,901 (95%CI 1,263-2,862)

p=0,002

Thrombozyten >80 000/ μ l

Statistisch signifikant höheres Risiko

OR 2,532 (95%CI 1,192-5,377)

p=0,016

PT-INR >1,25

Statistisch signifikant höheres Risiko

OR 1,505 (95%CI 1,094-2,070)

p=0,012

Serum Albumin <2,5 g/dl

Statistisch signifikant höheres Risiko

OR 2,189 (95%CI 1,499-3,196)

p<0,001

Serum Kreatinin >2 mg/dl

Statistisch signifikant höheres Risiko

OR 2,811 (95%CI 1,775-4,450)

p<0,001

Serum Natrium >146 mEq/l

Statistisch signifikant höheres Risiko

OR 2,596 (95%CI 1,370-4,918)

p=0,003

Serum CRP >1,0 mg/dl

Statistisch signifikant höheres Risiko

OR 1,331 (95%CI 1,098-1,615)

p=0,004

Pankreasfistel ISGPF Grad C**Männer**

Statistisch signifikant höheres Risiko als Frauen

OR 1,735 (95%CI 1,431-2,104)

p<0,001

Alter

Statistisch signifikant höheres Risiko mit steigendem Alter

OR 1,202 (95%CI 1,142-1,265)

p<0,001

BMI >25 kg/m²

Statistisch signifikant höheres Risiko

OR 1,800 (95%CI 1,491-2,174)

p<0,001

Aktivitäten des täglichen Lebens (ganz oder teilweise eingeschränkt)

Statistisch signifikant höheres Risiko

OR 1,793 (95%CI 1,309-2,456)

p<0,001

ASA Grad III/IV/V

Statistisch signifikant höheres Risiko

OR 1,525 (95%CI 1,216-1,913)

p<0,001

Rauchstatus, Brinkmann Index >400

Statistisch signifikant höheres Risiko

OR 1,220 (95%CI 1,020-1,460)

p=0,029

Präoperative Komorbiditäten**Atemnot**

Statistisch signifikant höheres Risiko
OR 2,081 (95%CI 1,309-3,308)
p=0,002

Myokardinfarkt

Statistisch signifikant höheres Risiko
OR 2,621 (95%CI 1,242-5,533)
p=0,011

Unkontrollierte Aszites

Statistisch signifikant höheres Risiko
OR 2,271 (95%CI 1,233-4,182)
p=0,008

periphere Gefäßerkrankung

Statistisch signifikant höheres Risiko
OR 2,300 (95%CI 1,052-5,028)
p=0,037

kombinierte vaskuläre Resektion

Statistisch signifikant höheres Risiko
OR 1,358 (95%CI 1,051-1,754)
p=0,019

Hämoglobin <7 g/dl

Statistisch signifikant höheres Risiko
OR 2,643 (95%CI 1,112-6,277)
p=0,028

Hämatokrit >48% (Männer), >42% (Frauen)

Statistisch signifikant höheres Risiko
OR 2,262 (95%CI 1,394-3,671)
p=0,001

Thrombozyten <80000/µl

Statistisch signifikant höheres Risiko
OR 2,609 (95%CI 1,277-5,329)
p=0,008

Serum Albumin <2,5 g/dl

Statistisch signifikant höheres Risiko
OR 2,162 (95%CI 1,481-3,157)
p<0,001

Serum Kreatinin >2 mg/dl

Statistisch signifikant höheres Risiko
OR 2,089 (95%CI 1,293-3,373)
p=0,003

Serum CRP >1,0 mg/dl

Statistisch signifikant höheres Risiko
OR 1,221 (95% CI 1,012-1,473)
p=0,037

Author's Conclusion: In conclusion, we clarified the independent risk factors associated with serious complications and a PF grade C using the NCD data that included 17,564 cases of PD. Preventing a PF grade C is likely to contribute to reducing serious morbidity after PD. Using these risk calculators for PD complications, a surgeon can obtain the individualized prediction on possible morbidity rate associated with the proposed procedures, and educate patients about appropriate expectations over their postoperative course.

Methodical Notes

Funding Sources: This study was supported by a research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (M.G.).

COI: None declared.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Brahmbhatt, Bhaumik et al. Pancreatic Surgery in the Older Population: A Single Institution Experience over Two Decades. Current Gerontology & Geriatrics Research. . 1-6. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=934 Gesamtpopulation</p> <p>n=737 Alter <75 Jahre n=229 PDAC</p> <p>n=197 Alter >75 Jahre n=84 PDAC</p> <p>Recruitment Phase: 03/1995 – 07/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreasresektion</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Alter ≥75 Jahre</p> <p>Comparison: Alter <75 Jahre</p>	<p>Primary: Operationszeit Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation Transfusionsrate</p> <p>Mortalität Komplikationen</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: nicht angegeben</p> <p>Operationszeit <75 Jahre vs. ≥75 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied <75 Jahre: 339 Minuten ≥75 Jahre: 348 Minuten p=0,40</p> <p>Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation (Durchschnitt) <75 Jahre vs. ≥75 Jahre Statistisch signifikant länger bei >75 Jahre <75 Jahre: 1,35 Tage ≥75 Jahre: 2,33 Tage p=0,027</p> <p>Transfusionsrate <u>Anzahl der Patienten mit perioperativen Transfusionen</u> <75 Jahre vs. ≥75 Jahre Statistisch signifikant häufiger bei >75 Jahre <75 Jahre: 260 (35%) ≥75 Jahre: 95 (48%) p=0,0009</p> <p><u>Anzahl perioperativer Transfusionen (Durchschnitt)</u> <75 Jahre vs. ≥75 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied <75 Jahre: 1,42 Units ≥75 Jahre: 1,75 Units p=0,32</p> <p><u>Anzahl der Patienten mit postoperativen Transfusionen</u></p>

<75 Jahre vs. ≥75 Jahre
kein statistisch signifikanter Unterschied
 <75 Jahre: 197 (26%)
 ≥75 Jahre: 64 (32%)
 p=0,11

Anzahl postoperativer Transfusionen (Durchschnitt)
 <75 Jahre vs. ≥75 Jahre
 kein statistisch signifikanter Unterschied
 <75 Jahre: 0,96 Units
 ≥75 Jahre: 0,83 Units
 p=0,64

Mortalität
90-Tage-Mortalität
 <75 Jahre vs. ≥75 Jahre
 kein statistisch signifikanter Unterschied
 <75 Jahre: 31 (3,2%)
 ≥75 Jahre: 14 (5%)
 p=0,09

Komplikationen
90-Tage Clavien-Dindo Grad 1-2
 <75 Jahre vs. ≥75 Jahre
 kein statistisch signifikanter Unterschied
 <75 Jahre: 227 (31%)
 ≥75 Jahre: 73 (37%)
 p=0,56

90-Tage Clavien-Dindo Grad 3-5
 <75 Jahre vs. ≥75 Jahre
 kein statistisch signifikanter Unterschied
 <75 Jahre: 157 (21%)
 ≥75 Jahre: 78 (22%)
 p=0,56

Pankreasfistel
 <75 Jahre vs. ≥75 Jahre
 kein statistisch signifikanter Unterschied
 <75 Jahre: 108 (14,6%)
 ≥75 Jahre: 24 (12%)
 p=0,123

postoperative Blutung
 <75 Jahre vs. ≥75 Jahre
 Statistisch signifikant häufiger bei <75 Jahre
 <75 Jahre: 38 (5%)
 ≥75 Jahre: 5 (2,5%)
 p=0,013

Author's Conclusion: Focusing on the high-risk group of patients aged 70 years or older, this study reports that there is no significant difference in 90-day mortality despite higher postoperative complications in the subgroup. This study suggests that pancreatic resection could be a feasible option in selected older patients, and these patients should not be denied the opportunity of curative resection based on age alone.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Cannon, Robert M. et al. Multi-institutional analysis of pancreatic adenocarcinoma demonstrating the effect of diabetes status on survival after resection. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 14. 228-235. 2012

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (7 Pankreas-Zentren), USA</p> <p>Number of Patient: n=509 Gesamtpopulation n=159 präoperativer Diabetes Mellitus n=350 kein präoperativer Diabetes Mellitus</p> <p>Recruitment Phase: 01/2000 – 01/2009</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. Pankreasresektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. R2-Resektion 2. Neoadjuvante Therapie</p>	<p>Intervention: präoperativer Diabetes Mellitus</p> <p>Comparison: kein präoperativer Diabetes Mellitus</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben krankheitsfreies Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: Median 14,5 Monate</p> <p>Gesamtüberleben Diabetes vs. kein Diabetes Statistisch signifikant geringer bei Diabetes HR 1,99 (95%CI 1,40-2,82) p<0,001</p> <p>krankheitsfreies Überleben Diabetes vs. kein Diabetes Statistisch signifikant geringer bei Diabetes HR 1,67 (95%CI 1,32-2,11) p<0,001</p> <p>Author's Conclusion: Pre-operative diabetes status provides useful information that can help to stratify patients in terms of predicted post-operative OS and DFS.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None declared.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Chiang, K. C. et al. Clinicodemographic aspect of resectable pancreatic cancer and prognostic factors for resectable cancer. World Journal of Surgical Oncology. 10. 77. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Taiwan</p> <p>Number of Patient: n=688 Gesamtpopulation n=230 Pankreatektomie n=458 keine Resektion</p> <p>Recruiting Phase: 1981 - 2006</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. Operation, dann Resektion oder Einstufung als nicht-resektabel</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: TumorgroÙe Präoperative Laborparameter</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Resektabilität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow Up: Median 6,5 Monate</p> <p><u>Resektabilität</u> <u>Albumin >3,5 g/dl</u> Pankreatektomie vs. keine Resektion Statistisch signifikant höherer Anteil in Pankreatektomiegruppe Pankreatektomie: 124 (67,0%) Keine Resektion: 195 (56,7%) p=0,02</p> <p><u>CA19-9 >37 U/ml</u> Pankreatektomie vs. keine Resektion Statistisch signifikant höherer Anteil in Gruppe ohne Resektion Pankreatektomie: 129 (72,9%) Keine Resektion: 232 (83,5%) p=0,007</p> <p><u>AST ≤68 U/l</u> Pankreatektomie vs. keine Resektion Statistisch signifikant höherer Anteil in Gruppe ohne Resektion Pankreatektomie: 110 (49,1%) Keine Resektion: 220 (60,1%) p=0,020</p> <p><u>CEA ≤5 ng/ml</u> Pankreatektomie vs. keine Resektion Statistisch signifikant höherer Anteil in Pankreatektomiegruppe Pankreatektomie: 115 (67,6%) Keine Resektion: 180 (58,4%) p=0,020</p> <p><u>TumorgroÙe >3 cm</u> Pankreatektomie vs. keine Resektion Statistisch signifikant höherer Anteil in Gruppe ohne Resektion Pankreatektomie: 126 (57,3%) Keine Resektion: 128 (84,2%) p<0,0001</p> <p>Author's Conclusion: On the basis of our study results, we propose that preoperative CA 19–9 levels and tumor size less than 3 cm can be used as auxiliary parameters, in combination with traditional imaging studies, to determine the resectability of PCA. Furthermore, albumin levels, resection margin status, tumor stage and histological differentiation can be used as prognostic factors for survival after resection of PCA.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by Chang Gung Medical Research Program (CMRP) grant 280271C and 280272G to Dr. Kun-Chun Chiang.

COI: The authors declare that they have no competing interests.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Ninety-seven patients were excluded from the survival analysis because of lack of

follow-up data or death within 1 month of surgery.

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Feyko, J. A. R. E. et al. Pancreatectomy in Patients with Impaired Renal Function: How Risky Is It? American Surgeon. 82. 16-21. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (American College of Surgeons National Quality Improvement Program (ACS-NSQIP)), USA</p> <p>Number of Patient: n=16708</p> <p>Gesamtpopulation n=16649 keine Dialyse (n=7754 Pankreaskarzinom) n=59 Dialyse (n=17 Pankreaskarzinom)</p> <p>Recruiting Phase: 2005 - 2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreasresektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Notfalloperationen 2. keine präoperativen Serum Kreatinin Level 3. akutes Nierenversagen</p>	<p>Intervention: Dialyse</p> <p>Comparison: keine Dialyse</p>	<p>Primary: Mortalität</p> <p>Operationszeit Transfusionsrate Länge des Krankenhausaufenthaltes Reoperation</p> <p>Komplikationen</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: nicht angegeben</p> <p>Mortalität <u>30-Tage-Mortalität</u> Dialyse vs. keine Dialyse kein statistisch signifikanter Unterschied Dialyse: 3 (5,1%) keine Dialyse: 375 (2,3%) p=0,144</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p><u>Pankreaskarzinom und Pankreatoduodenektomie</u> Dialyse vs keine Dialyse Kein statistisch signifikanter Unterschied Dialyse: 0 (0%) keine Dialyse: 170 (2,8%) p=0,608</p> <p><u>Pankreaskarzinom und distale/subtotale Pankreatektomie</u> Dialyse vs keine Dialyse Kein statistisch signifikanter Unterschied Dialyse: 0 (0%) keine Dialyse: 34 (1,9%) p=0,693</p> <p>Operationszeit (Median) Dialyse vs. keine Dialyse kein statistisch signifikanter Unterschied Dialyse: 285 Minuten (209-383) keine Dialyse: 319 Minuten (235-411) p=0,138</p> <p>Transfusionsrate <u>Intraoperative Transfusionen (PRBC) (Median)</u> Dialyse vs keine Dialyse</p>

Statistisch signifikant mehr bei Dialyse

Dialyse: 0 (0-2)
keine Dialyse: 0 (0-1)
p=0,012

postoperative Transfusion (innerhalb von 72 Minuten)

Dialyse vs. keine Dialyse
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Dialyse: 10 (16,9%)
keine Dialyse: 1872 (11,2%)
p=0,226

Länge des Krankenhausaufenthaltes (Median)

Dialyse vs. keine Dialyse
Statistisch signifikant länger bei Dialysepatienten
Dialyse: 10 Tage (7-21)
keine Dialyse: 9 Tage (7-14)
p=0,017

Reoperation

Dialyse vs keine Dialyse
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Dialyse: 4 (6,8%)
keine Dialyse: 1000 (6,0%)
p=0,803

Komplikationen**Beatmungspflichtig**

Dialyse vs. keine Dialyse
Statistisch signifikant häufiger bei Dialyse
Dialyse: 13 (22,0%)
keine Dialyse: 780 (4,7%)
p<0,001

Reintubation

Dialyse vs. keine Dialyse
Statistisch signifikant häufiger bei Dialyse
Dialyse: 7 (11,9%)
keine Dialyse: 714 (4,3%)
p=0,004

Pneumonie

Dialyse vs. keine Dialyse
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Dialyse: 2 (3,4%)
keine Dialyse: 799 (4,8%)
p=0,613

Myokardinfarkt

Dialyse vs. keine Dialyse
Statistisch signifikant häufiger bei Dialyse
Dialyse: 23 (3,4%)
keine Dialyse: 102 (0,6%)
p=0,007

Herzstillstand

Dialyse vs. keine Dialyse
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Dialyse: 2 (3,4%)
keine Dialyse: 183 (1,1%)
p=0,093

Wunddehiszenz

Dialyse vs. keine Dialyse
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Dialyse: 1 (1,7%)
keine Dialyse: 251 (1,5%)
p=0,906

oberflächliche Infektion**Dialyse vs. keine Dialyse****Kein statistisch signifikanter Unterschied****Dialyse: 3 (5,1%)****keine Dialyse: 1414 (8,5%)****p=0,348****tiefe Infektion****Dialyse vs. keine Dialyse****Kein statistisch signifikanter Unterschied****Dialyse: 0 (0%)****keine Dialyse: 328 (2,0%)****p=0,276****Infektion von Organen/Gewebe außerhalb des Operationsbereichs****Dialyse vs. keine Dialyse****Kein statistisch signifikanter Unterschied****Dialyse: 9 (15,3%)****keine Dialyse: 1714 (10,3%)****p=0,211****Sepsis/septischer Schock****Dialyse vs. keine Dialyse****Statistisch signifikant häufiger bei Dialyse****Dialyse: 13 (22,0%)****keine Dialyse: 2199 (13,2%)****p=0,046****Schlaganfall****Dialyse vs. keine Dialyse****Statistisch signifikant häufiger bei Dialyse****Dialyse: 0 (0%)****keine Dialyse: 50 (0,3%)****p=0,673****Harnwegsinfektionen****Dialyse vs. keine Dialyse****Statistisch signifikant häufiger bei Dialyse****Dialyse: 3 (5,1%)****keine Dialyse: 829 (5,0%)****p=0,970****Lungenembolie****Dialyse vs. keine Dialyse****Statistisch signifikant häufiger bei Dialyse****Dialyse: 0 (0%)****keine Dialyse: 193 (1,2%)****p=0,406****tiefe Venenthrombose****Dialyse vs. keine Dialyse****Statistisch signifikant häufiger bei Dialyse****Dialyse: 3 (5,1%)****keine Dialyse: 369 (5,1%)****p=0,113**

Author's Conclusion: In conclusion, we found that dialysis patients are at almost 2-fold increase in mortality rates after pancreatectomy. These patients have elevated rates of pulmonary and coronary complications after surgery as compared with the general population. In addition, impaired renal function without need for dialysis also raises surgical risks. This information should be taken into account when counseling patients before pancreatic surgery.

Methodical Notes**Funding Sources:** nicht angegeben

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Randomisierung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Gerken, K. et al. Development and multicentre validation of a prognostic model to predict resectability of pancreatic head malignancy. *BJs open.* 2. 319-327. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch, Deutschland + UK</p> <p>Number of Patient: n=109</p> <p>Trainingskohorte Hannover n=51</p> <p>Validierungskohorte Kiel n=175</p> <p>Validierungskohorte Birmingham</p> <p>Recruitment Phase: 01/2000 – 12/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreaskopfkarcinom 2. kurative Pankreasresektion 3. präoperatives CA 19-9 verfügbar</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Notoperation 2. Rezidiv</p>	<p>Intervention: Modell zur Feststellung der Resektabilität bestehend aus: Zeit bis zur Operation CA19-9 Gelbsucht Rückenschmerz</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Resektabilität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: nicht angegeben</p> <p>Resektabilität <u>Einzelfaktoren des Modells</u> <i>Zeit bis zur Operation (Tage)</i> prädiktiv für Resektabilität OR 0,99 (95%CI 0,98-0,99) p=0,040</p> <p><i>Gelbsucht</i> prädiktiv für Resektabilität OR 4,45 (95%CI 1,21-16,36) p=0,024</p> <p><i>Rückenschmerzen</i> prädiktiv für Resektabilität OR 0,02 (95%CI 0,00-0,22) p<0,001</p> <p><i>CA 19-9 (kunits/l)</i> prädiktiv für Resektabilität OR 0,99 (95%CI 0,99-0,99) p<0,001</p> <p><u>Modell insgesamt:</u> <i>Spezifität</i> Kiel: 85,7% Birmingham: 88,2%</p> <p><i>Positiver Vorhersagewert (PPV)</i> Kiel: 91,7% Birmingham: 94,7%</p> <p><i>AUROC</i> Kiel: 0,813 Birmingham: 0,761</p> <p>A web-based calculator for the determination o</p>

preoperative resectability probability is available at <https://www.uhb.nhs.uk/prediction-ofresectability-calculator.htm>.

Author's Conclusion: For preoperative prediction of the likelihood of resectability of pancreatic head tumours, this validated model is a valuable addition to CT findings.

Methodical Notes

Funding Sources: No funding

COI: The authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

He, W. et al. Underuse of surgical resection among elderly patients with early-stage pancreatic cancer Surgery (United States). 158. 1226-1234. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Medicare Database), USA</p> <p>Number of Patient: n=1501 Gesamtpopulation n=259 Alter 66-70 Jahre n=350 Alter 71-75 Jahre n=398 Alter 78-80 Jahre n=494 Alter ≥ 81 Jahre</p> <p>Recruitment Phase: 2001 - 2009</p> <p>Inclusion Criteria: 1. lokales PDAC 2. Alter ≥66 Jahre 3. vollständige Medicare Betreuung 12</p>	<p>Intervention: Alter 66-70 Jahre</p> <p>Comparison: Alter 71-75 Jahre Alter 78-80 Jahre Alter ≥ 81 Jahre</p>	<p>Primary: Resektabilität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Resektabilität <u>Wahrscheinlichkeit, reseziert zu werden</u> 66-70 Jahre vs. 71-75 Jahre Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 0,95 (95%CI 0,53-1,70)</p> <p>66-70 Jahre vs. 78-80 Jahre Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 0,78 (95%CI 0,43-1,41)</p> <p>66-70 Jahre vs. ≥ 81 Jahre statistisch signifikanter geringer Wahrscheinlichkeit bei ≥ 81 Jahre OR 0,27 (95%CI 0,14-0,52) p<0,0001</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, our analysis offers additional evidence that operative resection is underutilized in patients with localized pancreatic cancer. Despite the demonstrated survival benefit that resection offers, >70% of patients with resectable cancer in our study population failed to receive this curative treatment. Patients who underwent operative resection clearly had better survival than those who did not. The only opportunity for cure that patients with early-stage pancreatic cancer have is surgery, but multiple factors may contribute to the striking underuse of curative resection. Even so, to improve the quality of the care of pancreatic cancer patients in the United States, all patients with resectable disease should be offered surgery as appropriate. The findings of the present</p>

Monate vor und nach Diagnose

Exclusion Criteria:
1. Diagnose bei Tod/Autopsie

study are useful for patients, physicians, and other health care providers who make treatment decisions. In addition, hospitals should develop appropriate health care policies and interventions to improve pancreatic cancer patients' outcomes after surgery.

Methodical Notes

Funding Sources: This research was supported in part by a grant from the Cancer Prevention and Research Institute of Texas (grant# RP140020) to The University of Texas MD Anderson Cancer Center and by the Cancer Prevention Fund established at MD Anderson by the Duncan Family Foundation

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Kleeff, J. et al. The impact of diabetes mellitus on survival following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 115. 887-894. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (3 RCTs), Europa</p> <p>Number of Patient: n=1105</p> <p>Gesamtpopulation n=257 Gruppe A n=848 Gruppe B</p> <p>Subgruppenanalyse n=111 Gruppe C n=144 Gruppe D</p> <p>Recruiting Phase: nicht angegeben</p> <p>European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) trials, ESPAC-1Plus, ESPAC-1 and ESPAC-3</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC</p>	<p>Intervention: Diabetes (Gruppe A)</p> <p>Subgruppenanalyse: Insulinpflichtig (Gruppe C) Nicht insulinpflichtig (Gruppe D)</p> <p>Comparison: Kein Diabetes (Gruppe B)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Mortalität Faktoren assoziiert mit Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben (Median) Gruppe A vs Gruppe B kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 18,8 Monate (16,9-22,1) Gruppe B: 21,4 Monate (20,2-23,4) p=0,238</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u> Gruppe C vs. Gruppe D kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe C: 18.0 Monate (16.5, 21.1) Gruppe D: 20.5 Monate (16.0, 26.6) p=0,857</p> <p>kein statistisch signifikanter Unterschied Insulin vs. Metformin vs. andere orale Antidiabetika p=0,371</p> <p>Mortalität Statistisch signifikant häufiger in Gruppe A HR 1,19 (95%CI 1,01-1,40)</p>
---	--	--

<p>2. Resektion + adjuvante Chemotherapie</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <p>1. Radiochemotherapie</p> <p>2. keine adjuvante Therapie</p>		<p>p=0,034</p> <p>Faktoren assoziiert mit Gesamtüberleben</p> <p><u>Insulinpflichtigkeit</u> Statistisch signifikant geringeres Gesamtüberleben HR 6,45 (95%CI 1,298-32,014) p=0,023</p> <p><u>Tumorgröße</u> Statistisch signifikant geringeres Gesamtüberleben bei Gruppe D kein statistisch signifikanter Unterschied bei Gruppe C</p> <p>Gruppe C: HR 1,67 (95%CI 1,103-2,533) p=0,015</p> <p>Gruppe D: HR 0,94 (95%CI 0,78-1,142) p=0,553</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, diabetic patients who undergo resection for pancreatic cancer and adjuvant therapy present with larger tumours and have a small but significantly higher risk of death than non-diabetic patients. There seem to be important differences in patients with pancreatic cancer between those with insulin- and non-insulin-dependent diabetes mellitus and from previous studies between those with new onset and established diabetes mellitus. Understanding the biological mechanisms behind these observations may offer new opportunities for diagnosis and therapy.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: All analyses were carried out using R (v 3.2.1) (R-Development-Core-Team, 2011) on an intention to treat basis, retaining patients in their randomised treatment groups and including protocol violators and ineligible patients. A two-sided significance of $P < 0.05$ was used throughout.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Lyu, Heather et al. Risk Factors of Reoperation After Pancreatic Resection. Digestive Diseases & Sciences. 62. 1666-1675. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch</p>	<p>Intervention: Risikofaktoren für Reoperation</p> <p>Keine Reoperation</p>	<p>Primary: Komplikationen Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahme</p> <p>Secondary:</p>

<p>(435 Krankenhäuser), USA</p> <p>Number of Patient: n=15,549 Gesamtkohorte n=14,776 (Gruppe A) n=773 (Gruppe B)</p> <p>Recruiting Phase: 01/2011 - 12/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreasresektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Wundreinigung wegen akuter Pankreatitis 2. emergente Pankreasresektion wegen Pankreatitis 3. fehlende Daten zur Reoperation</p>	<p>(Gruppe A)</p> <p>Comparison: Reoperation innerhalb 30 Tage (Gruppe B)</p>	<p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p><u>Komplikationen</u></p> <p><u>Myokardinfarkt (%)</u> Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B Gruppe A: 121 (0.82) Gruppe B: 19 (2.5) p<0,001</p> <p><u>Schlaganfall (%)</u> Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B Gruppe A: 38 (0.26) Gruppe B: 5 (0.65) p=0,04</p> <p><u>Pneumonie (%)</u> Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B Gruppe A: 468 (3.2) Gruppe B: 126 (16) p<0.001</p> <p><u>akute Nierenverletzung (%)</u> Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B Gruppe A: 83 (0.56) Gruppe B: 31 (4.0) p<0.001</p> <p><u>Harnwegsinfekt (%)</u> Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B Gruppe A: 571 (3.9) Gruppe B: 43 (5.6) p=0,02</p> <p><u>Venöse Thrombembolie (%)</u> Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B Gruppe A: 440 (3.0) Gruppe B: 93 (12) p<0.001</p> <p><u>Sepsis (%)</u> Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B Gruppe A: 1322 (8.9) Gruppe B: 377 (49) p<0.001</p> <p><u>Nicht geplante Intubation (%)</u> Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B Gruppe A: 409 (2.8) Gruppe B: 189 (24) p<0.001</p> <p><u>Infektion der Operationsstelle (%)</u> Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B Gruppe A: 1133 (7.7) Gruppe B: 80 (10) p=0.007</p> <p><u>Infektion Organraum (%)</u> Gruppe A vs. Gruppe B</p>
--	---	--

Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B
 Gruppe A: 1385 (9.4)
 Gruppe B: 290 (38)
 p<0.001

Wunddehiszenz (%)
 Gruppe A vs. Gruppe B
Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B
 Gruppe A: 91 (0.62)
 Gruppe B: 102 (13)
 p<0.001

Postoperative Transfusion (%)
 Gruppe A vs. Gruppe B
Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B
 Gruppe A: 3245 (22)
 Gruppe B: 361 (47)
 p<0.001

Länge des Krankenaufenthaltes (Tage)
 Gruppe A vs. Gruppe B
Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B
 Gruppe A: 10.4 (± 8.0)
 Gruppe B: 22.8 (± 17.7)
 p<0.001

**30-Tage Wiederaufnahmerate
alle Verfahren (%)**
 Gruppe A vs. Gruppe B
Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B
 Gruppe A: 2330 (16)
 Gruppe B: 193 (25)
 p<0.001

Author's Conclusion: In conclusion, we find that specific demographic comorbid, procedural, and postoperative variables are risk factors for reoperation after pancreatic resection in the ACS NSQIP study population. Identification of this highrisk group should inform preoperative patient counselling by all referring physicians as well as surgeons. It can also open avenues for further investigation of approaches to reduce the rate of reoperations and the associated significant morbidity and mortality.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: All of the authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patentlicensing arrangements), or nonfinancial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Michelakos, T. et al. Predictors of Resectability and Survival in Patients With Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX. *Annals of surgery*. 269. 733-740. 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=110</p> <p>Recruiting Phase: 04/2011 - 11/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch gesichertes PDAC 2. Borderline oder lokal fortgeschritten</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Vorliegen von Fernmetastasen 2. neoadjuvante Therapie ohne Exploration</p>	<p>Intervention: Präoperative Einflussfaktoren auf Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben nach neoadjuvanter FOLFIRINOX-Therapie</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: preoperative Einflussfaktoren krankheitsfreies Überleben preoperative Einflussfaktoren Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 21,7 Monate</p> <p>Präoperative Einflussfaktoren auf krankheitsfreies Überleben (multivariate Analyse) <u>CA 19-9 >100 U/ml</u> kein statistisch signifikanter Einfluss HR 2,7 p=0,05</p> <p><u>Tumorgröße >3,0 cm (CT)</u> Statistisch signifikant geringer HR 2,1 p=0,04</p> <p>Präoperative Einflussfaktoren auf Gesamtüberleben (multivariate Analyse) <u>Charlson Comorbidity Index >1</u> Statistisch signifikant geringeres OS HR 1,9 p=0,01</p> <p><u>CA 19-9 >100 U/ml</u> Statistisch signifikant geringeres OS HR 2,1 p=0,04</p> <p><u>Tumorgröße >3,0 cm (CT)</u> Statistisch signifikant geringeres OS HR 2,0 p=0,04</p> <p>Author's Conclusion: In summary, the present study demonstrates a new era of BR/LA PDAC in which PDAC patients receiving neoadjuvant FOLFIRINOX have a favorable prognosis compared with historical series, as well as to patients with resectable tumors receiving upfront resection. In the absence of reliable predictors of resectability, we would advocate that all BR/LA PDAC patients with no progression on neoadjuvant FOLFIRINOX should be offered surgical exploration. Patients with elevated CA 19–9 levels, large tumors, long time from diagnosis to operation, and a high Charlson comorbidity index have a higher likelihood of recurrence, and therefore may benefit from additional adjuvant therapy. While anticipating the results of clinical trials, this study strengthens the rationale for the use of neoadjuvant FOLFIRINOX in patients presenting with resectable disease.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: We have no financial disclosures

COI: We have no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: As a result, this study does not represent an intention-to-treat analysis.

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Miyazaki, Y. et al. Age does not affect complications and overall survival rate after pancreaticoduodenectomy: Single-center experience and systematic review of literature. Bioscience trends. 10. 300-306. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan</p> <p>Number of Patient: n=206 Gesamtpopulation n=117 (Gruppe A) n=89 (Gruppe B)</p> <p>Recruitment Phase: 01/2008 - 12/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreatoduodenektomie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Performance Status ≥ 2 2. symptomatische Herz- oder Lungeninsuffizienz, 3. Nierenversagen (Dialyse) 4. Demenz 5. neoadjuvante Chemo- oder Radiotherapie</p>	<p>Intervention: Alter <70 Jahre (Gruppe A)</p> <p>Comparison: Alter ≥ 70 Jahre (Gruppe B)</p>	<p>Primary: Operationszeit Blutverlust Transfusionsrate Komplikationen</p> <p>Gesamtüberleben Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up: nicht angegeben</p> <p>Operationszeit Gruppe A vs. Gruppe B Kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 435 Minuten (385-500) Gruppe B: 440 Minuten (378-525) p=0,48</p> <p>Blutverlust (median) Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B Gruppe A: 823 ml (548-1269) Gruppe B: 1020 ml (655-1564) p=0,04</p> <p>Transfusionsrate <u>Bluttransfusion</u> Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant häufiger in Gruppe B Gruppe A: 23 (20%) Gruppe B: 29 (33%) p=0,04</p> <p><u>Plasmatransfusion</u> Gruppe A vs. Gruppe B kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 7% Gruppe B: 13% p=0,15</p> <p>Komplikationen <u>Komplikationsrate (gesamt)</u> Gruppe A vs. Gruppe B Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

Gruppe A: 26%
 Gruppe B: 20%
 p=0,41

Gesamtüberleben
 Gruppe A vs. Gruppe B (Median)
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 Gruppe A: 23 Monate
 Gruppe B: 17 Monate
 p=0,40

1-Jahres Gesamtüberleben
 Gruppe A: 62%
 Gruppe B: 56%

3-Jahres Gesamtüberleben
 Gruppe A: 42%
 Gruppe B: 28%

5-Jahres Gesamtüberleben
 Gruppe A: 25%
 Gruppe B: 28%

Mortalität
 Gruppe A vs. Gruppe B
 kein statistisch signifikanter Unterschied
 Gruppe A: 0%
 Gruppe B: 1%
 p=0,43

Author's Conclusion: In conclusion, PD is feasible in elderly patients with acceptable morbidity and mortality rates. Moreover the overall survival rate in patients with pancreatic cancer did not differ between the old and young groups.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Nakagawa, S. et al. Serum Marker Score Based on Prognostic Nutrition Index, Carcinoembryonic Antigen, and Carbohydrate Antigen 19-9 Is Associated with Recurrence for Patients Undergoing Surgery for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Pancreas. 47. 1130-1134. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 4	Intervention: Prognostic nutrition index (PNI) als Risikofaktor für ein Rezidiv	Primary: Krankheitsfreies Überleben Gesamtüberleben
Study type: retrospektive	Serum Marker Scoring: score using	Secondary:

<p>Kohorte, unizentrisch, Japan</p> <p>Number of Patient: n=151 n=94 (hoher PNI) n=57 (niedriger PNI)</p> <p>Recruitment Phase: 04/2002 - 06/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologische gesichertes PDAC 2. Pankreasresektion</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>the formula -0.49x(PNI)+0.41x(CEA)+0.67x(CA19-9)</p> <p>Comparison:</p>	<p>Results: Follow-up Median 1.7 Jahre</p> <p>krankheitsfreies Überleben <u>Hoher vs. niedriger PNI</u> Statistisch signifikant kürzer bei niedrigem PNI p=0,016</p> <p>Statistisch signifikant geringer bei höherem PNI HR 0.37 (0.43–0.95) p=0.029</p> <p><u>Hoher vs. niedriger Serum Marker Score</u> Statistisch signifikant kürzer bei hohem Score p<0,001</p> <p><u>2-Jahre krankheitsfreies Überleben</u> Höher vs. niedriger PNI Höher PNI:44,6% Niedriger PNI: 35,6%</p> <p><u>5-Jahre krankheitsfreies Überleben</u> Höher vs. niedriger PNI Höher PNI:34,8% Niedriger PNI: 10,7%</p> <p>Gesamtüberleben <u>Hoher vs. niedriger PNI</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,085</p> <p><u>Hoher vs. niedriger Serum Marker Score</u> Statistisch signifikant kürzer bei hohem Score P=0,002</p> <p><u>2-Jahres Gesamtüberleben</u> Hoher vs. niedriger PNI Hoher PNI: 65,4% Niedriger PNI: 57,2%</p> <p><u>5-Jahres Gesamtüberleben</u> Hoher vs. niedriger PNI Hoher PNI: 32,8% Niedriger PNI: 9,3%</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, low PNI is an independent risk factor for recurrence in PDAC patients undergoing surgery, and our score based on serum markers such as PNI, CEA, and CA 19-9 was significantly associated with recurrence and poor OS for PDAC patients after surgery.</p>
<p>Methodical Notes</p>		
<p>Funding Sources: nicht angegeben</p> <p>COI: The authors declare no conflict of interest.</p> <p>Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)</p> <p>Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)</p> <p>Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben</p> <p>Notes: Gesamtqualität: ausreichend Studiendesign: retrospektive Kohorte</p>		

PICO Frage: ja
 Randomisiert: nein
 Gruppen vergleichbar: nein
 Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Okabayashi, Takehiro et al. A Novel Physiobiological Parameter-Based Grading System for Resectable Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 25. 1889-1895. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan</p> <p>Number of Patient: n=240 Gesamtpopulation</p> <p>Recruitment Phase: 2005 - 2015</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pankreaskarzinom 2. resektabel 3. kurative Resektion <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nicht resektabel mit Metastasen 2. lokal fortgeschritten, nicht resektabel 3. borderline resektabel 4. nicht primäres Karzinom 5. Historie mit neoadjuvanter Therapie 	<p>Intervention: prädiktive Faktoren für das krankheitsspezifische Überleben</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: krankheitsspezifisches Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up: Median 22,0 Monate</p> <p>krankheitsspezifisches Überleben <u>Alter <65 vs. ≥65 Jahre</u> kein statistisch signifikanter Unterschied <65: 8,7% ≥65: 91,3% HR 1,21 (95%CI 0,88-1,68) p=0,25</p> <p><u>Geschlecht: männlich vs. weiblich</u> kein statistisch signifikanter Unterschied männlich: 45% weiblich: 55% HR 0,92 (95%CI 0,69-1,23) p=0,58</p> <p><u>Lokalisation</u> p (insgesamt) = 0,47</p> <p><u>Kopf vs. Körper</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Kopf: 63,3% Körper: 8,4% HR 1,22 (95%CI: 0,82-1,80)</p> <p><u>Kopf vs. Schwanz</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Kopf: 63% Schwanz: 28,3% HR 1,39 (95%CI 0,81-2,40)</p> <p><u>T-Stadium</u> p (insgesamt) = 0,06</p> <p><u>T1 vs. T2</u> kein statistisch signifikanter Unterschied T1: 7,1% T2: 2,5% HR 1,56 (95%CI 0,84-2,87)</p> <p><u>T1 vs. T3</u> kein statistisch signifikanter Unterschied T1: 7,1% T3: 90,4% HR 2,31 (95%CI 0,85-6,29)</p> <p><u>N-Stadium: N0 vs. N1</u> Statistisch signifikant geringer bei N1</p>

N0: 31,2%
N1: 68,8%
HR 1,95 (95%CI 1,40-2,72)
p<0,01

Differenzierung: differenziert vs. undifferenziert

kein statistisch signifikanter Unterschied

differenziert: 81,3%
 undifferenziert: 28,7%
HR 1,18 (95%CI 0,749-1,77)
p=0,42

serosale Invasion: nein vs. ja

statistisch signifikant geringer bei ja

nein: 55,4%
 ja: 44,6%
HR 1,59 (95%CI 1,19-2,19)
p<0,01

retroperitoneale Invasion: nein vs. ja

statistisch signifikant geringer bei ja

nein: 30,8%
 ja: 69,2%
HR 1,65 (95%CI 1,19-2,30)
p<0,01

Invasion des Nervus Plexus: nein vs. ja

Statistisch signifikant geringer bei ja

nein: 82,1%
 ja: 17,9%
HR 1,72 (95%CI 1,22-2,42)
p<0,01

Eindringen in die Lymphgefäße: nein vs. ja

Statistisch signifikant geringer bei ja

nein: 28,7%
 ja: 61,3%
HR 1,44 (95%CI 1,21-1,71)
p<0,01

mikrovaskuläre Infiltration: nein vs. ja

statistisch signifikant geringer bei ja

nein: 40,8%
 ja: 59,2%
HR 1,54 (95%CI 1,30-1,82)

perineurale Invasion: nein vs. ja

kein statistisch signifikanter Unterschied

nein: 20,8%
 ja: 79,2%
HR 1,14 (95%CI 0,99-1,31)
p=0,07

BMI

kein statistisch signifikanter Unterschied

HR 1,17 (95%CI 0,85-1,61)
p=0,33

C-reactive protein/Albumin ratio

kein statistisch signifikanter Unterschied

HR 1,15 (95%CI 0,80-1,66)
p=0,43

skeletal muscle mass index (SMI)

kein statistisch signifikanter Unterschied

HR 1,04 (95%CI 0,76-1,41)
p=0,82

Thrombozyt/Lymphozyt Ratio

	<p>kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,14 (95%CI 0,84-1,59) p=0,41</p> <p><u>Neutrophil/Lymphozyt Ratio (NLR) <2,5 vs. ≥2,5</u> Statistisch signifikant kürzer bei ≥2,5 <2,5: 48,9 Monate ≥2,5: 19,3 Monate HR 1,60 (95%CI 1,17-2,17) p<0,01</p> <p><u>Prognostic Nutritional Index (PNI) <40 vs. ≥40</u> Statistisch signifikant kürzer bei <40 <40: 18,5 ≥40: 31,8 Monate HR 2,08 (95%CI 1,68-3,20) p<0,01</p> <p><u>CA 19-9 <300 vs ≥300</u> Statistisch signifikant kürzer bei ≥300 <300: 31,8 Monate ≥300: 16,4 Monate HR 2,12 (95%CI 1,55-2,88) p<0,01</p> <p>Author's Conclusion: The present study has shown the physiobiological findings, including NLR, PNI, and CA19-9 status are reliable prognostic factors and can be used to stage radiologically resectable pancreatic cancer, independent of TNM staging methodologies. The proposed staging system will be useful for comparing results from different studies and has the potential to identify patients who are likely to benefit from surgical intervention.</p>
--	---

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by Grants from the Kochi Organization for Medical Reformation and Renewal.

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Renz, Bernhard W. et al. Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head is justified in elderly patients: A Retrospective Cohort Study. International Journal of Surgery. 28. 118-125 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------------	------------------

Evidence level: 4	Intervention: Alter ≥75	Primary: Komplikationen Reoperation
-------------------	----------------------------	--

<p>Study type: Retrospektive Kohorte, unizentrisch (Zentrum), Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=300 n=241 (Gruppe A) n=59 (Gruppe B)</p> <p>Recruitment Phase: 01/2002 - 12/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigtes PDAC 2. kurative Resektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. andere maligne Erkrankungen d. Pankreas 2. Haupttumorlast nicht am Pankreaskopf 3. lokal nicht resezierbares oder metastasiertes Pankreaskarzinom</p>	<p>Jahre (Gruppe B)</p> <p>Comparison: Alter <75 Jahre (Gruppe A)</p>	<p>Mortalität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 16 Monate</p> <p>Komplikationen während der OP Gruppe A vs. Gruppe B kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 18% Gruppe B: 12% p nicht angegeben</p> <p>Reoperation Gruppe A vs. Gruppe B kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 9% Gruppe B: 10% p nicht angegeben</p> <p>Mortalität <u>30-Tage-Mortalität</u> Gruppe A vs Gruppe B kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 3% Gruppe B: 5% p nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben <u>1-Jahres Überleben</u> Gruppe A vs Gruppe B kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 69,6% Gruppe B: 66,7% p nicht angegeben</p> <p><u>Gesamtüberleben (Median)</u> Gruppe A vs Gruppe B kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 19,2 Monate Gruppe B: 18,4 Monate p=0,175</p> <p>Author's Conclusion: The current study suggests that surgical complications and tumor specific survival do not differ between patients ≥ 75 years of age and younger. Therefore, surgical resection should be also offered to elderly patients. In contrast, age was identified as an independent risk factor for non-surgical complications. Based on these results, the key to successful treatment of this group is careful patient selection, prudent monitoring and a multimodal rehabilitation concept. As the proportion of elderly patients suffering from pancreatic cancer will increase during the next decades we have to more comprehensively learn about selection criteria. Shared decision making will be the key to success in order to take more comorbidities reflected by higher ASA scores accurately into account. In addition, inclusion criteria of surgical and oncological randomized control trials need to be extended for patients older than 75 years for an encompassing answer to this question.</p>
<p>Methodical Notes</p>		
<p>Funding Sources: None</p>		
<p>COI: None</p>		
<p>Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)</p>		

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Sahakyan, M. A. et al. Perioperative outcomes and survival in elderly patients undergoing laparoscopic distal pancreatectomy. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 24. 42-48. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Norwegen</p> <p>Number of Patient: n=402</p> <p>Gesamtpopulation n=118 (Gruppe A) n=284 (Gruppe B)</p> <p>Recruitment Phase: 04/1997 - 09/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigtes PDAC 2. laparoskopische distale Pankreatektomie (LDP)</p> <p>Exclusion Criteria: 1. offene Pankreatektomie 2. andere Histologien 3. gleichzeitige Metastasenresektion</p>	<p>Intervention: Alter ≥ 70 Jahre (Gruppe A)</p> <p>Comparison: Alter < 70 Jahre (Gruppe B)</p>	<p>Primary: Operationszeit Blutverlust Transfusionsrate Intraoperative ungünstige Vorfälle Konversion Zeit bis zur Aufnahme fester Nahrung Reoperation Länge des Krankenhausaufenthaltes</p> <p>Mortalität Komplikationen Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: median 14 Monate</p> <p>Operationszeit (Median) Gruppe A vs Gruppe B Kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 162 Minuten (29–374) Gruppe B: 156 Minuten (45–520) p=0,95</p> <p>Blutverlust Gruppe A vs Gruppe B Kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 100 ml (0–3,000) Gruppe B: 60 ml (0–6,250) p=0,2</p> <p>Transfusionsrate Gruppe A vs Gruppe B Kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 13 (11.0%) Gruppe B: 33 (11.6%) p=0,86</p> <p>Intraoperative ungünstige Vorfälle Gruppe A vs Gruppe B Kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 11 (9.3%) Gruppe B: 39 (13.7%) p=0,22</p>

Konversion**Gruppe A vs Gruppe B****Kein statistisch signifikanter Unterschied****Gruppe A: 0 (0%)****Gruppe B: 8 (2.8%)****p=0,11****Zeit bis zur Aufnahme fester Nahrung****Gruppe A vs Gruppe B****Kein statistisch signifikanter Unterschied****Gruppe A: 1 Tag (1–3)****Gruppe B: 1 Tag (1–6)****p=0,57****Reoperation****Gruppe A vs Gruppe B****Kein statistisch signifikanter Unterschied****Gruppe A: 5 (4.2%)****Gruppe B: 17 (6.0%),****p=0.48****Länge des Krankenhausaufenthaltes****Gruppe A vs Gruppe B****Kein statistisch signifikanter Unterschied****Gruppe A: 5 Tage (1–81)****Gruppe B: 6 Tage (2–58)****p=0.57****Mortalität****Gruppe A vs Gruppe B****Kein statistisch signifikanter Unterschied****Gruppe A: 1 (0.8%)****Gruppe B: 1 (0.4%)****p=0.5****Komplikationen****Pankreasfistel (PF)****Gruppe A vs Gruppe B****Statistisch signifikant häufiger bei jüngeren Pat.****Gruppe A: 22 (18,6%)****Gruppe B: 104 (36.6%)****p=0.001****Klinisch relevante PF (Grad B / C)****Gruppe A vs Gruppe B****Statistisch signifikant häufiger bei jüngeren Pat.****Gruppe A: 11 (9.3%)****Gruppe B: 57 (20.1%)****p=0.009****postoperative Komplikationen allgemein****Gruppe A vs Gruppe B****Statistisch signifikant häufiger bei jüngeren Pat.****Gruppe A: 34 (28.8%)****Gruppe B: 114 (40.1%)****p=0.032****schwere postoperative Komplikationen****Gruppe A vs Gruppe B****Kein statistisch signifikanter Unterschied****Gruppe A: 18 (15.3%)****Gruppe B: 59 (20.8%)****p=0.2****Gesamtüberleben (Median)****Gruppe A vs Gruppe B****Kein statistisch signifikanter Unterschied****Gruppe A: 20.2 Monate (12.5–27.8)**

Gruppe B: 19 Monate (12.1–25.9)
p=0,94

3-Jahres Überleben

Gruppe A: 26,7%

Gruppe B: 34,3%

Author's Conclusion: We conclude that LDP is a safe approach in patients aged 70 and older. Results of the spleen-preserving technique seem to be similar to those in non-elderly patients. Our results suggest that elderly patients with PDAC in the body and tail of the pancreas can benefit from LDP, since age alone is not associated with decreased survival after surgery. These patients should be considered for laparoscopic surgery.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None declared.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Shirai, Y. et al. Assessment of surgical outcome after pancreatic resection in extremely elderly patients
Anticancer Research. 36. 2011-2017. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan</p> <p>Number of Patient: n=114 Gesamtpopulation n=97 (70-79 Jahre) n=17 (≥80 Jahre)</p> <p>Recruitment Phase: 2005 - 2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch gesichertes PDAC 2. Alter ≥70 Jahre</p>	<p>Intervention: Alter ≥80 Jahre</p> <p>Comparison: Alter 70-79 Jahre</p>	<p>Primary: Operationszeit Blutverlust Transfusionsrate Drainagen</p> <p>Mortalität Reoperation oder interventionelle Radiologie</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes Komplikationen Krankheitsfreies Überleben Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up: nicht angegeben</p> <p>Operationszeit 70-79 Jahre vs. ≥80 Jahre <u>Pankreatoduodenektomie</u> kein statistisch signifikanter Unterschied 70-79 Jahre: 530,8 min ± 110,8</p>
---	---	--

Exclusion Criteria:

≥80 Jahre: 515,3 min ± 88,6
p=0,658

distale Pankreatektomie

kein statistisch signifikanter Unterschied

70-79 Jahre: 378,1 min ± 96,7

≥80 Jahre: 340,6 min ± 116,2

p=0,483

Blutverlust

70-79 Jahre vs. ≥80 Jahre

kein statistisch signifikanter Unterschied

70-79 Jahre: 1135,2 ml ± 1641,0

≥80 Jahre: 907,1 ml ± 679,4

p=0,574

Pfortader-Rekonstruktion

70-79 Jahre vs. ≥80 Jahre

kein statistisch signifikanter Unterschied

70-79 Jahre: 13/84

≥80 Jahre: 0/17

p=0,109

Transfusionsrate**Intraoperative Bluttransfusion**

70-79 Jahre vs. ≥80 Jahre

Statistisch signifikant häufiger bei ≥80 Jahre

70-79 Jahre: 23/74

≥80 Jahre: 8/9

p=0,046

Drainagen

70-79 Jahre vs. ≥80 Jahre

kein statistisch signifikanter Unterschied

70-79 Jahre: 1,4 ± 0,5

≥80 Jahre: 1,3 ± 0,5

p=0,525

Mortalität**Krankenhaus-Mortalität**

70-79 Jahre vs. ≥80 Jahre

kein statistisch signifikanter Unterschied

70-79 Jahre: 2,1%

≥80 Jahre: 0%

p=0,723

Reoperation oder interventionelle Radiologie

70-79 Jahre vs. ≥80 Jahre

kein statistisch signifikanter Unterschied

70-79 Jahre: 8,2%

≥80 Jahre: 11,8%

p=0,458

Länge des Krankenhausaufenthaltes

70-79 Jahre vs. ≥80 Jahre

kein statistisch signifikanter Unterschied

70-79 Jahre: 32,6 Tage ± 39,8

≥80 Jahre: 24,4 Tage ± 11,1

p=0,402

Komplikationen**Gesamtkomplikationen**

70-79 Jahre vs. ≥80 Jahre

kein statistisch signifikanter Unterschied

70-79 Jahre: 59,8%

≥80 Jahre: 70,6%

p=0,399

krankheitsfreies Überleben

	<p>70-79 Jahre vs. ≥80 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p><u>1-Jahres krankheitsfreies Überleben</u> 70-79 Jahre: 63% ≥80 Jahre: 69%</p> <p><u>3-Jahres krankheitsfreies Überleben</u> 70-79 Jahre: 37% ≥80 Jahre: 31% p=0,658</p> <p>Gesamtüberleben 70-79 Jahre vs. ≥80 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p><u>1-Jahres Überleben</u> 70-79 Jahre: 84% ≥80 Jahre: 79%</p> <p><u>3-Jahres Überleben</u> 70-79 Jahre: 47% ≥80 Jahre: 49% p=0,726</p> <p>Author's Conclusion: Pancreatic resection for pancreatic and some biliary malignancies in patients aged 80 years or over and with good general condition seems to be safe and acceptable by careful assessments of patients' physical condition, concomitant diseases and nutritional status as well as by appropriate perioperative management.</p>
--	--

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The Authors have no conflicts of interest to declare.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Sho, M. et al. Prognosis after surgical treatment for pancreatic cancer in patients aged 80 years or older: A multicenter study. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 23. 188-197. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------------	------------------

Evidence level: 4	Intervention: Gruppe A: Alter ≥80 Jahre	Primary: Gesamtüberleben krankheitsfreies Überleben Mortalität Prognose
Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch	Comparison: Gruppe B:	Secondary:

<p>(7 Zentren), Japan</p> <p>Number of Patient: n=1401 n=99 (Gruppe A) n=1302 (Gruppe B)</p> <p>Recruiting Phase: 2001 - 2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. R0- oder R1-Resektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. R2-Resektion 2. Fernmetastasen 3. nicht-resektabel 4. pankreatisches anaplastisches Karzinom</p>	<p>Alter Jahre <80</p>	<p>Results: Follow-up Bis 06/2013</p> <p>Gesamtüberleben Gruppe A vs. Gruppe B (Median) Statistisch signifikant länger bei Gruppe B Gruppe A: 16,6 Monate Gruppe B: 23,2 Monate p=0,006</p> <p><u>Gesamtüberleben nach Pankreatektomie</u> Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant länger bei Gruppe B p<0,001</p> <p><u>Gesamtüberleben bei resektablen PDAC (Median)</u> Gruppe A vs. Gruppe B Gruppe A: 20,1 Monate Gruppe B: 27,8 Monate</p> <p><u>Gesamtüberleben bei bei Borderline resektablem PDAC (Median)</u> Gruppe A vs. Gruppe B Gruppe A: 7,7 Monate Gruppe B: 16,6 Monate</p> <p>krankheitsfreies Überleben Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant länger bei Gruppe B p=0,013</p> <p>Mortalität <u>nicht-krebsspezifisch</u> Gruppe A vs. Gruppe B Kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 9,5% Gruppe B: 11,9% p=0,518</p> <p>Prognose <u>Borderline resektables PDAC</u> Gruppe A vs. Gruppe B Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,057</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, this multicenter large-scale study has demonstrated that pancreatic resection can be performed safely in pancreatic cancer patients 80 years of age or older. However, the overall survival was significantly worse in the elderly than in the younger patients. Furthermore, long-term survival after pancreatectomy is unlikely, especially for borderline resectable pancreatic cancer. To achieve a favorable prognosis in those patients, the completion of planned adjuvant chemotherapy is required.</p>
--	---------------------------	--

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None declared

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein
 Gruppen vergleichbar: nein
 Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Turrini, O. et al. Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: Postoperative outcomes and long term results: A study of the French Surgical Association. European Journal of Surgical Oncology 39. 171-178. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: Retrospektive Kohorte, multizentrisch (37 Zentren), Europa (34 Frankreich, 1 Belgien, 1 Monaco, 1 Schweiz)</p> <p>Number of Patient: n=932 Gesamtpopulation</p> <p>n=580 Gruppe A n=288 Gruppe B n=64 Gruppe C</p> <p>Recruitment Phase: 2004 - 2009</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. Pankreatektomie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. unklare Histologie 2. metastasierte Erkrankung 3. neoadjuvante Therapie</p>	<p>Intervention: Alter <70 Jahre (Gruppe A)</p> <p>Comparison: Comparison I: Alter 70-79 Jahre (Gruppe B)</p> <p>Comparison II: Alter ≥80 Jahre (Gruppe C)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben krankheitsfreies Überleben Komplikationen Reoperation Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahmen Unabhängige Prognosefaktoren</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Gesamtüberleben <u>1-Jahres-Überlebensrate</u> Alle Gruppen: 79,8% Gruppe A: 82,2% Gruppe B: 75,7% Gruppe C: 75,7</p> <p><u>3-Jahres-Überlebensrate</u> Alle Gruppen: 46,4% Gruppe A: 49,9% Gruppe B: 41,8% Gruppe C: 31%</p> <p><u>5-Jahres-Überlebensrate</u> Alle Gruppen: 35% Gruppe A: 38,7% Gruppe B: 33,2% Gruppe C: 0% p=0,16</p> <p><u>medianes Gesamtüberleben</u> Gruppe A: 24 Monate Gruppe B: 35,3 Monate Gruppe C: 30 Monate</p> <p>Krankheitsfreies Überleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen p=0,49</p> <p>Mortalität 70-79 vs. ≥80 kein statistisch signifikanter Unterschied 70-79: 2,8% ≥80: 4,7% p nicht angegeben</p> <p>Komplikationen <u>Gesamtkomplikationen</u> 70-79 vs. ≥80 kein statistisch signifikanter Unterschied 70-79: 63% ≥80: 56% p nicht angegeben</p>

Pankreasfistel

70-79 vs. ≥80

kein statistisch signifikanter Unterschied

70-79: 18,5%

≥80: 15,6%

p nicht angegeben

Blutungen

70-79 vs. ≥80

kein statistisch signifikanter Unterschied

70-79: 9,0%

≥80: 15,6%

p nicht angegeben

kardiopulmonale Komplikationen

70-79 vs. ≥80

kein statistisch signifikanter Unterschied

70-79: 9,7%

≥80: 14,1%

p nicht angegeben

Reoperation

70-79 vs. ≥80

kein statistisch signifikanter Unterschied

70-79: 4,9%

≥80: 10,9%

p nicht angegeben

Länge des Krankenhausaufenthaltes

70-79 vs. ≥80

Statistisch signifikant länger bei ≥80

70-79: 22,8 Tage ± 13

≥80: 24,9 Tage ± 17 Tage

p=0,02

Wiederaufnahme

70-79 vs. ≥80

kein statistisch signifikanter Unterschied

70-79: 10,8%

≥80: 17,9%

p nicht angegeben

Unabhängige Prognosefaktoren**Alter**

70-79 vs. <70

kein statistisch signifikanter Unterschied

HR 1,19 (95% CI 0,85-1,66)

p=0,31

≥80 vs. <70

kein statistisch signifikanter Unterschied

HR 1,34 (95% CI 0,75-2,38)

p=0,32

Author's Conclusion: Fit elderly patients with resectable PA should not be excluded from surgical resection because of their sole chronological age. Indeed, elderly patients today selected for surgery by surgical teams exhibit similar postoperative outcomes to younger patients. Surgical resection of Pas in fit elderly patients may increase their survival, even without adjuvant therapy.

Methodical Notes**Funding Sources:** nicht angegeben

COI: All authors declare that they have no conflict of interests.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

van der Geest, L. G. M. et al. Elderly Patients Strongly Benefit from Centralization of Pancreatic Cancer Surgery: A Population-Based Study. *Annals of Surgical Oncology*. 23. 2002-2009. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Netherland Cancer Registry Niederlande)</p> <p>Number of Patient: n=3420</p> <p>Gesamtpopulation n=2811 Alter <75 Jahre n=609 Alter ≥75 Jahre n=1098 High Volume (HV) n=1138 Medium Volume (MV) n=1184 Low Volume (LV)</p> <p>Recruitment Phase: 2005 - 2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreatoduodenektomie 2. PDAC 3. periampulläre Adenokarzinome 3. Adenokarzinome des extrahepatischen Gallengangs 4. Duodenum Adenokarzinome</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Alter <75 Jahre Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (>28 Fälle pro Jahr) (High Volume (HV))</p> <p>Comparison: Alter ≥75 Jahre Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (<15 Fälle pro Jahr) (Low Volume (LV))</p>	<p>Primary: Mortalität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up nicht angegeben</p> <p>Mortalität 30-Tage-Mortalität <u>LV vs. HV</u> <i>Alter ≥75 Jahre</i> Statistisch signifikant höher bei LV OR 2,87 (95%CI 1,15-7,17)</p> <p>90-Tage-Mortalität <u>Alter ≥75 Jahre vs. <75 Jahre</u> HV Statistisch signifikant geringer bei <75 Jahre OR 0,46 (95%CI 0,26-0,84)</p> <p><u>LV vs. HV</u> <i>Alter ≥75 Jahre</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,16</p> <p>Gesamtüberleben <u>LV vs. HV</u> <i>Alter ≥75 Jahre</i> Statistisch signifikant höher bei HV HR 1,28 (95%CI 1,01-1,63)</p> <p><u>Alter ≥75 Jahre vs. <75 Jahre</u> HV Statistisch signifikant geringer bei ≥75 Jahre HR 0,77 (95%CI 0,63-0,94)</p> <p>Author's Conclusion: Over time, the age of patients undergoing PD for primary pancreatic or periampullary adenocarcinoma increased. In low-volume hospitals, this increase was slightly more pronounced compared to medium- and high volume hospitals. A better understanding is needed of the dynamics of centralization and factors influencing referral and treatment</p>

decision making in elderly patients. Furthermore, both older age and lower hospital volume were independently and strongly related to increased postoperative mortality after PD for primary adenocarcinoma (additive effect). To improve postoperative mortality and overall survival, elderly patients should undergo pancreatic surgery in hospitals with low baseline risks, i.e., the highest volume tertile facility. In this way, these patients are offered an operative risk comparable to that of younger patients

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

van der Geest, Lydia G. M. et al. Pancreatic cancer surgery in elderly patients: Balancing between short-term harm and long-term benefit. A population-based study in the Netherlands. *Acta Oncologica* 55. 278-285. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Netherlands Cancer Registry (NCR)), Niederlande</p> <p>Number of Patient: n=20.005</p> <p><u>Gesamtpopulation</u> n=17.742</p> <p>Pankreaskarzinom n=1.427 Tumor Ampulla vateri n=836 Zwölffingerdarmkarzinom n=2.260</p> <p><u>Gesamtpopulation (R)</u> n=1.421 Gruppe A n=466 Gruppe B n=285 Gruppe C n=88 Gruppe D</p> <p><u>n=3.845</u></p> <p><u>Gesamtpopulation (RPP)</u> n=2.373 Gruppe E</p>	<p>Intervention: Intervention I: Resektionen Pankreaskarzinom (R) Alter <70 Jahre (Gruppe A)</p> <p>Intervention II: Resektionen pankreatisch und periampullär (RPP) Alter <70 Jahre (Gruppe E)</p> <p>Comparison: Comparison I: Alter 70–74 Jahre (Gruppe B)</p> <p>Comparison II: Alter 75–79 Jahre (Gruppe C)</p> <p>Comparison III: Alter ≥ 80 Jahre (Gruppe D)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben (Pankreasresektion allein)</p> <p>Mortalität (pankreatische und periampulläre Resektionen zusammen)</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up 2005 bis 1. Januar 2015</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p><u>1-Jahres-Überleben</u></p> <p>Gruppe A vs. B vs. C vs. D</p> <p>Statistisch signifikant geringer bei Älteren</p> <p>Gruppe A: 67%</p> <p>Gruppe B: 59%</p> <p>Gruppe C: 53%</p> <p>Gruppe D: 53%</p> <p>p<0,001</p> <p><u>3-Jahres-Überleben</u></p> <p>Gruppe A vs. B vs. C vs. D</p> <p>Statistisch signifikant geringer bei Älteren</p> <p>Gruppe A: 25%</p> <p>Gruppe B: 24%</p> <p>Gruppe C: 21%</p> <p>Gruppe D: 21%</p> <p>p=0,001</p>

<p>n=781 Gruppe F n=510 Gruppe G n=181 Gruppe H</p> <p>Recruitment Phase: 2005 - 2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. primäres Pankreaskarzinom 2. Tumor der Ampulla vateri 3. extrahepatisches Gallengangskarzinom 4. Zwölffingerdarmtumor 5. Resektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Alter <18 Jahre 2. Wohnsitz im Ausland 3. histologisch bestätigte neuroendokrine und nicht-epitheliale maligne Erkrankung 4. endoskopische Resektion 5. Resektion im Ausland</p>	<p>Comparison IV: Alter 70–74 Jahre (Gruppe F)</p> <p>Comparison V: Alter 75–79 Jahre (Gruppe G)</p> <p>Comparison VI: Alter ≥80 Jahre (Gruppe H)</p>	<p><u>5-Jahres-Überleben</u> Gruppe A vs. B vs. C vs. D Statistisch signifikant geringer bei Älteren Gruppe A: 18% Gruppe B: 13% Gruppe C: 10% Gruppe D: 13% p<0,001</p> <p>Mortalität <u>30-Tages-Mortalität</u> <i>Altersgruppenvergleich</i> Statistisch signifikant höher bei Älteren Gruppe E: OR 1 Gruppe F: OR 1,57 (95% CI 1,07-2,29) Gruppe G: OR 2,07 (95% CI 1,38-3,10) Gruppe H: OR 2,44 (95% CI 1,35-4,41)</p> <p><i>Geschlechtervergleich</i> Männer vs. Frauen Statistisch signifikant höher bei Männern OR 0,71 (95% CI 0,51-0,97)</p> <p><u>90-Tages-Mortalität</u> <i>Altersgruppenvergleich</i> Statistisch signifikant höher bei Älteren Gruppe E: OR 1 Gruppe F: OR 1,91 (95% CI 1,42-2,55) Gruppe G: OR 2,45 (95% CI 1,78-3,36) Gruppe H: OR 2,48 (95% CI 1,53-4,02)</p> <p><i>Geschlechtervergleich</i> Männer vs. Frauen Statistisch signifikant höher bei Männern OR 0,71 (95% CI 0,57-0,91)</p> <p>Author's Conclusion: In the past decade, increased resection rates were observed in all age groups and especially in octogenarians with pancreatic or periampullary carcinoma on a nationwide level. Despite a high short-term mortality risk similar to other elderly patients, surgically treated octogenarians showed long-term survival similar to younger patients. Careful patient screening and ongoing centralisation may further increase resection rates while improving postoperative mortality and survival. Selection for resection solely based on age seems not justified.</p>
--	---	--

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Prognostic Studies: 2 Bewertung(en)

Hsu, C. C. et al. Early mortality risk score: identification of poor outcomes following upfront surgery for resectable pancreatic cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 16. 753-761. 2012

Population	Intervention	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=740 n=392 OP + adj. Therapie n=348 OP allein</p> <p>Recruiting Phase: 08/1993 - 02/2005</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch gesichertes PDAC 2. kurative Pankreatektomie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. andere Histologien 2. T4- oder M1-Erkrankung 3. fehlende Daten zu TumorgroÙe, Lymphknotenstatus, Grading, Komorbiditäten 5. perioperative Mortalität 6. Mortalität ≤60 Tage postoperativ</p>	<p>Intervention: Risikofaktoren für frühe Mortalität: Alter TumorgroÙe Komorbiditäten Differenzierungsgrade</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Mortalität Early mortality risk score (EMRS)</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow up Median 18,3 Monate</p> <p>Gesamtüberleben (Median) 18,2 Monate (95%CI: 16,9-19,6)</p> <p>Mortalität <u>Frühe Mortalität nach ≤ 9 Monaten</u> 154 (20,8%)</p> <p><u>präoperative Faktoren für frühe Mortalität</u> <i>Alter >75 Jahre</i> Statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Mortalität RR, 1.56; 95% CI, 1.11–2.20; p=0.009</p> <p><i>TumorgroÙe ≥3 cm</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied RR, 1.37; 95% CI, 1.00–1.89; p=0.050</p> <p><i>Komorbiditäten</i> Statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Mortalität RR, 1.49; 95% CI, 1.06–2.08; p=0.020</p> <p><i>histologischer Grad von mindestens schlechter Differenzierung</i> statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Mortalität RR, 2.12; 95% CI, 1.53–2.92; p<0.001</p> <p>Early Mortality Risk Score (EMRS) besteht aus: Age >75 Komorbiditäten histologischer Grad von mindestens schlechter Differenzierung</p> <p>Author's Conclusion: We believe that the EMRS may serve as a tool to help identify patients for consideration of alternatively sequenced management of resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma patients. However, we also believe that the EMRS first needs to be validated as a predictor of early mortality in a separate cohort of PD patients. While the EMRS identifies those who may not have a significant survival benefit from traditional management, it does not predict which patients would benefit from other approaches such as neoadjuvant CRT. Yet, by helping to determine which patients will be less likely to benefit from traditionally sequenced treatment, the EMRS can help ascertain those populations in which to explore alternate sequencing of treatment.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: No specific funding was provided.

COI: No conflicts of interest or financial disclosures exist for any of the authors.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes: Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

Klar definierte, repräsentative Stichprobe: ja

Patienten zu einheitlichem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs aufgenommen: ja

Nachverfolgung (Follow-up) ausreichend lang: unklar

Objektive Kriterien zur Beurteilung der Outcomes: ja

Verblindung: nein

Berücksichtigung bekannter wichtiger Prognosefaktoren: ja

Tas, F. et al. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. International Journal of Clinical Oncology. 18. 839-846. 2013

Population	Intervention	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Türkei</p> <p>Number of Patient: n=335 (Gesamt)</p> <p>Subgruppen n=59 (lokal begrenzt) n=122 (lokal fortgeschritten) n=154 (metastasiert)</p> <p>Recruiting Phase: 2000-2010</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigtes Adenokarzinom des Pankreas</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Performance Status als Prognosefaktor für Gesamtüberleben</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: 290 Tage (range 1-78 Monate)</p> <p>Gesamtüberleben <u>Alle Patienten</u> ECOG (0-1) vs. ECOG (2-4) Statistisch signifikant kürzer bei ECOG (2-4) p<0,001</p> <p><u>lokal begrenzt (Stadium I-II)</u> ECOG (0-1) vs. ECOG (2-4) Kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p><u>Lokal fortgeschritten (Stadium III)</u> ECOG (0-1) vs. ECOG (2-4) Statistisch signifikant kürzer bei ECOG (2-4) p=0,040</p> <p><u>metastasiert (Stadium IV)</u> ECOG (0-1) vs. ECOG (2-4) Statistisch signifikant kürzer bei ECOG (2-4) p=0,002</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, the majority of pancreatic cancer patients still have a poor prognosis. Therefore, establishing clear prognostic variables during initial diagnosis may help physicians to decide which patients should be considered for supportive care only single agent chemotherapy, combination chemotherapies or multimodality treatment options. In this study, we demonstrated that the ECOG performance status is one of the major prognostic factors influencing survival at all stages of pancreatic cancer. Additionally patients with poor performance status may be recommended for different treatment options if patients do not lose weight, have non-metastatic disease and have small diameter primary tumors.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Schlüsselfrage:**SF 3.2 Resektabilitätskriterien biologisch****Welches sind biologische Kriterien der Resektabilität von Seiten des Patienten?**

- Regionale Lymphknotenmetastasen (Biopsie/CT/PET-CT)
- Tumormarker CA 19-9

Inhalt: 26 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Aldakkak, Mohammed 2015	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Almadi, Majid A. 2013	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Saudi-Arabien
Aoki, S. 2019	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (7 high-volume medical institutions), Japan
Asaoka, T. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan
Asari, S. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan
Aziz, Mohammad Hosein 2018	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (4 Kliniken), Niederlande
Bergquist, John R. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Chawla, A. 2018	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (2 Institutionen), USA
Chen, J. 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, China
Chiang, K. C. 2012	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Taiwan
Gerken, K. 2018	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch, Deutschland + UK
Hartwig, W. 2013	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland
Hayman, A. V. 2014	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
He, J. 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Humphris, J. L. 2012	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (New South Wales Pancreatic Cancer Network), Australien
Liu, L. 2015	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (2 Zentren), Shanghai
Liu, P. 2015	4	Retrospektive Kohorte, unizentrisch, China
Lombardi, P. 2019	1	Systematisches Review
Michelakos, T. 2019	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Nakagawa, S. 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan
Nishio, K. 2017	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan
Okabayashi, Takehiro 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan
Petrushnko, W. 2016	1	Systematisches Review
Reni, M. 2017	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Italien

Shi, H. J. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, China
Stevens, L. 2015	1	Systematisches Review

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 3 Bewertung(en)

Lombardi, P. et al. "Shades of Gray" in pancreatic ductal adenocarcinoma: Reappraisals on resectability criteria: Debated indications for surgery in pancreatic cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 133. 17-24. 2019

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review</p> <p>Databases: Medline</p> <p>Search period: nicht angegeben</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Publikationssprache Englisch 2. >10 Patienten 3. Auswahl borderline resektabler Patienten aufgrund einer der gängigen Klassifikationen</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Population: Patienten mit borderline resektablem Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: Vergleich von drei Klassifikationen zur Resektabilität: NCCN MDACC AHPBA/SSO/SSAT</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Resektionsrate R0-Resektion</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: n=16 Studien n=1148 Patienten n=705 mit Resektion</p> <p>Keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse</p> <p>Gesamtpopulation: 705/1148 (61,4%) Patienten mit Resektion 626/705 (90,1%) mit R0-Resektion</p> <p>Resektionsrate nach Klassifikation NCCN: 387/556 (68,4%) MDACC: 268/488 (54,9%) AHPBA/SSO/SSAT: 50/94 (53,2%)</p> <p>R0-Resektionen nach Klassifikation NCCN: 336/377 (89,1%) MDACC: 248/268 (92,5%) AHPBA/SSO/SSAT: 42/50 (84%)</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, to date, a careful preoperative radiological classification may help in defining subgroups of patients and orient them to the most appropriate treatment depending on the stage of disease and the clinical context. Nevertheless, radiological classifications can be inaccurate, and biological criteria should be integrated into anatomic classifications in order to avoid both useless surgery with a high morbidity risk, and to maximize efforts into ensuring that potentially</p>	<p>Lee, J.L., Kim, S.C., Kim, J.H., Lee, S.S., Kim, T.W., Park, D.H., Seo, D.W., Lee, S.K., Kim, M.H., Kim, J.H., Park, J.H., Shin, S.H., Han, D.J., 2012. Prospective efficacy and safety study of neoadjuvant gemcitabine with capecitabine combination chemotherapy for borderline-resectable or unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. <i>Surgery (United States)</i> 152 (5), 851–862.</p> <p>Leone, F., Gatti, M., Massucco, P., Colombi, F., Sperti, E., Campanella, D., Regge, D., Gabriele, P., Capussotti, L., Aglietta, M., 2013. Induction gemcitabine and oxaliplatin therapy followed by a twice-weekly infusion of gemcitabine and concurrent externalbeam radiation for neoadjuvant treatment of locally advanced pancreatic cancer: a single institutional experience. <i>Cancer</i> 119 (2), 277–284.</p> <p>Motoi, F., Unno, M., Takahashi, H., Okada, T., Wada, K., Sho, M., Nagano, H., Matsumoto, I., Satoi, S., Murakami, Y., Kishiwada, M., Honda, G., Kinoshita, H., Baba, H., Hishinuma, S., Kitago, M., Tajima, H., Shinchi, H., Takamori, H., Kosuge, T., Yamaue, H., Takada, T., 2014. Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. <i>J. Hepatobiliary. Sci.</i> 21 (2), 148–158.</p>

operable patients are given surgery.

Nanda, R.H., El-Rayes, B., Maithel, S.K., Landry, J., 2015. Neoadjuvant modified FOLFIRINOX and chemoradiation therapy for locally advanced pancreatic cancer improves resectability. J. Surg. Oncol. 111 (8), 1028–1034.

Paniccia, A., Edil, B.H., Schulick, R.D., Byers, J.T., Meguid, C., Gajdos, C., McCarter, M.D., 2014. Neoadjuvant FOLFIRINOX application in borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a retrospective cohort study. Medicine 93 (27) e198-e198.

Rashid, O.M., Pimiento, J.M., Gamenthaler, A.W., Nguyen, P., Ha, T.T., Hutchinson, T., Springett, G., Hoffe, S., Shridhar, R., Hodul, P.J., Johnson, B.L., Illig, K., Armstrong, P.A., Centeno, B.A., Fulp, W.J., Chen, D.-T., Malafa, M.P., 2016. Outcomes of a clinical pathway for borderline resectable pancreatic Cancer. Ann. Surg. Oncol. 23 (4), 1371–1379.

Takahashi, H., Akita, H., 2015. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic Cancer. Ann. Surg. 262 (6) e103-e103.

Chakraborty, S., Bauer, Todd W., Morris, Monica M., Yarde, Erin, Parsons, J.Thomas, Adams, Reid B., Sanoff, Hanna Kelly, 2012. Accelerated fraction radiotherapy with concomitant capecitabine as neoadjuvant therapy of borderline resectable pancreatic cancer. J. Clin. Oncol.

Christians, K.K., Tsai, S., Mahmoud, A., Ritch, P., Thomas, J.P., Wiebe, L., Kelly, T., Erickson, B., Wang, H., Evans, D.B., George, B., 2014. Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? Oncologist 19 (3), 266–274.

Katz, M.H.G., Fleming, J.B.,

Bhosale, P., Varadhachary, G., Lee, J.E., Wolff, R., Wang, H., Abbruzzese, J., Pisters, P.W.T., Vauthey, J.N., Charnsangavej, C., Tamm, E., Crane, C.H., Balachandran, A., 2012. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer* 118 (23),5749–5756.

Katz, M.H.G., Pisters, P.W.T., Evans, D.B., Sun, C.C., Lee, J.E., Fleming, J.B., Vauthey, J.N., Abdalla, E.K., Crane, C.H., Wolff, R.A., Varadhachary, G.R., Hwang, R.F., 2008. Borderline resectable pancreatic Cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J. Am. Coll. Surg.* 206 (5), 833–846.

Stokes, J.B., Nolan, N.J., Stelow, E.B., Walters, D.M., Weiss, G.R., de Lange, E.E., Rich, Ta., Adams, R.B., Bauer, T.W., 2011. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 18 (3),619–627.

Tzeng, C.W., Balachandran, A., Ahmad, M., Lee, J.E., Krishnan, S., Wang, H., Crane, C.H., Wolff, R.A., Varadhachary, G.R., Pisters, P.W., Aloia, T.A., Vauthey, J.N., Fleming, J.B., Katz, M.H., 2014a. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB* 16 (5), 430–438.

Blazer, M., Wu, C., Goldberg, R.M., Phillips, G., Schmidt, C., Muscarella, P., Wuthrick, E., Williams, T.M., Reardon, J., Ellison, E.C., Bloomston, M., Bekaii-Saab, T., 2015. Neoadjuvant modified (m) FOLFIRINOX for locally advanced unresectable (LAPC) and borderline resectable (BRPC) adenocarcinoma of the pancreas. *Ann. Surg. Oncol.* 22 (4), 1153–1159.

Boone, B.A., Steve, J.,

Krasinskas, A.M., Zureikat, A.H., Lembersky, B.C., Gibson, M.K., Stoller, R.G., Zeh, H.J., Bahary, N., 2013. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. *J. Surg. Oncol.* 108 (4),236–241.

Rose, J.B., Rocha, F.G., Alseidi, A., Biehl, T., Moonka, R., Ryan, J.A., Lin, B., Picozzi, V., Helton, S., 2014. Extended neoadjuvant chemotherapy for borderline resectable pancreatic cancer demonstrates promising postoperative outcomes and survival. *Ann. Surg. Oncol.* 21 (5), 1530–1537.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Study Quality: nicht angegeben

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

PICO Frage klar formuliert: unklar

Ausreichende Suchstrategie: unklar

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: unklar

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metaanalyse erfolgt: nein

Prüfung der Heterogenität:

Petrushnko, W. et al. Systematic review of peri-operative prognostic biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB.* 18. 652-663. 2016

Evidence level/Study Types

P - I - C

Outcomes/Results

Literature References

Evidence level:
1

Population:
Patienten mit Pankreaskarzinom

Primary: Resektabilität

16. Chung HW, Lim J-B. (2014 Apr 21) Clinical significance of elevated serum soluble CD40 ligand levels as a diagnostic and prognostic tumor marker for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Transl Med* 12:102.
<http://paperpile.com/b/dbz9iT/FXo4N>.

Study type:
Systematisches Review
Databases:
PubMed, Embase, Medline

Intervention:
Bedeutung für die Einschätzung der Resektabilität der folgenden Biomarker:
sCD40L
CA19-9
S100A2
CEA

Secondary:

Results: n=158 Studien
n=256 Biomarker
n=4 Biomarker für Resektabilität

17. Biankin AV, Kench JG, Colvin EK, Segara D, Scarlett CJ, Nguyen NQ et al. (2009 Aug) Expression of S100A2 calcium-binding protein predicts response to pancreatectomy for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 137:558–568, 568.e1–e11
<http://paperpile.com/b/dbz9iT/bNWyv>.

Search period:
2004 - 2014

keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse

Resektabilität

Inclusion Criteria: 1. Biomarker im Zusammenhang

Comparison:

sCD40L erhöhtes Serum sCD40L korreliert statistisch

<p>mit der Prognose von PDAC</p> <p>2. Randomisierte kontrollierte Studien</p> <p>3. Kohortenstudien</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Reviews</p>		<p>signifikant mit Irresektabilität p=0,011</p> <p>CA19-9 Erhöhtes CA19-9 ist verbunden mit erhöhter Rate der Irresektabilität</p> <p>S100A2 Patienten mit erhöhtem S100A2 Level profitieren bezüglich des Überlebens nicht von einer Resektion</p> <p>S100A2 erhöht vs. S100A2 negativ Statistisch signifikant längeres Überleben bei S100A2 negativ S100A2 erhöht: 8,8 Monate S100A2 negativ: 19,4 Monate p<0,0001</p> <p>CEA Erhöhtes CEA ist verbunden mit erhöhter Rate der Irresektabilität</p> <p>Author's Conclusion: The biomarkers identified in this review play diverse roles in PDAC biology. They have been shown to be associated with several cellular pathways including proliferation, regulation of cell adhesion, cellular migration and immune response. Not surprisingly, these pathways are intricately related to cancer biology. Therefore, this review demonstrates that a panel of PDAC biomarkers may potentially provide important insight into tumour biology and help individualize treatment recommendations for patients. Presently, tumour marker prognostication for PDAC is in its infancy. In the future, as research progressively moves from the lab into clinical practice, the inclusion of tumour markers and an understanding of tumour biology will become essential adjuncts to clinical decision making (e.g. selecting patients for resection). In turn this may help reduce morbidity, mortality and health economic expenditure. This review has identified the top</p>	<p>24. Mehta, Prabhu Ramkrishna, Eshpuniyani Priya, Kantharia Chetan. (2010) Evaluating the efficacy of tumor markers CA 19-9 and CEA to predict operability and survival in. Trop Gastroenterol 31:190–194. http://paperpile.com/b/dbz9iT/GIHH8.</p>
--	--	---	---

ranking biomarkers that should be the focus of ongoing validation and clinical translational work in PDAC.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Drs Petrushnko, Gundara, de Reuver, O’Grady, Samra and Mittal have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

Study Quality: Bewertungsinstrument: REMARK (Reporting Recommendation for Tumour Marker Prognostic Studies)

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

- Gesamtqualität: keine methodischen Mängel
- PICO Frage klar formuliert: ja
- Ausreichende Suchstrategie: ja
- Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja
- Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja
- Metaanalyse erfolgt: nein
- Prüfung der Heterogenität:

Stevens, L. et al. Prognostic significance of pre-operative C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic cancer: A systematic review. HPB. 17. 285-291. 2015

Evidence Types	level/Study	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review</p> <p>Databases: Medline, EMBASE, CINAHL</p> <p>Search period: Medline 1946 – 12/2013 EMBASE 1974 – 12/2013 CINAHL 1981 – 12/2013</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erhöhtes präoperatives CRP oder NLR auf Überleben nach Pankreasresektion bei Pankreaskarzinom 2. Vergleiche mit niedrigeren CRP und NLR 3. publizierte Studien 4. Publikationssprache Englisch 5. Überleben als Outcome für resektable Pankreaskarzinompatienten <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Doppelpublikationen 2. keine Überlebensdaten 3. nicht-resektables Pankreaskarzinom 4. epidemiologische 	<p>Population: Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: Prognostische Signifikanz von Präoperativem C-reactive protein (CRP) und Neutrophil/Lymphozyten Ratio (NLR)</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: n=10 Studien n=485 Patienten (CRP) n=685 Patienten (NLR)</p> <p>Keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse</p> <p>Gesamtüberleben CRP (6 Studien): Cut-Off value: 3 – 10 mg/l</p> <p>3 Studien finden CRP als unabhängigen statistisch signifikanten Prognosefaktor für ein kürzeres medianes Gesamtüberleben bei erhöhtem CRP in der multivariaten Analyse</p> <p>3 Studien finden</p>	<p>29. Stotz M, Gerger A, Eisner F, Szkandera J, Loibner H, Röss AL et al. (2013) Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. Br J Cancer 109:416–421.</p> <p>30. Hamed MO, Roberts KJ, Smith AM, Morris Stiff G. (2013) Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts disease free survival following pancreatic resection for peri-ampullary carcinomas. Pancreatology 13:534–538.</p> <p>31. La Torre M, Nigri G, Cavallini M, Mercantini P, Ziparo V, Ramacciato G. (2012) The glasgow prognostic score as a predictor of survival in patients with potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. Ann</p>	

Studien**5. Fallberichte****6. Konferenzabstrakts**

keinen statistisch signifikanten Unterschied

NLR (8 Studien)

Cut-Off value: 5 in 7 Studien, 4 in einer Studie

Mediane Überleben bei niedrigem NLR in zwei Studien statistisch signifikant verlängert in der multivariaten Analyse.

In den übrigen 6 Studien wird kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt.

Author's Conclusion:

The evidence suggests an association between CRP and NLR and survival after a pancreatic resection. However, there is insufficient high-quality data available to justify the use of either CRP or NLR in clinical decision-making for the management of resectable pancreatic cancer at present. There is a need for high-quality longitudinal studies, which should be prospective in design to allow for adequate data collection, particularly potential confounders such as inflammatory disease and tumour stage. To have a maximal impact, any study should be robustly reported to allow external validation.

Surg Oncol 19:2917–2923.

32. Sanjay P, de Figueiredo RS, Leaver H, Ogston S, Kulli C, Polignano FM et al. (2012) Preoperative serum C-reactive protein levels and post operative lymph node ratio are important predictors of survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. JOP 13:199–204.

33. Jamieson NB, Denley SM, Logue J, MacKenzie DJ, Foulis AK, Dickson EJ et al. (2011) A prospective comparison of the prognostic value of tumour and patient-related factors in patients undergoing potentially curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 18:2318–2328.

34. Garcea G, Ladwa N, Neal CP, Metcalfe MS, Dennison AR, Berry DP. (2011) Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. World J Surg 35:868–872.

35. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. (2010) Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. Am J Surg 200:197–203.

36. Pine JK, Fusai KG, Young R, Sharma D, Davidson BR, Menon KV et al. (2009) Serum C-reactive protein concentration and the prognosis of ductal adenocarcinoma of the head of pancreas. Eur J Surg Oncol 35:605–610.

37. Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW.

		<p>(2007) Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. HPB (Oxford) 9:456–460.</p> <p>38. Jamieson NB, Glen P, McMillan DC, McKay CJ, Foulis AK, Carter R et al. (2005) Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma head of pancreas. Br J Cancer 92:21–23.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None declared

Study Quality: Bewertungsinstrument: modifiziertes GRADE + Quality in Prognosis Studies (QUIPS) tool
Ergebnis: niedrige bis moderate Qualität

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metaanalyse erfolgt: nein

Prüfung der Heterogenität: Daten sind heterogen

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 21 Bewertung(en)

Aldakkak, Mohammed et al. Pre-treatment carbohydrate antigen 19-9 does not predict the response to neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 17. 942-952. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=168 Gesamtpopulation n=44 normaler CA19-9 n=62 leicht erhöhter CA19-9</p>	<p>Intervention: normaler CA19-9 (≤ 35 U/ml)</p> <p>Comparison: erhöhter CA19-9 (>35 U/ml)</p> <p>Subgruppen: leicht erhöhter CA19-9 (36-</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Mortalität Komplikationen Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahme Adjuvante Therapie</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Gesamtüberleben normale vs. erhöhte CA19-9 Werte</p>

<p>n=46 mittelmäßig erhöhter CA19-9 n=16 hoher CA19-9</p> <p>Recruiting Phase: 2009 - 2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. neoadjuvante Therapie 2. Adenokarzinom (geprüft durch Biopsie) 3. CA19-9 Werte vor und nach neoadjuvanter Therapie bestimmt</p> <p>Exclusion Criteria: 1. alle Histologien außer Adenokarzinom 2. keine neoadjuvante Therapie 3. kein CA19-9 vor der Therapie bestimmt</p>	<p>200 U/ml) mittelmäßig erhöhter CA19-9 (201-1000 U/ml) hoher CA19-9 (>1000 U/ml)</p>	<p>signifikant längeres Gesamtüberleben bei normalem CA19-9 normaler CA19-9: 46,2 Monate erhöhter CA19-9: 26,4 Monate p=0,03</p> <p>Mortalität 30-Tage-Mortalität normal vs. erhöhte CA19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 1 (2%) leicht erhöhter CA19-9: 1 (2%) mittelmäßig erhöhter CA19-9: 0 (0%) hoher CA19-9: 0 (0%) p=0,73</p> <p>Komplikationen Clavien Grade 3+ normal vs. erhöhte CA19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 9 (21%) leicht erhöhter CA19-9: 12 (20%) mittelmäßig erhöhter CA19-9: 7 (16%) hoher CA19-9: 4 (27%) p=0,84</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes (Median) normal vs erhöhte CA 19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 9,5 Tage leicht erhöhter CA19-9: 9 Tage mittelmäßig erhöhter CA19-9: 8 Tage hoher CA19-9: 10,5 Tage p=0,29</p> <p>Wiederaufnahme 30-Tage-Wiederaufnahmen normal vs erhöhte CA 19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 4 (16%) leicht erhöhter CA19-9: 12 (20%) mittelmäßig erhöhter CA19-9: 5 (11%) hoher CA19-9: 3 (19%) p=0,38</p> <p>Adjuvante Therapie normal vs erhöhte CA 19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 22 (50%) leicht erhöhter CA19-9: 32 (52%) mittelmäßig erhöhter CA19-9: 25 (54%) hoher CA19-9: 7 (44%) p=0,90</p> <p>Author's Conclusion: Pre-treatment serum CA19-9 levels are clinically useful in assessing the risk for decreased survival in patients with PC who are treated with neoadjuvant therapy. However, even patients with very high pre-treatment CA19-9 levels may derive a meaningful survival benefit with a neoadjuvant approach. Such patients can be identified by their decline in post-treatment CA19-9 level in response to neoadjuvant therapy. Importantly, the CA19-9 response to induction therapy provides a window through which we can begin to understand a complex tumour biology which defines PC – additional biomarkers under development will add to the value of post-treatment/pre-operative CA19-9 and provide physicians a much more accurate prediction of whether surgery will provide a clinically meaningful benefit to an individual patient.</p>
---	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: American Cancer Association Pilot Grant, We Care Fund for Medical Innovation and Research, Ronald Burklund Eich Pancreatic Cancer Research Fund, Advancing a Healthier Wisconsin.

COI: None declared.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Almadi, Majid A. et al. Clinical Predictors of Resectability of Pancreatic Adenocarcinoma. Saudi Journal of Gastroenterology. 19. 278-285. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Saudi-Arabien</p> <p>Number of Patient: n=61</p> <p>Recruitment Phase: 04/1996-04/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigtes Adenokarzinom</p> <p>Exclusion Criteria: 1. keine histologisch bestätigte Diagnose 2. andere Histologien</p>	<p>Intervention: resektabel</p> <p>Comparison: nicht-resektabel</p>	<p>Primary: Potentielle Faktoren für Vorhersage der (Ir)Resektabilität:</p> <p>Laborparameter körperliche Faktoren Symptome Komorbiditäten</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: nicht angegeben</p> <p>Laborparameter <u>resektabel vs nicht-resektabel</u> multivariate Analyse (Werte nicht angegeben) kein signifikanter Zusammenhang für Hämoglobin Thrombozyten INR AST ALT ALP Bilirubin CA 19-9 CEA</p> <p>körperliche Faktoren <u>resektabel vs nicht-resektabel</u> multivariate Analyse (Werte nicht angegeben) kein signifikanter Zusammenhang für Alter Geschlecht Rauchen BMI</p> <p>Symptome <u>resektabel vs nicht-resektabel</u> multivariate Analyse (Werte nicht angegeben)</p>

		<p>kein signifikanter Zusammenhang für abdominale Schmerzen Dauer der Schmerzen Erbrechen Dauer des Erbrechens Anorexie Dauer der Anorexie Gewichtsverlust Gelbsucht Juckreiz</p> <p>Komorbiditäten <u>resektabel vs nicht-resektabel</u> multivariate Analyse (Werte nicht angegeben) kein signifikanter Zusammenhang für Diabetes Mellitus ischämische Herzerkrankung Bluthochdruck</p> <p>Author's Conclusion: None of the clinical or the laboratory variables that were included in our study could predict resectability of pancreatic adenocarcinoma on multivariable analysis. Further studies are warranted to validate these results.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: The authors extend their sincere appreciation to the Deanship of Scientific Research at King Saud University for its funding of this research through the Research Group Project number RGP-VPP-279

COI: None declared

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Aoki, S. et al. Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: A multicenter case-control study of 240 patients. BMC Cancer. 19. 252. 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (7 high-volume medical institutions), Japan</p> <p>Number of</p>	<p>Intervention: Normal: normales CA19-9 (<37 U/ml) vor und nach der neoadjuvanten Therapie</p> <p>Comparison: Responder erhöhtes CA19-9 vor der neoadjuvanten</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Rezidivfreies Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow Up: Median 21,3 Monate</p> <p>Gesamtüberleben <u>Normal vs. Responder</u> kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

<p>Patient: n=240 Gesamtpopulation n=49 Normal n=33 Responder n=158 Non-Responder</p> <p>Recruiting Phase: 01/2001 - 01/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. neoadjuvante Therapie 3. R0/1-Resektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. andere Histologien 2. keine neoadjuvante Therapie 3. fehlendes CA19-9 vor oder nach Resektion 4. fehlendes Bilirubin vor oder nach Resektion 5. Bilirubin >2,0 mg/dl zum Zeitpunkt der CA19-9 Messung</p>	<p>Therapie, normales CA19-9 (<37 U/ml) nach der neoadjuvanten Therapie</p> <p>Non-Responder erhöhtes CA19-9 vor und nach der neoadjuvanten Therapie</p> <p>oder normales CA19-9 vor der neoadjuvanten Therapie, erhöhtes CA19-9 nach der neoadjuvanten Therapie</p>	<p>HR 1,032 (95%CI 0,488-2,275) p=0,934</p> <p>Normal vs. Non-Responder signifikant höher bei Normal HR 1,873 (95%CI 1,139-3,271) p=0,012</p> <p>Responder vs. Non-Responder signifikant niedrigeres Überleben bei Non-Respondern HR 1,934 (95%CI 1,076-3,847) p=0,026</p> <p>Rezidivfreies Überleben Normal vs. Responder kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,199 (95%CI 0,654-2,158) p=0,550</p> <p>Normal vs. Non-Responder signifikanter höher bei Normal HR 1,864 (95%CI 1,236-2,919) p=0,003</p> <p>Responder vs. Non-Responder Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,554 (95%CI 0,979-2,610) p=0,062</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, normalized CA19–9 values after neoadjuvant therapy is considered to be therapeutic indicator for the effects against hepatic micrometastases. The alteration of CA19–9 values during neoadjuvant therapy indicates the optimal resecting timing for subsequent surgery and the prediction of the patient prognosis after surgery.</p>
--	---	--

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research 16 K10588 from the Japan Society for the Promotion of Science.

COI: The authors declare that they have no competing interests.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Asaoka, T. et al. Prognostic impact of preoperative NLR and CA19-9 in pancreatic cancer. *Pancreatol.* 16. 434-440. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 4

Intervention:

Primary: Mortalität

<p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan</p> <p>Number of Patient: n=46 Gesamtpopulation n=32 CA19-9 <230 U/ml n=14 CA19-9 ≥230 U/ml n=26 NLR <2,7 n=20 NLR ≥2,7</p> <p>Recruiting Phase: 04/2007 – 12/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. invasives PDAC 2. Pankreatoduodenektomie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Fernmetastasen 2. Lymphknotenmetastasen</p>	<p>Hohes CA19-9 ≥230 U/ml Hohe Neutrophil/Lymphozyten Ratio (NLR) ≥2,7</p> <p>Comparison: CA19-9 <230 U/ml Neutrophil/Lymphozyten Ratio (NLR) <2,7</p>	<p>Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben Prädiktive Faktoren für das Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up nicht angegeben</p> <p>Mortalität Keine 90-Tage-Mortalität</p> <p>Gesamtüberleben <u>5-Jahres-Gesamtüberleben</u> CA19-9 <230 U/ml vs. CA19-9 ≥ 230 U/ml signifikant höher bei CA19-9 <230 U/ml CA19-9 <230 U/ml: 53,1% CA19-9 ≥ 230 U/ml: 0% p=0,0003</p> <p>NLR <2,7 vs. NLR ≥ 2,7 signifikant höher bei NLR <2,7 NLR <2,7: 51,1% NLR ≥2,7: 0% p=0,003</p> <p><u>2-Jahres-Gesamtüberleben</u> CA19-9 ≥230 U/ml + NLR ≥2,7 vs. CA19-9 <230 U/ml + NLR <2,7 signifikant höher CA19-9 ≥230 U/ml + NLR ≥ 2,7 CA19-9 ≥ 230 U/ml + NLR ≥ 2,7: 37,5% CA19-9 <230 U/ml + NLR <2,7: 88,9% p<0,0001</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, preoperative NLR and serum CA19-9 offer significant prognostic information associated with overall survival following PD in the patients with pancreatic head cancer. Further independent prospective trials should be requested to confirm these results.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Asari, S. et al. Preoperative independent prognostic factors in patients with borderline resectable

pancreatic ductal adenocarcinoma following curative resection: The neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios. *Surgery Today*. 46. 583-592. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan</p> <p>Number of Patient: n=184 davon, n=147 resektabel n=37 borderline resektabel n= 62 NLR >3 n=122 NLR ≤3 n=40 PLR >225 n=144 PLR ≤225</p> <p>Recruiting Phase: 01/2000 – 12/2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. R0/R1-Resektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. neoadjuvante Therapie</p>	<p>Intervention: Neutophil/Lymphozyt Ratio (NLR) ≤3 Thrombozyt/Lymphozyt Ratio (PLR) ≤225</p> <p>Comparison: Neutophil/Lymphozyt Ratio (NLR) >3 Thrombozyt/Lymphozyt Ratio (PLR) >225</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 18 Monate</p> <p>Gesamtüberleben – resektable Tumoren <u>NLR ≤3 vs. NLR >3</u> Statistisch signifikant länger bei NLR ≤3 NLR≤3: 28,4 Monate NLR>3: 17,5 Monate p=0,044</p> <p><u>PLR ≤225 vs. PLR >225</u> kein statistisch signifikanter Unterschied PLR ≤225: 24,6 Monate PLR >225: 21,1 Monate p=0,322</p> <p>Gesamtüberleben – borderline resektabel <u>NLR ≤3 vs. NLR >3</u> Statistisch signifikant länger bei NLR ≤3 NLR≤3: 24,9 Monate NLR>3: 10,2 Monate p=0,002</p> <p><u>PLR ≤225 vs. PLR >225</u> Statistisch signifikant länger bei PLR ≤225 PLR≤225: 24,7 Monate PLR>225: 10,2 Monate p=0,003</p> <p>Author's Conclusion: In summary, a preoperative NLR of >3 was found to be an independent predictive risk factor in PDAC patients after curative resection. In addition, elevated preoperative NLR and PLR values can offer independent prognostic information regarding overall survival in BR-PDAC patients. In the near future, these factors, which are associated with the systemic inflammatory response may have the potential to become indications BR-PDAC candidates to undergo highintensity neoadjuvant chemotherapy and/or neoadjuvant chemoradiation followed by surgical resection.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflicts of interest in association with the present study.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein
 Gruppen vergleichbar: unklar
 Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Bergquist, John R. et al. Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study. Journal of the American College of Surgeons. 223. 52-65. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------------	------------------

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=10806 n=3666 CA19-9 ≤37 U/ml n=7140 CA19-9 >37 U/ml</p> <p>Subgruppen n=1130 nur Operation n=2262 Operation + adjuvant n=721 Operation + neo</p> <p>Recruiting Phase: 2010 – 2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. kurative Resektion 3. Diagnose und Behandlung im gleichen Krankenhaus</p> <p>Exclusion Criteria: 1. maligne Erkrankung</p>	<p>Intervention: Normales CA19-9 (≤ 37 U/ml)</p> <p>Comparison: Erhöhtes CA19-9 (>37 U/ml)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Mortalität Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahme</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben <u>Medianes Gesamtüberleben</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant länger bei CA19-9 ≤37 U/ml CA19-9 ≤37 U/ml: 19,1 Monate CA19-9 >37 U/ml: 14,0 Monate p<0,001</p> <p><u>1-Jahres-Gesamtüberleben</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml CA19-9 ≤37 U/ml: 68,0% CA19-9 > 37 U/ml: 55,8% p<0,001</p> <p><u>2-Jahres-Gesamtüberleben</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml CA19-9 ≤37 U/ml: 41,6% CA19-9 >37 U/ml: 30,0% p<0,001</p> <p><u>3-Jahres-Gesamtüberleben</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml CA19-9 ≤37 U/ml: 25,0% CA19-9 >37 U/ml: 15,5% p<0,001</p> <p>Subgruppenanalyse</p> <p><u>nur Operation</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml HR 1,29 (95%CI 1,14-1,46) p<0,001</p> <p><u>Operation und adjuvante Therapie</u></p>
--	---	--

an mehr als einer Stelle im Körper
 2. fehlende Follow-Up Daten
 3. fehlende Daten zum Stadium
 4. palliative Therapie

CA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml
 Statistisch signifikant höher bei CA19-9 \leq 37 U/ml
 HR 1,16 (95%CI 1,06-1,26)
 p<0,001

Operation und neoadjuvante Therapie

CA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 HR 1,15 (95%CI 0,97-1,37)
 p=0,110

Mortalität

30-Tage-Mortalität

CA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 CA19-9 \leq 37 U/ml: 2,8%
 CA19-9 $>$ 37 U/ml: 2,7%
 p=0,460

90-Tage-Mortalität

CA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 CA19-9 \leq 37 U/ml: 5,1%
 CA19-9 $>$ 37 U/ml: 6,3%
 p=0,127

Länge des Krankenhausaufenthaltes

CA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 CA19-9 \leq 37 U/ml: 8,0 Tage
 CA19-9 $>$ 37 U/ml: 9,0 Tage
 p=0,430

Wiederaufnahme

30-Tage-Wiederaufnahme

CA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 CA19-9 \leq 37 U/ml: 5,7 %
 CA19-9 $>$ 37 U/ml: 5,3 %
 p=0,102

Author's Conclusion: This is the largest study of CA 19-9 level in pancreatic cancer reported to date, and the first to use a national dataset. We found that only a fraction of pancreatic cancer patients have CA 19-9 levels at diagnosis measured and reported, regardless of initial staging. Our results demonstrate that any CA 19-9 elevation above normal at diagnosis is correlated with decreased overall survival, and even after controlling for patient, tumor, and therapy factors, this correlation persists. The impact of CA 19-9 elevation is completely abrogated in early stage pancreatic cancer by administration of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by curative intent surgical resection, and this treatment sequence is superior to surgery alone or initial surgery followed by adjuvant therapy. The implications of this work for patient triage and therapeutic sequencing decisions are substantial. We suggest that all pancreatic cancer patients should have CA 19-9 measured at presentation, and any patients with CA 19-9 above the normal level even if their disease is anatomically resectable should be counseled regarding potential for suboptimal oncologic outcomes with a surgery-first approach and the benefit of systemic chemotherapy, ideally in the preoperative setting, before curative intent surgery. These data provide strong evidence to warrant a prospective randomized clinical trial testing the survival impact of neoadjuvant systemic chemotherapy before curative intent surgery in patients with early stage pancreatic cancer, with and without elevated preoperative CA 19-9, or at minimum, for current ongoing trials to assess the impact of CA 19-9 on survival. In summary, CA 19-9 measurement at diagnosis represents a simple, inexpensive, and widely available assay allowing personalization of pancreatic cancer treatment.

Methodical Notes

Funding Sources: The Mayo Clinic Robert D and Patricia E Kern Center for the Science of Health Care Delivery provides salary support for Dr Habermann and in-kind material support for Dr Bergquist and Dr Shubert. Drs Bergquist and Shubert have received salary support from the Mayo Clinic Clinician Investigator Training program.

COI: Authors have nothing to disclose. Timothy J Eberlein, Editor-in-Chief, has nothing to disclose.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Chawla, A. et al. Pretherapy neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio do not predict survival in resectable pancreatic cancer. HPB. 20. 398-404. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 4 Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (2 Institutionen), USA Number of Patient: n=217 Gesamtpopulation n=45 NLR <2,1 n=172 NLR >2,1 n=110 NLR <3,3 n=107 NLR >3,3 n=155 NLR <5 n=62 NLR >5 n=110 PLR <175 n=107 PLR >175 n=129 PLR <200 n=88 PLR >200 n=184 PLR <300 n=33 PLR >300 Recruitment Phase: 07/2004 - 07/2014 Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. kurative Pankreasresektion 3. prätherapeutisches grosses innerhalb von zwei Wochen vor	Intervention: Neutrophil/Lymphozyten Ratiao (NLR) <2,1 Neutrophil/Lymphozyten Ratiao (NLR) <3,3 Neutrophil/Lymphozyten Ratiao (NLR) <5,5 Thrombozyten/Lymphozyten Ratio (PLR) <175 Thrombozyten/Lymphozyten Ratio (PLR) <200 Thrombozyten/Lymphozyten Ratio (PLR) <300 Comparison: Neutrophil/Lymphozyten Ratiao (NLR) >2,1 Neutrophil/Lymphozyten Ratiao (NLR) >3,3 Neutrophil/Lymphozyten Ratiao (NLR) >5,5 Thrombozyten/Lymphozyten Ratio (PLR) >175 Thrombozyten/Lymphozyten Ratio (PLR) >200 Thrombozyten/Lymphozyten Ratio (PLR) >300	Primary: Gesamtüberleben Secondary: Results: Follow-up Nicht angegeben Gesamtüberleben <u>NLR <2,1 vs. NLR >2,1</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,289 <u>NLR <3,3 vs. NLR >3,3</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,758 <u>NLR <5 vs. NLR >5</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,946 <u>PLR <175 vs. PLR >175</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,318 <u>PLR <200 vs. PLR >200</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,932 <u>PLR <300 vs. PLR >300</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,556 Author's Conclusion: In summary, our data demonstrate that pretherapy NLR and PLR are not independently associated with survival in resectable, treatment-naïve PDAC patients. Furthermore, we were not able to identify a cutoff or threshold value for NLR

Pankreasresektion oder neoadjuvanter Therapie 4. ≥18Jahre Exclusion Criteria: 1. keine Follow-up-Informationen		or PLR in our patient population in which a high or low value led to a difference in survival. Our results elucidate a subpopulation of PDAC patients in which NLR and PLR are not prognostic.
---	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

COI: None declared.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Chen, J. et al. High expression of P38alpha and preoperative carbohydrate antigen 19-9 indicate poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Journal of Cancer. 9. 650-658. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 4 Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, China Number of Patient: n=152 Gesamtpopulation: n=96 Hoher P38alpha n=56 Niedriger P38alpha Recruiting Phase: 09/2013 – 09/2015 Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. Resektion	Intervention: Hoher P38alpha (kein Schwellenwert angegeben) CA19-9 ≥ 43,63 U/ml Comparison: Niedriger P38alpha (kein Schwellenwert angegeben) CA19-9 <43,63 U/ml	Primary: Gesamtüberleben Secondary: Results: Follow-up: nicht angegeben Gesamtüberleben (Median) <u>Hoher P38alpha vs. niedriger P38alpha niedrig</u> Statistisch signifikant länger bei niedrigem P38alpha Hoher P38alpha: 9,2 Monate Niedriger P38alpha: 17,3 Monate p=0,011 <u>Hoher P38alpha und CA19-9 ≥43,63 U/ml vs. Niedriger P38alpha und CA 19-9 <43,63 U/ml</u> Statistisch signifikant länger bei niedrigem P38alpha und CA19-9 <43,63 U/ml Hoher P38alpha und CA19-9 ≥43,63 U/ml: 9,7 Monate Niedriger P38alpha und CA19-9 <43,63 U/ml: 28,4 Monate p<0,001 klinisch-pathologische Faktoren

<p>3. keine neoadjuvante Therapie</p> <p>Exclusion Criteria:</p>		<p><u>Tumorgrad: Grad 3 vs. Grad 1-2</u> Statistisch signifikant höhere Expression von P38alpha bei Grad 3 (schlecht differenzierten Tumoren) p=0,013</p> <p><u>N0 vs. N1-2</u> Statistisch signifikant höhere Expression von P38alpha bei N1-2 p=0,025</p> <p><u>TNM Stadium I-II vs. III-IV</u> Statistisch signifikant höhere Expression von P38alpha bei III-IV p=0,048</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, P38α was significantly associated with the PDAC patients' histologic grade, lymphatic metastasis, TNM stage and prognosis. P38α expression and preoperative CA19-9 levels were independent risk factors affecting the prognosis of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. The combination of high expression of p38α and preoperative carbohydrate antigen 19-9 indicate poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Further studies are required to verify the feasibility of using P38α as a potential target to treat pancreatic ductal adenocarcinoma.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: This research was supported by Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China under Grant No.LY17H160015 and the National Natural Science Foundation of China (No. 81572323) and Zhejiang Provincial Medical and Health Science and Technology Program (No. 2018KY491).

COI: The authors have declared that no competing interest exists.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Chiang, K. C. et al. Clinicodemographic aspect of resectable pancreatic cancer and prognostic factors for resectable cancer. World Journal of Surgical Oncology. 10. 77. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Taiwan</p> <p>Number of Patient: n=688</p> <p>Gesamtpopulation n=230</p>	<p>Intervention: Tumorgroße Präoperative Laborparameter</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Resektabilität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow Up: Median 6,5 Monate</p> <p>Resektabilität <u>Albumin >3,5 g/dl</u></p> <p>Pankreatektomie vs. keine Resektion</p> <p>Statistisch signifikant höherer Anteil in Pankreatektomiegruppe</p> <p>Pankreatektomie: 124 (67,0%)</p>

<p>Pankreatektomie n=458 keine Resektion</p> <p>Recruiting Phase: 1981 - 2006</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. Operation, dann Resektion oder Einstufung als nicht-resektabel</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Keine Resektion: 195 (56,7%) p=0,02</p> <p><u>CA19-9 >37 U/ml</u> Pankreatektomie vs. keine Resektion Statistisch signifikant höherer Anteil in Gruppe ohne Resektion Pankreatektomie: 129 (72,9%) Keine Resektion: 232 (83,5%) p=0,007</p> <p><u>AST ≤68 U/l</u> Pankreatektomie vs. keine Resektion Statistisch signifikant höherer Anteil in Gruppe ohne Resektion Pankreatektomie: 110 (49,1%) Keine Resektion: 220 (60,1%) p=0,020</p> <p><u>CEA ≤5 ng/ml</u> Pankreatektomie vs. keine Resektion Statistisch signifikant höherer Anteil in Pankreatektomiegruppe Pankreatektomie: 115 (67,6%) Keine Resektion: 180 (58,4%) p=0,020</p> <p><u>Tumorgröße >3 cm</u> Pankreatektomie vs. keine Resektion Statistisch signifikant höherer Anteil in Gruppe ohne Resektion Pankreatektomie: 126 (57,3%) Keine Resektion: 128 (84,2%) p<0,0001</p> <p>Author's Conclusion: On the basis of our study results, we propose that preoperative CA 19–9 levels and tumor size less than 3 cm can be used as auxiliary parameters, in combination with traditional imaging studies, to determine the resectability of PCA. Furthermore, albumin levels, resection margin status, tumor stage and histological differentiation can be used as prognostic factors for survival after resection of PCA.</p>
---	--

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by Chang Gung Medical Research Program (CMRP) grant 280271G and 280272G to Dr. Kun-Chun Chiang.

COI: The authors declare that they have no competing interests.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Ninety-seven patients were excluded from the survival analysis because of lack of follow-up data or death within 1 month of surgery.

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Gerken, K. et al. Development and multicentre validation of a prognostic model to predict resectability of pancreatic head malignancy. BJS open. 2. 319-327. 2018

Population Intervention - Outcomes/Results

Comparison		
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch, Deutschland + UK</p> <p>Number of Patient: n=109</p> <p>Trainingskohorte Hannover n=51</p> <p>Validierungskohorte Kiel n=175</p> <p>Validierungskohorte Birmingham</p> <p>Recruitment Phase: 01/2000 – 12/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreaskopfkarcinom 2. kurative Pankreasresektion 3. präoperatives CA 19-9 verfügbar</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Notoperation 2. Rezidiv</p>	<p>Intervention: Modell zur Feststellung der Resektabilität bestehend aus: Zeit bis zur Operation CA19-9 Gelbsucht Rückenschmerz</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Resektabilität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: nicht angegeben</p> <p>Resektabilität <u>Einzelfaktoren des Modells</u> <i>Zeit bis zur Operation (Tage)</i> prädiktiv für Resektabilität OR 0,99 (95%CI 0,98-0,99) p=0,040</p> <p><i>Gelbsucht</i> prädiktiv für Resektabilität OR 4,45 (95%CI 1,21-16,36) p=0,024</p> <p><i>Rückenschmerzen</i> prädiktiv für Resektabilität OR 0,02 (95%CI 0,00-0,22) p<0,001</p> <p><i>CA 19-9 (kunits/l)</i> prädiktiv für Resektabilität OR 0,99 (95%CI 0,99-0,99) p<0,001</p> <p><u>Modell insgesamt:</u> <i>Spezifität</i> Kiel: 85,7% Birmingham: 88,2%</p> <p><i>Positiver Vorhersagewert (PPV)</i> Kiel: 91,7% Birmingham: 94,7%</p> <p><i>AUROC</i> Kiel: 0,813 Birmingham: 0,761</p> <p>A web-based calculator for the determination of preoperative resectability probability is available at https://www.uhb.nhs.uk/prediction-ofresectability-calculator.htm.</p> <p>Author's Conclusion: For preoperative prediction of the likelihood of resectability of pancreatic head tumours, this validated model is a valuable addition to CT findings.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: No funding

COI: The authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja
 Randomisiert: nein
 Gruppen vergleichbar: unklar
 Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Hartwig, W. et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: Perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Annals of Surgical Oncology*. 20. 2188-2196. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=1165 Gesamtkohorte n=1106 präoperatives CA19-9 n=424 postoperatives CA19-9</p> <p>Recruiting Phase: 10/2001 - 12/2010</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histol. gesichertes PDAC 2. Resektion bei potenziell resektablem Tumor 3. prä- und/oder postoperative Daten zu CA19-9</p> <p>Exclusion Criteria: 1. ampulläre Karzinome 2. Karzinome des distalen Gallengangs 3. neoadjuvante Therapie</p>	<p>Intervention: Normales CA19-9</p> <p>Comparison: Non-Responder (CA19-9 <5 U/ml) Erhöhtes CA19-9</p>	<p>Primary: Resektabilität Resektionsstatus Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 17,8 Monate</p> <p>Resektabilität <u>Resektabilitätsraten</u> Statistisch signifikant sinkende Resektabilitätsrate mit steigendem CA19-9 ab CA19-9 100 - <250 U/ml</p> <p>Non-Responder (CA19-9 <5 U/ml) mit normalem CA19-9 vergleichbar</p> <p>CA19-9 <5 U/ml: 73,7% CA19-9 5 - <37 U/ml: 79,7% CA19-9 37 - <100 U/ml: 83,3% CA19-9 100 - <250 U/ml: 82,2% CA19-9 250 - <500 U/ml: 72,1% CA19-9 500 - <1000 U/ml: 67,4% CA19-9 1000 - <2000 U/ml: 61,1% CA19-9 2000 - <4000 U/ml: 45,7% CA19-9 ≥4000 U/ml: 38,1% p<0,0001</p> <p>Resektionstatus <u>R0-Resektionen</u> Statistisch signifikant sinkender Anteil mit steigendem CA19-9</p> <p>Non-Responder (CA19-9 <5 U/ml) mit normalem CA19-9 vergleichbar</p> <p>CA19-9 <5 U/ml: 48,6% CA19-9 5 - <37 U/ml: 52,7% CA19-9 37 - <100 U/ml: 46,9% CA19-9 100 - <250 U/ml: 42,1% CA19-9 250 - <500 U/ml: 37,0% CA19-9 500 - <1000 U/ml: 44,7% CA19-9 1000 - <2000 U/ml: 32,5% CA19-9 2000 - <4000 U/ml: 31,0% CA19-9 ≥4000 U/ml: 27,8% p=0,0009</p> <p>Gesamtüberleben <u>5-Jahres-Gesamtüberleben (Präoperatives CA19-9)</u> Statistisch signifikant sinkend mit steigendem CA19-9</p> <p>Non-Responder (CA19-9 <5 U/ml) mit normalem CA19-9 vergleichbar</p> <p>CA19-9 <5 U/ml: 21,9% CA19-9 5 - <37 U/ml: 27,2%</p>

CA19-9 37 - <100 U/ml: 19,1%
 CA19-9 100 - <250 U/ml: 16,8%
 CA19-9 250 - <500 U/ml: 8,3%
 CA19-9 500 - <1000 U/ml: 7,0%
 CA19-9 1000 - <2000 U/ml: 0,0%
 CA19-9 2000 - <4000 U/ml: 0,0%
 CA19-9 \geq 4000 U/ml: 0,0%
 p<0,0001

Medianes Gesamtüberleben (Präoperatives CA19-9)

Statistisch signifikant kürzer mit steigendem CA19-9

Non-Responder (CA19-9 <5 U/ml) mit normalem CA19-9 vergleichbar

CA19-9 <5 U/ml: 26,8 Monate
 CA19-9 5 - <37 U/ml: 28,5 Monate
 CA19-9 37 - <100 U/ml: 26,9 Monate
 CA19-9 100 - <250 U/ml: 22,5 Monate
 CA19-9 250 - <500 U/ml: 20,1 Monate
 CA19-9 500 - <1000 U/ml: 15,4 Monate
 CA19-9 1000 - <2000 U/ml: 12,0 Monate
 CA19-9 2000 - <4000 U/ml: 12,3 Monate
 CA19-9 \geq 4000 U/ml: 14,4 Monate
 p<0,0001

5-Jahres-Gesamtüberleben (Postoperatives CA19-9)

CA19-9 \geq 37 U/ml vs. CA19-9 <37 U/ml
 geringer bei CA19-9 \geq 37 U/ml
 CA19-9 \geq 37 U/ml: 2,8%
 CA19-9 <37 U/ml: 31,8%
 p nicht angegeben

Medianes Gesamtüberleben (Präoperatives CA19-9)

Statistisch signifikant kürzer mit steigendem CA19-9

Non-Responder (CA19-9 <5 U/ml) mit normalem CA19-9 vergleichbar

CA19-9 <5 U/ml: 26,8 Monate
 CA19-9 5 - <37 U/ml: 28,5 Monate
 CA19-9 37 - <100 U/ml: 26,9 Monate
 CA19-9 100 - <250 U/ml: 22,5 Monate
 CA19-9 250 - <500 U/ml: 20,1 Monate
 CA19-9 500 - <1000 U/ml: 15,4 Monate
 CA19-9 1000 - <2000 U/ml: 12,0 Monate
 CA19-9 2000 - <4000 U/ml: 12,3 Monate
 CA19-9 \geq 4000 U/ml: 14,4 Monate
 p<0,0001

Medianes Gesamtüberleben (Postoperatives CA19-9)

CA19-9 \geq 37 U/ml vs. CA19-9 <37 U/ml
 kürzer bei CA19-9 \geq 37 U/ml
 CA19-9 \geq 37 U/ml: 14,6 Monate
 CA19-9 <37 U/ml: 36,8 Monate
 p nicht angegeben

Author's Conclusion: In conclusion, preresection as well as postresection CA19-9 levels contribute valuable information in the prediction of malignancy, resectability, and prognosis of pancreatic cancer patients and may aid to adjust therapy. Resectability and survival rates progressively decreased with increasing CA19-9 levels, with a dismal prognosis in patients with preoperative CA19-9 levels \geq 1,000 U/ml or early postoperative increasing levels. However, at present it is unclear whether extraordinarily increased CA19-9 indicates otherwise undetected disseminated disease, which needs profound diagnostic workup, or whether highly effective neoadjuvant therapies may help to improve prognosis of these patients. Likewise, persistently high or increasing postresection CA19-9 levels may select patients who might benefit from

combination adjuvant therapy or in whom a possibly unnecessary adjuvant therapy may be spared due to their general poor prognosis.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: There are no personal conflicts of interest of any of the authors.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Hayman, A. V. et al. CA 19-9 nonproduction is associated with poor survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. 37. 550-554. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=200</p> <p>Gesamtpopulation n=24</p> <p>Nicht-Produzierer n=47</p> <p>Normales CA19-9 n=36</p> <p>Erhöhtes CA19-9 n=93</p> <p>Sehr erhöhtes CA19-9</p> <p>Recruiting Phase: 03/1992 - 08/2009</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PDAC 2. kurative Resektion 3. präoperativ dokumentiertes CA19-9 	<p>Intervention: CA19-9</p> <p>Nicht-Produzierer (≤ 5 U/mL)</p> <p>Comparison: Normales CA19-9 (5,1-36,9 U/mL)</p> <p>Erhöhtes CA19-9 (37-99,9 U/mL)</p> <p>Sehr erhöhtes CA19-9 (≥ 100 U/mL)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 16,1 Monate</p> <p>Gesamtüberleben (Median)</p> <p>CA19-9 ≤ 5 U/mL vs. CA19-9 5,1-36,9 U/mL vs. CA19-9 37-99,9 U/mL vs. CA19-9 ≥ 100 U/mL</p> <p>Statistisch signifikant länger bei CA19-9 5,1-36,9 U/mL und CA19-9 37-99,9 U/mL</p> <p>CA19-9 5,1-36,9 U/mL: 32 Monate</p> <p>CA19-9 37-99,9 U/mL: 35 Monate</p> <p>CA19-9 ≤ 5 U/mL: 21 Monate</p> <p>CA19-9 ≥ 100 U/mL: 16 Monate</p> <p>p=0.001</p> <p>Author's Conclusion: We believe our study to be the largest to date on CA 19-9 nonproduction in pancreatic carcinoma. Our findings challenge the hypothesis that nonproducers have improved outcome after pancreatic carcinoma resection. Providers and patients alike should be advised that CA 19-9 nonproduction does not seem to confer a survival advantage. CA 19-9 nonproduction should be considered in risk stratification for future clinical trials.</p>

Exclusion Criteria:
1. Tod innerhalb 90 Tage nach Resektion

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

He, J. et al. Is a Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiation Associated with Prolonged Survival in Patients with Pancreatic Cancer?. *Annals of surgery*. 268. 1-8. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=186 Gesamtpopulation n=19 pCR n=29 nCR n=138 LR</p> <p>Recruiting Phase: 2008 - 2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Borderline resektables oder local fortgeschrittenes PDAC 2. neoadjuvante Chemoradiotherapie 3. Pankreatektomie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Abbruch der neoadjuvanten Therapie</p>	<p>Intervention: pathologisch komplettes Ansprechen nach neoadjuvanter Therapie (pCR) (Gruppe A)</p> <p>Comparison: beinah (nearly) komplettes Ansprechen (nCR) bzw. limitiertes Ansprechen (LR) nach neoadjuvanter Therapie (Gruppe B)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Secondary: Resektionsstatus Komplikationen</p> <p>Results: Follow-up Median 27 Monate pCR: Median 34 Monate</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>pCR vs. nCR+LR</u> Statistisch Signifikant länger in Gruppe A pCR: Median bei 60 Monaten noch nicht erreicht nCR+LR: 26 Monate p=0,001</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p><u>pCR vs. nCR</u> statistisch signifikant länger bei pCR pCR: Median bei 60 Monaten noch nicht erreicht nCR: 27 Monate p=0,003</p> <p><u>pCR vs. LR</u> signifikant länger bei pCR pCR: Median bei 60 Monaten noch nicht erreicht LR: 26 Monate p=0,001</p>

2. keine OP lokaler Progression
 3. Fernmetastasen
 4. Tod
 5. Tod aufgrund perioperativer Morbidität innerhalb 90 Tage postoperativ

nCR vs. LR

kein statistisch signifikanter Unterschied

nCR: 27 Monate

LR: 26 Monate

p=0,773

Krankheitsfreies Überleben (Median)

pCR vs. nCR

statistisch signifikant länger in pCR

pCR: 26 Monate

nCR: 12 Monate

p=0,019

pCR vs. LR

statistisch signifikant länger in pCR

pCR: 26 Monate

LR: 12 Monate

p<0,001

nCR vs. LR

kein statistisch signifikanter Unterschied

nCR: 12 Monate

LR: 12 Monate

p=0,768

Resektionsstatus

R0-Resektionen

pCR vs. nCR+LR

Statistisch Signifikant häufiger in Gruppe A

pCR: 19 (100%)

nCR+LR: 134 (80%)

p=0,04

Komplikationen

Clavien-Dindo Grad ≥III

pCR vs. nCR+LR

Kein statistisch signifikanter Unterschied

pCR: 3 (16%)

nCR+LR: 47 (28%)

p=0,25

Author's Conclusion: In summary, we found that pCR in patients with BR/LAPDAC following neoadjuvant chemoradiation therapy are associated with better survival than those with nCR or limited response. Additionally, pCR, the use of FOLFIRINOX, and a negative lymph node status were identified as independent prognostic factors for improved survival. These findings suggest that pCR is an important prognostic factor and viable endpoint for future study of neoadjuvant therapy in patients with PDAC.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors report no conflicts of interest

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Humphris, J. L. et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Annals of Oncology*. 23. 1713-1722. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (New South Wales Pancreatic Cancer Network), Australien</p> <p>Number of Patient: n=260 Gesamtpopulation n=122 CA19-9 nach Resektion n=202 CA19-9 vor Resektion n=88 CA19-9 vor und nach Resektion</p> <p>Recruitment Phase: 1999 – 09/2010</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch gesichertes PDAC 2. CA19-9 Level vorhanden 3. kurative Resektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. R2-Resektion</p>	<p>Intervention: Nach Resektion: Normales CA19-9 (<37 U/ml)</p> <p>Comparison: Nach Resektion: Erhöhtes CA19-9 (37-120 U/ml) Stark erhöhtes CA19-9 (>120 U/ml)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Gesamtüberleben <u>CA19-9 nach Resektion (Median)</u> CA19-9 <37 U/ml vs. CA19-9 37-120 U/ml vs. CA19-9 >120 U/ml Statistisch signifikant verkürzt mit steigendem CA19-9 CA19-9 <37 U/ml: 25,6 Monate CA19-9 37-120 U/ml: 20,7 Monate CA19-9 >120 U/ml: 14,8 Monate p=0,0052</p> <p><u>CA19-9 vor Resektion (Median)</u> CA19-9 <120 U/ml vs. CA19-9 >120 U/ml Statistisch signifikant längerer bei CA19-9 <120 U/ml CA19-9 <120U/ml: 35,6 Monate CA19-9 >120U/ml: 17,4 Monate p=0,0444</p> <p><u>Perioperative Veränderung des CA19-9 (Median)</u> Gleichbleibend normal vs. Senkung vs. Anstieg Statistisch signifikant länger bei gleichbleibend normalem CA19-9 Gleichbleibend normal: 26 Monate Senkung: 19,6 Monate Anstieg: 13,3 Monate p=0,0046</p> <p>Krankheitsfreies Überleben <u>CA19-9 nach Resektion (Median)</u> CA19-9 <37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant länger bei CA19-9 <37 U/ml CA19-9 <37 U/ml: 22 Monate CA19-9 >37 U/ml: 11,5 Monate p=0,0194</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, assessing serum CA19.9 at specific clinically relevant time points while cognizant of its limitations has significant potential utility. These strategies should be incorporated into future clinical trials as a priority, which will define its precise role in the routine management of pancreatic cancer, and like PSA for prostate cancer, potentially become part of routine clinical practice.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: National Health & Medical Research Council of Australia (631701), The Cancer Council NSW (ICGC09-01), Cancer Institute NSW (10/CRF/1-01), Gastroenterological Society of Australia, Royal Australasian College of Surgeons, St Vincent's Clinic Foundation, R. T. Hall Trust and The Avner Nahmani Pancreatic Cancer Research Fund.

COI: The authors declare no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Lost to follow-up 0**Notes:**

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Liu, L. et al. A preoperative serum signature of CEA+/CA125+/ CA19-9 \geq 1000 U/mL indicates poor outcome to pancreatectomy for pancreatic cancer. International Journal of Cancer. 136. 2216-2227. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospective Kohorte, multizentrisch (2 Zentren), Shanghai</p> <p>Number of Patient: n=176 Trainingskohorte (T) n=22 Gruppe A n=154 Gruppe B</p> <p>n=273 Validierungskohorte (V) n=31 Gruppe A n=242 Gruppe B</p> <p>Recruitment Phase: 2006 - 2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. lokal begrenztes PDAC</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Serum CA19-9 durchgehend <5 U/ml 2. Serum Bilirubin \geq2,0 mg/dl 3. präoperative Therapie 4. Tod innerhalb von 30 Tagen aufgrund postoperativer Komplikationen</p>	<p>Intervention: Präoperativer Index mit CEA+/CA125+/CA19-9 \geq1000 U/mL serum (Gruppe A)</p> <p>Comparison: Kein Präoperativer Index CEA-/CA125-/CA19-9 <1000 U/mL serum (Gruppe B)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Trainingskohorte: Median 10,8 Monate Validierungskohorte: Median 12,5 Monate</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>Trainingskohorte</u> Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant kürzer in Gruppe A Gruppe A: 5,1 Monate Gruppe B: 23,0 Monate p<0,001</p> <p><u>Validierungskohorte</u> Gruppe A vs. Gruppe B Statistisch signifikant kürzer in Gruppe A Gruppe A: 7,0 Monate Gruppe B: 18,2 Monate p<0,001</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, the most striking clinical superiority of the proposed signature is that it can be determined before surgery. As a routine preoperative examination, analysis of serum tumor markers may improve clinical decisions regarding the therapeutic selection of patients with localized pancreatic cancer. Additionally, obtaining these markers from serum is minimally invasive, fast and widely available for individual patients.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: Grant sponsor: National Natural Science Foundation of China; Grant numbers: 81172005, 81472670, 81402397 and 81402398; Grant sponsor: the National Natural Science Foundation of Shanghai;

Grant numbers: 11ZR1407000, 14YF1401100 and 14ZR1407600; Grant sponsor: the Ph.D. Programs Foundation of Ministry of Education of China; Grant number: 20110071120096; Grant sponsor: the William and Ella Owens Medical Research Foundation; Grant sponsor: MacDonald Research Fund

COI: The authors disclose no potential conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Liu, P. et al. CA724 is a novel factor for predicting the unresectability in pancreatic adenocarcinoma. International journal of clinical and experimental pathology. 8. 15112-15117. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: Retrospektive Kohorte, unizentrisch, China</p> <p>Number of Patient: n=302</p> <p>Gesamtpopulation n=150 resektabel n=152 nicht resektabel</p> <p>Recruitment Phase: 10/2006 - 12/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. keine Vorbehandlung</p> <p>Exclusion Criteria: nicht angegeben</p>	<p>Intervention: Erhöhte Serumspiegel von CA724 (>6,9 U/ml) CA125 (>35 U/ml) AFP (>10 ng/ml) CEA (>5 ng/ml) CA19-9 (≤37 U/ml) CA242 (>15 U/ml)</p> <p>Comparison: Normale Serumspiegel von CA724 (≤6,9 U/ml) CA125 (≤35 U/ml) AFP (≤10 ng/ml) CEA (≤5 ng/ml) CA19-9 (≤37 U/ml) CA242 (≤15 U/ml)</p>	<p>Primary: Resektabilität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Resektabilität <u>CA724</u> Statistisch signifikant höheres Risiko für Irresektabilität bei erhöhtem CA724 ≤6,9 U/ml: HR=1 >6,9 U/ml: HR=12,27 (95%CI 5,28-28,51) p<0,001</p> <p><u>CA125</u> Statistisch signifikant höheres Risiko für Irresektabilität bei erhöhtem CA125 ≤35 U/ml: HR=1 >35 U/ml: HR=2,93 (95%CI 1,31-6,56) p=0,009</p> <p><u>AFP</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied im Risiko für Irresektabilität bei erhöhtem AFP ≤10 ng/ml: HR=1 >10 ng/ml: HR=0,77 (95%CI 0,14-4,31) p=0,767</p> <p><u>CEA</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied im Risiko für Irresektabilität bei erhöhtem CEA ≤5 ng/ml: HR=1 >5 ng/ml: HR=1,54 (95% CI 0,71-3,35) p=0,277</p> <p><u>CA19-9</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied im Risiko für Irresektabilität</p>

bei erhöhtem CA19-9
 ≤ 37 U/ml: HR=1
 >37 U/ml: HR=2,14 (95%CI 0,63-7,78)
p=0,216

CA242
Kein statistisch signifikanter Unterschied im Risiko für Irresektabilität bei erhöhtem CA242
 ≤ 15 U/ml: HR=1
 >15 U/ml: HR=0,80 (95%CI 0,24-2,67)
p=0,716

Author's Conclusion: Our results showed that CA724 may be used to predict unresectable pancreatic adenocarcinoma. In the future, we hope to validate this model by analyzing a large series of pancreatic adenocarcinoma cases.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None.

Randomization: Keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Michelakos, T. et al. Predictors of Resectability and Survival in Patients With Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX. *Annals of surgery.* 269. 733-740. 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=110</p> <p>Recruiting Phase: 04/2011 - 11/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch gesichertes PDAC</p>	<p>Intervention: Präoperative Einflussfaktoren auf Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben nach neoadjuvanter FOLFIRINOX-Therapie</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: preoperative Einflussfaktoren krankheitsfreies Überleben preoperative Einflussfaktoren Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 21,7 Monate</p> <p>Präoperative Einflussfaktoren auf krankheitsfreies Überleben (multivariate Analyse) <u>CA 19-9 >100 U/ml</u> kein statistisch signifikanter Einfluss HR 2,7 p=0,05</p> <p><u>Tumorgröße >3,0 cm (CT)</u> Statistisch signifikant geringer HR 2,1 p=0,04</p> <p>Präoperative Einflussfaktoren auf Gesamtüberleben (multivariate</p>
---	---	--

<p>2. Borderline oder lokal fortgeschritten</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Vorliegen von Fernmetastasen 2. neoadjuvante Therapie ohne Exploration</p>		<p>Analyse) <u>Charlson Comorbidity Index >1</u> Statistisch signifikant geringeres OS HR 1,9 p=0,01</p> <p><u>CA 19-9 >100 U/ml</u> Statistisch signifikant geringeres OS HR 2,1 p=0,04</p> <p><u>Tumorgröße >3,0 cm (CT)</u> Statistisch signifikant geringeres OS HR 2,0 p=0,04</p> <p>Author's Conclusion: In summary, the present study demonstrates a new era of BR/LA PDAC in which PDAC patients receiving neoadjuvant FOLFIRINOX have a favorable prognosis compared with historical series, as well as to patients with resectable tumors receiving upfront resection. In the absence of reliable predictors of resectability, we would advocate that all BR/LA PDAC patients with no progression on neoadjuvant FOLFIRINOX should be offered surgical exploration. Patients with elevated CA 19–9 levels, large tumors, long time from diagnosis to operation, and a high Charlson comorbidity index have a higher likelihood of recurrence, and therefore may benefit from additional adjuvant therapy. While anticipating the results of clinical trials, this study strengthens the rationale for the use of neoadjuvant FOLFIRINOX in patients presenting with resectable disease.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: We have no financial disclosures

COI: We have no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: As a result, this study does not represent an intention-to-treat analysis.

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Nakagawa, S. et al. Serum Marker Score Based on Prognostic Nutrition Index, Carcinoembryonic Antigen, and Carbohydrate Antigen 19-9 Is Associated with Recurrence for Patients Undergoing Surgery for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 47. 1130-1134. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan</p>	<p>Intervention: Prognostic nutrition index (PNI) als Risikofaktor für ein Rezidiv</p> <p>Serum Marker Scoring: score using the formula $-0.49x(PNI)+0.41x(CEA)+0.67x(CA19-9)$</p>	<p>Primary: Krankheitsfreies Überleben Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 1.7 Jahre</p>

<p>Number of Patient: n=151 n=94 (hoher PNI) n=57 (niedriger PNI)</p> <p>Recruitment Phase: 04/2002 - 06/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologische gesichertes PDAC 2. Pankreasresektion</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Comparison:</p>	<p>krankheitsfreies Überleben Hoher vs. niedriger PNI Statistisch signifikant kürzer bei niedrigem PNI p=0,016</p> <p>Statistisch signifikant geringer bei höherem PNI HR 0.37 (0.43–0.95) p=0.029</p> <p>Hoher vs. niedriger Serum Marker Score Statistisch signifikant kürzer bei hohem Score p<0,001</p> <p>2-Jahre krankheitsfreies Überleben Höher vs. niedriger PNI Höher PNI:44,6% Niedriger PNI: 35,6%</p> <p>5-Jahre krankheitsfreies Überleben Höher vs. niedriger PNI Höher PNI:34,8% Niedriger PNI: 10,7%</p> <p>Gesamtüberleben Hoher vs. niedriger PNI Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,085</p> <p>Hoher vs. niedriger Serum Marker Score Statistisch signifikant kürzer bei hohem Score P=0,002</p> <p>2-Jahres Gesamtüberleben Hoher vs. niedriger PNI Hoher PNI: 65,4% Niedriger PNI: 57,2%</p> <p>5-Jahres Gesamtüberleben Hoher vs. niedriger PNI Hoher PNI: 32,8% Niedriger PNI: 9,3%</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, low PNI is an independent risk factor for recurrence in PDAC patients undergoing surgery, and our score based on serum markers such as PNI, CEA, and CA 19-9 was significantly associated with recurrence and poor OS for PDAC patients after surgery.</p>
--	---------------------------	---

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein
 Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Okabayashi, Takehiro et al. A Novel Physiobiological Parameter-Based Grading System for Resectable Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 25. 1889-1895. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan</p> <p>Number of Patient: n=240 Gesamtpopulation</p> <p>Recruitment Phase: 2005 - 2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreaskarzinom 2. resektabel 3. kurative Resektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. nicht resektabel mit Metastasen 2. lokal fortgeschritten, nicht resektabel 3. borderline resektabel 4. nicht primäres Karzinom 5. Historie mit neoadjuvanter Therapie</p>	<p>Intervention: prädiktive Faktoren für das krankheitsspezifische Überleben</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: krankheitsspezifisches Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up: Median 22,0 Monate</p> <p>krankheitsspezifisches Überleben <u>Alter <65 vs. ≥65 Jahre</u> kein statistisch signifikanter Unterschied <65: 8,7% ≥65: 91,3% HR 1,21 (95%CI 0,88-1,68) p=0,25</p> <p><u>Geschlecht: männlich vs. weiblich</u> kein statistisch signifikanter Unterschied männlich: 45% weiblich: 55% HR 0,92 (95%CI 0,69-1,23) p=0,58</p> <p><u>Lokalisation</u> p (insgesamt) = 0,47</p> <p><u>Kopf vs. Körper</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Kopf: 63,3% Körper: 8,4% HR 1,22 (95%CI: 0,82-1,80)</p> <p><u>Kopf vs. Schwanz</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Kopf: 63% Schwanz: 28,3% HR 1,39 (95%CI 0,81-2,40)</p> <p><u>T-Stadium</u> p (insgesamt) = 0,06</p> <p><u>T1 vs. T2</u> kein statistisch signifikanter Unterschied T1: 7,1% T2: 2,5% HR 1,56 (95%CI 0,84-2,87)</p> <p><u>T1 vs. T3</u> kein statistisch signifikanter Unterschied T1: 7,1% T3: 90,4% HR 2,31 (95%CI 0,85-6,29)</p> <p><u>N-Stadium: N0 vs. N1</u> Statistisch signifikant geringer bei N1 N0: 31,2% N1: 68,8%</p>

HR 1,95 (95%CI 1,40-2,72)
p<0,01

Differenzierung: differenziert vs. undifferenziert

kein statistisch signifikanter Unterschied

differenziert: 81,3%

undifferenziert: 28,7%

HR 1,18 (95%CI 0,749-1,77)

p=0,42

serosale Invasion: nein vs. ja

statistisch signifikant geringer bei ja

nein: 55,4%

ja: 44,6%

HR 1,59 (95%CI 1,19-2,19)

p<0,01

retroperitoneale Invasion: nein vs. ja

statistisch signifikant geringer bei ja

nein: 30,8%

ja: 69,2%

HR 1,65 (95%CI 1,19-2,30)

p<0,01

Invasion des Nervus Plexus: nein vs. ja

Statistisch signifikant geringer bei ja

nein: 82,1%

ja: 17,9%

HR 1,72 (95%CI 1,22-2,42)

p<0,01

Eindringen in die Lymphgefäße: nein vs. ja

Statistisch signifikant geringer bei ja

nein: 28,7%

ja: 61,3%

HR 1,44 (95%CI 1,21-1,71)

p<0,01

mikrovaskuläre Infiltration: nein vs. ja

statistisch signifikant geringer bei ja

nein: 40,8%

ja: 59,2%

HR 1,54 (95%CI 1,30-1,82)

perineurale Invasion: nein vs. ja

kein statistisch signifikanter Unterschied

nein: 20,8%

ja: 79,2%

HR 1,14 (95%CI 0,99-1,31)

p=0,07

BMI

kein statistisch signifikanter Unterschied

HR 1,17 (95%CI 0,85-1,61)

p=0,33

C-reactive protein/Albumin ratio

kein statistisch signifikanter Unterschied

HR 1,15 (95%CI 0,80-1,66)

p=0,43

skeletal muscle mass index (SMI)

kein statistisch signifikanter Unterschied

HR 1,04 (95%CI 0,76-1,41)

p=0,82

Thrombozyt/Lymphozyt Ratio

kein statistisch signifikanter Unterschied

HR 1,14 (95%CI 0,84-1,59)

		<p>p=0,41</p> <p><u>Neutrophil/Lymphozyt Ratio (NLR) <2,5 vs. ≥2,5</u> Statistisch signifikant kürzer bei ≥2,5 <2,5: 48,9 Monate ≥2,5: 19,3 Monate HR 1,60 (95%CI 1,17-2,17) p<0,01</p> <p><u>Prognostic Nutritional Index (PNI) <40 vs. ≥40</u> Statistisch signifikant kürzer bei <40 <40: 18,5 ≥40: 31,8 Monate HR 2,08 (95%CI 1,68-3,20) p<0,01</p> <p><u>CA 19-9 <300 vs ≥300</u> Statistisch signifikant kürzer bei ≥300 <300: 31,8 Monate ≥300: 16,4 Monate HR 2,12 (95%CI 1,55-2,88) p<0,01</p> <p>Author's Conclusion: The present study has shown that physiobiological findings, including NLR, PNI, and CA19-9 status, are reliable prognostic factors and can be used to stage radiologically resectable pancreatic cancer, independent of TNM staging methodologies. The proposed staging system will be useful for comparing results from different studies and has the potential to identify patients who are likely to benefit from surgical intervention.</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by Grants from the Kochi Organization for Medical Reformation and Renewal.

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Reni, M. et al. Selecting patients for resection after primary chemotherapy for non-metastatic pancreatic adenocarcinoma. Annals of Oncology. 28. 2786-2792. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Italien</p> <p>Number of Patient: n=177</p>	<p>Intervention: CA19-9 Senkung ≥50% nach Induktionstherapie</p> <p>Comparison: CA19-9</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Gesamtüberleben <u>Medianes Gesamtüberleben</u></p>

<p>Gesamtpopulation n=137 CA19-9 Senkung ≥50% n=40 CA19-9 Senkung <50%</p> <p>Recruiting Phase: 2002-2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. pathologisch bestätigtes PDAC 2. Kombinationschemotherapie als Induktionstherapie</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Senkung <50% nach Induktionstherapie</p>	<p>CA19-9 Senkung ≥50% vs. CA19-9 Senkung <50% Statistisch signifikant länger bei CA19-9 Senkung ≥50%</p> <p>CA19-9 Senkung ≥50%: 19,2 Monate CA19-9 Senkung <50%: 11,4 Monate p=0,0003</p> <p><u>2-Jahres-Gesamtüberleben</u> CA19-9 Senkung ≥50% vs. CA19-9 Senkung <50% Statistisch signifikant höher bei CA19-9 Senkung ≥50%</p> <p>CA19-9 Senkung ≥50%: 35,4% CA19-9 Senkung <50%: 16,3% p=0,0003</p> <p><u>5-Jahres-Gesamtüberleben</u> CA19-9 Senkung ≥50% vs. CA19-9 Senkung <50% Statistisch signifikant höher bei CA19-9 Senkung ≥50%</p> <p>CA19-9 Senkung ≥50%: 7,0% CA19-9 Senkung <50%: 0,0% p=0,0003</p> <p>Author's Conclusion: In brief, our data support to further explore the role of CA19.9 decrease as a selection criterion for referral of patients for surgical resection after induction therapy; advocate to consider TNM classification as a stratification factor for future trials; and discourage the use of the present NCCN distinction between BL resectable and LA cancer to define different prognostic categories. Altogether, clinical variables are weak and ineffective tools in defining prognosis and in selecting patient who may have more benefit from surgery in patients with non-resectable, non-metastatic pancreatic adenocarcinoma. Future research should explore the role of biological factors and molecular profile in this context.</p>
---	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: None declared.

COI: The authors have declared no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Shi, H. J. et al. Preoperative evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma with synchronous liver metastasis: Diagnosis and assessment of unresectability. World Journal of Gastroenterology. 22. 10024-10037. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, China</p> <p>Number of Patient: n=69 mit resektablem Pankreaskarzinom und synchronen Lebermetasen</p> <p>davon n=30 simultane kurative Resektion (Gruppe A) n=39 palliativer Bypass (Gruppe B)</p> <p>Zur Untersuchung von Prädiktoren für Lebermetasen n=138 mit kurativer Resektion, ohne Metastasen als gematchte Kontrollgruppe (1:2) (Gruppe C)</p> <p>Recruitment Phase: 03/2007-12/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigtes PDAC 2. Lebermetastasen 3. Operation</p> <p>Exclusion Criteria: 1. unresektables PDAC 2. neuroendokrine Tumore 3. Zystadenokarzinome 4. Ampulläre Karzinome 5. Karzinome im distalen Gallengang 6. Karzinome im Duodenum 7. extrahepatischen Metastasen 8. peritoneale Metastasen 9. serosale Implantate</p>	<p>Intervention: Intervention I: kurative simultane Resektion von Karzinom und Lebermetastasen (Gruppe A)</p> <p>Intervention II: kurative simultane Resektion oder palliativer Bypass Karzinom mit synchronen Lebermetastasen (Gruppe A + Gruppe B)</p> <p>Comparison: Comparison I: palliative Bypass-Operation Karzinom mit synchronen Lebermetastasen (Gruppe B)</p> <p>Comparison II: kurative Resektion Karzinom ohne Metastasen (Gruppe C)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Resektabilitätskriterien für Patienten mit PDAC und Lebermetastasen Prädiktoren für synchrone Lebermetastasen Peri- und postoperativer Verlauf</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Medianes Gesamtüberleben <u>Gruppe A+B vs. Gruppe C</u> Statistisch signifikant längeres Überleben Gruppe C Gruppe A+B: 7,0 Monate Gruppe C: 16,9 Monate p<0,001</p> <p><u>Gruppe A vs. Gruppe C</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 15,7 Monate Gruppe C: 16,9 Monate p<0,085</p> <p>Gruppe B: 4,4 Monate</p> <p>Prognostische Faktoren für ein verkürztes Langzeitüberleben (multivariate Analyse) Alter (>62) HR 2,191; 95% CI: 1,182-4,060 p=0,013</p> <p>CA125 (>62 U/mL) HR 2,601 95% CI: 1,403-4,832 p=0,002;</p> <p>Resektabilitätskriterien: Parameter für Irresektabilität (multivariate Analyse) Gruppe A vs. Gruppe B Alter (>62) OR 3,921; 95% CI: 1,271-12,632 p=0,022</p> <p>CA125 (>62 U/mL) OR 5,181 95% CI: 1,612-16,665 p=0,006 Sensitivität 71,79% Spezifität 70,00%</p> <p>Keine Parameter für Irresektabilität:</p> <p>CA19-9 (>400 U/mL) OR 1.760 95% CI: 0,517-5992 p=0,366</p> <p>Albumin (≤35 g/L) OR 1,796 95% CI: 0,516-6,253 p=0,357</p> <p>Prädiktoren für synchrone Lebermetastasen Gruppe A+B vs. Gruppe C CA125 >38 U/mL OR 12,397 95% CI: 5,468-28,105 p<0,001 Sensitivität 71,01% Spezifität 87,61%</p> <p>diabetes mellitus OR 3,343 95% CI: 1,539-7,262, p=0,002</p>

**Keine Prädiktoren für synchrone Lebermetastasen
CA19-9 (>400 U/mL)
OR 2,398 95% CI: 0,909-6,327 p=0,077**

**CEA (≤5 U/mL)
OR 0,672 95% CI: 0,249-1,817 p=0,434**

**Neutrophile-Lymphozyten-Ratio (NLR; >5)
OR 0,934 95% CI: 0,283-3,083 p=0,911**

**Intra- und postoperativer Verlauf
Gruppe A vs. Gruppe C
Keine statistisch signifikanten Unterschiede bei:
Durchschnittlicher Operationszeit
Medianem Blutverlust
Häufigkeit von Transfusionen roter Blutkörperchen
postoperativen Komplikationen
Dauer des Krankenhausaufenthaltes**

**in-Hospital Mortalität
keine**

Author's Conclusion: In conclusion, diagnosis and treatment of liver metastasis from PDAC must be individualized in the era of precision medicine because of its highly malignant biological behavior. Serum CA125 level over 38 U/mL predicts synchronous liver metastasis from PDAC, and serum CA125 level over 62 U/mL is associated with unresectability of metastatic disease burden. The criterion set up by serum CA125 levels facilitates the careful diagnosis of synchronous liver metastases from PDAC pre-operatively and the prudent selection of appropriate patients for simultaneous resections for primary PDAC and synchronous liver metastasis for the sake of prolonged survival and substantially reduced morbidity or mortality. Therefore, simultaneous resections for primary PDAC and synchronous liver metastasis are justified by prolonged survival in patients selected by serum CA125. It is foreseeable that the indication for the simultaneous resections for precisely diagnosed liver-metastasized PDAC will be extended with the development of surgical techniques and thus more PDAC patients will have a clear survival benefit.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by the National Natural Science Foundation of China, No. 81472221; Clinical key projects of the National Health and Family Planning-Oncology 2013-2015.

COI: The authors declare no conflict of interest

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Aziz, Mohammad Hosein et al. The Systemic-Immune-Inflammation Index Independently Predicts Survival and Recurrence in Resectable Pancreatic Cancer and its Prognostic Value Depends on Bilirubin Levels: A Retrospective Multicenter Cohort Study. Annals of surgery. . . 2018

Population	Intervention	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (4 Kliniken), Niederlande</p> <p>Number of Patient: n=305 mit präoperativem SIII</p> <p>Recruiting Phase: 12/2004 – 12/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. kurative Resektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. andere Histologien 2. Tod nach postoperativen Komplikationen</p>	<p>Intervention: Systemic-Immune-Inflammation Index (SIII) >900</p> <p>Systemic-Immune-Inflammation Index (SIII): Thrombozytenzahl x Neutrophil-Lymphozyt-Ratio (NLR)</p> <p>Comparison: Systemic-Immune-Inflammation Index (SIII) ≤900</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben rezidivfreies Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up discovery Kohorte: Median 43,3 Monate Validierungskohorte: Median 44,8 Monate</p> <p>Gesamtüberleben <u>SIII >900 vs ≤900</u> Statistisch signifikant höher bei SIII ≤900 HR 2,32 (95%CI 1,55-3,48) p<0,001</p> <p>Subgruppenanalyse:</p> <p><u>Bilirubin 0-35 umol/L</u> SIII >900 vs ≤900 Statistisch signifikant höher bei SIII ≤900 p<0,001</p> <p><u>Bilirubin 35-200 umol/L</u> SIII >900 vs ≤900 Statistisch signifikant höher bei SIII ≤900 p=0,035</p> <p><u>Bilirubin >200 umol/L</u> SIII >900 vs ≤900 kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,639</p> <p>rezidivfreies Überleben <u>SIII >900 vs ≤900</u> kein Unterschied HR 1,49 95% CI 1,00-2,20 p=0,048</p> <p>Subgruppenanalyse:</p> <p><u>Bilirubin 0-35 umol/L</u> SIII >900 vs ≤900 Statistisch signifikant höher bei SIII ≤900 p=0,001</p> <p><u>Bilirubin 35-200 umol/L</u> SIII >900 vs ≤900 kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,240</p> <p><u>Bilirubin >200 umol/L</u> SIII >900 vs ≤900 kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,865</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, the SIII is an independent preoperative predictor of cancer-specific survival and recurrence in patients with resectable PDAC. SIII shows potential in improving the</p>

prognostication of patients with pancreatic cancer. These findings emphasize the importance of inflammatory biomarkers and the role of the immune system in pancreatic cancer. In addition, we show that the SIII may lose its prognostic value in the setting of high preoperative bilirubin levels, especially when above 200mmol/L. Our findings thus warrant further evaluation of the SIII in properly designed prospective studies to establish its prognostic value in pancreatic cancer, and also its potential to predict treatment response to (neoadjuvant) chemotherapy or immunotherapy.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflicts of interest regarding any financial disclosures or commercial associations.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes: Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

Klar definierte, repräsentative Stichprobe: ja

Patienten zu einheitlichem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs aufgenommen: ja

Nachverfolgung (Follow-up) ausreichend lang: ja

objektive Kriterien zur Beurteilung der Outcomes: ja

Verblindung: nein

Berücksichtigung bekannter wichtiger Prognosefaktoren: ja

Nishio, K. et al. Preoperative predictors for early recurrence of resectable pancreatic cancer. World Journal of Surgical Oncology. 15. 16. 2017

Population	Intervention	Outcomes/Results
------------	--------------	------------------

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan</p> <p>Number of Patient: n=90</p> <p>Gesamtpopulation n=32 REC1 n=58 non-REC1</p> <p>Recruitment Phase: 01/2000 - 12/2014</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Histologisch bestätigtes invasives PDAC Resektabilität <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> andere Histologien R2-Resektion Borderline- 	<p>Intervention: Rezidiv innerhalb 1 Jahres (REC1)</p> <p>Comparison: Kein Rezidiv innerhalb 1 Jahres (non-REC1)</p>	<p>Primary: Prognosefaktoren Postoperative Rezidivmuster</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Bis Versterben</p> <p>Unabhängige Prognosefaktoren (multivariate Analyse)</p> <p><u>Histologischer Grad</u></p> <p>REC1 vs. non-REC1</p> <p>Grading G2-4 statistisch signifikanter Prognosefaktor für frühes Rezidiv</p> <p>OR=8,906 (95%CI 1,493-172,463)</p> <p>p=0,0129</p> <p><u>Präoperativer Serum CA19-9-Spiegel</u></p> <p>REC1 vs. non-REC1</p> <p>CA19-9 ≥ 529 statistisch signifikanter Prognosefaktor für frühes Rezidiv</p> <p>OR=3,13 (95%CI 1,012-10,132)</p> <p>p=0,0477</p> <p><u>Präoperativer Serum-S-Pankreas-1-Antigen-Spiegel (SPan-1)</u></p> <p>REC1 vs. non-REC1</p> <p>SPan-1 ≥ 35 kein statistisch signifikanter Prognosefaktor für frühes Rezidiv</p> <p>OR=2,811 (95%CI 0,939-8,746)</p> <p>p=0,0647</p> <p><u>Postoperative Rezidivmuster</u></p>
---	--	--

resektables Karzinom 4. irresektables Karzinom 5. zensierte Fälle	REC1 vs. non-REC1 Statistisch signifikant häufiger Fernmetastasen bei REC1 p<0,001 Author's Conclusion: Preoperative serum CA19-9 level ≥ 529 U/mL and histological grades G2–G4 were independent predictive factors for identifying recurrence within 1 year after pancreatectomy for RPC. Furthermore, REC1 had more frequent distant metastasis than non-REC1, which suggested that patients experiencing recurrence within 1 year had minimally distant metastasis. This might indicate the possibility that patients with high preoperative serum CA19-9 values and have potential distant metastasis despite suffering from RPC, especially, with small tumor, should receive combination of preoperative therapy and postoperative early therapy.
--	--

Methodical Notes

Funding Sources: There are no funding sources.

COI: The authors declare that they have no competing interests.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes: Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

Klar definierte, repräsentative Stichprobe: ja

Patienten zu einheitlichem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs aufgenommen: ja

Nachverfolgung (Follow-up) ausreichend lang: ja

Abbruchrate/Loss of Follow-Up dokumentiert und gering genug: ja

objektive Kriterien zur Beurteilung der Outcomes: ja

Verblindung: nein

Berücksichtigung bekannter wichtiger Prognosefaktoren: ja

Schlüsselfrage:

SF 3.4 Resektion Primärtumor bei Fernmetastasen
Soll trotz Nachweis von Fernmetastasen (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen/ Lymphknotenmetastasen) der Primärtumor überhaupt reseziert werden?

Inhalt: 12 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Agalianos, C. 2016	1	Systematisches Review + Metaanalyse
Cao, F. 2017	1	Systematisches Review + Metaanalyse
Crippa, S. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (2 Kliniken), Italien
Gebauer, F. 2018	1	systematische Recherche
Hempel, S. 2017	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland
Kim, Y. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Südkorea
Klaiber, U. 2019	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland
Liu, X. 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, China
Lowder, C. Y. 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Philips, Prejesh 2014	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Shi, H. J. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, China
Tachezy, Michael 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (6 Pankreas-Zentren), Europa

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 3 Bewertung(en)

Agalianos, C. et al. Positive para-aortic lymph nodes following pancreatectomy for pancreatic cancer review and meta-analysis of impact on short term survival and association with clinicopathologic features. <i>Ann Surg</i> 2016; 263: 633-641. 2016			
Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature Reference
Evidence level: 1 Study type: Systematisches Review + Metaanalyse Databases: Medline, Embase, Ovid, Cochrane Search period: bis 07/2015 (keine Angabe zum Suchzeitraum)	Population: Patienten mit Pankreasgang-Adenokarzinom nach Pankreatektomie Intervention: positive para-aortale Lymphknoten (PALN+) Comparison:	Primary: 1-Jahres-Überleben 2-Jahres-Überleben Zusammenhang PALN+ und T-Status Zusammenhang PALN+ und R1-Resektion Zusammenhang pos. Lymphknoten Stationen 13, 14, 17 und 12 mit PALN+ Secondary: Results: n=12 Studien (10 retrospektive, 2 prospektive Studien) n=2467 Patienten, 1-Jahres-Überleben	Doi R, Kami K, It K, Kawaguchi Y, (2007) Prognostic of para-aortic metastasis pancreatic cancer. <i>Surg</i> 31:147-154 Kayahara M, I Ohta T, Kitagawa Tajima H et al. (1999) Prognostic of paraaortic lymph node involvement in pancreatic carcinoma. <i>Ann Surg</i> 229: 100-105

<p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bericht über den Zustand der paraaortalen Lymphknoten 2. Anzahl eingeschlossener Patienten (mind. 10 Patienten), 3. mindestens ein Outcome berichtet <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unklarer Status paraaortaler Lymphknoten 2. gemischte Ergebnisse bei periampullären Tumoren, 3. erhebliche Überschneidungen zwischen Autoren/Zentren oder Patientenkohorten 4. erforderliche Daten aus den veröffentlichten Ergebnissen nicht berechenbar 	<p>negative para-aortale Lymphknoten (PALN-)</p>	<p>PALN- vs. PALN+ (6 Studien) Statistisch signifikant höher bei PALN- OR 0,36, (95%CI: 0,25-0,53) $p < 0,00001$</p> <p>2-Jahres-Überleben PALN- vs. PALN+ (7 Studien) Statistisch signifikant höher bei PALN- OR 0,36, (95%CI: 0,25-0,51) $p < 0,00001$</p> <p>SUBGRUPPENANALYSE N1 Patienten mit PALN-:</p> <p>1-Jahres-Überleben N1-PALN- vs. PALN+ (4 Studien) Statistisch signifikant höher bei N1-PALN- OR 0,34 (95%CI: 0,17-0,68) $p = 0,002$</p> <p>2-Jahres-Überleben N1-PALN- vs. PALN+ (4 Studien) Statistisch signifikant höher bei N1-PALN- OR 0,60 (95%CI: 0,38-0,95) $p = 0,03$</p> <p>Zusammenhang zwischen PALN+/- und T-Stadium (6 Studien): kein statistisch signifikanter Unterschied $p = 0,78$</p> <p>Zusammenhang zwischen R1-Status und PALN+ (4 Studien): Statistisch signifikant mehr R1 bei PALN+ OR 3,99 (95%CI: 2,79-5,69) $p < 0,00001$</p> <p>Zusammenhang zwischen pos. Lymphknotenstatus der Stationen 13, 14, 17 und 12 und PALN+: statistisch signifikant mehr PALN+ bei positiven Lymphknoten der Stationen 14, 17 und 12 kein statistisch signifikanter Zusammenhang bei Station 13</p> <p>Station 14: OR 5,98 (95%CI: 3,77-9,48) $p < 0,00001$ (4 Studien) Station 17: OR 5,64 (95%CI: 3,37-9,44) $p < 0,00001$ (3 Studien) Station 12 OR 4,94 (95%CI: 3,06-7,98) $p < 0,00001$ (4 Studien)</p> <p>Author's Conclusion: Infiltration of para-aortic lymph nodes is associated with decreased survival in pancreatic cancer patients. Station 16 involvement is associated with positive resection margins but is independent of the tumour size, whereas lymph node stations 12,14 and 17 can be regarded as junctional to station 16. Although, PALN+ patients have a worse prognosis, recognition of the factors affecting their survival and identification of the characteristics of the long term survivors should be the tool which will guide the selection of the optimal treatment modality for these pancreatic cancer patients</p>	<p>significant increase in survival after surgery? Cancer</p> <p>Choi SH, Kim S, Kang CM, Hwang J (2013) Clinical impact of the immunohistochemical reassessment of lymph nodes in pancreatic adenocarcinoma. <i>Lett</i> 6:1189–1194.</p> <p>Kanda M, Fujii K, Kadera Y, Kanazawa T et al. (2017) Lymph node spread in pancreatic cancer. <i>Pancreas</i></p> <p>Paiella S, Malleo G, Bassi C, Salvi G. (2015) Pancreatic para-aortic lymph node dissection for pancreatic adenocarcinoma: nodal metastasis: a retrospective analysis of 100 patients. <i>J Gastrointest Surg</i> 19:1111–1117.</p> <p>Sakai M, Nakao T, Takeda S, Inoue Y et al. (2008) Lymph node metastasis of pancreatic carcinoma of the pancreas. <i>Sur</i> 611.</p> <p>Shimada K, Sano T, Kosuge T et al. (2003) The role of para-aortic lymph node involvement in pancreatic cancer recurrence after macroscopic resection with lymphadenectomy for pancreatic cancer. <i>Am Coll Surg</i> 203:1111–1117.</p> <p>Sho M, Murakami S, Satoi S, Matsuno M et al. (2015) Impact of lymph node metastasis on the prognosis of pancreatic cancer with para-aortic lymph node metastasis: a multicenter study of 100 patients. <i>J Gastroenterol</i> 50:1111–1117.</p> <p>Yamada S, Nakagawa S, Sugimoto H, Hatakeyama K, Nomoto S, Seto T (2015) Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a correlation between lymph node metastasis and survival for radical resection. <i>Pancreas</i> 38:e13–e18.</p>
---	--	--	--

Yoshida T, M
Sasaki A, Shibata
M, Kitano S.(2014)
of paraaortic lymph node
pancreatic head adenocarcinoma
Surg187:736–740

Kurosaki I, Kawaguchi
K, Tsuchiya Y, Yokoyama
Net and perfusion chemotherapy
5-Fluorouracil systemic
administration pancreatic ca
liminary results prospective
study.Pancreas33

Schwarz L, Luschka
Svrcek M, Izbicki
Bubenheim M, Hentschel
Het al. (2014) lymph node
in pancreatic adenocarcinoma
Surg101:530–538

Methodical Notes

Funding Sources: None.

COI: Authors declare there are no conflicts of interest.

Study Quality: nicht angegeben

Heterogeneity: Überleben Pat. PALN- im Vergleich zu Pat. mit PALN+ (6 Studien)

1-Jahres Überleben ($\text{Chi}^2=2,51$, $\text{df}=5$ ($p=0,77$); $I^2=0\%$)

2-Jahres Überleben ($\text{Chi}^2=3,16$, $\text{df}=6$ ($p=0,79$); $I^2=0\%$)

Überleben N1 Pat. mit PALN- im Vergleich zu N1 Pat. mit PALN+ (4 Studien)

1-Jahres Überleben ($\text{Chi}^2=3,86$, $\text{df}=3$ ($p=0,28$); $I^2=22\%$)

2-Jahres Überleben ($\text{Chi}^2=0,60$, $\text{df}=3$ ($p=0,90$); $I^2=0\%$)

Zusammenhang zwischen R1-Status und PALN+: $\text{Chi}^2=5,64$, $\text{df}=3$ ($p=0,13$); $I^2=47\%$ (4 Studien)

Zusammenhang zwischen pos. Lymphknotenstatus Stationen 13, 14, 17 und 12 und PALN+

Station 3 ($\text{Chi}^2=10,25$, $\text{df}=2$ ($p=0,0006$); $I^2=80\%$) (3 Studien) (hohe Heterogenität)

Station 14 ($\text{Chi}^2=5,10$, $\text{df}=3$ ($p=0,16$); $I^2=41\%$) (4 Studien)

Station 17 ($\text{Chi}^2=0,16$, $\text{df}=2$ ($p=0,92$); $I^2=0\%$) (3 Studien)

Station 12 ($\text{Chi}^2=2,72$, $\text{df}=3$ ($p=0,44$); $I^2=0\%$) (4 Studien)

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: Daten sind homogen

Cao, F. et al. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in resectable pancreatic cancer: review and metaanalysis. *Oncotarget*. 8. 15004-15013. 2017

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review + Metaanalyse</p> <p>Databases: PubMed, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure</p> <p>Search period: bis 06/2016 (keine Angabe zum Suchzeitraum)</p> <p>Inclusion Criteria: 1. potenziell resektable Pankreaskarzinome 2. Peritoneale Zytologie durchgeführt 3. Mindestens ein Outcome berichtet 4. Hazard Ratio (HR) oder Odds Ratio (OR) mit Konfidenzintervall (CI) oder ausreichende Daten zur Berechnung angegeben</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Briefe, Fallberichte, Reviews und Konferenzzusammenfassungen ohne Originaldaten; 2. Duplikate früherer Veröffentlichungen 3. Artikel ohne Schlüsselinformationen wie Kaplan-Meier-Kurven, HRs mit 95% CIs oder klinisch-pathologischen Merkmalen</p>	<p>Population: Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: positive Peritonealzytologie (CY+)</p> <p>Comparison: negative Peritonealzytologie (CY-)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben Rezidiv Klinisch pathologische Merkmale (Tumorgröße, Tumorlokalisation, Serosainvasion, Invasion der Vena Porta, Lymphbahninvasion, T-Status, N-Status, Alter, Geschlecht, Grading, retroperitoneale Invasion, Invasion der Arterien, Perineuralinvasion, Invasion der Venen)</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: n=10 retrospektive Studien n=2522 Patienten</p> <p>Gesamtüberleben: CY+ vs. CY- (10 Studien) Statistisch signifikant niedriger bei CY+ HR 3,18 (95%CI: 1,88-5,39) p=0,000</p> <p>Krankheitsfreies Überleben CY+ vs. CY- (5 Studien) Statistisch signifikant niedriger bei CY+ HR 2,88 (95%CI: 2,39-3,49) p=0,000</p> <p>Rezidiv CY+ vs. CY- statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit bei CY+ für: Rezidive insgesamt (4 Studien) OR 5,21 (95%CI: 2,45-11,00) p=0,000</p> <p>Peritonealrezidive (4 Studien) OR 4,57 (95%CI: 3,08-6,78) p<0,000</p> <p>kein statistisch signifikanter Unterschied für: Lokalrezidive (4 Studien) OR 1,01 (95%CI: 0,60-1,70) p=0,973</p> <p>Lebermetastasen (4 Studien) OR 0,75 (95%CI: 0,47-1,19) p=0,214</p> <p>Klinisch-pathologische Merkmale <u>statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CY+ und:</u></p> <p>1. Tumorgröße (größter vs kleinster Tumor) (4 Studien) OR 11,65 (95%CI: 2,62-51,86) p=0,001</p> <p>2. Tumorlokalisation (Pankreaskopf vs -Körper/-Schwanz) (6 Studien) OR 0,37 (95%CI: 0,27-0,52) p<0,000</p> <p>3. Serosainvasion (4 Studien) OR 3,89 (95%CI: 2,26-6,71) p<0,000</p>	<p>Iwagami Y Wada H, Hama N, Kawamoto S, Mori Nagano H. Implications of peritoneal cytology in left-sided pancreatic cancer. <i>Today</i>. 2015; 450.</p> <p>Satoi S, Motoi F, Kawai M, Kurata M, Matsumoto Y, Yanagimoto Y, Yamamoto M, Mizuma M, Hashimoto T. Reappraisal of peritoneal cytology in pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent negative resection. <i>J Surg</i>. 2015;</p> <p>Hirabayashi Y, Yamada M, Kato N, Miyajima T, Kawaguchi T, Mine T, Nakamura T. Intraoperative Lavage Cytology is Prognostic in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Retrospective Study. <i>Fr</i> 2015; 5:182</p> <p>Aoyama T, Murakawa M, Morimoto M, N, Yoshikawa M, Masuda M, Clinical implications of peritoneal cytology in pancreatic cancer patients who underwent curative</p>

4. Invasion der Portalvene (3 Studien)

OR 1,82 (95%CI: 1,12-2,95)

p=0,016

5. Lymphgefäßinvasion (3 Studien)

OR 2,71 (95%CI: 1,13-6,50)

p=0,026

6. T-Stadium (T3+4 vs T1+2) (5 Studien)

OR 2,65 (95%CI: 1,06-6,63)

p=0,037

7. N-Stadium (N1 vs N0) (5 Studien)

OR 2,34 (95%CI: 1,44-3,82)

p=0,001

kein statistisch signifikanterZusammenhang zwischen CY+ und:

1. Alter (3 Studien)

2. Geschlecht (7 Studien)

3. Grading (schlecht vs gut/moderat) (4 Studien)

4. retroperitoneale Invasion (4 Studien)

5. Invasion der Arterien (3 Studien)

6. Perineuralinvasion (4 Studien)

7. Invasion der Venen (3 Studien)

Author's Conclusion: In conclusion, CY+ status was associated with advanced tumor and poor prognosis, radical resection should not be performed on such pancreatic cancer patients.

followed gemcitabine chemotherapy Hepatogast 2015; 62:20

Yamada S, M, Sugimoto S, Takeda S, Kodera Y peritoneal c in potential pancreatic Surg. 2013; 100:1791-1

Yoshioka I, Koga R, Takemura M, Ono Y, Yamaguchi implication: positive lavage c potentially pancreatic World J 36:2187-21

Ferrone C, Tang L, Coi Brennan M, Allen PJ. 1 of positive cytology on survival with adenocarci J Gastroi 2006; 10:13

Meszoely Watson JC, Wang H, Hoffman J cytology in potentially resectable adenocarci pancreas. 2004; 70:208-213

Konishi M, Nakagohri Oda T, Takahashi S value of examination peritoneal pancreatic Surg. 2002; 137:475-48

Yachida S, N, Saka Matsuno Y, Kosuge T,

Implication:
peritoneal v
cytology in
potentially
pancreatic
cancer. Br
89:573–578

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflicts of interest.

Study Quality: Bewertungsinstrument: Newcastle-Ottawa-Skala (NOS) ((maximale Punktzahl 9 Punkte, NOS > Qualität NOS-Wert < 3 = niedrige Qualität)

Ergebnisse der eingeschlossenen Studien: Iwagami Y, 8; Satoi S, 6; Hirabayashi K, 6; Aoyama T, 7; Yamada S R, 8; Ferrone CR, 6; Meszoely IM, 6; Konishi M, 6; Yachida S, 6

Heterogeneity: CY + und klinisch-pathologische Merkmale
CY + korreliert mit:

1. Tumorgroße $\text{Chi}^2=9,79$; $p=0,020$; $I^2=69,4\%$ (hohe Heterogenität)
2. Tumorlokalisation $\text{Chi}^2=6,60$; $p=0,169$; $I^2=39,4\%$
3. Serosainvasion $\text{Chi}^2=4,27$; $p=0,234$; $I^2=29,7\%$
4. Invasion der Portalvene $\text{Chi}^2=2,45$; $p=0,294$; $I^2=18,2\%$
5. Lymphgefäßinvasion $\text{Chi}^2=0,34$; $p=0,842$; $I^2=0\%$
6. T-Stadium (T3+4 vs T1+2) $\text{Chi}^2=0,62$; $p=0,961$; $I^2=0\%$
7. N-Stadium (N1 vs N0) $\text{Chi}^2=6,33$; $p=0,176$; $I^2=36,8\%$

CY + korreliert nicht mit:

1. Alter $\text{Chi}^2=7,83$; $p=0,020$; $I^2=74,5\%$ (hohe Heterogenität)
2. Geschlecht $\text{Chi}^2=10,14$; $p=0,119$; $I^2=40,8\%$
3. Grading $\text{Chi}^2=1,71$; $p=0,635$; $I^2=0\%$
4. retroperitoneale Invasion $\text{Chi}^2=2,64$; $p=0,450$; $I^2=0\%$
5. Invasion der Arterien $\text{Chi}^2=1,83$; $p=0,401$; $I^2=0\%$
6. Perineuralinvasion $\text{Chi}^2=1,11$; $p=0,776$; $I^2=0\%$
7. Invasion der Venen $\text{Chi}^2=2,51$; $p=0,285$; $I^2=20,3\%$

CY + und Rezidiv

total recurrence $p=0,205$; $I^2=36,4\%$

Peritonealrezidiv $p=0,662$; $I^2=0\%$

local recurrence $p=0,983$; $I^2=0\%$

liver metastasis $p=0,556$; $I^2=0\%$

CY + und Gesamtüberleben

$\text{Chi}^2=85,08$; $p=0,000$; $I^2=89,4\%$ (hohe Heterogenität)

CY + und krankheitsfreies Überleben

$\text{Chi}^2=4,86$; $p=0,302$; $I^2=17,7\%$

Publication Bias: Bewertungsverfahren: Beggs Test

Ergebnis: kein Publikationsbias der Studien für die Metaanalyse zum Gesamtüberleben ($P=0,142$) und krankheitsfreies Überleben ($P=0,129$)

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: Gesamtüberleben: heterogen, krankheitsfreies Überleben: homogen, peritoneales Überleben: homogen

Gebauer, F. et al. [Oligometastasis in pancreatic cancer : Current state of knowledge and spectr therapy]. Oligometastasierung beim Pankreaskarzinom : Aktueller Kenntnisstand und Spektrum der L 89. 510-515. 2018

Evidence level/Study Types

P - I - C

Outcomes/Results

Literature References

<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: systematische Recherche</p> <p>Databases: Medline, PubMed</p> <p>Search period: nicht angegeben</p> <p>Inclusion Criteria: nicht angegeben</p> <p>Exclusion Criteria: nicht angegeben</p>	<p>Population: Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) mit Oligometastasierung</p> <p>Intervention: Lokaltherapie (Resektion, RFA, MWA) bei Hepatischen Metastasen, Pulmonalen Metastasen (LT+)</p> <p>Comparison: keine Lokaltherapie (LT-)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Perioperative Mortalität</p> <p>Secondary: Results: Fallserien</p> <p>Keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse</p> <p>Gesamtüberleben: <u>Hepatische Metastasierung: Resektion</u> Möglicherweise verlängertes Gesamtüberleben RFA/MWA keine Ergebnisse für PDAC</p> <p><u>Pulmonale Metastasen Resektion</u> Möglicherweise verlängertes Gesamtüberleben</p> <p><u>Perioperative Mortalität</u> Hepatische Metastasierung: in den meisten Studien <5%</p> <p>Fazit für die Praxis Das Evidenzniveau für eine synchrone hepatische Metastasen- und Primärtumorresektion ist schwach, auch wenn einige Fallserien ein vergleichbares Gesamtüberleben berichten konnten, wie es mit modernen Chemotherapieregimen erreicht werden kann.</p> <p>Eine Empfehlung für dieses Vorgehen kann anhand der vorliegenden Daten nicht gegeben werden, die Ergebnisse der vorhandenen Studien zeigen allerdings die Notwendigkeit für prospektive</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arnaoutakis GJ, Rangachari D, Laheru (2011) Pulmonary resection for isolated pancreatic adenocarcinoma metastasis: an analysis of outcomes and survival. <i>J Gastrointest Surg</i> 15:1611–1617 2. Broomfield JA, Greenspoon JN, Swam (2014) Utilization of stereotactic ablative in the management of oligometastatic disease. <i>Curr Oncol</i> 21:115–117 3. Chiapponi C, Berlth F, Plum PS et al (2017) Oligometastatic disease in upper gastrointestinal cancer—how to proceed? <i>Visc Med</i> 33:31–34 4. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al (2017) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. <i>N Engl J Med</i> 364:1817–1826 5. De Jong MC, Tsai S, Cameron JL et al (2017) Safety and efficacy of curative intent surgery for peri-ampullary liver metastasis. <i>J Surg Oncol</i> 102:256–263 6. Disibio G, French SW (2008) Metastatic pancreatic cancers: results from a large autopsy study. <i>Pathol Lab Med</i> 132:931–939 7. Fidler IJ, Hart IR (1982) Biological diversity of metastatic neoplasms: origins and implications. <i>Science</i> 217:998–1003 8. Frigerio I, Regi P, Giardino A et al (2017) Downstaging in stage IV pancreatic cancer: is a subset of the population eligible for surgery? <i>Ann Surg Oncol</i> 24:2397–2403 9. Gebauer F, Kloth K, Tachezy M et al (2017) Limitations in applying the fistula classification by the Study Group for Pancreatic Fistula. <i>Ann Surg</i> 256(1):130–138. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824f24e4 10. Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL (2007) Is resection of periampullary pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? <i>Cancer</i> 110:2484–2490 11. Hackert T, Niesen W, Hinz U et al (2017) Surgery of oligometastatic pancreatic cancer. <i>Surg Oncol</i> 43:358–363 12. Hellman S, Weichselbaum J (2017) Oligometastases. <i>J Clin Oncol</i> 13:8–10 13. Hua YQ, Wang P, Zhu XY et al (2017) Radiofrequency ablation for hepatic oligometastatic pancreatic cancer: an analysis of safety and efficacy
---	---	--	--

<p>Untersuchungen zu diesem Thema.</p>	<p>Pancreatology17:967–973</p>
<p>Patienten mit pulmonalen Metastasen scheinen sich in ihrem biologischen Verlauf grundlegend von Patienten mit intraabdominellen Metastasen zu unterscheiden, hier scheint eine metachrone pulmonale Metastasenresektion bei ausgewählten Patienten gerechtfertigt zu sein.</p>	<p>14. Huang L, Jansen L, Balavarca Y et al Resection of pancreatic cancer in Europe: an international large-scale study highlights large variations. <i>Gut</i>. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314828</p> <p>15. Klein F, Puhl G, Guckelberger O et al Impact of simultaneous liver resection for liver metastases of pancreatic adenocarcinoma. <i>Gastroenterol Res Pract</i>. https://doi.org/10.1155/2012/939350</p> <p>16. Klempnauer J, Ridder GJ, Bektas H et al Extended resections of ductal pancreatic cancer: impact on operative risk and prognosis. <i>Oncology</i>53:47–53</p>
<p>Author's Conclusion: Die Ergebnisse der vorliegenden Studie erlauben keine generelle Aussage darüber, ob resezierende Eingriffe im metastasierten Stadium gerechtfertigt sind. Dennoch zeigen die Ergebnisse einen möglichen Vorteil für gewisse Patientensubpopulationen. Prospektive Studien sind zwingend notwendig, um einen möglichen Stellenwert chirurgischer Eingriffe im metastasierten Stadium belegen zu können.</p>	<p>17. Kneuert PJ, Cunningham SC, Cameron JL (2011) Palliative surgical management of unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. <i>J Gastrointest Surg</i> 15:1917–1927</p> <p>18. Kruger S, Haas M, Burger P J et al (2016) Isolated liver metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer. <i>Pancreas</i> 45:593–598</p> <p>19. Louvet C, Philip PA (2008) Accomplishments in the treatment of metastatic pancreatic cancer. <i>Gastrointest Cancer Res</i> 2:S37–S44</p> <p>20. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter HL (2009) Simultaneous versus staged resection of synchronous colorectal cancer liver metastases. <i>J Am Coll Surg</i> 208:842–850 (discussion 850–851)</p> <p>21. Mayo SC, Nathan H, Cameron JL et al Conditional survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma resected with curative intent. <i>Cancer</i> 118:2674–2681</p> <p>22. Michalski CW, Erkan M, Huser N et al Resection of primary pancreatic cancer with liver metastasis: a systematic review. <i>Dig Dis Sci</i> 55:473–480</p> <p>23. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. <i>Cancer</i> 117:2559–2572</p> <p>24. Seufferlein T, Porzner M, Becker T et al Guidelines for the management of pancreatic cancer: guideline exocrine pancreatic cancer. <i>Z Gastroenterol</i> 51:1395–1440</p> <p>25. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C et al Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. <i>Ann Surg Oncol</i> 14:118–124</p> <p>26. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2017) Cancer statistics, 2017. <i>Ca Cancer J Clin</i> 67:7–30</p> <p>27. Singh A, Singh T, Chaudhary N et al (2016) Impact of liver metastases on survival in pancreatic cancer: a meta-analysis. <i>Pancreas</i> 45:593–598</p>

Synchronous resection of solitary liver metastases with pancreaticoduodenectomy. JOP11:434–4

28. Tachezy M, Gebauer F, Janot M et al (2011): Synchronous resection of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: disputing a principle of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. Surgery 160:136–144

29. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW et al (2012): Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. J Clin Oncol 30:1023–1034

30. Von Hoff DD, Ervin T, Arena F et al (2013): Erlotinib versus placebo for pancreatic cancer: survival and quality of life. N Engl J Med 369:1671–1680

31. Wangjam T, Zhang Z, Zhou XC et al (2013): Resected pancreatic ductal adenocarcinoma with lung recurrence limited in lung have a significantly better prognosis than those with other recurrence patterns. Oncotarget 6:36903–36910

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: F. Gebauer, A. I. Damanakis und C. Bruns geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Study Quality: nicht angegeben

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

PICO Frage klar formuliert: nein

Ausreichende Suchstrategie unklar

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: unklar

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metanalyse erfolgt: nein

Prüfung der Heterogenität: keine Prüfung erfolgt

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 9 Bewertung(en)

Crippa, S. et al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver responding to chemotherapy?. European Journal of Surgical Oncology. 42. 1533-1539. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (2 Kliniken), Italien</p> <p>Number of Patient: n=127 ohne</p>	<p>Intervention: Resektion des Primärtumors und der Metastasen nach Ansprechen auf primäre Chemotherapie (R+)</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Postoperative Mortalität Morbidity Rezidiv</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben: <u>R+ vs. Gesamtkohorte</u></p>

<p>Resektion (R-) n=56 radiologisches Ansprechen nach primärer Chemotherapie davon n=11 Resektion (R+)</p> <p>Recruiting Phase: 01/2003 - 12/2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. pathologisch nachgewiesenes PDAC</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Vorliegen von extrahepatischen Metastasen 2. ECOG PS \geq 3 3. alleinige Supportive Therapie</p>	<p>Keine Resektion nach primärer Chemotherapie (R-)</p>	<p>Statistisch signifikant längeres Gesamtüberleben bei R+ R+: 39 Monate Gesamtkohorte: 11 Monate p < 0.0001</p> <p><u>R+ vs. Patienten mit Ansprechen nach primärer Chemotherapie (m Resektion) (n=56).</u> Statistisch signifikant längeres Gesamtüberleben bei R+ R+: 39 Monate Patienten mit Ansprechen: 12 Monate p < 0.0001</p> <p><u>unabhängige Faktoren für das Gesamtüberleben:</u> primäre Chemotherapie mit multiplen Agentien HR 0,512 (95%CI 0.310-0.844) p=0.009</p> <p>chirurgische Resektion HR 0,360 (95%CI 0.152-0.856) p=0.006</p> <p>>5 Metastasen bei Diagnosestellung HR 3,515 (95%CI 1.304-9.479) p=0.013</p> <p>CA 19-9 Reduktion <50% zur Baseline HR 2,708 (95%CI 1.417-5.175) p=0.003</p> <p>Postoperative Mortalität: keine</p> <p>Morbidität (R+): 27%</p> <p>Rezidiv (R+): 10/11 Patienten</p> <p>Author's Conclusion: In summary, to our knowledge, this is the first study that describes the results of surgical resection of patients with metastatic cancer limited to the liver after primary chemotherapy. This study demonstrates that multiagent chemotherapy can be effective in treating patients with good performance status, achieving complete/partial radiological response in 4/10 cases and biochemical response in 3/10. Surgical resection was carried out in a limited number of highly-selected patients and was associated with improved survival. Further prospective studies are needed to confirm the possible benefit of surgical resection and to define the possible indications of surgical resection.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: All authors declare that this paper has no sources of funding.

COI: All authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja
Verblindung: nein

Hempel, S. et al. Para-aortic lymph node metastases in pancreatic cancer should not be considered for curative resection. Scientific reports. 7. 7688. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=95 Resektion n=14 PALN+ n=81 PALN- Subgruppe PALN- n=37 pN0 n=44 pN1</p> <p>n=194 palliative Operation</p> <p>Recruiting Phase: 01/2005 - 03/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) 2. partielle pyloruskonservierende Pankreatoduodenektomie (PD), klassische PD (cPD) oder totale Pankreatektomie (TP) des Pankreaskopfs oder -halses 3. eindeutig markierte PALN (PALN+/-) 4. palliative Operation bei nicht-resektablem oder metastasiertem duktalem Adenokarzinom des Pankreas</p> <p>Exclusion Criteria: nicht angegeben</p>	<p>Intervention: Resektion bei Patienten mit metastatischen paraaortalen Lymphknoten (PALN+)</p> <p>Comparison: Resektion bei Patienten mit nicht-metastatischen paraaortalen Lymphknoten (PALN-)</p> <p>ODER palliativer Operation bei nicht-resektablem oder metastasiertem PDAC</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben Postoperative Morbidität 30-Tage Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 17,9 Monate</p> <p>Medianes Gesamtüberleben <u>PALN+ vs. PALN-</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied PALN+ 14,1 Monate PALN- 20,2 Monate (95%CI 17,0-24,8) p=0,093</p> <p><u>PALN- N0 vs. PALN- N1</u> Statistisch signifikant länger bei PALN- N0 PALN- N0 23,9 Monate (95%CI 18,8-48,0) PALN- N1 19,3 Monate (95%CI 10,9-22,9) p=0,047</p> <p><u>PALN+ vs. PALN- N1</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied PALN+ 14,1 Monate PALN- N1 19,3 Monate (95%CI 10,9-22,9) p=0,743</p> <p><u>PALN+ vs. Palliative OP</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied PALN+ 14,1 Monate Palliative OP 8,8 Monate (95%CI 7,3-10,1) p=0,158</p> <p>Medianes Krankheitsfreies Überleben <u>PALN+ vs. PALN-</u> Statistisch signifikant länger bei PALN- PALN+ 7,4 Monate PALN- 12,3 Monate (95%CI 10,0-16,0) p=0,003</p> <p>Postoperative Morbidität PALN+ vs. PALN- Signifikant höhere Rate an postoperativer Diarrhoe bei PALN+</p> <p>30-Tage Mortalität Gesamt: 2,1 % (2/95 Patienten)</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, the present study confirms with PALN metastases (pM1 LYM) have a relative poor prognosis a median survival of approximately 14 months. However, one-third of patients demonstrated a longer survival. Compared with other studies, the present study explicitly analysed the lymph node metastases.</p>

and demonstrated that the survival of patients with positiv comparable to patients with pN1pM0 disease, and even more patients according to the 8th edition of TNM staging (UIC preoperative imaging studies fail to reliably predict PALN meta: status prior to tumour resection can only be assessed by i frozen section analysis. However, abandoning tumour resection i Ln16b1 metastases should not be routinely recommended; we recommend a tailored approach taking into account the individu of the patient.

Methodical Notes

Funding Sources: The present work was not supported by any third party funding or research grant.

COI: The authors declare that they have no competing interests.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Kim, Y. et al. Improved survival after palliative resection of unsuspected stage IV pancreatic adenocarcinoma. HPB. 18. 325-331. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Südkorea</p> <p>Number of Patient: n=70 n=35 mit Resektion (R) n=35 ohne Resektion, gematcht (NR)</p> <p>Recruiting Phase: 2000-2009</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC mit intraoperativ gefundenen Metastasen</p> <p>Exclusion Criteria: 1. intraduktale</p>	<p>Intervention: Resektion bei intraoperativ gefundenen Metastasen (R)</p> <p>Comparison: keine Resektion bei intraoperativ gefundenen Metastasen (Bypass oder Biopsie) (NR)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Operationszeit Bluttransfusionen Dauer des Krankenhausaufenthaltes 30-Tage Mortalität Postoperative Morbidität Postoperative Chemotherapie</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 5,9 Monate (0,7-81,5)</p> <p>Gesamtüberleben <u>R vs. NR</u> statistisch signifikant höhere Überlebensrate bei R p<0,001</p> <p><u>R + Chemotherapie vs. NR + Chemotherapie</u> statistisch signifikant höhere Überlebensrate bei R + Chemotherapie p=0,017</p> <p>Operationszeit R vs. NR statistisch signifikant länger bei R R: 491,9 min NR: 174,9 min p<0,001</p>

papilläre,
muzinöse
Neoplasie
2.
neuroendokrinen
Tumor
3. Metastasen im
Pankreas, die
von einem
anderen
Primärtumor
ausgehen

Bluttransfusionen

R vs. NR

statistisch signifikant mehr bei R

R: 2,40 units

NR: 0,26 units

p<0,001

Dauer des Krankenhausaufenthaltes

R vs. NR

statistisch signifikant länger bei R

R: 23,5 Tage

NR: 16,3 Tage

p=0,009

30-Tage Mortalität

Keine

Postoperative Morbidität

R vs. NR

statistisch signifikant häufiger bei R

R: 42,9%

NR: 17,1%

p=0,023

kein statistisch signifikanter Unterschied bei schweren Komplikationen

Postoperative Chemotherapie

R vs. NR

statistisch signifikant häufiger nach R

R: 82,9%

NR: 57,1%

p=0,019

Author's Conclusion: In summary, our data couldn't support a strong recommendation but may implicate some possibility of stage IV PDA resection. The basic premise for this aggressive approach is acceptable morbidity and mortality. In highly selected patients of stage IV PDA resection and chemotherapy might have some role in survival gain.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None declared

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Klaiber, U. et al. Prognostic Factors of Survival After Neoadjuvant Treatment and Resection Unresectable Pancreatic Cancer. Annals of surgery. . . 2019

Population

Intervention
Comparison

Outcomes/Results

Evidence level: 4

Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland

Number of Patient: n=280

n=82 R0

n=99 R1 < 1 mm

n=99 R1 direct

n=45 Oligometastasen (13 Peritoneum, 27 Leber, 4 entfernte Lymphknoten, 1 Lunge, 1 Milz, 1 Nebenniere, 1 Schambein) (gleichmäßig über die 3 Resektionsgruppen verteilt)

Recruiting Phase: 01/2006 – 02/2017

Inclusion Criteria: 1. primär irresektable PDAC

2. borderline resektabel, lokal fortgeschritten nach neoadjuvanter Therapie und Resektion

3. Oligometastasierung die komplett reseziert werden konnte

Exclusion Criteria: 1. periampulläre Karzinome, neuroendokrine Tumore, anaplastische Karzinome, Carcinoma in situ

2. andere synchron metastasierte Tumore

3. mittlere bis große Metastasen, die nicht reseziert werden konnten

4. makroskopische (R2) oder unbestimmbare (Rx) Residualtumore

5. resektable Tumoren

Intervention: R0-
Resektion nach
neoadjuvanter Therapie
(R0 = tumorfreier
Resektionsrand von
>1mm)

Comparison: R1-
Resektion nach
neoadjuvanter Therapie:
1. R1≤1mm = tumorfreier
Resektionsrand ≤1mm
(R1-1 mm)

2. R1 direct =
mikroskopische
Tumorf infiltration am
Resektionsrand (R1-
direct)

Primary: Gesamtüberleben
3-Jahres-Gesamtüberleben
krankheitsfreies Überleben
3-Jahres krankheitsfreies
Überlebensrate
30-Tage-Mortalität
90-Tage Mortalität
Prognosefaktoren

Secondary:

Results: Follow-up
Median 18 Monate (11-24)

Gesamtüberleben
Medianes Gesamtüberleben
Gesamtkohorte (n=280)
(14,6–22,3) Monate
R0 vs. R1-1-mm vs. R1-direct
statistisch signifikant
R0

R0 (n=82): 25,1 Monate
(16,2–30,0)

R1-1-mm (n=99): 20,0
(95% CI 11,0–23,5)

R1-direct (n=99): 18,0
(95% CI 9,8–22,3)

p=0,0076

3-Jahres-Gesamtüberleben
Gesamtkohorte (n=280)
(19,1–30,6)

R0 vs. R1-1-mm vs. R1-direct
statistisch signifikant
R0

R0 (n=82): 35,0% (95% CI 25,8–45,8)

R1-1-mm (n=99): 20,0%
(12,0–31,0)

R1-direct (n=99): 18,0%
(10,5–28,4)

P=0,0076

Medianes Gesamtüberleben
mit/ohne

Chemotherapie
Statistisch signifikant

adjuvanter Chemotherapie
ohne adjuvante Chemotherapie

12,8 Monate (95% CI: 7,9–17,7)

mit adjuvanter Chemotherapie
24,1 Monate (95% CI: 17,7–30,5)

p=0,0225

3-Jahres-Gesamtüberleben
mit/ohne

Chemotherapie:
statistisch signifikant

adjuvanter Chemotherapie
ohne adjuvante Chemotherapie

20,0% (95% CI 11,4–30,6)

mit adjuvanter Chemotherapie
31,9% (95% CI 23,7–40,1)

p=0,0225

Medianes krankheitsfreies
Überleben

Gesamtkohorte (n=280)
(7,9–14,6) Monate (95% CI 7,9–14,6)

R0 vs. R1-1-mm vs. R1-direct
statistisch signifikant

R0

R0: 9,8 Monate (95% CI 9,1–10,5)
R1-1-mm: 8,9 Monate (95% CI 8,2–9,6)

R1-direct: 8,3 Monate (95% CI 7,6–9,0)

p=0,0250

Medianes 3-Jahres-Überleben mit/ohne adjuvante Chemotherapie: R0 6,2 Monate (95% CI 5,5–6,9), R1-1-mm 6,2 Monate (95% CI 5,5–6,9), R1-direct 11,5 Monate (95% CI 10,8–12,2)
p=0,0071

3-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate: Gesamtkohorte (n=164) (7,7–16,4)

R0 vs. R1-1-mm vs. R1-direct
statistisch signifikant

R0

R0: 19,6% (95% CI 16,4–22,8)

R1-1-mm: 9,8% (95% CI 7,0–12,6)

R1-direct: 5,9% (95% CI 3,1–8,7)

p=0,0250

3-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate mit adjuvante Chemotherapie: R0 12,0% (95% CI 7,0–17,0), R1-1-mm 13,0% (95% CI 6,4–21,6), R1-direct 13,0% (95% CI 6,4–21,6)
p 0,0071

30-Tage-Mortalität
R0 vs. R1-1-mm vs. R1-direct
kein statistisch Unterschied

90-Tage Mortalität
R0 vs. R1-1-mm vs. R1-direct
kein statistisch Unterschied

Prognosefaktoren

Unabhängige Prognosefaktoren für Gesamtüberleben

Analyse:

1. präoperativer Serumspiegel von ≥ 100 vs < 100 HR 1,15–2,17) p=0,0046

2. Lymphknotenbefall ypN1 vs ypN0 HR 1,23–2,40) p=0,0013

ypN2 vs ypN0 HR 1,51–3,36) p<0,0001

3. ypM1-Stadium:
ypM1 vs ypM0 HR 1.39–3.01) p=0.0003
4. arterielle/venöse In
ja vs nein HR 1.87 (2.52) p<0.0001

Unabhängige p
Faktoren für

krankheitsfreies
(multivariate Analyse)

1. präoperative CA 1
Serum
≥100 vs <37 HR 1.80
2.56)

p=0.0011

2. präoperative CA
Serum

≥2.5 vs <2.5 HR 1.45
1.98)

p=0.0213

3. ypT4-Stadium
ypT4 vs ypT0/1/2/3 HR
CI 1.06–3.02)

p=0.0290

4. Lymphknotenbefal
ypN1 vs ypN0 HR
1.02–2.01)

p=0.0377

ypN2 vs ypN0 HR
1.36–3.01)

p=0.0005

5. Fernmetasta
Erstdiagnose

M1 vs lokale Ausbrei
(95% CI 1.35–2.54)

p=0.0002

6. multiple Tumorloka
Pankreas

multiple vs single HR
1.26–2.31)

p=0.0006

Author's Conclusion
undergoing resec

neoadjuvant therapy
initially unresecta

preoperative CA
lymph node

involvement, metasta
and vascular involve

the R
status, were

prognostic factors
survival.

Methodical Notes

Funding Sources: The resources and the facilities available at the Department of Surgery, University of Heidelberg, were used to conduct this study. No additional funding source was used.

COI: All authors declare no financial interests and no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: 11 Patienten (innerhalb von 90 Tagen nach Operation nachuntersucht: 5 Patienten)

und 6 mit R1 direkt) und 17 Patienten (innerhalb von 90 Tagen nach Operation verstorben (4 Patienten mit R mm), und 8 mit R1 direct) wurden aus krankheitsfreien Überlebensanalysen ausgeschlossen

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Liu, X. et al. Predictors of distant metastasis on exploration in patients with potentially resectable cancer. *BMC Gastroenterology*. 18. 168. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, China</p> <p>Number of Patient: n=235 n=62 WM n=173 NM</p> <p>Recruitment Phase: 01/2014 – 12/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Exploration bei potenziell resezierbarem PDAC</p> <p>Exclusion Criteria: 1. palliative Operation 2. keine präoperative interne Multidetektor-Computertomographie (MDCT)-Untersuchung 3. Fernmetastasen in präoperativer MDCT nachgewiesen</p>	<p>Intervention: Fernmetastasen (z.B. Leber, Peritoneum) bei Exploration (WM)</p> <p>Comparison: keine Fernmetastasen bei Exploration (NM)</p>	<p>Primary: Risikofaktoren für Fernmetastasen</p> <p>Secondary: Scoring-Systems zur Vorhersage von Fernmetastasen Exploration</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>unabhängige Risikofaktoren für okkulte Fernmetastasen (multivariabel):</p> <p>Alter < 62 Jahre: >62 Jahre vs. ≤62 Jahre OR 3.97 (95% CI 1.87-8.42) p<0,001</p> <p>männl. Geschlecht: weibl. vs männl. OR 2.79 (95% CI 1.26-6.19) p=0,011</p> <p>Tumorgroße > 4 cm <4 vs ≥4,0cm OR 16.02 (95% CI 5.31-48.30) p<0,001</p> <p>ALT Level < 125 U/L: ≥125 vs <125 U/L OR 6.19 (95% CI 2.26-16.92) p<0,001</p> <p>CA19-9 Level > 385 U/ml <385 vs ≥385 U/ml OR 2.49 (95% CI 1.19-5.21) P=0,015</p> <p>Scoring System:</p> <p>Alter >62 Jahre = 0 Punkte <62 Jahre = 1 Punkt</p> <p>Geschlecht Weiblich = 0 Punkte Männlich = 1 Punkt</p> <p>Tumorgroße <4,0 cm = 0 Punkte >4,0 cm = 3 Punkte</p> <p>ALT >125 U/L = 0 Punkte <125 U/L = 2 Punkte</p> <p>CA 19-9 <385 U/mL = 0 Punkte</p>

>385 U/mL = 1 Punkte

ein Score von 6 wird als cut-off-Wert zur Risikostratifizierung von Patienten mit resectable PDAC (Sensitivität 85%, Spezifität 69%)

Author's Conclusion: In conclusion, we showed that for potentially resectable PDAC based on MDCT, distant metastases are frequently encountered during surgery. Younger age, male sex, larger tumor size, lower ALT and higher CA19-9 are independent predictors for finding distant metastasis during exploration.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by the Natural Science Foundation of China (81672449); National Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20161590); and the International Exchange and Cooperation Projects of Nanjing Medical University (C046). The funding resources had no role in study design, data collection and analysis, preparation of the manuscript, or decision to publish.

COI: The authors declare that they have no competing interests.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Lowder, C. Y. et al. Clinical Implications of Extensive Lymph Node Metastases for Resected Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 25. 4004-4011. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=610 extensive LN+ (LNC > 4 LN+, LNR > 0,4)</p> <p>n=430 Daten zu Rezidiven</p> <p><u>Historische Vergleichskohorten Patienten aus 3 Studien zu medikamentösen Therapien</u></p> <p>n=223 Gemcitabin (Hammel et al.,</p>	<p>Intervention: Resektion bei Patienten mit extensiven LN+ (LNC > 4 LN+, LNR > 0,4) (R)</p> <p>Comparison: Medikamentöse Therapien (historische Vergleichskohorten) (MT)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Rezidiv</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median Gesamtkohorte: 17,4 Monate Median lebende Patienten: 24,0 Monate</p> <p>Gesamtüberleben Medianes Gesamtüberleben R vs. MT Statistisch signifikant länger bei R R 14,6 Monate MT Gemcitabine: 13,6 Monate FOLFIRINOX: 11,1 Monate nab-Paclitaxel Gemcitabine: 8,5 Monate p<0,001</p> <p>18-Monate Überlebensraten R vs. MT Statistisch signifikant höher bei R R: 38,5%</p>
---	---	---

JAMA 2016)
n=171 FOLFIRINOX
(Conroy et al.,
NEJM 2011)
n=431 nab-
Paclitaxel
Gemcitabine (von
Hoff et al., NEJM
2011)

Recruitment Phase:
2002-2014

Inclusion Criteria:
1. PDAC
2. invasive
intraduktale
papilläre muzinöse
Neoplasien (IPMN-
assoziierte
Karzinome)

Exclusion Criteria:
1.
Intra-/Postoperative
Mortalität
unabhängig vom
PDAC

MT:
Gemcitabine: 29,5%
FOLFIRINOX: 18,8%
nab-Paclitaxel Gemcitabine: 16,4%
p<0,001

24-Monate Überlebensraten
R vs. MT
Statistisch signifikant höher bei R
R: 24,6%

MT:
Gemcitabine: 14,8%
FOLFIRINOX: 15,6%
nab-Paclitaxel Gemcitabine: 10,0%
p<0,001

36-Monate Überlebensraten
R vs. MT
Statistisch signifikant höher bei R
R: 12,0%

MT:
Gemcitabine (33 Monate): 5,4%
FOLFIRINOX: 6,3%
nab-Paclitaxel Gemcitabine: 5,0%
p<0,001

Rezidive
Mediane Zeit bis zum Rezidiv:
LN+ vs. LN-
Statistisch signifikant länger bei LN-
LN+ 9,7 Monate
LN- 11,7 Monate,
p<0,004

Extensive LN+ vs. LN-
Statistisch signifikant länger bei LN-
Extensive LN+: 7,2 Monate
LN-: 11,7 Monate
p<0,001

Rezidivlokalisationen:
n=146 Leber
n=152 Retroperitoneum
n=112 Peritoneum
n=66 Lunge

LN+ mit häufigerem Auftreten distanter Metastasen im Vergleich
Rezidiven assoziiert, insbesondere bei extensivem LN+

Author's Conclusion: This study provides evidence that N₁ appropriately defined by the AJCC 8th edition staging system. finding of very extensive lymph node burden should not be comparable to macroscopic metastatic PDA. In fact, the prognoc The finding of extensive lymph node metastases likely reflects res and microscopic metastatic disease. Along these lines, a high burden seems to be associated with a systemic pattern of failure. Thus, the absence of regional metastases may be the most suitable subgroup of patients radiotherapy, because nearly one-third of patients experienced locally.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Philips, Prejesh et al. The role of hepatic artery lymph node in pancreatic adenocarcinoma: prognostic selection criterion for surgery. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2014;16:1051-1055. 2014

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=247 n=50 HALN-/PPLN- n=197 LN+</p> <p>davon: n=3 HALN+/PPLN- n=38 HALN+/PPLN+ n=156 HALN-/PPLN+</p> <p>Recruitment Phase: 2002-2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreatoduodenektomie 2. Adenokarzinome des Pankreas 3. Lymphknoten an der Arteria Hepatica (HALN) beurteilbar 4. Lymphknotenmetastasen</p> <p>Exclusion Criteria: 1. andere Pathologie 2. Alter < 18 Jahre 3. unvollständige Daten</p>	<p>Intervention: Lymphknoten-negative Patienten (Lymphknoten an der A. hepatica (HALN) und peripankreatische Lymphknoten (PPLN)) (HALN-/PPLN-)</p> <p>Comparison: Lymphknoten-positive Patienten (LN+):</p> <p>1. positive Lymphknoten an der A. hepatica (HALN+), negative peripankreatische Lymphknoten (PPLN-) (HALN+/PPLN-)</p> <p>2. positive Lymphknoten an der A. hepatica (HALN+), positive peripankreatische Lymphknoten (PPLN+) (HALN+/PPLN+)</p> <p>3. negative Lymphknoten an der A. hepatica (HALN-), positive peripankreatische Lymphknoten (PPLN+) (HALN-/PPLN+)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median: 18,5 Monate (4,1-28,2)</p> <p>Medianes Gesamtüberleben Gesamtkohorte: 22,7 Monate (4,1-28,2 Monate) <u>HALN-/PPLN- vs. LN+</u> Statistisch signifikant länger bei HALN-/PPLN- HALN-/PPLN- (n=50) 40,2 Monate (26,1-63,0 95% CI: 29,2-70,0) LN+ (n=197) 19,5 Monate (11,0-33,0 95% CI: 15,4-23,6) p<0,001</p> <p><u>HALN+/PPLN+ vs. HALN-/PPLN-</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HALN+/PPLN+ 16,9 Monate (10,0–26,0 95% CI: 11,7–25,9) HALN-/PPLN+ 20,5 Monate (11,8–33,0 95% CI: 16,0–24,0) p=0,659</p> <p>Medianes krankheitsfreies Überleben <u>Gesamtkohorte vs. LN+</u> Statistisch signifikant länger in Gesamtkohorte Gesamtkohorte 12,6 Monate (7,4-33,8 95% CI: 10,2-15,2) LN+ 10,8 Monate (8,4-13,3 95% CI: 6,9-15,3) p<0,001</p> <p><u>HALN+/PPLN+ vs. HALN-/PPLN-</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HALN+/PPLN+ 10,6 Monate (8,3-12,7 95% CI: 8,4-12,6) HALN-/PPLN+ 11,6 Monate (6,3-16,8 95% CI: 7,9-15,0) p=0,219</p> <p>unabhängige Prognosefaktoren für kürzeres Gesamtüberleben (multivariater Analyse): Lymphknoten ratio > 0.2 HR 1.129 (95% CI 1.0–1.2) p=0.01 schlechte Differenzierung HR 1.090 (95% CI 1.02–1.33) p=0.03</p> <p>Keinen Effekt auf das Überleben (uni-/multivariate Analyse) Resektionsstatus perineurale oder lymphovaskuläre Invasion Tumorstadium adjuvante Chemotherapie vaskuläre Invasion</p>

Author's Conclusion: The HALN is almost never the is disease. Metastasis in the HALN is associated with a high LN metastasis. However, among patients with pancreatic head adenocarcinoma, the presence of HALN disease is not an independent adverse prognostic marker therefore metastasis to the HALN should not be considered as a criterion for exclusion from PD.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None declared

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: 32 Patienten lost from follow-up

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Shi, H. J. et al. Preoperative evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma with synchronous liver metastases: diagnosis and assessment of unresectability. World Journal of Gastroenterology. 22. 10024-10037. 2010

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, China</p> <p>Number of Patient: n=69 mit resektablem Pankreaskarzinom und synchronen Lebermetasen</p> <p>davon n=30 simultane kurative Resektion (Gruppe A) n=39 palliativer Bypass (Gruppe B)</p> <p>Zur Untersuchung von Prädiktoren für Lebermetasten n=138 mit kurativer Resektion, ohne Metastasen als gematchte Kontrollgruppe (1:2) (Gruppe C)</p>	<p>Intervention:</p> <p>Intervention I: kurative simultane Resektion von Karzinom und Lebermetastasen (Gruppe A)</p> <p>Intervention II: kurative simultane Resektion oder palliativer Bypass Karzinom mit synchronen Lebermetastasen (Gruppe A + Gruppe B)</p> <p>Comparison:</p> <p>Comparison I: palliative Bypass-Operation Karzinom mit synchronen Lebermetastasen (Gruppe B)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Resektabilitätskriterien für Patienten mit PDAC und Lebermetastase Prädiktoren für synchrone Lebermetastasen Peri- und postoperativer Verlauf</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Medianes Gesamtüberleben <u>Gruppe A+B vs. Gruppe C</u> Statistisch signifikant längeres Überleben Gruppe C Gruppe A+B: 7,0 Monate Gruppe C: 16,9 Monate p<0,001</p> <p><u>Gruppe A vs. Gruppe C</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 15,7 Monate Gruppe C: 16,9 Monate p<0,085</p> <p>Gruppe B: 4,4 Monate</p> <p>Prognostische Faktoren für ein verkürztes Langzeitüberleben (multivariate Analyse) Alter (>62) HR 2,191; 95% CI: 1,182-4,060 p=0,013</p>

<p>Recruitment Phase: 03/2007-12/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigtes PDAC 2. Lebermetastasen 3. Operation</p> <p>Exclusion Criteria: 1. unresectables PDAC 2. neuroendokrine Tumore 3. 4. Zystadenokarzinome 5. Ampulläre Karzinome 6. Karzinome im distalen Gallengang 7. Karzinome im Duodenum 8. extrahepatischen Metastasen 9. peritoneale Metastasen 10. serosale Implantate</p>	<p>Comparison II: kurative Resektion Karzinom ohne Metastasen (Gruppe C)</p>	<p>CA125 (>62 U/mL) HR 2,601 95% CI: 1,403-4,832 p=0,002;</p> <p>Resektabilitätskriterien: Parameter für Irresektabilität (multivariate Analyse) Gruppe A vs. Gruppe B Alter (>62) OR 3,921; 95% CI: 1,271-12,632 p=0,022</p> <p>CA125 (>62 U/mL) OR 5,181 95% CI: 1,612-16,665 p=0,006 Sensitivität 71,79% Spezifität 70,00%</p> <p>Keine Parameter für Irresektabilität:</p> <p>CA19-9 (>400 U/mL) OR 1.760 95% CI: 0,517-5992 p=0,366</p> <p>Albumin (≤35 g/L) OR 1,796 95% CI: 0,516-6,253 p=0,357</p> <p>Prädiktoren für synchrone Lebermetastasen Gruppe A+B vs. Gruppe C CA125 >38 U/mL OR 12,397 95% CI: 5,468-28,105 p<0,001 Sensitivität 71,01% Spezifität 87,61%</p> <p>diabetes mellitus OR 3,343 95% CI: 1,539-7,262, p=0,002</p> <p>Keine Prädiktoren für synchrone Lebermetastasen CA19-9 (>400 U/mL) OR 2,398 95% CI: 0,909-6,327 p=0,077</p> <p>CEA (≤5 U/mL) OR 0,672 95% CI: 0,249-1,817 p=0,434</p> <p>Neutrophile-Lymphozyten-Ratio (NLR; >5) OR 0,934 95% CI: 0,283-3,083 p=0,911</p> <p>Intra- und postoperativer Verlauf Gruppe A vs. Gruppe C Keine statistisch signifikanten Unterschiede bei: Durchschnittlicher Operationszeit Medianem Blutverlust Häufigkeit von Transfusionen roter Blutkörperchen postoperativen Komplikationen Dauer des Krankenhausaufenthaltes</p> <p>in-Hospital Mortalität keine</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, diagnosis and treatment of liver metastases from PDAC must be individualized in the era of precision medicine to account for the highly malignant biological behavior. Serum CA125 level over 38 U/mL is associated with synchronous liver metastasis from PDAC, and serum CA125 level over 38 U/mL is associated with unresectability of metastatic disease burden. The use of serum CA125 levels facilitates the careful diagnosis of synchronous liver metastases from PDAC pre-operatively and the prudent selection of patients for simultaneous resections for primary PDAC and synchronous liver metastasis for the sake of prolonged survival and substantial reduction of morbidity or mortality. Therefore, simultaneous resections for primary PDAC and synchronous liver metastasis are justified by prolonged survival in patients selected by serum CA125. It is foreseeable that the indication for simultaneous resections for precisely diagnosed liver-metastasized patients will have a clear survival benefit.</p>
<p>Methodical Notes</p>		

Funding Sources: Supported by the National Natural Science Foundation of China, No. 81472221; Clinical ke the National Health and Family Planning-Oncology 2013-2015.

COI: The authors declare no conflict of interest

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Tachezy, Michael et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputin in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. Surgery (United State 144. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (6 Pankreas-Zentren), Europa</p> <p>Number of Patient: n=138 n=69 kurative Resektion (R) n=69 abdominale Exploration (E)</p> <p>Recruiting Phase: 06/1994 - 07/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigtes PDAC und Lebermetastasen 2. Lebermetastasen sicher resezierbar 3. vollständige makroskopische Tumorresektion 4. simultane Resektion der Lebermetastasen</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Ampulläre Karzinome 2. Karzinome im distalen Gallengang 3. Karzinome im Duodenum</p>	<p>Intervention: kurative simultane Resektion von Karzinom und Lebermetastasen (R)</p> <p>Comparison: abdominale Exploration ohne Tumorresektion (E)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Morbidität und Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 8,7 Monate.</p> <p>Medianes Gesamtüberleben R vs. E statistisch signifikant längeres Überleben bei R R: 14.5 Monate, 95% CI 10.8–18.2 E: 7.5 Monate, 95% CI 4.9–10.2 p<0.001</p> <p>5-Jahres Überlebensrate R vs. E R: 5,8% (4/69) E 0%</p> <p>Subgruppenanalyse medianes Gesamtüberleben nach Tumorloka <u>linksseitige Tumoren (n=36):</u> R vs. E Kein statistisch signifikanter Unterschied R: 14.0 Monaten (95% CI 6,7-21,3) E: 12.0 Monaten (95% CI 4,4-19,6) p=0,198</p> <p><u>rechtsseitige Tumoren (n=102):</u> R vs. E statistisch signifikant längeres Überleben bei R R: 14.5 Monate (95% CI 10.4–18.5) E: 7.0 Monate (95% CI 5.5–8.5) p<0.001</p> <p>Morbidität und Mortalität <u>Mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes</u> R vs. E</p>

3. Metastasen in anderen Regionen als der Leber
 4. regionaler Lymphknotenbefall, (Fernmetastasen, nicht-regionale Lymphknotenstationen)

Statistisch signifikant länger bei R
 R: 16 Tage (6-99)
 E: 12 Tage (2-34)
 $p < 0,02$

Medianer Aufenthalt auf der Intensivstation
 R vs. E
 Statistisch signifikant länger bei R
 R: 0 Tage (0-20)
 E: 0 Tage (0-5)
 $p < 0,02$

Gesamtmorbidität
 R vs. E
 Statistisch signifikant höher bei R
 R: 68%
 E: 48% ,
 $p = 0.025$

Reoperationsraten
 R vs. E
 Kein statistisch signifikanter Unterschied

30-Tage-Mortalität:
 R vs. E
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 gleich (1/1) $p = 1,000$

Prognosefaktoren für Gesamtüberleben (multivariate Analyse)
 Resektion prognostisch für mediane Gesamtüberleben
 E vs. R
 HR 2.224 (95% CI 1.448-3.415)
 $p < 0,001$

Author's Conclusion: In conclusion, this study has added some information to the discussion about combined pancreatic and li for selected patients with PDAC complicated by a limited bu metastases. Despite the multiple limitations of our study and required in the interpretation of the data, the apparent improved to synchronous resections, in our opinion, merits a prospec address the potential survival benefits of such a procedure in hi patients.

Methodical Notes

Funding Sources: No funding was received to conduct the study.

COI: The authors declare no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

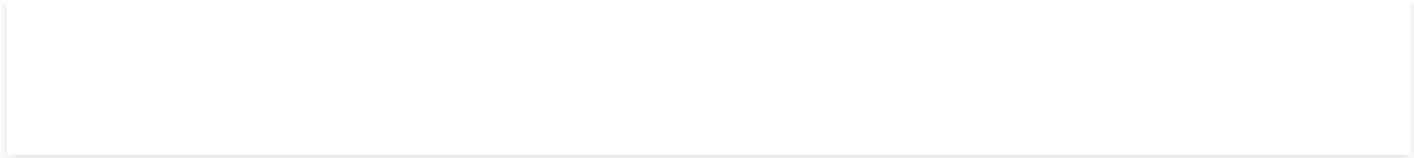
Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein



Schlüsselfrage:**SF 3.5 Resektion Metastasen**

**Soll eine Resektion von Metastasen eines Pankreaskarzinoms durchgeführt werden? Falls ja – unter
Voraussetzungen?**

Sollen erst intraoperativ nachweisbare, resektable Fernmetastasen reseziert werden?

Inhalt: 8 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Antoniou, E. 2016	1	systematisches Review
Crippa, S. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (2 Kliniken), Italien
Gebauer, F. 2018	1	systematische Recherche
Kim, Y. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Südkorea
Klaiber, U. 2019	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland
Lovecek, M. 2017	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Tschechische Republik
Shi, H. J. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, China
Tachezy, Michael 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (6 Pankreas-Zentren), Europa

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 2 Bewertung(en)

Antoniou, E. et al. Is resection of pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis review of current literature. ANZ journal of surgery. 86. 973-977. 2016			
Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature Ref
Evidence level: 1 Study type: systematisches Review Databases: PubMed Search period: 1990 bis 04/05 2016 Inclusion Criteria: 1. mehr als 10 Patienten 2. PDAC und Lebermetastasen Exclusion Criteria: 1. Konferenzabstrakte 2. Gesamtüberleben	Population: Patienten mit PDAC und Lebermetastasen (PDAC LM) Intervention: synchrone oder metachrone Resektion der Lebermetastasen mit kurativer Intention Comparison: keine Resektion der Lebermetastasen	Primary: Gesamtüberleben Mortalität Morbidität Secondary: Results: n=8 Studien n=203 Patienten Keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse Perioperative Mortalität nahe 0% Steigendes medianes Gesamtüberleben ABER: kleine Stichproben inkonsistente Vergleichspopulationen keine Generalisierung der Ergebnisse möglich Möglicherweise profitieren nur ausgewählte Patientengruppen	Klempnauer J Piso P, Pichlm resection in metastases pancreatic justified?]. Chi 67: 366–70. Takada T, Yasu H, Yoshida M Simultaneous hepatic rese pancreato-duo for metastatic head carcinom improve Hepatogastroe 1997; 44: 567–7 Adam R, Chic et al. Hepatic noncolorectal nonendocrine

<p>kein primäres Outcome</p> <p>3. Zelllinien oder Tiermodelle</p> <p>4. nicht englisch oder deutsch</p> <p>5. Duplikate</p>	<p>Author's Conclusion: Undoubtedly, the present review article highlights the lack of large data sets that would facilitate the identification of prognostic factors and, consequently, the formulation of precise operative indications for patients with PDAC LM. In this respect, the existing literature remains largely inconclusive. As such, an international database that would audit cases that have undergone resection is warranted.</p>	<p>metastases: 1,452 patient development of a prognostic Surg. 2006; 244</p> <p>Shrikhande S, Reiser C et al. Resection for M ductal adenocarcinoma. Ann. Surg. Oncol. 2010; 118–27.</p> <p>Seelig SK, Chromik AM, Uhl W, et al. Pancreatic resection for advanced M carcinoma: the synchronous metastasectomy. Surg. Oncol. 2010; 2010: 579–84.</p> <p>Duenschede F, Langsdorf C. Treatment of m and simultan metastases o cancer. Eur. J. Surg. Oncol. 2010; 44: 209–14.</p> <p>Klein F, Guckelberger S. Impact of s liver resection on liver meta: pancreatic adenocarcinon. Gastroenterol. Surg. 2012; 2012: 939–44.</p> <p>Tachezy M, Janot M et al. Resections oligometastatic cancer: dis principle in a pancreatic op retrospective analysis. Su 2012; 2012: 136–44.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: nicht angegeben

Study Quality: nicht angegeben

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: unklar, nur PubMed

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar
 Metaanalyse erfolgt: nein
 Prüfung der Heterogenität: unklar

Gebauer, F. et al. [Oligometastasis in pancreatic cancer : Current state of knowledge and spectr therapy]. Oligometastasierung beim Pankreaskarzinom : Aktueller Kenntnisstand und Spektrum der Le 89. 510-515. 2018

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: systematische Recherche</p> <p>Databases: Medline, PubMed</p> <p>Search period: nicht angegeben</p> <p>Inclusion Criteria: nicht angegeben</p> <p>Exclusion Criteria: nicht angegeben</p>	<p>Population: Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) mit Oligometastasierung</p> <p>Intervention: Lokaltherapie (Resektion, RFA, MWA) bei Hepatischen Metastasen, Pulmonalen Metastasen (LT+)</p> <p>Comparison: keine Lokaltherapie (LT-)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Perioperative Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Fallserien</p> <p>Keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse</p> <p>Gesamtüberleben:</p> <p><u>Hepatische Metastasierung:</u> Resektion Möglicherweise verlängertes Gesamtüberleben RFA/MWA keine Ergebnisse für PDAC</p> <p><u>Pulmonale Metastasen</u> Resektion Möglicherweise verlängertes Gesamtüberleben</p> <p><u>Perioperative Mortalität</u> Hepatische Metastasierung: in den meisten Studien <5%</p> <p>Fazit für die Praxis Das Evidenzniveau für eine synchrone hepatische Metastasen- und Primärtumorresektion ist schwach, auch wenn einige Fallserien ein vergleichbares Gesamtüberleben berichten konnten, wie es mit modernen Chemotherapieregimen erreicht werden kann.</p> <p>Eine Empfehlung für dieses Vorgehen kann anhand der vorliegenden Daten nicht gegeben werden, die Ergebnisse</p>	<p>1. Arnaoutakis GJ, Rangachari D, Laheru (2011) Pulmonary resection for isolated pancreatic adenocarcinoma metastasis: an analysis of outcomes and survival. J Gastrointest Surg 15:1611–1617</p> <p>2. Broomfield JA, Greenspoon JN, Swam (2014) Utilization of stereotactic ablative radiotherapy in the management of oligometastatic disease. Curr Oncol 21:115–117</p> <p>3. Chiapponi C, Berlth F, Plum PS et al (2017) Oligometastatic disease in upper gastrointestinal cancer—how to proceed? Visc Med 33:31–34</p> <p>4. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al (2014) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 364:1817–1825</p> <p>5. De Jong MC, Tsai S, Cameron JL et al (2017) Safety and efficacy of curative intent surgery for peri-ampullary liver metastasis. J Surg Oncol 102:256–263</p> <p>6. Disibio G, French SW (2008) Metastatic pancreatic cancers: results from a large autopsy study. Pathol Lab Med 132:931–939</p> <p>7. Fidler IJ, Hart IR (1982) Biological diversity of metastatic neoplasms: origins and implications. Science 217:998–1003</p> <p>8. Frigerio I, Regi P, Giardino A et al (2017) Downstaging in stage IV pancreatic cancer: is a larger population eligible for surgery? Ann Surg 244:2397–2403</p> <p>9. Gebauer F, Kloth K, Tachezy M et al (2017) Limitations in applying the fistula class for pancreatic cancer by the Study Group for Pancreatic Fistula. Ann Surg 256(1):130–138. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824f24e4</p> <p>10. Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL (2007) Is resection of periampullary pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? Cancer 110:2484–2489</p> <p>11. Hackert T, Niesen W, Hinz U et al (2017) Surgery of oligometastatic pancreatic cancer. Surg Oncol 43:358–363</p> <p>12. Hellman S, Weichselbaum J (2013) Oligometastases. J Clin Oncol 13:8–10</p>

der vorhandenen Studien zeigen allerdings die Notwendigkeit für prospektive Untersuchungen zu diesem Thema.

Patienten mit pulmonalen Metastasen scheinen sich in ihrem biologischen Verlauf grundlegend von Patienten mit intraabdominellen Metastasen zu unterscheiden, hier scheint eine metachrone pulmonale Metastasenresektion bei ausgewählten Patienten gerechtfertigt zu sein.

Author's Conclusion: Die Ergebnisse der vorliegenden Studie erlauben keine generelle Aussage darüber, ob resezierende Eingriffe im metastasierten Stadium gerechtfertigt sind. Dennoch zeigen die Ergebnisse einen möglichen Vorteil für gewisse Patientensubpopulationen. Prospektive Studien sind zwingend notwendig, um einen möglichen Stellenwert chirurgischer Eingriffe im metastasierten Stadium belegen zu können.

13. HuaYQ,WangP,ZhuXYetal (2017)Radic ablation for hepatic oligometastatic panc cancer: an analysis of safety and efficacy Pancreatology17:967–973

14. Huang L, Jansen L, Balavarca Y et al Resection of pancreatic cancer in Europe an international large-scale study highlig large variations. Gut. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314828>

15. Klein F, Puhl G, Guckelberger O et al Impact of simultaneous liver resection fo liver metastases of pancreatic adenocarc Gastroenterol Res Pract. <https://doi.org/10.1155/2012/939350>

16. Klempnauer J, Ridder GJ, Bektas H et al Extended resections of ductal pancreatic cancer: impact on operative risk and prognosis. Oncology53:47–53

17. Kneuert PJ, Cunningham SC, Cameron JL (2011) Palliative surgical management of unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. J Gastrointest Surg 15:1917–1927

18. KrugerS,HaasM,BurgerPJetal(2016)Isolated liver metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer. Pancreatol 16:593–598

19. Louvet C, Philip PA (2008) Accomplishments in 2007 in the treatment of metastatic pancreatic cancer. Gastrointest Cancer Res 2:S37–S44

20. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter KL (2009) Simultaneous versus staged resection of synchronous colorectal cancer liver metastases. J Am Coll Surg 208:842–850 (discussion 850–851)

21. Mayo SC, Nathan H, Cameron JL et al Conditional survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma resected with curative intent. Cancer 118:2674–2681

22. Michalski CW, Erkan M, Huser N et al Extended resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review. Dig Dis 25:473–480

23. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer 124:2913–2921

24. Seufferlein T, Porzner M, Becker T et al Guidelines for the management of pancreatic cancer: guideline exocrine pancreatic cancer. Z Gastroenterol 51:1395–1440

25. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C et al Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 14:118–124

26. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2017) Cancer statistics, 2017. *Ca Cancer J Clin* 67:7–30
27. Singh A, Singh T, Chaudhary S (2017) Synchronous resection of solitary liver metastases with pancreaticoduodenectomy. *JOP* 11:434–4
28. Tachezy M, Gebauer F, Janot M et al (2017) Synchronous resection of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: disputing a principle of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery* 160:136–144
29. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW et al (2017) Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017: featured updates to the NCCN guidelines. *Compr Canc Netw* 12:1083–1093
30. Von Hoff DD, Ervin T, Arena F et al (2013) Survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369:1691–1703
31. Wangjam T, Zhang Z, Zhou XC et al (2017) Resected pancreatic ductal adenocarcinoma with recurrence limited in lung have a significantly better prognosis than those with other recurrence patterns. *Oncotarget* 6:36903–36910

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: F. Gebauer, A. I. Damanakis und C. Bruns geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Study Quality: nicht angegeben

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

PICO Frage klar formuliert: nein

Ausreichende Suchstrategie unklar

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: unklar

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metanalyse erfolgt: nein

Prüfung der Heterogenität: keine Prüfung erfolgt

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 6 Bewertung(en)

Crippa, S. et al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver responding to chemotherapy?. *European Journal of Surgical Oncology*. 42. 1533-1539. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 4	Intervention: Resektion des Primärtumors und der Metastasen nach Ansprechen auf primäre	Primary: Gesamtüberleben Postoperative Mortalität Morbidität Rezidiv Secondary: Results: Follow-up
Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (2 Kliniken), Italien		

<p>Number of Patient: n=127 n=116 ohne Resektion (R-) n=56 radiologisches Ansprechen nach primärer Chemotherapie davon n=11 Resektion (R+)</p> <p>Recruiting Phase: 01/2003 - 12/2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. pathologisch nachgewiesenes PDAC</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Vorliegen von extrahepatischen Metastasen 2. ECOG PS \geq 3 3. alleinige Supportive Therapie</p>	<p>Chemotherapie (R+)</p> <p>Comparison: Keine Resektion nach primärer Chemotherapie (R-)</p>	<p>nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben: <u>R+ vs. Gesamtkohorte</u> Statistisch signifikant längeres Gesamtüberleben bei R+ R+: 39 Monate Gesamtkohorte: 11 Monate p < 0.0001</p> <p><u>R+ vs. Patienten mit Ansprechen nach primärer Chemotherapie (mit Resektion) (n=56)</u> Statistisch signifikant längeres Gesamtüberleben bei R+ R+: 39 Monate Patienten mit Ansprechen: 12 Monate p < 0.0001</p> <p><u>unabhängige Faktoren für das Gesamtüberleben:</u> primäre Chemotherapie mit multiplen Agentien HR 0,512 (95%CI 0.310-0.844) p=0.009</p> <p>chirurgische Resektion HR 0,360 (95%CI 0.152-0.856) p=0.006</p> <p>>5 Metastasen bei Diagnosestellung HR 3,515 (95%CI 1.304-9.479) p=0.013</p> <p>CA 19-9 Reduktion <50% zur Baseline HR 2,708 (95%CI 1.417-5.175) p=0.003</p> <p>Postoperative Mortalität: keine</p> <p>Morbidität (R+): 27%</p> <p>Rezidiv (R+): 10/11 Patienten</p> <p>Author's Conclusion: In summary, to our knowledge, this is the first study that describes the results of surgical resection of patients with metastatic cancer limited to the liver after primary chemotherapy. This study demonstrates that multiagent chemotherapy can be effective in treating patients with good performance status, achieving complete/partial radiological response in 4/10 cases and biochemical response in 3/10. Surgical resection was carried out in a limited number of highly-selected patients and was associated with improved survival. Further prospective studies are needed to confirm the possible benefit of surgery and to define the possible indications of surgical resection.</p>
--	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: All authors declare that this paper has no sources of funding.

COI: All authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja
 Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Kim, Y. et al. Improved survival after palliative resection of unsuspected stage IV pancreatic adenocarcinoma. HPB. 18. 325-331. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Südkorea</p> <p>Number of Patient: n=70 mit Resektion (R) n=35 ohne Resektion, gematcht (NR)</p> <p>Recruiting Phase: 2000-2009</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC mit intraoperativ gefundenen Metastasen</p> <p>Exclusion Criteria: 1. intraduktale papilläre, muzinöse Neoplasie 2. neuroendokrinen Tumor 3. Metastasen im Pankreas, die von einem anderen Primärtumor ausgehen</p>	<p>Intervention: Resektion bei intraoperativ gefundenen Metastasen (R)</p> <p>Comparison: keine Resektion bei intraoperativ gefundenen Metastasen (Bypass oder Biopsie) (NR)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Operationszeit Bluttransfusionen Dauer des Krankenhausaufenthaltes 30-Tage Mortalität Postoperative Morbidität Postoperative Chemotherapie</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 5,9 Monate (0,7-81,5)</p> <p>Gesamtüberleben <u>R vs. NR</u> statistisch signifikant höhere Überlebensrate bei R p<0,001</p> <p><u>R + Chemotherapie vs. NR + Chemotherapie</u> statistisch signifikant höhere Überlebensrate bei R + Chemotherapie p=0,017</p> <p>Operationszeit R vs. NR statistisch signifikant länger bei R R: 491,9 min NR: 174,9 min p<0,001</p> <p>Bluttransfusionen R vs. NR statistisch signifikant mehr bei R R: 2,40 units NR: 0,26 units p<0,001</p> <p>Dauer des Krankenhausaufenthaltes R vs. NR statistisch signifikant länger bei R R: 23,5 Tage NR: 16,3 Tage p=0,009</p> <p>30-Tage Mortalität Keine</p> <p>Postoperative Morbidität R vs. NR statistisch signifikant häufiger bei R R: 42,9% NR: 17,1% p=0,023</p> <p>kein statistisch signifikanter Unterschied bei schweren Komplikationen</p> <p>Postoperative Chemotherapie</p>

R vs. NR
 statistisch signifikant häufiger nach R
 R: 82,9%
 NR: 57,1%
 p=0,019

Author's Conclusion: In summary, our data couldn't s
 recommendation but may implicate some possibility of stage IV PD/
 The basic premise for this aggressive approach is acceptable
 morbidity and mortality. In highly selected patients of stage IV PDA
 resection and chemotherapy might have some role in survival gain.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None declared

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Klaiber, U. et al. Prognostic Factors of Survival After Neoadjuvant Treatment and Resection Unresectable Pancreatic Cancer. Annals of surgery. . . 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=280 n=82 R0 n=99 R1 < 1 mm n=99 R1 direct n=45 Oligometastasen (13 Peritoneum, 27 Leber, 4 entfernte Lymphknoten, 1 Lunge, 1 Milz, 1 Nebenniere, 1 Schambein) (gleichmäßig über die 3 Resektionsgruppen verteilt)</p> <p>Recruitment Phase: 01/2006 – 02/2017</p> <p>Inclusion Criteria: 1. primär irresektable PDAC 2. borderline resektabel, lokal fortgeschritten nach neoadjuvanter Therapie und Resektion 3. Oligometastasierung die komplett reseziert werden konnte</p> <p>Exclusion Criteria: 1. periampulläre Karzinome, neuroendokrine Tumore, anaplastische Karzinome, Carcinoma in situ 2. andere synchron metastasierte Tumore 3. mittlere bis große Metastasen, die nicht reseziert werden</p>	<p>Intervention: R0-Resektion nach neoadjuvanter Therapie (R0 = tumorfreier Resektionsrand von >1mm)</p> <p>Comparison: R1-Resektion nach neoadjuvanter Therapie: 1. R1≤1mm = tumorfreier Resektionsrand ≤1mm (R1-1 mm) 2. R1 direct = mikroskopische Tumordinfiltration am Resektionsrand (R1-direct)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben 3-Jahres-Gesamtüberleben krankheitsfreies Überleben 3-Jahres krankheitsfreies Überlebensrate 30-Tage-Mortalität 90-Tage Mortalität Prognosefaktoren</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 18 Monate (11-22,3) Monate Gesamtüberleben Medianes Gesamtüberleben Gesamtkohorte (n=280) (14,6–22,3) Monate R0 vs. R1-1-mm vs. R1-direct statistisch signifikant R0 (n=82): 25,1 Monate (95% CI 16,2–30,0) R1-1-mm (n=99): 11,0 Monate (95% CI 9,8–12,2) R1-direct (n=99): 22,3 Monate (95% CI 19,8–24,8)</p>

konnten

4. makroskopische (R2) oder unbestimmbare (Rx)
Residualtumore

5. resektable Tumoren

p=0,0076

3-Jahres-Gesamtüberlebensrate
Gesamtkohorte (n=199)
(19,1–30,6)

R0 vs. R1-1-mm vs. R1-direct
statistisch signifikant

R0 (n=82): 35,0% (95% CI 24,8–45,8)

R1-1-mm (n=99): 20,0% (95% CI 12,0–31,0)

R1-direct (n=99): 18,1% (95% CI 10,5–28,4)

P=0,0076

Medianes Überleben mit/ohne

Chemotherapie

Statistisch signifikant

adjuvanter Chemotherapie

ohne adjuvante Chemotherapie

12,8 Monate (95% CI 7,9–17,7)

mit adjuvanter Chemotherapie

24,1 Monate (95% CI 17,7–30,5)

p=0,0225

3-Jahres-Gesamtüberlebensrate

mit/ohne Chemotherapie:

statistisch signifikant

adjuvanter Chemotherapie

ohne adjuvante Chemotherapie

20,0% (95% CI 11,4–31,0)

mit adjuvanter Chemotherapie

31,9% (95% CI 23,7–40,1)

p=0,0225

Medianes Überleben mit/ohne

adjuvante Chemotherapie

statistisch signifikant

adjuvanter Chemotherapie

ohne adjuvante Chemotherapie

6,2 Monate (95% CI 4,1–8,3)

mit adjuvanter Chemotherapie

11,5 Monate (95% CI 7,7–16,4)

p=0,0071

3-Jahres-krankeitsfreie Überlebensrate:

Gesamtkohorte (n=199)
(7,7–16,4)

R0 vs. R1-1-mm vs. R1-direct
statistisch signifikant

R0
 R0: 19,6% (95% CI 11
 R1-1-mm: 9,8% (95%
 R1-direct: 5,9% (95%
 p=0,0250

3-Jahres-krankheitsfrei
 Überlebensrate
 adjuvante Chemotherapie
 statistisch signifikant
 adjuvanter Chemotherapie
 ohne adjuvante Chemotherapie
 12,0% (95% CI: 7,0–18,0)
 mit adjuvanter Chemotherapie
 13,0% (95% CI 6,4–21,0)
 p 0,0071

30-Tage-Mortalität
 R0 vs. R1-1-mm vs. R1-direct
 kein statistisch
 Unterschied

90-Tage Mortalität
 R0 vs. R1-1-mm vs. R1-direct
 kein statistisch
 Unterschied

Prognosefaktoren

Unabhängige p
Faktoren für
Gesamtüberleben

Analyse):

1. präoperativer
 Serumspiegel von 100
 ≥100 vs <100 HR 1.15
 (1.15–2.17) p=0.0046
2. Lymphknotenbefall
 ypN1 vs ypN0 HR 1.23
 (1.23–2.40) p=0.0013
 ypN2 vs ypN0 HR 1.51
 (1.51–3.36) p<0.0001
3. ypM1-Stadium:
 ypM1 vs ypM0 HR 1.39
 (1.39–3.01) p=0.0003
4. arterielle/venöse Infiltration
 ja vs nein HR 1.87
 (1.87–2.52) p<0.0001

Unabhängige p
Faktoren für
krankheitsfreies
(multivariate Analyse)

1. präoperative CA 15.9
 Serum
 ≥100 vs <37 HR 1.80
 (1.80–2.56)
 p=0.0011
2. präoperative CA 15.9
 Serum
 ≥2.5 vs <2.5 HR 1.45
 (1.45–1.98)
 p=0.0213
3. ypT4-Stadium
 ypT4 vs ypT0/1/2/3 HR 1.06
 (1.06–3.02)
 p=0.0290
4. Lymphknotenbefall
 ypN1 vs ypN0 HR 1.23
 (1.23–2.40) p=0.0013

1.02–2.01)
 p=0.0377
 ypN2 vs ypN0 HR :
 1.36–3.01)
 p=0.0005
 5. Fernmetasta
 Erstdiagnose
 M1 vs lokale Ausbrei
 (95% CI 1.35–2.54)
 p=0.0002
 6. multiple Tumorloka
 Pankreas
 multiple vs single HR
 1.26–2.31)
 p=0.0006

Author's Conclusion
 undergoing resec
 neoadjuvant therapy
 initially unresecta
 preoperative CA
 lymph node
 involvement, metasta
 and vascular involve
 the R
 status, were
 prognostic factors
 survival.

Methodical Notes

Funding Sources: The resources and the facilities available at the Department of Surgery, University of Heidelberg, were used to conduct this study. No additional funding source was used.

COI: All authors declare no financial interests and no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: 11 Patienten (innerhalb von 90 Tagen nach Operation nachuntersucht: 5 Patienten und 6 mit R1 direkt) und 17 Patienten (innerhalb von 90 Tagen nach Operation verstorben (4 Patienten mit R mm), und 8 mit R1 direct) wurden aus krankheitsfreien Überlebensanalysen ausgeschlossen

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Lovecek, M. et al. Different clinical presentations of metachronous pulmonary metastases after pancreatic ductal adenocarcinoma: Retrospective study and review of the literature. World Gastroenterology. 23. 6420-6428. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Tschechische Republik</p> <p>Number of Patient: n=159</p>	<p>Intervention: metachrone pulmonale Metastasen (MPM)</p> <p>a) isolierte pulmonale Oligometastasen (MIPM)</p> <p>b) pulmonale und andere Metastasen (MAPM)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Secondary:</p>

n=117 metachron metastasiert
davon

n=96 metachrone nicht-pulmonale
Metastasen (MNPM)

n=20 metachrone pulmonale
Metastasen (MPM)

davon

n=5 isolierte pulmonale
Oligometastasen (MIPM)

n=15 pulmonale und andere Metastasen
(MAPM)

Recruiting Phase: 2006-2013

Inclusion Criteria: 1. PDAC
2. kurative Resektion
3. Metachrone pulmonale und nicht-
pulmonale Metastasen nach kurativer
Operation

Exclusion Criteria: 1. kein Rezidiv
2. Tod in postoperativer Periode (90
Tage)
3. R2-Resektion
4. unvollständige Daten

Comparison: metachrone
nicht-pulmonale Metastasen
(MNPM)

Results: Follow up
nicht angegeben

Gesamtüberleben
Überlebensraten

Gesamtkohorte (n=159)

1-Jahres-Überlebensrate: 66,7 %

2-Jahres-Überlebensrate: 36,6 %

3-Jahres-Überlebensrate: 28,1 %

5-Jahres-Überlebensrate: 18,7 %

Medianes Gesamtüberleben
Gesamtkohorte: 17,6 Monate

MPM vs. MNPM

Statistisch signifikant längere bei M

MPM: 31,81 Monate

MNPM: 16,9 Monate

p=0,004

Subgruppenanalyse Medianes Gesa
metachrone pulmonale Metastasen

MPM vs. MIPM vs. MAPM

Kein statistisch signifikanter Unters

MPM: 31,81 Monate

MPMI: 81,36 Monate

MPMA: 23,37 Monate

p=0,054

Medianes krankheitsfreies Überlebe

MNPM vs. MPM

Statistisch signifikant längere bei M

MPM: 19,58 Monate

MNPM: 9,48 Monate

p=0,005

Subgruppenanalyse Medianes Kra
Überleben metachrone pulmonale
(MPM)

MPM vs. MIPM vs. MAPM

Kein statistisch signifikanter Unters

MPM: 19,58 Monate

MPMI: 35,44 Monate

MPMA: 17,26 Monate

p=0,412

Metastasenlokalisationen

Häufigkeiten im ersten Jahr nach O

57% Leber

37% Lokoregionales Rezidiv

22% Lymphknoten

18% Peritoneum

10% Lunge

51% multiple Lokalisationen

Häufigkeiten im zweiten Jahr nach O

45% Lokoregionales Rezidiv

40% Lymphknoten

20% Leber

20% Lunge

40% multiple Lokalisationen

Author's Conclusion: In
metachronous pulmonary metastas
as first and only site of recu
resection for
PDAC develop later and have bett

than other presentations of metastatic disease longer than in patients with other sites of disease. Three different clinical scenarios according to the site of pulmonary oligometastases with different prognosis and distinct therapeutic strategy were compared. Resection of pulmonary metastases was associated with low mortality and low morbidity. Patients who underwent pulmonary metastasectomy had longer survival than patients treated with chemotherapy. Thus, surgery should be considered for all patients with solitary pulmonary metastases. This has to be carefully weighed in each individual patient. Early diagnosis of recurrence should be viewed as a precondition for successful management of these cases. Careful follow up with short intervals and flexible PET/CT scanning can lead to early identification of recurrence.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, no. 16-28375A to Mohelnikova-D

COI: The authors declare that they have no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Shi, H. J. et al. Preoperative evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma with synchronous liver metastases. Diagnosis and assessment of unresectability. World Journal of Gastroenterology. 22. 10024-10037. 2010

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 4 Study type: retrospektive Kohorte,	Intervention: Intervention I: kurative simultane Resektion von	Primary: Gesamtüberleben Resektabilitätskriterien für Patienten mit PDAC und Lebermetastase Prädiktoren für synchrone Lebermetastasen Peri- und postoperativer Verlauf

<p>unizentrisch, China</p> <p>Number of Patient: n=69 mit resektablem Pankreaskarzinom und synchronen Lebermetasen</p> <p>davon n=30 simultane kurative Resektion (Gruppe A) n=39 palliativer Bypass (Gruppe B)</p> <p>Zur Untersuchung von Prädiktoren für Lebermetasen n=138 mit kurativer Resektion, ohne Metastasen als gematchte Kontrollgruppe (1:2) (Gruppe C)</p> <p>Recruiting Phase: 03/2007-12/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigtes PDAC 2. Lebermetastasen 3. Operation</p> <p>Exclusion Criteria: 1. unresektables PDAC 2. neuroendokrine Tumore 3. Zystadenokarzinome 4. Ampulläre Karzinome 5. Karzinome im distalen Gallengang 6. Karzinome im Duodenum 7. extrahepatischen Metastasen 8. peritoneale Metastasen 9. serosale Implantate</p>	<p>Karzinom und Lebermetastasen (Gruppe A)</p> <p>Intervention II: kurative simultane Resektion oder palliativer Bypass Karzinom mit synchronen Lebermetastasen (Gruppe A + Gruppe B)</p> <p>Comparison: Comparison I: palliative Bypass- Operation Karzinom mit synchronen Lebermetastasen (Gruppe B)</p> <p>Comparison II: kurative Resektion Karzinom ohne Metastasen (Gruppe C)</p>	<p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Medianes Gesamtüberleben <u>Gruppe A+B vs. Gruppe C</u> Statistisch signifikant längeres Überleben Gruppe C Gruppe A+B: 7,0 Monate Gruppe C: 16,9 Monate p<0,001</p> <p><u>Gruppe A vs. Gruppe C</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Gruppe A: 15,7 Monate Gruppe C: 16,9 Monate p<0,085</p> <p>Gruppe B: 4,4 Monate</p> <p>Prognostische Faktoren für ein verkürztes Langzeitüberleben (Analyse) Alter (>62) HR 2,191; 95% CI: 1,182-4,060 p=0,013</p> <p>CA125 (>62 U/mL) HR 2,601 95% CI: 1,403-4,832 p=0,002;</p> <p>Resektabilitätskriterien: Parameter für Irresektabilität (multivariate Analyse) Gruppe A vs. Gruppe B Alter (>62) OR 3,921; 95% CI: 1,271-12,632 p=0,022</p> <p>CA125 (>62 U/mL) OR 5,181 95% CI: 1,612-16,665 p=0,006 Sensitivität 71,79% Spezifität 70,00%</p> <p>Keine Parameter für Irresektabilität:</p> <p>CA19-9 (>400 U/mL) OR 1.760 95% CI: 0,517-5992 p=0,366</p> <p>Albumin (≤35 g/L) OR 1,796 95% CI: 0,516-6,253 p=0,357</p> <p>Prädiktoren für synchrone Lebermetastasen Gruppe A+B vs. Gruppe C CA125 >38 U/mL OR 12,397 95% CI: 5,468-28,105 p<0,001 Sensitivität 71,01% Spezifität 87,61%</p> <p>diabetes mellitus OR 3,343 95% CI: 1,539-7,262, p=0,002</p> <p>Keine Prädiktoren für synchrone Lebermetastasen CA19-9 (>400 U/mL) OR 2,398 95% CI: 0,909-6,327 p=0,077</p> <p>CEA (≤5 U/mL) OR 0,672 95% CI: 0,249-1,817 p=0,434</p> <p>Neutrophile-Lymphozyten-Ratio (NLR; >5) OR 0,934 95% CI: 0,283-3,083 p=0,911</p> <p>Intra- und postoperativer Verlauf Gruppe A vs. Gruppe C Keine statistisch signifikanten Unterschiede bei: Durchschnittlicher Operationszeit</p>
--	---	---

Medianem Blutverlust
Häufigkeit von Transfusionen roter Blutkörperchen
postoperativen Komplikationen
Dauer des Krankenhausaufenthaltes

in-Hospital Mortalität
keine

Author's Conclusion: In conclusion, diagnosis and treatment of liver metastases from PDAC must be individualized in the era of precision medicine to account for the highly malignant biological behavior. Serum CA125 level over 38 U/ml is associated with synchronous liver metastasis from PDAC, and serum CA125 level over 38 U/ml is associated with unresectability of metastatic disease burden. The use of serum CA125 levels facilitates the careful diagnosis of synchronous liver metastases from PDAC pre-operatively and the prudent selection of patients for simultaneous resections for primary PDAC and synchronous liver metastasis for the sake of prolonged survival and substantial reduction in morbidity or mortality. Therefore, simultaneous resections for primary PDAC and synchronous liver metastasis are justified by prolonged survival. The use of serum CA125 levels facilitates the careful diagnosis of synchronous liver metastases from PDAC pre-operatively and the prudent selection of patients for simultaneous resections for primary PDAC and synchronous liver metastasis for the sake of prolonged survival and substantial reduction in morbidity or mortality. Therefore, simultaneous resections for primary PDAC and synchronous liver metastasis are justified by prolonged survival. It is foreseeable that the indications for simultaneous resections for precisely diagnosed liver-metastasized pancreatic cancer will be extended with the development of surgical techniques and thus patients will have a clear survival benefit.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by the National Natural Science Foundation of China, No. 81472221; Clinical Key Project of the National Health and Family Planning-Oncology 2013-2015.

COI: The authors declare no conflict of interest

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Tachezy, Michael et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputin in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. Surgery (United States) 144. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 4	Intervention: kurative simultane Resektion von Karzinom und Lebermetastasen (R)	Primary: Gesamtüberleben Morbidity und Mortalität Secondary: Results: Follow-up Median 8,7 Monate.
Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (6 Pankreas-Zentren), Europa	Comparison: abdominale Exploration ohne Tumorresektion (E)	Medianes Gesamtüberleben R vs. E statistisch signifikant längeres Überleben bei R R: 14.5 Monate, 95% CI 10.8–18.2 E: 7.5 Monate, 95% CI 4.9–10.2
Number of Patient: n=138 n=69 Resektion (R) n=69	abdominale	

<p>Exploration (E)</p> <p>Recrutierung Phase: 06/1994 - 07/2014</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. histologisch bestätigtes PDAC und Lebermetastasen 2. Lebermetastasen sicher resezierbar 3. vollständige makroskopische Tumorresektion 4. simultane Resektion der Lebermetastasen <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ampulläre Karzinome 2. Karzinome im distalen Gallengang 3. Karzinome im Duodenum 3. Metastasen in anderen Regionen als der Leber 4. regionaler Lymphknotenbefall, (Fernmetastasen, nicht-regionale Lymphknotenstationen) 	<p>p<0.001</p> <p>5-Jahres Überlebensrate R vs. E R: 5,8% (4/69) E 0%</p> <p>Subgruppenanalyse medianes Gesamtüberleben nach Tumorloka <u>linksseitige Tumoren (n=36):</u> R vs. E Kein statistisch signifikanter Unterschied R: 14.0 Monaten (95% CI 6,7-21,3) E: 12.0 Monaten (95% CI 4,4-19,6) p=0,198</p> <p><u>rechtsseitige Tumoren (n=102):</u> R vs. E statistisch signifikant längeres Überleben bei R R: 14.5 Monate (95% CI 10.4–18.5) E: 7.0 Monate (95% CI 5.5–8.5) p<0.001</p> <p>Morbidität und Mortalität <u>Mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes</u> R vs. E Statistisch signifikant länger bei R R: 16 Tage (6-99) E: 12 Tage (2-34) p<0,02</p> <p><u>Medianer Aufenthalt auf der Intensivstation</u> R vs. E Statistisch signifikant länger bei R R: 0 Tage (0-20) E: 0 Tage (0-5) p<0,02</p> <p><u>Gesamtmorbidität</u> R vs. E Statistisch signifikant höher bei R R: 68% E: 48% , p=0.025</p> <p><u>Reoperationsraten</u> R vs. E Kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p><u>30-Tage-Mortalität:</u> R vs. E Kein statistisch signifikanter Unterschied gleich (1/1) p=1,000</p> <p>Prognosefaktoren für Gesamtüberleben (multivariate Analyse) Resektion prognostisch für mediane Gesamtüberleben E vs. R HR 2.224 (95% CI 1.448-3.415) p<0,001</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, this study has added some information to the discussion about combined pancreatic and li for selected patients with PDAC complicated by a limited bu metastases. Despite the multiple limitations of our study and required in the interpretation of the data, the apparent improved to synchronous resections, in our opinion, merits a prospect address the potential survival benefits of such a procedure in hi patients.</p>
<p>Methodical Notes</p>	

Funding Sources: No funding was received to conduct the study.

COI: The authors declare no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Schlüsselfrage:

SF 3.6 Laparoskopische/Robotische Operation
Sehen Sie eine Indikation für die laparoskopische/robotische Operationstechnik im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?

Inhalt: 19 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Abu, Hilal M. 2012	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, UK
Bauman, Marita D. 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Boggi, U. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Italien
Chen, Shi 2017	2	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT), unizentrisch, China
de Rooij, T. 2019	2	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT), multizentrisch (14 Zentren) Niederlande
Huang, Bin 2016	1	systematisches Review + Metaanalyse
Kauffmann, Emanuele F. 2019	4	retrospektive Kohorte (Propensity-Score-matched), unizentrisch, Italien
Kornaropoulos, Michail 2017	1	systematisches Review
Kutlu, O. C. 2018	4	retrospektive Kohorte (Propensity-Score-matched), multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB), USA
Lyman, W. B. 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
McMillan, M. T. 2017	4	retrospektive Kohorte (Propensity-Score-matched), multizentrisch (OPD) unizentrisch (RPD), USA
Mirkin, Katelin A. 2018	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)) USA
Nassour, Ibrahim 2018	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)) USA
Plotkin, Anastasia 2017	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP)), USA
Raof, M. 2018	4	retrospektive Kohorte (Propensity-Score-matched), multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Raof, M. 2018	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)) USA
Sharpe, Susan M. 2015	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)) USA
Tran Cao, Hop S. 2014	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Nationwide Inpatient Sample (NIS Data Base), USA
Xourafas,	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (American College of Surgeons

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 2 Bewertung(en)

Huang, Bin et al. Systematic review and meta-analysis of robotic versus laparoscopic distal pancreatectomy for benign and malignant pancreatic lesions. *Surgical Endoscopy*. 30. 4078-4085. 2016

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: systematisches Review + Metaanalyse</p> <p>Databases: MEDLINE, Scopus, EMBASE</p> <p>Search period: bis 31.07.2015 (keine Angabe zum Suchzeitraum)</p> <p>Inclusion Criteria: 1. prospektive und retrospektive Kohortenstudien 2. Vergleich von LDP und RDP 3. maligne, borderline maligne oder benigne Erkrankungen 3. mindestens eins der Outcomes des Reviews berichtet 4. englische Publikationen</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Fallberichte 2. Doppelpublikationen</p>	<p>Population: erwachsene Patienten mit maligner, borderline maligner oder benigner Erkrankung und distaler Pankreatektomie</p> <p>Intervention: laparoskopische distale Pankreatektomie (LDP)</p> <p>Comparison: robotergestützte distale Pankreatektomie (RDP)</p>	<p>Primary: Konversionen zur offenen OP Transfusionsrate Milzerhalt Operationszeit Komplikationen Länge des Krankenhausaufenthaltes</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: n=9 Studien n=1167 Gesamtpopulation n=929 LDP n=238 RDP</p> <p>Konversionen zur offenen OP LDP vs. RDP (7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 0,35 (95%CI 0,11 – 1,13) p=0,08</p> <p>Milzerhalt LDP vs. RDP (5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 2,37 (95%CI 0,50 – 11,30) p=0,28</p> <p>Operationszeit LDP vs. RDP (4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied WMD 21,55 (95%CI -65,28 – 108,37) p=0,63</p> <p>Transfusionsrate LDP vs. RDP (3 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1,30 (95%CI 0,54 – 3,13) p=0,56</p> <p>Komplikationen <u>Pankreasfistel</u> LDP vs. RDP (7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1,05 (95%CI 0,67 – 1,65) p=0,83</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes LDP vs. RDP (4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>	<p>Waters JA, Canal DF, Wiebke EA, Dumas RP, Bean JD, Aguilar-Saavedra JR, Bal CG, House MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, Pitt HA, Lillemoe KD, Schmidt CM (2010) Robotic distal pancreatectomy: cost effective? <i>Surgery</i> 148:814-823</p> <p>Kang CM, Kim DH, Lee WJ, Chi HS (2011) Conventional laparoscopic and robot-assisted spleen-preserving pancreatectomy: does the da Vinci have clinical advantages? <i>Surg Endosc</i> 25:2004–2009</p> <p>Daouadi M, Zureikat AH, Zenati MS, Choudry H, Tsung A, Bartlett DL, Hughes SJ, Lee KK, Mose AJ, Zeh HJ (2013) Robot-assisted minimally invasive distal pancreatectomy is superior to the laparoscopic technique. <i>Ann Surg</i> 257:128–132</p> <p>Ito M, Asano Y, Shimizu T, Uyama I, Horiguchi A (2014) Comparison of standard laparoscopic distal pancreatectomy with minimally invasive distal pancreatectomy using the da Vinci S system. <i>Hepatogastroenterology</i> 61:493–496</p> <p>Duran H, Ielpo B, Caruso R, Ferri V, Quijano Y, Diaz E, Fabra I, Oliva C, Olivares S, Vicente E (2014) Does robotic distal pancreatectomy surgery offer similar results as laparoscopic and open approach? A comparative study from a single medical center. <i>Int J Med Robot</i> 10:280–285</p>

		<p>Unterschied WMD -0,61 (95%CI -1,40 – 0,19) p=0,13</p> <p>Author's Conclusion: In summary, this meta-analysis demonstrated that despite the small number of patients, the robotic approach for distal pancreatectomy (DP) is apparently as safe and efficacious as the laparoscopic approach. However, additional large randomized controlled trials are needed to verify the effects of robotic distalpancreatectomy (RDP).</p>	<p>Balzano G, Bissolati M, Boggi U, Bassi C, Zerbi A, Falconi M, AISP Study Group on Distal Pancreatectomy (2014) A multicenter survey on distal pancreatectomy in Italy: results of minimally invasive technique and variability of perioperative pathways. <i>Updates Surg</i> 66:253–263</p> <p>Lee SY, Allen PJ, Sadot E, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Fong Y, Jarnagin WR, Kingham TP (2015) Distal pancreatectomy: a single institution's experience in open, laparoscopic, and robotic approaches. <i>J Am Coll Surg</i> 220:18–27</p> <p>Butturini G, Damoli I, Crepaz L, Malleo G, Marchegiani G, Daskalaki D, Esposito A, Cingarlini S, Salvia R, Bassi C (2015) A prospective non-randomised single-center study comparing laparoscopic and robotic distal pancreatectomy. <i>Surg Endosc</i> 29:3163–3170</p> <p>Adam MA, Choudhury K, Goffredo P, Reed SD, Blazer D 3rd, Roman SA, Sosa JA (2015) Minimally invasive distal pancreatectomy for cancer: short-term oncologic outcomes in 1733 patients. <i>World J Surg</i> 39:2564–2572</p>
--	--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Drs. Bin Huang, Lu Feng, and Jichun Zhao have no conflicts of interest or financial ties to disclose

Study Quality: Bewertungsinstrument: Newcastle-Ottawa-Skala (NOS) (maximale Punktzahl 9 Punkte, NOS > 4 = hohe Qualität NOS-Wert < 4 = niedrige Qualität)

Ergebnisse der eingeschlossenen Studien: alle hohe Qualität (Scores 7 oder 8)

Heterogeneity: Chi²: p<0,10 statistisch signifikant, Cutt-Off-Werte: 25 % niedrige Heterogenität, 50 % moderate Heterogenität, 75 % hohe Heterogenität

Operationszeit (4 Studien) Chi²=29,12 df=3 p<0,00001 I²=90%

Konversionsrate (7 Studien) Chi²=13,85 df=6 p=0,03 I²=57%

Milzerhalt (5 Studien) Chi²=8,34 df=2 p<0,02 I²=76%

Transfusionsrate (3 Studien) Chi²=1,95 df=2 p=0,38 I²=0%

Pankreatisfisteln (7 Studien) Chi²=3,17 df=6 p<0,79 I²=0%

Länge des Krankenhausaufenthaltes (4 Studien) Chi²=12,34 df=3 p<0,006 I²=76%

Publication Bias: Bewertung: Horbold–Egger's test

Ergebnis: kein Publication Bias für Operationszeit, Konversionsrate, Erhaltung der Milz

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: ja, Heterogenität abhängig vom Outcome

Kornaropoulos, Michail et al. Total robotic pancreaticoduodenectomy: a systematic review of the literature. *Surgical Endoscopy*. 31. 4382-4392. 2017

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: systematisches Review</p> <p>Databases: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, BioMed Central</p> <p>Search period: 01/01/2003 - 31/07/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Sprache: englisch 2. mindestens eins der Outcomes des Reviews berichtet 3. verschiedene Pankreas-Erkrankungen 4. gesamte Operation robotisch 5. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT), Nicht-Randomisierte kontrollierte Studien (non-RCTs) 6. Vergleich mit offener und/oder laparoskopischer Pankreatoduodenektomie 7. Fallberichte, Fallserien</p> <p>Exclusion Criteria: 1. keine Informationen zu Outcomes des Reviews</p>	<p>Population: Patienten mit Pankreatoduodenektomie</p> <p>Intervention: robotergestützte Pankreatoduodenektomie (RPD)</p> <p>Comparison: offene Pankreatoduodenektomie (OPD)</p>	<p>Primary: Konversionen zur offenen OP Blutverlust Operationszeit</p> <p>Komplikationen Länge des Krankenhausaufenthalts Reoperation</p> <p>Lymphknotenstatus Resektionsstatus</p> <p>Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: n=13 Studien (non-RCTs) n=692 RPD</p> <p>Keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse</p> <p>Konversionen zur offenen OP (11 Studien) Mit steigender Anzahl durchgeführter RPD reduzierte Konversionsrate</p> <p>Blutverlust (13 Studien) signifikant geringerer bei RPD</p> <p>Operationszeit (13 Studien) länger bei RPD Operationszeit der RPD verkürzt sich mit steigender Zahl durchgeführter RPD</p> <p>Komplikationen (8 Studien) Aufgrund fehlender Daten aus großen Serien, Ergebnisse nicht repräsentativ</p>	<p>Giulianotti PC, Sbrana F, Bianco FM, Elli EF, Shah G, Addeo P, Caravaglios G, Coratti A (2010) Robot assisted laparoscopic pancreatic surgery: single surgeon experience. <i>Surg Endosc</i> 24:1646–1657</p> <p>Lai EC, Yang GP, Tang CN (2012) Robot-assisted laparoscopic pancreaticoduodenectomy versus open pancreaticoduodenectomy — a comparative study. <i>Int J Surg</i> 10:475–479</p> <p>Zhou NX, Chen JZ, Liu Q, Zhang X, Wang Z, Ren S, Chen XF (2011) Outcomes of pancreaticoduodenectomy with robotic surgery versus open surgery. <i>Int J Med Robot</i> 7:131–137</p> <p>Horiguchi A, Uyama I, Ito M, Ishihara S, Asano Y, Yamamoto T, Ishida Y, Miyakawa S (2011) Robot assisted laparoscopic pancreatic surgery. <i>Hepatobiliary Pancreat Sc</i> 18:488–492</p> <p>de Vasconcellos Macedo AL, Schraibman V, Okazaki S, Mauro FC, Epstein MG, Goldman SM, Lustosa SA, Matos D (2011) Treatment of intraductal papillary mucinous neoplasms neuroendocrine and periampullary pancreatic tumors using robotic surgery: a safe and feasible technique. <i>J Robot Surg</i> 5:35–41</p> <p>Baker EH, Ross SW, Seshadri R, Swan RZ</p>

Gallesekretion (4 Studien)

vergleichbare Inzidenz bei RPD und OPD

Pankreasfistel (11 Studien)

vergleichbare Inzidenz bei RPD und OPD

postoperative Blutungen (6 Studien)

vergleichbare Inzidenz bei RPD und OPD

verzögerte Magenentleerung (5 Studien)

tendenziell geringere Inzidenz bei RPD

Länge des Krankenhausaufenthaltes (12 Studien)
signifikant kürzer bei RPD

Reoperation (8 Studien)
vergleichbare Inzidenz bei RPD und OPD

Lymphknotenstatus
Anzahl der entfernten Lymphknoten (8 Studien)
bei RPD und OPD
vergleichbar

Resektionsstatus (8 Studien)
tendenziell weniger positive Ränder (R1-Resektionen) bei RPD

Mortalität (10 Studien)
vergleichbare Inzidenz bei RPD und OPD

Author's Conclusion: In summary, it is rational to conclude that robotic PD is safe and feasible in a high-volume institution where surgeons are experienced and medical staff are appropriately trained. Randomized controlled trials are certainly the best way to investigate this important question further. Data on cost analysis and long-term oncologic outcomes are needed to evaluate the cost-effectiveness of the robotic approach in

Iannitti DA, Vrochides D, Martinie JB (2015) Robotic pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: role in 2014 and beyond. *Gastrointest Oncol* 6:396-405

Chen S, Chen JZ, Zhan Q, Deng XX, Shen BY, Peng CH, Li HW (2015) Robotic assisted laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy: a prospective, matched mid-term follow-up study. *Surg Endosc* 29:3698-3711

Cunningham KE, Zenati MS, Petrie JR, Steve JL, Hogg ME, Zeh HJ, Zureikat AH (2016) A policy of omitting an intensive care unit stay after robotic pancreaticoduodenectomy is safe and cost-effective. *Surg Res* 204:8-14

Polanco PM, Zenati MS, Hogg ME, Shakir M, Boone BA, Bartlett DL, Zeh HJ, Zureikat AH (2016) An analysis of risk factors for pancreatic fistula after robotic pancreaticoduodenectomy: outcomes from a consecutive series of standardized pancreatic reconstructions. *Surg Endosc* 30:1523-1529

Boggi U, Napoli N, Costa F, Kauffmann EF, Menonna F, Iacopi S, Vistoli F, Amoresi G (2016) Robotic-assisted pancreatic resections. *World J Surg* doi:10.1007/s00268-016-3565-3

Rashid OM, Mullinax JE, Pimiento JM, Meredith KL, Malafa MP (2015) Robotic Whipple procedure for pancreatic cancer: the Moffitt cancer center pathway. *Cancer Control* 22:340-351

Boone BA, Zenati M, Hogg ME, Steve J, Moser AJ, Bartlett DL, Zeh HJ, Zureikat AH (2015) Assessment of quality outcome for robotic pancreaticoduodenectomy: Identification of the

		comparison with the open technique.	learning curve. JAMA Surg 150:416–422 MacKenzie S, Kosari K, Sielaff T, Johnson E (2011) The robotic Whipple operative strategy and technical considerations. Robot Surg 5:3–9
--	--	-------------------------------------	---

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Drs. Michail Kornaropoulos, Demetrios Moris, Eliza W. Beal, Marinos C. Makris, Apostolos Mitrousias Athanasios Petrou, Evangelos Felekouras, Adamantios Michalinos, Michail Vailas, Dimitrios Schizas and Alexandros Papalampros have no conflicts of interest or financial ties to disclose

Study Quality: Bewertungsinstrument: Newcastle-Ottawa-Skala (NOS) (maximale Punktzahl 9 Punkte, NOS > 6 = hohe Qualität NOS-Wert < 5 = niedrige Qualität)

Ergebnisse der eingeschlossenen Studien: alle hohe Qualität (Scores 6-9)

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metaanalyse erfolgt: nein

Prüfung der Heterogenität:

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 17 Bewertung(en)

Abu, Hilal M. et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a clinical and cost-effectiveness study. Surgical Endoscopy. 26. 1670-1674. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 4 Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, UK Number of Patient: n=51 davon n=7 PDAC n=16 ODP davon n=3 PDAC n=35 LDP davon n=4 PDAC Recruitment Phase: 01/2005-01/2011 Inclusion Criteria: 1.	Intervention: laparoskopische distale Pankreatektomie (LDP) Comparison: offene distale Pankreatektomie (ODP)	Primary: Blutverlust Transfusionsrate Milzerhalt Operationszeit Komplikationen Länge des Krankenhausaufenthaltes Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation Postoperative radiologische und/oder chirurgische Intervention Resektionsstatus Mortalität Kosten Secondary: Results: Follow-up Nicht angegeben Blutverlust (Median)

**distale
Pankreatektomie bei
benignen und
malignen Tumoren
oder Pankreatitis**

**Exclusion Criteria: 1.
zusätzliche
Organresektionen (z.
B. Dickdarm, Magen
oder Niere) während
der distalen
Pankreatektomie**

**LDP vs. ODP
statistisch signifikant geringer bei LDP
LDP 200 ml (50-900)
ODP 394 ml (75-2000)
p=0,038**

**Transfusionsrate
LDP vs. ODP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
LDP 1 Patient
ODP 2 Patienten
p=0,23**

**Milzerhalt
LDP vs. ODP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
LDP 14 (40 %)
ODP 3 (19 %)
p=0,203**

**Erhalt von Milzarterie und -Vene
LDP vs. ODP
statistisch signifikant häufiger bei LDP
LDP 8 (23 %)
ODP 0 (0 %)
p=0,045**

**Operationszeit (Median)
LDP vs. ODP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
LDP: 200 Min (120-420)
ODP: 225 Min (120-460)
p=0,93**

**Komplikationen
LDP vs. ODP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
LDP 14 (40 %)
ODP 11 (69 %)
p=0,075**

**Pankreaslecks
LDP vs. ODP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
LDP 10 (29 %)
ODP 7 (44 %)
p=0,35**

**Länge des Krankenhausaufenthaltes (Median)
LDP vs. ODP
statistisch signifikant kürzer bei LDP
LDP 7 Tage (3-25)
ODP 11 Tage (5-46)
p=0,007**

**Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation (Median)
LDP vs. ODP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
LDP 0 Tage (0-19)
ODP 0 Tage (0-7)
p=0,05**

**Postoperative radiologische und/oder chirurgische Intervention
LDP vs. ODP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
LDP 4 (11 %)
ODP 5 (31 %)
p=0,12**

Resektionsstatus (nur PDAC)

R1-Resektion

LDP 1 von 4 Patienten

ODP 1 von 3 Patienten

Mortalität**90-Tage-Mortalität**

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 0 (0 %)

ODP 1 (6 %)

p=0,3

Kosten**Intraoperative Kosten (Median)**

LDP vs. ODP

Statistisch signifikant höher bei LDP

LDP 6039 GBP (4276-9500)

ODP 5231 GBP (3409-9330)

p=0,033

Postoperative Kosten (Median)

LDP vs. ODP

Statistisch signifikant niedriger bei LDP

LDP 4547 GBP (1299-13937)

ODP 10094 GBP (2665-39291)

p=0,006

Gesamtkosten (inkl. Wiederaufnahmen) (Median)

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 11292 GBP (6508-30632)

ODP 16675 GBP (7209-60235)

p=0,171

Author's Conclusion: In summary, we showed that LDP is feasible and safe without having a negative impact on cost. The laparoscopic approach should be progressively adopted as the "gold standard" for the treatment of lesions in the pancreatic body and tail. However, extensive experience in pancreatic and laparoscopic surgery is required to optimize surgical outcomes.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Mr. Mohammad Abu Hilal, Mr. Mohammed Hamdan, Mr. Francesco Di Fabio, Mr. Neil W. Pearce, and Mr. Colin D. Johnson have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja
Verblindung: nein

Bauman, Marita D. et al. Laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic cancer is safe and effective. *Surgical Endoscopy*. 32. 53-61. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=79 n=33 LDP n=46 ODP</p> <p>Recruitment Phase: 2005-2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. distale Pankreatektomie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Kein PDAC 2. Alter < 18 Jahre</p>	<p>Intervention: laparoskopische distale Pankreatektomie (LDP)</p> <p>Comparison: offene distale Pankreatektomie (ODP)</p>	<p>Primary: Konversionen zur offenen OP Blutverlust Transfusionsrate Splenektomie Drainagen Operationszeit</p> <p>Komplikationen Länge des Krankenhausaufenthaltes Reoperation Besuche der Notaufnahme Wiederaufnahme</p> <p>Resektionsstatus Lymphknotenstatus Neoadjuvante Therapien Adjuvante Therapien Rezidiv</p> <p>Mortalität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Konversionen zur offenen OP 3 Patienten (9 %)</p> <p>Blutverlust LDP vs. ODP statistisch signifikant geringer bei LDP LDP 310 ml ± 68 ODP 597 ml ± 95 p=0,016</p> <p>Transfusionsrate LDP vs. ODP statistisch signifikant weniger bei LDP LDP 0 (0 %) ODP 13 (28 %) p=0,0008</p> <p>Splenektomie LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP 32 (91 %) ODP 45 (98 %) p=0,16</p> <p>Drainagen <u>Drainageanlage während OP</u> LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP 26 (74 %) ODP 41 (89 %) p=0,11</p>

mit Drainage entlassen

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 4 (12 %)

ODP 3 (7 %)

p=0,39

postoperative perkutane Drainageanlage

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 3 (9 %)

ODP 6 (13 %)

p=0,59

Operationszeit

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 3,9 h ± 0,2

ODP 4,2 h ± 0,2

p=0,36

Komplikationen

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 17 (52 %)

ODP 32 (70 %)

p=0,10

kein statistisch signifikanter Unterschied bei Schweregraden (Clavien Dindo-Grad)

Infektionen

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 6 (18 %)

ODP 13 (28 %)

p=0,30

Wundinfektionen

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 1 (3 %)

ODP 6 (13 %)

p=0,12

Pankreasfisteln

LDP vs. ODP

Statistisch signifikant seltener Typ C (nach ISGPF) bei LDP

Gesamt

LDP 8 (24 %)

ODP 16 (35 %)

p=0,31

Typ A

LDP 5 (18 %)

ODP 9 (20 %)

p=0,98

Typ B

LDP 3 (9 %)

ODP 1 (2 %)

p=0,17

Typ C

LDP 0 (0 %)

ODP 6 (13 %)

p=0,03

Typ B+C

LDP 3 (9 %)

ODP 7 (15 %)

p=0,42

Länge des Krankenhausaufenthaltes

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 7,6 Tage ± 1,4

ODP 9 Tage ± 0,7

p=0,44

Reoperation

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 1 (3 %)

ODP 5 (11 %)

p=0,19

Besuche der Notaufnahme

30 Tage post OP

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 6 (18 %)

ODP 14 (30 %)

p=0,22

Wiederaufnahmen

30 Tage post OP

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 5 (15 %)

ODP 8 (17 %)

p=1,0

90 Tage post OP

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 7 (21 %)

ODP 12 (26 %)

p=0,42

Resektionsstatus

R0-Resektionen

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 27 (77 %)

ODP 40 (87 %)

p=0,53

Lymphknotenstatus

Anzahl entnommener Lymphknoten

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 14,5 ± 1,1

ODP 17,5 ± 1,2

p=0,07

Anzahl positiver Lymphknoten

LDP vs. ODP

Statistisch signifikant niedriger bei LDP

LDP 0,8 ± 0,2

ODP 1,63 ± 0,3

p=0,04

Neoadjuvante Therapien

Neoadjuvante Chemotherapie

LDP vs. ODP

statistisch signifikant seltener vor LDP

LDP 0 (0 %)

ODP 11 (24 %)

p=0,002

Neoadjuvante Strahlentherapie

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 0 (0 %)

ODP 5 (11 %)

p=0,05

Adjuvante Therapien**Adjuvante Chemotherapie**

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 20 (61 %)

ODP 29 (63 %)

p=0,83

Adjuvante Strahlentherapie

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 8 (24 %)

ODP 9 (20 %)

p=0,62

Rezidiv

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 10 (30 %)

ODP 24 (52 %)

p=0,05

Mortalität**30-Tage-Mortalität**

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 1 (3 %)

ODP 0 (0 %)

p=0,23

90-Tage-Mortalität

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 1 (3 %)

ODP 7 (15 %)

p=0,08

Gesamtüberleben**Medianes Gesamtüberleben**

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP 18 Monate ±3

ODP 15 Monate ± 2

p=0,21

Überlebensraten

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

1-Jahres-Überlebensrate

LDP 24 (73 %)

ODP 27 (59 %)

p=0,20

2-Jahres-Überlebensrate

LDP 14 (42 %)

ODP 13 (28 %)

p=0,19

3-Jahres-Überlebensrate

LDP 6 (22 %)

ODP 6 (21 %)

p=0,53

4-Jahres-Überlebensrate

LDP 3 (20 %)

ODP 2 (10 %)

p=0,39

5-Jahres-Überlebensrate

LDP 3 (20 %)

ODP 2 (15 %)

p=0,39

Author's Conclusion: In summary, these results suggest that LDF appears to be a safe and effective surgical approach for the treatment of pancreatic adenocarcinoma in terms of postoperative morbidity and oncologic outcomes in the properly selected surgical patient. However future studies are needed and should be in the form of prospective randomized, multi-institutional clinical trials in order to eliminate surgeon or institutional biases with the stated aim to assess if LDF has improved outcomes and results in a higher rate of adjuvant chemotherapy. However, the overall poor prognosis of pancreatic cancer and the small number of cases may be prohibitive to performing such trials. The question of superiority may become paramount in the future if chemotherapy regimens become more efficacious or if screening methods are able to diagnose pancreatic adenocarcinoma earlier in its course. Despite the many gains made in the surgical treatment of pancreatic tumors in the last two decades, there remains much to be studied.

Methodical Notes

Funding Sources: There are no financial disclosures.

COI: Drs. Marita D. Bauman, David G. Becerra, E. Molly Kilbane, RN BSN, Nicholas J. Zyromski, C. Max Schmidt, Henry A. Pitt, Attila Nakeeb, Michael G. House, and Eugene P. Ceppa have no conflicts of interest or financial ties to disclose

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Patienten mit Konversion von laparoskopischem Verfahren zu offenem Verfahren wurde nach dem Intention-to-treat Prinzip ausgewertet.

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Boggi, U. et al. Robotic-Assisted Pancreatic Resections. World journal of surgery. 40. 2497-2506. 2016

Population	Intervention Comparison	- Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Italien</p> <p>Number of Patient: n=119 Gesamtpopulation n=36 OPD davon n=11 OPD bei PDAC n=83 RAPD davon n=16 RAPD bei PDAC</p> <p>Recruiting Phase: 10/2008 - 10/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Selektionskriterien progressiv modifiziert nach neuer Evidenz aus der Literatur und mit steigender persönlicher Erfahrung</p> <p>Exclusion Criteria: 1. generell ungeeignet für die Laparoskopie 2. frühere größere chirurgische Eingriffe in den oberen Abdominalquadranten 3. lokal fortgeschrittene Tumoren, 4. Body-Mass-Index ≥ 35 kg / m² 5. Ablehnung der robotergestützten Operation durch Patienten 6. mangelnde rechtzeitige Verfügbarkeit des chirurgischen da Vinci-Systems (dVss)</p>	<p>Intervention: robotergestützte Pankreatoduodenektomie (RAPD)</p> <p>Comparison: offene Pankreatoduodenektomie (OPD)</p>	<p>Primary: Transfusionsrate Verbundene Prozeduren Venenresektion Operationszeit</p> <p>Komplikationen Länge des Krankenhausaufenthaltes Reoperation Wiederaufnahmen</p> <p>Mortalität</p> <p>Patienten mit PDAC Resektionsstatus Lymphknotenstatus Adjuvante Therapien Rezidive</p> <p>Mortalität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow up nicht angegeben</p> <p>Transfusionsrate <u>Anzahl Patienten</u> RAPD vs. OPD Kein statistisch signifikanter Unterschied RAPD: 23 (27,7 %) OPD: 14 (38,9 %) $p=0,23$</p> <p><u>Einheiten pro Patienten (Median)</u> RAPD vs. OPD Kein statistisch signifikanter Unterschied RAPD: 2 (2-3) OPD: 2 (1,8-3,3) $p=0,48$</p> <p>Verbundene Prozeduren RAPD vs. OPD Kein statistisch signifikanter Unterschied RAPD: 6 (7,2 %) OPD: 2 (5,6 %) $p=1,0$</p> <p>Venenresektion RAPD vs. OPD Kein statistisch signifikanter Unterschied RAPD: 7 (8,4 %) OPD: 4 (11,1 %) $p=0,73$</p> <p>Operationszeit RAPD vs. OPD Statistisch signifikant länger bei RAPD RAPD: 527,2 Min ($\pm 166,1$) OPD: 425,3 Min ($\pm 92,7$) $p<0,0001$</p> <p>Komplikationen RAPD vs. OPD Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

RAPD: 61 (73,5 %)
OPD: 28 (77,9 %)
 $p=0,62$

Pankreasfisteln

RAPD vs. OPD
Kein statistisch signifikanter Unterschied
RAPD: 28 (33,8 %)
OPD: 6 (16,7 %)
 $p=0,06$

Verzögerte Magenentleerung

RAPD vs. OPD
Kein statistisch signifikanter Unterschied
RAPD: 46 (55,4 %)
OPD: 22 (61,1 %)
 $p=0,56$

Länge des Krankenhausaufenthaltes

RAPD vs. OPD
Kein statistisch signifikanter Unterschied
RAPD: 17 Tage (14-26)
OPD: 14 Tage (13-27,5)
 $p=0,06$

Reoperation

RAPD vs. OPD
Kein statistisch signifikanter Unterschied
RAPD: 11 (13,3 %)
OPD: 4 (11,1 %)
 $p=1,0$

Wiederaufnahmen

90-Tage-Wiederaufnahmen

RAPD vs. OPD
Kein statistisch signifikanter Unterschied
RAPD: 9 (10,8 %)
OPD: 2 (5,6 %)
 $p=0,50$

Mortalität (Anzahl)

30-Tage-Mortalität

RAPD vs. OPD
Kein statistisch signifikanter Unterschied
RAPD: 1 (1,2 %)
OPD: 0 (0 %)
 $p=1,0$

90-Tage-Mortalität

RAPD vs. OPD
Kein statistisch signifikanter Unterschied
RAPD: 2 (2,4 %)
OPD: 0 (0 %)
 $p=1,0$

Patienten mit PDAC (n=16 RAPD n=11 OPD)

Resektionsstatus

Positive Resektionsränder

RAPD vs. OPD
Kein statistisch signifikanter Unterschied
RAPD: 2 (12,5 %)
OPD: 5 (45,5 %)
 $p=0,08$

Lymphknotenstatus

Mittlere Anzahl untersuchter Lymphknoten

RAPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAPD: 47

OPD: 50,9

p=0,53

Positive Lymphknoten

RAPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAPD: 11 (68,7 %)

OPD: 10 (90,9 %)

p=0,3

Adjuvante Therapien**Patienten mit adjuvanter Chemotherapie**

RAPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAPD: 12 (80,0 %)

OPD: 9 (81,8 %)

p=1,0

Mittlere Zeit bis zur adjuvanter Chemotherapie

RAPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAPD: 2 Monate (1,3-3)

OPD: 3 Monate (2-3)

p=0,66

Verzögerungen über 8 Wochen bis zu adjuvanter Chemotherapie

RAPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAPD: 5 (33,3 %)

OPD: 6 (54,5 %)

p=0,38

Rezidive**Lokalrezidive**

RAPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAPD: 5 (33,3 %)

OPD: 2 (18,2 %)

p=0,66

Zeit bis zum Lokalrezidiv (Median, keine Angabe zur Einheit)

RAPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAPD: 17,2 (15,6-28,5)

OPD: 4,5 (1-8)

p=0,057

Mortalität

aufgrund von Rezidiven

RAPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAPD: 7 (46,6 %)

OPD: 5 (45,5 %)

p=1,0

Gesamtüberleben (Median, keine Angabe zur Einheit)

RAPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAPD: 31,0 (18,4-47)

OPD: 38,0 (13-38)

p=0,77

Author's Conclusion: In conclusion, we have confirmed the feasibility of all types of commonly performed PR using robotic assistance. Our results closely match those reported in other large international series, despite major organizational differences. The results of RAPD in pancreatic cancer are encouraging, but deserve further investigation.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Chen, Shi et al. Robot-assisted laparoscopic versus open middle pancreatectomy: short-term results of a randomized controlled trial. Surgical Endoscopy. 31. 962-971. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 2

Study type:
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT), unizentrisch, China

Number of Patient:
n=100

Gesamtpopulation
n=50 RAMP
n=50 OMP

Recruitment Phase:
08/2011 - 11/2015

Inclusion Criteria: 1. Alter >18 Jahre
2. resezierbare oder geringgradig bösartige Erkrankungen des Pankreashalses oder -körpers
3. Abstand mindestens

Intervention:
robotergestützte laparoskopische mittlere Pankreatektomie (RAMP)

Comparison:
offene mittlere Pankreatektomie (OMP)

Primary: Länge des Krankenhausaufenthaltes

Secondary: Blutverlust
Transfusionsrate
Operationszeit

Komplikationen
Zeit bis zur Wiederaufnahme von Off-bed-Activities
Zeit bis zur Darmtätigkeit
Zeit bis zur oralen Nahrungsaufnahme
Postoperativer Ernährungsstatus
Postoperative Schmerzen
Anzahl analgetischer Injektionen
Wiederaufnahmen

Mortalität

Kosten

Results: Follow-up nicht angegeben

Länge des Krankenhausaufenthaltes
RAMP vs. OMP
Statistisch signifikant kürzer bei RAMP
RAMP: 15,6 Tage (+ 4,6)

5 cm vom Pankreasschwanz
4. mit oder ohne Beteiligung des Pankreashauptganges.

Exclusion Criteria: 1. Tumorgröße >10 cm
2. V. mesenterica superior oder V. porta betroffen
3. keine mittlere Pankreatektomie (MP);
4. schwere kardiopulmonale oder hepato-renale Insuffizienz
5. Verweigerung der Studienteilnahme oder Abbruch

OMP: 21,7 Tage (+ 12,7)
p=0,002

Blutverlust

RAMP vs. OMP

Statistisch signifikant geringer bei RAMP

RAMP: 50 ml (50-100)

OMP: 200 ml (95-300)

p<0,001

Transfusionsrate

RAMP vs. OMP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAMP: 0 (0 %)

OMP: 5 (10 %)

p=0,056

Operationszeit

RAMP vs. OMP

Statistisch signifikant kürzer bei RAMP

RAMP: 160 Min (120-210)

OMP: 193 Min (160-230)

p=0,002

Komplikationen

Gesamt

RAMP vs. OMP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAMP: 23 (46,0 %)

OMP: 30 (60,0 %)

p=0,161

Schwere Komplikationen

RA-MP vs. OMP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAMP: 7 (14 %)

OMP: 9 (18,0 %)

p=0,785

Pankreasfisteln

RAMP vs. OMP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAMP: 22 (44,0 %)

OMP: 27 (54,0 %)

p=0,317

Verzögerte Magenentleerung

RAMP vs. OMP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

p=0,550

Intraabdominale Blutungen

RAMP vs. OMP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAMP: 2 (4,0 %)

OMP: 3 (6,0 %)

p=1,000

Gastrointestinale Blutungen

RAMP vs. OMP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAMP: 3 (6,0 %)

OMP: 2 (4,0 %)

p=1,000

Intraabdominaler Abszess

RAMP vs. OMP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAMP: 4 (8,0 %)

OMP: 7 (14,0 %)
p=0,523

Wundinfektionen

RAMP vs. OMP

Statistisch signifikant weniger bei RAMP

RAMP: 1 (2,0 %)

OMP: 8 (16,0 %)

p=0,036

Weitere Operationskomplikationen

RAMP vs. OMP

**Keine statistisch signifikanten Unterschiede bei
Pneumonie**

Arhythmie

Niereninsuffizienz

Harnwegsinfektion

Septischem Schock

Zeit bis zur Wiederaufnahme von Off-bed-Activities

RAMP vs. OMP

Statistisch signifikant kürzer bei RAMP

RAMP: 3,1 Tage (\pm 0,6)

OMP: 4,6 Tage (\pm 2,3)

p<0,001

Zeit bis zur Darmtätigkeit

RAMP vs. OMP

Statistisch signifikant kürzer bei RAMP

RAMP: 3,5 Tage (\pm 1,5)

OMP: 5,0 Tage (\pm 2,1)

p<0,001

Zeit bis zur oralen Nahrungsaufnahme

RAMP vs. OMP

Statistisch signifikant kürzer bei RAMP

RAMP: 3,0 Tage (\pm 1,6)

OMP: 4,6 Tage (\pm 2,0)

p<0,001

Postoperativer Ernährungsstatus

RAMP vs. OMP

**Statistisch signifikant schnellere Erholung bei RAMP bezüglich
Gesamtprotein**

Präalbumin

Hämoglobin

p<0,05

Postoperative Schmerzen

Schmerzskala

RAMP vs. OMP

Statistisch signifikant geringer bei RAMP, 1 bis 5 Tage nach OP

p<0,05

Anzahl analgetischer Injektionen

RAMP vs. OMP

Statistisch signifikant weniger bei RAMP

RAMP: 5,8 (\pm 4,6)

OMP: 10,3 (\pm 9,6)

p=0,003

Wiederaufnahmen (Anzahl)

RAMP vs. OMP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RAMP: 1 (2,0 %)

OMP: 1 (2,0 %)

p=1,000

Mortalität
Keine Krankenhaus-Mortalität

Kosten (US-Dollar)
RAMP vs. OMP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
RAMP: 12755 (± 8056)
OMP: 12011 (± 7538)
p=0,635

Author's Conclusion: In summary, this RCT is the first to demonstrate that the use of a robot-assisted approach is more beneficial for patients undergoing MP. The effect of robot-assisted laparoscopic surgery can be considered to be larger than the effect of using a open surgery, which was possibly due to improved visualization and precise manipulation. The long-term therapeutic benefit of RA-MF remains to be investigated in further large-scale, multicenter, and randomized controlled studies.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben.

COI: Shi Chen, Qian Zhan, Jia-bin Jin, Zhi-chong Wu, Yuan Shi, Dong-feng Cheng, Hao Chen, Xia-xing Deng Bai-yong Shen, Cheng-hong Peng, and Hong-wei Li have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

Randomization: Verfahren: nacheinander versiegelte undurchsichtige Umschlägen mit randomisierten Zahlen

Blinding: keine Verblindung

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-Treat-Analyse

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

de Rooij, T. et al. Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD): A Multicenter Patient-blinded Randomized Controlled Trial. Ann Surg. 269. 2-9. 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomisierte kontrollierte Studie (RCT), multizentrisch (14 Zentren), Niederlande</p> <p>Number of Patient: : n=108 Gesamtpopulation n=51 MIDP n=57 ODP</p> <p>Recruiting Phase:</p>	<p>Intervention: Minimalinvasive distale Pankreatektomie (MIDP)</p> <p>Comparison: Offene distale Pankreatektomie (ODP)</p>	<p>Primary: Zeit bis zur funktionalen Wiederherstellung</p> <p>Funktionale Wiederherstellung definiert als Erfüllen alle folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. unabhängige Mobilität auf preoperativem Niveau 2. ausreichende orale Schmerzkontrolle 3. Fähigkeit mindestens 50% des täglichen Kalorienbedarfs aufzunehmen 4. keine intravenöse Flüssigkeitsaufnahme 5. keine klinischen Anzeichen für Infektionen <p>Secondary: Blutverlust Milzerhalt Zusätzliche Resektion Operationszeit</p>

09/04/2015 - 15/03/2017

Inclusion Criteria:

1. Indikation zur elektiven distalen Pankreatektomie
2. symptomatische gutartige, prä-maligne oder maligne linksseitiger Pankreastumore
3. Tumore auf Pankreas beschränkt
4. intakte posteriore Pankreasfaszienschicht
5. mindestens 1 cm von der Arteria coeliaca entfernt.

Exclusion Criteria:

1. Tumor >8 cm,
2. Resektion anderer Organe als Pankreas oder Milz,
3. Strahlentherapie bei Pankreaskarzinom
4. chronische Pankreatitis
5. Schwangerschaft
6. Teilnahme an einer anderen Studie mit möglicher Interferenz der primären Endpunkte

Komplikationen
 Länge des Krankenhausaufenthaltes
 Perkutane Katheter-Drainage
 Ernährungssonde
 Endovaskuläres Coiling
 Aufnahme auf der Intensivstation
 Reoperation
 Wiederaufnahme

Lebensqualität
 Mortalität

Kosten

Results: Follow-up
 bis 90 Tage nach OP

Zeit bis zur funktionalen Wiederherstellung nach der Pankreatektomie

MIDP vs. ODP
 Statistisch signifikant kürzer bei MIDP
 MIDP: 4 Tage (3-6)
 ODP: 6 Tage (5-8)
 p<0,001

Blutverlust
 MIDP vs. ODP
 Statistisch signifikant geringer bei MIDP
 MIDP: 150 ml (50-350)
 ODP: 400 ml (200-775)
 p<0,001

Milzerhalt
 MIDP vs. ODP
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 MIDP: 23 (45 %)
 ODP: 28 (50 %)
 p=0,61

Zusätzliche Resektion
 MIDP vs. ODP
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 MIDP: 4 (8 %)
 ODP: 8 (14 %)
 p=0,31

Operationszeit
 MIDP vs. ODP
 Statistisch signifikant länger bei MIDP
 MIDP: 217 Min (135-277)
 ODP: 179 Min (129-231)
 p=0,005

Komplikationen
Clavien-Dindo-Grad ≥III
 MIDP vs. OD
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 MIDP: 13 (25 %)
 ODP: 21 (38 %)
 p=0,21

Pankreasfistel
 MIDP vs. OD
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 MIDP: 20 (39 %)
 ODP: 13 (23 %)
 p=0,07

Verzögerte Magenentleerung

MIDP vs. OD

Statistisch signifikant weniger bei MIDP

MIDP: 3 (6 %)

ODP: 11 (19 %)

p=0,04

Postoperative Blutungen

MIDP vs. OD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 2 (4 %)

ODP: 2 (4 %)

p>0,99

Wundinfektionen

MIDP vs. OD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 2 (4 %)

ODP: 3 (5 %)

p=0,74

Erhöhte Amylase/Lipase Level Tag 3

MIDP vs. OD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 28 (55 %)

ODP: 31 (54 %)

p=0,96

Länge des Krankenhausaufenthaltes**Initialer Krankenhausaufenthalt**

MIDP vs. OD

Statistisch signifikant kürzer bei MIDP

MIDP: 6 Tage (4-7)

ODP: 8 Tage (6-9)

p<0,001

Gesamter Krankenhausaufenthalt

MIDP vs. OD

Statistisch signifikant kürzer bei MIDP

MIDP: 6 Tage (4-13)

ODP: 8 Tage (6-12)

p=0,004

Perkutane Katheter-Drainage

MIDP vs. OD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 11 (22 %)

ODP: 11 (20 %)

p=0,77

Ernährungssonde

MIDP vs. OD

Statistisch signifikant weniger bei MIDP

MIDP: 4 (8 %)

ODP: 14 (25 %)

p=0,02

Endovaskuläres Coiling

MIDP vs. OD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 0 (0 %)

ODP: 2 (4 %)

p=0,50

Aufnahme auf der Intensivstation

MIDP vs. OD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 5 (10 %)

ODP: 6 (11 %)
p=0,90

Reoperation
MIDP vs. OD
Kein statistisch signifikanter Unterschied
MIDP: 1 (2 %)
ODP: 3 (5 %)
p=0,62

Wiederaufnahme
MIDP vs. OD
Kein statistisch signifikanter Unterschied
MIDP: 15 (29 %)
ODP: 14 (25 %)
p=0,57

Lebensqualität (EQ-5D-3L, QLQ-C30)
MIDP vs. OD
Statistisch signifikant besserer EQ-5D-3L Gesundheitszustand bei MIDP
Mean Difference: 8 (95% CI 7,08-12,43)
p<0,001

kein statistisch signifikanter Unterschied im QLQ-C30 Gesundheits-Score
Mean Difference: 4,97 (95% CI -1,22-11,16)
p=0,12

Mortalität
MIDP vs. OD
Kein statistisch signifikanter Unterschied
MIDP: 0 (0 %)
ODP: 1 (2 %)
p>0,99

Kosten
MIDP vs. OD
Kein statistisch signifikanter Unterschied

Author's Conclusion: In conclusion, MIDP, compared with ODP was associated with a 2-day reduction in time to functional recovery. Our results indicate that the treatment of choice for patients with left-sided pancreatic tumors is MIDP, from both a clinical and quality-of-life point of view, when performed by appropriately trained surgeons.

Methodical Notes

Funding Sources: The LEOPARD trial was an investigator-initiated trial supported by an unrestricted grant from Johnson & Johnson Medical Limited (Livingston, UK), which was used to cover salary costs of the trial coordinators. The funders had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation writing the manuscript or the submission process.

COI: MGB and MAH report receiving consulting and lecturing fees from Ethicon Endo-Surgery (Johnson & Johnson Family of Companies, New Brunswick, NJ). No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Randomization: Verfahren: Online-Randomisierungsmodul (ALEA, Clinical Research Unit, Amsterdam UMC Amsterdam, Niederlande),
Verhältnis 1:1, permutierte Block-Randomisierung mit verdeckten Blockgrößen von 2 bis 6, um gleiche Gruppennzahlen sicherzustellen. Randomisierung stratifiziert anhand des Zentrumsvolumens (<10 vs. >10 distale Pankreatektomien pro Jahr), des Typs (Universität vs. außeruniversitäres Lehrkrankenhaus) und der Indikation für die Pankreatektomie (bösartiger vs. nicht bösartiger Tumor)

Blinding: einfach verblindet

Patienten: großer Abdominalverband, bis alle Kriterien für eine funktionelle Wiederherstellung erfüllt
Wirksamkeit der Verblindung am Tag 3 und zu dem Zeitpunkt, zu dem die funktionelle Wiederherstellung erreicht war, bewertet

Chirurgen und Krankenschwestern: nicht möglich

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat Analyse

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: ja, Patienten

Kauffmann, Emanuele F. et al. A propensity score-matched analysis of robotic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer based on margin status. *Surgical Endoscopy*. 33. 234-242. 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte (Propensity-Score-matched), unizentrisch, Italien</p> <p>Number of Patient: n=50 Gesamtpopulation n=24 RPD n=26 OPD</p> <p>Recruitment Phase: 01/02/2014 – 31/01/2017</p> <p>Inclusion Criteria: 1. resektables PDAC 2. BMI <35 kg/m² 3. Robotersystem zeitlich verfügbar</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Borderline resektabel</p>	<p>Intervention: robotergestützte Pankreatoduodenektomie (RPD)</p> <p>Comparison: offene Pankreatoduodenektomie (OPD)</p>	<p>Primary: Resektionsstatus</p> <p>R1 Tumorzellen ≤1mm vom Resektionsrand R1 direct (0 mm) Tumorzellen direkt am Resektionsrand (Subgruppe von R1)</p> <p>Secondary: Transfusionsrate</p> <p>Lymphknotenstatus Adjuvante Therapie Rezidiv</p> <p>Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Resektionsstatus <u>R1</u> RPD vs. OPD Kein statistisch signifikanter Unterschied RPD 11 (55 %) OPD 10 (41,7 %) p=0,38</p> <p><u>R1 direct</u> RPD vs. OPD Kein statistisch signifikanter Unterschied RPD: 0 (0 %) OPD: 0 (0 %)</p> <p>Transfusionsrate <u>Anzahl Patienten</u> RPD vs. OPD Kein statistisch signifikanter Unterschied RPD: 8 (40,0 %) OPD: 19 (79,1 %) p=0,07</p>

Einheiten pro Patienten

RPD vs. OPD

Statistisch signifikant weniger bei RPD

RPD: 0,71 (\pm 0,34)OPD: 1,86 (\pm 0,30)

p=0,02

Lymphknotenstatus**Anzahl der untersuchten Lymphknoten**

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 42 (\pm 14)OPD: 42 (\pm 15)

p=0,2

Adjuvante Therapie**Adjuvante Chemotherapie**

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 15 (75,0 %)

OPD: 13 (56,5 %)

p=0,2

Adjuvante Radiotherapie (Anzahl)

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 0 (0 %)

OPD: 4 (17,4 %)

p=0,11

Rezidiv**Lokale Rezidivrate**

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 3 (15,0 %)

OPD: 2 (8,3 %)

p=1

Gesamtüberleben (Median, keine Angabe zur Einheit)

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 30,8 (\pm 2,6)OPD: 28,2 (\pm 3,0)

p=0,87

krankheitsfreies Überleben (Median, keine Angabe zur Einheit)

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 16,7 (\pm 3,5)OPD: 22,3 (\pm 3,5)

p=0,21

Author's Conclusion: In conclusion, we have shown that RPD achieves the same local radicality of OPD in resectable PC. These results are not obtained at the expenses of higher morbidity or mortality, decreased probability of receiving adjuvant treatments, and increased rate of local recurrence. Running a RCT having R1 rate as the primary endpoint is barely feasible at the present time, because of the magnitude of estimated sample size. Implementation of an international registry could be the next step in the assessment of RPD for PC.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Emanuele F Kauffmann, Niccolò Napoli, Francesca Menonna, Sara Iacopi, Carlo Lombardo, Jur Bernardini, Gabriella Amorese, Andrea Cacciato Insilla, Nicola Funel, Daniela Campani, Carla Cappelli, Davide Caramella, and Ugo Boggi have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Fallkontrollstudie

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Kutlu, O. C. et al. Open Pancreaticoduodenectomy Case Volume Predicts Outcome of Laparoscopic Approach: A Population-based Analysis. Annals of surgery. 267. 552-560. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte (Propensity-Score-matched), multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB), USA)</p> <p>Number of Patient: n=822 Gesamtpopulation (Propensity-Score-Analyse) n=411 LPD n=411 OPD</p> <p>Recruiting Phase: 01/2010 – 12/2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. Pankreatoduodenektomie 3. alle für die Studie notwendigen Daten verfügbar</p> <p>Exclusion Criteria: nicht angegeben</p>	<p>Intervention: Intervention 1: Laparoskopische Pankreatoduodenektomie (LPD)</p> <p>Subgruppenanalysen für Hospitalvolume 1 (1-5 Pankreatoduodenektomien/Jahr) (HV1) Hospitalvolume 2 (6-13 Pankreatoduodenektomien/Jahr) (HV2) Hospitalvolume 3 (14-25 Pankreatoduodenektomien/Jahr) (HV3) Hospitalvolume 4 (>25 Pankreatoduodenektomien/Jahr) (HV4)</p> <p>Comparison: offene Pankreatoduodenektomie (OPD)</p>	<p>Primary: Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahmen</p> <p>Resektionsstatus Lymphknotenstatus</p> <p>Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP: 9 Tage (1-135) ODP: 10 Tage (1-89) p=0,1</p> <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>HV1 LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP: 11 Tage (1-135) ODP: 11 Tage (1-41) p=0,366</p> <p>HV2 LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP: 9 Tage (1-44) ODP: 10 Tage (1-89) p=0,053</p> <p>HV3 LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP: 9 Tage (1-82)</p>

ODP: 9 Tage (1-61)
p=0,88

HV4

LDP vs. ODP

Statistisch signifikant kürzer bei LDP

LDP: 7 Tage (2-51)

ODP: 8 Tage (2-41)

p=0,004

Wiederaufnahmen

30-Tage-Wiederaufnahmen

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 7,80 %

ODP: 15,50 %

p=0,05

Subgruppenanalysen:

HV1

LDP vs. ODP

Statistisch signifikant weniger bei LDP

LDP: 8,80 %

ODP: 20,60 %

p=0,044

HV2

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 8,30 %

ODP: 15,10 %

p=0,082

HV3

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 6,70 %

ODP: 10,30 %

p=0,242

HV4

LDP vs. ODP

Statistisch signifikant weniger bei LDP

LDP: 7,50 %

ODP: 15,80 %

p=0,048

Resektionsstatus

Positive Resektionsränder

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 20,90 %

ODP: 24,30 %

p=0,412

Subgruppenanalysen:

LDP

HV4 vs HV1

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 15,80 %

HV1: 35,30 %

p=0,001

HV4 vs HV2

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 15,80 %

HV2: 24,70 %
p=0,043

HV4 vs HV3

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV4: 15,80 %

HV3: 15,40 %

p=0,732

ODP

HV4 vs HV1

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 20,30 %

HV1: 32,40 %

p<0,001

HV4 vs HV2

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 20,30 %

HV2: 29,00 %

p=0,048

HV4 vs HV3

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV4: 20,30 %

HV3: 20,50 %

p=0,058

Lymphknotenstatus

Anzahl der entnommenen Lymphknoten

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 17,05 (± 9,5)

ODP: 16,78 (± 9,6)

p=0,154

Subgruppenanalysen:

HV1

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 11,69 (± 8,4)

ODP: 12,28 (± 7,9)

p=0,432

HV2

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 14,08 (± 7,7)

ODP: 15,53 (± 9,6)

p=0,245

HV3

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 18,36 (± 9,7)

ODP: 17,38 (± 9,7)

p=0,202

HV4

LDP vs. ODP

Statistisch signifikant weniger bei LDP

LDP: 20,71 (± 9,7)

ODP: 19,38 (± 9,4)

p=0,089

Mortalität

30-Tage Mortalität

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 4,60 %

ODP: 3,60 %

p=0,127

Subgruppenanalysen:**LDP****HV4 vs HV1**

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 2,30 %

HV1: 8,80 %

p=0,029

HV4 vs HV2

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 2,30 %

HV2: 5,40 %

p=0,031

HV4 vs HV3

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV4: 2,30 %

HV3: 4,30 %

p=0,476

ODP**HV4 vs HV1**

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 1,50 %

HV1: 5,90 %

p<0,001

HV4 vs HV2

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 1,50 %

HV2: 6,50 %

p=0,049

HV4 vs HV3

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV4: 1,50 %

HV3: 2,60 %

p=0,332

90-Tage Mortalität

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 10,20 %

ODP: 7,50 %

p=0,244

Subgruppenanalysen:**LDP****HV4 vs HV1**

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 6,00 %

HV1: 17,6 %

p=0,036

HV4 vs HV2

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 6,00 %

HV2: 11,10 %

p=0,038

HV4 vs HV3
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 HV4: 6,00 %
 HV3: 9,70 %
 p=0,22

ODP
HV4 vs HV1
 Statistisch signifikant geringer bei HV4
 HV4: 3,80 %
 HV1: 8,80 %
 p=0,013

HV4 vs HV2
 Statistisch signifikant geringer bei HV4
 HV4: 3,80 %
 HV2: 12,90 %
 p=0,039

HV4 vs HV3
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 HV4: 3,80 %
 HV3: 6,80 %
 p=0,435

Author's Conclusion: In summary, the findings of our study suggest that for optimal oncological outcomes and patient safety, laparoscopic pancreatectomy is to be performed at low volume institutions, OPD should be the procedure of choice, and at this point in time LPD should be offered only at the highest volume institutions.

Methodical Notes

Funding Sources: This study was supported by SGA Minimally Invasive HPB Surgery Fund.

COI: The authors declare no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Lyman, W. B. et al. Robotic-assisted versus laparoscopic left pancreatectomy at a high-volume minimally invasive center. Surgical Endoscopy. . . 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 4	Intervention: Laparoskopische linke Pankreatektomie	Primary: Konversionen zur offenen OP Blutverlust Transfusionsrate Operationszeit
Study type: retrospektive		

**Kohorte,
unizentrisch, USA**

**Number of
Patient: n=247**
**Gesamtpopulation
Studie**
davon
n=58
**Gesamtpopulation
PDAC**
n=35 LLP
n=23 RLP

Recruitment Phase:
01/2008 - 06/2017

Inclusion Criteria:
1.

**Minimalinvasive
linke
Pankreatektomie**

Exclusion Criteria:
1. **Zentrale
Pankreatektomie**
2. **gleichzeitige
HIPEC**

(LLP)

Comparison:
**Robotergestützte
linke
Pankreatektomie
(RLP)**

**Komplikationen
Länge des Krankenhausaufenthaltes
Wiederaufnahme**

**Resektionsstatus
Lymphknotenstatus
Adjuvante Therapien**

**Mortalität
Gesamtüberleben**

Secondary:

**Results: Follow-up
nicht angegeben**

**Konversionen zur offenen OP
LLP vs. RLP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
LLP: 3 (8,6 %)
RLP: 2 (8,7 %)
p=0,987**

**Blutverlust
LLP vs. RLP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
LLP: 390 ml (414)
RLP: 321 ml (405)
p=0,470**

**Transfusionsrate
LLP vs. RLP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
LLP: 5 (14,3 %)
RLP: 0 (0 %)
p=0,146**

**Operationszeit
LLP vs. RLP
Statistisch signifikant kürzer bei LLP
LLP: 203 Min (± 60,6)
RLP: 263 Min (± 70,0)
p=0,004**

**Komplikationen
Pankreasfistel Grade B/C
LLP vs. RLP
Statistisch signifikant weniger bei LLP
LLP: 5 (14,3 %)
RLP: 10 (43,5 %)
p=0,013**

**Länge des Krankenhausaufenthaltes
LLP vs. RLP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
LLP: 5 Tage (4-8)
RLP: 6 Tage (5-7)
p=0,796**

**Wiederaufnahmen
30-Tage-Wiederaufnahmen
LLP vs. RLP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
LLP: 5 (14,3 %)
RLP: 7 (30,4 %)
p=0,137**

Resektionsstatus**R0-Resektionen****LLP vs. RLP****Kein statistisch signifikanter Unterschied****LLP: 23 (69,7 %)****RLP: 18 (78,2 %)****p=0,476****Lymphknotenstatus****Anzahl der entnommenen Lymphknoten****LLP vs. RLP****Kein statistisch signifikanter Unterschied****LLP: 11 (6-18)****RLP: 14 (8-22)****p=0,143****Rate metastatischer Lymphknoten****LLP vs. RLP****Kein statistisch signifikanter Unterschied****LLP: 0,085 (0,153)****RLP: 0,112 (0,180)****p=0,702****Adjuvante Therapien****Adjuvante Chemo- oder Chemoradiotherapie****LLP vs. RLP****Kein statistisch signifikanter Unterschied****LLP: 26 (74,3 %)****RLP: 15 (65,2 %)****p=0,458****Mortalität****30-Tage-Mortalität****LLP vs. RLP****Kein statistisch signifikanter Unterschied****LLP: 1 (2,9 %)****RLP: 0 (0 %)****p=0,414****90-Tage Mortalität****LLP vs. RLP****Kein statistisch signifikanter Unterschied****LLP: 1 (2,9 %)****RLP: 2 (8,7 %)****p=0,326****Gesamtüberleben****1-Jahres-Gesamtüberleben****LLP vs. RLP****Kein statistisch signifikanter Unterschied****LLP: 74,29 %****RLP: 72,69 %****p nicht angegeben****2-Jahres-Gesamtüberleben****LLP vs. RLP****Kein statistisch signifikanter Unterschied****LLP: 30,58 %****RLP: 61,51 %****p=0,4878**

Author's Conclusion: While benefits of minimally invasive left pancreatectomy have been demonstrated in multiple studies, the majority of institutions are still performing left pancreatectomies in an open fashion. While more recent debates have revolved around modality of minimally invasive approach, robotic or laparoscopic, this

study demonstrates that at a high-volume center with significant minimally invasive experience, both LLP and RLP can be equally effective when used at the discretion of the operating surgeon. While contraindications will vary from institution to institution based on experience, we find that there are few relative contraindications at our institution to plan for a minimally invasive approach for left pancreatectomy (proximity of tumor to portosplenic confluence of celiac axis, multiple previous upper abdominal procedures, or planned margin enhancement with irreversible electroporation). While the cost of newer technologies will always remain a topic of debate in our current healthcare climate, further investigation with more transparent and global cost analyses are necessary to obtain an accurate picture of the effect of operative modality on hospital costs over the entire course of treatment. We view the laparoscopic and robotic platforms as tools for the modern surgeon, and at our institution, given the technical success of both operative approaches we will continue to encourage our surgeons to approach a difficult operation with their tool of choice.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Dr. Lyman reports grants from Intuitive Surgical, outside the submitted work. Dr. Iannitti reports personal fees from Ethicon, grants and personal fees from Medtronic, outside the submitted work. Dr. Vrochides reports personal fees from Ethicon, grants from Intuitive Surgical, outside the submitted work. Dr. Martinie reports grants and personal fees from Intuitive Surgical, personal fees from Ethicon, personal fees from Medtronic outside the submitted work. Dr. Passeri, Dr. Sastry, Dr. Baker, and Ms. Cochran have no conflicts of interest or financial ties to disclose

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat Analyse

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

McMillan, M. T. et al. A propensity score-matched analysis of robotic vs open pancreatoduodenectomy on incidence of pancreatic fistula. JAMA Surgery. 152. 327-335. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte (Propensity-Score-matched), multizentrisch (OPD), unizentrisch (RPD), USA</p> <p>Number of Patient: n=304 Gesamtpopulation n=152 RPD n=152 OPD</p> <p>Recruitment Phase: 01/2003 – 10/2015 (OPD)</p>	<p>Intervention: robotergestützte Pankreatoduodenektomie (RPD)</p> <p>Comparison: offene Pankreatoduodenektomie (OPD)</p>	<p>Primary: Pankreasfistel Grade B/C</p> <p>Secondary: Weitere Komplikationen Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahme</p> <p>Mortalität</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Pankreasfistel Grade B/C Grade B/C RPD vs. OPD</p>

08/2011 – 03/2015 (RPD)

Inclusion Criteria: 1. Alle 4 Elemente des Fistula Risk Score (FRS) dokumentiert (gland texture, pancreatic duct diameter, intraoperative blood loss, pathology)

Exclusion Criteria: nicht angegeben

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 10 (6,6 %)

OPD: 17 (11,2 %)

p=0,23

Grad B

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 10 (6,6 %)

OPD: 14 (9,2 %)

p=0,52

Grad C

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 0 (0 %)

OPD: 3 (2,0 %)

p=0,25

Weitere Komplikationen**Gesamtkomplikationen**

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 112 (73,7 %)

OPD: 101 (66,4 %)

p=0,21

Milde/moderate Komplikationen

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 77 (50,7 %)

OPD: 65 (42,8 %)

p=0,24

Schwere Komplikationen

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 35 (23,0 %)

OPD: 36 (23,7 %)

p>0,99

Länge des Krankenhausaufenthaltes (Median)

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 8 Tage (7-12)

OPD: 8,5 Tage (7-12)

p=0,31

Wiederaufnahmen**30-Tage-Wiederaufnahmen**

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 34 (22,4 %)

OPD: 33 (21,7 %)

p>0,99

Mortalität**90-Tage-Mortalität**

RPD vs. OPD

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RPD: 5 (3,3 %)

OPD: 2 (1,3 %)

p=0,38

Author's Conclusion: To our knowledge, this study is the largest of its kind to compare the efficacy o

robotic vs open PD, as well as the first to use propensity score-matching methodology. The findings herein demonstrate that robotic PD is noninferior to open PD in terms of pancreatic fistula development and other major postoperative outcomes.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None reported

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Mirkin, Katelin A. et al. Minimally invasive surgical approaches offer earlier time to adjuvant chemotherapy but not improved survival in resected pancreatic cancer. *Surgical Endoscopy*. 32. 2387-2396. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=9047 Gesamtpopulation n=7511 OP n=1123 MIP davon n=992 LP n=132 RP</p> <p>Recruiting Phase: 2010 - 2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. Operation</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Unbekannte Art der Operation 2. keine Operation</p>	<p>Intervention: Offene Pankreasoperation (OP)</p> <p>Comparison: Minimalinvasive Pankreasoperation (MIP)</p> <p>Subgruppenanalyse: Laparoskopische Pankreasoperation (LP) vs. Robotergestützte Pankreasoperation (RP)</p>	<p>Primary: Zeit bis zum Beginn einer adjuvanten Chemotherapie</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Länge des Krankenhausaufenthaltes</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Zeit bis zum Beginn einer adjuvanten Chemotherapie (Alle Operationsarten) <u>OP vs. MIP</u> Statistisch signifikant länger bei OP OP: 59,1 Tage MIP: 56,3 Tage p=0,0316</p> <p><u>LP vs. RP</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied LP: 55,8 Tage RP: 61,1 Tage p=0,1797</p> <p>Gesamtüberleben <u>OP vs. MIP</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Stadium I p=0,1662 Stadium II p=0,3564 Stadium III</p>

<p>3. keine Information zu systemischer Therapie 4. Diagnosen vor 2010</p>		<p>p=0,2853</p> <p><u>LP vs. RP</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Stadium I p=0,1000 Stadium II p=0,5224 Stadium III p=0,8068</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes (Alle Operationsarten) <u>OP vs. MIP</u> Statistisch signifikant länger bei OP OP: 11,2 Tage MIP: 9,46 Tage p<0,0001</p> <p><u>LP vs. RP</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied LP: 10,1 Tage RP: 9,4 Tage p=0,4176</p> <p>Author's Conclusion: MIS approaches offer similar oncologic outcomes and survival benefits compared to open approaches in resectable pancreatic cancer. MIS approaches also offer improved perioperative outcomes, including shorter LOS and quicker TTC. Robotic and laparoscopic approaches appear to have similar perioperative and survival outcomes. Ongoing evaluation of these approaches is needed to truly understand how best to implement MIS approaches in pancreatic surgery for cancer</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: There are no funding sources to disclose in relation to this project.

COI: Dr. Mirkin, Dr. Greenleaf, Dr. Hollenbeak, and Dr. Wong have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Konversionen von laparoskopischer oder robotergestützter Operation zur offener Operation werden in der Auswertung wie offene Operationen behandelt

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Nassour, Ibrahim et al. Robotic-assisted versus laparoscopic pancreaticoduodenectomy: oncological outcomes. Surgical Endoscopy. 32. 2907-2913. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 4

Intervention:
Laparoskopische
Pankreatoduodenektomie

Primary: Gesamtüberleben

Study type:

Secondary: Konversionen zur offenen OP

<p>retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=1623 Gesamtpopulation n=1458 LPD n=165 RPD</p> <p>Recruiting Phase: 2010 - 2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Maligne Erkrankungen des Pankreaskopfes 2. laparoskopische oder robotergestützte Resektion 3. Stadien I – III (TNM, 7th. ed.)</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Lokale Exzision 2. totale Pankreatektomie</p>	<p>(LPD)</p> <p>Comparison: Robotergestützte Pankreatoduodenektomie (RPD)</p>	<p>Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahmen</p> <p>Resektionsstatus Lymphknotenstatus</p> <p>Mortalität</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben <u>Medianes Gesamtüberleben</u> LPD vs. RPD Kein statistisch signifikanter Unterschied LPD: 20,7 Monate RPD: 22,7 Monate p=0,445</p> <p><u>1-Jahres Gesamtüberlebensrate</u> LPD vs. RPD Kein statistisch signifikanter Unterschied LPD: 74 % RPD: 71 % p=nicht angegeben</p> <p><u>3-Jahres Gesamtüberlebensrate</u> LPD vs. RPD Kein statistisch signifikanter Unterschied LPD: 31 % RPD: 33 % p=nicht angegeben</p> <p>Konversionen zur offenen OP LPD vs. RPD statistisch signifikant häufiger bei LPD LPD: 402 (27,6 %) RPD: 28 (17,0 %) p=0,003</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes (Median) LPD vs. RPD Kein statistisch signifikanter Unterschied LPD: 11,5 Tage RPD: 11,8 Tage p=0,144</p> <p>Wiederaufnahmen <u>30-Tage-Wiederaufnahmen</u> LPD vs. RPD Kein statistisch signifikanter Unterschied LPD: 129 (8,8 %) RPD: 13 (7,9 %) p=0,676</p> <p>Resektionsstatus <u>Positive Resektionsränder</u> LPD vs. RPD Kein statistisch signifikanter Unterschied LPD: 298 (20,4 %) RPD: 29 (17,6 %) p=0,289</p> <p>Lymphknotenstatus</p>
--	---	---

		<p><u>Anzahl untersuchter Lymphknoten (Median)</u> LPD vs. RPD Kein statistisch signifikanter Unterschied LPD: 17,2 RPD: 19,3 p=0,081</p> <p>Mortalität <u>30-Tage-Mortalität</u> LPD vs. RPD Kein statistisch signifikanter Unterschied LPD: 46 (3,2 %) RPD: 5 (3,0 %) p=0,931</p> <p><u>90-Tage-Mortalität</u> LPD vs. RPD Kein statistisch signifikanter Unterschied LPD: 82 (5,6 %) RPD: 8 (4,8 %) p=0,680</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, our study found that RPD still constitutes a small fraction of all MIPDs performed for cancer in the U.S. There was no observed difference in perioperative, pathological, and mid-term oncological outcomes between RPD and LPD for pancreatic cancer. Further prospective studies are needed to determine the optimal minimally invasive approach when performing this complex operation.</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: Research reported in this publication was supported by the National Center for Advancing Translational Sciences of the National Institutes of Health under award number UL1TR001105. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the NIH

COI: Ibrahim Nassour, Michael A. Choti, Matthew R. Porembka, Adam C. Yopp, Sam C.Wang, and Patricio M Polanco have no other conflicts of interest or financial ties to disclose.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Plotkin, Anastasia et al. Reduced morbidity with minimally invasive distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 19. 279-285. 2017

Population	Intervention Comparison	- Outcomes/Results
------------	----------------------------	--------------------

Evidence level: 4	Intervention: Minimalinvasive	Primary: Transfusionsrate Pankreasrekonstruktion
-------------------	----------------------------------	---

Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (American College of Surgeons- National Surgical Quality Improvement Program (ACS- NSQIP)), USA	distale Pankreatektomie (MIDP) Comparison: Offene distale Pankreatektomie (ODP)	Drainagen Operationszeit Komplikationen Interventionelle Radiologie Länge des Krankenhausaufenthaltes Mortalität Secondary: Results: Follow-up 30 Tage nach OP Transfusionsrate MIDP vs. ODP Statistisch signifikant weniger bei MIDP MIDP: 10 (6 %) ODP: 77 (23 %) p=0,001 Pankreasrekonstruktion MIDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied MIDP: 4 (2 %) ODP: 18 (5 %) p=0,166 Drainagen MIDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied MIDP: 141 (85 %) ODP: 286 (85 %) p=0,894 Operationszeit MIDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied MIDP: 239 Min (± 9,0) ODP: 250 Min (± 6,2) p=0,311 Komplikationen <u>Gesamt</u> MIDP vs. ODP Statistisch signifikant weniger bei MIDP MIDP: 51 (31 %) ODP: 139 (42 %) p=0,024 <u>Pneumonie</u> MIDP vs. ODP Statistisch signifikant weniger bei MIDP MIDP: 2 (1 %) ODP: 24 (7 %) p=0,004 <u>Wundinfektionen</u> MIDP vs. ODP Statistisch signifikant weniger bei MIDP MIDP: 14 (8 %) ODP: 56 (17 %) p=0,013 <u>Sepsis</u> MIDP vs. ODP Statistisch signifikant weniger bei MIDP MIDP: 3 (2 %) ODP: 26 (8 %)
Number of Patient: n=501 Gesamtpopulation n=335 ODP n=166 MIDP davon n=130 laparoskopisch n=36 robotergestützt		
Recruiting Phase: 2011 - 2014		
Inclusion Criteria: 1. PDAC		
Exclusion Criteria: 1. Andere Diagnosen 2. unvollständige Pathologie		

p=0,007

Pankreasfistel

MIDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 20 (12 %)

ODP: 62 (19 %)

p=0,073

Verzögerte Magenentleerung

MIDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 5 (3 %)

ODP: 22 (7 %)

p=0,140

Interventionelle Radiologie

MIDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 17 (10 %)

ODP: 48 (14 %)

p=0,258

Länge des Krankenhausaufenthaltes

MIDP vs. ODP

Statistisch signifikant kürzer bei MIDP

MIDP: 5 Tage ($\pm 0,31$)

ODP: 7 Tage ($\pm 0,51$)

p=0,009

Mortalität

MIDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 0 (0 %)

ODP: 4 (1 %)

p=0,307

Author's Conclusion: This study reports one of the largest series comparing postoperative outcomes of minimally invasive vs. open distal pancreatectomy for the treatment of pancreatic adenocarcinoma. The analysis demonstrated that no adverse risks are experienced when choosing MISDP over ODP. Morbidity, transfusions, surgical site infections, pneumonia, sepsis, and length of stay all were significantly lower in the MIS group. Mortality, pancreatic fistula, delayed gastric emptying, and percutaneous drain placement, did not differ between groups. Therefore, we conclude that minimally invasive distal pancreatectomy is a viable option for patients with pancreatic adenocarcinoma and may provide improved patient safety.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None to declare

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat-Analyse

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Raof, M. et al. Propensity score-matched comparison of oncological outcomes between laparoscopic and open distal pancreatic resection. The British journal of surgery. 105. 578-586. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte (Propensity-Score-matched), multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=1126 Gesamtpopulation n=563 LDP n=563 ODP</p> <p>Recruiting Phase: 2010 - 2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Karzinom im Pankreaskörper oder Pankreasschwanz</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Metastasierte Erkrankung bei der Diagnose 2. in situ Karzinome 3. robotergestützte distale Pankreatektomie</p>	<p>Intervention: Laparoskopische distale Pankreatektomie (LDP)</p> <p>Comparison: Offene distale Pankreatektomie (ODP)</p>	<p>Primary: Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahme</p> <p>Resektionsstatus Lymphknotenstatus Zeit bis zur Chemotherapie</p> <p>Mortalität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 26,7 Monate</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes LDP vs. ODP Statistisch signifikant kürzer bei LDP LDP 6 Tage (5-8) ODP 7 Tage (5-9) p<0,001</p> <p>Wiederaufnahme <u>30-Tage-Wiederaufnahme</u> LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP: 54 (9,6 %) ODP: 52 (9,2 %) p=0,838</p> <p>Resektionsstatus <u>Positive Resektionsränder</u> LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP: 84 (14,9 %) ODP: 104 (18,5 %) p=0,110</p> <p>Lymphknotenstatus <u>Anzahl untersuchter Lymphknoten</u> LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP: 12 (6 – 18,5) ODP: 12 (7 – 18) p=0,759</p> <p>Zeit bis zur Chemotherapie LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP 50 Tage (38 - 64) ODP 50 Tage (37 - 68) p=0,342</p> <p>Mortalität <u>30-Tage-Mortalität</u></p>

LDP vs. ODP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
 LDP: 7 (1,2 %)
 ODP: 5 (0,9 %)
 p=0,562

90-Tage-Mortalität

LDP vs. ODP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
 LDP: 16 (2,8 %)
 ODP: 21 (3,7 %)
 p=0,403

Gesamtüberleben

LDP vs. ODP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
 HR 0,93 (95 % CI 0,77 – 1,12)
 p=0,457

1-Jahres Gesamtüberlebensrate

LDP vs. ODP
 LDP: 79,6 %
 ODP: 72,8 %

2-Jahres Gesamtüberlebensrate

LDP vs. ODP
 LDP: 52,1 %
 ODP: 50,4 %

3-Jahres Gesamtüberlebensrate

LDP vs. ODP
 LDP: 41,6 %
 ODP: 36,0 %

Author's Conclusion: Although laparoscopic and open distal pancreatic resections had comparable oncological outcomes laparoscopy was associated with a shorter duration of hospital stay. The results also suggest that conversions are associated with markers of biologically aggressive disease (vascular involvement and node-positive disease) and worse perioperative and oncological outcomes, underscoring the need for appropriate patient selection and excellence in operative technique.

Methodical Notes

Funding Sources: L.M. was supported by the National Cancer Institute of the National Institutes of Health (NIH-5K12CA001727-20). The content is solely the responsibility of L.M. and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health

COI: The authors declare no conflict of interest

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat-Analyse, 9 Patienten lost to Follow-up, keine Überlebensdaten für Patienten diagnostiziert im Jahr 2013

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT/retrospektive Kohorte/kontrollierte Studie etc.

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja
Verblindung: nein

Raof, M. et al. Oncologic outcomes after robot-assisted versus laparoscopic distal pancreatectomy Analysis of the National Cancer Database. Journal of Surgical Oncology. 118. 651-656. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=704 Gesamtpopulation n=99 RDP n=605 LDP</p> <p>Recruitment Phase: 2010 - 2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Karzinom im Pankreaskörper oder Pankreasschwanz</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Metastasierte Erkrankung bei der Diagnose 2. in situ Karzinome 3. offene distale Pankreatektomie</p>	<p>Intervention: Robotergestützte distale Pankreatektomie (RDP)</p> <p>Comparison: Laparoskopische distale Pankreatektomie (LDP)</p>	<p>Primary: Konversionen zur offenen OP Länge des Krankenhausaufenthalts Wiederaufnahme</p> <p>Resektionsstatus Lymphknotenstatus Zeit bis zur Chemotherapie</p> <p>Mortalität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 25 Monate</p> <p>Konversionen zur offenen OP RDP vs. LDP Statistisch signifikant seltener bei RDP RDP: 10 (10 %) LDP: 165 (27 %) p<0,001</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes RDP vs. LDP Kein statistisch signifikanter Unterschied RDP 5 Tage (4-7) LDP 6 Tage (5-8) p=0,14</p> <p>Wiederaufnahme <u>30-Tage-Wiederaufnahme</u> RDP vs. LDP Kein statistisch signifikanter Unterschied RDP: 9 (9 %) LDP: 57 (9 %) p=0,92</p> <p>Resektionsstatus <u>Positive Resektionsränder</u> RDP vs. LDP Kein statistisch signifikanter Unterschied RDP: 16 (16 %) LDP: 93 (15 %) p=0,84</p> <p>Lymphknotenstatus <u>Anzahl untersuchter Lymphknoten</u> RDP vs. LDP Kein statistisch signifikanter Unterschied RDP: 11 (5 - 20) LDP: 12 (6 - 18) p=0,67</p> <p>Zeit bis zur Chemotherapie RDP vs. LDP Kein statistisch signifikanter Unterschied RDP: 52,5 Tage (37-71)</p>

LDP: 50 Tage (38-65)
p=0,65

Mortalität

30-Tage-Mortalität

RDP vs. LDP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 0 (0 %)

LDP: 7 (1 %)

p=0,28

90-Tage-Mortalität

RDP vs. LDP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 0 (0 %)

LDP: 16 (3 %)

p=0,10

Gesamtüberleben

RDP vs. LDP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

p=0,71

1-Jahres Gesamtüberlebensrate

RDP vs. LDP

RDP: 70 %

LDP: 80 %

2-Jahres Gesamtüberlebensrate

RDP vs. LDP

RDP: 51 %

LDP: 54 %

3-Jahres Gesamtüberlebensrate

RDP vs. LDP

RDP: 46 %

LDP: 43 %

Author's Conclusion: In conclusion, this nationwide retrospective study found similar short-term and long-term oncologic outcomes between highly selected, well-balanced RDP, and LDP cohorts. Similarly, postoperative outcomes were comparable for the two approaches, with a potentially lower conversion rate for the robotic approach. Considering the limitations of a retrospective design, future prospective studies should further investigate the clinical benefit of the use of a robotic system compared with conventional laparoscopy in distal pancreatic resections.

Methodical Notes

Funding Sources: Carolijn Nota was supported by Stichting Jo Kolk Studiefonds. LGM was supported by the National Cancer Institute of the National Institutes of Health under award number NIH 5K12CA001727-20. The content is solely the responsibility of Laleh Melstrom and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health.

COI: Drs. Raoof, Nota, Melstrom, Warner, Woo, Singh, and Fong have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat-Analyse, keine Überlebensdaten für Patienten diagnostiziert im Jahr 2013

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Sharpe, Susan M. et al. Early National Experience with Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma: A Comparison of Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy and Open Pancreaticoduodenectomy from the National Cancer Data Base. Journal of the American College of Surgeons. 221. 175-184. 2015

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=4421</p> <p>Gesamtpopulation n=384 LPD n=4037 OPD</p> <p>Recruitment Phase: 2010 - 2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. Alter > 18 Jahre 3. laparoskopische oder offene Pankreatoduodenektomie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Konversion zur offenen Pankreatoduodenektomie</p>	<p>Intervention: laparoskopische Pankreatoduodenektomie (LPD)</p> <p>Comparison: offene Pankreatoduodenektomie (OPD)</p>	<p>Primary: Länge des Krankenhausaufenthalts Wiederaufnahme</p> <p>Resektionsstatus Lymphknotenstatus</p> <p>Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes (Median) LDP vs. ODP Statistisch signifikant kürzer bei LDP LDP 8 Tage ODP 9 Tage p<0,0001</p> <p>Wiederaufnahme <u>30-Tage-Wiederaufnahme</u> LDP vs. ODP Statistisch signifikant weniger bei LDP LDP: 21 (5 %) ODP: 350 (9 %) p=0,027</p> <p>Resektionsstatus <u>Positive Resektionsränder</u> LDP vs. ODP Statistisch signifikant weniger bei LDP LDP: 72 (18 %) ODP: 980 (24 %) p=0,026</p> <p>Lymphknotenstatus <u>Anzahl untersuchter Lymphknoten (Median)</u> LDP vs. ODP Statistisch signifikant mehr bei LDP LDP: 17 ODP: 15 p=0,0001</p> <p><u>Anteil positiver Lymphknoten</u> LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP: 272 (71 %)</p>

ODP: 2667 (66 %)
 p=0,156

Mortalität
30-Tage-Mortalität
 LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied
 LDP: 20 (5,2 %)
 ODP: 150 (3,7 %)
 p=0,163

Author's Conclusion: To our knowledge, the current study represents the largest series evaluating perioperative outcomes between LPD and OPD for pancreatic adenocarcinoma. We find the laparoscopic approach is equivalent to the open approach in the readmission rate, margin-positive resection rate number of lymph nodes examined, and hospital LOS. The risk of mortality at hospitals that perform performing 10 LPDs in the same period. This finding supports the notion that there is a learning curve for LPD, with a higher mortality at the beginning of the curve, but also demonstrates that this learning curve is surmountable. This complex operation is best performed at institutions where surgeons have extensive experience in pancreatic resections and in advanced laparoscopic procedures. When starting an LPD program, patients should be accrued on an IRB approved research protocol with appropriate monitoring of the surgeons by experienced practitioners, and timely review of prospectively collected outcomes.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Nothing to disclose

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Tran Cao, Hop S. et al. Improved perioperative outcomes with minimally invasive distal pancreatectomy: results from a population-based analysis. JAMA Surgery. 149. 237-243. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 4	Intervention: minimalinvasive distale Pankreatektomie (MIDP)	Primary: Transfusionsrate Splenektomien Verletzungen während der OP Komplikationen
Study type: retrospektive Kohorte,		

multizentrisch
(Nationwide
Inpatient Sample
(NIS) Data Base),
USA

Number of
Patient: n=8957
Gesamtpopulation
n=382 MIDP
n=8575 ODP

Recruitment Phase:
01/01/1998 –
31/12/2009

Inclusion Criteria:
1. Distale
Pankreatektomie
2. benigne
Erkrankungen
3. akute oder
chronische
Pankreatitis
4. maligne
Erkrankungen

Exclusion Criteria:
1. Alter <18 Jahre
2. nicht-elektive
Pankreatektomien
alle als nicht
selektiv
eingestuft
Aufnahmen

Comparison:
offene distale
Pankreatektomie
(ODP)

Länge des Krankenaufenthaltes

Mortalität

Kosten

Secondary:

Results: Follow-up
Nicht angegeben

Transfusionsrate

MIDP vs. ODP

Statistisch signifikant geringer bei MIDP

MIDP: 11,3 %

ODP: 18,0 %

p=0,001

Splenektomien

MIDP vs. ODP

Statistisch signifikant häufiger bei MIDP

MIDP: 81,7 %

ODP: 75,7 %

p=0,007

Verletzungen während der OP

MIDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 2,9 %

ODP: 3,8 %

p=0,34

Komplikationen

Gesamt

MIDP vs. ODP

Statistisch signifikant geringer bei MIDP

MIDP: 30,1

ODP: 39,0

p<0,001

Infektionen

Gesamtinfektionen

MIDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 5,8 %

ODP: 8,2 %

p=0,09

Postoperative Infektionen

MIDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 2,9 %

ODP: 4,7 %

p=0,10

Wundkomplikationen

MIDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 1,3 %

ODP: 1,6 %

p=0,71

Blutungskomplikationen

MIDP vs. ODP

Statistisch signifikant geringer bei MIDP

MIDP: 13,1 %

ODP: 20,6 %

p<0,001

Organdisfunktionen

MIDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 15,2 %

ODP: 17,8 %

p=0,19

Thromboembolische Komplikationen

MIDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 0,5 %

ODP: 0,9 %

p=0,41

Länge des Krankenaufenthaltes (Durchschnitt)

MIDP vs. ODP

Statistisch signifikant kürzer bei MIDP

MIDP: 8,62 Tage

ODP: 10,76 Tage

p<0,001

Mortalität (In-Hospital)

MIDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP: 1,0 %

ODP: 3,1 %

p=0,06

Kosten (Durchschnitt)

MIDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

MIDP 80519 \$

ODP 70875 \$

p=0,10

Author's Conclusion: Our study supports the findings from earlier series that minimally invasive approaches to DP are associated with an improved complication profile, with lower rates of postoperative infection and bleeding complications as well as a shorter hospital LOS compared with the open approach, at least in the immediate perioperative period. There were no differences in the in-hospital mortality rates, the incidences of accidental injury, concomitant splenectomy, or total hospital charges. As the adoption of MIDP becomes more widespread, future studies are needed to assess the long-term outcomes of these techniques, especially with regard to oncologic outcomes.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None reported

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT/retrospektive Kohorte/kontrollierte Studie etc.

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein
 Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Xourafas, Dimitrios et al. Comparison of Perioperative Outcomes between Open, Laparoscopic, and Robotic Distal Pancreatectomy: an Analysis of 1815 Patients from the ACS-NSQIP Procedure-Targeted Pancreatectomy Database. Journal of Gastrointestinal Surgery. 21. N-N. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP)), USA</p> <p>Number of Patient: n=1815 Gesamtpopulation n=200 RDP n=694 LDP n=921 ODP</p> <p>Recruiting Phase: 01/2014 – 12/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. distale Pankreatektomie 3. maligne und benigne Erkrankungen</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Hybrid-Operation verschiedener minimal-invasiver Ansätze</p>	<p>Intervention I: robotergestützte distale Pankreatektomie (RDP)</p> <p>Intervention II: laparoskopische distale Pankreatektomie (LDP)</p> <p>Comparison: offene distale Pankreatektomie (ODP)</p>	<p>Primary: Konversionen zur offenen OP Transfusionsrate Milzerhalt Drainagen Notfalloperation Pankreasrekonstruktion Vaskuläre Resektion Re-Intubation Operationszeit</p> <p>Komplikationen Länge des Krankenaufenthaltes Entlassung nach Hause Reoperation Wiederaufnahme</p> <p>Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Konversionen zur offenen OP RDP vs. LDP Statistisch signifikant seltener bei RDP RDP: 17 (8 %) LDP: 112 (16 %) p=0,0068</p> <p>Transfusionsrate RDP vs. LDP vs. ODP Statistisch signifikant seltener bei LDP und RDP RDP: 13 (6 %) LDP: 37 (5 %) ODP: 189 (21 %) p<0,0001</p> <p>Milzerhalt RDP vs. LDP vs. ODP kein statistisch signifikanter Unterschied RDP: 16 (8 %) LDP: 60 (9 %) ODP: 92 (10 %) p=0,5292</p> <p>Drainagen RDP vs. LDP vs. ODP kein statistisch signifikanter Unterschied RDP: 167 (84 %) LDP: 600 (86 %) ODP: 802 (87 %) p=0,4072</p> <p><u>Drainage bei Pankreasanastomose</u> RDP vs. LDP vs. ODP Statistisch kein signifikanter Unterschied RDP: 16 (8 %)</p>

LDP: 82 (12 %)
ODP: 121 (13 %)
p=0,1253

Drainage am Tag 30 nach OP

RDP vs. LDP vs. ODP
kein statistisch signifikanter Unterschied
RDP: 18 (9 %)
LDP: 60 (9 %)
ODP: 73 (8 %)
p=0,8167

Perkutane Drainage

RDP vs. LDP vs. ODP
kein statistisch signifikanter Unterschied
RDP: 19 (10 %)
LDP: 78 (11 %)
ODP: 100 (11 %)
p=0,8214

Notfalloperation

RDP vs. LDP vs. ODP
kein statistisch signifikanter Unterschied
RDP: 0 (0 %)
LDP: 3 (0,5 %)
ODP: 12 (1 %)
p=0,0629

Pankreasrekonstruktion

Keine Pankreasrekonstruktion

RDP vs. LDP vs. ODP
Statistisch signifikant häufiger bei LDP und RDP
RDP: 189 (94,5 %)
LDP: 643 (93 %)
ODP: 776 (84 %)
p<0,0001

Vaskuläre Resektion

Keine Vaskuläre Resektion

RDP vs. LDP vs. ODP
Statistisch signifikant häufiger bei LDP und RDP
RDP: 198 (99 %)
LDP: 653 (94 %)
ODP: 808 (88 %)
p<0,0001

Re-Intubation

RDP vs. LDP vs. ODP
kein statistisch signifikanter Unterschied
RDP: 3 (2 %)
LDP: 12 (2 %)
ODP: 29 (3 %)
p=0,1235

Operationszeit

RDP vs. LDP vs. ODP
Statistisch signifikant länger bei RDP
RDP: 243 Min (91-1089)
LDP: 205 Min (55-610)
ODP: 222 Min (36-863)
p<0,0001

Komplikationen

Kontaminierte Wunde

RDP vs. LDP vs. ODP
kein statistisch signifikanter Unterschied
RDP: 16 (8 %)
LDP: 40 (6 %)

ODP: 76 (8 %)
p=0,1488

Wundinfektionen

Oberflächliche Wundinfektionen

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 7 (4 %)

LDP: 19 (3 %)

ODP: 43 (5 %)

p=0,1293

Tiefe Wundinfektionen

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 1 (0,5 %)

LDP: 7 (1 %)

ODP: 19 (2 %)

p=0,1055

Organ-Wundinfektionen

RDP vs. LDP vs. ODP

Statistisch signifikant seltener bei LDP und RDP

RDP: 14 (7 %)

LDP: 42 (6 %)

ODP: 94 (10 %)

p=0,0087

Wundstörung

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 0 (0 %)

LDP: 1 (0,1 %)

ODP: 7 (1 %)

p=0,1099

Pneumonie

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 5 (2 %)

LDP: 21 (3 %)

ODP: 45 (5 %)

p=0,0892

Lungenembolie

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 3 (1 %)

LDP: 8 (1 %)

ODP: 10 (1 %)

p=0,8840

Progressive Niereninsuffizienz

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 1 (0,5 %)

LDP: 4 (0,5 %)

ODP: 5 (0,5 %)

p=0,9907

Harnwegsinfektion

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 8 (4 %)

LDP: 13 (2 %)

ODP: 31 (3 %)

p=0,1219

Schlaganfall

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 0 (0 %)

LDP: 3 (0,4 %)

ODP: 1 (0,1 %)

p=0,3039

Herzstillstand

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 0 (0 %)

LDP: 4 (0,5 %)

ODP: 8 (1 %)

p=0,4451

Myokardinfarkt

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 2 (1 %)

LDP: 4 (0,5 %)

ODP: 7 (1 %)

p=0,7198

Blutung mit Tranfusionsbedarf

RDP vs. LDP vs. ODP

statistisch signifikant seltener bei LDP und RDP

RDP: 13 (7 %)

LDP: 37 (5 %)

ODP: 189 (21 %)

p<0,0001

DVT/Thrombophlebitis

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 6 (3 %)

LDP: 9 (1 %)

ODP: 24 (3 %)

p=0,1063

Sepsis

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 9 (5 %)

LDP: 26 (4 %)

ODP: 56 (6 %)

p=0,1034

Pankreasfistel

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 42 (21 %)

LDP: 128 (18 %)

ODP: 160 (17 %)

p=0,6484

Verzögerte Magenentleerung

RDP vs. LDP vs. ODP

Statistisch signifikant seltener bei LDP und RDP

RDP: 3 (1 %)

LDP: 22 (3 %)

ODP: 50 (5 %)

p=0,0190

Länge des Krankenhausaufenthaltes

RDP vs. LDP vs. ODP

Statistisch signifikant kürzer bei LDP und RDP

RDP: 5 Tage (0-36)

LDP: 5 Tage (0-110)

ODP: 7 Tage (0-103)

p<0,0001

Entlassung nach Hause

RDP vs. LDP vs. ODP

Statistisch signifikant häufiger bei LDP und RDP

RDP: 189 (95 %)

LDP: 657 (95 %)

ODP: 829 (90 %)

p=0,0001

Reoperation

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 5 (3 %)

LDP: 23 (3 %)

ODP: 43 (5 %)

p=0,2097

Wiederaufnahme

30-Tage-Wiederaufnahmen

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 34 (17 %)

LDP: 96 (14 %)

ODP: 168 (18 %)

p=0,0590

Mortalität

30-Tage-Mortalität

RDP vs. LDP vs. ODP

kein statistisch signifikanter Unterschied

RDP: 1 (0,5 %)

LDP: 8 (1 %)

ODP: 14 (1,5 %)

p=0,4761

Author's Conclusion: National data suggest that the open laparoscopic, and robotic approaches for DP offer different advantages in selected patients and clinicopathological contexts; therefore demonstrating the superiority of one technique over another is challenging. These results encourage further investigation on this topic. To our knowledge, this is the first study to use the ACS-NSQIP procedure-targeted pancreatectomy data, which consist of detailed preoperative and postoperative variables, not previously analyzed. Our results confirm that splenic preservation, pancreatic fistula, and 30-day mortality rates are not influenced by surgical approach. The decreased rate of conversion for the robotic operation suggests its superiority over conventional laparoscopy, irrespective of malignancy, stage of disease, or intraoperative bleeding. Additionally, RDP offers significantly lower rates of EBL, LOS, and overall short-term postoperative morbidity when compared to an ODP. Yet, multi-institutional data used in this study failed to confirm the previously demonstrated advantages of the RDP in terms of splenic preservation rates and decreased EBL and LOS as compared with traditional laparoscopy. Irrespective of histology subtype and despite the ergonomic advantages of the robot for more complex operations, an ODP is still more frequently used for sicker patients and more advanced stage or borderline resectable disease. Nevertheless, surgeon preference, training, and perception of safety and resectability, as well as patient preference, availability of the robot, or other socioeconomic barriers to the application of newer surgical technology, inevitably impact the use of a specific operative approach. Finally, our data suggest that comparing outcomes between the minimally invasive approaches for DP is less demanding. In contrast, a more detailed assessment, longer follow-up periods, and an increased surgical volume and experience with RDP are necessary to establish

its most appropriate use and superiority over the open technique to support widespread changes in current surgical practice

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare that they have no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-Treat-Analyse: Einbeziehung minimal-invasiver distale Pankreatektomien, die in eine offene Operation umgewandelt wurden

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Schlüsselfrage:

SF 3.8 Mindestfallzahlen
Gibt es Evidenz für einen Vorteil von Mindestfallzahlen bei der Chirurgie des Pankreaskarzinoms?

Inhalt: 24 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Adam, M. A. 2017	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Health Care Utilization Project National Inpatient Sample (HCUP-NIS), USA
Ahola, R. 2017	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Finnish Cancer Register, Finnish Operation and Treatment Register (HILMO)), Finnland
Alsfasser, G. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Daten der AOK), Deutschland
Amini, N. 2015	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Inpatient Sample (NIS), USA
Ansari, D. 2014	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Schweden
Balzano, Gianpaolo 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Italian Association for Study of the Pancreas (AISP)), Italien
Bateni, S. B. 2018	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Vizient Database), USA
Bliss, Lindsay A. 2014	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Nationwide Inpatient Sample (NIS)), USA
Capretti, G. 2018	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (7 Krankenhäuser), Italien
Coupland, V. H. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Repository), UK
Derogar, M. 2015	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Swedish Patient Register, Swedish Cancer Register, Causes of Death Register, Register of the Total Population, Swedish Educational Register), Schweden
Gooiker, G. A. 2014	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Netherlands Cancer Registry (NCR), Dutch National Registry of Hospital Discharge Diagnosis), Niederlande
Guller, U. 2017	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Inpatient Database of the Swiss Federal Statistical Office), Schweiz
Healy, M. A. 2015	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Michigan Surgical Quality Collaborative (MSQC) clinical registry), USA
Krautz, C. 2018	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Nation-wide diagnosis-related groups (DRG) statistics), Deutschland
Kutlu, O. C. 2018	4	retrospektive Kohorte (Propensity-Score-matched), multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB), USA
Lidsky, Michael E. 2017	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB), USA

Mamidanna, R. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Hospital Episodes and Statistics (HES) Database), UK
Mehta, H. B. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Texas Medicare claims data), USA
Miura, F. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Clinical Database (NCD)), Japan
Nimptsch, U. 2017	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Nation-wide diagnosis-related groups (DRG) statistics), Deutschland
Stella, M. 2017	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (2 Krankenhäuser, Patientendaten von einem Chirurgen), Italien
van der Geest, L. G. M. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Netherland Cancer Registry (NCR)), Niederlande
van der Geest, L. G. M. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Netherlands Cancer Registry (NCR)), Niederlande

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 24 Bewertung(en)

Adam, M. A. et al. Defining a hospital volume threshold for minimally invasive pancreaticoduodenectomy in the United States. JAMA Surgery. 152. 336-342. 2017		
Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Health Care Utilization Project National Inpatient Sample (HCUP-NIS), USA)</p> <p>Number of Patient: n=865 Gesamtpopulation n=148 High Volume (HV) (n=129 Pankreaskarzinom) n=717 Low Volume (LV) (n=618 Pankreaskarzinom)</p> <p>Recruitment Phase: 2000-2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Minimalinvasive Pankreatoduodenektomie (laparoskopisch oder robotergestützt) 2. maligne oder benigne Erkrankungen 3. Alter > 18 Jahre</p> <p>Exclusion Criteria: nicht angegeben</p>	<p>Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (≥ 22 Fälle pro Jahr) (High Volume (HV))</p> <p>Comparison: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (<22 Fälle pro Jahr) (Low Volume (LV))</p>	<p>Primary: Komplikationen im Krankenhaus</p> <p>Secondary: Länge des Krankenhausaufenthaltes Reoperation Mortalität Kosten</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p><u>Komplikationen</u> <u>Auftreten von Komplikationen</u> HV vs. LV Statistisch signifikant geringer bei HV HV: 49 (33,1) LV: 361 (50,4) p<0,001</p> <p>OR 1,68 (95% CI 1,03-2,94) p=0,04</p> <p><u>Intraoperative Komplikationen (Anzahl)</u> HV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: <10 LV: 43 (6,0 %) p=0,70</p> <p><u>Blutungen (Anzahl)</u> HV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: <10 LV: 39 (5,4 %) p=0,84</p> <p><u>Verzögerte Magenentleerung (Anzahl)</u> HV vs. LV</p>

Statistisch signifikant seltener bei HV

HV: <10

LV: 55 (7,7 %)

p=0,03

Pankreasfistel (Anzahl)

HV vs. LV

Statistisch signifikant seltener bei HV

HV: <10

LV: 85 (11,8 %)

p=0,04

Infektionen

HV vs. LV

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV: 20 (13,5 %)

LV: 99 (13,8 %)

p>0,99

Wunden

HV vs. LV

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV: 16 (10,8 %)

LV: 77 (10,7%)

p>0,99

Kardiopulmonale Komplikationen

HV vs. LV

Statistisch signifikant seltener bei HV

HV: 18 (12,2 %)

LV: 137 (19,1 %)

p=0,046

Thromboembolische Komplikationen (Anzahl)

HV vs. LV

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV: <10

LV: 13 (1,8 %)

p=0,21

Urologische Komplikationen (Anzahl)

HV vs. LV

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV: <10

LV: 57 (8,0 %)

p=0,39

Weitere Komplikationen (Anzahl)

HV vs. LV

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV: <10

LV: 10 (1,4 %)

p=0,70

Anzahl der Komplikationen***Keine Komplikationen***

HV vs. LV

Statistisch signifikant häufiger bei HV

HV: 99 (66,9 %)

LV: 356 (49,6 %)

p<0,001

1 Komplikation

HV vs. LV

Statistisch signifikant seltener bei HV

HV: 23 (15,5 %)

LV: 147 (20,5 %)

p<0,001

2 Komplikationen

HV vs. LV

Statistisch signifikant seltener bei HV

HV: 13 (8,8 %)

LV: 127 (17,7 %)

p<0,001

≥ 3 Komplikationen

HV vs. LV

Statistisch signifikant seltener bei HV

HV: 13 (8,8 %)

LV: 87 (12,1 %)

p<0,001

Länge des Krankenhausaufenthaltes (Median)

HV vs. LV

Statistisch signifikant kürzer bei HV

HV: 9 Tage (7-12)

LV: 10 Tage (7-15)

p<0,001

Reoperation (Anzahl)

HV vs. LV

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV: <10

LV: 16 (2,2 %)

p=0,76

Mortalität

In-Hospital Mortalität (Anzahl)

HV vs. LV

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV: <10

LV: 28 (3,9 %)

p=0,34

Kosten (inflationsadjustiert, US-Dollar)

HV vs. LV

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV: 32.729 (28.834-40.906)

LV: 32.667 (25.206-50.891)

p=0,71

Author's Conclusion: This large study provides valuable information with regard to the importance of hospital volume in implementation of MIPD. While it is known that hospital volume is associated with improved outcomes from MIPD, our study determined the minimum number of procedures that is associated with the lowest risk for postoperative complications. This finding is timely and relevant, given the ongoing debate regarding safe implementation of this complex procedure and the current shift toward value-based health care reimbursement models. The identified threshold of 22 cases per year may serve as a foundation for protocols aimed at safer implementation of MIPD at the national level and may have implications for surgical education and training.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported in part by grant P30CA014236 from the National Institutes of Health. The funder had a role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, and approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

COI: Dr Sosa is a member of the Data Monitoring Committee of the Medullary Thyroid Cancer Consortium Registry supported by Novo Nordisk, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, and Eli Lilly. No other disclosures were reported.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Analyse

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Ahola, R. et al. Effect of centralization on long-term survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. The British journal of surgery. 104. 1532-1538. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Finnish Cancer Register, Finnish Operation and Treatment Register (HILMO)), Finnland</p> <p>Number of Patient: n=467 Gesamtpopulation n=201 High Volume (HV) n=138 Medium Volume (MV) n=128 Low Volume (LV)</p> <p>Recruitment Phase: 2002-2008</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. Pankreasresektion (alle Verfahren)</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Andere Diagnose 2. Keine Pankreasresektion 3. keine oder unvollständige Daten</p>	<p>Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (≥ 20 Fälle pro Jahr) (High Volume (HV))</p> <p>Comparison I: Krankenhäuser mit mittleren Fallzahlen (6-19 Fälle pro Jahr) (Medium Volume (MV))</p> <p>Comparison II: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (≤ 5 Fälle pro Jahr) (Low Volume (LV))</p>	<p>Primary: Mortalität Gesamtüberleben</p> <p>Resektionsstatus Adjuvante Therapien</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Mortalität</p> <p><u>30-Tage-Mortalität</u> HV vs. MV vs. LV Statistisch signifikant geringer bei HV HV: 0 % MV: 2,2 % LV: 5,5 % p=0,001</p> <p><u>90-Tage-Mortalität</u> HV vs. MV vs. LV Statistisch signifikant geringer bei HV HV: 2,5 % MV: 4,3 % LV: 11,1 % p=0,003</p> <p>Gesamtüberleben (Median)</p> <p><u>HV vs. MV</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 20 Monate MV: 22 Monate p=0,780</p> <p><u>HV vs. LV</u> Statistisch signifikant länger bei HV HV: 20 Monate LV: 16 Monate p=0,048</p>

2-Jahres-Gesamtüberlebensrate

HV vs. LV

Statistisch signifikant höher bei HV

HV: 42 %

LV: 30 %

p=0,034

3-Jahres-Gesamtüberlebensrate

HV vs. LV

Statistisch signifikant höher bei HV

HV: 24 %

LV: 14 %

p=0,045

Resektionsstatus**R2-Resektionen**

HV vs. MV vs. LV

Statistisch signifikant seltener bei HV

HV: 2,0 %

MV: 9,4 %

LV: 12,5 %

p=0,001

Adjuvante Therapie**Anteil Patienten**

HV vs. MV vs. LV

Statistisch signifikant häufiger in MV

HV: 43,4 % (36,9-63,3)

MV: 61,9 % (51,4-80,0)

LV: 42,5 % (0-75,0)

p=0,001

Zeit bis zum Beginn

HV vs. MV vs. LV

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Durchschnittlich 8 Wochen in allen drei Gruppen

Author's Conclusion: Both short- and long-term survival was significantly better for patients operated on in HVCs. Histopathological analysis appears to be more comprehensive in HVCs.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by the State Research Funding (VTR) and the Sigrid Juselius Foundation. Neither of these was involved in the study design, data collection, data analysis, manuscript preparation or publication decisions.

COI: The authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar bzgl. neoadjuvanter Therapie

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja
Verblindung: nein

Alsfasser, G. et al. Volume-outcome relationship in pancreatic surgery. The British journal of surgery. 103. 136-143. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Daten der AOK), Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=9566</p> <p>Gesamtpopulation (n=4411 Pankreaskarzinom) n=1917 Quintil I (QI) (n=834 Pankreaskarzinom) n=1943 Quintil II (QII) (n=938 Pankreaskarzinom) n=1887 Quintil III (QIII) (n=868 Pankreaskarzinom) n=2096 Quintil IV (QIV) (n=964 Pankreaskarzinom) n=1723 Quintil V (QV) (n=807 Pankreaskarzinom)</p> <p>Recruiting Phase: 2008-2010</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreasoperation</p> <p>Exclusion Criteria: 1. In einem Jahr vor der Pankreasoperation bereits eine andere Pankreasoperation</p>	<p>Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen Quintil V: 85 - 294 Operationen 2008 - 2010 (QV)</p> <p>Comparison: Krankenhäuser mit geringeren Fallzahlen Quintil I: 1 - 12 Operationen 2008 - 2010 (QI) Quintil II: 13 - 23 Operationen 2008 - 2010 (QII) Quintil III: 24 - 38 Operationen 2008 - 2010 (QIII) Quintil IV: 39-84 Operationen 2008 - 2010 (QIV)</p>	<p>Primary: 1-Jahres-Mortalität</p> <p>Secondary: In-hospital Mortalität 90-Tage-Mortalität</p> <p>Results: Follow-up 1-Jahr nach initialer Behandlung</p> <p>1-Jahres-Mortalität</p> <p><u>QV vs. QI</u> Statistisch signifikant niedriger in QV OR 1,73 (95%CI: 1,35-2,23)</p> <p><u>QV vs. QII</u> Statistisch signifikant niedriger in QV OR 1,53 (95%CI: 1,18-1,97)</p> <p><u>QV vs. QIII</u> Statistisch signifikant niedriger in QV OR 1,37 (95%CI: 1,05-1,78)</p> <p><u>QV vs. QIV</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1,30 (95% CI: 0,99-1,70)</p> <p>In-Hospital Mortalität</p> <p><u>QV vs. QI</u> Statistisch signifikant niedriger in QV OR 2,08 (95%CI: 1,44-3,00)</p> <p><u>QV vs. QII</u> Statistisch signifikant niedriger in QV OR 1,65 (95%CI: 1,13-2,41)</p> <p><u>QV vs. QIII</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1,42 (95%CI: 0,96-2,09)</p> <p><u>QV vs. QIV</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1,49 (95%CI: 1,00-2,21)</p> <p>90-Tage-Mortalität</p> <p><u>QV vs. QI</u> Statistisch signifikant niedriger in QV OR 1,87 (95%CI: 1,35-2,60)</p> <p><u>QV vs. QII</u> Statistisch signifikant niedriger in QV OR 1,55 (95%CI: 1,11-2,17)</p> <p><u>QV vs. QIII</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1,33 (95%CI: 0,94-1,89)</p> <p><u>QV vs. QIV</u></p>

Kein statistisch signifikanter Unterschied
OR 1,42 (95%CI: 1,00-2,02)

Author's Conclusion: A decreased risk of short-term mortality after pancreatic operations persisted for up to 1 year in high-volume centres. These findings strengthen the case for performing pancreatic surgery only in centres with sufficient procedure volume, experience and adequate resources.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Amini, N. et al. Trends in Hospital Volume and Failure to Rescue for Pancreatic Surgery. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 19. 1581-1592. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Inpatient Sample (NIS), USA)</p> <p>Number of Patient: n=35.986</p> <p>Gesamtpopulation 2000-2003 n=9043</p> <p>2004-2007 n=10846</p> <p>2008-2011 n=16097</p> <p>Recruitment Phase: 01/2000-12/2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreasresektion</p>	<p>Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (High Volume (HV))</p> <p>Nach Zeiträumen: 2000-2003 ≥ 29 Fälle pro Jahr</p> <p>2004-2007 ≥ 50 Fälle pro Jahr</p> <p>2008-2011 ≥ 99,5 Fälle pro Jahr</p> <p>Comparison: Comparison I: Krankenhäuser mit mittleren Fallzahlen (Medium Volume (MV))</p> <p>Nach</p>	<p>Primary: Komplikationen Mortalität</p> <p>Mortalität aufgrund schwerer Komplikationen (failure-to-rescue (FTR))</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Komplikationen 2000 - 2003</p> <p><u>HV vs. MV</u></p> <p>Statistisch signifikant seltener bei HV</p> <p>OR 1,36 (95%CI 1,18-1,57)</p> <p>p<0,001</p> <p><u>HV vs. LV</u></p> <p>Statistisch signifikant seltener bei HV</p> <p>OR 1,39 (95%CI 1,18-1,66)</p> <p>p<0,001</p> <p>Komplikationen 2004 - 2007</p> <p><u>HV vs. MV</u></p> <p>Statistisch signifikant seltener bei HV</p> <p>OR 1,47 (95%CI 1,32-1,65)</p> <p>p<0,001</p>

Exclusion Criteria: nicht angegeben	Zeiträumen: 2000-2003 7,6 - 29 Fälle pro Jahr	<u>HV vs. LV</u> Statistisch signifikant seltener bei HV OR 1,79 (95%CI 1,55-2,08) p<0,001
	2004-2007 13 - 50 Fälle pro Jahr	Komplikationen 2008 - 2011
	2008-2011 22 - 99 Fälle pro Jahr	<u>HV vs. MV</u> Statistisch signifikant seltener bei HV OR 1,22 (95%CI 1,11-1,33) p<0,001
	Comparison II: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (≤5 Fälle pro Jahr) (Low Volume (LV))	<u>HV vs. LV</u> Statistisch signifikant seltener bei HV OR 1,45 (95%CI 1,30-1,61) p<0,001
	Nach Zeiträumen: 2000-2003 < 7,6 Fälle pro Jahr	Mortalität 2000 - 2003 <u>HV vs. MV</u> Statistisch signifikant seltener bei HV OR 2,36 (95%CI 1,67-3,36) p<0,001
	2004-2007 < 13 Fälle pro Jahr	<u>HV vs. LV</u> Statistisch signifikant seltener bei HV OR 2,57 (95%CI 1,70-3,90) p<0,001
	2008-2011 < 22 Fälle pro Jahr	Mortalität 2004 - 2007 <u>HV vs. MV</u> Statistisch signifikant seltener bei HV OR 2,17 (95%CI 1,52-3,09) p<0,001
		<u>HV vs. LV</u> Statistisch signifikant seltener bei HV OR 3,77 (95%CI 2,56-5,56) p<0,001
		Mortalität 2008 - 2011 <u>HV vs. MV</u> Statistisch signifikant seltener bei HV OR 1,40 (95%CI 1,05-1,86) p=0,02
		<u>HV vs. LV</u> Statistisch signifikant seltener bei HV OR 2,14 (95%CI 1,60-2,86) p<0,001
		Mortalität aufgrund schwerer Komplikationen (failure-to-rescue (FTR)) 2000-2003 HV vs. MV + LV Statistisch signifikant seltener bei HV OR 1,92 (95%CI 1,34-2,75) p<0,001
		Mortalität aufgrund schwerer Komplikationen (failure-to-rescue (FTR)) 2004-2007 HV vs. MV + LV Statistisch signifikant seltener bei HV OR 1,85 (95%CI 1,35-2,54) p<0,001
		Mortalität aufgrund schwerer Komplikationen (failure-to-rescue (FTR)) 2008-2011 HV vs. MV + LV Statistisch signifikant seltener bei HV OR 1,40 (95%CI 1,08-1,82)

p=0,01

Author's Conclusion: In summary, median hospital volume for pancreatic surgery has dramatically increased over the past decade. While the morbidity remained relatively stable over time, mortality improved especially in LV and MV hospitals. This improvement in mortality seems to be related to an increased ability to rescue patients from death after major complications.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Ansari, D. et al. Pancreaticoduodenectomy-the transition from a low- to a high-volume center. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 49. 481-484. 2014

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Schweden</p> <p>Number of Patient: n=221 Gesamtpopulation n=110 High Volume (HV) n=86 Medium Volume (MV) n=25 Low Volume (LV)</p> <p>Recruitment Phase: 01/2000-12/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreatoduodenektomie</p> <p>Exclusion Criteria: nicht angegeben</p>	<p>Intervention: Krankenhaus mit hohen Fallzahlen (≥ 25 Pankreatoduodenektomien pro Jahr, 2010-2012) (High Volume (HV))</p> <p>Comparison I: Krankenhaus mit mittleren Fallzahlen (10-24 Pankreatoduodenektomien pro Jahr, 2005-2009) (Medium Volume (MV))</p> <p>Comparison II: Krankenhaus mit niedrigen Fallzahlen (<10 Pankreatoduodenektomien pro Jahr, 2000-2004) (Low Volume (LV))</p>	<p>Primary: Blutverlust Transfusionsrate Operationszeit</p> <p>Komplikationen Länge des Krankenhausaufenthaltes Aufenthalt auf der Intensivstation Reoperation</p> <p>Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Blutverlust (ml) HV vs. MV vs. LV Statistisch signifikant weniger bei HV HV: 500 ml (100-4600) MV: 800 ml (100-2800) LV: 1150 ml (200-3600) p<0,001</p> <p>Transfusionsrate HV vs. MV vs. LV Statistisch signifikant weniger bei HV HV: 10 (9,7 %)</p>
--	---	--

MV: 24 (31,6 %)
LV: 13 (56,5 %)
p<0,001

Operationszeit
HV vs. MV vs. LV
Statistisch signifikant kürzer bei HV
HV: 451 Min (235-820)
MV: 534 Min (278-945)
LV: 523 Min (300-758)
p<0,001

Komplikationen
starke Blutungen
HV vs. MV vs. LV
Statistisch signifikant weniger bei HV
HV: 8 (7,3 %)
MV: 14 (16,3 %)
LV: 5 (20,8 %)
p=0,022

Verzögerte Magenentleerung
HV vs. MV vs. LV
Kein statistisch signifikanter Unterschied
HV: 45 (40,9 %)
MV: 29 (33,7 %)
LV: 9 (37,5 %)
p=0,588

Pankreasfisteln
HV vs. MV vs. LV
Kein statistisch signifikanter Unterschied
HV: 11 (10,0 %)
MV: 13 (15,1 %)
LV: 4 (16,7 %)
p=0,238

Wundinfektionen
HV vs. MV vs. LV
Kein statistisch signifikanter Unterschied
HV: 25 (22,7 %)
MV: 18 (20,9 %)
LV: 6 (25,0 %)
p=0,970

Intraabdominale Infektionen
HV vs. MV vs. LV
Kein statistisch signifikanter Unterschied
HV: 10 (9,1 %)
MV: 13 (15,1 %)
LV: 2 (8,3 %)
p=0,578

starke Morbidität (Clavien Grad ≥III)
HV vs. MV vs. LV
Kein statistisch signifikanter Unterschied
HV: 19 (17,3 %)
MV: 14 (16,3 %)
LV: 5 (20,0 %)
p=0,872

Länge des Krankenhausaufenthaltes
HV vs. MV vs. LV
Statistisch signifikant weniger bei HV
HV: 13 Tage (6-78)
MV: 15 Tage (8-62)
LV: 16 Tage (9-89)
p=0,010

		<p>Aufenthalt auf der Intensivstation HV vs. MV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 8 (7,3 %) MV: 5 (5,8 %) LV: 3 (13,6 %) p=0,582</p> <p>Reoperation HV vs. MV vs. LV Statistisch signifikant weniger bei HV HV: 1 (0,9 %) MV: 3 (3,5 %) LV: 2 (8,3 %) p=0,041</p> <p>Mortalität HV vs. MV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 0 (0,0 %) MV: 2 (2,3 %) LV: 1 (4,0 %) p=0,066</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, the results from this study demonstrate that the transition from a low- to a high-volume center optimizes the outcomes of PD. There was a tendency toward decreased mortality now reaching 0% in more than 100 PDs performed in the highvolume period. The results of this study support the beneficial effects of centralization in southern Sweden, and that patients should continue to be directed to regional centers.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

COI: The authors report no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Balzano, Gianpaolo et al. Overuse of surgery in patients with pancreatic cancer. A nationwide analysis in Italy. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 18. 470-478. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 4	Intervention: Krankenhäuser	Primary: Resektionsraten
-------------------	-----------------------------	--------------------------

Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Italian Association for Study of the Pancreas (AISP)), Italien	mit sehr hohen Fallzahlen (>141 Resektionen in 3 Jahren) (Very High Volume (VHV))	Mortalität Kosten
Number of Patient: n=10936 Gesamtpopulation	Comparison: Comparison I: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (58- 141	Secondary: Results: Follow-up Nicht angegeben
n=6570 Resektionen n=4366 palliative OP/Exploration	Resektionen in 3 Jahren) (High Volume (HV))	Resektionsraten <u>Verhältnis Resektionen vs. Palliative OP, Exploration</u> Anteil der Resektionen an allen durchgeführten Operationen steigt statistisch signifikant mit den Fallzahlen VHV: 75,6 % HV: 67,5 % MV: 65,3 % LV: 56,2 % VLV: 37,5 %
n=1977 Very High Volume (VHV) n=2388 High Volume (HV) n=2165 Medium Volume (MV) n=2120 Low Volume (LV) n=2286 Very Low Volume (VLV)	Comparison II: Krankenhäuser mit mittleren Fallzahlen (27- 57 Resektionen in 3 Jahren) (Medium Volume (MV))	<u>VHV vs. HV</u> Statistisch signifikant häufigere Resektionen bei VHV OR: 1,493 (95%CI 1,306-1,707) p<0,001
Recruitment Phase: 01/2010 – 12/2012	Comparison III: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (10- 26 Resektionen in 3 Jahren) (Low Volume (LV))	<u>VHV vs. MV</u> Statistisch signifikant häufigere Resektionen bei VHV OR: 1,647 (95%CI 1,439-1,886) p<0,001
Inclusion Criteria: 1. maligne Pankreasneoplasie 2. Resektion oder palliative OP/Exploration	Comparison IV: Krankenhäuser mit sehr niedrigen Fallzahlen (<9 Resektionen in 3 Jahren) (Very Low Volume (VLV))	<u>VHV vs. LV</u> Statistisch signifikant häufigere Resektionen bei VHV OR: 2,415 (95%CI 2,112-2,760) p<0,001
Exclusion Criteria: 1. maligne Neoplasie der Langerhansinseln 2. andere Therapien, z.B. RFA		<u>VHV vs. VLV</u> Statistisch signifikant häufigere Resektionen bei VHV OR: 5,172 (95%CI 4,527-5,908) p<0,001
		<u>Subgruppenanalysen:</u> <u>Nichtmetastasierte Patienten</u> VHV vs. VLV Statistisch signifikant häufiger Resektionen bei VHV VHV: 86,9 % VLV: 46,1 % OR: 7.429
		<u>Patienten mit Fernmetastasen</u> 9,2 % der Resektionen bei Patienten mit Fernmetastasen Kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Resektionen zwischen den Volumen VHV: 11,8 % HV: 8,9 % MV: 7,4 % LV: 8,9 % VLV: 8,5 %
		Mortalität <u>Resektion vs. palliative OP/Exploration</u> Statistisch signifikant höher bei palliativer OP/Exploration Resektion: 6,7 % Pall/Expl: 8,2 % p<0,01 <u>VHV vs. HV</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied VHV: 3,8 % HV: 5,0 %

p=0,121

VHV vs. MV

Statistisch signifikant geringer bei VHV

VHV: 3,8 %

MV: 6,6 %

p=0,001

VHV vs. LV

Statistisch signifikant geringer bei VHV

VHV: 3,8 %

LV: 8,9 %

p<0,0001

VHV vs. VLV

Statistisch signifikant geringer bei VHV

VHV: 3,8 %

VLV: 11,7 %

p<0,0001

Kosten

Gesamtkosten Pankreaskarzinomoperationen (Euro)

VHV: 27.790.398

HV: 28.353.830

MV: 25.466.082

LV: 24.768.010

VLV: 25.271.511

Vermeidbare Kosten durch Resektionen bei Patienten mit Fernmetastasen (Euro)

VHV: 889.411

HV: 781.960

MV: 486.307

LV: 493.312

VLV: 363.811

Vermeidbare Kosten für palliative OP/Exploration (Euro)

VHV: 0

HV: 1.141.350

MV: 1.149.462

LV: 2.199.138

VLV: 5.069.419

Author's Conclusion: In conclusion, the present nationwide study points out a number of new findings regarding pancreatic cancer surgery: (i) the overuse of palliative/explorative surgery in low-volume hospitals; (ii) the lower probability of patients without metastases to undergo resection in low-volume-hospitals; (iii) the high mortality rate of non-resective surgery; (iv) the non-negligible rate of pancreatic resections in patients with distant metastases and (v) the excess cost for the NHS deriving from the overuse of pancreatic cancer surgery. Efforts to centralise pancreatic surgery should be intensified; 89% of Italian centres were in very low- or low-volume hospitals, with serious clinical consequences for patients and relevant excess cost. Intervention strategies, such as continuing medical education for surgeons and public information for patients, are needed. Most importantly, interventions by public health authorities are suggested in order to provide implementation of the surgical guidelines and to define the minimal requirements for hospitals in providing pancreatic surgery, possibly including them into the Italian NHS accreditation criteria.

Methodical Notes

Funding Sources: No funding source.

COI: None to declare.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Batani, S. B. et al. Drivers of Cost for Pancreatic Surgery: It's Not About Hospital Volume. Annals of Surgical Oncology. 25. 3804-3811. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Vizient Database), USA</p> <p>Number of Patient: n=27653</p> <p>Gesamtpopulation: n=26257</p> <p>High Volume (HV): n=1396</p> <p>Low Volume (LV): n=1396</p> <p>Recruiting Phase: 10/2013 – 06/2017</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pankreasresektion 2. benigne und maligne Erkrankungen <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Totale Pankreatektomie 2. Alter ≤ 18 Jahre 3. nicht-elektive Operationen 	<p>Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (≥19 Fälle pro Jahr) (High Volume (HV))</p> <p>Comparison: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (<19 Fälle pro Jahr) (Low Volume (LV))</p>	<p>Primary: Kosten</p> <p>Secondary: Komplikationen Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahmen</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Kosten HV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,27</p> <p>Komplikationen HV vs. LV Statistisch signifikant geringer in HV HV: 5159 (19,7 %) LV: 331 (23,7 %) p=0,0002</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes <u>Verlängerter Krankenhausaufenthalt</u> HV vs. LV Statistisch signifikant seltener in HV HV: 6384 (24,3 %) LV: 435 (31,2 %) p<0,0001</p> <p>Wiederaufnahmen HV vs. LV Statistisch signifikant geringer in HV HV: 4798 (18,3 %) LV: 296 (21,2 %) p=0,006</p> <p>Mortalität <u>In-Hospital Mortalität</u> HV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 312 (1,2 %) LV: 24 (1,7 %)</p>

p=0,08

Author's Conclusion: Although high-volume centers have consistently demonstrated improved perioperative outcomes for pancreatic surgeries, including lower complication and mortality rates, hospital volume was not a significant driver of pancreatic surgery costs. Our findings suggest that coordination of pancreatic surgery in high-volume centers may lead to improved clinical outcomes for a fraction of patients, but is unlikely to broadly reduce healthcare expenditures.

Methodical Notes

Funding Sources: This project was supported by the National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health (NIH; grant number UL1TR001860), and the Agency for Health Care Research and Quality (Grant Number T32HS 022236). The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the NIH.

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Bliss, Lindsay A. et al. Patient selection and the volume effect in pancreatic surgery: unequal benefits?. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 16. 899-906. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 4 Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Nationwide Inpatient Sample (NIS)), USA Number of Patient: n=129609 Gesamtpopulation: n=86243 High Volume (HV) n=28497 Medium Volume (MV) n=14870 Low Volume (LV) Recruiting Phase: 2004 - 2011	Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (>18 Fälle pro Jahr) (High Volume (HV)) Comparison: Comparison I: Krankenhäuser mit mittleren Fallzahlen (5 - 18 Fälle pro Jahr) (Medium Volume (MV)) Comparison II: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (<5 Fälle pro Jahr) (Low Volume (LV))	Primary: Komplikationen Länge des Krankenhausaufenthaltes Mortalität Secondary: Results: Follow-up nicht angegeben Komplikationen HV vs. MV vs. LV Statistisch signifikant geringer bei HV HV: 33,1 % MV: 39,7 % LV: 45,8 % p<0,001 Länge des Krankenhausaufenthaltes (Median) HV vs. MV vs. LV Statistisch signifikant kürzer bei HV HV: 9 Tage
---	--	---

Inclusion Criteria: 1. Pankreasresektion	MV: 11 Tage LV: 12 Tage p<0,001
Exclusion Criteria: nicht angegeben	Mortalität HV vs. MV vs. LV Statistisch signifikant geringer bei HV HV: 3,1 % MV: 5,9 % LV: 8,1 % p<0,001
Author's Conclusion: In spite of a shift to high-volume hospitals, a substantial cohort still receives a resection outside of these centres. Patients receiving non-high-volume care demonstrate less favourable comorbidities, insurance and urgency of operation. The implications are twofold: already disadvantaged patients may not benefit from the high-volume effect; and patients predisposed to do well may contribute to observed superior outcomes at high-volume centres.	

Methodical Notes

Funding Sources: Howard Hughes Medical Institute Early Career Award, American Surgical Association Foundation Fellowship, American Cancer Society MSRG 10-003-01 (to JFT). Pyrtex Fund Research Fellowship (to LAB). Fulbright New Zealand Scholarship (to CJY).

COI: None declared

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Capretti, G. et al. Management and Outcomes of Pancreatic Resections Performed in High-Volume Referral and Low-Volume Community Hospitals Lead by Surgeons Who Shared the Same Mentor: The Importance of Training. Digestive surgery. 35. 42-48. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 4 Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (7 Krankenhäuser), Italien Number of Patient: n=856 Gesamtpopulation	Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (Median 82 Pankreasresektionen pro Jahr) (High Volume (HV)) Comparison: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (Median 11	Primary: Verwendung von Somatostatin-Analoga Aufenthalt auf der Intensivstation Zeit bis zur Entfernung der Magensonde Zeit bis zur oralen Nahrungsaufnahme Länge des Krankenhausaufenthaltes Adjuvante Therapien Komplikationen Mortalität Secondary:

<p>n=637 High Volume (HV) n=219 Low Volume (LV)</p> <p>Recruiting Phase: 01/01/2010 – 31/12/2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreasresektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. keine Ausschlüsse auf der Basis preoperativer Kriterien</p>	<p>Pankreasresektionen pro Jahr) (Low Volume (LV))</p>	<p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Verwendung von Somatostatin-Analoga HV vs. LV kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 321 (64,6 %) LV: 71 (55,9 %) p=0,080</p> <p>Aufenthalt auf der Intensivstation HV vs. LV Statistisch signifikant seltener bei HV HV: 13 (4,1 %) LV: 138 (65,1 %) p<0,001</p> <p>Zeit bis zur Entfernung der Magensonde (Median) HV vs. LV Statistisch signifikant kürzer bei HV HV: 0 Tage LV: 3 Tage p<0,001</p> <p>Zeit bis zur oralen Nahrungsaufnahme (Median) HV vs. LV Statistisch signifikant kürzer bei HV HV: 3 Tage LV: 6 Tage p<0,001</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes (Median) HV vs. LV Statistisch signifikant kürzer bei HV HV: 10 Tage LV: 15 Tage p<0,001</p> <p>Adjuvante Therapien <u>Adjuvante Chemotherapie</u> HV vs. LV kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 149 (46,1 %) LV: 51 (48,6 %) p=0,736</p> <p><u>Adjuvante Radiotherapie</u> HV vs. LV Statistisch signifikant häufiger bei HV HV: 61 (18,9 %) LV: 5 (5,8 %) p=0,003</p> <p>Komplikationen <u>Gesamtkomplikationen</u> HV vs. LV kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 389 (61,1 %) LV: 148 (67,6 %) p=0,089 <u>Clavien-Dindo >2</u> HV vs. LV kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 118 (15,8 %) LV: 49 (22,4 %) p=0,236</p> <p><u>Pankreasfistel</u></p>
--	--	---

		<p>HV vs. LV kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 183 (28,7 %) LV: 70 (32,0 %) p=0,391</p> <p>Mortalität HV vs. LV kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 15 (2,4 %) LV: 9 (4,1 %) p=0,233</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, rates of postoperative complications, pancreatic fistula, and mortality did not significantly differ between high-volume referral centers and low-volume community hospitals which had chief surgeons that shared a common training and mentoring. This suggests the allocation of a well-trained, experienced surgeon to a low-volume hospital can result in similar pancreatic surgery outcomes as achieved in a high-volume center. Such an approach may offer an alternative strategy to the centralization of pancreatic surgery services; high-volume centers should adequately train young surgeons and the national healthcare system should allocate them to key peripheral low-volume centers to provide a territorial integrated system for pancreatic surgical procedures.</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Coupland, V. H. et al. Resection rate, hospital procedure volume and survival in pancreatic cancer patients in England: Population-based study, 2005-2009. European Journal of Surgical Oncology. 42. 190-196. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 4 Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Repository), UK	Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (≥30 Fälle pro Jahr) (High Volume (HV)) Comparison:	Primary: Mortalität Secondary: Results: Follow-up nicht angegeben Mortalität LV vs. MV
--	---	--

<p>Number of Patient: n=2580 Gesamtpopulation Pankreasresektion n=924 High Volume (HV) n=854 Medium Volume (MV) n=802 Low Volume (LV)</p> <p>Recruitment Phase: 2005 - 2009</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreaskarzinom</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Unvollständige Informationen</p>	<p>Comparison I: Krankenhäuser mit mittleren Fallzahlen (15 - 29 Fälle pro Jahr) (Medium Volume (MV))</p> <p>Comparison II: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (<15 Fälle pro Jahr) (Low Volume (LV))</p>	<p>Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,07 (95% CI 0,96-1,21)</p> <p>LV vs. HV Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,96 (95% CI 0,85-1,08)</p> <p>Author's Conclusion: Higher population resection rates were associated with lower mortality in pancreatic cancer patients. Due to the absence of information on stage and non-surgical treatment, future studies to assess the relationship between resection rate, stage, survival and quality of life in more detail should be carried out in order to ascertain whether there is genuine scope to offer surgical resection to a greater number of patients. The association between hospital procedure volume and survival was in the direction of higher survival in larger volume hospitals particularly those doing 30 or more operations a year, but it did not reach statistical significance. This study supports the benefit of centralising expertise including surgery and perioperative care in specialist centres.</p>
---	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: The research was supported by the National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre based at Guy's and St Thomas' National Health Service Foundation Trust and King's College London. The views expressed in the publication are those of the author(s) and not necessarily those of the NHS, the NIHR or the Department of Health. The study was completed with the support of the London Knowledge and Intelligence Team, Public Health England.

COI: All authors declare that they have no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Derogar, M. et al. Hospital teaching status and volume related to mortality after pancreatic cancer surgery in a national cohort. The British journal of surgery. 102. 548-557. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Swedish Patient Register, Swedish Cancer Register, Causes of Death Register, Register)</p>	<p>Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen Quintil V: ≥18 Fälle pro Jahr (QV)</p> <p>Comparison: Krankenhäuser</p>	<p>Primary: Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up bis 12/2011</p> <p>Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven: QV Patienten älter, mehr Komorbiditäten und höheres Bildungsniveau als in QI</p>

<p>of the Total Population, Swedish Educational Register), Schweden</p> <p>Number of Patient: n=3298 Gesamtpopulation n=593 Quintil I (QI) n=705 Quintil II: (QII) n=579 Quintil III (QIII) n=716 Quintil IV (QIV) n=705 Quintil V (QV)</p> <p>Recruitment Phase: 01/01/1990 – 31/12/2010</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreasresektion 2. maligne Erkrankung 3. Alter > 18 Jahre</p> <p>Exclusion Criteria: nicht angegeben</p>	<p>mit geringeren Fallzahlen</p> <p>Quintil I: 1 - 3 Fälle pro Jahr (QI)</p> <p>Quintil II: 4 - 6 Fälle pro Jahr (QII)</p> <p>Quintil III: 7 - 9 Fälle pro Jahr (QIII)</p> <p>Quintil IV: 10 - 17 Fälle pro Jahr (QIV)</p>	<p>Mortalität</p> <p>< 90-Tage-Mortalität</p> <p>QII vs. QI Statistisch signifikant höher in QI HR 1,60 (95%CI 1,04-2,48) p=0,034</p> <p>QII vs. QIII Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,12 (95%CI 0,72-1,75)</p> <p>QII vs. QIV Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,18 (95%CI 0,66-2,10)</p> <p>QII vs. QV Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,18 (95%CI 0,70-1,97)</p> <p>90-Tage- bis 2-Jahres Mortalität</p> <p>QII vs. QI Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,92 (95%CI 0,79-1,07)</p> <p>QII vs. QIII Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,03 (95%CI 0,84-1,26)</p> <p>QII vs. QIV Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,09 (95%CI 0,90-1,31)</p> <p>QII vs. QV Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,12 (95%CI 0,90-1,47)</p> <p>>2-Jahres-Mortalität</p> <p>QII vs. QI Statistisch signifikant geringer in QI HR 0,85 (95%CI 0,74-0,98)</p> <p>QII vs. QIII Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,92 (95%CI 0,73-1,16)</p> <p>QII vs. QIV Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,03 (95%CI 0,90-1,18)</p> <p>QII vs. QV Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,91 (95%CI 0,67-1,24)</p> <p>Author's Conclusion: Hospital teaching status is a proxy for structural differences such as staffing level, availability of advanced technology and processes of care (such as adherence to guidelines or standard clinical pathways). The observation of a positive association between hospital teaching status and overall mortality during the most recent interval could be due to improved patient selection secondary to better tumour staging and multidisciplinary team management, use of adjuvant chemotherapy, better selection of patients, and standardized surgery regarding lymphoglandular and vascular resection. Concentration of high-volume surgeons in university hospitals might also be a contributing factor for longer-term mortality. However, information on surgeon volume was lacking and adjustment could not be made for this potential confounder. The results support centralization of pancreatic resection for cancer in university hospitals.</p>
---	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: This study was supported by the Swedish Cancer Society and Centre for Clinical Research, Sörmland County, Sweden

COI: The authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte.

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Gooiker, G. A. et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival. British Journal of Surgery. 101. 1000-1005. 2014

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Netherlands Cancer Registry (NCR), Dutch National Registry of Hospital Discharge Diagnosis), Niederlande</p> <p>Number of Patient: n=845 Gesamtpopulation n=353 High Volume (HV) n=263 Medium Volume (MV) n=229 Low Volume (LV)</p> <p>Recruitment Phase: 01/01/2000 – 31/12/2009 (Effekt Hospital-Volume: 2005 – 2009)</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreaskopfkarcinom 2. Pankreasresektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Distale Pankreatektomie 2. Totale Pankreatektomie 3. Multiviszerale Resektion 4. Resektion außerhalb der Niederlande 5. M1 Karzinome</p>	<p>Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (≥ 20 Fälle pro Jahr) (High Volume (HV))</p> <p>Comparison: Comparison I: Krankenhäuser mit mittleren Fallzahlen (10 - 19 Fälle pro Jahr) (Medium Volume (MV)) Comparison II: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (< 10 Fälle pro Jahr) (Low Volume (LV))</p>	<p>Primary: Mortalität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up bis 01/2011</p> <p>Mortalität <u>30-Tage-Mortalität</u> HV vs. MV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 11 (3,1 %) MV: 11 (4,2 %) LV: 12 (5,2 %) p=0,199</p> <p><u>90-Tage-Mortalität</u> HV vs. MV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 17 (4,8 %) MV: 17 (6,5 %) LV: 17 (7,4 %) p=0,186</p> <p>Gesamtüberleben <u>1-Jahres-Gesamtüberleben</u> HV vs. MV vs. LV Statistisch signifikant höher bei HV HV: 72,2 % MV: 62,2 % LV: 56,9 % p=0,041</p> <p><u>2-Jahres-Gesamtüberleben</u> HV vs. MV vs. LV</p>

Statistisch signifikant höher bei HV
HV: 39,6 %
MV: 33,6 %
LV: 30,8 %
p=0,041

Author's Conclusion: Centralization of pancreatic cancer surgery led to increased resection rates. High-volume centres had significantly better survival rates. Centralization improves patient outcomes and should be encouraged.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Guller, U. et al. Lower hospital volume is associated with higher mortality after oesophageal, gastric, pancreatic and rectal cancer resection. Swiss Medical Weekly. 147. w14473. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Inpatient Database of the Swiss Federal Statistical Office), Schweiz</p> <p>Number of Patient: n=2668</p> <p>Gesamtpopulation n=201 High Volume (HV) n=2467 Low Volume (LV)</p> <p>Recruitment Phase: 1999 - 2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1.</p>	<p>Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (≥ 21 Fälle pro Jahr) (High Volume (HV))</p> <p>Comparison: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (1-20 Fälle pro Jahr) (Low Volume (LV))</p>	<p>Primary: Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Mortalität <u>In-Hospital Mortalität (Multivariable Analyse)</u> HV vs. LV Statistisch signifikant geringer bei HV OR 0,32 (95%CI 0,11-0,89) p=0,011</p> <p>Author's Conclusion: The present population-based analysis – the first of its kind in the literature - demonstrates that post-operative mortality rates after oesophageal, gastric, pancreatic and rectal cancer resection are increased in low-volume hospitals in Switzerland. Therefore, high-risk operations should preferably be performed in high-volume hospitals to ensure optimal patient outcomes in Switzerland.</p>
--	--	---

Pankreaskarzinome	
Exclusion Criteria: 1. Unvollständige Daten 2. Notfallaufnahmen 3. keine primäre Tumorresektion	
Methodical Notes	
Funding Sources: This study was supported through a grant of the Swiss Cancer Foundation. The grant was used to compensate the data manager and statistician (RW) of the present study	
COI: The authors have no conflict of interest	
Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)	
Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)	
Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben	
Notes: Gesamtqualität: ausreichend Studiendesign: retrospektive Kohorte PICO Frage: ja Randomisiert: nein Gruppen vergleichbar: ja Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja objektive Messung: ja Verblindung: nein	

Healy, M. A. et al. Pancreatic Resection Results in a Statewide Surgical Collaborative. *Annals of Surgical Oncology*. 22. 2468-2474. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 4 Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Michigan Surgical Quality Collaborative (MSQC) clinical registry), USA Number of Patient: n=1007 Gesamtpopulation 2008 – 2010: n=224 High Volume (HV) n=174 Medium Volume (MV) n=133 Low Volume (LV) 2011 – 2013: n=199 High Volume (HV) n=153 Medium Volume (MV) n=124 Low Volume (LV)	Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (>20 Fälle pro Jahr) (High Volume (HV)) Comparison: Comparison I: Krankenhäuser mit mittleren Fallzahlen (10 - 20 Fälle pro Jahr) (Medium Volume (MV)) Comparison II: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (<10 Fälle pro Jahr) (Low Volume (LV))	Primary: Komplikationen Mortalität Mortalität aufgrund schwerer Komplikationen (failure-to-rescue (FTR)) Secondary: Results: Follow-up 30 Tage nach OP Komplikationen 2008 - 2010 HV vs. MV vs. LV Statistisch signifikant geringer bei HV HV: 17,8 % MV: 26,9 % LV: 27,8 % p=0,02 Komplikationen 2011 - 2013 HV vs. MV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 20,0 % MV: 17,6 % LV: 22,2 % p=0,74

<p>(LV)</p> <p>Recruiting Phase: 01/2008 – 08/2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Offene Pankreasresektionen</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Notfallpatienten 2. American Society of Anesthesiologists (ASA) class \geq 5 3. Krankenhäuser mit einer Studienteilnahme < 4 Jahre</p>	<p>Mortalität 2008 – 2010 HV vs. MV vs. LV Statistisch signifikant geringer bei HV HV: 0,8 % MV: 3,4 % LV: 6,2 % p=0,02</p> <p>Mortalität 2011 – 2013 HV vs. MV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 1,1 % MV: 1,2 % LV: 3,3 % p=0,18</p> <p>Mortalität aufgrund schwerer Komplikationen (failure-to-rescue (FTR)) 2008 - 2010 HV vs. MV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 5,2 % MV: 11,7 % LV: 21,8 % p=0,08</p> <p>Mortalität aufgrund schwerer Komplikationen (failure-to-rescue (FTR)) 2011 - 2013 HV vs. MV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 4,7 % MV: 6,3 % LV: 14,9 % p=0,14</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, this study shows that pancreatectomy outcomes improved over time in lower-volume hospitals participating in a statewide surgical collaborative. These findings suggest the possibility that variation in pancreatectomy outcomes between high- and low-volume centers may be mitigated by participation in regional surgical quality improvement collaboration. Most of the improvements were realized with decreases in medical complications, so our findings also highlight the need to focus more on intraoperative and technical aspects of surgical procedures</p>
---	--

Methodical Notes

Funding Sources: Drs. Healy and Krell are supported by NIHT32 CA009672, and Dr. Abdelsattar is supported by AHRQT32 HS000053-22. Dr. Hendren is supported by NIH/NCI1K07 CA163665-22, and Dr. Wong is supported by AHRQ1K08 HS20937- 01 and American Cancer Society RSG-12-269-01-CPHPS.

COI: There are no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Krautz, C. et al. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Annals of surgery*. 267. 411-417. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Nation-wide diagnosis-related groups (DRG) statistics), Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=60858 Gesamtpopulation n=12311 Very High Volume (VHV) (n=7511 maligne Neoplasien) n=12145 High Volume (HV) (n=7912 maligne Neoplasien) n=12115 Medium Volume (MV) (n=8079 maligne Neoplasien) n=12155 Low Volume (LV) (n=8164 maligne Neoplasien) n=12132 Very Low Volume (VLV) (n=8176 maligne Neoplasien)</p> <p>Recruiting Phase: 2009 - 2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreasresektion 2. maligne und benigne Neoplasien, Chronische Pankreatitis</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Enukeationen 2. Alter <20 Jahre 3. postmortem Pankreatektomie 4. Pankreastransplantation 5. Pankreastransplantationsresektionen</p>	<p>Intervention: Krankenhäuser mit sehr hohen Fallzahlen (Median 105 Resektionen pro Jahr) (Very High Volume (VHV))</p> <p>Comparison: Comparison I: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (Median 48 Resektionen pro Jahr) (High Volume (HV)) Comparison II: Krankenhäuser mit mittleren Fallzahlen (Median 27 Resektionen pro Jahr) (Medium Volume (MV)) Comparison III: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (Median 16 Resektionen pro Jahr) (Low Volume (LV)) Comparison IV: Krankenhäuser mit sehr niedrigen Fallzahlen (Median 4 Resektionen pro Jahr) (Very Low Volume (VLV))</p>	<p>Primary: Mortalität</p> <p>Secondary: Komplikationen</p> <p>Transfusionsrate Beatmung Reoperation</p> <p>Mortalität aufgrund schwerer Komplikationen (failure-to-rescue (FTR))</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Mortalität <u>In-Hospital-Mortalität (risikoadjustiert)</u> Steigt mit sinkendem Hospital Volume VHV: 6,5 % (95%CI 6,0 – 7,0) HV: 8,1 % (95%CI 7,6 – 8,7) MV: 8,6 % (95%CI 8,1 – 9,2) LV: 10,4 % (95%CI 9,8 – 11,0) VLV: 11,5 % (95%CI 10,9 – 12,1)</p> <p>VLV vs. VHV Statistisch signifikant geringer in VHV OR 0,47 (95%CI 0,41 – 0,54)</p> <p>Komplikationen <u>Schlaganfall oder Akuter Myokardinfarkt oder Lungenembolie</u> sinkt mit sinkendem Hospital Volume, keine Angaben zur statistischen Signifikanz VHV: 437 (3,6 %) HV: 396 (3,3 %) MV: 375 (3,1 %) LV: 327 (2,7 %) VLV: 354 (2,9 %)</p> <p><u>Peritonitis oder Sepsis</u> steigt mit sinkendem Hospital Volume, keine Angaben zur statistischen Signifikanz VHV: 2105 (17,1 %) HV: 1993 (16,4 %) MV: 2014 (16,6 %) LV: 2171 (17,9 %) VLV: 2439 (20,1 %)</p> <p>Transfusionsrate <u>Transfusionen ≥6</u> steigt mit sinkendem Hospital Volume, keine Angaben zur statistischen Signifikanz VHV: 1905 (15,5 %)</p>

HV: 2027 (16,7 %)
 MV: 2062 (17,0 %)
 LV: 2146 (17,7 %)
 VLV: 2457 (20,3 %)

Beatmung > 48 h
 steigt mit sinkendem Hospital Volume, keine
 Angaben zur statistischen Signifikanz

VHV: 1226 (10,0 %)
 HV: 1465 (12,1 %)
 MV: 1461 (12,1 %)
 LV: 1628 (13,4 %)
 VLV: 2036 (16,8 %)

Reoperation

Re-Laparotomie

steigt mit sinkendem Hospital Volume, keine
 Angaben zur statistischen Signifikanz

VHV: 356 (2,9 %)
 HV: 455 (3,7 %)
 MV: 442 (3,6 %)
 LV: 485 (4,0 %)
 VLV: 575 (4,7 %)

Rescue Pankreatektomie nach primär partieller
 Pankreatektomie

sinkt mit sinkendem Hospital Volume, keine
 Angaben zur statistischen Signifikanz

VHV: 288 (2,3 %)
 HV: 244 (2,0 %)
 MV: 227 (1,9 %)
 LV: 220 (1,8 %)
 VLV: 207 (1,7 %)

**Mortalität aufgrund schwerer Komplikationen
 (failure-to-rescue (FTR))**

Patienten mit Schlaganfall oder Akuter
 Myokardinfarkt oder Lungenembolie

steigt mit sinkendem Hospital Volume, keine
 Angaben zur statistischen Signifikanz

VHV: 109 (24,9 %)
 HV: 103 (26,0 %)
 MV: 117 (31,2 %)
 LV: 98 (30,0 %)
 VLV: 130 (36,7 %)

Patienten mit Peritonitis oder Sepsis

steigt mit sinkendem Hospital Volume, keine
 Angaben zur statistischen Signifikanz

VHV: 509 (24,2 %)
 HV: 620 (31,1 %)
 MV: 637 (31,6 %)
 LV: 745 (34,3 %)
 VLV: 897 (36,8 %)

Patienten mit Transfusionen ≥ 6

steigt mit sinkendem Hospital Volume, keine
 Angaben zur statistischen Signifikanz

VHV: 516 (27,1 %)
 HV: 580 (28,6 %)
 MV: 615 (29,8 %)
 LV: 707 (32,9 %)
 VLV: 898 (36,5 %)

Patienten mit Rescue Pankreatektomie nach
 primär partieller Pankreatektomie

steigt mit sinkendem Hospital Volume, keine
 Angaben zur statistischen Signifikanz

VHV: 115 (39,9 %)

HV: 110 (45,1 %)
 MV: 109 (48,0 %)
 LV: 125 (56,8 %)
 VLV: 105 (50,7 %)

Länge des Krankenhausaufenthaltes steigt mit sinkendem Hospital Volume, keine Angaben zur statistischen Signifikanz

VHV: 20 Tage (14 - 30)
 HV: 21 Tage (15 - 31)
 MV: 23 Tage (16 - 34)
 LV: 24 Tage (17 - 35)
 VLV: 25 Tage (17 - 36)

Author's Conclusion: Our results show a considerable relation between hospital volume and mortality in Germany for pancreatic resections. We also demonstrate that there is a relation between volume and mortality in case of major complications, i.e., failure to rescue problems depend on volume, which could partly explain the difference in overall mortality. These results suggest that centralization could immediately reduce morbidity and mortality rates of patients undergoing pancreatic surgery in Germany. We estimated that a concentration of major pancreatic resections within the very low and low volume quintiles would already prevent 94 deaths per year (eg, 21% of all deaths in these two quintiles). From our point of view, the following measures could help to initiate a sufficient centralization process: first, the existing minimum caseload regulation has to be enforced effectively. This may include sanctions for failure to achieve minimum volumes. Second, current exception regulations should be restricted to facilities with apparent structural changes and adequate preconditions. Third, the threshold value of minimum volume should be raised, as significant volume–outcome relationships persist in hospitals with annual caseloads above the current threshold (10 resections per year).

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors report no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Kutlu, O. C. et al. Open Pancreaticoduodenectomy Case Volume Predicts Outcome of Laparoscopic Approach: A Population-based Analysis. Annals of surgery. 267. 552-560. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte (Propensity-Score-matched), multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB), USA)</p> <p>Number of Patient: n=822 Gesamtpopulation (Propensity-Score-Analyse) n=411 LPD n=411 OPD</p> <p>Recruiting Phase: 01/2010 – 12/2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. Pankreatoduodenektomie 3. alle für die Studie notwendigen Daten verfügbar</p> <p>Exclusion Criteria: nicht angegeben</p>	<p>Intervention: Intervention I: Laparoskopische Pankreatoduodenektomie (LPD)</p> <p>Subgruppenanalysen für Hospitalvolumen 1 (1-5 Pankreatoduodenektomien/Jahr) (HV1) Hospitalvolumen 2 (6-13 Pankreatoduodenektomien/Jahr) (HV2) Hospitalvolumen 3 (14-25 Pankreatoduodenektomien/Jahr) (HV3) Hospitalvolumen 4 (>25 Pankreatoduodenektomien/Jahr) (HV4)</p> <p>Comparison: offene Pankreatoduodenektomie (OPD)</p>	<p>Primary: Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahmen</p> <p>Resektionsstatus Lymphknotenstatus</p> <p>Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP: 9 Tage (1-135) ODP: 10 Tage (1-89) p=0,1</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p><u>HV1</u> LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP: 11 Tage (1-135) ODP: 11 Tage (1-41) p=0,366</p> <p><u>HV2</u> LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP: 9 Tage (1-44) ODP: 10 Tage (1-89) p=0,053</p> <p><u>HV3</u> LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP: 9 Tage (1-82) ODP: 9 Tage (1-61) p=0,88</p> <p><u>HV4</u> LDP vs. ODP Statistisch signifikant kürzer bei LDP LDP: 7 Tage (2-51) ODP: 8 Tage (2-41) p=0,004</p> <p>Wiederaufnahmen <u>30-Tage-Wiederaufnahmen</u> LDP vs. ODP Kein statistisch signifikanter Unterschied LDP: 7,80 % ODP: 15,50 % p=0,05</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p><u>HV1</u> LDP vs. ODP Statistisch signifikant weniger bei LDP</p>

LDP: 8,80 %
 ODP: 20,60 %
 p=0,044

HV2

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 8,30 %
 ODP: 15,10 %
 p=0,082

HV3

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 6,70 %
 ODP: 10,30 %
 p=0,242

HV4

LDP vs. ODP

Statistisch signifikant weniger bei LDP

LDP: 7,50 %
 ODP: 15,80 %
 p=0,048

Resektionsstatus

Positive Resektionsränder

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 20,90 %
 ODP: 24,30 %
 p=0,412

Subgruppenanalysen:

LDP

HV4 vs HV1

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 15,80 %
 HV1: 35,30 %
 p=0,001

HV4 vs HV2

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 15,80 %
 HV2: 24,70 %
 p=0,043

HV4 vs HV3

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV4: 15,80 %
 HV3: 15,40 %
 p=0,732

ODP

HV4 vs HV1

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 20,30 %
 HV1: 32,40 %
 p<0,001

HV4 vs HV2

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 20,30 %
 HV2: 29,00 %
 p=0,048

HV4 vs HV3

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV4: 20,30 %

HV3: 20,50 %

p=0,058

Lymphknotenstatus**Anzahl der entnommenen Lymphknoten**

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 17,05 (± 9,5)

ODP: 16,78 (± 9,6)

p=0,154

Subgruppenanalysen:**HV1**

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 11,69 (± 8,4)

ODP: 12,28 (± 7,9)

p=0,432

HV2

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 14,08 (± 7,7)

ODP: 15,53 (± 9,6)

p=0,245

HV3

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 18,36 (± 9,7)

ODP: 17,38 (± 9,7)

p=0,202

HV4

LDP vs. ODP

Statistisch signifikant weniger bei LDP

LDP: 20,71 (± 9,7)

ODP: 19,38 (± 9,4)

p=0,089

Mortalität**30-Tage Mortalität**

LDP vs. ODP

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 4,60 %

ODP: 3,60 %

p=0,127

Subgruppenanalysen:**LDP****HV4 vs HV1****Statistisch signifikant geringer bei HV4**

HV4: 2,30 %

HV1: 8,80 %

p=0,029

HV4 vs HV2**Statistisch signifikant geringer bei HV4**

HV4: 2,30 %

HV2: 5,40 %

p=0,031

HV4 vs HV3

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV4: 2,30 %

HV3: 4,30 %

p=0,476

ODP**HV4 vs HV1**

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 1,50 %

HV1: 5,90 %

p<0,001

HV4 vs HV2

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 1,50 %

HV2: 6,50 %

p=0,049

HV4 vs HV3

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV4: 1,50 %

HV3: 2,60 %

p=0,332

90-Tage Mortalität**LDP vs. ODP**

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LDP: 10,20 %

ODP: 7,50 %

p=0,244

Subgruppenanalysen:**LDP****HV4 vs HV1**

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 6,00 %

HV1: 17,6 %

p=0,036

HV4 vs HV2

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 6,00 %

HV2: 11,10 %

p=0,038

HV4 vs HV3

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV4: 6,00 %

HV3: 9,70 %

p=0,22

ODP**HV4 vs HV1**

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 3,80 %

HV1: 8,80 %

p=0,013

HV4 vs HV2

Statistisch signifikant geringer bei HV4

HV4: 3,80 %

HV2: 12,90 %

p=0,039

HV4 vs HV3

Kein statistisch signifikanter Unterschied

HV4: 3,80 %

HV3: 6,80 %

p=0,435

Author's Conclusion: In summary, the findings of our study suggest that for optimal oncological outcomes and patient safety, if pancreatectomy is to be performed at low-volume institutions, OPD should be the procedure of choice, and at this point in time, LPD should be offered only at the highest-volume institutions.

Methodical Notes

Funding Sources: This study was supported by SGA Minimally Invasive HPB Surgery Fund.

COI: The authors declare no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Lidsky, Michael E. et al. Going the Extra Mile: Improved Survival for Pancreatic Cancer Patients Traveling to High-volume Centers. Annals of surgery. 266. 333-338. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB), USA)</p> <p>Number of Patient: n=1531</p> <p>Gesamtpopulation: n=758 Long Travel, High Volume (LT/HV) n=773 Short Travel, Low Volume (ST/LV)</p> <p>Recruitment Phase: 1998 - 2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. TNM: T1-3N0-1M0 3. Pankreatoduodenektomie</p>	<p>Intervention: Lange Anreise (≥45 Meilen) zu Krankenhäusern mit hohen Fallzahlen (≥16 Pankreatoduoenektomien pro Jahr) (Long Travel, High Volume (LT/HV))</p> <p>Comparison: Kurze Anreise (≤6,3 Meilen) zu Krankenhäusern mit niedrigen Fallzahlen (≤3 Pankreatoduoenektomien pro Jahr) (Short Travel, Low Volume (ST/LV))</p>	<p>Primary: Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahmen</p> <p>Lymphknotenstatus Resektionsstatus Adjuvante Therapien</p> <p>Mortalität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>LT/HV Patienten statistisch signifikant häufiger T3-Stadium und neoadjuvante Therapien</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes LT/HV vs. ST/LV statistisch signifikant kürzer bei LT/HV LT/HV: 9 Tage (7-13) ST/LV: 12 Tage (9-18) p<0,001</p> <p>Wiederaufnahmen</p>

Exclusion Criteria: 1.
Keine Daten zur
Reisedistanz
2. vorliegende maligne
Erkrankungen
3. Behandlung in
verschiedenen
Einrichtungen

30-Tage-Wiederaufnahme

LT/HV vs. ST/LV

Kein statistisch signifikanter Unterschied

LT/HV: 69 (10,1 %)

ST/LV: 56 (9,8 %)

p=0,831

Lymphknotenstatus

Anzahl der untersuchten Lymphknoten

LT/HV vs. ST/LV

statistisch signifikant mehr bei LT/HV

LT/HV: 16 (10-22)

ST/LV: 11 (6-16)

p<0,001

Resektionsstatus

Positive Resektionsränder

LT/HV vs. ST/LV

Statistisch signifikant seltener bei LT/HV

LT/HV: 152 (20,5 %)

ST/LV: 190 (25,9 %)

p=0,014

Adjuvante Therapien

Adjuvante Chemo- oder Radiotherapie

LT/HV vs. ST/LV

Statistisch signifikant seltener bei LT/HV

LT/HV: 326 (52,6 %)

ST/LV: 443 (70,8 %)

p<0,001

OR 0,60 (95%CI 0,45 – 0,80)

p<0,001

Adjuvante Chemotherapie

LT/HV vs. ST/LV

Statistisch signifikant seltener bei LT/HV

LT/HV: 278 (47,7 %)

ST/LV: 309 (60,5 %)

p<0,001

OR 0,67 (95%CI 0,51 – 0,90)

p<0,007

Mortalität

30-Tage-Mortalität

LT/HV vs. ST/LV

Statistisch signifikant geringer bei LT/HV

LT/HV: 13 (2,0 %)

ST/LV: 42 (6,3 %)

p<0,001

OR 0,24 (95%CI 0,11 – 0,53)

p<0,001

90-Tage-Mortalität

LT/HV vs. ST/LV

Statistisch signifikant geringer bei LT/HV

LT/HV: 41 (6,5 %)

ST/LV: 75 (11,3 %)

p=0,003

OR 0,51 (95%CI 0,31 – 0,83)

p=0,006

Gesamtüberleben (Median)

LT/HV vs. ST/LV

		<p>Statistisch signifikant länger bei LT/HV LT/HV: 20,3 Monate ST/LV: 15,7 Monate p<0,01</p> <p>HR 0,75 (95%CI 0,63 – 0,90) p=0,002</p> <p>Author's Conclusion: Despite these limitations, patients overcoming a perceived travel burden to be treated at high-volume centers have superior surgical outcomes, including more lymph nodes harvested and more frequent margin-negative resection. In addition, patients traveling to high-volume centers experience improved short-term outcomes, including abbreviated hospitalizations and decreased 30- and 90-day mortality. Most importantly, patients traveling long distances to high-volume centers experience a 25% improvement in long-term mortality after pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. On the basis of these data, reductions in early mortality and enhanced long-term survival could potentially be attained with increased referral to high-volume centers, despite the required travel distance. Overcoming barriers in access to high-volume centers is critical. But, for patients who choose to have surgery at low-volume centers closer to home, we provide evidence that should incentivize patients to overcome a travel burden and the associated inconvenience, in order to be treated at a high-volume center. This study further supports efforts to regionalize care for the treatment of pancreatic head adenocarcinoma.</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors report no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Mamidanna, R. et al. Surgeon volume and cancer esophagectomy, gastrectomy, and pancreatectomy: A population-based study in England. Annals of surgery. 263. 727-732. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 4	Intervention: Chirurgen mit hohen Fallzahlen	Primary: Mortalität
Study type:		Secondary:

<p>retrospektive Kohorte, multizentrisch (Hospital Episodes and Statistics (HES) Database), UK</p> <p>Number of Patient: n=9116 Gesamtpopulation n=2868 High Caseload (HCL) n=3386 Medium Caseload (MCL) n=2862 Low Caseload (LCL)</p> <p>Recruiting Phase: 04/2000 – 03/2010</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Elektive Pankreasresektion 2. Pankreaskarzinom</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Alter <18 Jahre 2. Notfall-Operationen</p>	<p>(12 – 31 Pankreatektomien pro Jahr) (High Caseload (HCL))</p> <p>Comparison: Comparison I: Chirurgen mit mittleren Fallzahlen (8 – 11 Pankreatektomien pro Jahr) (Medium Caseload (MCL))</p> <p>Comparison II: Chirurgen mit niedrigen Fallzahlen (2 – 7 Pankreatektomien pro Jahr) (Low Caseload (LCL))</p>	<p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Mortalität 30-Tage-In-Hospital Mortalität HCL vs. MCL vs. LCL Statistisch signifikant geringer bei HCL HCL: 2,94 % MCL: 3,46 % LCL: 4,40 % p<0,001</p> <p>LCL vs. MCL Statistisch signifikant höher bei LCL OR 1,45 (95%CI 1,07 – 1,98)</p> <p>LCL vs. HCL Statistisch signifikant höher bei LCL OR 1,73 (95%CI 1,23 – 2,43)</p> <p>Author's Conclusion: There is strong evidence to support that mortality is lower among patients operated at high-volume centers/by surgeons with high caseload. The implication of this work is that many lives could potentially be saved if esophageal, gastric, and pancreatic surgeons performed even more operations and treated all patients. Using arbitrary numbers to define “high volume” carries a risk of falsely reassuring patients and providers of better outcomes, especially if the actual volume in an apparent “high-volume” center is below the optimum threshold. We have described the statistical methodology to arrive at this optimum threshold, and perhaps undertaking such analyses with a larger dataset of high-volume providers may provide the solution. However, such results should not be taken in isolation to support the extent of centralization of services and surgeon-related volume because other codependent complex benign and emergency services, hospital cost-efficiency programs, and the geographical variation in certain countries may have a part to play in such decision-making process.</p>
--	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: This article represents independent research supported by the National Institute for Health Research Diagnostic Evidence Cooperatives (NIHR-DEC). The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the NHS, the NIHR, or the Department of Health.

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Mehta, H. B. et al. Relative impact of surgeon and hospital volume on operative mortality and complications following pancreatic resection in Medicare patients. Journal of Surgical Research.

204. 326-334. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Texas Medicare claims data), USA</p> <p>Number of Patient: n=2453</p> <p>Gesamtpopulation n=1144 High Caseload (HCL) n=1309 Low Caseload (LCL) n=1430 High Volume (HV) n=1023 Low Volume (LV)</p> <p>Recruiting Phase: 2000 - 2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter ≥ 66 Jahre 2. Pankreasresektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Pankreasresektionen in Veterans Affairs hospitals 2. Wohnort nicht Texas 3. Chirurg aus den Daten nicht erkennbar 4. fehlende Informationen zu Chirurgen oder Krankenhaus</p>	<p>Intervention:</p> <p>Intervention I: Chirurgen mit hohen Fallzahlen (≥ 4 Pankreatektomien pro Jahr) (High Caseload (HCL))</p> <p>Intervention II: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (≥ 11 Fälle pro Jahr) (High Volume (HV))</p> <p>Comparison:</p> <p>Comparison I: Chirurgen mit niedrigen Fallzahlen (< 4 Pankreatektomien pro Jahr) (Low Caseload (LCL))</p> <p>Comparison II: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (< 11 Fälle pro Jahr) (Low Volume (LV))</p>	<p>Primary: Mortalität Komplikationen</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Mortalität <u>30-Tage-Mortalität</u> HCL vs. LCL Statistisch signifikant geringer bei HCL HCL 4,8 % LCL 12,6 % p<0,0001</p> <p>OR 0,54 (95%CI 0,33 – 0,87)</p> <p>HV vs. LV Statistisch signifikant geringer bei HV HV 5,5 % LV 13,9 % p<0,0001</p> <p>OR 0,52 (95%CI 0,30 – 0,92)</p> <p>Komplikationen <u>30-Tage-Komplikationen</u> HCL vs. LCL Statistisch signifikant geringer bei HCL HCL 36,1 % LCL 44,5 % p<0,0001</p> <p>OR 0,71 (95%CI 0,55 – 0,93)</p> <p>HV vs. LV Statistisch signifikant geringer bei HV HV 37,8 % LV 44,6 % p=0,0007</p> <p>nach Adjustierung für Patientencharakteristika, Charakteristika der Chirurgen und des Krankenhauses, kein statistisch signifikanter Unterschied mehr</p> <p>OR 0,93 (95%CI 0,68 – 1,27)</p> <p>Author's Conclusion: With increasing attention on outcomes-based performance coupled with the need to improve the delivery of quality care, it is imperative to identify the distinction between hospital and surgeon volume effects. Our study contributes to the existing literature on the complex interplay between the impacts of hospital volume, surgeon volume, and traditional outcomes for patients undergoing pancreatic resection. Both hospital and surgeon factors contributed significantly to the observed variance in mortality, but not complications. Surgeon volume and hospital volume were associated with lower mortality but only surgeon volume was associated with lower complication rates. The small proportion of the variance in complications due to hospital factors and the lack of association of hospital volume with</p>

complications suggests that patient- and disease-level factors, and surgeon volume primarily contribute to complications and that observed differences in mortality are due to hospital and surgeon ability to rescue a patient once complications occur.

Methodical Notes

Funding Sources: Cancer Prevention Research Institute of Texas Grant # #RP101207-P03, UTMB Clinical and Translational Science Award #UL1TR000071, NIH T-32 Grant # T32DK007639, AHRQ Grant # 1R24HS022134.

COI: None

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Miura, F. et al. Validation of the board certification system for expert surgeons (hepato-biliary-pancreatic field) using the data of the National Clinical Database of Japan: part 2 - Pancreatoduodenectomy. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 23. 353-363. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Clinical Database (NCD)), Japan</p> <p>Number of Patient: n=17564</p> <p>Gesamtpopulation: n=6236 ZertA, n=2754 ZertB, n=8574 Nicht-Zert</p> <p>Recruiting Phase: 01/01/2011 – 31/12/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreatoduodenektomie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Keine Einwilligung zum Eintrag ins Register 2. unvollständige Daten 3. laparoskopische OP</p>	<p>Intervention: Zertifizierte Krankenhäuser mit > 50 high-level hepato-biliären-pankreatischen Operationen (ZertA)</p> <p>Comparison I: Zertifizierte Krankenhäuser mit > 30 high-level hepato-biliären-pankreatischen Operationen (ZertB)</p> <p>Comparison II: Nicht-Zertifizierte Krankenhäuser ohne Mindestanzahl an Operation (Nicht-Zert)</p>	<p>Primary: Blutverlust Transfusionsrate Operationszeit</p> <p>Komplikationen: Länge des Krankenhausaufenthaltes Reoperation</p> <p>Mortalität:</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Blutverlust: <u>Blutverlust >2000 ml</u> ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert Statistisch signifikant geringer bei ZertA ZertA: 9,8 % ZertB: 11,5 % Nicht-Zert: 11,0 % p=0,020</p> <p>Transfusionsrate: ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert Statistisch signifikant geringer bei ZertA ZertA: 27,9 % ZertB: 37,0 % Nicht-Zert: 40,4 %</p>

p<0,001

Operationszeit

Operationszeit >6 Stunden

ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert

Statistisch signifikant häufiger bei ZertA

ZertA: 81,0 %

ZertB: 80,7 %

Nicht-Zert: 78,3 %

p<0,001

Komplikationen

Leberversagen

ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert

Kein statistisch signifikanter Unterschied

ZertA: 0,4 %

ZertB: 0,8 %

Nicht-Zert: 0,6 %

p=0,085

Postoperative Blutungen

ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert

Kein statistisch signifikanter Unterschied

ZertA: 1,6 %

ZertB: 2,1 %

Nicht-Zert: 1,6 %

p=0,233

Sepsis

ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert

Kein statistisch signifikanter Unterschied

ZertA: 5,1 %

ZertB: 5,7 %

Nicht-Zert: 5,5 %

p=0,436

Septischer Schock

ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert

Kein statistisch signifikanter Unterschied

ZertA: 1,1 %

ZertB: 1,5 %

Nicht-Zert: 1,5 %

p=0,128

Wundinfektionen

ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert

Kein statistisch signifikanter Unterschied

ZertA: 18,3 %

ZertB: 17,1 %

Nicht-Zert: 18,1 %

p=0,363

Anastomosolenleck

ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert

Statistisch signifikant seltener bei ZertA

ZertA: 10,9 %

ZertB: 13,3 %

Nicht-Zert: 14,1 %

p<0,001

Pankreasfistel

ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert

Statistisch signifikant seltener bei Nicht-Zert

ZertA: 10,4 %

ZertB: 12,1 %

Nicht-Zert: 9,8 %

p=0,003

Gallenleck**ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert****Statistisch signifikant seltener bei ZertA****ZertA: 2,5 %****ZertB: 3,3 %****Nicht-Zert: 3,5 %****p=0,001****Pneumonie****ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert****Kein statistisch signifikanter Unterschied****ZertA: 2,4 %****ZertB: 3,0 %****Nicht-Zert: 2,8 %****p=0,258****Intubation****ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert****Statistisch signifikant seltener bei ZertA****ZertA: 1,9 %****ZertB: 2,8 %****Nicht-Zert: 2,5 %****p=0,009****Lungenembolie****ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert****Kein statistisch signifikanter Unterschied****ZertA: 0,2 %****ZertB: 0,2 %****Nicht-Zert: 0,2 %****p=0,811****Verlängerte Beatmung >48h****ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert****Statistisch signifikant seltener bei ZertA****ZertA: 2,0 %****ZertB: 3,3 %****Nicht-Zert: 3,1 %****p<0,001****Akutes Nierenversagen****ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert****Kein statistisch signifikanter Unterschied****ZertA: 0,8 %****ZertB: 1,1 %****Nicht-Zert: 1,2 %****p=0,158****Harnwegsinfektionen****ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert****Kein statistisch signifikanter Unterschied****ZertA: 0,7 %****ZertB: 0,8 %****Nicht-Zert: 0,9 %****p=0,333****ZNS Komplikationen****ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert****Statistisch signifikant seltener bei ZertA****ZertA: 0,7 %****ZertB: 1,3 %****Nicht-Zert: 1,0 %****p=0,012****Kardiale Komplikationen****ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert****Statistisch signifikant seltener bei ZertA****ZertA: 0,4 %****ZertB: 0,8 %**

**Nicht-Zert: 1,2 %
p<0,001**

**Länge des Krankenhausaufenthaltes (Durchschnitt)
ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert
Statistisch signifikant kürzer bei ZertA
ZertA: 38,8 Tage
ZertB: 45,4 Tage
Nicht-Zert: 48,3 Tage
p<0,001**

**Reoperation
Reoperation innerhalb von 30 Tagen
ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert
Statistisch signifikant seltener bei ZertA
ZertA: 3,2 %
ZertB: 3,7 %
Nicht-Zert: 4,1 %
p<0,018**

**Mortalität
30-Tage-Mortalität
ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert
Statistisch signifikant geringer bei ZertA
ZertA: 0,7 %
ZertB: 1,3 %
Nicht-Zert: 1,8 %
p<0,001**

**Operations-Mortalität
ZertA vs. ZertB vs. Nicht-Zert
Statistisch signifikant geringer bei ZertA
ZertA: 1,5 %
ZertB: 3,0 %
Nicht-Zert: 3,9 %
p<0,001**

Author's Conclusion: In conclusion, the requirements and performance of HBP surgery of board-certified training institutions and boardcertified instructors of the JSHBPS were appropriate considering the results of the present study, as well as those of Part 1. To elucidate the implications of the board certification system, further analyses are necessary.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None declared.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): nein

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Nimptsch, U. et al. Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: Observational study using complete national data from 2009 to 2014. BMJ Open. 7. e016184. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Nation-wide diagnosis-related groups (DRG) statistics), Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=34555 Gesamtpopulation n=6886 Very High Volume (VHV) n=6915 High Volume (HV) n=6880 Medium Volume (MV) n=6854 Low Volume (LV) n=7020 Very Low Volume (VLV)</p> <p>Recruitment Phase: 2009 - 2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Maligne Pankreasneoplasien 2. Maligne Neoplasien der extrahepatischen Gallengänge 3. Pankreasoperationen 4. Alter ≥ 20 Jahre</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Post mortem Resektionen 2. Transplantationsresektionen 3. Pankreastransplantationen</p>	<p>Intervention: Krankenhäuser mit sehr hohen Fallzahlen (Median 57 Operationen pro Jahr) (Very High Volume (VHV))</p> <p>Comparison I: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (Median 27 Operationen pro Jahr) (High Volume (HV))</p> <p>Comparison II: Krankenhäuser mit mittleren Fallzahlen (Median 16 Operationen pro Jahr) (Medium Volume (MV))</p> <p>Comparison III: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (Median 10 Operationen pro Jahr) (Low Volume (LV))</p> <p>Comparison IV: Krankenhäuser mit sehr niedrigen Fallzahlen (Median 3 Operationen pro Jahr) (Very Low Volume (VLV))</p>	<p>Primary: Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Mortalität <u>In-Hospital-Mortalität</u> VLV vs. LV Statistisch signifikant niedriger bei LV OR 0,80 (95%CI 0,71 – 0,92)</p> <p>VLV vs. MV Statistisch signifikant niedriger bei MV OR 0,68 (95%CI 0,59 – 0,77)</p> <p>VLV vs. HV Statistisch signifikant niedriger bei HV OR 0,54 (95%CI 0,46 – 0,62)</p> <p>VLV vs. VHV Statistisch signifikant niedriger bei VHV OR 0,46 (95%CI 0,39 – 0,54)</p> <p>Minimales Volumen, damit Mortalität unter der durchschnittlichen Mortalität von 8,8% liegt: 29 Operationen im Jahr</p> <p>Population Impact Number: 46 (46 Patienten müssten behandelt werden, um hypothetisch 1 Todesfall zu verhindern unter der Annahme, dass alle Krankenhäuser mindestens 29 Operationen im Jahr durchführen)</p> <p>Author's Conclusion: Based on complete national hospital discharge data, the results confirmed volume-outcome relationships for many complex surgical procedures, as well as for some emergency conditions and low-risk procedures. Following these findings, the study identified areas where centralisation would provide a benefit for patients undergoing the specific type of treatment in German hospitals and quantified the possible impact of centralisation efforts.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: We acknowledge support by the German Research Foundation and the Open Access Publication Funds of Technische Universität Berlin

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)
 Studiendesign: retrospektive Kohorte.
 PICO Frage: ja
 Randomisiert: nein
 Gruppen vergleichbar: unklar
 Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Stella, M. et al. Impact of surgical experience on management and outcome of pancreatic surgery performed in high- and low-volume centers. Updates in surgery. 69. 351-358. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (2 Krankenhäuser, Patientendaten von einem Chirurgen), Italien</p> <p>Number of Patient: n=99 Gesamtpopulation n=54 High Volume (HV) n=44 Low Volume (LV)</p> <p>Recruitment Phase: 2004 - 2014</p> <p>Inclusion Criteria: nicht angegeben</p> <p>Exclusion Criteria: nicht angegeben</p>	<p>Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (≥ 50 Pankreatoduodenektomien pro Jahr) (High Volume (HV)) Zeitraum: 2004 - 2010</p> <p>Comparison: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (≤ 5 Pankreatoduodenektomien pro Jahr) (Low Volume (LV)) Zeitraum 2010 - 2014</p>	<p>Primary: Mortalität Komplikationen Reoperation Länge des Krankenhausaufenthaltes</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Mortalität HV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 2 (4%) LV: 3 (7%) p=0,654</p> <p>Komplikationen <u>Gesamtkomplikationen</u> HV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 36 (67%) LV: 28 (64%) p=0,832</p> <p><u>Pankreasfistel</u> HV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 16 (30%) LV: 12 (27%) p=0,826</p> <p>Reoperation HV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 6 (11%) LV: 2 (4%) p=0,290</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes HV vs. LV Kein statistisch signifikanter Unterschied HV: 17,5 Tage ($\pm 12,9$) LV: 17,1 Tage ($\pm 9,9$) p=0,875</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, we showed that low-volume hospitals can obtain surgical outcomes similar to high-volume centers by incorporating the surgical expertise coming from highvolume centers and by</p>

identifying, importing and implementing operative decision-making and perioperative care pathways. The time-related improvement trend in mortality could be the primary outcome of the study. Therefore, PS can be safely performed in an LV hospital where the assets and processes of high-volume centres can be replicated.

Methodical Notes

Funding Sources: The authors declare that they have no conflict of interests.

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

van der Geest, L. G. M. et al. Elderly Patients Strongly Benefit from Centralization of Pancreatic Cancer Surgery: A Population-Based Study. *Annals of Surgical Oncology*. 23. 2002-2009. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Netherlands Cancer Registry (NCR)), Niederlande</p> <p>Number of Patient: n=3420</p> <p>Gesamtpopulation n=2811 Alter <75 Jahre n=609 Alter ≥75 Jahre n=1098 High Volume (HV) n=1138 Medium Volume (MV) n=1184 Low Volume (LV)</p> <p>Recruitment Phase: 2005 - 2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreatoduodenektomie 2. PDAC 3. periampulläre Adenokarzinome 3. Adenokarzinome des extrahepatischen Gallengangs 4. Duodenum Adenokarzinome</p>	<p>Intervention: Alter <75 Jahre</p> <p>Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (>28 Fälle pro Jahr) (High Volume (HV))</p> <p>Comparison: Alter ≥75 Jahre</p> <p>Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (<15 Fälle pro Jahr) (Low Volume (LV))</p>	<p>Primary: Mortalität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up nicht angegeben</p> <p>Mortalität 30-Tage-Mortalität <u>LV vs. HV</u> Alter ≥75 Jahre Statistisch signifikant höher bei LV OR 2,87 (95%CI 1,15-7,17)</p> <p>90-Tage-Mortalität <u>Alter ≥75 Jahre vs. <75 Jahre</u> HV Statistisch signifikant geringer bei <75 Jahre OR 0,46 (95%CI 0,26-0,84)</p> <p><u>LV vs. HV</u> Alter ≥75 Jahre Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,16</p> <p>Gesamtüberleben <u>LV vs. HV</u> Alter ≥75 Jahre Statistisch signifikant höher bei HV HR 1,28 (95%CI 1,01-1,63)</p>

Exclusion Criteria:	<p><u>Alter ≥ 75 Jahre vs. < 75 Jahre</u> HV Statistisch signifikant geringer bei ≥ 75 Jahre HR 0,77 (95%CI 0,63-0,94)</p> <p>Author's Conclusion: Over time, the age of patients undergoing PD for primary pancreatic or periampullary adenocarcinoma increased. In low-volume hospitals, this increase was slightly more pronounced compared to medium- and high volume hospitals. A better understanding is needed of the dynamics of centralization and factors influencing referral and treatment decision making in elderly patients. Furthermore, both older age and lower hospital volume were independently and strongly related to increased postoperative mortality after PD for primary adenocarcinoma (additive effect). To improve postoperative mortality and overall survival, elderly patients should undergo pancreatic surgery in hospitals with low baseline risks, i.e., the highest volume tertile facility. In this way, these patients are offered an operative risk comparable to that of younger patients</p>
----------------------------	---

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

van der Geest, L. G. M. et al. Volume-outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer. HPB. 18. 317-324. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Netherlands Cancer Registry Niederlande)</p> <p>Number of Patient: n=3420</p> <p>Gesamtpopulation: n=562 High Volume (HV) n=1241 Medium Volume (MV) n=1432 Low Volume (LV) n=185 Very Low Volume (VLV)</p>	<p>Intervention: Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen (≥ 40 Pankreatoduodenektomien pro Jahr (High Volume (HV)))</p> <p>Comparison I: Krankenhäuser mit mittleren Fallzahlen (20-39 Pankreatoduodenektomien pro Jahr) (Medium Volume (MV))</p> <p>Comparison II: Krankenhäuser mit niedrigen Fallzahlen (5-19 Pankreatoduodenektomien pro Jahr) (Low Volume (LV))</p>	<p>Primary: Lymphknotenstatus Resektionsstatus Adjuvante Therapien</p> <p>Mortalität</p> <p>Gesamtüberleben Krankheitsspezifisches Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Lymphknotenstatus <u>10 oder mehr untersucht</u> Statistisch signifikant häufiger mit steigendem</p>

<p>Recruitment Phase: 2005 - 2013</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pankreatoduodenektomie 2. PDAC 3. Adenokarzinome der Ampulla hepatopancreatica 4. Adenokarzinome der extrahepatischen Gallengänge 5. Adenokarzinome des Duodenum <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wohnsitz ausserhalb der Niederlande 2. Resektion außerhalb der Niederlande 3. andere Pankreasresektionen 4. Alter < 18 Jahre 	<p>(LV))</p> <p>Comparison III:</p> <p>Krankenhäuser mit sehr niedrigen Fallzahlen (<5 Pankreatoduodenektomien pro Jahr) (Very Low Volume (VLV))</p>	<p>Volumen</p> <p>VLV: 23 % LV: 39 % MV: 55 % HV: 66 % p<0,001</p> <p>Resektionsstatus</p> <p><u>R0-Resektionen</u></p> <p>Statistisch signifikant häufiger mit steigendem Volumen</p> <p>VLV: 69 % LV: 74 % MV: 78 % HV: 77 % p=0,024</p> <p>Adjuvante Therapien</p> <p><u>Adjuvante Chemotherapie (nur PDAC)</u></p> <p>Statistisch signifikant häufiger mit steigendem Volumen</p> <p>VLV: 15 % LV: 30 % MV: 50 % HV: 61 % p<0,001</p> <p>Mortalität</p> <p><u>90-Tage-Mortalität</u></p> <p>HV vs. VLV</p> <p>Statistisch signifikant geringer bei HV OR 2,59 (95%CI 1,32-5,09)</p> <p>HV vs. LV</p> <p>Statistisch signifikant geringer bei HV OR 2,11 (95%CI 1,32-3,38)</p> <p>HV vs. MV</p> <p>Statistisch signifikant geringer bei HV OR 1,72 (95%CI 1,08-2,74)</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>HV vs. VLV</p> <p>Statistisch signifikant höher bei HV HR 1,34 (95%CI 1,09-1,65)</p> <p>HV vs. LV</p> <p>Statistisch signifikant höher bei HV HR 1,24 (95%CI 1,09-1,42)</p> <p>HV vs. MV</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,10 (95%CI 0,97-1,26)</p> <p>MV vs. VLV</p> <p>Statistisch signifikant höher bei MV HR 1,21 (95%CI 1,01-1,46)</p> <p>MV vs. LV</p> <p>Statistisch signifikant höher bei MV HR 1,13 (95%CI 1,02-1,24)</p> <p>Krankheitsspezifisches Überleben</p> <p>HV vs. VLV</p> <p>Statistisch signifikant höher bei HV HR 1,30 (95%CI 1,04-1,61)</p>
--	--	--

HV vs. LV
Statistisch signifikant höher bei HV
HR 1,19 (95%CI 1,04-1,37)

HV vs. MV
Kein statistisch signifikanter Unterschied
HR 1,06 (95%CI 0,93-1,22)

MV vs. VLV
Statistisch signifikant höher bei MV
HR 1,22 (95%CI 1,01-1,49)

MV vs. LV
Statistisch signifikant höher bei MV
HR 1,12 (95%CI 1,01-1,25)

Author's Conclusion: Concluding, the volume–outcome relationship for PD persists also in centers who perform >40 procedures annually, both for lower 90-day mortality rate and overall survival, as compared to lower volume categories. The volume plateau for pancreatic surgery has yet to be determined. Ultimately, research should extend beyond solely hospital volume numbers. Including adequate case-mix correction, surgeon volume, completeness of multidisciplinary care, traveling distances, patient preferences, and other factors all contribute to a more nuanced but complex discussion regarding the volume–outcome relationship in pancreatic surgery.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None declared.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: N = 1 lost to follow up due to emigration before 90 days postoperatively

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Schlüsselfrage:**SF 4.1 Adjuvante Chemotherapie - Indikation**

Sollte beim kurativ resezierten Pankreaskarzinom eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden?

Inhalt: 1 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Oettle, H. 2013	2	RCT, multizentrisch (88 Kliniken und Onkologische Praxen), Deutschland, Österreich

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 1 Bewertung(en)

Oettle, H. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: The CONKO-001 randomized trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 310. 1473-1481. 2013

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, multizentrisch (88 Kliniken und Onkologische Praxen), Deutschland, Österreich</p> <p>Number of Patient: n=354</p> <p>Gesamtpopulation n=179 adjuvante Chemotherapie (A) n=175 keine adjuvante Therapie (B)</p> <p>Recruiting Phase: 07/1998-12/2004</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Stadium T1-4N0-1M0 2. histologisch bestätigt 3. makroskopisch vollständig reseziertes Pankreaskarzinom 4. Alter ≥18 Jahre 5. Karnofsky Performance Status ≥50% 6. adäquate Knochenmarkfunktion 7. Erwartete</p>	<p>Intervention: Adjuvante Chemotherapie (A)</p> <p>6 Zyklen Gemcitabin, 1 Zyklus besteht aus 4 Wochen, 3 Wochen 1000mg/m² Gemcitabin (Infusion), 1 Woche Pause, Über einen Zeitraum von 6 Monaten</p> <p>Comparison: Keine adjuvante Therapie, Beobachtung (B)</p>	<p>Primary: Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Secondary: Gesamtüberleben</p> <p>Results: Follow-Up: Median 136 Monate (IQR 104-144 Monate)</p> <p>Krankheitsfreies Überleben A vs. B</p> <p>Statistisch signifikant länger bei A A: 13,4 Monate (95% CI 11,6-15,3) B: 6,7 Monate (95% CI 6,0-7,5) HR: 0,55 (95% CI 0,44-0,69) p < 0,001</p> <p>Gesamtüberleben A vs. B</p> <p>statistisch signifikant länger bei A A: 22,8 Monate (95% CI 18,5-27,2) B: 20,2 Monate (95% CI 17,7-22,8) HR 0,76 (95% CI 0,61-0,95) p=0,1</p> <p>Author's Conclusion: The CONKO-001 data show that among patients with macroscopic complete removal of pancreatic cancer, the use of adjuvant gemcitabine for 6 months compared with observation resulted in increased overall survival as well as disease-free survival. These findings support the use of gemcitabine in this setting.</p>

Einhaltung der Therapie
8. Einhaltung der Follow-Up Termine bis mind. 2 Jahre nach der OP

Exclusion Criteria:

1. neoadjuvante Therapie
2. aktive Infektion
3. eingeschränkte Koagulation
4. Dysfunktion der Organe
5. weitere maligne Erkrankungen (außer Carcinoma in situ oder behandeltes Basalzellkarzinom)
6. Tumormarker (post-operativ) CEA/CA19-9 <2,5 x oberes normales Limit
7. Schwangere bzw. Stillende

Methodical Notes

Funding Sources: This trial was supported in part by a grant from Lilly Germany. The study was further supported by the German Cancer Society (section AIO) and promoted by a research grant from the Charité-Universitätsmedizin Berlin.

COI: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Dr Oettle reported receiving honoraria for contributions to advisory boards or oral presentations from Roche Pharma, Cellgene, and Fresenius. Dr Riess reported receiving honoraria for contribution to advisory boards or oral presentations from Bayer Vital, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche Pharma, and sanofi-aventis. Dr Arning reported that he is a former employee of Eli Lilly & Co (until 2006) and owns Lilly stock. No other authors reported disclosures.

Randomization: Patients were randomized between adjuvant chemotherapy and observation in a 1:1 ratio using computer-generated random numbers generated at the study coordination center at the Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. At randomization, the patients were stratified according to tumor stage (T1-2 vs T3-4), nodal status (N0 vs N1), and resection status (R0 vs R1), based on the TNM classification.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: As defined in the protocol, all survival-type analyses presented were based on the intention-to-treat population, which included all eligible patients enrolled in the study. Patients lost to follow-up were censored on the date of last follow-up.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Schlüsselfrage:

SF 4.2 Adjuvante Chemotherapie - nach Resektionsergebnis und Stadien
Welche Patienten profitieren von adjuvanter Chemotherapie nach Resektion (R0, R1, R2(?), T in situ, T1 N0 (??)?

Inhalt: 1 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Oettle, H. 2013	2	RCT, multizentrisch (88 Kliniken und Onkologische Praxen), Deutschland, Österreich

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 1 Bewertung(en)

Oettle, H. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: The CONKO-001 randomized trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 310. 1473-1481. 2013

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, multizentrisch (88 Kliniken und Onkologische Praxen), Deutschland, Österreich</p> <p>Number of Patient: n=354</p> <p>Gesamtpopulation n=179 adjuvante Chemotherapie (A) n=175 keine adjuvante Therapie (B)</p> <p>Recruiting Phase: 07/1998-12/2004</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Stadium T1-4N0-1M0 2. histologisch bestätigt 3. makroskopisch vollständig reseziertes Pankreaskarzinom 4. Alter ≥18 Jahre 5. Karnofsky Performance Status ≥50% 6. adäquate Knochenmarkfunktion 7. Erwartete</p>	<p>Intervention: Adjuvante Chemotherapie (A)</p> <p>6 Zyklen Gemcitabin, 1 Zyklus besteht aus 4 Wochen, 3 Wochen 1000mg/m² Gemcitabin (Infusion), 1 Woche Pause, Über einen Zeitraum von 6 Monaten</p> <p>Comparison: Keine adjuvante Therapie, Beobachtung (B)</p>	<p>Primary: Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Secondary: Gesamtüberleben</p> <p>Results: Follow-Up: Median 136 Monate (IQR 104-144 Monate)</p> <p>Krankheitsfreies Überleben A vs. B</p> <p>Statistisch signifikant länger bei A A: 13,4 Monate (95% CI 11,6-15,3) B: 6,7 Monate (95% CI 6,0-7,5) HR: 0,55 (95% CI 0,44-0,69) p < 0,001</p> <p>Gesamtüberleben A vs. B</p> <p>statistisch signifikant länger bei A A: 22,8 Monate (95% CI 18,5-27,2) B: 20,2 Monate (95% CI 17,7-22,8) HR 0,76 (95% CI 0,61-0,95) p=0,1</p> <p>Author's Conclusion: The CONKO-001 data show that among patients with macroscopic complete removal of pancreatic cancer, the use of adjuvant gemcitabine for 6 months compared with observation resulted in increased overall survival as well as disease-free survival. These findings support the use of gemcitabine in this setting.</p>

Einhaltung der Therapie
8. Einhaltung der Follow-Up Termine bis mind. 2 Jahre nach der OP

Exclusion Criteria:

1. neoadjuvante Therapie
2. aktive Infektion
3. eingeschränkte Koagulation
4. Dysfunktion der Organe
5. weitere maligne Erkrankungen (außer Carcinoma in situ oder behandeltes Basalzellkarzinom)
6. Tumormarker (post-operativ) CEA/CA19-9 <2,5 x oberes normales Limit
7. Schwangere bzw. Stillende

Methodical Notes

Funding Sources: This trial was supported in part by a grant from Lilly Germany. The study was further supported by the German Cancer Society (section AIO) and promoted by a research grant from the Charité-Universitätsmedizin Berlin.

COI: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Dr Oettle reported receiving honoraria for contributions to advisory boards or oral presentations from Roche Pharma, Cellgene, and Fresenius. Dr Riess reported receiving honoraria for contribution to advisory boards or oral presentations from Bayer Vital, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche Pharma, and sanofi-aventis. Dr Arning reported that he is a former employee of Eli Lilly & Co (until 2006) and owns Lilly stock. No other authors reported disclosures.

Randomization: Patients were randomized between adjuvant chemotherapy and observation in a 1:1 ratio using computer-generated random numbers generated at the study coordination center at the Charite-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. At randomization, the patients were stratified according to tumor stage (T1-2 vs T3-4), nodal status (N0 vs N1), and resection status (R0 vs R1), based on the TNM classification.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: As defined in the protocol, all survival-type analyses presented were based on the intention-to-treat population, which included all eligible patients enrolled in the study. Patients lost to follow-up were censored on the date of last follow-up.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Schlüsselfrage:**SF 4.3 Adjuvante Chemotherapie - Protokolle**

Evidenz für verschiedene Therapien (Gem mono, 5FU, Gem & Capecitabine, Gem & nab-Paclitaxel, mFolfirinox)?

Inhalt: 3 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Conroy, Thierry 2018	2	RCT, Phase III, multizentrisch (58 Zentren), Frankreich + Canada
Neoptolemos, J. P. 2017	2	RCT, Phase III, multizentrisch (92 Kliniken), international (England, Schottland, Wales, Deutschland, Frankreich, Schweden)
Reni, M. 2012	2	RCT, Phase II, multizentrisch, Italien

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 3 Bewertung(en)

Conroy, Thierry et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. The New England journal of medicine. 379. 2395-2406. 2018		
Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (58 Zentren), Frankreich + Canada</p> <p>Number of Patient: n=493</p> <p>Gesamtpopulation (randomisiert)</p> <p><u>ITT-Population:</u> n=247 mFOLFIRINOX n=246 Gemcitabin</p> <p><u>Safety Population</u> n=238 mFOLFIRINOX n=243 Gemcitabin</p> <p>Recruiting Phase: 4/2012 – 10/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter 18-79 Jahre 2. Histologisch bestätigtes PDAC 3. Vollständige R0/R1 Resektion 4. Keine Metastasen 5. Kein maligner Aszites 6. Kein Pleuraerguss</p>	<p>Intervention: Modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX)</p> <p><u>Oxaliplatin</u> 85 mg/m²</p> <p>2 Stunden intravenöse Infusion direkt gefolgt von: <u>Leucovorin</u> 400 mg/m²</p> <p>2 Stunden intravenöse Infusion nach 30 min gefolgt von <u>Irinotecan</u> 180 mg/m²</p> <p>90 min intravenöse Infusion direkt gefolgt von <u>Fluorouracil (ohne Bolus)</u> 2400 mg/m²</p> <p>46 Stunden kontinuierliche intravenöse Infusion</p> <p>Alle 14 Tage über</p>	<p>Primary: Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Secondary: Gesamtüberleben Metastasenfreies Überleben Krebsspezifisches Überleben Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-Up: Median 33,6 Monate (95% CI 30,3-36,0)</p> <p>Krankheitsfreies Überleben <u>mFOLFIRINOX vs. Gemcitabin</u> Statistisch signifikant länger bei mFOLFIRINOX mFOLFIRINOX: 21,6 Monate (95% CI 17,7-27,6) Gemcitabin: 12,8 Monate (95% CI 11,7-15,2) HR 0,58 (95% CI 0,46-0,73) p<0,001</p> <p><u>1-Jahres-krankheitsfreies Überleben</u> mFOLFIRINOX: 69% Gemcitabin: 53,7%</p> <p><u>2-Jahres-krankheitsfreies Überleben</u> mFOLFIRINOX: 47,0% Gemcitabin: 30,7%</p> <p><u>3-Jahres-krankheitsfreies Überleben</u> mFOLFIRINOX: 39,7% Gemcitabin: 21,4%</p> <p>Gesamtüberleben <u>mFOLFIRINOX vs. Gemcitabin</u></p>

<p>7. Vollständige Erholung nach der OP</p> <p>8. WHO Performance Status 0-1</p> <p>9. Adäquate hämatologische Funktion (Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1500 pro Kubikmillimeter; Thrombozyten $\geq 100,000$ pro Kubikmillimeter; Hämoglobin ≥ 10 g pro Deziliter)</p> <p>10. Adäquate Leberfunktion (Serum Bilirubin, ≤ 1.5 x oberes normales Limit)</p> <p>11. Adäquate Nierenfunktion (Kreatin-Clearance, ≥ 50 ml/Min)</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nicht-duktale Karzinome 2. R2-Resektion 3. CA 19-9 > 180 U/ml CA 19-9 innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung 4. Bereits Bestrahlung oder Chemotherapie bekommen 5. Symptomatische Herzinsuffizienz 6. Symptomatische koronare Herzerkrankung 	<p>24 Wochen – 12 Zyklen</p> <p>Nach 162 Patienten wurde die Dosis Irinocetan auf 150mg reduziert aufgrund von Nebenwirkungen</p> <p>Bei febriler Neutropenie oder Verzögerung der Behandlung durch Neutropenie, G-CSF empfohlen für die folgenden Zyklen</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gemcitabin) 1000 mg/m² Körperoberfläche 30 min. intravenöse Infusion Tag 1,8 und 15 alle 28 Tage über 24 Wochen 6 Zyklen</p>	<p>Statistisch signifikant länger bei mFOLFIRINOX mFOLFIRINOX: 54,4 Monate (95% CI 41,8- not reached) Gemcitabin: 35,0 Monate (95% CI 28,7-43,9) HR 0,64 (95% CI 0,48-0,86) p=0,0003</p> <p>Metastasenfreies Überleben <u>mFOLFIRINOX vs. Gemcitabin</u> statistisch signifikant länger bei mFOLFIRINOX mFOLFIRINOX: 30,4 Monate (95% CI 21,7 – not reached) Gemcitabin: 17,7 Monate (95% CI 14,2-21,5) HR 0,59 (95% CI 0,46-0,75) p<0,001</p> <p>Krebsspezifisches Überleben <u>mFOLFIRINOX vs. Gemcitabin</u> statistisch signifikant länger bei mFOLFIRINOX mFOLFIRINOX: Median nicht erreicht (95% CI 47,3 bis not reached) Gemcitabin: 36.4 Monate (95% CI 30,9-46,2) HR 0,63 (95% CI 0,47-0,85) p=0,003</p> <p>Toxizitäten <u>Grad 3/4</u> <u>mFOLFIRINOX vs. Gemcitabin</u> Keine Angaben zur statistischen Signifikanz mFOLFIRINOX: 180 (75,9%) Gemcitabin: 128 (52,9%)</p> <p><u>Grad 4</u> <u>mFOLFIRINOX vs. Gemcitabin</u> Keine Angaben zur statistischen Signifikanz mFOLFIRINOX: 29 (12,2%) Gemcitabin: 29 (12,0%)</p> <p>1 Patient im Gemcitabin-Arm starb an den Folgen der Therapie (interstitielle Pneumonitis).</p> <p>Alle toxischen Effekte waren reversibel. Außer die Oxaliplatin-induzierten neurotoxischen Nebenwirkungen. Sie waren nach 3 Jahren bei 2 Patienten des mFOLFIRINOX-Arms immer noch persistent.</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, among patients who underwent complete resection of pancreatic cancer, adjuvant chemotherapy with a modified FOLFIRINOX regimen led to significantly longer disease-free survival and overall survival than adjuvant chemotherapy with gemcitabine. The incidence of toxic effects was higher with the modified FOLFIRINOX regimen than with gemcitabine therapy.</p>
---	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: PRODIGE (Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive) 24 was supported by R&D Unicancer (which received a grant from Chugai Pharmaceutical), by a Clinical Research Hospital Program grant (PHRC11-006) from the French Ministry of Health and the Institut National du Cancer, and by the French National League against Cancer. The Canadian Cancer Trials Group pancreatic Adenocarcinoma (CCTG PA.6) part of the trial was supported by a Program Grant (704970) from the Canadian Cancer Society and by grants from 7 Days in May

COI: Dr. Conroy reports receiving travel support from Roche; Dr. Hammel, receiving grant support, consulting fees, and travel support from Celgene; Dr. Ben Abdelghani, receiving fees for providing expert testimony and travel support from Amgen, Bayer, Merck, Sanofi, and Ipsen; Dr. Wei, receiving consulting fees from Celgene, Shire, Ethicon, and Ipsen and travel support from Bayer; Dr. Raoul, receiving fees for serving on an advisory board from Bayer, Bristol-Myers Squibb, BTG, Ipsen, AstraZeneca, and Terumo Medical; Dr. Francois, receiving consulting fees and travel support from Roche, Merck, and Servier and personal fees from Amgen, Sanofi, Lilly, Novartis, and Bayer; Dr. Ychou, receiving grant support, paid to his

institution, and fees for serving as a board member from Bayer, Servier, and Amgen, and grant support, paid to his institution, from Roche; Dr. Di Fiore, receiving fees for a meeting presentation from Celgene; Dr. Bouhier-Leporrier, receiving consulting fees and travel support from Ipsen and Novartis, fees for serving on a speakers' bureau from Amgen and MSD, and travel support from Bayer; Dr. Khemissa-Akouz, receiving personal fees from Sanofi and Ipsen and personal fees and travel support from Roche; Dr. Legoux, receiving consulting fees and travel support from Novartis, travel fees from Ipsen and Merck Serono, lecture fees and travel support from Servier, and grant support from Sanofi; Dr. Malka, receiving lecture fees and travel support from Amgen and Sanofi, lecture fees, consulting fees, and travel support from Bayer, Merck Serono, and Roche, consulting fees from Merck and Shire, and lecture fees and consulting fees from Servier and HaliuDx; and Dr. Bachet, receiving consulting fees and lecture fees from Amgen, Bayer, Merck Serono, and Servier and lecture fees from Celgene, Roche, and Sanofi. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported. Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

Randomization: Randomization at a 1:1 ratio was performed centrally with the use of an independent Web-based system, with stratification according to trial center, lymph-node status (pN0 [no lymph-node involvement] or pN1 [lymph-node involvement]), resection status (R0 vs. R1), and CA 19-9 level (≤ 90 U per milliliter vs. 91 to 180 U per milliliter). Randomization of patients with pN0 status was also stratified according to the number of lymph nodes examined (<12 vs. ≥ 12).

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: All the analyses were performed on an intention-to-treat basis, except for the safety analyses, which included only the treated patients.

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleichbehandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Neoptolemos, J. P. 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. *The Lancet*. 389. 1011-1024. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (92 Kliniken), international (England, Schottland, Wales, Deutschland, Frankreich, Schweden)</p> <p>Number of Patient: n=732 Gesamtpopulation (randomisiert)</p> <p><u>ITT-Population</u> n=366 Gem n=364 GemCap</p>	<p><u>Intervention:</u> Gemcitabin + Capectiabin (GemCap)</p> <p><u>Gemcitabin</u> 1000 mg/m² intravenöse Infusion 1x pro Woche über 3 Wochen 1 Woche Pause Zyklus: 4 Wochen 6 Zyklen</p> <p><u>Capecitabin</u> 1660 mg/m² oral pro Tag 21 Tage 7 Tage Pause</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: 1-Jahres-Überleben 2-Jahres-Überleben 5-Jahres-Überleben Rezidivfreies Überleben Toxizitäten Lebensqualität</p> <p>Results: Follow-Up: Median 43,2 Monate (95% CI 39,7-45,5)</p> <p>Gesamtüberleben <u>GemCap vs. Gem</u> statistisch signifikant länger bei GemCap GemCap: 28,0 Monate (95% CI 23,5-31,5) Gem: 25,5 Monate (95% CI 22,7-27,9) HR 0,82 (95% CI 0,68-0,98) p=0,032</p> <p>1-Jahres-Überleben <u>GemCap vs. Gem</u> GemCap: 84,1% (95% CI 79,9-87,5)</p>

<p>Safety-Population n=366 Gem n=359 GemCap</p> <p>Recruitment Phase: 11/2008 – 09/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter ≥18 Jahre 2. Histologisch bestätigtes PDAC 3. Vollständige R0 oder R1 Resektion 4. kein maligner Aszites 5. Keine Lebermetastasen 6. Keine peritonealen oder Lebermetastasen 7. Keine entfernte intra- oder extra abdominale Ausbreitung 8. Vollständige Erholung von der OP 9. WHO Performance-Status ≤2 10. Kreatinin Clearance ≥50 ml/min 11. Lebenserwartung >3 Monate</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Neoadjuvante Chemotherapie oder andere vorrangegangene Chemotherapie 2. R2 Resektion 3. pankreatisches Lymphom 4. TNM Stadium IV</p>	<p>6 Zyklen</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</p> <p>1000 mg/m2 Infusion 1x pro Woche über 3 Wochen 1 Woche Pause Zyklus: 4 Wochen 6 Zyklen</p>	<p>Gem: 80,5% (95% CI 76,0-84,3)</p> <p>2-Jahres-Überleben <u>GemCap vs. Gem</u> GemCap: 53,8% (95% CI 48,8-58,8) Gem: 52,1% (95% CI 46,7-57,2)</p> <p>5-Jahres-Überleben <u>GemCap vs. Gem</u> GemCap: 28,8% (95% CI 22,9-35,2) Gem: 16,3% (95% CI 10,2-23,7)</p> <p>Rezidivfreies Überleben <u>GemCap vs. Gem</u> kein statistisch signifikanter Unterschied GemCap: 13,9 Monate (95% CI 12,1-16,6) Gem: 13,1 Monate (95% CI 11,6-15,3) HR 0,86 (95% CI 0,73-1,02) p=0,082</p> <p>Toxizitäten <u>Schwere Toxizitäten</u> GemCap vs. Gem Kein statistisch signifikanter Unterschied GemCap: 24% Gem: 26% p>0,05</p> <p>Lebensqualität GemCap vs. Gem kein statistisch signifikanter Unterschied HR -0,10 (95% CI -0,29-0,09) p=0,3</p> <p>Author's Conclusion: Added value of this study In ESPAC-4, estimated 5 year survival confirmed the ESPAC-3(v2) estimates for gemcitabine. Survival favoured adjuvant gemcitabine plus capecitabine in most clinical subgroups, including patients with R1 resection margins. This was a pragmatic trial including all patients who had undergone resection for pancreatic ductal adenocarcinoma including WHO performance status 0, 1 and 2, R1 resection margins, and all patients irrespective of postoperative CA19-9 concentration. The improved survival results were achieved without any significant increase in overall toxicity and was manageable with protocol driven capecitabine dose reduction when required.</p> <p>Implications of all the available evidence The ESPAC-4 trial establishes the combination of gemcitabine and capecitabine as the treatment of choice in the adjuvant setting after resection for pancreatic ductal adenocarcinoma.</p>
---	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: This study was funded by Cancer Research UK (grant number C245/A8968/A15957) and sponsored by the Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals NHS Trust, Liverpool, UK. DC is funded by the National Institute for Health Research Biomedical Research Centre at the Royal Marsden. TM is funded by the National Institute for Health Research Biomedical Research Centre at University College London Hospital.

COI: JPN reports grants from Cancer Research UK, Taiho Pharma (Japan), KAEL GemVax (Korea), AstraZeneca, Clovis Oncology and Ventana, and Pharma Nord; payment for lectures from Amgen, and Mylan; paid consultancy from Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Novartis Pharma AG, KAEL GemVax, and Astellas; and educational travel grants from NUCANA, all outside the submitted work. JPN is a National Institute for Health Research (NIHR) senior investigator and is part funded by the NIHR Biomedical Research Centre at the Royal Liverpool University, Liverpool. DC reports grants from Amgen, AstraZeneca, Bayer, Celgene, Merrimack, Medimmune, Merck Serono, and Sanofi, outside the submitted work. JW reports grants and personal fees from AstraZeneca; personal fees and non-financial support from Celgene and Novartis; personal fees from Baxalta, Ipsen, Eisai, Lilly, and Bayer; and non-financial support from Sobi, outside the submitted work. JWV reports personal fees from Abbott, AstraZeneca, Baxalta,

Ipsen, Lilly, Merck, Pfizer; personal fees and non-financial support from Celgene; and grant and personal fees from Novartis, outside the submitted work. PJR reports grants and personal fees from Sanofi Aventis; personal fees and non-financial support from Roche, Merck Serono, Celgene, Bayer, and Sirtex; non-financial support from Amgen; and personal fees from Baxalta, outside the submitted work. PH reports a patent issued by Roche. All other authors declare no competing interests.

Randomization: Eligible patients were randomly assigned (1:1) to receive gemcitabine or gemcitabine plus capecitabine within 12 weeks of surgery by trained authorised staff within the Liverpool Clinical and Cancer Trials Unit. Randomisation was based on a minimisation routine with a random element of 20% including the resection margin (negative or positive) and country was used as a stratification factor.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: All efficacy analyses were done in the intention-to-treat population retaining all patients in their initially randomised groups irrespective of any protocol deviations with the exception of patients who withdrew consent between randomisation and the start of therapy. Toxicity was analysed in all patients who received trial treatment according to the treatment they received.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleichbehandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Reni, M. et al. Adjuvant PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine) or gemcitabine followed by chemoradiation in pancreatic cancer: A randomized phase II trial. *Annals of Surgical Oncology*. 19. 2256-2263. 2012

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II, multizentrisch, Italien</p> <p>Number of Patient: n=100</p> <p>Gesamtpopulation</p> <p><u>ITT-Population</u> n=51 Gem n=49 PEFG</p> <p><u>Safety Population</u> n=50 Gem n=50 PEFG</p> <p>Recruiting Phase: 08/2003 – 08/2008</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Stadium IB-III PDAC 2. unvorbehandelt (Chemo- und Strahlentherapie) 3. R0- oder R1-Resektion 4. Alter 18-70 Jahre 5. Karnofsky-Leistungsstatus (KPS: 18-70 Jahre >60, 71-75 Jahre KPS >80)</p>	<p>Intervention: Cisplatin, Epirubicin,5-Fluorouracil, Gemcitabine (PEFG) + Radiochemotherapie (RC)</p> <p><u>Cisplatin und Epirubicin:</u> 40 mg/m², Tag 1 eines 4-Wochen-Zyklus</p> <p><u>Gemcitabin:</u> 600 mg/m² an den Tagen 1 und 8 eines 4-Wochen-Zyklus</p> <p><u>5-FU</u> 200 mg/m² täglich an den Tagen 1-28 eines 4-Wochen-Zyklus</p> <p>PEFG verabreicht für 3 Monate</p> <p><u>Radiochemotherapie:</u> 2 bis 4 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie</p>	<p>Primary: 1-Jahres-Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Secondary: Krankheitsfreies Überleben Gesamtüberleben Toxizität</p> <p>Results: Follow-Up: 30 Monate</p> <p>1-Jahres-Krankheitsfreies Überleben <u>PEFG vs. Gem</u> Keine Angaben zur statistischen Signifikanz PEFG 69,4% (95%CI 56-83%) vs. Gem 49,0% (95%CI 35-63%)</p> <p>Krankheitsfreies Überleben (Median) <u>PEFG vs. Gem</u> Keine Angaben zur statistischen Signifikanz PEFG 15,2 Monate (7.0–20.5) Gem 11,7 Monate (10.3–25.7)</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>PEFG vs. Gem</u> Keine Angaben zur statistischen Signifikanz PEFG 31,6 Monate (17,6-42,2) Gem 26,2 Monate (17,4-37,4)</p> <p>Toxizität (Grad 3/4) <u>Neutropenie</u> <u>PEFG vs. Gem</u> Statistisch signifikant häufiger bei PEFG p<0,0001</p>

<p>6. Behandlungsbeginn innerhalb von 2 Monaten nach OP</p> <p>7. adäquate hämatologische Funktion (leukocytes $\geq 3,5 \times 10$ hoch 9/l, Neutrophile $\geq 1,5 \times 10$ hoch 9/l, Thrombozyten $\geq 100 \times 10$ hoch 9/l, Hämoglobin ≥ 10 g/dl)</p> <p>8. adäquate Leberfunktion (Bilirubin ≤ 2 mg/dl, ALT, AST ≤ 2 x oberes normales Limit)</p> <p>9. adäquate Nierenfunktion (Kreatinin ≤ 1.5 mg/dl)</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ampulläre Tumore 2. Pankreaskarzinome mit anderen Histologien 2. Schwangere und Stillende 3. gleichzeitige Einnahme anderer experimenteller Medikamente 4. andere maligne Erkrankungen (Ausnahmen: kurativ operierte Zervix-, Basal- oder Plattenepithelkarzinome der Haut und andere Neoplasmen ohne Nachweis in den letzten 5 Jahren) 	<p>54-60 Gy in 27-30 Fraktionen gleichzeitigige kontinuierliche Infusion von 5-FU: 250 mg/m² täglich</p> <p>01/08 <i>Protokolländerung: 5-FU ersetzt durch orales CAP (2x täglich 625 mg/m²)</i></p> <p>Comparison: Gemcitabine (Gem) + Radiochemotherapie (RC)</p> <p><u>Gemcitabin:</u> 1 g/m², wöchentlich an 3 Wochen eines 4 Wochen-Zyklus verabreicht für 3 Monate</p> <p><u>Radiochemotherapie:</u> 2 bis 4 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie 54-60 Gy in 27-30 Fraktionen gleichzeitigige kontinuierliche Infusion von 5-FU: 250 mg/m² täglich</p> <p>01/08 <i>Protokolländerung: 5-FU ersetzt durch orales CAP (2x täglich 625 mg/m²)</i></p>	<p><u>Thrombozytopenie</u> PEFG vs. Gem Statistisch signifikant häufiger bei PEFG p<0,0001</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, both arms met the primary endpoint. While gemcitabine became a standard adjuvant treatment during PACT-7 running, the 4-drug regimen deserves further investigation. The administration of neoadjuvant chemotherapy may offer several theoretical advantages, and the 4-drug regimen appears to be a suitable candidate for testing in this perspective.³⁶ Accordingly, a clinical trial (NCT01150630) randomizing patients to receive either 6 months of adjuvant gemcitabine or 6 months of adjuvant 4-drug regimen or a perioperative treatment with the 4-drug regimen for 3 months before and 3 months after surgery is currently underway</p>
--	---	--

Methodical Notes

Funding Sources: This trial was supported in part by a grant from the nonprofit organization "Per la Vita" ("For Life") that was used for study conduction costs.

COI: No author has conflict of interest.

Randomization: Patients were registered at an independent contract research organization (CRO) that randomly assigned them on a 1:1 basis to either arm A or B by a random-allocation sequence that had been generated previously by use of a computer-generated random code. Patients were stratified according to institution and surgical margins.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: The intention-to-treat (ITT) population comprised all eligible randomized patients. Toxicity Analysis in Safety Population.

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleichbehandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja
Verblindung: nein

Schlüsselfrage:

**SF 4.4 Adjuvante Chemotherapie - Therapiebeginn
Evidenz Start der Therapie (<6-8 Wochen postoperativ, < 12 Wochen postoperativ)?**

Inhalt: 3 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Saeed, H. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (Kentucky Cancer Registry), USA
Sinn, M. 2017	2	RCT, Phase III, multizentrisch (57 Zentren), Deutschland (CONKO-005)
Valle, J. W. 2014	2	RCT, Phase III, multizentrisch, international (European Study Group) (ESPAC-3 Studie)

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 3 Bewertung(en)

Saeed, H. et al. Defining the optimal timing of adjuvant therapy for resected pancreatic adenocarcinoma: A statewide cancer registry analysis. *Journal of Surgical Oncology*. 114. 451-455. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (Kentucky Cancer Registry), USA</p> <p>Number of Patient: n=420</p> <p>Gesamtpopulation n=35 (0-4. Woche) n=218 (4-8. Woche) n=125 (8-12. Woche) n=41 (12-16. Woche)</p> <p>Recruiting Phase: 2004 – 2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Histologisch bestätigtes PDAC 2. Stadien I-III 3. Alter ≥ 20 Jahre 4. Kurative primäre Pankreasresektion 5. Beginn adjuvante Therapie innerhalb 16 Wochen postoperativ (Chemotherapie oder Radiotherapie oder Chemoradiotherapie)</p>	<p>Intervention: Therapiebeginn 0.-8. Woche postoperativ (frühe AT)</p> <p>Comparison: Therapiebeginn 9.-16. Woche postoperativ (späte AT)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 19,3 Monate (1,8-140,1)</p> <p><i>Daten stammen aus einer Zeit vor den derzeit verwendeten Regimen: Gemcitabin / Nab-Paclitaxel und FOLFIRINOX basiert (5-Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin).</i></p> <p>Gesamtüberleben (Median) Frühe AT vs. späte AT Kein statistisch signifikanter Unterschied Frühe AT 20,2 Monate (95% CI 18,0-23,1) Späte AT 19,0 Monate (95% CI 16,2-20,9) p=0,967</p> <p>Author's Conclusion: In this statewide population-based analysis, there was no difference in OS between early and late AT initiation for resected PDAC. Despite the proven value of AT for PDAC, the ideal window for AT initiation remains unknown as tumor biology continues to trump chemotherapy regimens from the past decade.</p>

Exclusion Criteria: 1. neoadjuvante Therapie
2. Beginn adjuvante Therapie >16 Wochen postoperativ

Methodical Notes

Funding Sources: Grant sponsor: Peter and Carmen Lucia Buck Foundation Clinical and Translational Research Award; Grant sponsor: NCI Cancer Center Support; Grant number: P30 CA177558.

COI: The authors have no financial disclosures.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Sinn, M. 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. Journal of Clinical Oncology. 35. 3330-3337. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 2

Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (57 Zentren), Deutschland (CONKO-005)

Number of Patient: n=436
Gesamtpopulation
n=219 (GemErlo)
n=217 (Gem)

Recruiting Phase: 04/2008 – 07/2013

Inclusion Criteria: 1. Histologisch bestätigtes PDAC
2. Standardisierte Tumorresektion
3. R0-Resektion
4. Keine neoadjuvante Therapie
5. Karnofsky Performance-Status $\geq 60\%$
6. Patienten-Compliance und geographische Situation ermöglichen ein adäquates Follow-up, speziell: regelmäßige Untersuchungen im selben Zentrum über zwei Jahre postoperativ
7. Adäquate hämatologische Funktion
8. Alter ≥ 18 Jahre

Intervention:
Gemcitabin + Erlotinib
(GemErlo)

Erlotinib: oral, 100 mg 1x / pro Tag, an den Tagen 1-28 in einem 4-Wochen-Zyklus
Gemcitabin. Intravenös, 1000 mg/m² an den Tagen 1,8,15 eines 4-Wochen-Zyklus
für insgesamt 6 Zyklen (24 Wochen)

Comparison:
Gemcitabin Monotherapie
(Gem)

Gemcitabin. Intravenös, 1000 mg/m²

Primary: Krankheitsfreies Überleben

Secondary: Gesamtüberleben
Rezidivrate
Toxizität
Einfluss Hautausschlag
Beginn der adjuvanten Therapie

Results: Follow-up
Median 54 Monate

Krankheitsfreies Überleben (Median)
GemErlo vs Gem
Kein statistisch signifikanter Unterschied
GemErlo 11.4 Monate (95% CI, 9.6-13.2)
Gem 11.4 Monate (95% CI, 9.2-13.6)

HR 0,94 (95% CI 0,76-1,15)
p=0,26

1-Jahres Krankheitsfreies Überleben
GemErlo 47%
Gem 48%

2-Jahres Krankheitsfreies Überleben
GemErlo 26%
Gem 25%

5-Jahres Krankheitsfreies Überleben
GemErlo 13%
Gem 11%

9. Beginn der adjuvanten Therapie innerhalb von 2 bis 8 Wochen postoperativ

Exclusion Criteria: 1. Systemische Erkrankungen mit einer Lebenserwartung <6 Monate
 2. Aktive Infektion >Grad 2 NCI-CTCAE v.3.0
 3. Bekannte HIV-Infektion
 4. Ernsthafte kardiovaskuläre Erkrankungen
 5. INR >1,5; aPTT >1,5 x oberes normales Limit, Transaminasen >3 x oberes normales Limit
 6. postoperativ nachweisbare Tumorerkrankung
 7. Schwangerschaft, Stillen
 8. Keine Kontrazeption während Therapie
 9. Dialyse
 10. interstitielle Pneumonie oder symptomatische Lungenfibrose
 11. Immunsuppressive Therapie
 12. Teilnahme in anderer Studie innerhalb von 4 Wochen vor Eintritt in aktuelle Studie
 13. Früherer oder bestehender Narkotika-, Medikamenten- oder Alkoholabusus
 14. keine Möglichkeit der oralen Medikamenteneinnahme, Parenterale Ernährung, insuffiziente gastrointestinale Resorption, akuter Magenerkrankung
 15. Andere primäre maligne Erkrankungen (Ausnahmen: erfolgreich behandelte Basaliome oder In-situ-Karzinome der Zervix)

an den Tagen 1,8,15 eines 4-Wochen-Zyklus für insgesamt 6 Zyklen (24 Wochen)

Gesamtüberleben (Median)

GemErlo vs Gem

Kein statistisch signifikanter Unterschied

GemErlo 24,5 Monate (95%, CI 21,1-27,8)

Gem 26,5 Monate (95%, CI 22,4-30,6)

p=0,61

1-Jahres Gesamtüberleben

GemErlo 77%

Gem 79%

2-Jahres Gesamtüberleben

GemErlo 53%

Gem 54%

5-Jahres Gesamtüberleben

GemErlo 25%

Gem 20%

Rezidivrate, n (%)

GemErlo 177 (80,8)

Gem 184 (84,4)

Toxizitäten (Grad 3/4)

Hautausschlag, n (%)

GemErlo vs. Gem

Statistisch signifikant häufiger in GemErlo

GemErlo: 16 (7)

Gem: 1 (<1)

p<0,001

Neutropenie, n (%)

GemErlo vs. Gem

Kein statistisch signifikanter Unterschied

GemErlo 60 (27)

Gem 60 (28)

Leukozytopenie, n (%)

GemErlo vs. Gem

Kein statistisch signifikanter Unterschied

GemErlo 21 (10)

Gem 33 (15)

Thrombozytopenie, n (%)

GemErlo vs. Gem

Kein statistisch signifikanter Unterschied

GemErlo 10 (5)

Gem 5 (2)

Erhöhtes GGT, n (%)

GemErlo vs. Gem

Kein statistisch signifikanter Unterschied

GemErlo 20 (9)

Gem 20 (9)

Diarrhö, n (%)

GemErlo vs. Gem

Kein statistisch signifikanter Unterschied

GemErlo 11 (5)

Gem 3 (1)

Fatigue, n (%)

GemErlo vs. Gem

Kein statistisch signifikanter Unterschied

GemErlo 10 (5)

Gem 5 (2)

	<p>Hypertension, n (%) GemErlo vs. Gem Kein statistisch signifikanter Unterschied GemErlo 7 (3) Gem 3 (1)</p> <p>Einfluss von therapiebedingtem Hautausschlag unter GemErlo auf: <u>krankheitsfreies Überleben</u> Grad 0-1 vs Grad 2-4 Kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p>Gesamtüberleben Grad 0-1 vs Grad 2-4 Kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p>CA19-9 ≤100kU/L vs >101kU/L postoperativ <u>Krankheitsfreies Überleben</u> Statistisch signifikant kürzer bei CA19-9 >101kU/L p<0,001</p> <p>Gesamtüberleben Statistisch signifikant kürzer bei CA19-9 >101kU/L p<0,001</p> <p>Beginn der adjuvanten Therapie <u>Krankheitsfreies Überleben</u> ≤42 Tage vs. >42 Tage Statistisch signifikant kürzer bei ≤42 Tage ≤42 Tage 10,9 Monate (95% CI 9,4-12,4) >42 Tage 12,2 Monate (95% CI 9,6-14,7) p=0,026</p> <p>Gesamtüberleben ≤42 Tage vs. >42 Tage Kein statistisch signifikanter Unterschied ≤42 Tage 27,3 Monate (95% CI 24,3-30,2) >42 Tage 24,3 Monate (95% CI 20,2-28,5) p=0,94</p> <p>Author's Conclusion: To the best of our knowledge, CONKO-005 is the first study to investigate the combination of chemotherapy and a targeted therapy in the adjuvant treatment of PDAC. GemErlo for 24 weeks did not improve DFS or overall survival over Gem.</p>
--	---

Methodical Notes

Funding Sources: CONKO-005 was an investigator-initiated trial. This trial was supported in part by a grant from Roche Pharma AG. The study was further supported by the German Cancer Society (section AIO) and promoted by a research grant from the Charite–Universitätsmedizin Berlin. Roche Pharma AG had no role in the design and conduct of the study or collection, analysis, or interpretation of the data, but did have the right for an unbinding review of the manuscript.

COI: Marianne Sinn: Consulting or Advisory Role: Baxalta, Research Funding: LEO Pharma, Travel, Accommodations, Expenses: Amgen, Bayer Pharma, Servier, Novo Nordisk

Marcus Bahra: No relationship to disclose

Torsten Liersch: No relationship to disclose

Klaus Gellert: No relationship to disclose

Helmut Messmann: No relationship to disclose

Wolf Bechstein: Speakers' Bureau: Integra Life Sciences, Research Funding: Astellas Pharma, Novartis

Dirk Waldschmidt: Speakers' Bureau: Bayer Pharma, Novartis, Celgene, Sirtex, Roche Pharma AG, Shire, Travel, Accommodations, Expenses: Bayer Pharma, Novartis, Celgene, Ipsen, Sirtex

Lutz Jacobasch: No relationship to disclose

Martin Wilhelm: No relationship to disclose

Bettina M. Rau: No relationship to disclose

Robert Grützmann: No relationship to disclose

Arndt Weinmann: Honoraria: Bayer Pharma AG, Novartis, Consulting or Advisory Role: Bayer Pharma, Roche, Amgen, Research Funding: Bayer Pharma, Travel, Accommodations, Expenses: Bristol-Myers Squibb

Georg Maschmeyer: Honoraria: Gilead Sciences, Pfizer, Merck Serono, Astellas Pharma, Basilea Pharmaceutica, Celgene, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Consulting or Advisory Role: Gilead Sciences

Uwe Pelzer: No relationship to disclose

Jens M. Stieler: Travel, Accommodations, Expenses: PharmaMar, Janssen-Cilag

Jana K. Striefler: No relationship to disclose

Michael Ghadimi: Honoraria: MCI Deutschland, Travel, Accommodations, Expenses: Bayer Pharma, European Surgical Institute, Bayer Vital, MCI Deutschland

Sven Bischoff: No relationship to disclose

Bernd Dörken: Patents, Royalties, Other Intellectual Property: Patent No.:US 7112324 B1, Travel, Accommodations, Expenses: Amgen

Helmut Oettle: No relationship to disclose

Hanno Riess: Honoraria: Aspen Pharmacare, Consulting or Advisory Role: Boehringer Ingelheim, Celgene, Bayer Pharma, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, LEO Pharma, Shine Pharmaceuticals, Daiichi Sankyo, Speakers' Bureau: Boehringer Ingelheim, Celgene, Bayer Pharma, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, LEO Pharma, Shine Pharmaceuticals, Daiichi Sankyo

Randomization: All patients were subsequently randomly assigned to receive either gemcitabine plus erlotinib (experimental arm GemErlo) or gemcitabine alone (control arm Gem) in a 1:1 ratio by using computer-generated random numbers at the study coordination center.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention to treat analysis, GemErlo: 15 Patienten lost to follow-up, 8 Patienten keine Intervention; Gem: 8 Patienten lost to follow-up, 2 Patienten keine Intervention

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Valle, J. W. 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. Journal of Clinical Oncology. 32. 504-512. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch, international (European Study Group) (ESPAC-3 Studie)</p> <p>Number of Patient: n=985</p> <p>Gesamtpopulation: n=486 Gemcitabin n=499 5-FU/FA</p> <p>Therapiebeginn: n=985</p> <p>Gesamtpopulation Therapiebeginn: n=457 <8 Wochen</p>	<p>Intervention: 1. früher Therapiebeginn: <8 Wochen postoperativ</p> <p>2. komplette Therapie: 6 Zyklen</p> <p>Comparison: 1. später Therapiebeginn: > 8 (bis 12) Wochen postoperativ</p> <p>2. verkürzte Therapie: < 6 (1-5) Zyklen</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Rezidivfreies Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: Median 58,7 Monate</p> <p>Gesamtüberleben (Median) Therapiebeginn <8 Wochen vs. >8 Wochen Kein statistisch signifikanter Unterschied <8 Wochen: 22,6 Monate (95%CI 21,3-25,5) >8 Wochen: 24,2 Monate (95%CI 22,3-26,4)</p> <p>HR: 0,946 (95%CI 0,82-1,09) p=0,441</p> <p>Therapiedauer: 6 Zyklen vs. < 6 Zyklen statistisch signifikant länger bei 6 Zyklen</p>
---	--	---

n=528 >8 Wochen

Therapiedauer

n=968

Gesamtpopulation

Therapiedauer

n=674 / 6 Zyklen

n=294 / <6 Zyklen

Recruiting Phase:

07/2000 – 01/2007

Inclusion Criteria:

nicht angegeben

(Methodik ESPAC-

3 Studie in

anderer

Publikation

beschrieben).

Exclusion Criteria:

1.

Beobachtungsarm

(nur OP) der

ESPAC-3 Studie

wurde

ausgeschlossen

6 Zyklen: 28,0 Monate (95%CI 26,1-30,9)
<6 Zyklen: 14,6 Monate (95%CI 12,5-16,9)

HR: 0,516 (95%CI 0,443-0,601)
p<0,001

Therapiestart (Patientenkohorte <6 Zyklen)
<8 Wochen vs. >8 Wochen
statistisch signifikant höher bei >8 Wochen
HR: 0,919 (95%CI 0,868-0,973)
p=0,004

Subgruppenanalyse

Patienten mit einem Überleben >8 Monate postoperativ

Therapiebeginn:

<8 Wochen vs. >8 Wochen
kein statistisch signifikanter Unterschied
<8 Wochen: 25,5 Monate (95%CI 22,9-28,6)
>8 Wochen: 25,9 Monate (95%CI 23,9-28,9)

HR: 0,985 (95%CI 0,95-1,02)
p=0,362

Therapiedauer:

6 Zyklen vs. < 6 Zyklen
statistisch signifikant höher bei 6 Zyklen
6 Zyklen: 28,35 Monate (95%CI 26,1-31,0)
<6 Zyklen: 19,3 Monate (95%CI 17,3-21,8)

HR: 0,667 (95%CI 0,56-0,79)
p<0,001

Therapiebeginn (Patientenkohorte <6 Zyklen)
<8 Wochen vs. >8 Wochen
statistisch signifikant länger bei >8 Wochen
<8 Wochen: 16,5 Monate (95%CI 14,6-20,3)
>8 Wochen: 21,9 Monate (95%CI 18,5-26,8)
p=0,038

Rezidivfreies Überleben (Median)

Therapiebeginn:

<8 Wochen vs. >8 Wochen
kein statistisch signifikanter Unterschied
<8 Wochen: 13,83 Monate (95%CI 12,41-15,46)
>8 Wochen: 14,82 Monate (95%CI 13,62-16,34)

HR: 0,988 (95%CI 0,96-1,016)
p=0,40

Therapiedauer:

6 Zyklen vs. < 6 Zyklen
statistisch signifikant länger bei 6 Zyklen
6 Zyklen: 16,56 Monate (95%CI 15,14-17,94)
<6 Zyklen: 8,90 Monate (95%CI 7,79-10,35)

HR: 0,564 (95%CI 0,49-0,66)
p<0,001

Therapiebeginn (Patientenkohorte <6 Zyklen)

<8 Wochen vs. >8 Wochen
statistisch signifikant höher bei >8 Wochen
HR: 0,937 (95%CI 0,885-0,992)
p=0,012

Author's Conclusion: Completion of all six cycles of adjuvant chemotherapy was an independent favorable prognostic variable. There was no survival disadvantage from delaying the start of

treatment for up to 12 weeks after surgery. Conversely, there was no survival advantage for starting early treatment, within 8 weeks of surgery. In routine clinical practice, though it is not possible to know in the immediate postoperative setting whether a patient will go on to complete the full course of treatment, ensuring adequate postoperative recovery is likely to maximize this chance. Patients who feel stronger after a slightly longer period of postoperative convalescence may be more likely to stay the full course of adjuvant chemotherapy. Thus, the key message from this study is to delay the start of adjuvant chemotherapy until the patient is fully recovered and aim to give them the full six cycles of treatment

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by Cancer Research UK; National Cancer Institute of Canada, Canadian Cancer Society; Fonds de Recherche de la Soci te Nationale Franc_aise de Gastroent rologie; Fondazione Italiana Malattie del Pancreas; Health and Medical Research Council of Australia, Cancer Councils of New South Wales, Queensland, Victoria, and South Australia; and by the National Institute for Health Research Biomedical Research Centre at the Royal Marsden Hospital (D.C.).

COI: Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) and/or an author's immediate family member(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter under consideration in this article. Certain relationships marked with a "U" are those for which no compensation was received; those relationships marked with a "C" were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors. **Employment or Leadership Position:** None **Consultant or Advisory Role:** John P. Neoptolemos, Kael GemVax (C), Astellas Pharma (C), GlaxoSmithKline (U), Novartis (U), Pfizer (C); Kate Sumpter, Roche (C) **Stock Ownership:** None **Honoraria:** None **Research Funding:** John P. Neoptolemos, Kael GemVax, AstraZeneca, Oxford Biomedica; David Cunningham, Roche, Amgen, sanofi-aventis, Merck **Expert Testimony:** None **Patents:** None **Other Remuneration:** Kate Sumpter, Roche.

Randomization: nicht angegeben (Methodik ESPAC-3 Studie in anderer Publikation beschrieben).

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat

Notes:

Gesamtqualit t: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleichbehandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Schlüsselfrage:

SF 4.6 Neoadjuvante Therapien - Indikation
Gibt es Indikationen zur neoadjuvanten Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie beim Pankreaskarzinom?

Inhalt: 26 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Akita, H. 2017	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan
Aldakkak, Mohammed 2015	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Aoki, S. 2019	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (7 high-volume medical institutions), Japan
Bergquist, John R. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Bernard, V. 2019	3	prospektive Kohorte, multizentrisch, USA
Bradley, A. 2019	1	Systematisches Review + Netzwerkmetaanalyse
Chen, X. 2017	4	retrospektive Kohorte (propensity score matching), multizentrisch (SEER Datenbank), USA
Czosnyka, N. M. 2017	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database (ACS NSQIP)), USA
de Geus, S. W. L. 2017	4	retrospektive Kohorte (propensity score matching), multizentrisch (National Cancer Database), USA
Fisher, A. V. 2018	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Franko, J. 2017	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Gemenetzi, Georgios 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Hackert, T. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland
Hammel, Pascal 2016	2	RCT, Phase III, multizentrisch (80 Zentren), Frankreich, Australien, Neuseeland, Belgien, Schweden
Jang, J. Y. 2018	2	RCT, Phase II/III, multizentrisch (4 Krankenhäuser) Korea
Lutfi, Waseem 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Mirkin, Katelin A. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Mokdad, Ali A. 2016	4	retrospektive Kohorte (propensity score matched analysis), multizentrisch

2017		(National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Nagakawa, Y. 2019	4	retrospektive Kohorte (propensity score matching), multizentrisch (63 Zentren), Japan
Petrushnko, W. 2016	1	Systematisches Review
Pietrasz, Daniel 2019	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (23 Zentren), Frankreich
Suker, M. 2016	1	Systematisches Review + Metaanalyse individueller Patientendaten, IPD-MA
Truty, M. J. 2019	3	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Tsai, S. 2020	3	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Versteijne, E. 2020	2	RCT, Phase III, multizentrisch (16 Zentren), Niederlande (PREOPANC Studie)
Versteijne, E. 2018	1	Systematisches Review

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 4 Bewertung(en)

Bradley, A. et al. Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. Scientific reports. 9. 4354. 2019				
Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References	
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review + Netzwerkmetaanalyse</p> <p>Databases: Medline, Embase, PubMed, Cochrane</p> <p>Search period: 2000 – 08/2018</p> <p>Inclusion Criteria: 1. resektables Pankreaskarzinom 2. RCTs oder prospective Phase II und III Studien 3. Vergleich neoadjuvante Therapie vs. OP+adjuvante Therapie 4. Vergleich von OP+adjuvante Therapie vs. OP allein 5. Chemo/Strahlentherapie-naive Patienten 6. Alter >18 Jahre 7. präoperatives Staging oder getrennt berichtete Outcomes für resektables</p>	<p>Population: Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: Neoadjuvante Therapie + Operation (Neo)</p> <p>Comparison: Direkte Operation + adjuvante Therapie (OP+adj)</p>	<p>Primary: R0-Resektionsraten Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: <u>Neo vs. OP+adj</u> n=9 Studien (2 Phase II, 4 prospektive, 3 retrospektive Studien)</p> <p>R0-Resektionsraten n=8 Studien n=2626 Neo n=6571 OP+adj</p> <p><u>Neo vs. OP+adj</u> Statistisch signifikant höher bei Neo Neo: 0,8008 (0,3636-0,9144) OP+adj: 0,7515 (0,2826-0,8611) OR (fixed effects) 1,49 (95% CI 1,32-1,68)</p> <p>Überleben 1-Jahres-Überlebensrate n=8 Studien n=2708 Neo n=9303 OP+adj</p> <p><u>Neo vs OP+adj</u> Statistisch signifikant höher bei Neo</p>	<p>29. Golcher, H. et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. Strahlentherapie Und Onkologie. 191, 7–16 (2015).</p> <p>30. Vento, P. et al. Impact of preoperative chemoradiotherapy on survival in patients with resectable pancreatic cancer. World Journal of Gastroenterology: WJG. 13(21), 2945–2951 (2007).</p> <p>31. Ielpo, B. et al. Preoperative treatment with gemcitabine plus</p>	

Pankreaskarzinom
8. Publikationssprache
 englisch
9. publiziert seit 2000
10. Alle relevanten
Informationen zu
Patienten und
Studiendesign und
Outcomes berichtet
11. retrospektive
Kohortenstudien

Exclusion Criteria: 1.
Fallserien und
Fallberichte
2. mehrere Studien zu
einer Studienkohorte
3. borderline
resektables, lokal
fortgeschrittenes oder
Stadium IV
Pankreaskarzinom
4. intra-operative
Radiotherapie
5. andere Neoplasien

Neo: 0,7969 (0,6061-0,9500)
OP+adj: 0,7481 (0,4848-0,8500)
OR (fixed effects) 1,46 (95% CI 1,32-
1,63)

2-Jahres-Überlebensrate
n=7 Studien
n=903 Neo
n=3348 OP+adj

Neo vs OP+adj

Statistisch signifikant höher bei
Neo
Neo: 0,5178 (0,3000-0,5970)
OP+adj: 0,5131 (0,2727-0,5346)
OR (fixed effects) 1,22 (95% CI 1,02-
1,46)

3-Jahres-Überlebensrate
n=8 Studien
n=2708 Neo
n=9303 OP+adj

Neo vs OP+adj

Statistisch signifikant höher bei
Neo
Neo: 0,3367 (0,1212-0,3900)
OP+adj: 0,2943 (0,1800-0,4700)
OR (fixed effects) 1,25 (95% CI 1,14-
1,38)

5-Jahres-Überlebensrate
n=7 Studien
n=2558 Neo
n=6338 OP+adj

Neo vs OP+adj

Statistisch signifikant höher bei
Neo
Neo: 0,2069 (0,0323-0,3300)
OP+adj: 0,1783 (0,0606-0,2300)
OR (fixed effects) 2,21 (95% CI 1,07-
1,36)

Author's Conclusion: To conclude
our Bayesian network meta-
analysis shows that Neo for
treatment of RPC is no worse than
traditional OP+adj approach and
may even hold benefit across
outcomes of: R0 resection, 1, 2, 3, 4
and 5-year survival. This finding in
the context of limitations of existing
studies means that conclusive
superiority of one approach over
another for RPC cannot be
determined without a degree of
uncertainty. This highlights three
important directions for future
research: 1) rigorous head-to-head
comparison of Neo and OP+adj for
treatment of RPC 2) cost-
effectiveness analysis of Neo
versus OP+adj and 3) exploring
methods of predictive statistical
modeling to identify patients who
are more likely to receive and
benefit from differing treatment
modalities within competing

nab-paclitaxel is a
 safe and effective
 chemotherapy for
 pancreatic
 adenocarcinoma. Eur
 J Surg Oncol. 42,
 1394–1400 (2016).

32. Roland, C. L. et
 al. Neoadjuvant
 therapy is associated
 with a reduced lymph
 node ratio in patients
 with potentially
 resectable pancreatic
 cancer. Annals of
 surgical oncology.
 22(4), 1168–1175
 (2015).

33. Tzeng, C. W. et al.
 Treatment
 sequencing for
 resectable pancreatic
 cancer: influence of
 early metastases and
 surgical
 complications on
 multimodality
 therapy completion
 and survival. J
 Gastrointest Surg.
 18, 16–24 (2014).

34. Fujii, T. et al.
 Clinical benefits of
 neoadjuvant
 chemoradiotherapy
 for adenocarcinoma
 of the pancreatic
 head: an
 observational study
 using inverse
 probability of
 treatment weighting.
 J Gastroenterol. 52,
 81–93 (2017).

35. de Gus, S. W. L.
 et al. Neoadjuvant
 therapy affects
 margins and margins
 affects all:
 perioperative and
 survival outcomes in
 resected pancreatic
 adenocarcinoma.
 HPB. 20, 573–581
 (2017).

36. Mokdad, A. A. et
 al. Neoadjuvant
 therapy followed by
 resection versus
 upfront resection for
 resectable pancreatic
 cancer: a propensity
 score matches
 analysis. Journal of

pathways. By moving research in this direction it is hoped that we can find a path from ambiguity to delivering personalized medicine with associated benefits for patients and resource utilization.

Clinical Oncology. 35(5), 515–522 (2017).

37. Papalezova, K. T. et al. Does preoperative therapy optimize outcomes in patients with resectable pancreatic cancer? Journal of Surgical Oncology. 106, 111–118 (2012).

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no competing interests.

Study Quality: Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) tool was used to provide additional assessment of quality of evidence and rate certainty in estimates from network meta-analysis

Heterogeneity: 1-Jahres Überleben: Heterogeneity (vague) 0,7522 95% CI 0,4371-1,494

2-Jahres Überleben: Heterogeneity (vague) 0,1457 95% CI 0,009866-0,5621

3-Jahres Überleben: Heterogeneity (vague) 0,2021 95% CI 0,01718-0,7945

5-Jahres Überleben: Heterogeneity (vague) 0,1582 95% CI 0,007193-0,6888

Publication Bias: The Cochrane Collaboration's risk of bias tool and ROBINS-I tool (Risk Of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions)

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metaanalyse erfolgt: ja (Netzwerkanalyse)

Prüfung der Heterogenität: ja, heterogen

Petrushnko, W. et al. Systematic review of peri-operative prognostic biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma. HPB. 18. 652-663. 2016

Evidence level/Study Types

P - I - C

Outcomes/Results

Literature References

Evidence level:
1

Population:
Patienten mit Pankreaskarzinom

Primary: Resektabilität

16. Chung HW, Lim J-B. (2014 Apr 21) Clinical significance of elevated serum soluble CD40 ligand levels as a diagnostic and prognostic tumor marker for pancreatic ductal adenocarcinoma. J Transl Med 12:102. <http://paperpile.com/b/dbz9iT/FXo4N>.

Study type:
Systematisches Review
Databases:
PubMed, Embase, Medline

Intervention:
Bedeutung für die Einschätzung der Resektabilität der folgenden Biomarker:
sCD40L
CA19-9
S100A2
CEA

Secondary:

Results: n=158 Studien
n=256 Biomarker
n=4 Biomarker für Resektabilität

17. Biankin AV, Kench JG, Colvin EK, Segara D, Scarlett CJ, Nguyen NQ et al. (2009 Aug) Expression of S100A2 calcium-binding protein predicts response to pancreatectomy for pancreatic cancer. Gastroenterology 137:558–568, 568.e1–e11 <http://paperpile.com/b/dbz9iT/bNWyv>.

Search period:
2004 - 2014

Comparison:

keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse

Resektabilität

sCD40L erhöhtes Serum sCD40L korreliert statistisch signifikant mit Irresektabilität
p=0,011

24. Mehta, Prabhu Ramkrishna, Eshpuniyani Priya, Kantharia Chetan. (2010) Evaluating the

Inclusion Criteria: 1. Biomarker im Zusammenhang mit der Prognose von PDAC

2.
Randomisierte
kontrollierte
Studien
3.
Kohortenstudien

Exclusion
Criteria: 1.
Reviews

CA19-9
Erhöhtes CA19-9 ist
verbunden mit erhöhter
Rate der Irresektabilität

S100A2
Patienten mit erhöhtem
S100A2 Level profitieren
bezüglich des Überlebens
nicht von einer Resektion

S100A2 erhöht vs. S100A2
negativ
Statistisch signifikant
längeres Überleben bei
S100A2 negativ
S100A2 erhöht: 8,8 Monate
S100A2 negativ: 19,4
Monate
p<0,0001

CEA
Erhöhtes CEA ist
verbunden mit erhöhter
Rate der Irresektabilität

Author's Conclusion: The biomarkers identified in this review play diverse roles in PDAC biology. They have been shown to be associated with several cellular pathways including proliferation, regulation of cell adhesion, cellular migration and immune response. Not surprisingly, these pathways are intricately related to cancer biology. Therefore, this review demonstrates that a panel of PDAC biomarkers may potentially provide important insight into tumour biology and help individualize treatment recommendations for patients. Presently, tumour marker prognostication for PDAC is in its infancy. In the future, as research progressively moves from the lab into clinical practice, the inclusion of tumour markers and an understanding of tumour biology will become essential adjuncts to clinical decision making (e.g. selecting patients for resection). In turn this may help reduce morbidity, mortality and health economic expenditure. This review has identified the top ranking biomarkers that should be the focus of ongoing validation and

efficacy of tumor markers CA 19-9 and CEA to predict operability and survival in. Trop Gastroenterol 31:190–194.
<http://paperpile.com/b/dbz9iT/GIHH8>.

clinical translational work in
PDAC.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Drs Petrushnko, Gundara, de Reuver, O'Grady, Samra and Mittal have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

Study Quality: Bewertungsinstrument: REMARK (Reporting Recommendation for Tumour Marker Prognostic Studies)

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metaanalyse erfolgt: nein

Prüfung der Heterogenität:

Suker, M. et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* 17. 801-810. 2016

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review + Metaanalyse individueller Patientendaten, IPD-MA</p> <p>Databases: Embase, Medline (ovidSP), Web of Science, Scopus, PubMed Publisher, Cochrane, Google Scholar</p> <p>Search period: bis 07/2015 (keine Angabe zum Suchzeitraum)</p> <p>Inclusion Criteria: 1.lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom (LAP) 2. alle Altersgruppen 3. zuvor unbehandelt 4. FOLFIRINOX als Erstlinie unabhängig von Folgebehandlung</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Kombinationstherapie mit FOLFIRINOX 2. nicht Erstlinie FOLFIRINOX</p>	<p>Population: unbehandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (LAP)</p> <p>Intervention: FOLFIRINOX als Erstlinie</p> <p>Comparison: keine</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Toxizitäten Folgebehandlungen</p> <p>Results: n=13 Studien (11 retrospektive Kohorten, 1 prospektive Kohorte, 1 prospektive, nicht-randomisierte Phase II), n=689 Patienten n=355 Patienten mit LAPC</p> <p>Follow-up Median, IPD-MA: 12,3 Monate (Interquartilsbereich: 8,0-20,5)</p> <p>Gesamtüberleben (11 Studien) 10,0 -32,7 Monate Median: 24,2 Monate (95%CI: 21,6-26,8)</p> <p><u>1-Jahres-Überleben (11 Studien).</u> Median: 80,0% (95%CI: 74,7-84,4)</p> <p><u>2-Jahres-Überleben (11 Studien).</u> Median: 50,2% (95%CI: 42,9-57,5)</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u> <u>Studien mit ≥ 20 LAPC Patienten (5 Studien).</u> 21,1-26,0 Monate</p> <p><u>FOLFIRINOX Dosismodifikation</u></p>	<p>Boone BA, Steve J, Krasinskas AM, et al. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. <i>J Surg Oncol.</i> 2013 Sep; 108(4):236–41. [PubMed: 23955427]</p> <p>Conroy T, Paillot B, Francois E, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer—a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. <i>J Clin Oncol.</i> 2005 Feb; 2023(6):1228–36.</p> <p>Faris JE, Blaszkowsky LS, McDermott S, et al. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. <i>Oncologist.</i> 2013 May; 18(5):543–8. [PubMed: 23657686]</p>

3. andere Chemotherapien
 4. zeitgleich andere Chemotherapien neben FOLFIRINOX
 5. nicht LAPC
 6. Patientenkohorte bereits in anderer Studie präsentiert
 7. Fallbericht
 8. Reviews, Briefe an die Editoren
 9. Konferenzbeiträge ohne Volltext

(2 Studien)

kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen medianer Anzahl der FOLFIRINOX Zyklen und medianem Gesamtüberleben
 $p=0,95$

Progressionsfreies Überleben (11 Studien)
 3,0-24,4 Monate

Median: 15 Monate (95%CI: 13,8-16,2)

Toxizitäten (Grad 3-4) (10 Studien)

Gesamt:
 60,4% (296/490)

Neutropenie
 19,6% (95%CI: 10,9-29,9)

Thrombozytopenie
 5,9% (95% CI: 2,9-9,8)

Diarrhoe
 8,2% (95% CI: 5,0-12,1)

Erbrechen
 8,8% (95% CI: 5,0-13,5)

Fatigue
 11,7% (95%CI: 7,3-17,0)

Folgebehandlungen
 (Chemo-)Radiotherapie (8 Studien)

31,2%-100,0%

Gepoolt: 63,5% (95%CI: 43,3-81,6)

kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen (Chemo-)Radiotherapie und Gesamtüberleben
 $p=0,12$

Resektion (12 Studien)

0,0%-42,9%

Gepoolt: 25,9% (95%CI: 20,2-31,9)

kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Resektion und Gesamtüberleben
 $p=0,39$

R0-Resektion (12 Studien)

Gepoolt: 78,4% (95%CI: 60,2-92,2)

Author's Conclusion: In conclusion, this patient-level meta-analysis found a median OS of 24,2 months after FOLFIRINOX in patients with LAPC. This is superior to the median OS reported for gemcitabine in LAPC patients of 6 to 13 months. (31, 32) An ongoing phase III trial will provide level I evidence

Gunturu KS, Yao X, Cong X, et al. FOLFIRINOX for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: single institution retrospective review of efficacy and toxicity. Med Oncol. 2013 Mar.30(1):361. [PubMed: 23271209]

Hohla F, Hopfinger G, Romeder F, et al. Female gender may predict response to FOLFIRINOX in patients with unresectable pancreatic cancer: a single institution retrospective review. Int J Oncol. 2014 Jan; 44(1):319–26. [PubMed: 24247204]

Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. BMC Cancer. 2012 May 29.12(12):199. [PubMed: 22642850]

Mahaseth H, Brucher E, Kauh J, et al. Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. Pancreas. 2013 Nov; 42(8):1311–5. [PubMed: 24152956]

Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. Ann Surg Oncol. 2015 Jan; 22(1):295–301. [PubMed: 25037971]

Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. Acta Oncol. 2015 Jul;

		<p>regarding FOLFIRINOX in LAPC patients.(33)</p>	<p>54(7):979–85. [PubMed: 25734581]</p> <p>Moorcraft SY, Khan K, Peckitt C, et al. FOLFIRINOX for locally advanced or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: the Royal Marsden experience. Clin Colorectal Cancer. 2014 Dec; 13(4):232–8. [PubMed: 25442814]</p> <p>Peddi PF, Lubner S, McWilliams R, et al. Multi-institutional experience with FOLFIRINOX in pancreatic adenocarcinoma. JOP : Journal of the pancreas. 2012 Sep; 13(5):497–501. [PubMed: 22964956]</p> <p>Sadot E, Doussot A, O' Reilly EM, et al. FOLFIRINOX Induction Therapy for Stage 3 Pancreatic Adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2015 Oct; 22(11):3512–21. [PubMed: 26065868]</p>
--	--	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: Dr. Sadot and Dr. Allen received support through the NIH/NCI Cancer Center Support Grant P30 CA008748.

COI: Dr. Marthey reports personal fees from ROCHE, outside the submitted work. Dr. Faris reports personal fees and other from Novartis, personal fees from N-of-One, personal fees from Merrimack Pharmaceuticals, outside the submitted work.

Dr. Mellon reports personal fees from Elekta, outside the submitted work.

Dr. Taieb reports personal fees from Roche, personal fees from AMGEN, personal fees from Merck, personal fees from Calgene, personal fees from Lilly, personal fees from Sanofi, outside the submitted work. Dr. El-Rayes reports personal fees from Genentech/Roche, personal fees from Merrimack, grants from Taiho Pharmaceutical, grants from Bristol-Myers Suibb, grants from Boston Biomedical, grants from Cleave Bioscinies, grants from Genentech, grants from AVEO, grants from Pfizer, outside the submitted work; .Dr. Lacy reports personal fees from Sirtex Medical, outside the submitted work.

Dr. Allen reports grants from Novartis, personal fees from Sanofi, outside the submitted work.

The other authors declared no conflicts of interest

Study Quality: Critical Appraisal Skill Program (CASP)

Heterogeneity: Grad 3 und 4 Toxizitätsraten (gepoolt; random effects model)

Neutropenie: 19,6% (95%CI: 10,9-29,9; I2= 83%)

Thrombozytopenie: 5,9% (95% CI: 2,9-9,8; I2= 53%)

Diarrhoe: 8,2% (95% CI: 5,0-12,1; I2= 36%)

Erbrechen: 8,8% (95% CI: 5,0-13,5; I2=36%)

Fatigue: 11,7% (95%CI: 7,3-17,0; I2= 51%)

Zusammenhang zwischen OS und Folgehandlung (gepoolt; random effects model)

(Chemo-)Radiotherapie: 63,5% (95%CI: 43,3%-81,6%; I2= 90%)

Resektion: 25,9% (95%CI: 20,2%-31,9%; I2= 24%)

R0-Resektion: 78,4% (95%CI: 60,2%-92,2%; I2= 64%)

Publication Bias: Bewertung: Funnel-Plot

Ergebnis: symmetrischer Funnel Plot, kein Publikationsbias

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: ja

Versteijne, E. et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. The British journal of surgery. 105. 946-958. 2018

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review</p> <p>Databases: Medline, EMBASE, Cochrane Library</p> <p>Search period: 01/01/2000-06/12/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Patienten mit borderline resektablem oder resektablem Pankreaskarzinom 2. Vergleich sofortige OP mit neoadjuvanter Therapie 3. Outcome: Medianes Gesamtüberleben 4. Intention-to-Treat-Analyse</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Reviews 2. Notes 3. Briefe 4. Fallberichte (≤5 Patienten) 5. Tierstudien 6. kein getrennt berichtetes medianes Gesamtüberleben für resektable und borderline resektabel 7. Focus auf spezielle Patientengruppen</p>	<p>Population: Patienten mit resektablem oder borderline resektablem Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: Neoadjuvante Therapie + OP (Neo)</p> <p>Comparison: Sofortige OP (OP)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Resektionsraten R0-Resektionsrate Rate d. befallenen Lymphknoten</p> <p>Results: Studien: n=18828 Suchergebnisse n=122 Volltextscreening n=38 eingeschlossen (3 RCT, 9 Phase I/II, 12 prospektive Kohortenstudien, 14 retrospektive Kohortenstudien)</p> <p>Patienten n=3484 Gesamtpopulation n=1738 Neo n=1746 OP</p> <p>Gesamtüberleben OP (n=12 Studien) 14,8 Monate (11,6-25,3)</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u> <u>Resektabel:</u> n=819 Patienten 17,7 Monate (12-25,3) <u>Borderline resektabel:</u> n=927 12,8 Monate (11,6-16,3)</p> <p>Neo (n=35 Studien) 18,8 Monate (9,4-50,2)</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u> <u>Resektabel</u> n=857 Patienten 18,2 Monate (10-50,2) <u>borderline resektabel</u> n=881 Patienten 19,2 Monate (11-32)</p> <p>Resektionsrate (n=35 Studien) <u>Neo vs. OP</u> Statistisch signifikant höher bei OP Neo: 66,0% (95% CI 63,7-68,2) OP: 81,3% (95% CI 79,4-81,3) p<0,001</p> <p>R0 Resektionsrate (n=11 Studien) <u>Neo vs OP</u></p>	

	<p>Statistisch signifikant höher bei Neo Neo: 86,8% (95% CI 84,6-88,7) OP: 66,9% (95% CI 64,2-69,2) p<0,001</p> <p>Rate der befallenen Lymphknoten (n=11 Studien) <u>Neo vs OP</u> Statistisch signifikant höher bei OP Neo: 43,8 (95% CI 40,6-47,1) OP: 64,8 (95% CI 62,0-67,5) p<0,001</p> <p>Author's Conclusion: Neoadjuvant treatment appears to improve overall survival by intention to treat, despite lower overall resection rates for resectable or borderline resectable pancreatic cancer.</p>
--	---

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflict of interest.

Study Quality: All studies were assessed for risk of bias using a standard list of 11 potential risks of bias, based on the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Critical Appraisal Skills Programme checklists for randomized trials and observational cohort studies, and the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias. All studies were graded according to the Oxford CEBM levels of evidence

Heterogeneity: A common risk of bias was the heterogeneity of neoadjuvant and adjuvant treatments within and between the studies. Furthermore, there was wide variation in the duration of follow-up; in eight studies the follow-up was shorter than 12months. In addition, different criteria were used for resectability, although most studies used the NCCN guidelines.

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metanalyse erfolgt: nein

Prüfung der Heterogenität: nein, nur Hinweise im Text, die auf eine hohe Heterogenität hindeuten

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 20 Bewertung(en)

Akita, H. et al. FDG-PET predicts treatment efficacy and surgical outcome of pre-operative chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 43. 1061-1067. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan</p> <p>Number of Patient:</p>	<p>Intervention: FDG-PET/CT Messung Effektivität neoadjuvanten Therapie</p> <p>(Vergleich SUVmax</p>	<p>Primary: Ansprechen Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 41,1 Monate (7,4-41,1)</p>

<p>Gesamtpopulation n=83 n=69 schlechtes Ansprechen n=14 gutes Ansprechen</p> <p>Recruiting Phase: 2008 - 2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch oder zytologisch bestätigtes PDAC 2. resektabel oder borderline resektabel 3. gleiches FDG-PET/CT Verfahren vor und nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Pankreatitis oder Cholangitis vor neoadjuvanter Therapie 2. unkontrollierter Diabetes mellitus</p>	<p>vor der neoadjuvanten Therapie</p> <p>Chemotherapie (pre-CRT SUV) mit SUVmax nach neoadjuvanter Therapie (post-CRT SUV))</p> <p>Neoadjuvante Radiochemotherapie (3 Monate): 50 Gy Gesamtdosis (2 Gy tägl. für 5 Tage/Woche) Gemcitabin: intravenös, 1000 mg/m² an Tag 1, 8 und 15 während eines 4-Wochen-Zyklus für 3 Zyklen</p> <p>Gutes Ansprechen: Grad I/IIA/IIB (Evans Klassifikation) Schlechtes Ansprechen: Grad III/IV (Evans Klassifikation)</p> <p>Comparison:</p>	<p>Ansprechen <u>Post-CRT SUV</u> schlechtes Ansprechen vs. gutes Ansprechen Statistisch signifikant geringer bei gutem Ansprechen gutes Ansprechen: 2,00 ± 0,71 schlechtes Ansprechen: 2,50 ± 1,12 p=0,040</p> <p><u>Pre-CRT SUV</u> schlechtes Ansprechen vs. gutes Ansprechen kein statistisch signifikanter Unterschied gutes Ansprechen: 6,70 ± 2,42 schlechtes Ansprechen: 5,16 ± 3,83 p=0,152</p> <p><u>Regressionsindex (prozentuale Senkung des SUV nach neoadjuvanter Therapie)</u> schlechtes Ansprechen vs. gutes Ansprechen Statistisch signifikant höher bei gutem Ansprechen schlechtes Ansprechen: 44,1% ± 20,3 gutes Ansprechen: 67,1% ± 15,1 p<0,001</p> <p><i>Diagnostische Güte für das Finden eines guten Ansprechens:</i> AUC 0,822 Sensitivität: 92,9% Spezifität: 62,3%</p> <p><i>Grenzwert für Gutes Ansprechen: 50%</i></p> <p>Gesamtüberleben <u>5-Jahres Überleben</u> Regressionsindex <50% vs. ≥50% Statistisch signifikant höher bei Regressionsindex ≥50% ≥50%: 56,0% <50%: 36,6% p=0,031</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, we elucidated the utility of FDG-PET/CT in evaluating the efficacy of pre-operative therapy for PDAC. The regression index should be helpful not only for evaluating the pathological effect, but also for predicting the survival benefit after radical surgery. Of course, this study was retrospective and the sample size was small, so we have to prospectively examine these conclusions with many more patients. However, a few good biomarkers can be used to identify patients who will receive a survival benefit from subsequent surgery after pre-operative therapy, so we think that this study will be of help in deciding the adequate therapy for PDAC patients.</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: There are no financial disclosures, conflicts of interest, acknowledgements, or funding sources

COI: There are no financial disclosures, conflicts of interest, acknowledgements, or funding sources

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: All 83 patients were followed until disease recurrence and/or death

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein
 Gruppen vergleichbar: unklar
 Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: nein
 Verblindung: nein

Aldakkak, Mohammed et al. Pre-treatment carbohydrate antigen 19-9 does not predict the response to neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 17. 942-952. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=168 Gesamtpopulation n=44 normaler CA19-9 n=62 leicht erhöhter CA19-9 n=46 mittelmäßig erhöhter CA19-9 n=16 hoher CA19-9</p> <p>Recruiting Phase: 2009 - 2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. neoadjuvante Therapie 2. Adenokarzinom (geprüft durch Biopsie) 3. CA19-9 Werte vor und nach neoadjuvanter Therapie bestimmt</p> <p>Exclusion Criteria: 1. alle Histologien außer Adenokarzinom 2. keine neoadjuvante Therapie 3. kein CA19-9 vor der Therapie bestimmt</p>	<p>Intervention: normaler CA19-9 (≤ 35 U/ml)</p> <p>Comparison: erhöhter CA19-9 (>35 U/ml)</p> <p><i>Subgruppen:</i> leicht erhöhter CA19-9 (36-200 U/ml) mittelmäßig erhöhter CA19-9 (201-1000 U/ml) hoher CA19-9 (>1000 U/ml)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Mortalität Komplikationen Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahme Adjuvante Therapie</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Gesamtüberleben normale vs. erhöhte CA19-9 Werte signifikant längeres Gesamtüberleben bei normalem CA19-9 normaler CA19-9: 46,2 Monate erhöhter CA19-9: 26,4 Monate p=0,03</p> <p>Mortalität <u>30-Tage-Mortalität</u> normal vs. erhöhte CA19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 1 (2%) leicht erhöhter CA19-9: 1 (2%) mittelmäßig erhöhter CA19-9: 0 (0%) hoher CA19-9: 0 (0%) p=0,73</p> <p>Komplikationen <u>Clavien Grade 3+</u> normal vs. erhöhte CA19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 9 (21%) leicht erhöhter CA19-9: 12 (20%) mittelmäßig erhöhter CA19-9: 7 (16%) hoher CA19-9: 4 (27%) p=0,84</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes (Median) normal vs erhöhte CA 19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 9,5 Tage leicht erhöhter CA19-9: 9 Tage mittelmäßig erhöhter CA19-9: 8 Tage hoher CA19-9: 10,5 Tage p=0,29</p> <p>Wiederaufnahme <u>30-Tage-Wiederaufnahmen</u> normal vs erhöhte CA 19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 4 (16%) leicht erhöhter CA19-9: 12 (20%)</p>

		<p>mittelmäßig erhöhter CA19-9: 5 (11%) hoher CA19-9: 3 (19%) p=0,38</p> <p>Adjuvante Therapie normal vs erhöhte CA 19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 22 (50%) leicht erhöhter CA19-9: 32 (52%) mittelmäßig erhöhter CA19-9: 25 (54%) hoher CA19-9: 7 (44%) p=0,90</p> <p>Author's Conclusion: Pre-treatment serum CA19-9 levels are clinically useful in assessing the risk for decreased survival in patients with PC who are treated with neoadjuvant therapy. However, even patients with very high pre-treatment CA19-9 levels may derive a meaningful survival benefit with a neoadjuvant approach. Such patients can be identified by their decline in post-treatment CA19-9 level in response to neoadjuvant therapy. Importantly, the CA19-9 response to induction therapy provides a window through which we can begin to understand a complex tumour biology which defines PC – additional biomarkers under development will add to the value of post-treatment/pre-operative CA19-9 and provide physicians a much more accurate prediction of whether surgery will provide a clinically meaningful benefit to an individual patient.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: American Cancer Association Pilot Grant, We Care Fund for Medical Innovation and Research, Ronald Burklund Eich Pancreatic Cancer Research Fund, Advancing a Healthier Wisconsin.

COI: None declared.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Aoki, S. et al. Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: A multicenter case-control study of 240 patients. BMC Cancer. 19. 252. 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (7 high-volume medical</p>	<p>Intervention: Normal: normales CA19-9 (<37 U/ml) vor und nach der neoadjuvanten Therapie</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Rezidivfreies Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow Up: Median 21,3 Monate</p>

<p>institutions), Japan</p> <p>Number of Patient: n=240 Gesamtpopulation n=49 Normal n=33 Responder n=158 Non- Responder</p> <p>Recruitment Phase: 01/2001 - 01/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. neoadjuvante Therapie 3. R0/1-Resektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. andere Histologien 2. keine neoadjuvante Therapie 3. fehlendes CA19-9 vor oder nach Resektion 4. fehlendes Bilirubin vor oder nach Resektion 5. Bilirubin >2,0 mg/dl zum Zeitpunkt der CA19-9 Messung</p>	<p>Responder erhöhtes CA19-9 vor der neoadjuvanten Therapie, normales CA19-9 (<37 U/ml) nach der neoadjuvanten Therapie</p> <p>Non-Responder erhöhtes CA19-9 vor und nach der neoadjuvanten Therapie</p> <p>oder normales CA19-9 vor der neoadjuvanten Therapie, erhöhtes CA19-9 nach der neoadjuvanten Therapie</p>	<p>Gesamtüberleben <u>Normal vs. Responder</u> kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,032 (95%CI 0,488-2,275) p=0,934</p> <p><u>Normal vs. Non-Responder</u> signifikant höher bei Normal HR 1,873 (95%CI 1,139-3,271) p=0,012</p> <p><u>Responder vs. Non-Responder</u> signifikant niedrigeres Überleben bei Non-Respondern HR 1,934 (95%CI 1,076-3,847) p=0,026</p> <p>Rezidivfreies Überleben <u>Normal vs. Responder</u> kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,199 (95%CI 0,654-2,158) p=0,550</p> <p><u>Normal vs. Non-Responder</u> signifikanter höher bei Normal HR 1,864 (95%CI 1,236-2,919) p=0,003</p> <p><u>Responder vs. Non-Responder</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,554 (95%CI 0,979-2,610) p=0,062</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, normalized CA19–9 values after neoadjuvant therapy is considered to be therapeutic indicator for the effects against hepatic micrometastases. The alteration of CA19–9 values during neoadjuvant therapy indicates the optimal resecting timing for subsequent surgery and the prediction of the patient prognosis after surgery.</p>
---	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research 16 K10588 from the Japan Society for the Promotion of Science.

COI: The authors declare that they have no competing interests.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Bergquist, John R. et al. Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an

Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study. Journal of the American College of Surgeons. 223. 52-65. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=10806 n=3666 CA19-9 ≤37 U/ml n=7140 CA19-9 >37 U/ml</p> <p>Subgruppen n=1130 nur Operation n=2262 Operation + adjuvant n=721 Operation + neo</p> <p>Recruiting Phase: 2010 – 2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. kurative Resektion 3. Diagnose und Behandlung im gleichen Krankenhaus</p> <p>Exclusion Criteria: 1. maligne Erkrankung an mehr als einer Stelle im Körper 2. fehlende Follow-Up Daten 3. fehlende Daten zum Stadium 4. palliative Therapie</p>	<p>Intervention: Normales CA19-9 (≤ 37 U/ml)</p> <p>Comparison: Erhöhtes CA19-9 (>37 U/ml)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Mortalität Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahme</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben <u>Medianes Gesamtüberleben</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant länger bei CA19-9 ≤37 U/ml CA19-9 ≤37 U/ml: 19,1 Monate CA19-9 >37 U/ml: 14,0 Monate p<0,001</p> <p><u>1-Jahres-Gesamtüberleben</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml CA19-9 ≤37 U/ml: 68,0% CA19-9 > 37 U/ml: 55,8% p<0,001</p> <p><u>2-Jahres-Gesamtüberleben</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml CA19-9 ≤37 U/ml: 41,6% CA19-9 >37 U/ml: 30,0% p<0,001</p> <p><u>3-Jahres-Gesamtüberleben</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml CA19-9 ≤37 U/ml: 25,0% CA19-9 >37 U/ml: 15,5% p<0,001</p> <p>Subgruppenanalyse</p> <p><u>nur Operation</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml HR 1,29 (95%CI 1,14-1,46) p<0,001</p> <p><u>Operation und adjuvante Therapie</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml HR 1,16 (95%CI 1,06-1,26) p<0,001</p> <p><u>Operation und neoadjuvante Therapie</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,15 (95%CI 0,97-1,37) p=0,110</p>

Mortalität**30-Tage-Mortalität**CA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml

Kein statistisch signifikanter Unterschied

CA19-9 \leq 37 U/ml: 2,8%CA19-9 $>$ 37 U/ml: 2,7%

p=0,460

90-Tage-MortalitätCA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml

Kein statistisch signifikanter Unterschied

CA19-9 \leq 37 U/ml: 5,1%CA19-9 $>$ 37 U/ml: 6,3%

p=0,127

Länge des KrankenhausaufenthaltesCA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml

Kein statistisch signifikanter Unterschied

CA19-9 \leq 37 U/ml: 8,0 TageCA19-9 $>$ 37 U/ml: 9,0 Tage

p=0,430

Wiederaufnahme**30-Tage-Wiederaufnahme**CA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml

Kein statistisch signifikanter Unterschied

CA19-9 \leq 37 U/ml: 5,7 %CA19-9 $>$ 37 U/ml: 5,3 %

p=0,102

Author's Conclusion: This is the largest study of CA 19-9 level in pancreatic cancer reported to date, and the first to use a national dataset. We found that only a fraction of pancreatic cancer patients have CA 19-9 levels at diagnosis measured and reported, regardless of initial staging. Our results demonstrate that any CA 19-9 elevation above normal at diagnosis is correlated with decreased overall survival, and even after controlling for patient, tumor, and therapy factors, this correlation persists. The impact of CA 19-9 elevation is completely abrogated in early stage pancreatic cancer by administration of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by curative intent surgical resection, and this treatment sequence is superior to surgery alone or initial surgery followed by adjuvant therapy. The implications of this work for patient triage and therapeutic sequencing decisions are substantial. We suggest that all pancreatic cancer patients should have CA 19-9 measured at presentation, and any patients with CA 19-9 above the normal level even if their disease is anatomically resectable should be counseled regarding potential for suboptimal oncologic outcomes with a surgery-first approach and the benefit of systemic chemotherapy, ideally in the preoperative setting, before curative intent surgery. These data provide strong evidence to warrant a prospective randomized clinical trial testing the survival impact of neoadjuvant systemic chemotherapy before curative intent surgery in patients with early stage pancreatic cancer, with and without elevated preoperative CA 19-9, or at minimum, for current ongoing trials to assess the impact of CA 19-9 on survival. In summary, CA 19-9 measurement at diagnosis represents a simple, inexpensive, and widely available assay allowing personalization of pancreatic cancer treatment.

Methodical Notes

Funding Sources: The Mayo Clinic Robert D and Patricia E Kern Center for the Science of Health Care Delivery provides salary support for Dr Habermann and in-kind material support for Dr Bergquist and Dr Shubert. Drs Bergquist and Shubert have received salary support from the Mayo Clinic Clinician Investigator Training program.

COI: Authors have nothing to disclose. Timothy J Eberlein, Editor-in-Chief, has nothing to disclose.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Bernard, V. et al. Circulating Nucleic Acids Are Associated With Outcomes of Patients With Pancreatic Cancer. Gastroenterology. 156. 108. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: prospektive Kohorte, multizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=34</p> <p>Gesamtpopulation (68 Blutproben, baseline und nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie)</p> <p>Recruiting Phase: 04/2015-10/2017</p> <p>Inclusion Criteria: 1. klinisch und histologisch bestätigtes PDAC 2. lokal-fortgeschrittenes, resektables Stadium 3. unbehandelt in Evaluierungsphase</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Liquid Biopsie als Prädiktor für die Resektabilität von Patienten mit neoadjuvanter Therapie</p> <p>(KRAS Mutationslast in exoDNA und CtDNA)</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Mutationsdetektionsraten (Baseline) Reduktion der Mutationslast nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 187 Tage (Patienten ohne Progression 300 Tage)</p> <p><i>Extraktion entsprechend der Fragestellung: Liquid Biopsie als Prädiktor für Resektabilität von Patienten mit neoadjuvanter Therapie, weitere Inhalte der Studie nicht extrahiert</i></p> <p>Mutationsdetektionsrate matched exo/ctDNA (KRAS Mutation in Codon 12/13) ctDNA 32% exoDNA 41%</p> <p>Reduktion der Mutationslast nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie <u>exoDNA</u> statistisch signifikant häufigere Resektabilität bei Reduktion der Mutationslast OR 38,4 (95%CI 3,95-373,3) p=0,0002</p> <p><u>ctDNA</u> Veränderte Werte ohne Korrelation mit Resektabilität und/oder Krankheitsprogression</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, our study in a relatively large cohort of PDAC patients, composed of both metastatic and localized disease, reiterates the predictive and prognostic value of liquid biopsies in this malignancy. We show that although the baseline CA19-9, exoDNA, and ctDNA cargo has prognostic effect, longitudinal monitoring of exoDNA provides unique predictive information on the outcome of neoadjuvant therapy in localized disease and in anticipating progression in the metastatic setting. In contrast to the challenges of repetitive tissue biopsies for visceral cancers, serial liquid biopsies may provide an attractive alternative strategy to map tumor evolution in real time, providing an unprecedented insight into how the PDAC genome adapts to and eventually becomes recalcitrant to therapy.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by the MD Anderson Moonshot Program and the Khalifa Bin

Zayed Al-Nahyan Foundation (no grant numbers apply); the National Institutes of Health (U01CA196403 and U01CA200468 to Anirban Maitra); the Cancer Prevention Research Institute of Texas (RP160517 to Anirban Maitra; Vincent Bernard and Nabiollah Kamyabi were funded through a fellowship from Cancer Prevention Research Institute of Texas Research Training Program RP170067; and the German Research Foundation (SE-2616/2-1 to Alexander Semaan). We are grateful the Precision Medicine Research Associates/Fox Family Foundation for partially supporting the studies described in this manuscript

COI: The authors disclose no conflicts.

Randomization: keine Randomisierung

Blinding: keine Verblindung

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: prospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Chen, X. et al. Neoadjuvant radiation followed by resection versus upfront resection for locally advanced pancreatic cancer patients: A propensity score matched analysis. *Oncotarget*. 8. 47831-47840. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte (propensity score matching), multizentrisch (SEER Datenbank), USA</p> <p>Number of Patient: n=196 (Gesamtpopulation) n=98 OP n=98 NeoRT</p> <p>Recruiting Phase: 2004 - 2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigte maligne Pankreaserkrankung 2. Resektion 3. primäres Pankreaskarzinom 4. Überlebenszeit >2 Monate 5. lokal fortgeschrittene Erkrankung 6. definitive Bestrahlung mit der</p>	<p>Intervention: neoadjuvante Bestrahlung + Resektion (NeoRT)</p> <p>Comparison: Resektion (OP)</p>	<p>Primary: Krebspezifisches Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow up nicht angegeben</p> <p>Krebspezifisches Überleben <u>NeoRT vs OP</u> statistisch signifikant länger bei NeoRT NeoRT: 25 Monate OP: 17 Monate p=0,003</p> <p>1-Jahres-Überlebensrate <u>NeoRT vs. OP</u> statistisch signifikant höher bei NeoRT NeoRT: 82,7% OP: 64,3% p nicht angegeben</p> <p>3-Jahres-Überlebensrate <u>NeoRT vs. OP</u> statistisch signifikant höher bei NeoRT NeoRT: 39,2% OP: 19,9% p nicht angegeben</p> <p>5-Jahres-Überlebensrate <u>NeoRT vs. OP</u> statistisch signifikant höher bei NeoRT NeoRT: 17,1% OP: 12,4%</p>

Operation	p nicht angegeben
Exclusion Criteria:	Author's Conclusion: In summary, neoadjuvant radiation followed by resection demonstrated significant survival benefit in locally advanced pancreatic cancer patients, which still required confirmation from further phase III prospective randomized controlled trials. Our data provided encouragement and support for LAPC patients to participate in clinical trials evaluating the role of neoadjuvant therapy before planned curative-intent surgical resection.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by the Natural Science Foundation of Tianjin (No.16JCYBJC27100).

COI: There were no potential conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Czosnyka, N. M. et al. Pancreatic adenocarcinoma: effects of neoadjuvant therapy on post-pancreatectomy outcomes - an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program targeted variable review. HPB. 19. 927-932. 2017

Population **Intervention** **Outcomes/Results**
Comparison **-**

Evidence level: 4	Intervention: neoadjuvante Therapie (Neo) (Chemotherapie oder Strahlentherapie oder Radiochemotherapie)	Primary: Mortalität Morbidität Reoperation Wiederaufnahmen
Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database (ACS NSQIP)), USA	Comparison: Pankreatektomie ohne neoadjuvante Therapie (OP)	Secondary: Results: Follow up nicht angegeben
Number of Patient: n=3408		Mortality (30 Tage) OP vs. Neo Kein statistisch signifikanter Unterschied OP: 47 (1,9%) Neo: 16 (1,2%) p=0,720
Gesamtpopulation n=2474 OP n=934 Neo		Morbidity Irgendeine Komplikation OP vs. Neo Kein statistisch signifikanter Unterschied OP: 1218 (49,2%) Neo: 490 (52,5%) p=0,093
Recruiting Phase: 2014 - 2015		
Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. Pankreatektomie (keine Notoperation)		

Exclusion Criteria: 1.
fehlende
Informationen zur
neoadjuvanten
Therapie

Verzögerte Magenentleerung

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 320 (12,9%)

Neo: 116 (12,4%)

p=0,690

Pankreasfistel

OP vs. Neo

Statistisch signifikant häufiger bei OP

OP: 326 (13,2%)

Neo: 95 (10,2%)

p=0,017

Wundinfektion

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 452 (18,3%)

Neo: 151 (16,2%)

p=0,150

Nierenversagen

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 18 (0,7%)

Neo: 4 (0,4%)

p=0,330

Pneumonie

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 85 (3,4%)

Neo: 23 (2,5%)

p=0,140

Lungenembolie

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 28 (1,1%)

Neo: 9 (1,0%)

p=0,670

Myokardinfarkt

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 26 (1,1%)

Neo: 4 (0,4%)

p=0,083

Sepsis

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 156 (6,3%)

Neo: 63 (6,8%)

p=0,640

Septischer Schock

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 61 (2,5%)

Neo: 23 (2,5%)

p=0,999

Reintubation

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 92 (3,7%)

Neo: 28 (3,0%)

p=0,310

Beatmung für >48 Stunden**OP vs. Neo****Kein statistisch signifikanter Unterschied****OP: 74 (3,0%)****Neo: 24 (2,6%)****p=0,510****Tiefe venöse Thrombose (behandlungsbedürftig)****OP vs. Neo****Statistisch signifikant häufiger bei Neo****OP: 65 (2,6%)****Neo: 38 (4,1%)****p=0,028****Blutung mit intra/postoperativem Transfusionsbedarf****OP vs. Neo****Statistisch signifikant häufiger bei Neo****OP: 501 (20,3%)****Neo: 256 (27,4%)****p<0,001****Reoperation****OP vs. Neo****Kein statistisch signifikanter Unterschied****OP: 115 (4,7%)****Neo: 41 (4,4%)****p=0,750****Wiederaufnahme****OP vs. Neo****Kein statistisch signifikanter Unterschied****OP: 407 (16,5%)****Neo: 168 (18,0%)****p=0,290**

Author's Conclusion: Using ACS NSQIP data to identify patients with pancreatic adenocarcinoma who underwent surgery, neoadjuvant therapy appeared to be safe prior to operative intervention with no increase in 30-day mortality or morbidity compared to the surgery first approach. There was an increased need for of intra and postoperative transfusion in the neoadjuvant therapy group, but neoadjuvant therapy was associated with a lower rate of pancreatic fistulas.

Methodical Notes

Funding Sources: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

COI: None to declare.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

de Geus, S. W. L. et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for resected pancreatic adenocarcinoma: A nationwide propensity score matched analysis. *Surgery (United States)*. 161. 592-601. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte (propensity score matching), multizentrisch (National Cancer Database), USA</p> <p>Number of Patient: n=662</p> <p>Gesamtpopulation n=331 Neo n=331 OP</p> <p>Recruiting Phase: 2004 – 2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigtes PDAC</p> <p>Exclusion Criteria: 1. keine berichtete systemische Therapie oder OP 2. Metastasen 3. klinisches Stadium nicht berichtet 4. nach 2012 diagnostiziert 5. fehlender oder unbekannter vitaler Status 6. nicht in dem Krankenhaus behandelt, das die Erkrankung gemeldet hat 7. vorherige andere maligne Erkrankungen 8. Hormontherapie 9. Immuntherapie 10. intraoperative Chemotherapie oder Strahlentherapie 11. fehlende Angaben im Datensatz</p>	<p>Intervention: neoadjuvante Therapie (Neo) (Chemotherapie oder Radiochemotherapie)</p> <p>Comparison: Operation und adjuvante Therapie (Chemotherapie oder Radiochemotherapie) (OP+adj)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben (nach Stadien, AJCC cancer staging manual)</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Stadium I: Neo vs. OP+adj Kein statistisch signifikanter Unterschied Neo: 26,2 Monate OP+adj: 25,7 Monate p=0,4418</p> <p>Stadium II: Neo vs. OP+adj Kein statistisch signifikanter Unterschied Neo: 23,5 Monate OP+adj: 23,0 Monate p=0,7751</p> <p>Stadium III: Neo vs. OP+adj Statistisch signifikant länger bei Neo Neo: 22,9 Monate OP+adj: 17,3 Monate p=0,0031</p> <p>Author's Conclusion: This study suggests that neoadjuvant therapy has a stage-dependent impact on survival and does not disadvantage survival in any stage of the disease. This acknowledges neoadjuvant therapy as an emerging paradigm in pancreatic cancer care and provides evidence to justify future randomized controlled trials.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: Supported in part by the Dutch Cancer Society (S.W.L. de Geus), the Pytrek Fund Research Scholarship (L.A. Bliss), the MSRG-10-003-01-CPHPS Mentored Research Scholar Grant of the American Cancer Society (J.F. Tseng), and an American Surgical Association Foundation Fellowship (J.F. Tseng).

COI: The authors have no conflicts of interest to disclose.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: kein Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Fisher, A. V. et al. The Impact of Hospital Neoadjuvant Therapy Utilization on Survival Outcomes for Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 25. 2661-2668. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=20119 Gesamtpopulation n=771 High NAT (HN) n=1553 Medium-High NAT (MHN) n=5228 Medium NAT (MN) n=12567 Low NAT (LN)</p> <p>Recruitment Phase: 2006 – 2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. kurative Pankreasresektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Karzinom in situ 2. TNM-Stadium III oder IV</p>	<p>Intervention: Krankenhäuser mit hoher Anzahl durchgeführter neoadjuvanter Therapien (Neo >40% der Patienten mit Resektion, 5 Krankenhäuser (High Neo (HN))</p> <p>Comparison: Krankenhäuser mit mittel-hoher Anzahl durchgeführter neoadjuvanter Therapien (Neo 27-40% der Patienten mit Resektion, 7 Krankenhäuser (Medium-High Neo (MHN))</p> <p>Krankenhäuser mit mittlerer Anzahl durchgeführter neoadjuvanter Therapien (Neo 14-26% der Patienten mit Resektion, 30 Krankenhäuser (Medium Neo (MN))</p> <p>Krankenhäuser mit niedriger Anzahl</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Mortalität Resektionstatus Lymphknotenstatus</p> <p>Results: Follow-Up: Median 19,8 Monate</p> <p>Gesamtüberleben <u>HN vs. LN</u> statistisch signifikant länger bei HV HN: 28,9 Monate LN: 21,1 Monate p<0.001</p> <p>HR 0,68 (95% CI 0,56-0,83) p=0,009</p> <p><u>MHN vs. LN</u> Statistisch signifikant höher bei MHN HR 0,80 (95% CI 0,68-0,95) p=0,014</p> <p><u>MN vs. LN</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,94 (95% CI 0,85-1,02) p=0,154</p> <p><u>HN vs. MHN</u> HN: 28,9 Monate MHN: 24,4 Monate p-Wert nicht angegeben</p> <p><u>HN vs. MN</u> HN: 28,9 Monate MN: 23,1 Monate p-Wert nicht angegeben</p> <p>Mortalität (30-Tage) statistisch signifikant geringer mit steigender Anzahl neoadjuvanter Therapien</p>

<p>durchgeführter neoadjuvanter Therapien (Neo <14% der Patienten mit Resektion, 65 Krankenhäuser (Low Neo (LN))</p>	<p>HN: 1,7% MHN: 2,2% MN: 2,4% LN: 2,7% p=0,015</p> <p>Resektionsstatus <u>R0-Resektion</u> statistisch signifikant häufiger mit steigender Anzahl neoadjuvanter Therapien HN: 86% MHN: 81% MN: 82% LN: 77% p<0,001</p> <p>Lymphknotenstatus <u>>12 Lymphknoten untersucht</u> statistisch signifikant geringer mit steigender Anzahl neoadjuvanter Therapien HN: 65% MHN: 74% MN: 72% LN: 70% p<0,001</p> <p>negative Lymphknoten statistisch signifikant häufiger mit steigender Anzahl neoadjuvanter Therapien HN: 50% MHN: 37% MN: 36% LN: 32% p<0,001</p> <p>Author's Conclusion: This study is the first to report that increasing hospital-level utilization of neoadjuvant therapy for pancreatic cancer is associated with improved survival outcomes for all patients undergoing resection. Predicting patients that will benefit from up-front surgery versus neoadjuvant therapy remains difficult, and identification of factors that can inform the clinical decision are needed. This may allow the indications for neoadjuvant therapy delivery to be standardized across the country. Furthermore, identification of hospital characteristics that affect survival at institutions with high neoadjuvant therapy utilization may provide useful information for system-level quality improvements.</p>
---	---

Methodical Notes

Funding Sources: AVF's position as a research fellow is supported by a National Institutes of Health Surgical Oncology Training Grant (T32 CA090217). SMW and DEA are supported by the resources and use of facilities at the William S. Middleton Memorial Veterans Hospital, Madison, WI, USA.

COI: Alexander V. Fisher, Daniel E. Abbott, Manasa Venkatesh, Glen E. Levenson, Stephanie A. Campbell-Flohr, Sean M. Ronnekleiv-Kelly, Caprice C. Greenberg, Emily R. Winslow, and Sharon M. Weber declare no conflicts of interest or financial disclosures.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention: unklar
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Franko, J. et al. Chemotherapy and radiation components of neoadjuvant treatment of pancreatic head adenocarcinoma: Impact on perioperative mortality and long-term survival. *European Journal of Surgical Oncology*. 43. 351-357. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=1163</p> <p>Gesamtpopulation n=309 neoCht n=626 neoRChT n=228 neoCht+R</p> <p>Recruiting Phase: 2006 – 2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreaskopf Adenokarzinome 2. Stadien: I-III 3. neoadjuvante Radiochemotherapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie 4. adjuvante Chemotherapie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. adjuvante Strahlentherapie (nur in Sensitivitätsanalyse eingeschlossen)</p>	<p>Intervention: Neoadjuvante Radiochemotherapie (Chemotherapie und Bestrahlung gleichzeitig (neoRChT) wobei die Chemotherapie weniger als 30 Tage vor der RT begann)</p> <p>Neoadjuvante systemische Chemotherapie allein und anschließender Strahlentherapie (neoCht+R, Chemotherapie allein \geq30 Tage)</p> <p>Comparison: Neoadjuvante Chemotherapie allein (neoCht)</p>	<p>Primary: Mortalität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: bis 12/2013</p> <p>Mortalität <u>30-Tage-Mortalität</u> neoRChT vs. neoCht+R vs. neoCht kein statistisch signifikanter Unterschied neoRChT: 2,7% neoCht+R: 2,2% neoCht: 1,0% p=0.233</p> <p>90-Tage-Mortalität <u>neoRChT vs. neoCht+R vs. neoCht</u> statistisch signifikant höher bei neoRChT neoRChT: 8,5% neoCht+R: 6,2% neoCht: 4,0% p=0.035</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>neoCht+R vs. neoCht</u> kein statistisch signifikanter Unterschied neoCht+R: 26,9 Monate (95%CI 23,7-29,4) neoCht: 25,6 Monate (95%CI 23,1-28,7) p=0.854</p> <p><u>neoRChT vs. neoCht</u> statistisch signifikant länger bei neoCht neoRChT: 22,9 Monate (95%CI 21,4-24,8) neoCht: 25,6 Monate (95%CI 23,1-28,7) p=0,017</p> <p><u>neoRChT vs. neoCht+R</u> statistisch signifikant länger bei neoCht+R neoRChT: 22,9 Monate (95%CI 21,4-24,8) neoCht+R: 26,9 Monate (95%CI 23,7-29,4) p=0,021</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, an interval of neoadjuvant systemic chemotherapy (with or without subsequent chemoradiation) is associated with a significant improvement in long-term survival as compared to neoadjuvant chemoradiation alone. There is no detectable difference in postsurgical mortality. There is a considerable variability in choosing chemoradiation versus chemotherapy-only as a part of neoadjuvant treatment among institutions participating in the NCDB, with a demonstrated bias towards including radiation. These discrepancies warrant further study, perhaps utilizing more detailed data sources.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: Data for this study originated from the project supported by the American Cancer Society and the Commission on Cancer of the American College of Surgeons.

COI: The authors declare no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Thirty-day mortality data were missing in 10 patients. Ninety-day mortality data were missing in 19 patients.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Gemenetzis, Georgios et al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. Annals of surgery. . . 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospective Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=415 Gesamtpopulation n=84 Resektion n=331 keine Resektion</p> <p>Recruitment Phase: 01/2013 – 09/2017</p> <p>Inclusion Criteria: 1. lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Evaluation erst nach OP 2. Resektion außerhalb der Studienklinik 3. andere Pathologie 4. keine CT-Bildgebung 5. gleichzeitiger anderer Primärtumor</p>	<p>Intervention: neoadjuvante Therapie und Resektion</p> <p>Comparison: neoadjuvante Therapie und keine Resektion</p>	<p>Primary: Resektionsrate Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: nicht angegeben</p> <p>Resektionsrate nach neoadjuvanter Therapie und chirurgischer Exploration: 20%</p> <p>Gesamtüberleben (Median) Resektion vs. ohne Resektion statistisch signifikant höher bei Resektion Resektion: 35,3 Monate (95%CI 24,5-46,0) Keine Resektion: 16,2 Monate (95%CI 15,2-17,3) p<0,001</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u> <u>Patienten ohne Resektion</u> Gemcitabin-basiert vs. FOLFIRINOX-basiert Kein statistisch signifikanter Unterschied Gemcitabin: 16 Monate FOLFIRINOX: 17,4 Monate p=0,134</p> <p><u>zusätzliche neoadjuvante Strahlentherapie mit Strahlentherapie vs. ohne Strahlentherapie statistisch signifikant länger mit Strahlentherapie</u> mit Strahlentherapie: 20 Monate ohne Strahlentherapie: 14 Monate p<0,001</p> <p>Author's Conclusion: This large retrospective study demonstrates the</p>

6. metastasiert
7. lost to follow-up

current trends in LAPC treatment. Improved overall survival does not seem to correlate with a specific neoadjuvant regimen. Patients who receive 4 months of neoadjuvant treatment without signs of disease progression may be eligible for surgical exploration and resection. In our study, this resected cohort is 20% of all LAPC patients. Patients who underwent surgical resection of the primary tumor had significantly better overall survival, reaching a median of 35 months. A multidisciplinary approach in high-volume centers is necessary to identify these patients. Future prospective trials are required to define the optimal neoadjuvant treatment for LAPC.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by SPORE in GI Cancer CA 62924

COI: The authors report no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Hackert, T. et al. Locally advanced pancreatic cancer: Neoadjuvant therapy with folfirinox results in resectability in 60% of the patients. Annals of surgery. 264. 457-461. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=575</p> <p>Gesamtpopulation n=125 (FOL) n=322 (Gem) n=128 (andere)</p> <p>Recruiting Phase: 10/2001 – 06/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. lokal fortgeschrittenes PDAC 2. Neoadjuvante Therapie 3. Resektion</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Neoadjuvante Therapie mit FOLFIRINOX (FOL) + Resektion</p> <p>Comparison: Neoadjuvante Therapie andere Regime (andere) + Resektion</p> <p>Subgruppe Neoadjuvante Therapie mit Gemcitabin und Strahlentherapie (Gem)</p>	<p>Primary: Resektabilität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Resektionsraten Morbidity Mortality</p> <p>Results: Follow-up Median 12,2 Monate (0,2-114 Monate)</p> <p>Gesamtüberleben <u>FOL vs. Gem/andere</u> Statistisch signifikant höher in FOL HR 0,68, 95% CI 0,51-0,92 p=0,0134</p> <p><u>Resektion vs. Exploration</u> Statistisch signifikant länger bei Resektion Resektion: 15,3 Monate Exploration: 8,5 Monate HR 0,51, 95% CI 0,41-0,64 p<0,0001</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p><u>Gesamtüberleben nach Resektion</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Fol: 16,0 Monate</p>

Gem: 16,5 Monate
 Andere: 14,5 Monate
 p=0,8582

3-Jahres Überleben
Resektion vs. Exploration
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 Resektion: 23,0%
 Exploration: 2,4%
 p<0,0001

Subgruppenanalyse

3-Jahres Überleben nach Resektion
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 FOL: 28,1%
 Gem: 23,2%
 Andere: 19,7%
 p=0,8582

Resektionsraten
 FOL vs. Gem/andere
 Statistisch signifikant häufiger in FOL
 FOL: 76/125 (60,8%)
 Gem oder andere: 216/450 (48%)
 p=0,0113

Morbidität
Perioperative Outcomes
 kein statistisch signifikanter Unterschied zw. allen Gruppen, bzgl.
 chirurgische Komplikationen: 30,3%
 andere Morbiditäten: 21,9%

Mortalität (30-Tage)
 kein statistisch signifikanter Unterschied
 Fol: 2,4%
 Gem: 2,8%
 Andere: 1,6%
 p=0,875

Author's Conclusion: In conclusion, Folfirinox seems to be the most effective neoadjuvant therapy for unresectable PDAC and can achieve a significantly higher secondary resection rate than other treatments and a better long-term survival. It should be considered in all patients fit for this regimen and consecutive surgical exploration.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors report no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Fifty-one patients (8.9%) were lost to follow-up and excluded from survival analysis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja
Verblindung: nein

Hammel, Pascal 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 - Journal of the American Medical Association. 315. 1844-1853. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (80 Zentren), Frankreich, Australien, Neuseeland, Belgien, Schweden</p> <p>Number of Patient: <u>1.</u> <u>Randomisierung</u> n=442 Gesamtpopulation n=223 (Gem) n=219 (GemErlo)</p> <p><u>2.</u> <u>Randomisierung</u> n=269 Gesamtpopulation n=136 (Cth) n=133 (RCth)</p> <p>Recruiting Phase: 02/2008-12/2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Pankreaskarzinom 2. lokal fortgeschritten 3. Stadium III 4. Alter ≥18 Jahre 5. Messbare oder evaluierbare Erkrankung nach RECIST 1.0 6. Adäquate hämatologische, hepatische und Nierenfunktion 7. Keine vorangegangene Chemotherapie oder Strahlentherapie</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: <u>Schritt 1: Gemcitabin + Erlotinib (GemErlo)</u> Gemcitabin: 1000 mg/m² 1x/Woche für 3 Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus, als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p>Erlotinib: 100 mg 1x/tägl.</p> <p><u>Schritt 2: Radiochemotherapie (RCth)</u> Strahlentherapie: 54 Gy in 30 täglichen Fraktionen über 6 Wochen.</p> <p>Capecitabin 800 mg/m² 2x/tägl. an den Tagen der Strahlentherapie</p> <p>Comparison: <u>Schritt 1: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</u> Gemcitabin 1000 mg / m² 1x/Woche für 3 Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus, als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p><u>Schritt 2: Chemotherapie (Cth)</u> Gemcitabin +/- Erlotinib Gemcitabin: 1000 mg / m² 1x/Woche für 3 Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p>Erlotinib: 100 mg 1x/tägl.</p> <p>Erhaltungsphase:</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Toxizität</p> <p>Results: Follow-up Median 36,7 Monate (95% CI 27,6-43,8)</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem: 13,6 Monate (95% CI 12,3-15,3) GemErlo: 11,9 Monate (95% CI 10,4-13,5)</p> <p>HR 1,19 (95% CI 0,07-1,45) p=0,09</p> <p><u>RCth vs. Cth (2. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RCth: 15,2 Monate (95% CI 13,9-17,3) Cth: 16,5 Monate (95% CI 14,5-18,5)</p> <p>HR 1,03 (95% CI 0,79-1,34) p=0,83</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u> <u>Patienten ohne 2. Randomisierung</u> 7,7 Monate (95% CI 6,6-8,7 Monate)</p> <p><u>Patienten mit 2. Randomisierung und GemErlo in erster Randomisierung</u> Gem vs. Erlo Erhaltungstherapie Statistisch signifikant höher bei Gem Gem: 17,1 Monate (95% CI 15,3-19,0) ErloErhaltung: 14,5 Monate (95% CI 13,2-16,1)</p> <p>HR 1,32 (95% CI 1,01-1,72) p=0,04</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,12 (95% CI 0,92-1,36) p=0,26</p> <p><u>RCth vs. Cth (2. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RCth: 9,9 Monate (95% CI 8,8-10,4) Cth: 8,4 Monate (95% CI 7,8-9,4)</p> <p>HR 0,78 (95% CI 0,61-1,01) p=0,06</p> <p>Toxizität (Grad 3/4) <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Statistisch signifikant häufiger bei GemErlo</p>

	Erlotinib 150 mg 1x/tägl.	Anämie p=0,05 Febrile Neutropenie p=0,03 Diarrhöe p=0,006 Akneiformer Ausschlag p=0,007 Cth vs. RCth (2. Randomisierung) Statistisch signifikant häufiger bei RCth Übelkeit p=0,008 Author's Conclusion: In this open label, randomized trial among patients with locally advanced pancreatic cancer with disease controlled after 4 months of induction chemotherapy, there was no significant difference in overall survival with chemoradiotherapy compared with chemotherapy alone, and there was no significant difference in overall survival with gemcitabine compared with gemcitabine plus erlotinib used as maintenance therapy.
--	--------------------------------------	---

Methodical Notes

Funding Sources: This trial was supported by Roche and French National Institute of Cancer (INCa). Neither Roche nor the French National Institute of Cancer had a role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

COI: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Dr Hammel reports receiving consulting fees from Celgene. Dr Huguet reports receiving personal fees and nonfinancial support from Merck Serono and Celgene. Dr Goldstein reports receiving grant support from Celgene and Pfizer. Dr Bouché reports remuneration for serving as a Roche board member and for developing educational presentations for Lilly. Dr André reports receiving personal fees from Roche, Celgene, Sanofi, Merck Serono, and Amgen. Dr Chibaudel reports receiving personal fees from Roche and Sanofi. Dr Bonnetain reports receiving personal fees from Novartis, Merck Serono, Integragen, Nestle, Eisai, and Invecitys. Dr Louvet reports receiving honoraria from Celgene, Roche, and Sanofi. No other disclosures were reported.

Randomization: 1:1 Minimierungsverfahren, stratifiziert nach Zentrum und Performance Status (0-1 vs. 2)

Randomisierung erfolgte in 2 Schritten:

1. Induktionstherapie Gemcitabin mit/ohne Erlotinib für 4 Zyklen
2. Chemotherapie oder Radiochemotherapie für 2 weitere Monate.

(Für Patienten mit Tumorkontrolle, Performance Status von 2 oder besser und abgeschlossener Induktionstherapie. Patienten mit geringen Nebenwirkungen erhielten eine Erhaltungstherapie.)

Blinding: nicht verblindet (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Efficacy and safety assessments were conducted in the intent-to-treat (ITT) population.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Jang, J. Y. et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. Annals of surgery. 268. 215-222. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 2	Intervention:	Primary: 2-Jahres Überleben
-------------------	---------------	-----------------------------

Study type: RCT,	Neoadjuvante Chemoradiotherapie	Secondary: 1-Jahres-Überleben
------------------	---------------------------------	-------------------------------

<p>Phase II/III, multizentrisch (4 Krankenhäuser) Korea</p> <p>Number of Patient: n=50 Gesamtpopulation n=27 (NeoCRT) n=23 (OP)</p> <p>Recruiting Phase: 03/2012-10/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Möglichkeit das Protokoll in vollem Umfang zu durchzuführen 2. Alter 10-75 Jahre 3. histologisch oder zytologisch bestätigtes borderline resektables Pankreaskarzinom 4. keine vorausgegangene Chemotherapie 5. adäquate hämatologische, hepatische und Nierenfunktion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. gleichzeitige ungeplante Tumortherapie 2. gleichzeitige oder vergangene andere Krebserkrankung (außer komplette Remission >5 Jahre) 3. unkontrollierte systemische Erkrankung (z.B. infektiöse Erkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung)</p>	<p>(NeoCRT)</p> <p>Radiotherapie: 45 Gy in 25 Fraktionen und 9 Gy in 5 Fraktionen (5 x pro Woche für 6 Wochen)</p> <p>Chemotherapie: Gemcitabin. Intravenös, 400 mg/m² (eine Stunde vor Strahlentherapie)</p> <p>Erhaltungstherapie: Gemcitabin, intravenös, 1000 mg/m², 30-40min an Tag 1, 8, 15 alle 4 Wochen für 4 Zyklen, 4 bis 6 Wochen nach OP und Chemoradiotherapie</p> <p>Comparison: Primäre Operation (OP) + Adjuvante Chemoradiotherapie innerhalb 8 Wochen postoperativ</p> <p>Erhaltungstherapie: Gemcitabin, intravenös, 1000 mg/m², 30-40min an Tag 1, 8, 15 alle 4 Wochen für 4 Zyklen, 4 bis 6 Wochen nach OP und Chemoradiotherapie</p>	<p>Gesamtüberleben Resektionsstatus Rezidive</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>2-Jahres Überleben NeoCRT vs. OP Statistisch signifikant höher bei NeoCRT NeoCRT: 40,7% OP: 26,1% HR 1,97 (95% CI 1,07-3,62) p=0,028</p> <p>Subgruppenanalysen <u>Patienten mit Chemoradiotherapie und OP (PP1)</u> NeoCRT vs OP Kein statistisch signifikanter Unterschied NeoCRT: 41,2% OP: 41,7% HR 1,50 (95% CI 0,66-3,36) p=0,337</p> <p><u>Patienten mit Chemoradiotherapie und OP und Erhaltungstherapie (PP2)</u> NeoCRT vs OP Kein statistisch signifikanter Unterschied NeoCRT: 75,0% OP: 66,7% HR 1,88, 95% CI 0,53-6,60 p=0,326</p> <p>1-Jahres Überleben NeoCRT vs. OP Keine Angaben zur statistischen Signifikanz NeoCRT: 74,1% OP: 47,8%</p> <p>Gesamtüberleben (Median) NeoCRT vs. OP Keine Angaben zur statistischen Signifikanz NeoCRT: 21 Monate OP: 12 Monate</p> <p>Resektionsstatus R0-Resektion NeoCRT vs. OP Statistisch signifikant häufiger bei NeoCRT NeoCRT: 82,4% OP: 33,3% p=0,010</p> <p>Rezidive NeoCRT vs. OP Kein statistisch signifikanter Unterschied NeoCRT: 88,2% OP: 88,9% p=1,000</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, this is the first randomized clinical trial to investigate the oncological benefits of neoadjuvant treatment in BRPC. Neoadjuvant treatment, rather than upfront surgery, should be considered for patients with BRPC. Future studies are needed to identify more effective systemic treatments that control local disease and reduce systemic metastasis after treatment.</p>
Methodical Notes		

Funding Sources: In conclusion, this is the first randomized clinical trial to investigate the oncological benefits of neoadjuvant treatment in BRPC. Neoadjuvant treatment, rather than upfront surgery, should be considered for patients with BRPC. Future studies are needed to identify more effective systemic treatments that control local disease and reduce systemic metastasis after treatment.

COI: The authors declare no conflict of interests.

Randomization: 1:1 Randomisierung via web-based system, stratified by surgeon

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat analysis, per-protocol analysis (PP)
PP1 analysis included patients who underwent both chemoradiation and surgery, and
PP2 analysis included patients who underwent both treatments as well as maintenance chemotherapy.
The safety monitoring committee decided on early termination of this study on the basis of the statistical significance of neoadjuvant treatment efficacy, in consideration of patient safety.

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Lutfi, Waseem et al. Perioperative chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage adenocarcinoma of the pancreatic head. Surgery (United Kingdom). 160. 714-724. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=7881</p> <p>Gesamtpopulation: n=3083 Stadium I n=4798 Stadium II</p> <p>n=2170 (Cth-) n=4523 (adjCth) n=802 (neoCth) n=386 (periCth)</p> <p>Recruiting Phase: 2006-2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC, Stadium I-II Pankreaskopf 2. Chemotherapie 3. Pankreatoduodenektomie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Keine Chemotherapie 2. Andere maligne Erkrankungen</p>	<p>Intervention: Perioperative (neoadjuvant/adjutant) Chemotherapie (periCth)</p> <p>Neoadjuvante Chemotherapie (neoCth)</p> <p>(Chemotherapie: Mono- und Kombinationstherapie, oral und intravenös)</p> <p>Comparison: Adjuvante Chemotherapie (adjCth)</p> <p>Keine Chemotherapie (Cth-)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Resektionsstatus Lymphknotenstatus Dauer des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahmen Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 18,2 Monate</p> <p>Gesamtüberleben <u>periCth vs. adjCth</u> statistisch signifikant höher in periCth HR 0,75 (95% CI 0,65-0,85) p<0,001</p> <p><u>neoCth vs. adjCth</u> statistisch signifikant höher in neoCth HR 0,89 (95% CI 0,81-0,98) p=0,020</p> <p><u>Cth- vs. adjCth</u> statistisch signifikant höher in adjCth HR 1,64 (95% CI 1,54-1,74) p<0,001</p> <p>Medianes Gesamtüberleben periCth: 27,8 Monate neoCth: 23,6 Monate adjCth: 21,7 Monate Cth-: 15,1 Monate</p>

5-Jahres-Überlebensraten

periCth: 29,6%

neoCth: 23,0%

adjCth: 19,2%

Cth-: 6,9%

Subgruppenanalysen**Stadium I*****periCth vs. adjCth***

statistisch signifikant höher in periCth

HR 0,65 (95% CI 0,50-0,85)

p=0,02

neoCth vs. adjCth

kein statistisch signifikanter Unterschied

HR 0,88 (95% CI 0,73-1,05)

p=0,155

Cth- vs. adjCth

statistisch signifikant höher in adjCth

HR 1,46 (95% CI 1,35-1,64)

p<0,01

Stadium II***periCth vs. adjCth***

statistisch signifikant höher in periCth

HR 0,79 (95% CI 0,67-0,92)

p=0,03

neoCth vs. adjCth

kein statistisch signifikanter Unterschied

HR 0,92 (95% CI 0,82-1,02)

p=0,123

Cth- vs. adjCth

statistisch signifikant höher in adjCth

HR 1,77 (95% CI 1,63-1,91)

p<0,01

Externe Strahlentherapie***neoCth oder periCth + Strahlentherapie vs. neoCth oder periCth***

kein statistisch signifikanter Unterschied

neoCth oder periCth + Strahlentherapie: 25 Monate

neoCth oder periCth: 28 Monate

HR 1,15

p=0,126

adjCth + Strahlentherapie vs. adjCthstatistisch signifikant höher bei adjCth +
Radiotherapie

adjCth + Strahlentherapie: 23 Monate

adjCth: 21 Monate

HR 0,89

p=0,02

Resektionsstatus**R0-Resektion**

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth

statistisch signifikant höher bei neoCth oder periCth

neoCth oder periCth: 80,2%

Cth- oder adjCth: 73,0%

p<0,001

Lymphknotenstatus**Negative Lymphknoten**

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth

statistisch signifikant höher bei neoCth oder periCth

neoCth oder periCth: 58,2%
Cth- oder adjCth: 28,7%
 $p < 0,001$

Dauer des Krankenhausaufenthaltes
neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth
statistisch signifikant kürzer bei neoCth oder periCth
neoCth oder periCth: 11,1 Tage (± 9 Tage)
Cth- oder adjCth: 12,0 Tage ($\pm 10,3$ Tage)
 $p = 0,012$

Wiederaufnahmen
30-Tage-Wiederaufnahmen
neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth
kein statistisch signifikanter Unterschied
neoCth oder periCth: 6,2%
Cth- oder adjCth: 8,1%
 $p = 0,74$

Mortalität
30-Tage-Mortalität
neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth
statistisch signifikant geringer bei neoCth oder periCth
neoCth oder periCth: 2,3%
Cth- oder adjCth: 3,8%
 $p = 0,010$

90-Tage-Mortalität
neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth
kein statistisch signifikanter Unterschied
neoCth oder periCth: 5,8%
Cth- oder adjCth: 6,8%
 $p = 0,227$

Author's Conclusion: NCT use in early stage pancreatic cancer is increasing in the United States. There are several potential benefits of NCT. Our results suggest that patients receiving chemotherapy prior to resection have better rates of margin-negative and node negative resection and demonstrate overall survival that is at least as good as that for patients who undergo resection first followed by ACT. Our data also suggest that patients receiving chemotherapy prior to and after successful resection experience better OS than patients receiving ACT and NCTA. Randomized clinical trials, some of which are currently ongoing, may clarify the benefit of PCT in early-stage pancreatic cancer.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Mirkin, Katelin A. et al. Survival impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer: A Prospective Cohort Study involving 18,332 patients from the National Cancer Data Base. International journal of surgery (London, England). 34. 96-102. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=18332 Gesamtpopulation n=1736 (neo) n=6706 (OP) n=9890 (adj)</p> <p>Recruitment Phase: 2003-2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Stadium I-III Pankreaskarzinom 2. Resektion 3. Neoadjuvante oder adjuvante Therapie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Stadium IV, oder unbekanntes Stadium 2. Keine Resektion 3. Unbekanntes OP-Verfahren 4. lokale Exzision</p>	<p>Intervention: Neoadjuvante Therapie + Resektion (neo)</p> <p>Resektion + adjuvante Therapie (adj)</p> <p>Comparison: Resektion allein (OP)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>neo vs. OP</u> Statistisch signifikant länger bei neo neo: 22,67 Monate (21,68-24,02) OP: 14,03 Monate (13,4-14,65) p<0,0001</p> <p><u>adj vs. OP</u> Statistisch signifikant länger bei adj adj: 21,72 Monate (21,29-22,14) OP: 14,03 Monate (13,4-14,65) p<0,0001</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p><u>Stadium I</u> <u>neo vs. OP</u> Statistisch signifikant länger bei neo neo: 24,84 Monate (22,18-27,14) OP: 18,27 Monate (17,08-19,75) p<0,0001</p> <p><u>adj vs. OP</u> Statistisch signifikant länger bei adj adj: 24,94 Monate (23,95-26,12) OP: 18,27 Monate (17,08-19,75) p<0,0001</p> <p><u>Stadium II</u> <u>neo vs. OP</u> Statistisch signifikant länger bei neo neo: 21,78 Monate (20,14-23,75) OP: 12,06 Monate (11,5-12,81) p<0,0001</p> <p><u>adj vs. OP</u> Statistisch signifikant länger bei adj adj: 20,63 Monate (20,11-21,19) OP: 12,06 Monate (11,5-12,81) p<0,0001</p> <p><u>Stadium III</u> <u>neo vs. OP</u> Statistisch signifikant länger bei neo neo: 22,57 Monate (20,96-24,54) OP: 8,71 Monate (7,75-9,63) p<0,0001</p> <p><u>adj vs. OP</u> Statistisch signifikant länger bei adj adj: 14,55 Monate (13,44-16,13)</p>

OP: 8,71 Monate (7,75-9,63)
p<0,0001

Author's Conclusion: This large US database study found that the use of NAT was associated with a survival benefit over surgery alone. Utilizing at least some form of NAT also appears to confer a benefit over surgery followed by adjuvant therapy in the setting of advanced stage pancreatic disease, by allowing for selection of favorable tumor biology and surgical candidates. Utilizing at least NAT offers similar survival as adjuvant therapy in early-stage disease. Clearly, the use of adjuvant therapy provides a survival benefit over surgery-alone, which has been well proven. Further work remains to evaluate specific NAT regimens and their impact on survival. Multiinstitutional datasets may be more appropriate than the NCDB for this type of analysis, as an intention to treat model and inclusion of adjuvant therapy information is paramount to understanding the effect of NAT.

Methodical Notes

Funding Sources: None

COI: None of the authors have any conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Mokdad, Ali A. et al. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 35. 515-522. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte (propensity score matched analysis), multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n= 14941 (Gesamtkohorte) n= 8020 (gematchte Kohorte 3:1) n= 6015 (OP) n= 2005 (Neo)</p> <p><i>Subgruppenanalyse</i></p>	<p>Intervention: Neoadjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie + kurative Operation (Neo)</p> <p>Comparison: Resektion (OP)</p> <p><i>Subgruppenanalyse</i> Resektion + adjuvante Therapie Radiochemotherapie oder Chemotherapie (OP+Adj)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Resektionsstatus Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahme Mortalität</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben <u>Neo vs. OP</u> statistisch signifikant länger bei Neo Neo: 26 Monate OP: 21 Monate HR 0,72 (95% CI 0,68-0,76) p<0,01</p> <p><i>Stadium I</i> statistisch signifikant länger bei Neo Neo: 29 Monate</p>
---	--	--

n=2005 (Neo)
n= 4044 (OP+Adj)

Recruiting Phase:
2006-2012

Inclusion Criteria:
1. Stadium I oder II
2. Karzinom des Pankreaskopfes
3. Alter \geq 18 Jahre
4. Kurative Resektion
5. Diagnose zwischen 2006-2012

Exclusion Criteria:
1. Fehlende Daten zum Vitalstatus
2. Fehlende Daten zum Follow-up
3. Fehlende Informationen über die Therapiesequenz
4. Nur neoadjuvante Bestrahlung

OP: 23 Monate
 $p < 0,01$

Stadium II
statistisch signifikant länger bei Neo
Neo: 24 Monate
OP: 21 Monate
 $p < 0,01$

Subgruppenanalyse
Neo vs OP+Adj
statistisch signifikant länger bei Neo
Neo: 26 Monate
OP+Adj: 23 Monate
 $p < 0,01$
HR 0,83 (95% CI 0,78-0,89)

Resektionsstatus
Positive Resektionsränder
Neo vs. OP
statistisch signifikant häufiger bei OP
Neo: 17%
OP: 24%
 $p < 0,01$

Länge des Krankenhausaufenthaltes
Neo vs. OP
kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 11 Tage (+/-10)
OP: 11 Tage (+/-10)
 $p = 0,86$

Wiederaufnahme (30 Tage)
Neo vs. OP
kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 8%
OP: 9%
 $p = 0,17$

Mortalität
30-Tage-Mortalität
Neo vs. OP
kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 3%
OP: 3%
 $p = 0,16$

90-Tage-Mortalität
Neo vs. OP
kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 6%
OP: 6%
 $p = 0,22$

Author's Conclusion: In conclusion, this study lends further support for the use of NAT as a favorable patient selection strategy in the management of resectable, early-stage pancreatic adenocarcinoma. In patients with resected pancreatic head adenocarcinoma, a survival benefit was observed for patients who underwent NAT followed by resection compared with UR, and this survival advantage held for patients who received UR+AT. This data will hopefully provide support and encouragement for participation in the currently open clinical trials evaluating the role of NAT for clinically staged patients with resectable pancreatic cancer.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Disclosures provided by the authors are available with this article at ascopubs.org/journal/jco.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte (propensity score matched analysis)

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Nagakawa, Y. et al. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. *Annals of Surgical Oncology*. . . 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte (propensity score matching), multizentrisch (63 Zentren), Japan</p> <p>Number of Patient: n=594</p> <p>Gesamtpopulation n=297 primäre Resektion (OP) n=297 neoadjuvante Therapie (Neo)</p> <p>Subgruppen Neo n=188 neoadjuvante Chemotherapie (NeoCth) n=188 neoadjuvante Radiochemotherapie (NeoRCth)</p> <p>Recruiting Phase: 01/2011 – 12/2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. borderline resektables Pankreaskarzinom 2. neoadjuvante Therapie 3. Resektion</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Neoadjuvante Therapie (Neo)</p> <p>Subgruppen: Neoadjuvante Chemotherapie (NeoCth) Neoadjuvante Radiochemotherapie (NeoRCth)</p> <p>Comparison: Primäre Resektion (OP)</p>	<p>Primary: Resektionsstatus Lymphknotenstatus Portalveneninvasion Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Resektionsstatus <u>R0-Resektionen</u> OP vs. Neo Statistisch signifikant häufiger bei Neo OP: 70,4% Neo: 85,7% p<0,001</p> <p><u>Subgruppenanalyse Resektionsraten</u></p> <p><u>NeoCth vs. NeoRCth</u> Statistisch signifikant höher bei NeoCth NeoCth: 80,3% NeoRCth: 70,7% p<0,041</p> <p>Lymphknotenstatus <u>Lymphknoten ohne Metastasierung</u> OP vs. Neo Statistisch signifikant häufiger bei Neo OP: 21,4% Neo: 45,7% p<0,001</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p><u>NeoCth vs. NeoRCth</u> Statistisch signifikant häufiger bei NeoRCth NeoCth: 34% NeoRCth: 62,2% p<0,001</p>

		<p>Portalveneninvasion <u>Negativ</u> OP vs. Neo Statistisch signifikant häufiger bei Neo OP: 52,0% Neo: 62,3% p=0,023</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>OP vs. Neo</u> Statistisch signifikant länger bei Neo OP: 19,0 Monate Neo: 25,7 Monate p=0,015</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p><u>NeoCth vs. NeoRCth</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied NeoCth: 29,2 Monate NeoRCth: 22,5 Monate p=0,130</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, this study showed the potential benefit of NAT for patients with BRPC. Our findings support the use of NAT for patients with BRPC. However, the survival benefit of combined radiotherapy with chemotherapy was not clarified. An appropriate regimen with effective systemic chemotherapy should be developed to improve the resection and survival rates after NAT.</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: This study was supported by the Japanese Society of Pancreatic Surgery and Tokyo Medical University

COI: There are no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intenten-to-treat analysis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Pietrasz, Daniel et al. How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. Annals of Surgical Oncology. 26. 109-117. 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte,</p>	<p>Intervention: FOLFIRINOX + Radiochemotherapie (FOL+RCh)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben Resektionsrate Rezidivrate Fernmetastasen</p>

<p>multizentrisch (23 Zentren), Frankreich</p> <p>Number of Patient: n=203 Gesamtpopulation n=102 FOL+Rcht n=101 FOL</p> <p>Recruiting Phase: 11/2010-12/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch oder zytologisch gesichertes PDAC 2. lokal fortgeschritten oder borderline-resektabel 3. Pankreasresektion nach Therapie mit FOLFIRINOX (FOL) 4. mit oder ohne präoperativer Chemoradiotherapie (Rcht)</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>FOLFIRINOX: alle 2 Wochen</p> <p>Radiochemotherapie: Strahlentherapie: 54 Gy in 30-tägigen Fraktionen über 6 Wochen; 3DCRT bzw. IMRT</p> <p>Chemotherapie: 5-FU intravenös oder Capecitabine, oral</p> <p>Comparison: FOLFIRINOX (FOL) alle 2 Wochen</p>	<p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 45,1 Monate (95%CI 41,2-49,0) nach Diagnose Median 36,8 Monate (95%CI 34,0-39,6) nach OP</p> <p>Gesamtüberleben FOL+Rcht vs. FOL statistisch signifikant länger für FOL+ CRT FOL+Rcht 57,8 Monate (95%CI 42,6-73,0) FOL 35,5 Monate (95%CI 30,4-40,6) p=0,007</p> <p><u>Gesamtüberleben ab OP</u> FOL+Rcht vs. FOL statistisch signifikant länger für FOL+Rcht FOL+Rcht 47,9 Monate (95%CI 33,6-62,2) FOL 30,5 Monate (95%CI 24,3-36,6) p= 0,030</p> <p>Krankheitsfreies Überleben FOL+Rcht vs. FOL kein statistisch signifikanter Unterschied FOL+Rcht 17,7 Monate (95%CI 9,9-25,5) FOL 13,5 Monate (95%CI 9,7-17,3) p= 0,030</p> <p>Resektionsrate <u>R0-Resektion</u> FOL+Rcht vs. FOL statistisch signifikant höher für FOL+Rcht FOL+Rcht 89,2% FOL 76,3% p=0,017</p> <p>Rezidivrate <u>Lokales Rezidiv</u> FOL+Rcht vs. FOL statistisch signifikant geringer für FOL+Rcht FOL+Rcht 28% FOL 51% p=0,004</p> <p>Fernmetastasen FOL+Rcht vs. FOL kein statistisch signifikanter Unterschied FOL+Rcht 34% FOL 42% p=0,248</p> <p>Author's Conclusion: We assessed here for the first time the impact of additional preoperative chemoradiotherapy on BR or LA PAC after FOLFIRINOX induction in a large cohort of patients. The nonrandomized nature of this study clearly limits the level of evidence of its results. Initial staging, evaluation of tumor response, decision regarding chemoradiotherapy addition, and intent of secondary resection were defined independently by each center. Thus, patients included in this study were highly selected by each step of the induction strategy, in real-life conditions. Despite these limitations, our results argue for interest in chemoradiotherapy following FOLFIRINOX induction, potentially based on an increase in tumor downstaging and a survival benefit, but certainly for better patient selection.</p>
<p>Methodical Notes</p>		
<p>Funding Sources: The AGEO and FRENCH associations supported this study.</p>		

COI: The authors declare that they have nothing to disclose.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Because some patients were referred secondary to participating expert centers for surgery, it was not possible to evaluate the exact number of patients receiving induction FOLFIRINOX on an intention-to-treat basis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Versteijne, E. 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. . JCO1902274. 2020

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (16 Zentren), Niederlande (PREOPANC Studie)</p> <p>Number of Patient: n=246 Gesamtpopulation n=119 (Neo) n=127 (OP)</p> <p>Recruiting Phase: 04/2013-07/2017</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pathologisch bestätigtes PDAC, ohne Fernmetastasen 2. Resektable oder Borderline resektabel 3. CT des Abdomens nicht älter als 4 Wochen 4. WHO Performance Status ≤ 1 5. Adäquate hämatologische, hepatische und Nierenfunktion <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention:</p> <p>Neoadjuvante Radiochemotherapie (Neo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,4 Gy 15 Fraktionen in 3 Wochen + • 1000 mg/m² Gemcitabin an Tag 1, 8, und 15 innerhalb von 4 Wochen, gefolgt von einem modifizierten Zyklus mit Gemcitabin (1000 mg/m² an Tag 1 und 8 eines 3 Wochenzyklus) • nach 4 Wochen Exploration und ggf. Resektion • adjuvante Therapie mit 1000 mg/m² Gemcitabin an Tag 1, 8, 15 in 4 Zyklen von 4 Wochen <p>Comparison:</p> <p>Primäre Operation (OP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ggf. präoperative biliäre Drainage bei Bilirubin Level > 250µmol/l • Pankreasresektion • Adjuvante Therapie 6 Kurse 1000mg/m² Gemcitabin an Tag 1, 8 und 15 in einem 4 	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: krankheitsfreies Überleben Lokoregional Metastasen-freies Intervall Fernmetastasen-freies Intervall Resektionsrate R0-Resektion Toxizität</p> <p>Results: Follow-up Median 27 Monate</p> <p>Gesamtüberleben (Median) Neo vs OP Kein statistisch signifikanter Unterschied Neo: 16 Monate (13,0-20,9) OP: 14,3 Monate (12,7-17,9)</p> <p>HR 0,78 (95% CI: 0,58-1,05) p=0,096</p> <p>Subgruppenanalyse</p> <p><u>resektables PDAC, n=133</u> Neo vs. OP Kein statistisch signifikanter Unterschied Neo: 14,6 Monate OP: 15,6 Monate</p> <p>HR 0.96 (95% CI: 0.64-1.44) p=0.830</p> <p><u>Borderline resektables PDAC, n=133</u> Statistisch signifikant höher in Neo Neo: 17,6 Monate OP: 13,2 Monate</p> <p>HR 0,62 (95% CI: 0,40-0,95) p=0,029</p>

1. cT1 Tumor
 2. frühere maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren
 3. vorangegangene Strahlen- oder Chemotherapie

Wochen-Zyklus,
 Zyklen

6

Krankheitsfreies Überleben
 Neo vs OP
 statistisch signifikant höher in Neo
 Neo: 8,1 Monate
 OP: 7,7 Monate

HR 0,73 (95% CI: 0,55-0,96)
 p=0,0320

Subgruppenanalyse

resektables PDAC, n=133

Neo vs. OP
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 Neo: 9,2 Monate
 OP: 9,3 Monate

HR 0.88, 95% CI: 0,60-1,28
 p=0.520

Borderline resektables PDAC, n=133

Statistisch signifikant höher in Neo
 Neo: 6,3 Monate
 OP: 6,2 Monate

HR 0,59, 95% CI: 0,39-0,89
 p=0,013

Lokoregional Metastasen-freies Intervall

Subgruppenanalyse

Borderline resektables PDAC, n=133

Statistisch signifikant länger in Neo
 Neo: 27,7 Monate
 OP: 11,8 Monate

HR 0,54, 95% CI: 0,32-0,91
 p=0,022

Fernmetastasen-freies Intervall

Neo vs OP
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 Neo: 17,4 Monate
 OP: 12,5 Monate

HR 0,82 (95% CI: 0,58-1,14)
 p=0,2400

Resektionsrate

Neo vs. OP
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 Neo: 61%
 OP: 72%
 p=0,58

R0-Resektion

Neo vs. OP
 Statistisch häufiger in Neo
 Neo: 72%
 OP: 40%
 p<0,001

Subgruppenanalyse

Borderline resektables PDAC, n=92

Statistisch signifikant häufiger in Neo

Neo: 22/28 (79%)
OP: 5/38 (13%)

OR 24,20, 95% CI: 6,57-89,12
p<0,001

Toxizität, alle Grade
Neo vs OP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 52%
OP: 41%

HR 1,57; 95% CI: 0,95-2,60)
p=0,960

Author's Conclusion: In conclusion, this national, multicenter, randomized, phase III trial of preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery in resectable or borderline resectable PDAC did not show a significant OS benefit of preoperative chemoradiotherapy. The consistent benefits for most secondary end points and the better compliance with preoperative chemoradiotherapy compared with postoperative adjuvant chemotherapy suggest superiority of the neoadjuvant approach.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by the Dutch Cancer Society (KWF) (UVA 2012-5696), which funded the data management (central and local) and onsite monitoring of the trial. The Dutch Cancer Society (KWF) did not influence the design or analysis of the study.

COI: Disclosures provided by the authors and data availability statement (if applicable) are available with this article at DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02274>. → nicht einsehbar

Randomization: 1:1 Randomisierung, Randomisierungsmethode nicht angegeben

Blinding: keine Verblindung

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Prognostic Studies: 2 Bewertung(en)

Truty, M. J. et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Annals of surgery*. . 2019

Population	Intervention	Outcomes/Results
Evidence level: 3 Study type: retrospektive Kohorte,	Intervention: Neoadjuvante Therapie + OP: Induktionstherapie	Primary: Rezidivfreies Überleben (RFS) Gesamtüberleben (OS) Postoperative Komplikationen

<p>unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=194</p> <p>Recruitment Phase: 2010-2017</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pankreaskarzinom (bestätigt durch Biopsie) 2. Borderline resektabel 3. lokal fortgeschritten 4. neoadjuvante Therapie <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. variant exokrine Karzinome 2. intraduktale papilläre muzinöse Karzinome 3. Patienten ohne Zustimmung zur Nutzung ihrer Daten 	<p>mit FOLFIRINOX oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel</p> <p>gefolgt von Radiochemotherapie (50 – 50,4 Gy, in 25-28 Fraktionen über 5 Wochen und orale oder intravenöse radiosensitivierende Chemotherapie)</p> <p>Resektion mindestens 4 Wochen nach der Radiochemotherapie</p> <p>Comparison:</p>	<p>Secondary: Prädiktoren für OS bzw RFS</p> <p>Results: Follow-Up: Median 22,4 Monate</p> <p>Rezidivfreies Überleben Median 23,5 Monate</p> <p><u>Raten:</u> 1-Jahr: 65% 2-Jahre: 48% 3-Jahre: 32%</p> <p>Gesamtüberleben Median 58,8 Monate</p> <p><u>Raten:</u> 1-Jahr: 96% 2-Jahre: 78% 3-Jahre: 62%</p> <p>Postoperative Komplikationen Clavien-Dindo ≥ Grad III-Komplikationen: 36% Verzögerte Magenentleerung: 17% Pankreasfistel: 14% Blutungen: 11% 90-Tage-Mortalität: 6,7%</p> <p>Prädiktoren RFS <u>Optimale CA19-9 Response nach Chemotherapie</u> Nein vs. Ja Statistisch signifikant länger bei Ja Nein: 10,5 Monate Ja: 29,3 Monate HR 0,41 (95% CI 0,2-0,7) p<0,001</p> <p><u>Anzahl der Chemotherapiezyklen</u> <6 Zyklen vs. ≥6 Zyklen Statistisch signifikant länger bei ≥6 Zyklen <6 Zyklen: 10,3 Monate ≥6 Zyklen: 27,3 Monate HR 0,49 (95% CI 0,3-0,8) p=0,004</p> <p><u>Starkes pathologisches Ansprechen</u> Statistisch signifikant länger bei starkem Ansprechen Kein starkes Ansprechen: 12,1 Monate Starkes Ansprechen: Nicht angegeben HR 0,26 (95% CI 0,1-0,5) p<0,001</p> <p>Prädiktoren OS <u>Optimale CA19-9 Response nach Chemotherapie</u> Nein vs. Ja Statistisch signifikant länger bei Ja Nein: 30,2 Monate Ja: 60,5 Monate HR 0,49 (95% CI 0,3-0,9) p=0,01</p> <p><u>Anzahl der Chemotherapiezyklen</u> <6 Zyklen vs. ≥6 Zyklen Statistisch signifikant länger bei ≥6 Zyklen <6 Zyklen: 23,9 Monate ≥6 Zyklen: 60,1 Monate HR 0,45 (95% CI 0,2-0,8) p<0,001</p> <p><u>Starkes Ansprechen</u></p>
--	--	---

Statistisch signifikant länger bei starkem Ansprechen
 Kein starkes Ansprechen: 34,5 Monate
 Starkes Ansprechen: 72,1 Monate
 HR 0,16 (95% CI 0,1-0,4)
 p<0,001

Author's Conclusion: TNT for BR/LA PDAC is based on rationale consideration of tumor biology and cancer dissemination and likely an optimal sequencing strategy. It allows initial treatment of occult metastases, locoregional tumor control, improved margin rates for larger patient proportion eligible for resection, and spares patients demonstrating overt chemoresistance potentially futile, higher-risk operations. Surgical outcomes after TNT are favorable with survival dependent on both chemotherapy duration and objective responses to chemotherapy, which are potentially modifiable before proceeding to resection by alterations in chemotherapeutic administration. If we postulate neoadjuvant therapy ultimately prolongs survival, we must demonstrate chemotherapeutic response preoperatively, otherwise suboptimal outcomes are anticipated. Future prospective studies should focus on defining response endpoints; the critical question is not whether we should consider neoadjuvant therapy, but how it is best accomplished.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflict of interests.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Tsai, S. et al. Importance of Normalization of CA19-9 Levels Following Neoadjuvant Therapy in Patients With Localized Pancreatic Cancer. Ann Surg. 271. 740-747. 2020

Population	Intervention	Outcomes/Results
Evidence level: 3 Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA Number of Patient: n=131 Gesamtpopulation n=33 Quartil 1 n=33 Quartil 2 n=33 Quartil 3 n=32 Quartil 4 Recruiting Phase: 2009-2017 Inclusion Criteria: 1. Resektables oder borderline	Intervention: Prognostische Relevanz des erhöhten CA19-9 Wertes im Therapieverlauf Prätherapeutischer CA19-9 (Quartile) Quartil 1 Median 51 U/ml Quartil 2 Median 118 U/ml Quartil 3 Median 396 U/ml Quartil 4 Median 1036 U/ml Comparison:	Primary: Veränderung des CA19-9 im Therapieverlauf Gesamtüberleben Secondary: Results: Veränderung des CA19-9 im Therapieverlauf <u>Normalisierung des CA19-9 nach neoadjuvanter Therapie</u> Gesamtpopulation: 51 (39%) Quartil 1 20 (66%) Quartil 2 12 (36%) Quartil 3 10 (30%) Quartil 4 7 (22%) <u>Anstieg des CA19-9 nach neoadjuvanter Therapie</u> Gesamtpopulation: 12 (9%) <u>Normalisierung des CA19-9 postoperativ</u> Gesamtpopulation: 88 (67%) Quartil 1 30 (91%) Quartil 2 18 (55%)

resektables
Pankreaskarzinom
2. Neoadjuvante
Therapie + OP

Exclusion Criteria:

1. Keine neoadjuvante Therapie
2. Normaler CA19-9 Wert (≤ 35 U/ml) bei Diagnose
3. Keine vollständigen CA19-9 Werte zur Verfügung

Quartil 3 21 (63%)
Quartil 4 19 (59%)

Gesamtüberleben (Median)
Gesamtpopulation: 30 Monate
Quartil 1 68 Monate
Quartil 2 25 Monate
Quartil 3 25 Monate
Quartil 4 26 Monate

Quartil 1 vs. Quartil 2

Statistisch signifikant höheres Todesrisiko in Quartil 2
HR 2,68 (95% CI 1,25-5,08)
p=0,01

Quartil 1 vs. Quartil 3

Statistisch signifikant höheres Todesrisiko in Quartil 3
HR 3,15 (95% CI 1,45-6,84)
p=0,004

Quartil 1 vs Quartil 4

Statistisch signifikant höheres Todesrisiko in Quartil 4
HR 3,22 (95% CI 1,49-6,97)
p=0,003

Nach neoadjuvanter Therapie (präop)

normalisiert vs. weiterhin erhöht

Statistisch signifikant länger bei normalisiertem Wert
normalisiert: 46 Monate (n=29 Patienten)
weiterhin erhöht: 23 Monate (n=69 Patienten)
HR 2,43 (95% CI 1,16-5,09)
p=0,02

Nach neoadjuvanter Therapie + Op

normal präop + postop vs. erhöht präop +postop

Statistisch signifikant kürzer bei erhöht/erhöht
Normal/normal: 46 Monate
erhöht/erhöht: 19 Monate
HR 4,03 95% CI 1,63-9,97
p=0,003

Author's Conclusion: The CA19-9 response to induction therapy provides a window of opportunity for clinicians to view a patient's complex tumor biology. The value of extended neoadjuvant therapy to achieve normalization of CA19-9 should be an area of further study. Additional biomarkers under development will add to the value of CA19-9 and provide physicians with a more accurate prediction of whether surgery will provide a clinically meaningful and durable benefit to the individual patient.

Methodical Notes

Funding Sources: We Care Fund for Medical Innovation and Research, Ronald Burklund Eich Pancreatic Cancer Research Fund, Association of VA Surgeons Karl Storz Research Grant

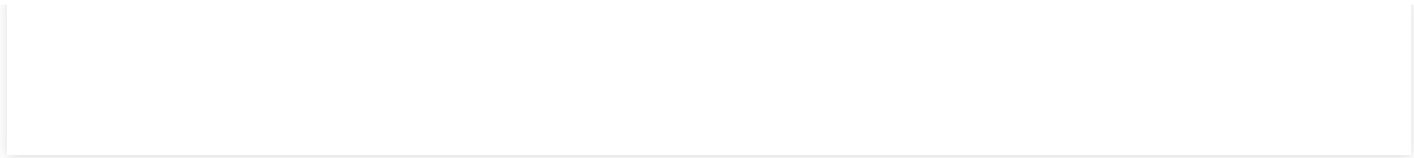
COI: The authors report no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben (retrospektiv)

Notes:



Schlüsselfrage:**SF 4.7 Neoadjuvante Therapien - nach Stadien****Wann sollte neoadjuvant behandelt werden?**

- Resektabel
- borderline resektabel (IAP Definition, anatomisch arteriell vs. venös BR, biologisch / conditional BR)
- lokal fortgeschritten

Inhalt: 16 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Aoki, S. 2019	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (7 high-volume medical institutions), Japan
Bergquist, John R. 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Bradley, A. 2019	1	Systematisches Review + Netzwerkmetaanalyse
Chen, X. 2017	4	retrospektive Kohorte (propensity score matching), multizentrisch (SEER Datenbank), USA
Gemenetzis, Georgios 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Hackert, T. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland
Hammel, Pascal 2016	2	RCT, Phase III, multizentrisch (80 Zentren), Frankreich, Australien, Neuseeland, Belgien, Schweden
Jang, J. Y. 2018	2	RCT, Phase II/III, multizentrisch (4 Krankenhäuser) Korea
Lutfi, Waseem 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Mokdad, Ali A. 2017	4	retrospektive Kohorte (propensity score matched analysis), multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Nagakawa, Y. 2019	4	retrospektive Kohorte (propensity score matching), multizentrisch (63 Zentren), Japan
Pietrasz, Daniel 2019	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (23 Zentren), Frankreich
Truty, M. J. 2019	3	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Tsai, S. 2020	3	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Versteijne, E. 2020	2	RCT, Phase III, multizentrisch (16 Zentren), Niederlande (PREOPANC Studie)
Versteijne, E. 2018	1	Systematisches Review

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 2 Bewertung(en)

Bradley, A. et al. Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer:

Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. Scientific reports. 9. 4354. 2019

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review + Netzwerkmetaanalyse</p> <p>Databases: Medline, Embase, PubMed, Cochrane</p> <p>Search period: 2000 – 08/2018</p> <p>Inclusion Criteria: 1. resektables Pankreaskarzinom 2. RCTs oder prospective Phase II und III Studien 3. Vergleich neoadjuvante Therapie vs. OP+adjuvante Therapie 4. Vergleich von OP+adjuvante Therapie vs. OP allein 5. Chemo/Strahlentherapie-naive Patienten 6. Alter >18 Jahre 7. präoperatives Staging oder getrennt berichtete Outcomes für resektables Pankreaskarzinom 8. Publikationssprache englisch 9. publiziert seit 2000 10. Alle relevanten Informationen zu Patienten und Studiendesign und Outcomes berichtet 11. retrospektive Kohortenstudien</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Fallserien und Fallberichte 2. mehrere Studien zu einer Studienkohorte 3. borderline resektables, lokal fortgeschrittenes oder Stadium IV Pankreaskarzinom 4. intra-operative Radiotherapie 5. andere Neoplasien</p>	<p>Population: Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: Neoadjuvante Therapie + Operation (Neo)</p> <p>Comparison: Direkte Operation + adjuvante Therapie (OP+adj)</p>	<p>Primary: R0-Resektionsraten Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: <u>Neo vs. OP+adj</u> n=9 Studien (2 Phase II, 4 prospektive, 3 retrospektive Studien)</p> <p>R0-Resektionsraten n=8 Studien n=2626 Neo n=6571 OP+adj</p> <p><u>Neo vs. OP+adj</u> Statistisch signifikant höher bei Neo Neo: 0,8008 (0,3636-0,9144) OP+adj: 0,7515 (0,2826-0,8611) OR (fixed effects) 1,49 (95% CI 1,32-1,68)</p> <p>Überleben 1-Jahres-Überlebensrate n=8 Studien n=2708 Neo n=9303 OP+adj</p> <p><u>Neo vs OP+adj</u> Statistisch signifikant höher bei Neo Neo: 0,7969 (0,6061-0,9500) OP+adj: 0,7481 (0,4848-0,8500) OR (fixed effects) 1,46 (95% CI 1,32-1,63)</p> <p>2-Jahres-Überlebensrate n=7 Studien n=903 Neo n=3348 OP+adj</p> <p><u>Neo vs OP+adj</u> Statistisch signifikant höher bei Neo Neo: 0,5178 (0,3000-0,5970) OP+adj: 0,5131 (0,2727-0,5346) OR (fixed effects) 1,22 (95% CI 1,02-1,46)</p> <p>3-Jahres-Überlebensrate n=8 Studien n=2708 Neo n=9303 OP+adj</p> <p><u>Neo vs OP+adj</u> Statistisch signifikant höher bei Neo Neo: 0,3367 (0,1212-0,3900) OP+adj: 0,2943 (0,1800-0,4700) OR (fixed effects) 1,25 (95% CI 1,14-1,38)</p>	<p>29. Golcher, H. et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. Strahlentherapie Und Onkologie. 191, 7–16 (2015).</p> <p>30. Vento, P. et al. Impact of preoperative chemoradiotherapy on survival in patients with resectable pancreatic cancer. World Journal of Gastroenterology: WJG. 13(21), 2945–2951 (2007).</p> <p>31. Ielpo, B. et al. Preoperative treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel is a safe and effective chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma. Eur J Surg Oncol. 42, 1394–1400 (2016).</p> <p>32. Roland, C. L. et al. Neoadjuvant therapy is associated with a reduced lymph node ratio in patients with potentially resectable pancreatic cancer. Annals of surgical oncology. 22(4), 1168–1175 (2015).</p> <p>33. Tzeng, C. W. et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: influence of early metastases and surgical complications on multimodality therapy completion and survival. J</p>

		<p>5-Jahres-Überlebensrate n=7 Studien n=2558 Neo n=6338 OP+adj</p> <p>Neo vs OP+adj Statistisch signifikant höher bei Neo Neo: 0,2069 (0,0323-0,3300) OP+adj: 0,1783 (0,0606-0,2300) OR (fixed effects)2,21 (95% CI 1,07-1,36)</p> <p>Author's Conclusion: To conclude our Bayesian network meta-analysis shows that Neo for treatment of RPC is no worse than traditional OP+adj approach and may even hold benefit across outcomes of: R0 resection, 1, 2, 3, 4 and 5-year survival. This finding in the context of limitations of existing studies means that conclusive superiority of one approach over another for RPC cannot be determined without a degree of uncertainty. This highlights three important directions for future research: 1) rigorous head-to-head comparison of Neo and OP+adj for treatment of RPC 2) cost-effectiveness analysis of Neo versus OP+adj and 3) exploring methods of predictive statistical modeling to identify patients who are more likely to receive and benefit from differing treatment modalities within competing pathways. By moving research in this direction it is hoped that we can find a path from ambiguity to delivering personalized medicine with associated benefits for patients and resource utilization.</p>	<p>Gastrointest Surg. 18, 16–24 (2014).</p> <p>34. Fujii, T. et al. Clinical benefits of neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreatic head: an observational study using inverse probability of treatment weighting. J Gastroenterol. 52, 81–93 (2017).</p> <p>35. de Gus, S. W. L. et al. Neoadjuvant therapy affects margins and margins affects all: perioperative and survival outcomes in resected pancreatic adenocarcinoma. HPB. 20, 573–581 (2017).</p> <p>36. Mokdad, A. A. et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matches analysis. Journal of Clinical Oncology. 35(5), 515–522 (2017).</p> <p>37. Papalezova, K. T. et al. Does preoperative therapy optimize outcomes in patients with resectable pancreatic cancer? Journal of Surgical Oncology. 106, 111–118 (2012).</p>
--	--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no competing interests.

Study Quality: Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) tool was used to provide additional assessment of quality of evidence and rate certainty in estimates from network meta-analysis

Heterogeneity: 1-Jahres Überleben: Heterogeneity (vague) 0,7522 95% CI 0,4371-1,494

2-Jahres Überleben: Heterogeneity (vague) 0,1457 95% CI 0,009866-0,5621

3-Jahres Überleben: Heterogeneity (vague) 0,2021 95% CI 0,01718-0,7945

5-Jahres Überleben: Heterogeneity (vague) 0,1582 95% CI 0,007193-0,6888

Publication Bias: The Cochrane Collaboration's risk of bias tool and ROBINS-I tool (Risk Of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions)

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metaanalyse erfolgt: ja (Netzwerkanalyse)

Prüfung der Heterogenität: ja, heterogen

Versteijne, E. et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. The British journal of surgery. 105. 946-958. 2018

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review</p> <p>Databases: Medline, EMBASE, Cochrane Library</p> <p>Search period: 01/01/2000-06/12/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Patienten mit borderline resektablem oder resektablem Pankreaskarzinom 2. Vergleich sofortige OP mit neoadjuvanter Therapie 3. Outcome: Medianes Gesamtüberleben 4. Intention-to-Treat-Analyse</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Reviews 2. Notes 3. Briefe 4. Fallberichte (≤5 Patienten) 5. Tierstudien 6. kein getrennt berichtetes medianes Gesamtüberleben für resektable und borderline resektabel 7. Focus auf spezielle Patientengruppen</p>	<p>Population: Patienten mit resektablem oder borderline resektablem Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: Neoadjuvante Therapie + OP (Neo)</p> <p>Comparison: Sofortige OP (OP)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Resektionsraten R0-Resektionsrate Rate d. befallenen Lymphknoten</p> <p>Results: Studien: n=18828 Suchergebnisse n=122 Volltextscreening n=38 eingeschlossen (3 RCT, 9 Phase I/II, 12 prospektive Kohortenstudien, 14 retrospektive Kohortenstudien)</p> <p>Patienten n=3484 Gesamtpopulation n=1738 Neo n=1746 OP</p> <p>Gesamtüberleben OP (n=12 Studien) 14,8 Monate (11,6-25,3)</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u> <u>Resektabel:</u> n=819 Patienten 17,7 Monate (12-25,3) <u>Borderline resektabel:</u> n=927 12,8 Monate (11,6-16,3)</p> <p>Neo (n=35 Studien) 18,8 Monate (9,4-50,2)</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u> <u>Resektabel</u> n=857 Patienten 18,2 Monate (10-50,2) <u>borderline resektabel</u> n=881 Patienten 19,2 Monate (11-32)</p> <p>Resektionsrate (n=35 Studien) <u>Neo vs. OP</u> Statistisch signifikant höher bei OP Neo: 66,0% (95% CI 63,7-68,2) OP: 81,3% (95% CI 79,4-81,3) p<0,001</p> <p>R0 Resektionsrate (n=11 Studien) <u>Neo vs OP</u> Statistisch signifikant höher bei Neo</p>	

		<p>Neo: 86,8% (95% CI 84,6-88,7) OP: 66,9% (95% CI 64,2-69,2) p<0,001</p> <p>Rate der befallenen Lymphknoten (n=11 Studien) <u>Neo vs OP</u> Statistisch signifikant höher bei OP Neo: 43,8 (95% CI 40,6-47,1) OP: 64,8 (95% CI 62,0-67,5) p<0,001</p> <p>Author's Conclusion: Neoadjuvant treatment appears to improve overall survival by intention to treat, despite lower overall resection rates for resectable or borderline resectable pancreatic cancer.</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflict of interest.

Study Quality: All studies were assessed for risk of bias using a standard list of 11 potential risks of bias, based on the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Critical Appraisal Skills Programme checklists for randomized trials and observational cohort studies, and the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias. All studies were graded according to the Oxford CEBM levels of evidence

Heterogeneity: A common risk of bias was the heterogeneity of neoadjuvant and adjuvant treatments within and between the studies. Furthermore, there was wide variation in the duration of follow-up; in eight studies the follow-up was shorter than 12months. In addition, different criteria were used for resectability, although most studies used the NCCN guidelines.

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metanalyse erfolgt: nein

Prüfung der Heterogenität: nein, nur Hinweise im Text, die auf eine hohe Heterogenität hindeuten

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 12 Bewertung(en)

Aoki, S. et al. Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: A multicenter case-control study of 240 patients. BMC Cancer. 19. 252. 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (7 high-volume medical institutions),</p>	<p>Intervention: Normal: normales CA19-9 (<37 U/ml) vor und nach der neoadjuvanten Therapie</p> <p>Comparison: Responder</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Rezidivfreies Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow Up: Median 21,3 Monate</p>

<p>Japan</p> <p>Number of Patient: n=240 Gesamtpopulation n=49 Normal n=33 Responder n=158 Non-Responder</p> <p>Recruiting Phase: 01/2001 - 01/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. neoadjuvante Therapie 3. R0/1-Resektion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. andere Histologien 2. keine neoadjuvante Therapie 3. fehlendes CA19-9 vor oder nach Resektion 4. fehlendes Bilirubin vor oder nach Resektion 5. Bilirubin >2,0 mg/dl zum Zeitpunkt der CA19-9 Messung</p>	<p>erhöhtes CA19-9 vor der neoadjuvanten Therapie, normales CA19-9 (<37 U/ml) nach der neoadjuvanten Therapie</p> <p>Non-Responder erhöhtes CA19-9 vor und nach der neoadjuvanten Therapie</p> <p>oder normales CA19-9 vor der neoadjuvanten Therapie, erhöhtes CA19-9 nach der neoadjuvanten Therapie</p>	<p>Gesamtüberleben <u>Normal vs. Responder</u> kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,032 (95%CI 0,488-2,275) p=0,934</p> <p><u>Normal vs. Non-Responder</u> signifikant höher bei Normal HR 1,873 (95%CI 1,139-3,271) p=0,012</p> <p><u>Responder vs. Non-Responder</u> signifikant niedrigeres Überleben bei Non-Respondern HR 1,934 (95%CI 1,076-3,847) p=0,026</p> <p>Rezidivfreies Überleben <u>Normal vs. Responder</u> kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,199 (95%CI 0,654-2,158) p=0,550</p> <p><u>Normal vs. Non-Responder</u> signifikanter höher bei Normal HR 1,864 (95%CI 1,236-2,919) p=0,003</p> <p><u>Responder vs. Non-Responder</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,554 (95%CI 0,979-2,610) p=0,062</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, normalized CA19–9 values after neoadjuvant therapy is considered to be therapeutic indicator for the effects against hepatic micrometastases. The alteration of CA19–9 values during neoadjuvant therapy indicates the optimal resecting timing for subsequent surgery and the prediction of the patient prognosis after surgery.</p>
--	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research 16 K10588 from the Japan Society for the Promotion of Science.

COI: The authors declare that they have no competing interests.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Bergquist, John R. et al. Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study. Journal of the American College of Surgeons. 223. 52-65. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=10806 n=3666 CA19-9 ≤37 U/ml n=7140 CA19-9 >37 U/ml</p> <p>Subgruppen n=1130 nur Operation n=2262 Operation + adjuvant n=721 Operation + neo</p> <p>Recruiting Phase: 2010 – 2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. kurative Resektion 3. Diagnose und Behandlung im gleichen Krankenhaus</p> <p>Exclusion Criteria: 1. maligne Erkrankung an mehr als einer Stelle im Körper 2. fehlende Follow-Up Daten 3. fehlende Daten zum Stadium 4. palliative Therapie</p>	<p>Intervention: Normales CA19-9 (≤ 37 U/ml)</p> <p>Comparison: Erhöhtes CA19-9 (>37 U/ml)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Mortalität Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahme</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben <u>Medianes Gesamtüberleben</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant länger bei CA19-9 ≤37 U/ml CA19-9 ≤37 U/ml: 19,1 Monate CA19-9 >37 U/ml: 14,0 Monate p<0,001</p> <p><u>1-Jahres-Gesamtüberleben</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml CA19-9 ≤37 U/ml: 68,0% CA19-9 > 37 U/ml: 55,8% p<0,001</p> <p><u>2-Jahres-Gesamtüberleben</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml CA19-9 ≤37 U/ml: 41,6% CA19-9 >37 U/ml: 30,0% p<0,001</p> <p><u>3-Jahres-Gesamtüberleben</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml CA19-9 ≤37 U/ml: 25,0% CA19-9 >37 U/ml: 15,5% p<0,001</p> <p>Subgruppenanalyse</p> <p><u>nur Operation</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml HR 1,29 (95%CI 1,14-1,46) p<0,001</p> <p><u>Operation und adjuvante Therapie</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Statistisch signifikant höher bei CA19-9 ≤37 U/ml HR 1,16 (95%CI 1,06-1,26) p<0,001</p> <p><u>Operation und neoadjuvante Therapie</u> CA19-9 ≤37 U/ml vs. CA19-9 >37 U/ml Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,15 (95%CI 0,97-1,37) p=0,110</p> <p>Mortalität <u>30-Tage-Mortalität</u></p>

CA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 CA19-9 \leq 37 U/ml: 2,8%
 CA19-9 $>$ 37 U/ml: 2,7%
 p=0,460

90-Tage-Mortalität

CA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 CA19-9 \leq 37 U/ml: 5,1%
 CA19-9 $>$ 37 U/ml: 6,3%
 p=0,127

Länge des Krankenhausaufenthaltes
 CA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 CA19-9 \leq 37 U/ml: 8,0 Tage
 CA19-9 $>$ 37 U/ml: 9,0 Tage
 p=0,430

Wiederaufnahme

30-Tage-Wiederaufnahme

CA19-9 \leq 37 U/ml vs. CA19-9 $>$ 37 U/ml
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 CA19-9 \leq 37 U/ml: 5,7 %
 CA19-9 $>$ 37 U/ml: 5,3 %
 p=0,102

Author's Conclusion: This is the largest study of CA 19-9 level in pancreatic cancer reported to date, and the first to use a national dataset. We found that only a fraction of pancreatic cancer patients have CA 19-9 levels at diagnosis measured and reported, regardless of initial staging. Our results demonstrate that any CA 19-9 elevation above normal at diagnosis is correlated with decreased overall survival, and even after controlling for patient, tumor, and therapy factors, this correlation persists. The impact of CA 19-9 elevation is completely abrogated in early stage pancreatic cancer by administration of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by curative intent surgical resection, and this treatment sequence is superior to surgery alone or initial surgery followed by adjuvant therapy. The implications of this work for patient triage and therapeutic sequencing decisions are substantial. We suggest that all pancreatic cancer patients should have CA 19-9 measured at presentation, and any patients with CA 19-9 above the normal level even if their disease is anatomically resectable should be counseled regarding potential for suboptimal oncologic outcomes with a surgery-first approach and the benefit of systemic chemotherapy, ideally in the preoperative setting, before curative intent surgery. These data provide strong evidence to warrant a prospective randomized clinical trial testing the survival impact of neoadjuvant systemic chemotherapy before curative intent surgery in patients with early stage pancreatic cancer, with and without elevated preoperative CA 19-9, or at minimum, for current ongoing trials to assess the impact of CA 19-9 on survival. In summary, CA 19-9 measurement at diagnosis represents a simple, inexpensive, and widely available assay allowing personalization of pancreatic cancer treatment.

Methodical Notes

Funding Sources: The Mayo Clinic Robert D and Patricia E Kern Center for the Science of Health Care Delivery provides salary support for Dr Habermann and in-kind material support for Dr Bergquist and Dr Shubert. Drs Bergquist and Shubert have received salary support from the Mayo Clinic Clinician Investigator Training program.

COI: Authors have nothing to disclose. Timothy J Eberlein, Editor-in-Chief, has nothing to disclose.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Chen, X. et al. Neoadjuvant radiation followed by resection versus upfront resection for locally advanced pancreatic cancer patients: A propensity score matched analysis. *Oncotarget*. 8. 47831-47840. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte (propensity score matching), multizentrisch (SEER Datenbank), USA</p> <p>Number of Patient: n=196 (Gesamtpopulation) n=98 OP n=98 NeoRT</p> <p>Recruiting Phase: 2004 - 2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigte maligne Pankreaserkrankung 2. Resektion 3. primäres Pankreaskarzinom 4. Überlebenszeit >2 Monate 5. lokal fortgeschrittene Erkrankung 6. definitive Bestrahlung mit der Operation</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: neoadjuvante Bestrahlung + Resektion (NeoRT)</p> <p>Comparison: Resektion (OP)</p>	<p>Primary: Krebspezifisches Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow up nicht angegeben</p> <p>Krebspezifisches Überleben <u>NeoRT vs OP</u> statistisch signifikant länger bei NeoRT NeoRT: 25 Monate OP: 17 Monate p=0,003</p> <p>1-Jahres-Überlebensrate <u>NeoRT vs. OP</u> statistisch signifikant höher bei NeoRT NeoRT: 82,7% OP: 64,3% p nicht angegeben</p> <p>3-Jahres-Überlebensrate <u>NeoRT vs. OP</u> statistisch signifikant höher bei NeoRT NeoRT: 39,2% OP: 19,9% p nicht angegeben</p> <p>5-Jahres-Überlebensrate <u>NeoRT vs. OP</u> statistisch signifikant höher bei NeoRT NeoRT: 17,1% OP: 12,4% p nicht angegeben</p> <p>Author's Conclusion: In summary, neoadjuvant radiation followed by resection demonstrated significant survival benefit in locally advanced pancreatic cancer patients, which still required confirmation from further phase III prospective randomized controlled trials. Our data provided encouragement and support for LAPC patients to participate in clinical trials evaluating the role of neoadjuvant therapy before planned curative-intent surgical resection.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by the Natural Science Foundation of Tianjin (No.16JCYBJC27100).

COI: There were no potential conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Gemenetzis, Georgios et al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. Annals of surgery. . . 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospective Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=415 Gesamtpopulation n=84 Resektion n=331 keine Resektion</p> <p>Recruiting Phase: 01/2013 – 09/2017</p> <p>Inclusion Criteria: 1. lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Evaluation erst nach OP 2. Resektion außerhalb der Studienklinik 3. andere Pathologie 4. keine CT-Bildgebung 5. gleichzeitiger anderer Primärtumor 6. metastasiert 7. lost to follow-up</p>	<p>Intervention: neoadjuvante Therapie und Resektion</p> <p>Comparison: neoadjuvante Therapie und keine Resektion</p>	<p>Primary: Resektionsrate Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: nicht angegeben</p> <p>Resektionsrate nach neoadjuvanter Therapie und chirurgischer Exploration: 20%</p> <p>Gesamtüberleben (Median) Resektion vs. ohne Resektion statistisch signifikant höher bei Resektion Resektion: 35,3 Monate (95%CI 24,5-46,0) Keine Resektion: 16,2 Monate (95%CI 15,2-17,3) p<0,001</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u> <u>Patienten ohne Resektion</u> Gemcitabin-basiert vs. FOLFIRINOX-basiert Kein statistisch signifikanter Unterschied Gemcitabin: 16 Monate FOLFIRINOX: 17,4 Monate p=0,134</p> <p><u>zusätzliche neoadjuvante Strahlentherapie</u> mit Strahlentherapie vs. ohne Strahlentherapie statistisch signifikant länger mit Strahlentherapie mit Strahlentherapie: 20 Monate ohne Strahlentherapie: 14 Monate p<0,001</p> <p>Author's Conclusion: This large retrospective study demonstrates the current trends in LAPC treatment. Improved overall survival does not seem to correlate with a specific neoadjuvant regimen. Patients who receive 4 months of neoadjuvant treatment without signs of disease progression may be eligible for surgical exploration and resection. In our study, this resected cohort is 20% of all LAPC patients. Patients who underwent surgical resection of the primary tumor had</p>

significantly better overall survival, reaching a median of 35 months. A multidisciplinary approach in high-volume centers is necessary to identify these patients. Future prospective trials are required to define the optimal neoadjuvant treatment for LAPC.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by SPORE in GI Cancer CA 62924

COI: The authors report no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Hackert, T. et al. Locally advanced pancreatic cancer: Neoadjuvant therapy with folfirinox results in resectability in 60% of the patients. *Annals of surgery.* 264. 457-461. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=575 Gesamtpopulation n=125 (FOL) n=322 (Gem) n=128 (andere)</p> <p>Recruitment Phase: 10/2001 – 06/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. lokal fortgeschrittenes PDAC 2. Neoadjuvante Therapie 3. Resektion</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Neoadjuvante Therapie mit FOLFIRINOX (FOL) + Resektion</p> <p>Comparison: Neoadjuvante Therapie andere Regime (andere) + Resektion</p> <p>Subgruppe Neoadjuvante Therapie mit Gemcitabin und Strahlentherapie (Gem)</p>	<p>Primary: Resektabilität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Resektionsraten Morbidität Mortalität</p> <p>Results: Follow-up Median 12,2 Monate (0,2-114 Monate)</p> <p>Gesamtüberleben <u>FOL vs. Gem/andere</u> Statistisch signifikant höher in FOL HR 0,68, 95% CI 0,51-0,92 p=0,0134</p> <p><u>Resektion vs. Exploration</u> Statistisch signifikant länger bei Resektion Resektion: 15,3 Monate Exploration: 8,5 Monate HR 0,51, 95% CI 0,41-0,64 p<0,0001</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p><u>Gesamtüberleben nach Resektion</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Fol: 16,0 Monate Gem: 16,5 Monate Andere: 14,5 Monate p=0,8582</p> <p>3-Jahres Überleben <u>Resektion vs. Exploration</u></p>
--	---	--

Kein statistisch signifikanter Unterschied
 Resektion: 23,0%
 Exploration: 2,4%
 p<0,0001

Subgruppenanalyse

3-Jahres Überleben nach Resektion

Kein statistisch signifikanter Unterschied
 FOL: 28,1%
 Gem: 23,2%
 Andere: 19,7%
 p=0,8582

Resektionsraten

FOL vs. Gem/andere
 Statistisch signifikant häufiger in FOL
 FOL: 76/125 (60,8%)
 Gem oder andere: 216/450 (48%)
 p=0,0113

Morbidität

Perioperative Outcomes

kein statistisch signifikanter Unterschied zw. allen Gruppen, bzgl.
 chirurgische Komplikationen: 30,3%
 andere Morbiditäten: 21,9%

Mortalität (30-Tage)

kein statistisch signifikanter Unterschied
 Fol: 2,4%
 Gem: 2,8%
 Andere: 1,6%
 p=0,875

Author's Conclusion: In conclusion, Folfirinox seems to be the most effective neoadjuvant therapy for unresectable PDAC and can achieve a significantly higher secondary resection rate than other treatments and a better long-term survival. It should be considered in all patients fit for this regimen and consecutive surgical exploration.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors report no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospective Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospective Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Fifty-one patients (8.9%) were lost to follow-up and excluded from survival analysis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Hammel, Pascal 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 - Journal of the American Medical Association. 315. 1844-1853. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (80 Zentren), Frankreich, Australien, Neuseeland, Belgien, Schweden</p> <p>Number of Patient: <u>1</u>. <u>Randomisierung</u> n=442</p> <p>Gesamtpopulation n=223 (Gem) n=219 (GemErlo)</p> <p><u>2</u>. <u>Randomisierung</u> n=269</p> <p>Gesamtpopulation n=136 (Cth) n=133 (RCth)</p> <p>Recruiting Phase: 02/2008-12/2011</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Pankreaskarzinom 2. lokal fortgeschritten 3. Stadium III 4. Alter ≥18 Jahre 5. Messbare oder evaluierbare Erkrankung nach RECIST 1.0 6. Adäquate hämatologische, hepatische und Nierenfunktion 7. Keine vorangegangene Chemotherapie oder Strahlentherapie <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: <u>Schritt 1: Gemcitabin + Erlotinib (GemErlo)</u> Gemcitabin: 1000 mg/m² 1x/Woche für 3 Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus, als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p>Erlotinib: 100 mg 1x/tägl.</p> <p><u>Schritt 2: Radiochemotherapie (RCth)</u> Strahlentherapie: 54 Gy in 30 täglichen Fraktionen über 6 Wochen.</p> <p>Capecitabin 800 mg/m² 2x/tägl. an den Tagen der Strahlentherapie</p> <p>Comparison: <u>Schritt 1: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</u> Gemcitabin 1000 mg / m² 1x/Woche für 3 Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus, als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p><u>Schritt 2: Chemotherapie (Cth)</u> Gemcitabin +/- Erlotinib Gemcitabin: 1000 mg / m² 1x/Woche für 3 Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p>Erlotinib: 100 mg 1x/tägl.</p> <p>Erhaltungsphase: Erlotinib 150 mg 1x/tägl.</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Toxizität</p> <p>Results: Follow-up Median 36,7 Monate (95% CI 27,6-43,8)</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem: 13,6 Monate (95% CI 12,3-15,3) GemErlo: 11,9 Monate (95% CI 10,4-13,5)</p> <p>HR 1,19 (95% CI 0,07-1,45) p=0,09</p> <p><u>RCth vs. Cth (2. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RCth: 15,2 Monate (95% CI 13,9-17,3) Cth: 16,5 Monate (95% CI 14,5-18,5)</p> <p>HR 1,03 (95% CI 0,79-1,34) p=0,83</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u> <u>Patienten ohne 2. Randomisierung</u> 7,7 Monate (95% CI 6,6-8,7 Monate)</p> <p><u>Patienten mit 2. Randomisierung und GemErlo in erster Randomisierung</u> Gem vs. Erlo Erhaltungstherapie Statistisch signifikant höher bei Gem Gem: 17,1 Monate (95% CI 15,3-19,0) ErloErhaltung: 14,5 Monate (95% CI 13,2-16,1)</p> <p>HR 1,32 (95% CI 1,01-1,72) p=0,04</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,12 (95% CI 0,92-1,36) p=0,26</p> <p><u>RCth vs. Cth (2. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RCth: 9,9 Monate (95% CI 8,8-10,4) Cth: 8,4 Monate (95% CI 7,8-9,4)</p> <p>HR 0,78 (95% CI 0,61-1,01) p=0,06</p> <p>Toxizität (Grad 3/4) <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Statistisch signifikant häufiger bei GemErlo Anämie p=0,05 Febrile Neutropenie p=0,03 Diarrhöe p=0,006 Akneiformer Ausschlag p=0,007</p> <p><u>Cth vs. RCth (2. Randomisierung)</u></p>

Statistisch signifikant häufiger bei RCTh
Übelkeit p=0,008

Author's Conclusion: In this open label, randomized trial among patients with locally advanced pancreatic cancer with disease controlled after 4 months of induction chemotherapy, there was no significant difference in overall survival with chemoradiotherapy compared with chemotherapy alone, and there was no significant difference in overall survival with gemcitabine compared with gemcitabine plus erlotinib used as maintenance therapy.

Methodical Notes

Funding Sources: This trial was supported by Roche and French National Institute of Cancer (INCa). Neither Roche nor the French National Institute of Cancer had a role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

COI: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Dr Hammel reports receiving consulting fees from Celgene. Dr Huguet reports receiving personal fees and nonfinancial support from Merck Serono and Celgene. Dr Goldstein reports receiving grant support from Celgene and Pfizer. Dr Bouché reports remuneration for serving as a Roche board member and for developing educational presentations for Lilly. Dr André reports receiving personal fees from Roche, Celgene, Sanofi, Merck Serono, and Amgen. Dr Chibaudel reports receiving personal fees from Roche and Sanofi. Dr Bonnetain reports receiving personal fees from Novartis, Merck Serono, Integragen, Nestle, Eisai, and Invectys. Dr Louvet reports receiving honoraria from Celgene, Roche, and Sanofi. No other disclosures were reported.

Randomization: 1:1 Minimierungsverfahren, stratifiziert nach Zentrum und Performance Status (0-1 vs. 2)

Randomisierung erfolgte in 2 Schritten:

1. Induktionschemotherapie Gemcitabin mit/ohne Erlotinib für 4 Zyklen
2. Chemotherapie oder Radiochemotherapie für 2 weitere Monate.

(Für Patienten mit Tumorkontrolle, Performance Status von 2 oder besser und abgeschlossener Induktionschemotherapie. Patienten mit geringen Nebenwirkungen erhielten eine Erhaltungstherapie.)

Blinding: nicht verblindet (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Efficacy and safety assessments were conducted in the intent-to-treat (ITT) population.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Jang, J. Y. et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Annals of surgery*. 268. 215-222. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 2	Intervention: Neoadjuvante Chemoradiotherapie (NeoCRT)	Primary: 2-Jahres Überleben
Study type: RCT, Phase II/III, multizentrisch (4 Krankenhäuser) Korea	Radiotherapie: 45 Gy in 25 Fraktionen und 9 Gy in 5 Fraktionen (5 x pro Woche für 6 Wochen)	Secondary: 1-Jahres-Überleben Gesamtüberleben Resektionsstatus Rezidive
Number of		Results: Follow-up Nicht angegeben

<p>Patient: n=50 Gesamtpopulation n=27 (NeoCRT) n=23 (OP)</p> <p>Recruiting Phase: 03/2012-10/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Möglichkeit das Protokoll in vollem Umfang zu durchzuführen 2. Alter 10-75 Jahre 3. histologisch oder zytologisch bestätigtes borderline resektables Pankreaskarzinom 4. keine vorausgegangene Chemotherapie 5. adäquate hämatologische, hepatische und Nierenfunktion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. gleichzeitige ungeplante Tumortherapie 2. gleichzeitige oder vergangene andere Krebserkrankung (außer komplette Remission >5 Jahre) 3. unkontrollierte systemische Erkrankung (z.B. infektiöse Erkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung)</p>	<p>Chemotherapie: Gemcitabin. Intravenös, 400 mg/m² (eine Stunde vor Strahlentherapie)</p> <p>Erhaltungstherapie: Gemcitabin, intravenös, 1000 mg/m², 30-40min an Tag 1, 8, 15 alle 4 Wochen für 4 Zyklen, 4 bis 6 Wochen nach OP und Chemoradiotherapie</p> <p>Comparison: Primäre Operation (OP) + Adjuvante Chemoradiotherapie innerhalb 8 Wochen postoperativ</p> <p>Erhaltungstherapie: Gemcitabin, intravenös, 1000 mg/m², 30-40min an Tag 1, 8, 15 alle 4 Wochen für 4 Zyklen, 4 bis 6 Wochen nach OP und Chemoradiotherapie</p>	<p>2-Jahres Überleben NeoCRT vs. OP Statistisch signifikant höher bei NeoCRT NeoCRT: 40,7% OP: 26,1% HR 1,97 (95% CI 1,07-3,62) p=0,028</p> <p>Subgruppenanalysen <u>Patienten mit Chemoradiotherapie und OP (PP1).</u> NeoCRT vs OP Kein statistisch signifikanter Unterschied NeoCRT: 41,2% OP: 41,7% HR 1,50 (95% CI 0,66-3,36) p=0,337</p> <p><u>Patienten mit Chemoradiotherapie und OP und Erhaltungstherapie (PP2).</u> NeoCRT vs OP Kein statistisch signifikanter Unterschied NeoCRT: 75,0% OP: 66,7% HR 1,88, 95% CI 0,53-6,60 p=0,326</p> <p>1-Jahres Überleben NeoCRT vs. OP Keine Angaben zur statistischen Signifikanz NeoCRT: 74,1% OP: 47,8%</p> <p>Gesamtüberleben (Median) NeoCRT vs. OP Keine Angaben zur statistischen Signifikanz NeoCRT: 21 Monate OP: 12 Monate</p> <p>Resektionsstatus R0-Resektion NeoCRT vs. OP Statistisch signifikant häufiger bei NeoCRT NeoCRT: 82,4% OP: 33,3% p=0,010</p> <p>Rezidive NeoCRT vs. OP Kein statistisch signifikanter Unterschied NeoCRT: 88,2% OP: 88,9% p=1,000</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, this is the first randomized clinical trial to investigate the oncological benefits of neoadjuvant treatment in BRPC. Neoadjuvant treatment, rather than upfront surgery, should be considered for patients with BRPC. Future studies are needed to identify more effective systemic treatments that control local disease and reduce systemic metastasis after treatment.</p>
<p>Methodical Notes</p>		
<p>Funding Sources: In conclusion, this is the first randomized clinical trial to investigate the oncological benefits of neoadjuvant treatment in BRPC. Neoadjuvant treatment, rather than upfront surgery, should be considered for patients with BRPC. Future studies are needed to identify more effective systemic treatments that control local disease and reduce systemic metastasis after treatment.</p>		

COI: The authors declare no conflict of interests.

Randomization: 1:1 Randomisierung via web-based system, stratified by surgeon

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat analysis, per-protocol analysis (PP)

PP1 analysis included patients who underwent both chemoradiation and surgery, and

PP2 analysis included patients who underwent both treatments as well as maintenance chemotherapy.

The safety monitoring committee decided on early termination of this study on the basis of the statistical significance of neoadjuvant treatment efficacy, in consideration of patient safety.

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Lutfi, Waseem et al. Perioperative chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage adenocarcinoma of the pancreatic head. Surgery (United Kingdom). 160. 714-724. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=7881</p> <p>Gesamtpopulation: n=3083 Stadium I n=4798 Stadium II</p> <p>n=2170 (Cth-) n=4523 (adjCth) n=802 (neoCth) n=386 (periCth)</p> <p>Recruiting Phase: 2006-2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC, Stadium I-II Pankreaskopf 2. Chemotherapie 3. Pankreatoduodenektomie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Keine Chemotherapie 2. Andere maligne Erkrankungen</p>	<p>Intervention: Perioperative (neoadjuvant/adjuvant) Chemotherapie (periCth)</p> <p>Neoadjuvante Chemotherapie (neoCth)</p> <p>(Chemotherapie: Mono- und Kombinationstherapie, oral und intravenös)</p> <p>Comparison: Adjuvante Chemotherapie (adjCth)</p> <p>Keine Chemotherapie (Cth-)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Resektionsstatus Lymphknotenstatus Dauer des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahmen Mortalität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 18,2 Monate</p> <p>Gesamtüberleben periCth vs. adjCth statistisch signifikant höher in periCth HR 0,75 (95% CI 0,65-0,85) p<0,001</p> <p>neoCth vs. adjCth statistisch signifikant höher in neoCth HR 0,89 (95% CI 0,81-0,98) p=0,020</p> <p>Cth- vs. adjCth statistisch signifikant höher in adjCth HR 1,64 (95% CI 1,54-1,74) p<0,001</p> <p>Medianes Gesamtüberleben periCth: 27,8 Monate neoCth: 23,6 Monate adjCth: 21,7 Monate Cth-: 15,1 Monate</p> <p>5-Jahres-Überlebensraten periCth: 29,6% neoCth: 23,0% adjCth: 19,2% Cth-: 6,9%</p>

Subgruppenanalysen**Stadium I*****periCth vs. adjCth***

statistisch signifikant höher in periCth
 HR 0,65 (95% CI 0,50-0,85)
 p=0,02

neoCth vs. adjCth

kein statistisch signifikanter Unterschied
 HR 0,88 (95% CI 0,73-1,05)
 p=0,155

Cth- vs. adjCth

statistisch signifikant höher in adjCth
 HR 1,46 (95% CI 1,35-1,64)
 p<0,01

Stadium II***periCth vs. adjCth***

statistisch signifikant höher in periCth
 HR 0,79 (95% CI 0,67-0,92)
 p=0,03

neoCth vs. adjCth

kein statistisch signifikanter Unterschied
 HR 0,92 (95% CI 0,82-1,02)
 p=0,123

Cth- vs. adjCth

statistisch signifikant höher in adjCth
 HR 1,77 (95% CI 1,63-1,91)
 p<0,01

Externe Strahlentherapie***neoCth oder periCth + Strahlentherapie vs. neoCth oder periCth***

kein statistisch signifikanter Unterschied
 neoCth oder periCth + Strahlentherapie: 25 Monate
 neoCth oder periCth: 28 Monate
 HR 1,15
 p=0,126

adjCth + Strahlentherapie vs. adjCth

statistisch signifikant höher bei adjCth +
 Radiotherapie
 adjCth + Strahlentherapie: 23 Monate
 adjCth: 21 Monate
 HR 0,89
 p=0,02

Resektionsstatus**R0-Resektion**

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth
 statistisch signifikant höher bei neoCth oder periCth
 neoCth oder periCth: 80,2%
 Cth- oder adjCth: 73,0%
 p<0,001

Lymphknotenstatus**Negative Lymphknoten**

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth
 statistisch signifikant höher bei neoCth oder periCth
 neoCth oder periCth: 58,2%
 Cth- oder adjCth: 28,7%
 p<0,001

Dauer des Krankenhausaufenthaltes

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth

statistisch signifikant kürzer bei neoCth oder periCth
neoCth oder periCth: 11,1 Tage (\pm 9 Tage)
Cth- oder adjCth: 12,0 Tage (\pm 10,3 Tage)
 $p=0,012$

Wiederaufnahmen

30-Tage-Wiederaufnahmen

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth
kein statistisch signifikanter Unterschied
neoCth oder periCth: 6,2%
Cth- oder adjCth: 8,1%
 $p=0,74$

Mortalität

30-Tage-Mortalität

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth
statistisch signifikant geringer bei neoCth oder
periCth
neoCth oder periCth: 2,3%
Cth- oder adjCth: 3,8%
 $p=0,010$

90-Tage-Mortalität

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth
kein statistisch signifikanter Unterschied
neoCth oder periCth: 5,8%
Cth- oder adjCth: 6,8%
 $p=0,227$

Author's Conclusion: NCT use in early stage pancreatic cancer is increasing in the United States. There are several potential benefits of NCT. Our results suggest that patients receiving chemotherapy prior to resection have better rates of margin-negative and node negative resection and demonstrate overall survival that is at least as good as that for patients who undergo resection first followed by ACT. Our data also suggest that patients receiving chemotherapy prior to and after successful resection experience better OS than patients receiving ACT and NCTA. Randomized clinical trials, some of which are currently ongoing, may clarify the benefit of PCT in early-stage pancreatic cancer.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Mokdad, Ali A. et al. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for

Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 35. 515-522. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte (propensity score matched analysis), multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n= 14941 (Gesamtkohorte) n= 8020 (gematchte Kohorte 3:1) n= 6015 (OP) n= 2005 (Neo)</p> <p><i>Subgruppenanalyse</i> n=2005 (Neo) n= 4044 (OP+Adj)</p> <p>Recruiting Phase: 2006-2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Stadium I oder II 2. Karzinom des Pankreaskopfes 3. Alter ≥18 Jahre 4. Kurative Resektion 5. Diagnose zwischen 2006-2012</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Fehlende Daten zum Vitalstatus 2. Fehlende Daten zum Follow-up 3. Fehlende Informationen über die Therapiesequenz 4. Nur neoadjuvante Bestrahlung</p>	<p>Intervention: Neoadjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie + kurative Operation (Neo)</p> <p>Comparison: Resektion (OP)</p> <p><i>Subgruppenanalyse</i> Resektion + adjuvante Therapie Radiochemotherapie oder Chemotherapie (OP+Adj)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Resektionsstatus Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahme Mortalität</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben <u>Neo vs. OP</u> statistisch signifikant länger bei Neo Neo: 26 Monate OP: 21 Monate HR 0,72 (95% CI 0,68-0,76) p<0,01</p> <p>Stadium I statistisch signifikant länger bei Neo Neo: 29 Monate OP: 23 Monate p<0,01</p> <p>Stadium II statistisch signifikant länger bei Neo Neo: 24 Monate OP: 21 Monate p<0,01</p> <p><u><i>Subgruppenanalyse</i></u> <u>Neo vs OP+Adj</u> statistisch signifikant länger bei Neo Neo: 26 Monate OP+Adj: 23 Monate p<0,01 HR 0,83 (95% CI 0,78-0,89)</p> <p>Resektionsstatus <i>Positive Resektionsränder</i> <u>Neo vs. OP</u> statistisch signifikant häufiger bei OP Neo: 17% OP: 24% p<0,01</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes <u>Neo vs. OP</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Neo: 11 Tage (+/-10) OP: 11 Tage (+/-10) p=0,86</p> <p>Wiederaufnahme (30 Tage) <u>Neo vs. OP</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Neo: 8% OP: 9% p=0,17</p> <p>Mortalität <i>30-Tage-Mortalität</i> <u>Neo vs. OP</u></p>

kein statistisch signifikanter Unterschied

Neo: 3%

OP: 3%

p=0,16

90-Tage-Mortalität

Neo vs. OP

kein statistisch signifikanter Unterschied

Neo: 6%

OP: 6%

p=0,22

Author's Conclusion: In conclusion, this study lends further support for the use of NAT as a favorable patient selection strategy in the management of resectable, early-stage pancreatic adenocarcinoma. In patients with resected pancreatic head adenocarcinoma, a survival benefit was observed for patients who underwent NAT followed by resection compared with UR, and this survival advantage held for patients who received UR+AT. This data will hopefully provide support and encouragement for participation in the currently open clinical trials evaluating the role of NAT for clinically staged patients with resectable pancreatic cancer.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Disclosures provided by the authors are available with this article at ascopubs.org/journal/jco.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte (propensity score matched analysis)

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Nagakawa, Y. et al. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. Annals of Surgical Oncology. . . 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 4

Study type: retrospektive Kohorte (propensity score matching), multizentrisch (63 Zentren), Japan

Number of Patient: n=594

Gesamtpopulation n=297 primäre Resektion (OP)

Intervention: Neoadjuvante Therapie (Neo)

Subgruppen: Neoadjuvante Chemotherapie (NeoCth)
Neoadjuvante Radiochemotherapie (NeoRCth)

Comparison:

Primary: Resektionsstatus
Lymphknotenstatus
Portalveneninvasion
Gesamtüberleben

Secondary:

Results: Follow-up
Nicht angegeben

Resektionsstatus
R0-Resektionen

OP vs. Neo

Statistisch signifikant häufiger bei Neo

<p>n=297 neoadjuvante Therapie (Neo)</p> <p>Subgruppen Neo n=188 neoadjuvante Chemotherapie (NeoCth) n=188 neoadjuvante Radiochemotherapie (NeoRCth)</p> <p>Recruiting Phase: 01/2011 – 12/2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. borderline resektables Pankreaskarzinom 2. neoadjuvante Therapie 3. Resektion</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Primäre Resektion (OP)</p>	<p>OP: 70,4% Neo: 85,7% p<0,001</p> <p><u>Subgruppenanalyse Resektionsraten</u></p> <p><u>NeoCth vs. NeoRCth</u> Statistisch signifikant höher bei NeoCth NeoCth: 80,3% NeoRCth: 70,7% p<0,041</p> <p><u>Lymphknotenstatus</u> <u>Lymphknoten ohne Metastasierung</u> OP vs. Neo Statistisch signifikant häufiger bei Neo OP: 21,4% Neo: 45,7% p<0,001</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p><u>NeoCth vs. NeoRCth</u> Statistisch signifikant häufiger bei NeoRCth NeoCth: 34% NeoRCth: 62,2% p<0,001</p> <p><u>Portalveneninvasion</u> <u>Negativ</u> OP vs. Neo Statistisch signifikant häufiger bei Neo OP: 52,0% Neo: 62,3% p=0,023</p> <p><u>Gesamtüberleben (Median)</u> <u>OP vs. Neo</u> Statistisch signifikant länger bei Neo OP: 19,0 Monate Neo: 25,7 Monate p=0,015</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p><u>NeoCth vs. NeoRCth</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied NeoCth: 29,2 Monate NeoRCth: 22,5 Monate p=0,130</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, this study showed the potential benefit of NAT for patients with BRPC. Our findings support the use of NAT for patients with BRPC. However, the survival benefit of combined radiotherapy with chemotherapy was not clarified. An appropriate regimen with effective systemic chemotherapy should be developed to improve the resection and survival rates after NAT.</p>
--	-------------------------------	---

Methodical Notes

Funding Sources: This study was supported by the Japanese Society of Pancreatic Surgery and Tokyo Medical University

COI: There are no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intenten-to-treat analysis**Notes:**

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Pietrasz, Daniel et al. How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. *Annals of Surgical Oncology*. 26. 109-117. 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (23 Zentren), Frankreich</p> <p>Number of Patient: n=203</p> <p>Gesamtpopulation n=102 FOL+Rcht n=101 FOL</p> <p>Recruiting Phase: 11/2010-12/2015</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. histologisch oder zytologisch gesichertes PDAC 2. lokal fortgeschritten oder borderline-resektabel 3. Pankreasresektion nach Therapie mit FOLFIRINOX (FOL) 4. mit oder ohne präoperativer Chemoradiotherapie (Rcht) <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: FOLFIRINOX + Radiochemotherapie (FOL+Rcht)</p> <p>FOLFIRINOX: alle 2 Wochen</p> <p>Radiochemotherapie: Strahlentherapie: 54 Gy in 30-tägigen Fraktionen über 6 Wochen; 3DCRT bzw. IMRT</p> <p>Chemotherapie: 5-FU intravenös oder Capecitabine, oral</p> <p>Comparison: FOLFIRINOX (FOL) alle 2 Wochen</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben Resektionsrate Rezidivrate Fernmetastasen</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 45,1 Monate (95%CI 41,2-49,0) nach Diagnose Median 36,8 Monate (95%CI 34,0-39,6) nach OP</p> <p>Gesamtüberleben FOL+Rcht vs. FOL statistisch signifikant länger für FOL+ CRT FOL+Rcht 57,8 Monate (95%CI 42,6-73,0) FOL 35,5 Monate (95%CI 30,4-40,6) p=0,007</p> <p><u>Gesamtüberleben ab OP</u> FOL+Rcht vs. FOL statistisch signifikant länger für FOL+Rcht FOL+Rcht 47,9 Monate (95%CI 33,6-62,2) FOL 30,5 Monate (95%CI 24,3-36,6) p= 0,030</p> <p>Krankheitsfreies Überleben FOL+Rcht vs. FOL kein statistisch signifikanter Unterschied FOL+Rcht 17,7 Monate (95%CI 9,9-25,5) FOL 13,5 Monate (95%CI 9,7-17,3) p= 0,030</p> <p>Resektionsrate <u>R0-Resektion</u> FOL+Rcht vs. FOL statistisch signifikant höher für FOL+Rcht FOL+Rcht 89,2% FOL 76,3% p=0,017</p> <p>Rezidivrate <u>Lokales Rezidiv</u> FOL+Rcht vs. FOL statistisch signifikant geringer für FOL+Rcht FOL+Rcht 28% FOL 51% p=0,004</p>

Fernmetastasen
 FOL+RCht vs. FOL
 kein statistisch signifikanter Unterschied
 FOL+RCht 34%
 FOL 42%
 p=0,248

Author's Conclusion: We assessed here for the first time the impact of additional preoperative chemoradiotherapy on BR or LA PAC after FOLFIRINOX induction in a large cohort of patients. The nonrandomized nature of this study clearly limits the level of evidence of its results. Initial staging, evaluation of tumor response, decision regarding chemoradiotherapy addition, and intent of secondary resection were defined independently by each center. Thus, patients included in this study were highly selected by each step of the induction strategy, in real-life conditions. Despite these limitations, our results argue for interest in chemoradiotherapy following FOLFIRINOX induction, potentially based on an increase in tumor downstaging and a survival benefit, but certainly for better patient selection.

Methodical Notes

Funding Sources: The AGEO and FRENCH associations supported this study.

COI: The authors declare that they have nothing to disclose.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Because some patients were referred secondary to participating expert centers for surgery, it was not possible to evaluate the exact number of patients receiving induction FOLFIRINOX on an intention-to-treat basis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Versteijne, E. 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. . JCO1902274. 2020

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (16 Zentren), Niederlande (PREOPANC Studie)</p> <p>Number of Patient: n=246 Gesamtpopulation</p>	<p>Intervention: Neoadjuvante Radiochemotherapie (Neo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,4 Gy 15 Fraktionen in 3 Wochen + • 1000 mg/m2 Gemcitabin an Tag 1, 8, und 15 innerhalb von 4 Wochen, gefolgt von einem modifizierten Zyklus 	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: krankheitsfreies Überleben Lokoregional Metastasen-freies Intervall Fernmetastasen-freies Intervall Resektionsrate R0-Resektion Toxizität</p> <p>Results: Follow-up Median 27 Monate</p>
---	---	--

n=119 (Neo)
n=127 (OP)

Recruiting Phase:
04/2013-07/2017

Inclusion Criteria:
1. pathologisch bestätigtes PDAC, ohne Fernmetastasen
2. Resektable oder Borderline resektabel
3. CT des Abdomens nicht älter als 4 Wochen
4. WHO Performance Status ≤ 1
5. Adäquate hämatologische, hepatische und Nierenfunktion

Exclusion Criteria:
1. cT1 Tumor
2. frühere maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren
3. vorangegangene Strahlen- oder Chemotherapie

mit Gemcitabin (1000 mg/m² an Tag 1 und 8 eines 3 Wochenzyklus)
• nach 4 Wochen Exploration und ggf. Resektion
• adjuvante Therapie mit 1000 mg/m² Gemcitabin an Tag 1, 8, 15 in 4 Zyklen von 4 Wochen

Comparison:
Primäre Operation (OP)
• Ggf. präoperative biliäre Drainage bei Bilirubin Level > 250 μ mol/l
• Pankreasresektion
• Adjuvante Therapie 6 Kurse 1000mg/m² Gemcitabin an Tag 1, 8 und 15 in einem 4 Wochen-Zyklus, 6 Zyklen

Gesamtüberleben (Median)
Neo vs OP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 16 Monate (13,0-20,9)
OP: 14,3 Monate (12,7-17,9)
HR 0,78 (95% CI: 0,58-1,05)
p=0,096

Subgruppenanalyse

resektables PDAC, n=133
Neo vs. OP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 14,6 Monate
OP: 15,6 Monate
HR 0.96 (95% CI: 0.64-1.44)
p=0.830

Borderline resektables PDAC, n=133
Statistisch signifikant höher in Neo
Neo: 17,6 Monate
OP: 13,2 Monate
HR 0,62 (95% CI: 0,40-0,95)
p=0,029

Krankheitsfreies Überleben
Neo vs OP
statistisch signifikant höher in Neo
Neo: 8,1 Monate
OP: 7,7 Monate
HR 0,73 (95% CI: 0,55-0,96)
p=0,0320

Subgruppenanalyse

resektables PDAC, n=133
Neo vs. OP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 9,2 Monate
OP: 9,3 Monate
HR 0.88, 95% CI: 0,60-1,28
p=0.520

Borderline resektables PDAC, n=133
Statistisch signifikant höher in Neo
Neo: 6,3 Monate
OP: 6,2 Monate
HR 0,59, 95% CI: 0,39-0,89
p=0,013

Lokoregional Metastasen-freies Intervall

Subgruppenanalyse

Borderline resektables PDAC, n=133
Statistisch signifikant länger in Neo
Neo: 27,7 Monate
OP: 11,8 Monate
HR 0,54, 95% CI: 0,32-0,91
p=0,022

Fernmetastasen-freies Intervall
Neo vs OP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 17,4 Monate
OP: 12,5 Monate

HR 0,82 (95% CI: 0,58-1,14)
p=0,2400

Resektionsrate
Neo vs. OP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 61%
OP: 72%
p=0,58

R0-Resektion
Neo vs. OP
Statistisch häufiger in Neo
Neo: 72%
OP: 40%
p<0,001

Subgruppenanalyse

Borderline resektables PDAC, n=92
Statistisch signifikant häufiger in Neo
Neo: 22/28 (79%)
OP: 5/38 (13%)

OR 24,20, 95% CI: 6,57-89,12
p<0,001

Toxizität, alle Grade
Neo vs OP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 52%
OP: 41%

HR 1,57; 95% CI: 0,95-2,60)
p=0,960

Author's Conclusion: In conclusion, this national, multicenter, randomized, phase III trial of preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery in resectable or borderline resectable PDAC did not show a significant OS benefit of preoperative chemoradiotherapy. The consistent benefits for most secondary end points and the better compliance with preoperative chemoradiotherapy compared with postoperative adjuvant chemotherapy suggest superiority of the neoadjuvant approach.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by the Dutch Cancer Society (KWF) (UVA 2012-5696), which funded the data management (central and local) and onsite monitoring of the trial. The Dutch Cancer Society (KWF) did not influence the design or analysis of the study.

COI: Disclosures provided by the authors and data availability statement (if applicable) are available with this article at DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02274>. → nicht einsehbar

Randomization: 1:1 Randomisierung, Randomisierungsmethode nicht angegeben

Blinding: keine Verblindung

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Prognostic Studies: 2 Bewertung(en)

Truty, M. J. et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer. Annals of surgery. . 2019

Population	Intervention	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=194</p> <p>Recruitment Phase: 2010-2017</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pankreaskarzinom (bestätigt durch Biopsie) 2. Borderline resektabel 3. lokal fortgeschritten 4. neoadjuvante Therapie <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. variant exokrine Karzinome 2. intraduktale papilläre muzinöse Karzinome 3. Patienten ohne Zustimmung zur Nutzung ihrer Daten 	<p>Intervention:</p> <p>Neoadjuvante Therapie + OP:</p> <p>Induktionstherapie mit FOLFIRINOX oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel</p> <p>gefolgt von Radiochemotherapie (50 – 50,4 Gy, in 25-28 Fraktionen über 5 Wochen und orale oder intravenöse radiosensitivierende Chemotherapie)</p> <p>Resektion mindestens 4 Wochen nach der Radiochemotherapie</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Rezidivfreies Überleben (RFS) Gesamtüberleben (OS) Postoperative Komplikationen</p> <p>Secondary: Prädiktoren für OS bzw RFS</p> <p>Results: Follow-Up: Median 22,4 Monate</p> <p>Rezidivfreies Überleben Median 23,5 Monate</p> <p><u>Raten:</u> 1-Jahr: 65% 2-Jahre: 48% 3-Jahre: 32%</p> <p>Gesamtüberleben Median 58,8 Monate</p> <p><u>Raten:</u> 1-Jahr: 96% 2-Jahre: 78% 3-Jahre: 62%</p> <p>Postoperative Komplikationen Clavien-Dindo ≥ Grad III-Komplikationen: 36% Verzögerte Magenentleerung: 17% Pankreasfistel: 14% Blutungen: 11% 90-Tage-Mortalität: 6,7%</p> <p>Prädiktoren RFS <u>Optimale CA19-9 Response nach Chemotherapie</u> Nein vs. Ja Statistisch signifikant länger bei Ja Nein: 10,5 Monate Ja: 29,3 Monate HR 0,41 (95% CI 0,2-0,7) p<0,001</p> <p><u>Anzahl der Chemotherapiezyklen</u> <6 Zyklen vs. ≥6 Zyklen Statistisch signifikant länger bei ≥6 Zyklen <6 Zyklen: 10,3 Monate ≥6 Zyklen: 27,3 Monate</p>

HR 0,49 (95% CI 0,3-0,8)
p=0,004

Starkes pathologisches Ansprechen

Statistisch signifikant länger bei starkem Ansprechen

Kein starkes Ansprechen: 12,1 Monate

Starkes Ansprechen: Nicht angegeben

HR 0,26 (95% CI 0,1-0,5)

p<0,001

Prädiktoren OS

Optimale CA19-9 Response nach Chemotherapie

Nein vs. Ja

Statistisch signifikant länger bei Ja

Nein: 30,2 Monate

Ja: 60,5 Monate

HR 0,49 (95% CI 0,3-0,9)

p=0,01

Anzahl der Chemotherapiezyklen

<6 Zyklen vs. ≥6 Zyklen

Statistisch signifikant länger bei ≥6 Zyklen

<6 Zyklen: 23,9 Monate

≥6 Zyklen: 60,1 Monate

HR 0,45 (95% CI 0,2-0,8)

p<0,001

Starkes Ansprechen

Statistisch signifikant länger bei starkem Ansprechen

Kein starkes Ansprechen: 34,5 Monate

Starkes Ansprechen: 72,1 Monate

HR 0,16 (95% CI 0,1-0,4)

p<0,001

Author's Conclusion: TNT for BR/LA PDAC is based on rationale consideration of tumor biology and cancer dissemination and likely an optimal sequencing strategy. It allows initial treatment of occult metastases, locoregional tumor control, improved margin rates for larger patient proportion eligible for resection, and spares patients demonstrating overt chemoresistance potentially futile, higher-risk operations. Surgical outcomes after TNT are favorable with survival dependent on both chemotherapy duration and objective responses to chemotherapy, which are potentially modifiable before proceeding to resection by alterations in chemotherapeutic administration. If we postulate neoadjuvant therapy ultimately prolongs survival, we must demonstrate chemotherapeutic response preoperatively, otherwise suboptimal outcomes are anticipated. Future prospective studies should focus on defining response endpoints; the critical question is not whether we should consider neoadjuvant therapy, but how it is best accomplished.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflict of interests.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Tsai, S. et al. Importance of Normalization of CA19-9 Levels Following Neoadjuvant Therapy in Patients With Localized Pancreatic Cancer. *Ann Surg.* 271. 740-747. 2020

Population	Intervention	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=131 Gesamtpopulation n=33 Quartil 1 n=33 Quartil 2 n=33 Quartil 3 n=32 Quartil 4</p> <p>Recruiting Phase: 2009-2017</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Resektables oder borderline resektables Pankreaskarzinom 2. Neoadjuvante Therapie + OP</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Keine neoadjuvante Therapie 2. Normaler CA19-9 Wert (≤ 35U/ml) bei Diagnose 3. Keine vollständigen CA19-9 Werte zur Verfügung</p>	<p>Intervention: Prognostische Relevanz des erhöhten CA19-9 Wertes im Therapieverlauf</p> <p>Prätherapeutischer CA19-9 (Quartile) Quartil 1 Median 51 U/ml Quartil 2 Median 118 U/ml Quartil 3 Median 396 U/ml Quartil 4 Median 1036 U/ml</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Veränderung des CA19-9 im Therapieverlauf Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Veränderung des CA19-9 im Therapieverlauf</p> <p><u>Normalisierung des CA19-9 nach neoadjuvanter Therapie</u> Gesamtpopulation: 51 (39%) Quartil 1 20 (66%) Quartil 2 12 (36%) Quartil 3 10 (30%) Quartil 4 7 (22%)</p> <p><u>Anstieg des CA19-9 nach neoadjuvanter Therapie</u> Gesamtpopulation: 12 (9%)</p> <p><u>Normalisierung des CA19-9 postoperativ</u> Gesamtpopulation: 88 (67%) Quartil 1 30 (91%) Quartil 2 18 (55%) Quartil 3 21 (63%) Quartil 4 19 (59%)</p> <p>Gesamtüberleben (Median) Gesamtpopulation: 30 Monate Quartil 1 68 Monate Quartil 2 25 Monate Quartil 3 25 Monate Quartil 4 26 Monate</p> <p><u>Quartil 1 vs. Quartil 2</u> Statistisch signifikant höheres Todesrisiko in Quartil 2 HR 2,68 (95% CI 1,25-5,08) p=0,01</p> <p><u>Quartil 1 vs. Quartil 3</u> Statistisch signifikant höheres Todesrisiko in Quartil 3 HR 3,15 (95% CI 1,45-6,84) p=0,004</p> <p><u>Quartil 1 vs Quartil 4</u> Statistisch signifikant höheres Todesrisiko in Quartil 4 HR 3,22 (95% CI 1,49-6,97) p=0,003</p> <p><u>Nach neoadjuvanter Therapie (präop) normalisiert vs. weiterhin erhöht</u> Statistisch signifikant länger bei normalisiertem Wert normalisiert: 46 Monate (n=29 Patienten) weiterhin erhöht: 23 Monate (n=69 Patienten) HR 2,43 (95% CI 1,16-5,09) p=0,02</p> <p><u>Nach neoadjuvanter Therapie + Op normal präop + postop vs. erhöht präop +postop</u> Statistisch signifikant kürzer bei erhöht/erhöht Normal/normal: 46 Monate erhöht/erhöht: 19 Monate HR 4,03 95% CI 1,63-9,97 p=0,003</p> <p>Author's Conclusion: The CA19-9 response to induction therapy</p>

provides a window of opportunity for clinicians to view a patient's complex tumor biology. The value of extended neoadjuvant therapy to achieve normalization of CA19-9 should be an area of further study. Additional biomarkers under development will add to the value of CA19-9 and provide physicians with a more accurate prediction of whether surgery will provide a clinically meaningful and durable benefit to the individual patient.

Methodical Notes

Funding Sources: We Care Fund for Medical Innovation and Research, Ronald Burklund Eich Pancreatic Cancer Research Fund, Association of VA Surgeons Karl Storz Research Grant

COI: The authors report no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben (retrospektiv)

Notes:

Schlüsselfrage:

SF 4.8 Neoadjuvante Therapien - Therapiearten
Sollte neoadjuvant Systemtherapie allein oder kombiniert mit Lokalthherapie (Bestrahlung) durchgeführt werden?

Inhalt: 9 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Czosnyka, N. M. 2017	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database (ACS NSQIP)), USA
Franko, J. 2017	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Gemenetzis, Georgios 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Hammel, Pascal 2016	2	RCT, Phase III, multizentrisch (80 Zentren), Frankreich, Australien, Neuseeland, Belgien, Schweden
Mokdad, Ali A. 2017	4	retrospektive Kohorte (propensity score matched analysis), multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Truty, M. J. 2019	3	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Tsai, S. 2020	3	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Versteijne, E. 2020	2	RCT, Phase III, multizentrisch (16 Zentren), Niederlande (PREOPANC Studie)
Versteijne, E. 2018	1	Systematisches Review

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 1 Bewertung(en)

Versteijne, E. et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. The British journal of surgery. 105. 946-958. 2018			
Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 1 Study type: Systematisches Review Databases: Medline, EMBASE, Cochrane Library Search period: 01/01/2000-06/12/2016	Population: Patienten mit resektablem oder borderline resektablem Pankreaskarzinom Intervention: Neoadjuvante Therapie + OP (Neo)	Primary: Gesamtüberleben Secondary: Resektionsraten R0-Resektionsrate Rate d. befallenen Lymphknoten Results: Studien: n=18828 Suchergebnisse n=122 Volltextscreening n=38 eingeschlossen (3 RCT, 9 Phase I/II, 12 prospektive Kohortenstudien, 14	

<p>Inclusion Criteria: 1. Patienten mit borderline resektablem oder resektablem Pankreaskarzinom 2. Vergleich sofortige OP mit neoadjuvanter Therapie 3. Outcome: Medianes Gesamtüberleben 4. Intention-to-Treat-Analyse</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Reviews 2. Notes 3. Briefe 4. Fallberichte (≤5 Patienten) 5. Tierstudien 6. kein getrennt berichtetes medianes Gesamtüberleben für resektable und borderline resektabel 7. Focus auf spezielle Patientengruppen</p>	<p>Comparison: Sofortige OP (OP)</p>	<p>retrospektive Kohortenstudien)</p> <p>Patienten n=3484 Gesamtpopulation n=1738 Neo n=1746 OP</p> <p>Gesamtüberleben OP (n=12 Studien) 14,8 Monate (11,6-25,3)</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u> <u>Resektabel:</u> n=819 Patienten 17,7 Monate (12-25,3) <u>Borderline resektabel:</u> n=927 12,8 Monate (11,6-16,3)</p> <p>Neo (n=35 Studien) 18,8 Monate (9,4-50,2)</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u> <u>Resektabel</u> n=857 Patienten 18,2 Monate (10-50,2) <u>borderline resektabel</u> n=881 Patienten 19,2 Monate (11-32)</p> <p>Resektionsrate (n=35 Studien) <u>Neo vs. OP</u> Statistisch signifikant höher bei OP Neo: 66,0% (95% CI 63,7-68,2) OP: 81,3% (95% CI 79,4-81,3) p<0,001</p> <p>R0 Resektionsrate (n=11 Studien) <u>Neo vs OP</u> Statistisch signifikant höher bei Neo Neo: 86,8% (95% CI 84,6-88,7) OP: 66,9% (95% CI 64,2-69,2) p<0,001</p> <p>Rate der befallenen Lymphknoten (n=11 Studien) <u>Neo vs OP</u> Statistisch signifikant höher bei OP Neo: 43,8 (95% CI 40,6-47,1) OP: 64,8 (95% CI 62,0-67,5) p<0,001</p> <p>Author's Conclusion: Neoadjuvant treatment appears to improve overall survival by intention to treat, despite lower overall resection rates for resectable or borderline resectable pancreatic cancer.</p>
<p>Methodical Notes</p>		
<p>Funding Sources: nicht angegeben</p>		
<p>COI: The authors declare no conflict of interest.</p>		
<p>Study Quality: All studies were assessed for risk of bias using a standard list of 11 potential risks of bias, based on the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Critical Appraisal Skills Programme checklists for randomized trials and observational cohort studies, and the Cochrane Collaboration's tool for</p>		

assessing risk of bias. All studies were graded according to the Oxford CEBM levels of evidence

Heterogeneity: A common risk of bias was the heterogeneity of neoadjuvant and adjuvant treatments within and between the studies. Furthermore, there was wide variation in the duration of follow-up; in eight studies the follow-up was shorter than 12 months. In addition, different criteria were used for resectability, although most studies used the NCCN guidelines.

Publication Bias: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metanalyse erfolgt: nein

Prüfung der Heterogenität: nein, nur Hinweise im Text, die auf eine hohe Heterogenität hindeuten

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 6 Bewertung(en)

Czosnyka, N. M. et al. Pancreatic adenocarcinoma: effects of neoadjuvant therapy on post-pancreatectomy outcomes - an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program targeted variable review. HPB. 19. 927-932. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database (ACS NSQIP)), USA</p> <p>Number of Patient: n=3408</p> <p>Gesamtpopulation n=2474 OP n=934 Neo</p> <p>Recruiting Phase: 2014 - 2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC 2. Pankreatektomie (keine Notoperation)</p> <p>Exclusion Criteria: 1. fehlende Informationen zur neoadjuvanten Therapie</p>	<p>Intervention: neoadjuvante Therapie (Neo) (Chemotherapie oder Strahlentherapie oder Radiochemotherapie)</p> <p>Comparison: Pankreatektomie ohne neoadjuvante Therapie (OP)</p>	<p>Primary: Mortalität Morbidität Reoperation Wiederaufnahmen</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow up nicht angegeben</p> <p>Mortalität (30 Tage) <u>OP vs. Neo</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied OP: 47 (1,9%) Neo: 16 (1,2%) p=0,720</p> <p>Morbidity <u>Irgendeine Komplikation</u> <u>OP vs. Neo</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied OP: 1218 (49,2%) Neo: 490 (52,5%) p=0,093</p> <p><u>Verzögerte Magenentleerung</u> <u>OP vs. Neo</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied OP: 320 (12,9%) Neo: 116 (12,4%) p=0,690</p> <p><u>Pankreasfistel</u> <u>OP vs. Neo</u> Statistisch signifikant häufiger bei OP OP: 326 (13,2%) Neo: 95 (10,2)</p>

p=0,017

Wundinfektion

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 452 (18,3%)

Neo: 151 (16,2%)

p=0,150

Nierenversagen

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 18 (0,7%)

Neo: 4 (0,4%)

p=0,330

Pneumonie

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 85 (3,4%)

Neo: 23 (2,5%)

p=0,140

Lungenembolie

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 28 (1,1%)

Neo: 9 (1,0%)

p=0,670

Myokardinfarkt

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 26 (1,1%)

Neo: 4 (0,4%)

p=0,083

Sepsis

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 156 (6,3%)

Neo: 63 (6,8%)

p=0,640

Septischer Schock

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 61 (2,5%)

Neo: 23 (2,5%)

p=0,999

Reintubation

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 92 (3,7%)

Neo: 28 (3,0%)

p=0,310

Beatmung für >48 Stunden

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 74 (3,0%)

Neo: 24 (2,6%)

p=0,510

Tiefe venöse Thrombose (behandlungsbedürftig)

OP vs. Neo

Statistisch signifikant häufiger bei Neo

OP: 65 (2,6%)

Neo: 38 (4,1%)
p=0,028

Blutung mit intra/postoperativem Transfusionsbedarf

OP vs. Neo

Statistisch signifikant häufiger bei Neo

OP: 501 (20,3%)

Neo: 256 (27,4%)

p<0,001

Reoperation

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 115 (4,7%)

Neo: 41 (4,4%)

p=0,750

Wiederaufnahme

OP vs. Neo

Kein statistisch signifikanter Unterschied

OP: 407 (16,5%)

Neo: 168 (18,0%)

p=0,290

Author's Conclusion: Using ACS NSQIP data to identify patients with pancreatic adenocarcinoma who underwent surgery, neoadjuvant therapy appeared to be safe prior to operative intervention with no increase in 30-day mortality or morbidity compared to the surgery first approach. There was an increased need for of intra and postoperative transfusion in the neoadjuvant therapy group, but neoadjuvant therapy was associated with a lower rate of pancreatic fistulas.

Methodical Notes

Funding Sources: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

COI: None to declare.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Franko, J. et al. Chemotherapy and radiation components of neoadjuvant treatment of pancreatic head adenocarcinoma: Impact on perioperative mortality and long-term survival. European Journal of Surgical Oncology. 43. 351-357. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 4	Intervention: Neoadjuvante Radiochemotherapie	Primary: Mortalität Gesamtüberleben
Study type:		

<p>retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n=1163</p> <p>Gesamtpopulation n=309 neoCht n=626 neoRChT n=228 neoCht+R</p> <p>Recruiting Phase: 2006 – 2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreaskopf Adenokarzinome 2. Stadien: I-III 3. neoadjuvante Radiochemotherapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie 4. adjuvante Chemotherapie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. adjuvante Strahlentherapie (nur in Sensitivitätsanalyse eingeschlossen)</p>	<p>(Chemotherapie und Bestrahlung gleichzeitig (neoRChT) wobei die Chemotherapie weniger als 30 Tage vor der RT begann)</p> <p>Neoadjuvante systemische Chemotherapie allein und anschließender Strahlentherapie (neoCht+R, Chemotherapie allein \geq30 Tage)</p> <p>Comparison: Neoadjuvante Chemotherapie allein (neoCht)</p>	<p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: bis 12/2013</p> <p>Mortalität <u>30-Tage-Mortalität</u> neoRChT vs. neoCht+R vs. neoCht kein statistisch signifikanter Unterschied neoRChT: 2,7% neoCht+R: 2,2% neoCht: 1,0% p=0.233</p> <p>90-Tage-Mortalität <u>neoRChT vs. neoCht+R vs. neoCht</u> statistisch signifikant höher bei neoRChT neoRChT: 8,5% neoCht+R: 6,2% neoCht: 4,0% p=0.035</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>neoCht+R vs. neoCht</u> kein statistisch signifikanter Unterschied neoCht+R: 26,9 Monate (95%CI 23,7-29,4) neoCht: 25,6 Monate (95%CI 23,1-28,7) p=0.854</p> <p><u>neoRChT vs. neoCht</u> statistisch signifikant länger bei neoCht neoRChT: 22,9 Monate (95%CI 21,4-24,8) neoCht: 25,6 Monate (95%CI 23,1-28,7) p=0,017</p> <p><u>neoRChT vs. neoCht+R</u> statistisch signifikant länger bei neoCht+R neoRChT: 22,9 Monate (95%CI 21,4-24,8) neoCht+R: 26,9 Monate (95%CI 23,7-29,4) p=0,021</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, an interval of neoadjuvant systemic chemotherapy (with or without subsequent chemoradiation) is associated with a significant improvement in long-term survival as compared to neoadjuvant chemoradiation alone. There is no detectable difference in postsurgical mortality. There is a considerable variability in choosing chemoradiation versus chemotherapy-only as a part of neoadjuvant treatment among institutions participating in the NCDB, with a demonstrated bias towards including radiation. These discrepancies warrant further study, perhaps utilizing more detailed data sources.</p>
---	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: Data for this study originated from the project supported by the American Cancer Society and the Commission on Cancer of the American College of Surgeons.

COI: The authors declare no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Thirty-day mortality data were missing in 10 patients. Ninety-day mortality data were missing in 19 patients.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend
Studiendesign: retrospektive Kohorte
PICO Frage: ja
Randomisiert: nein
Gruppen vergleichbar: nein
Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar
Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
objektive Messung: ja
Verblindung: nein

Gemenetzis, Georgios et al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. Annals of surgery. . . 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospective Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=415 Gesamtpopulation n=84 Resektion n=331 keine Resektion</p> <p>Recruiting Phase: 01/2013 – 09/2017</p> <p>Inclusion Criteria: 1. lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Evaluation erst nach OP 2. Resektion außerhalb der Studienklinik 3. andere Pathologie 4. keine CT-Bildgebung 5. gleichzeitiger anderer Primärtumor 6. metastasiert 7. lost to follow-up</p>	<p>Intervention: neoadjuvante Therapie und Resektion</p> <p>Comparison: neoadjuvante Therapie und keine Resektion</p>	<p>Primary: Resektionsrate Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: nicht angegeben</p> <p>Resektionsrate nach neoadjuvanter Therapie und chirurgischer Exploration: 20%</p> <p>Gesamtüberleben (Median) Resektion vs. ohne Resektion statistisch signifikant höher bei Resektion Resektion: 35,3 Monate (95%CI 24,5-46,0) Keine Resektion: 16,2 Monate (95%CI 15,2-17,3) p<0,001</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u> <u>Patienten ohne Resektion</u> Gemcitabin-basiert vs. FOLFIRINOX-basiert Kein statistisch signifikanter Unterschied Gemcitabin: 16 Monate FOLFIRINOX: 17,4 Monate p=0,134</p> <p><u>zusätzliche neoadjuvante Strahlentherapie</u> mit Strahlentherapie vs. ohne Strahlentherapie statistisch signifikant länger mit Strahlentherapie mit Strahlentherapie: 20 Monate ohne Strahlentherapie: 14 Monate p<0,001</p> <p>Author's Conclusion: This large retrospective study demonstrates the current trends in LAPC treatment. Improved overall survival does not seem to correlate with a specific neoadjuvant regimen. Patients who receive 4 months of neoadjuvant treatment without signs of disease progression may be eligible for surgical exploration and resection. In our study, this resected cohort is 20% of all LAPC patients. Patients who underwent surgical resection of the primary tumor had significantly better overall survival, reaching a median of 35 months. A multidisciplinary approach in high-volume centers is necessary to identify these patients. Future prospective trials are required to define the optimal neoadjuvant treatment for LAPC.</p>
--	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by SPORE in GI Cancer CA 62924

COI: The authors report no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospective Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospective Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Hammel, Pascal 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 - Journal of the American Medical Association. 315. 1844-1853. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (80 Zentren), Frankreich, Australien, Neuseeland, Belgien, Schweden</p> <p>Number of Patient: <u>1. Randomisierung</u> n=442 Gesamtpopulation n=223 (Gem) n=219 (GemErlo)</p> <p><u>2. Randomisierung</u> n=269 Gesamtpopulation n=136 (Cth) n=133 (RCth)</p> <p>Recruiting Phase: 02/2008-12/2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Pankreaskarzinom 2. lokal fortgeschritten 3. Stadium III 4. Alter ≥18 Jahre 5. Messbare oder evaluierbare</p>	<p>Intervention: <u>Schritt 1: Gemcitabin + Erlotinib (GemErlo)</u> Gemcitabin: 1000 mg/m² 1x/Woche für 3 Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus, als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p>Erlotinib: 100 mg 1x/tägl.</p> <p><u>Schritt 2: Radiochemotherapie (RCth)</u> Strahlentherapie: 54 Gy in 30 täglichen Fraktionen über 6 Wochen.</p> <p>Capecitabin 800 mg/m² 2x/tägl. an den Tagen der Strahlentherapie</p> <p>Comparison: <u>Schritt 1: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</u> Gemcitabin 1000 mg / m² 1x/Woche für 3 Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus, als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p><u>Schritt 2: Progressionsfreies Überleben</u></p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Toxizität</p> <p>Results: Follow-up Median 36,7 Monate (95% CI 27,6-43,8)</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem: 13,6 Monate (95% CI 12,3-15,3) GemErlo: 11,9 Monate (95% CI 10,4-13,5)</p> <p>HR 1,19 (95% CI 0,07-1,45) p=0,09</p> <p><u>RCth vs. Cth (2. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RCth: 15,2 Monate (95% CI 13,9-17,3) Cth: 16,5 Monate (95% CI 14,5-18,5)</p> <p>HR 1,03 (95% CI 0,79-1,34) p=0,83</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u> <u>Patienten ohne 2. Randomisierung</u> 7,7 Monate (95% CI 6,6-8,7 Monate)</p> <p><u>Patienten mit 2. Randomisierung und GemErlo in erster Randomisierung</u> Gem vs. Erlo Erhaltungstherapie Statistisch signifikant höher bei Gem Gem: 17,1 Monate (95% CI 15,3-19,0) ErloErhaltung: 14,5 Monate (95% CI 13,2-16,1)</p> <p>HR 1,32 (95% CI 1,01-1,72) p=0,04</p>

<p>Erkrankung nach RECIST 1.0</p> <p>6. Adäquate hämatologische, hepatische und Nierenfunktion</p> <p>7. Keine vorangegangene Chemotherapie oder Strahlentherapie</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Chemotherapie (Cth)</p> <p>Gemcitabin +/- Erlotinib</p> <p>Gemcitabin: 1000 mg / m² 1x/Woche für 3 Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p>Erlotinib: 100 mg 1x/tägl.</p> <p>Erhaltungsphase: Erlotinib 150 mg 1x/tägl.</p>	<p>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p>HR 1,12 (95% CI 0,92-1,36)</p> <p>p=0,26</p> <p>RCth vs. Cth (2. Randomisierung)</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p>RCth: 9,9 Monate (95% CI 8,8-10,4)</p> <p>Cth: 8,4 Monate (95% CI 7,8-9,4)</p> <p>HR 0,78 (95% CI 0,61-1,01)</p> <p>p=0,06</p> <p>Toxizität (Grad 3/4)</p> <p>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</p> <p>Statistisch signifikant häufiger bei GemErlo</p> <p>Anämie p=0,05</p> <p>Febrile Neutropenie p=0,03</p> <p>Diarrhöe p=0,006</p> <p>Akneiformer Ausschlag p=0,007</p> <p>Cth vs. RCth (2. Randomisierung)</p> <p>Statistisch signifikant häufiger bei RCth</p> <p>Übelkeit p=0,008</p> <p>Author's Conclusion: In this open label, randomized trial among patients with locally advanced pancreatic cancer with disease controlled after 4 months of induction chemotherapy, there was no significant difference in overall survival with chemoradiotherapy compared with chemotherapy alone, and there was no significant difference in overall survival with gemcitabine compared with gemcitabine plus erlotinib used as maintenance therapy.</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: This trial was supported by Roche and French National Institute of Cancer (INCa). Neither Roche nor the French National Institute of Cancer had a role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

COI: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Dr Hammel reports receiving consulting fees from Celgene. Dr Huguet reports receiving personal fees and nonfinancial support from Merck Serono and Celgene. Dr Goldstein reports receiving grant support from Celgene and Pfizer. Dr Bouché reports remuneration for serving as a Roche board member and for developing educational presentations for Lilly. Dr André reports receiving personal fees from Roche, Celgene, Sanofi, Merck Serono, and Amgen. Dr Chibaudel reports receiving personal fees from Roche and Sanofi. Dr Bonnetain reports receiving personal fees from Novartis, Merck Serono, Integragen, Nestle, Eisai, and Invecitys. Dr Louvet reports receiving honoraria from Celgene, Roche, and Sanofi. No other disclosures were reported.

Randomization: 1:1 Minimierungsverfahren, stratifiziert nach Zentrum und Performance Status (0-1 vs. 2)

Randomisierung erfolgte in 2 Schritten:

1. Induktionschemotherapie Gemcitabin mit/ohne Erlotinib für 4 Zyklen
2. Chemotherapie oder Radiochemotherapie für 2 weitere Monate.

(Für Patienten mit Tumorkontrolle, Performance Status von 2 oder besser und abgeschlossener Induktionschemotherapie. Patienten mit geringen Nebenwirkungen erhielten eine Erhaltungstherapie.)

Blinding: nicht verblindet (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Efficacy and safety assessments were conducted in the intent-to-treat (ITT) population.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Mokdad, Ali A. et al. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 35. 515-522. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte (propensity score matched analysis), multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA</p> <p>Number of Patient: n= 14941 (Gesamtkohorte) n= 8020 (gematchte Kohorte 3:1) n= 6015 (OP) n= 2005 (Neo)</p> <p><i>Subgruppenanalyse</i> n=2005 (Neo) n= 4044 (OP+Adj)</p> <p>Recruiting Phase: 2006-2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Stadium I oder II 2. Karzinom des Pankreaskopfes 3. Alter ≥18 Jahre 4. Kurative Resektion 5. Diagnose zwischen 2006-2012</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Fehlende Daten zum Vitalstatus 2. Fehlende Daten zum Follow-up 3. Fehlende Informationen über die Therapiesequenz 4. Nur neoadjuvante Bestrahlung</p>	<p>Intervention: Neoadjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie + kurative Operation (Neo)</p> <p>Comparison: Resektion (OP)</p> <p><i>Subgruppenanalyse</i> Resektion + adjuvante Therapie Radiochemotherapie oder Chemotherapie (OP+Adj)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Resektionsstatus Länge des Krankenhausaufenthaltes Wiederaufnahme Mortalität</p> <p>Results: Follow-up nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben <u>Neo vs. OP</u> statistisch signifikant länger bei Neo Neo: 26 Monate OP: 21 Monate HR 0,72 (95% CI 0,68-0,76) p<0,01</p> <p><i>Stadium I</i> statistisch signifikant länger bei Neo Neo: 29 Monate OP: 23 Monate p<0,01</p> <p><i>Stadium II</i> statistisch signifikant länger bei Neo Neo: 24 Monate OP: 21 Monate p<0,01</p> <p><i>Subgruppenanalyse</i> <u>Neo vs OP+Adj</u> statistisch signifikant länger bei Neo Neo: 26 Monate OP+Adj: 23 Monate p<0,01 HR 0,83 (95% CI 0,78-0,89)</p> <p>Resektionsstatus <i>Positive Resektionsränder</i> <u>Neo vs. OP</u> statistisch signifikant häufiger bei OP Neo: 17% OP: 24% p<0,01</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes <u>Neo vs. OP</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Neo: 11 Tage (+/-10) OP: 11 Tage (+/-10) p=0,86</p> <p>Wiederaufnahme (30 Tage) <u>Neo vs. OP</u> kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

Neo: 8%
OP: 9%
p=0,17

Mortalität
30-Tage-Mortalität
Neo vs. OP

kein statistisch signifikanter Unterschied

Neo: 3%
OP: 3%
p=0,16

90-Tage-Mortalität
Neo vs. OP

kein statistisch signifikanter Unterschied

Neo: 6%
OP: 6%
p=0,22

Author's Conclusion: In conclusion, this study lends further support for the use of NAT as a favorable patient selection strategy in the management of resectable, early-stage pancreatic adenocarcinoma. In patients with resected pancreatic head adenocarcinoma, a survival benefit was observed for patients who underwent NAT followed by resection compared with UR, and this survival advantage held for patients who received UR+AT. This data will hopefully provide support and encouragement for participation in the currently open clinical trials evaluating the role of NAT for clinically staged patients with resectable pancreatic cancer.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Disclosures provided by the authors are available with this article at ascopubs.org/journal/jco.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte (propensity score matched analysis)

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Versteijne, E. 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. . JCO1902274. 2020

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 2	Intervention: Neoadjuvante Radiochemotherapie (Neo)	Primary: Gesamtüberleben
Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (16 Zentren), Niederlande	• 2,4 Gy 15 Fraktionen in 3 Wochen +	Secondary: krankheitsfreies Überleben Lokoregional Metastasen-freies Intervall Fernmetastasen-freies Intervall Resektionsrate R0-Resektion

(PREOPANC Studie)

Number of Patient: n=246
Gesamtpopulation n=119 (Neo)
n=127 (OP)

Recruiting Phase: 04/2013-07/2017

Inclusion Criteria:
1. pathologisch bestätigtes PDAC, ohne Fernmetastasen
2. Resektabel oder Borderline resektabel
3. CT des Abdomens nicht älter als 4 Wochen
4. WHO Performance Status ≤ 1
5. Adäquate hämatologische, hepatische und Nierenfunktion

Exclusion Criteria:
1. cT1 Tumor
2. frühere maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren
3. vorangegangene Strahlen- oder Chemotherapie

- 1000 mg/m² Gemcitabin an Tag 1, 8, und 15 innerhalb von 4 Wochen, gefolgt von einem modifizierten Zyklus mit Gemcitabin (1000 mg/m² an Tag 1 und 8 eines 3 Wochenzyklus)
- nach 4 Wochen Exploration und ggf. Resektion
- adjuvante Therapie mit 1000 mg/m² Gemcitabin an Tag 1, 8, 15 in 4 Zyklen von 4 Wochen

Comparison:
Primäre Operation (OP)
• Ggf. präoperative biliäre Drainage bei Bilirubin Level > 250µmol/l
• Pankreasresektion
• Adjuvante Therapie 6 Kurse 1000mg/m² Gemcitabin an Tag 1, 8 und 15 in einem 4 Wochen-Zyklus, 6 Zyklen

Toxizität

Results: Follow-up
Median 27 Monate

Gesamtüberleben (Median)
Neo vs OP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 16 Monate (13,0-20,9)
OP: 14,3 Monate (12,7-17,9)

HR 0,78 (95% CI: 0,58-1,05)
p=0,096

Subgruppenanalyse

resektables PDAC, n=133
Neo vs. OP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 14,6 Monate
OP: 15,6 Monate

HR 0.96 (95% CI: 0.64-1.44)
p=0.830

Borderline resektables PDAC, n=133
Statistisch signifikant höher in Neo
Neo: 17,6 Monate
OP: 13,2 Monate

HR 0,62 (95% CI: 0,40-0,95)
p=0,029

Krankheitsfreies Überleben
Neo vs OP
statistisch signifikant höher in Neo
Neo: 8,1 Monate
OP: 7,7 Monate

HR 0,73 (95% CI: 0,55-0,96)
p=0,0320

Subgruppenanalyse

resektables PDAC, n=133
Neo vs. OP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 9,2 Monate
OP: 9,3 Monate

HR 0.88, 95% CI: 0,60-1,28
p=0.520

Borderline resektables PDAC, n=133
Statistisch signifikant höher in Neo
Neo: 6,3 Monate
OP: 6,2 Monate

HR 0,59, 95% CI: 0,39-0,89
p=0,013

Lokoregional Metastasen-freies Intervall

Subgruppenanalyse

Borderline resektables PDAC, n=133
Statistisch signifikant länger in Neo

Neo: 27,7 Monate
OP: 11,8 Monate

HR 0,54, 95% CI: 0,32-0,91
p=0,022

Fernmetastasen-freies Intervall
Neo vs OP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 17,4 Monate
OP: 12,5 Monate

HR 0,82 (95% CI: 0,58-1,14)
p=0,2400

Resektionsrate
Neo vs. OP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 61%
OP: 72%
p=0,58

R0-Resektion
Neo vs. OP
Statistisch häufiger in Neo
Neo: 72%
OP: 40%
p<0,001

Subgruppenanalyse

Borderline resektables PDAC, n=92
Statistisch signifikant häufiger in Neo
Neo: 22/28 (79%)
OP: 5/38 (13%)

OR 24,20, 95% CI: 6,57-89,12
p<0,001

Toxizität, alle Grade
Neo vs OP
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Neo: 52%
OP: 41%

HR 1,57; 95% CI: 0,95-2,60)
p=0,960

Author's Conclusion: In conclusion, this national, multicenter, randomized, phase III trial of preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery in resectable or borderline resectable PDAC did not show a significant OS benefit of preoperative chemoradiotherapy. The consistent benefits for most secondary end points and the better compliance with preoperative chemoradiotherapy compared with postoperative adjuvant chemotherapy suggest superiority of the neoadjuvant approach.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by the Dutch Cancer Society (KWF) (UVA 2012-5696), which funded the data management (central and local) and onsite monitoring of the trial. The Dutch Cancer Society (KWF) did not influence the design or analysis of the study.

COI: Disclosures provided by the authors and data availability statement (if applicable) are available with this article at DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02274>. → nicht einsehbar

Randomization: 1:1 Randomisierung, Randomisierungsmethode nicht angegeben

Blinding: keine Verblindung

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Prognostic Studies: 2 Bewertung(en)

Truty, M. J. et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer. Annals of surgery. . 2019

Population	Intervention	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=194</p> <p>Recruiting Phase: 2010-2017</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pankreaskarzinom (bestätigt durch Biopsie) 2. Borderline resektabel 3. lokal fortgeschritten 4. neoadjuvante Therapie <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. variant exokrine Karzinome 2. intraduktale papilläre muzinöse Karzinome 3. Patienten ohne Zustimmung zur Nutzung ihrer Daten 	<p>Intervention:</p> <p>Neoadjuvante Therapie + OP:</p> <p>Induktionstherapie mit FOLFIRINOX oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel</p> <p>gefolgt von Radiochemotherapie (50 – 50,4 Gy, in 25-28 Fraktionen über 5 Wochen und orale oder intravenöse radiosensitivierende Chemotherapie)</p> <p>Resektion mindestens 4 Wochen nach der Radiochemotherapie</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Rezidivfreies Überleben (RFS)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Postoperative Komplikationen</p> <p>Secondary: Prädiktoren für OS bzw RFS</p> <p>Results: Follow-Up: Median 22,4 Monate</p> <p>Rezidivfreies Überleben</p> <p>Median 23,5 Monate</p> <p>Raten:</p> <p>1-Jahr: 65%</p> <p>2-Jahre: 48%</p> <p>3-Jahre: 32%</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Median 58,8 Monate</p> <p>Raten:</p> <p>1-Jahr: 96%</p> <p>2-Jahre: 78%</p> <p>3-Jahre: 62%</p> <p>Postoperative Komplikationen</p> <p>Clavien-Dindo ≥ Grad III-Komplikationen: 36%</p> <p>Verzögerte Magenentleerung: 17%</p> <p>Pankreasfistel: 14%</p> <p>Blutungen: 11%</p> <p>90-Tage-Mortalität: 6,7%</p> <p>Prädiktoren RFS</p> <p>Optimale CA19-9 Response nach Chemotherapie</p> <p>Nein vs. Ja</p> <p>Statistisch signifikant länger bei Ja</p> <p>Nein: 10,5 Monate</p> <p>Ja: 29,3 Monate</p> <p>HR 0,41 (95% CI 0,2-0,7)</p> <p>p<0,001</p>

Anzahl der Chemotherapiezyklen**<6 Zyklen vs. ≥6 Zyklen****Statistisch signifikant länger bei ≥6 Zyklen****<6 Zyklen: 10,3 Monate****≥6 Zyklen: 27,3 Monate****HR 0,49 (95% CI 0,3-0,8)****p=0,004****Starkes pathologisches Ansprechen****Statistisch signifikant länger bei starkem Ansprechen****Kein starkes Ansprechen: 12,1 Monate****Starkes Ansprechen: Nicht angegeben****HR 0,26 (95% CI 0,1-0,5)****p<0,001****Prädiktoren OS****Optimale CA19-9 Response nach Chemotherapie****Nein vs. Ja****Statistisch signifikant länger bei Ja****Nein: 30,2 Monate****Ja: 60,5 Monate****HR 0,49 (95% CI 0,3-0,9)****p=0,01****Anzahl der Chemotherapiezyklen****<6 Zyklen vs. ≥6 Zyklen****Statistisch signifikant länger bei ≥6 Zyklen****<6 Zyklen: 23,9 Monate****≥6 Zyklen: 60,1 Monate****HR 0,45 (95% CI 0,2-0,8)****p<0,001****Starkes Ansprechen****Statistisch signifikant länger bei starkem Ansprechen****Kein starkes Ansprechen: 34,5 Monate****Starkes Ansprechen: 72,1 Monate****HR 0,16 (95% CI 0,1-0,4)****p<0,001**

Author's Conclusion: TNT for BR/LA PDAC is based on rationale consideration of tumor biology and cancer dissemination and likely an optimal sequencing strategy. It allows initial treatment of occult metastases, locoregional tumor control, improved margin rates for larger patient proportion eligible for resection, and spares patients demonstrating overt chemoresistance potentially futile, higher-risk operations. Surgical outcomes after TNT are favorable with survival dependent on both chemotherapy duration and objective responses to chemotherapy, which are potentially modifiable before proceeding to resection by alterations in chemotherapeutic administration. If we postulate neoadjuvant therapy ultimately prolongs survival, we must demonstrate chemotherapeutic response preoperatively, otherwise suboptimal outcomes are anticipated. Future prospective studies should focus on defining response endpoints; the critical question is not whether we should consider neoadjuvant therapy, but how it is best accomplished.

Methodical Notes**Funding Sources: nicht angegeben****COI: The authors declare no conflict of interests.****Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)****Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)**

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Tsai, S. et al. Importance of Normalization of CA19-9 Levels Following Neoadjuvant Therapy in Patients With Localized Pancreatic Cancer. Ann Surg. 271. 740-747. 2020

Population	Intervention	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=131 Gesamtpopulation n=33 Quartil 1 n=33 Quartil 2 n=33 Quartil 3 n=32 Quartil 4</p> <p>Recruiting Phase: 2009-2017</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Resektables oder borderline resektables Pankreaskarzinom 2. Neoadjuvante Therapie + OP</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Keine neoadjuvante Therapie 2. Normaler CA19-9 Wert (≤ 35U/ml) bei Diagnose 3. Keine vollständigen CA19-9 Werte zur Verfügung</p>	<p>Intervention: Prognostische Relevanz des erhöhten CA19-9 Wertes im Therapieverlauf</p> <p><i>Prätherapeutischer CA19-9 (Quartile)</i> Quartil 1 Median 51 U/ml Quartil 2 Median 118 U/ml Quartil 3 Median 396 U/ml Quartil 4 Median 1036 U/ml</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Veränderung des CA19-9 im Therapieverlauf Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Veränderung des CA19-9 im Therapieverlauf</p> <p><u>Normalisierung des CA19-9 nach neoadjuvanter Therapie</u> Gesamtpopulation: 51 (39%) Quartil 1 20 (66%) Quartil 2 12 (36%) Quartil 3 10 (30%) Quartil 4 7 (22%)</p> <p><u>Anstieg des CA19-9 nach neoadjuvanter Therapie</u> Gesamtpopulation: 12 (9%)</p> <p><u>Normalisierung des CA19-9 postoperativ</u> Gesamtpopulation: 88 (67%) Quartil 1 30 (91%) Quartil 2 18 (55%) Quartil 3 21 (63%) Quartil 4 19 (59%)</p> <p>Gesamtüberleben (Median) Gesamtpopulation: 30 Monate Quartil 1 68 Monate Quartil 2 25 Monate Quartil 3 25 Monate Quartil 4 26 Monate</p> <p><u>Quartil 1 vs. Quartil 2</u> Statistisch signifikant höheres Todesrisiko in Quartil 2 HR 2,68 (95% CI 1,25-5,08) p=0,01</p> <p><u>Quartil 1 vs. Quartil 3</u> Statistisch signifikant höheres Todesrisiko in Quartil 3 HR 3,15 (95% CI 1,45-6,84) p=0,004</p> <p><u>Quartil 1 vs Quartil 4</u> Statistisch signifikant höheres Todesrisiko in Quartil 4 HR 3,22 (95% CI 1,49-6,97) p=0,003</p> <p><u>Nach neoadjuvanter Therapie (präop) normalisiert vs. weiterhin erhöht</u> Statistisch signifikant länger bei normalisiertem Wert normalisiert: 46 Monate (n=29 Patienten) weiterhin erhöht: 23 Monate (n=69 Patienten) HR 2,43 (95% CI 1,16-5,09) p=0,02</p> <p><u>Nach neoadjuvanter Therapie + Op normal präop + postop vs. erhöht präop +postop</u></p>

Statistisch signifikant kürzer bei erhöht/erhöht
Normal/normal: 46 Monate
erhöht/erhöht: 19 Monate
HR 4,03 95% CI 1,63-9,97
p=0,003

Author's Conclusion: The CA19-9 response to induction therapy provides a window of opportunity for clinicians to view a patient's complex tumor biology. The value of extended neoadjuvant therapy to achieve normalization of CA19-9 should be an area of further study. Additional biomarkers under development will add to the value of CA19-9 and provide physicians with a more accurate prediction of whether surgery will provide a clinically meaningful and durable benefit to the individual patient.

Methodical Notes

Funding Sources: We Care Fund for Medical Innovation and Research, Ronald Burklund Eich Pancreatic Cancer Research Fund, Association of VA Surgeons Karl Storz Research Grant

COI: The authors report no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben (retrospektiv)

Notes:

Schlüsselfrage:**SF 4.9 Neoadjuvante Therapien - Schema Systemtherapie****Evidenz für Schema Systemtherapie**

- Gemcitabin
- Folfirinox
- Gem & nab-Paclitaxel

Inhalt: 7 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Dhir, M. 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Gemenetzi, Georgios 2018	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Hackert, T. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland
Hammel, Pascal 2016	2	RCT, Phase III, multizentrisch (80 Zentren), Frankreich, Australien, Neuseeland, Belgien, Schweden
Jang, J. Y. 2018	2	RCT, Phase II/III, multizentrisch (4 Krankenhäuser) Korea
Neoptolemos, J. P. 2017	2	RCT, Phase III, multizentrisch (92 Kliniken), international (England, Schottland, Wales, Deutschland, Frankreich, Schweden)
Pietrasz, Daniel 2019	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (23 Zentren), Frankreich

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 7 Bewertung(en)

Dhir, M. et al. FOLFIRINOX Versus Gemcitabine/Nab-Paclitaxel for Neoadjuvant Treatment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Head Adenocarcinoma. <i>Annals of Surgical Oncology</i> . 25. 1896-1903. 2018		
Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=193 Gesamtpopulation n=73 FOLFIRINOX n=120 GemNab</p> <p>Recruiting Phase: 06/2011 – 05/2017</p> <p>Inclusion Criteria: 1. resektabes und borderline-resektabes PDAC 2.</p>	<p>Intervention: neoadjuvant FOLFIRINOX</p> <p>Tag 1 und 14 eines 4-Wochen-Zyklus</p> <p>Comparison: neoadjuvant Gemcitabine + Nab-Paclitaxel (GemNab)</p> <p>Tag 1, 8 und 15 eines 4-</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: 80%ige Reduktion des CA19-9-Spiegels zwischen dem Beginn der neoadjuvanten Behandlung (NAT) und der Resektion</p> <p>Results: Follow-Up: Median 27.5 Monate (95% CI 22,6-31,7)</p> <p>Gesamtüberleben FOLFIRINOX vs. GemNab kein statistisch signifikanter Unterschied FOLFIRINOX: 38,7 Monate (95% CI 25,7-50,6) GemNab: 28,6 Monate (95%CI 23,8-34,4) p=0.214</p> <p>80%ige Reduktion des CA19-9-Spiegels FOLFIRINOX vs. GemNab kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

<p>Pankreatoduodenektomie 3. neoadjuvante Therapie mit FOLFIRINOX oder Gemcitabin+Nab-Paclitaxel</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Wochen-Zyklus</p>	<p>FOLFIRINOX: 44% GemNab: 46% p=0.819</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, both FOLFIRINOX and GemNab are viable neoadjuvant options for resectable and borderline resectable pancreatic head cancer. In this study, FOLFIRINOX was associated with a 4.9-month improvement in OS compared with GemNab after adjustment for covariates. Results of the ongoing randomized S1505 trial will provide further insight into the effectiveness of neoadjuvant FOLFIRINOX and GemNab for localized pancreatic head adenocarcinoma.</p>
---	-----------------------------	---

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleichbehandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Gemenetzis, Georgios et al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. Annals of surgery. . . 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------------	------------------

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospective Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=415 Gesamtpopulation n=84 Resektion n=331 keine Resektion</p> <p>Recruitment Phase: 01/2013 – 09/2017</p> <p>Inclusion Criteria: 1. lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Evaluation erst</p>	<p>Intervention: neoadjuvante Therapie und Resektion</p> <p>Comparison: neoadjuvante Therapie und keine Resektion</p>	<p>Primary: Resektionsrate Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: nicht angegeben</p> <p>Resektionsrate nach neoadjuvanter Therapie und chirurgischer Exploration: 20%</p> <p>Gesamtüberleben (Median) Resektion vs. ohne Resektion statistisch signifikant höher bei Resektion Resektion: 35,3 Monate (95%CI 24,5-46,0) Keine Resektion: 16,2 Monate (95%CI 15,2-17,3) p<0,001</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u> <u>Patienten ohne Resektion</u> Gemcitabin-basiert vs. FOLFIRINOX-basiert Kein statistisch signifikanter Unterschied Gemcitabin: 16 Monate</p>
--	---	--

<p>nach OP 2. Resektion außerhalb der Studienklinik 3. andere Pathologie 4. keine CT-Bildgebung 5. gleichzeitiger anderer Primärtumor 6. metastasiert 7. lost to follow-up</p>	<p>FOLFIRINOX: 17,4 Monate p=0,134</p> <p><u>zusätzliche neoadjuvante Strahlentherapie mit Strahlentherapie vs. ohne Strahlentherapie</u> statistisch signifikant länger mit Strahlentherapie mit Strahlentherapie: 20 Monate ohne Strahlentherapie: 14 Monate p<0,001</p> <p>Author's Conclusion: This large retrospective study demonstrates the current trends in LAPC treatment. Improved overall survival does not seem to correlate with a specific neoadjuvant regimen. Patients who receive 4 months of neoadjuvant treatment without signs of disease progression may be eligible for surgical exploration and resection. In our study, this resected cohort is 20% of all LAPC patients. Patients who underwent surgical resection of the primary tumor had significantly better overall survival, reaching a median of 35 months. A multidisciplinary approach in high-volume centers is necessary to identify these patients. Future prospective trials are required to define the optimal neoadjuvant treatment for LAPC.</p>
--	--

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by SPORE in GI Cancer CA 62924

COI: The authors report no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Hackert, T. et al. Locally advanced pancreatic cancer: Neoadjuvant therapy with folfirinnox results in resectability in 60% of the patients. Annals of surgery. 264. 457-461. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=575 Gesamtpopulation n=125 (FOL) n=322 (Gem) n=128 (andere)</p> <p>Recruitment Phase: 10/2001 – 06/2015</p>	<p>Intervention: Neoadjuvante Therapie mit FOLFIRINOX (FOL) + Resektion</p> <p>Comparison: Neoadjuvante Therapie andere Regime (andere) + Resektion</p> <p>Subgruppe Neoadjuvante Therapie mit</p>	<p>Primary: Resektabilität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Resektionsraten Morbidity Mortality</p> <p>Results: Follow-up Median 12,2 Monate (0,2-114 Monate)</p> <p>Gesamtüberleben <u>FOL vs. Gem/andere</u> Statistisch signifikant höher in FOL HR 0,68, 95% CI 0,51-0,92 p=0,0134</p> <p><u>Resektion vs. Exploration</u></p>

<p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. lokal fortgeschrittenes PDAC 2. Neoadjuvante Therapie 3. Resektion <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Gemcitabin und Strahlentherapie (Gem)</p>	<p>Statistisch signifikant länger bei Resektion Resektion: 15,3 Monate Exploration: 8,5 Monate HR 0,51, 95% CI 0,41-0,64 p<0,0001</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p><u>Gesamtüberleben nach Resektion</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Fol: 16,0 Monate Gem: 16,5 Monate Andere: 14,5 Monate p=0,8582</p> <p>3-Jahres Überleben <u>Resektion vs. Exploration</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Resektion: 23,0% Exploration: 2,4% p<0,0001</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p><u>3-Jahres Überleben nach Resektion</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied FOL: 28,1% Gem: 23,2% Andere: 19,7% p=0,8582</p> <p>Resektionsraten FOL vs. Gem/andere Statistisch signifikant häufiger in FOL FOL: 76/125 (60,8%) Gem oder andere: 216/450 (48%) p=0,0113</p> <p>Morbidität <u>Perioperative Outcomes</u> kein statistisch signifikanter Unterschied zw. allen Gruppen, bzgl. chirurgische Komplikationen: 30,3% andere Morbiditäten: 21,9%</p> <p>Mortalität (30-Tage) kein statistisch signifikanter Unterschied Fol: 2,4% Gem: 2,8% Andere: 1,6% p=0,875</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, Folfirinox seems to be the most effective neoadjuvant therapy for unresectable PDAC and can achieve a significantly higher secondary resection rate than other treatments and a better long-term survival. It should be considered in all patients fit for this regimen and consecutive surgical exploration.</p>
---	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors report no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Fifty-one patients (8.9%) were lost to follow-up and excluded from survival

analysis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Hammel, Pascal 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 - Journal of the American Medical Association. 315. 1844-1853. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (80 Zentren), Frankreich, Australien, Neuseeland, Belgien, Schweden</p> <p>Number of Patient: <u>1.</u> <u>Randomisierung</u> n=442</p> <p>Gesamtpopulation n=223 (Gem) n=219 (GemErlo)</p> <p><u>2.</u> <u>Randomisierung</u> n=269</p> <p>Gesamtpopulation n=136 (Cth) n=133 (RCth)</p> <p>Recruiting Phase: 02/2008-12/2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Pankreaskarzinom 2. lokal fortgeschritten 3. Stadium III 4. Alter ≥18 Jahre 5. Messbare oder evaluierbare Erkrankung nach RECIST 1.0 6. Adäquate hämatologische, hepatische und</p>	<p>Intervention: <u>Schritt 1: Gemcitabin + Erlotinib (GemErlo)</u> Gemcitabin: 1000 mg/m² 1x/Woche für 3 Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus, als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p>Erlotinib: 100 mg 1x/tägl.</p> <p><u>Schritt 2: Radiochemotherapie (RCth)</u> Strahlentherapie: 54 Gy in 30 täglichen Fraktionen über 6 Wochen.</p> <p>Capecitabin 800 mg/m² 2x/tägl. an den Tagen der Strahlentherapie</p> <p>Comparison: <u>Schritt 1: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</u> Gemcitabin 1000 mg / m² 1x/Woche für 3 Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus, als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p><u>Schritt 2: Chemotherapie (Cth)</u> Gemcitabin +/- Erlotinib Gemcitabin: 1000 mg / m² 1x/Woche</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Toxizität</p> <p>Results: Follow-up Median 36,7 Monate (95% CI 27,6-43,8)</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem: 13,6 Monate (95% CI 12,3-15,3) GemErlo: 11,9 Monate (95% CI 10,4-13,5)</p> <p>HR 1,19 (95% CI 0,07-1,45) p=0,09</p> <p><u>RCth vs. Cth (2. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RCth: 15,2 Monate (95% CI 13,9-17,3) Cth: 16,5 Monate (95% CI 14,5-18,5)</p> <p>HR 1,03 (95% CI 0,79-1,34) p=0,83</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u> <u>Patienten ohne 2. Randomisierung</u> 7,7 Monate (95% CI 6,6-8,7 Monate)</p> <p><u>Patienten mit 2. Randomisierung und GemErlo in erster Randomisierung</u> Gem vs. Erlo Erhaltungstherapie Statistisch signifikant höher bei Gem Gem: 17,1 Monate (95% CI 15,3-19,0) ErloErhaltung: 14,5 Monate (95% CI 13,2-16,1)</p> <p>HR 1,32 (95% CI 1,01-1,72) p=0,04</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,12 (95% CI 0,92-1,36) p=0,26</p>

<p>Nierenfunktion 7. Keine vorangegangene Chemotherapie oder Strahlentherapie</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>für 3 Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p>Erlotinib: 100 mg 1x/tägl.</p> <p>Erhaltungsphase: Erlotinib 150 mg 1x/tägl.</p>	<p><u>RCth vs. Cth (2. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RCth: 9,9 Monate (95% CI 8,8-10,4) Cth: 8,4 Monate (95% CI 7,8-9,4)</p> <p>HR 0,78 (95% CI 0,61-1,01) p=0,06</p> <p>Toxizität (Grad 3/4) <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Statistisch signifikant häufiger bei GemErlo Anämie p=0,05 Febrile Neutropenie p=0,03 Diarrhöe p=0,006 Akneiformer Ausschlag p=0,007</p> <p><u>Cth vs. RCth (2. Randomisierung)</u> Statistisch signifikant häufiger bei RCth Übelkeit p=0,008</p> <p>Author's Conclusion: In this open label, randomized trial among patients with locally advanced pancreatic cancer with disease controlled after 4 months of induction chemotherapy, there was no significant difference in overall survival with chemoradiotherapy compared with chemotherapy alone, and there was no significant difference in overall survival with gemcitabine compared with gemcitabine plus erlotinib used as maintenance therapy.</p>
--	---	--

Methodical Notes

Funding Sources: This trial was supported by Roche and French National Institute of Cancer (INCa). Neither Roche nor the French National Institute of Cancer had a role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

COI: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Dr Hammel reports receiving consulting fees from Celgene. Dr Huguet reports receiving personal fees and nonfinancial support from Merck Serono and Celgene. Dr Goldstein reports receiving grant support from Celgene and Pfizer. Dr Bouché reports remuneration for serving as a Roche board member and for developing educational presentations for Lilly. Dr André reports receiving personal fees from Roche, Celgene, Sanofi, Merck Serono, and Amgen. Dr Chibaudel reports receiving personal fees from Roche and Sanofi. Dr Bonnetain reports receiving personal fees from Novartis, Merck Serono, Integragen, Nestle, Eisai, and Invectys. Dr Louvet reports receiving honoraria from Celgene, Roche, and Sanofi. No other disclosures were reported.

Randomization: 1:1 Minimierungsverfahren, stratifiziert nach Zentrum und Performance Status (0-1 vs. 2)
Randomisierung erfolgte in 2 Schritten:

1. Induktionschemotherapie Gemcitabin mit/ohne Erlotinib für 4 Zyklen
2. Chemotherapie oder Radiochemotherapie für 2 weitere Monate.

(Für Patienten mit Tumorkontrolle, Performance Status von 2 oder besser und abgeschlossener Induktionschemotherapie. Patienten mit geringen Nebenwirkungen erhielten eine Erhaltungstherapie.)

Blinding: nicht verblindet (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Efficacy and safety assessments were conducted in the intent-to-treat (ITT) population.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Jang, J. Y. et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Annals of surgery*. 268. 215-222. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II/III, multizentrisch (4 Krankenhäuser) Korea</p> <p>Number of Patient: n=50 Gesamtpopulation n=27 (NeoCRT) n=23 (OP)</p> <p>Recruiting Phase: 03/2012-10/2014</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Möglichkeit das Protokoll in vollem Umfang zu durchzuführen Alter 10-75 Jahre histologisch oder zytologisch bestätigtes borderline resektables Pankreaskarzinom keine vorausgegangene Chemotherapie adäquate hämatologische, hepatische und Nierenfunktion <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> gleichzeitige ungeplante Tumortherapie gleichzeitige oder vergangene andere Krebserkrankung (außer komplette Remission >5 Jahre) unkontrollierte systemische Erkrankung (z.B. infektiöse Erkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung) 	<p>Intervention:</p> <p>Neoadjuvante Chemoradiotherapie (NeoCRT)</p> <p>Radiotherapie: 45 Gy in 25 Fraktionen und 9 Gy in 5 Fraktionen (5 x pro Woche für 6 Wochen)</p> <p>Chemotherapie: Gemcitabin. Intravenös, 400 mg/m² (eine Stunde vor Strahlentherapie)</p> <p>Erhaltungstherapie: Gemcitabin, intravenös, 1000 mg/m², 30-40min an Tag 1, 8, 15 alle 4 Wochen für 4 Zyklen, 4 bis 6 Wochen nach OP und Chemoradiotherapie</p> <p>Comparison: Primäre Operation (OP) + Adjuvante Chemoradiotherapie innerhalb 8 Wochen postoperativ</p> <p>Erhaltungstherapie: Gemcitabin, intravenös, 1000 mg/m², 30-40min an Tag 1, 8, 15 alle 4 Wochen für 4 Zyklen, 4 bis 6 Wochen nach OP und Chemoradiotherapie</p>	<p>Primary: 2-Jahres Überleben</p> <p>Secondary: 1-Jahres-Überleben Gesamtüberleben Resektionsstatus Rezidive</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>2-Jahres Überleben NeoCRT vs. OP Statistisch signifikant höher bei NeoCRT NeoCRT: 40,7% OP: 26,1% HR 1,97 (95% CI 1,07-3,62) p=0,028</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p><u>Patienten mit Chemoradiotherapie und OP (PP1)</u> NeoCRT vs OP Kein statistisch signifikanter Unterschied NeoCRT: 41,2% OP: 41,7% HR 1,50 (95% CI 0,66-3,36) p=0,337</p> <p><u>Patienten mit Chemoradiotherapie und OP und Erhaltungstherapie (PP2)</u> NeoCRT vs OP Kein statistisch signifikanter Unterschied NeoCRT: 75,0% OP: 66,7% HR 1,88, 95% CI 0,53-6,60 p=0,326</p> <p>1-Jahres Überleben NeoCRT vs. OP Keine Angaben zur statistischen Signifikanz NeoCRT: 74,1% OP: 47,8%</p> <p>Gesamtüberleben (Median) NeoCRT vs. OP Keine Angaben zur statistischen Signifikanz NeoCRT: 21 Monate OP: 12 Monate</p> <p>Resektionsstatus R0-Resektion NeoCRT vs. OP Statistisch signifikant häufiger bei NeoCRT NeoCRT: 82,4% OP: 33,3% p=0,010</p> <p>Rezidive NeoCRT vs. OP Kein statistisch signifikanter Unterschied NeoCRT: 88,2% OP: 88,9%</p>

p=1,000

Author's Conclusion: In conclusion, this is the first randomized clinical trial to investigate the oncological benefits of neoadjuvant treatment in BRPC. Neoadjuvant treatment, rather than upfront surgery, should be considered for patients with BRPC. Future studies are needed to identify more effective systemic treatments that control local disease and reduce systemic metastasis after treatment.

Methodical Notes

Funding Sources: In conclusion, this is the first randomized clinical trial to investigate the oncological benefits of neoadjuvant treatment in BRPC. Neoadjuvant treatment, rather than upfront surgery, should be considered for patients with BRPC. Future studies are needed to identify more effective systemic treatments that control local disease and reduce systemic metastasis after treatment.

COI: The authors declare no conflict of interests.

Randomization: 1:1 Randomisierung via web-based system, stratified by surgeon

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat analysis, per-protocol analysis (PP)

PP1 analysis included patients who underwent both chemoradiation and surgery, and

PP2 analysis included patients who underwent both treatments as well as maintenance chemotherapy.

The safety monitoring committee decided on early termination of this study on the basis of the statistical significance of neoadjuvant treatment efficacy, in consideration of patient safety.

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Neoptolemos, J. P. 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. *The Lancet*. 389. 1011-1024. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (92 Kliniken), international (England, Schottland, Wales, Deutschland, Frankreich, Schweden)</p> <p>Number of Patient: n=732</p> <p>Gesamtpopulation (randomisiert)</p> <p><u>ITT-Population</u></p>	<p>Intervention: Gemcitabin + Capectiabin (GemCap)</p> <p><u>Gemcitabin</u> 1000 mg/m² intravenöse Infusion 1x pro Woche über 3 Wochen 1 Woche Pause Zyklus: 4 Wochen 6 Zyklen</p> <p><u>Capecitabin</u> 1660 mg/m²</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: 1-Jahres-Überleben 2-Jahres-Überleben 5-Jahres-Überleben Rezidivfreies Überleben Toxizitäten Lebensqualität</p> <p>Results: Follow-Up: Median 43,2 Monate (95% CI 39,7-45,5)</p> <p>Gesamtüberleben <u>GemCap vs. Gem</u> statistisch signifikant länger bei GemCap GemCap: 28,0 Monate (95% CI 23,5-31,5) Gem: 25,5 Monate (95% CI 22,7-27,9) HR 0,82 (95% CI 0,68-0,98) p=0,032</p>

<p>n=366 Gem n=364 GemCap</p> <p><u>Safety-Population</u> n=366 Gem n=359 GemCap</p> <p>Recruitment Phase: 11/2008 – 09/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter ≥18 Jahre 2. Histologisch bestätigtes PDAC 3. Vollständige R0 oder R1 Resektion 4. kein maligner Aszites 5. Keine Lebermetastasen 6. Keine peritonealen oder Lebermetastasen 7. Keine entfernte intra- oder extra abdominale Ausbreitung 8. Vollständige Erholung von der OP 9. WHO Performance-Status ≤2 10. Kreatinin Clearance ≥50 ml/min 11. Lebenserwartung >3 Monate</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Neoadjuvante Chemotherapie oder andere vorrangegangene Chemotherapie 2. R2 Resektion 3. pankreatisches Lymphom 4. TNM Stadium IV</p>	<p>oral pro Tag 21 Tage 7 Tage Pause 6 Zyklen</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</p> <p>1000 mg/m2 Infusion 1x pro Woche über 3 Wochen 1 Woche Pause Zyklus: 4 Wochen 6 Zyklen</p>	<p>1-Jahres-Überleben <u>GemCap vs. Gem</u> GemCap: 84,1% (95% CI 79,9-87,5) Gem: 80,5% (95% CI 76,0-84,3)</p> <p>2-Jahres-Überleben <u>GemCap vs. Gem</u> GemCap: 53,8% (95% CI 48,8-58,8) Gem: 52,1% (95% CI 46,7-57,2)</p> <p>5-Jahres-Überleben <u>GemCap vs. Gem</u> GemCap: 28,8% (95% CI 22,9-35,2) Gem: 16,3% (95% CI 10,2-23,7)</p> <p>Rezidivfreies Überleben <u>GemCap vs. Gem</u> kein statistisch signifikanter Unterschied GemCap: 13,9 Monate (95% CI 12,1-16,6) Gem: 13,1 Monate (95% CI 11,6-15,3) HR 0,86 (95% CI 0,73-1,02) p=0,082</p> <p>Toxizitäten <u>Schwere Toxizitäten</u> GemCap vs. Gem Kein statistisch signifikanter Unterschied GemCap: 24% Gem: 26% p>0,05</p> <p>Lebensqualität GemCap vs. Gem kein statistisch signifikanter Unterschied HR -0,10 (95% CI -0,29-0,09) p=0,3</p> <p>Author's Conclusion: Added value of this study In ESPAC-4, estimated 5 year survival confirmed the ESPAC-3(v2) estimates for gemcitabine. Survival favoured adjuvant gemcitabine plus capecitabine in most clinical subgroups, including patients with R1 resection margins. This was a pragmatic trial including all patients who had undergone resection for pancreatic ductal adenocarcinoma including WHO performance status 0, 1 and 2, R1 resection margins, and all patients irrespective of postoperative CA19-9 concentration. The improved survival results were achieved without any significant increase in overall toxicity and was manageable with protocol driven capecitabine dose reduction when required.</p> <p>Implications of all the available evidence The ESPAC-4 trial establishes the combination of gemcitabine and capecitabine as the treatment of choice in the adjuvant setting after resection for pancreatic ductal adenocarcinoma.</p>
---	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: This study was funded by Cancer Research UK (grant number C245/A8968/A15957) and sponsored by the Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals NHS Trust, Liverpool, UK. DC is funded by the National Institute for Health Research Biomedical Research Centre at the Royal Marsden. TM is funded by the National Institute for Health Research Biomedical Research Centre at University College London Hospital.

COI: JPN reports grants from Cancer Research UK, Taiho Pharma (Japan), KAEL GemVax (Korea), AstraZeneca, Clovis Oncology and Ventana, and Pharma Nord; payment for lectures from Amgen, and Mylan; paid consultancy from Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Novartis Pharma AG, KAEL GemVax, and Astellas; and educational travel grants from NUCANA, all outside the submitted work. JPN is a National Institute for Health Research (NIHR) senior investigator and is part funded by the NIHR Biomedical Research Centre at the Royal Liverpool University, Liverpool. DC reports grants from Amgen, AstraZeneca, Bayer, Celgene, Merrimack, Medimmune, Merck Serono, and Sanofi, outside the submitted

work. JW reports grants and personal fees from AstraZeneca; personal fees and non-financial support from Celgene and Novartis; personal fees from Baxalta, Ipsen, Eisai, Lilly, and Bayer; and non-financial support from Sobi, outside the submitted work. JWV reports personal fees from Abbott, AstraZeneca, Baxalta, Ipsen, Lilly, Merck, Pfizer; personal fees and non-financial support from Celgene; and grant and personal fees from Novartis, outside the submitted work. PJR reports grants and personal fees from Sanofi Aventis; personal fees and non-financial support from Roche, Merck Serono, Celgene, Bayer, and Sirtex; non-financial support from Amgen; and personal fees from Baxalta, outside the submitted work. PH reports a patent issued by Roche. All other authors declare no competing interests.

Randomization: Eligible patients were randomly assigned (1:1) to receive gemcitabine or gemcitabine plus capecitabine within 12 weeks of surgery by trained authorised staff within the Liverpool Clinical and Cancer Trials Unit. Randomisation was based on a minimisation routine with a random element of 20% including the resection margin (negative or positive) and country was used as a stratification factor.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: All efficacy analyses were done in the intention-to-treat population retaining all patients in their initially randomised groups irrespective of any protocol deviations with the exception of patients who withdrew consent between randomisation and the start of therapy. Toxicity was analysed in all patients who received trial treatment according to the treatment they received.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleichbehandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Pietrasz, Daniel et al. How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. *Annals of Surgical Oncology*. 26. 109-117. 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive</p> <p>Kohorte, multizentrisch (23 Zentren), Frankreich</p> <p>Number of Patient: n=203</p> <p>Gesamtpopulation n=102 FOL+Rcht n=101 FOL</p> <p>Recruiting Phase: 11/2010-12/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch oder zytologisch gesichertes PDAC 2. lokal fortgeschritten oder borderline-resektabel 3. Pankreasresektion nach Therapie mit FOLFIRINOX (FOL)</p>	<p>Intervention: FOLFIRINOX + Radiochemotherapie (FOL+Rcht)</p> <p>FOLFIRINOX: alle 2 Wochen</p> <p>Radiochemotherapie: Strahlentherapie: 54 Gy in 30-tägigen Fraktionen über 6 Wochen; 3DCRT bzw. IMRT</p> <p>Chemotherapie: 5-FU intravenös oder Capecitabine, oral</p> <p>Comparison: FOLFIRINOX (FOL) alle 2 Wochen</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben Resektionsrate Rezidivrate Fernmetastasen</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 45,1 Monate (95%CI 41,2-49,0) nach Diagnose Median 36,8 Monate (95%CI 34,0-39,6) nach OP</p> <p>Gesamtüberleben FOL+Rcht vs. FOL statistisch signifikant länger für FOL+ CRT FOL+Rcht 57,8 Monate (95%CI 42,6-73,0) FOL 35,5 Monate (95%CI 30,4-40,6) p=0,007</p> <p><u>Gesamtüberleben ab OP</u> FOL+Rcht vs. FOL statistisch signifikant länger für FOL+Rcht FOL+Rcht 47,9 Monate (95%CI 33,6-62,2) FOL 30,5 Monate (95%CI 24,3-36,6) p= 0,030</p> <p>Krankheitsfreies Überleben FOL+Rcht vs. FOL kein statistisch signifikanter Unterschied FOL+Rcht 17,7 Monate (95%CI 9,9-25,5)</p>

4. mit oder ohne präoperativer Chemoradiotherapie (RCht)

Exclusion Criteria:

FOL 13,5 Monate (95%CI 9,7–17,3)
p= 0,030

Resektionsrate
R0-Resektion

FOL+RCht vs. FOL
statistisch signifikant höher für FOL+RCht
FOL+RCht 89,2%
FOL 76,3%
p=0,017

Rezidivrate

Lokales Rezidiv

FOL+RCht vs. FOL
statistisch signifikant geringer für FOL+RCht
FOL+RCht 28%
FOL 51%
p=0,004

Fernmetastasen

FOL+RCht vs. FOL

kein statistisch signifikanter Unterschied
FOL+RCht 34%
FOL 42%
p=0,248

Author's Conclusion: We assessed here for the first time the impact of additional preoperative chemoradiotherapy on BR or LA PAC after FOLFIRINOX induction in a large cohort of patients. The nonrandomized nature of this study clearly limits the level of evidence of its results. Initial staging, evaluation of tumor response, decision regarding chemoradiotherapy addition, and intent of secondary resection were defined independently by each center. Thus, patients included in this study were highly selected by each step of the induction strategy, in real-life conditions. Despite these limitations, our results argue for interest in chemoradiotherapy following FOLFIRINOX induction, potentially based on an increase in tumor downstaging and a survival benefit, but certainly for better patient selection.

Methodical Notes

Funding Sources: The AGEO and FRENCH associations supported this study.

COI: The authors declare that they have nothing to disclose.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Because some patients were referred secondary to participating expert centers for surgery, it was not possible to evaluate the exact number of patients receiving induction FOLFIRINOX on an intention-to-treat basis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

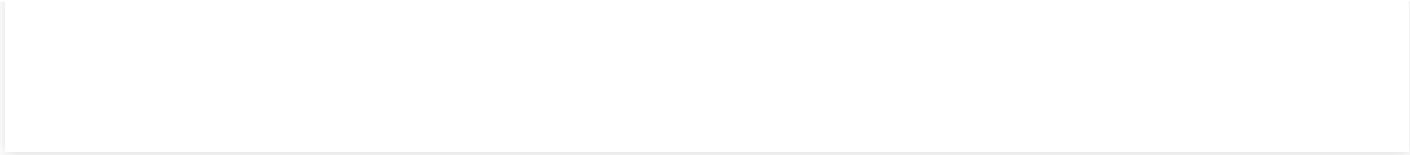
Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein



Schlüsselfrage:

**SF 4.10 Neoadjuvante Therapien - Bevorzugtes Schema
Gibt es ein bevorzugtes Schema?**

Inhalt: 4 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Hackert, T. 2016	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland
Hammel, Pascal 2016	2	RCT, Phase III, multizentrisch (80 Zentren), Frankreich, Australien, Neuseeland, Belgien, Schweden
Lutfi, Waseem 2016	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA
Nagakawa, Y. 2019	4	retrospektive Kohorte (propensity score matching), multizentrisch (63 Zentren), Japan

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 4 Bewertung(en)

Hackert, T. et al. Locally advanced pancreatic cancer: Neoadjuvant therapy with folfirinox results in resectability in 60% of the patients. Annals of surgery. 264. 457-461. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=575 Gesamtpopulation n=125 (FOL) n=322 (Gem) n=128 (andere)</p> <p>Recruiting Phase: 10/2001 – 06/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. lokal fortgeschrittenes PDAC 2. Neoadjuvante Therapie 3. Resektion</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Neoadjuvante Therapie mit FOLFIRINOX (FOL) + Resektion</p> <p>Comparison: Neoadjuvante Therapie andere Regime (andere) + Resektion</p> <p>Subgruppe Neoadjuvante Therapie mit Gemcitabin und Strahlentherapie (Gem)</p>	<p>Primary: Resektabilität Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Resektionsraten Morbidity Mortality</p> <p>Results: Follow-up Median 12,2 Monate (0,2-114 Monate)</p> <p>Gesamtüberleben <u>FOL vs. Gem/andere</u> Statistisch signifikant höher in FOL HR 0,68, 95% CI 0,51-0,92 p=0,0134</p> <p><u>Resektion vs. Exploration</u> Statistisch signifikant länger bei Resektion Resektion: 15,3 Monate Exploration: 8,5 Monate HR 0,51, 95% CI 0,41-0,64 p<0,0001</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p><u>Gesamtüberleben nach Resektion</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Fol: 16,0 Monate Gem: 16,5 Monate Andere: 14,5 Monate p=0,8582</p>

3-Jahres Überleben
Resektion vs. Exploration
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 Resektion: 23,0%
 Exploration: 2,4%
 p<0,0001

Subgruppenanalyse

3-Jahres Überleben nach Resektion
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 FOL: 28,1%
 Gem: 23,2%
 Andere: 19,7%
 p=0,8582

Resektionsraten
 FOL vs. Gem/andere
 Statistisch signifikant häufiger in FOL
 FOL: 76/125 (60,8%)
 Gem oder andere: 216/450 (48%)
 p=0,0113

Morbidität

Perioperative Outcomes

kein statistisch signifikanter Unterschied zw. allen Gruppen, bzgl. chirurgische Komplikationen: 30,3%
 andere Morbiditäten: 21,9%

Mortalität (30-Tage)

kein statistisch signifikanter Unterschied
 Fol: 2,4%
 Gem: 2,8%
 Andere: 1,6%
 p=0,875

Author's Conclusion: In conclusion, Folfirinox seems to be the most effective neoadjuvant therapy for unresectable PDAC and can achieve a significantly higher secondary resection rate than other treatments and a better long-term survival. It should be considered in all patients fit for this regimen and consecutive surgical exploration.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors report no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Fifty-one patients (8.9%) were lost to follow-up and excluded from survival analysis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Hammel, Pascal 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 - Journal of the American Medical Association. 315. 1844-1853. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (80 Zentren), Frankreich, Australien, Neuseeland, Belgien, Schweden</p> <p>Number of Patient: <u>1</u> <u>Randomisierung</u> n=442</p> <p>Gesamtpopulation n=223 (Gem) n=219 (GemErlo)</p> <p><u>2</u> <u>Randomisierung</u> n=269</p> <p>Gesamtpopulation n=136 (Cth) n=133 (RCth)</p> <p>Recruiting Phase: 02/2008-12/2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Pankreaskarzinom 2. lokal fortgeschritten 3. Stadium III 4. Alter ≥18 Jahre 5. Messbare oder evaluierbare Erkrankung nach RECIST 1.0 6. Adäquate hämatologische, hepatische und Nierenfunktion 7. Keine vorangegangene Chemotherapie oder Strahlentherapie</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: <u>Schritt 1: Gemcitabin + Erlotinib (GemErlo)</u> Gemcitabin: 1000 mg/m² 1x/Woche für 3 Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus, als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p>Erlotinib: 100 mg 1x/tägl.</p> <p><u>Schritt 2: Radiochemotherapie (RCth)</u> Strahlentherapie: 54 Gy in 30 täglichen Fraktionen über 6 Wochen.</p> <p>Capecitabin 800 mg/m² 2x/tägl. an den Tagen der Strahlentherapie</p> <p>Comparison: <u>Schritt 1: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</u> Gemcitabin 1000 mg / m² 1x/Woche für 3 Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus, als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p><u>Schritt 2: Chemotherapie (Cth)</u> Gemcitabin +/- Erlotinib Gemcitabin: 1000 mg / m² 1x/Woche für 3 Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p>Erlotinib: 100 mg 1x/tägl.</p> <p>Erhaltungsphase: Erlotinib 150 mg 1x/tägl.</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Toxizität</p> <p>Results: Follow-up Median 36,7 Monate (95% CI 27,6-43,8)</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem: 13,6 Monate (95% CI 12,3-15,3) GemErlo: 11,9 Monate (95% CI 10,4-13,5)</p> <p>HR 1,19 (95% CI 0,07-1,45) p=0,09</p> <p><u>RCth vs. Cth (2. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RCth: 15,2 Monate (95% CI 13,9-17,3) Cth: 16,5 Monate (95% CI 14,5-18,5)</p> <p>HR 1,03 (95% CI 0,79-1,34) p=0,83</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u> <u>Patienten ohne 2. Randomisierung</u> 7,7 Monate (95% CI 6,6-8,7 Monate)</p> <p><u>Patienten mit 2. Randomisierung und GemErlo in erster Randomisierung</u> Gem vs. Erlo Erhaltungstherapie Statistisch signifikant höher bei Gem Gem: 17,1 Monate (95% CI 15,3-19,0) ErloErhaltung: 14,5 Monate (95% CI 13,2-16,1)</p> <p>HR 1,32 (95% CI 1,01-1,72) p=0,04</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,12 (95% CI 0,92-1,36) p=0,26</p> <p><u>RCth vs. Cth (2. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RCth: 9,9 Monate (95% CI 8,8-10,4) Cth: 8,4 Monate (95% CI 7,8-9,4)</p> <p>HR 0,78 (95% CI 0,61-1,01) p=0,06</p> <p>Toxizität (Grad 3/4) <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Statistisch signifikant häufiger bei GemErlo Anämie p=0,05 Febrile Neutropenie p=0,03 Diarrhöe p=0,006 Akneiformer Ausschlag p=0,007</p>

Cth vs. RCth (2. Randomisierung)
 Statistisch signifikant häufiger bei RCth
 Übelkeit p=0,008

Author's Conclusion: In this open label, randomized trial among patients with locally advanced pancreatic cancer with disease controlled after 4 months of induction chemotherapy, there was no significant difference in overall survival with chemoradiotherapy compared with chemotherapy alone, and there was no significant difference in overall survival with gemcitabine compared with gemcitabine plus erlotinib used as maintenance therapy.

Methodical Notes

Funding Sources: This trial was supported by Roche and French National Institute of Cancer (INCa). Neither Roche nor the French National Institute of Cancer had a role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

COI: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Dr Hammel reports receiving consulting fees from Celgene. Dr Huguet reports receiving personal fees and nonfinancial support from Merck Serono and Celgene. Dr Goldstein reports receiving grant support from Celgene and Pfizer. Dr Bouché reports remuneration for serving as a Roche board member and for developing educational presentations for Lilly. Dr André reports receiving personal fees from Roche, Celgene, Sanofi, Merck Serono, and Amgen. Dr Chibaudel reports receiving personal fees from Roche and Sanofi. Dr Bonnetain reports receiving personal fees from Novartis, Merck Serono, Integragen, Nestle, Eisai, and Invectys. Dr Louvet reports receiving honoraria from Celgene, Roche, and Sanofi. No other disclosures were reported.

Randomization: 1:1 Minimierungsverfahren, stratifiziert nach Zentrum und Performance Status (0-1 vs. 2)
 Randomisierung erfolgte in 2 Schritten:

1. Induktionstherapie Gemcitabin mit/ohne Erlotinib für 4 Zyklen
2. Chemotherapie oder Radiochemotherapie für 2 weitere Monate.

(Für Patienten mit Tumorkontrolle, Performance Status von 2 oder besser und abgeschlossener Induktionstherapie. Patienten mit geringen Nebenwirkungen erhielten eine Erhaltungstherapie.)

Blinding: nicht verblindet (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Efficacy and safety assessments were conducted in the intent-to-treat (ITT) population.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Lutfi, Waseem et al. Perioperative chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage adenocarcinoma of the pancreatic head. Surgery (United Kingdom). 160. 714-724. 2016

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 4

Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (National Cancer Data Base (NCDB)), USA

Intervention: Perioperative (neoadjuvant/adjutant) Chemotherapie (periCth)
 Neoadjuvante Chemotherapie

Primary: Gesamtüberleben
 Resektionsstatus
 Lymphknotenstatus
 Dauer des Krankenhausaufenthaltes
 Wiederaufnahmen
 Mortalität
 Secondary:

<p>Number of Patient: n=7881</p> <p>Gesamtpopulation n=3083 Stadium I n=4798 Stadium II</p> <p>n=2170 (Cth-) n=4523 (adjCth) n=802 (neoCth) n=386 (periCth)</p> <p>Recruiting Phase: 2006-2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC, Stadium I-II Pankreaskopf 2. Chemotherapie 3. Pankreatoduodenektomie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Keine Chemotherapie 2. Andere maligne Erkrankungen</p>	<p>(neoCth)</p> <p>(Chemotherapie: Mono- und Kombinationstherapie, oral und intravenös)</p> <p>Comparison: Adjuvante Chemotherapie (adjCth)</p> <p>Keine Chemotherapie (Cth-)</p>	<p>Results: Follow-up Median 18,2 Monate</p> <p>Gesamtüberleben <u>periCth vs. adjCth</u> statistisch signifikant höher in periCth HR 0,75 (95% CI 0,65-0,85) p<0,001</p> <p><u>neoCth vs. adjCth</u> statistisch signifikant höher in neoCth HR 0,89 (95% CI 0,81-0,98) p=0,020</p> <p><u>Cth- vs. adjCth</u> statistisch signifikant höher in adjCth HR 1,64 (95% CI 1,54-1,74) p<0,001</p> <p>Medianes Gesamtüberleben periCth: 27,8 Monate neoCth: 23,6 Monate adjCth: 21,7 Monate Cth-: 15,1 Monate</p> <p>5-Jahres-Überlebensraten periCth: 29,6% neoCth: 23,0% adjCth: 19,2% Cth-: 6,9%</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p><u>Stadium I</u> <u>periCth vs. adjCth</u> statistisch signifikant höher in periCth HR 0,65 (95% CI 0,50-0,85) p=0,02</p> <p><u>neoCth vs. adjCth</u> kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,88 (95% CI 0,73-1,05) p=0,155</p> <p><u>Cth- vs. adjCth</u> statistisch signifikant höher in adjCth HR 1,46 (95% CI 1,35-1,64) p<0,01</p> <p><u>Stadium II</u> <u>periCth vs. adjCth</u> statistisch signifikant höher in periCth HR 0,79 (95% CI 0,67-0,92) p=0,03</p> <p><u>neoCth vs. adjCth</u> kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,92 (95% CI 0,82-1,02) p=0,123</p> <p><u>Cth- vs. adjCth</u> statistisch signifikant höher in adjCth HR 1,77 (95% CI 1,63-1,91) p<0,01</p> <p><u>Externe Strahlentherapie</u> <u>neoCth oder periCth + Strahlentherapie vs. neoCth oder periCth</u> kein statistisch signifikanter Unterschied</p>
---	--	--

neoCth oder periCth + Strahlentherapie: 25 Monate
neoCth oder periCth: 28 Monate

HR 1,15

p=0,126

adjCth + Strahlentherapie vs. adjCth

statistisch signifikant höher bei adjCth +
Radiotherapie

adjCth + Strahlentherapie: 23 Monate

adjCth: 21 Monate

HR 0,89

p=0,02

Resektionsstatus

R0-Resektion

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth

statistisch signifikant höher bei neoCth oder periCth

neoCth oder periCth: 80,2%

Cth- oder adjCth: 73,0%

p<0,001

Lymphknotenstatus

Negative Lymphknoten

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth

statistisch signifikant höher bei neoCth oder periCth

neoCth oder periCth: 58,2%

Cth- oder adjCth: 28,7%

p<0,001

Dauer des Krankenhausaufenthaltes

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth

statistisch signifikant kürzer bei neoCth oder periCth

neoCth oder periCth: 11,1 Tage (± 9 Tage)

Cth- oder adjCth: 12,0 Tage (± 10,3 Tage)

p=0,012

Wiederaufnahmen

30-Tage-Wiederaufnahmen

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth

kein statistisch signifikanter Unterschied

neoCth oder periCth: 6,2%

Cth- oder adjCth: 8,1%

p=0,74

Mortalität

30-Tage-Mortalität

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth

statistisch signifikant geringer bei neoCth oder
periCth

neoCth oder periCth: 2,3%

Cth- oder adjCth: 3,8%

p=0,010

90-Tage-Mortalität

neoCth oder periCth vs. Cth- oder adjCth

kein statistisch signifikanter Unterschied

neoCth oder periCth: 5,8%

Cth- oder adjCth: 6,8%

p=0,227

Author's Conclusion: NCT use in early stage pancreatic cancer is increasing in the United States. There are several potential benefits of NCT. Our results suggest that patients receiving chemotherapy prior to resection have better rates of margin-negative and node negative resection and demonstrate overall survival that is at least as good as that for patients who undergo resection first followed by ACT. Our data also suggest that patients receiving chemotherapy

prior to and after successful resection experience better OS than patients receiving ACT and NCTA. Randomized clinical trials, some of which are currently ongoing, may clarify the benefit of PCT in early-stage pancreatic cancer.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Nagakawa, Y. et al. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. *Annals of Surgical Oncology*. . . 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte (propensity score matching), multizentrisch (63 Zentren), Japan</p> <p>Number of Patient: n=594</p> <p>Gesamtpopulation n=297 primäre Resektion (OP) n=297 neoadjuvante Therapie (Neo)</p> <p>Subgruppen Neo n=188 neoadjuvante Chemotherapie (NeoCth) n=188 neoadjuvante Radiochemotherapie (NeoRCth)</p> <p>Recruiting Phase: 01/2011 – 12/2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. borderline resektables Pankreaskarzinom</p>	<p>Intervention: Neoadjuvante Therapie (Neo)</p> <p>Subgruppen: Neoadjuvante Chemotherapie (NeoCth) Neoadjuvante Radiochemotherapie (NeoRCth)</p> <p>Comparison: Primäre Resektion (OP)</p>	<p>Primary: Resektionsstatus Lymphknotenstatus Portalveneninvasion Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Resektionsstatus <u>R0-Resektionen</u> OP vs. Neo Statistisch signifikant häufiger bei Neo OP: 70,4% Neo: 85,7% p<0,001</p> <p><u>Subgruppenanalyse Resektionsraten</u></p> <p><u>NeoCth vs. NeoRCth</u> Statistisch signifikant höher bei NeoCth NeoCth: 80,3% NeoRCth: 70,7% p<0,041</p> <p>Lymphknotenstatus <u>Lymphknoten ohne Metastasierung</u> OP vs. Neo Statistisch signifikant häufiger bei Neo OP: 21,4% Neo: 45,7%</p>
---	---	---

2. neoadjuvante
Therapie
3. Resektion

Exclusion Criteria:

p<0,001

Subgruppenanalyse

NeoCth vs. NeoRCth

Statistisch signifikant häufiger bei NeoRCth

NeoCth: 34%

NeoRCth: 62,2%

p<0,001

Portalveneninvasion

Negativ

OP vs. Neo

Statistisch signifikant häufiger bei Neo

OP: 52,0%

Neo: 62,3%

p=0,023

Gesamtüberleben (Median)

OP vs. Neo

Statistisch signifikant länger bei Neo

OP: 19,0 Monate

Neo: 25,7 Monate

p=0,015

Subgruppenanalyse

NeoCth vs. NeoRCth

Kein statistisch signifikanter Unterschied

NeoCth: 29,2 Monate

NeoRCth: 22,5 Monate

p=0,130

Author's Conclusion: In conclusion, this study showed the potential benefit of NAT for patients with BRPC. Our findings support the use of NAT for patients with BRPC. However, the survival benefit of combined radiotherapy with chemotherapy was not clarified. An appropriate regimen with effective systemic chemotherapy should be developed to improve the resection and survival rates after NAT.

Methodical Notes

Funding Sources: This study was supported by the Japanese Society of Pancreatic Surgery and Tokyo Medical University

COI: There are no conflicts of interest.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intenten-to-treat analysis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein



Schlüsselfrage:

SF 4.11 Chirurgische Exploration nach neoadjuvanter Therapie
Sollten Patienten nach neoadjuvanter Therapie und mindestens Stable Disease in der
Bildgebung chirurgisch exploriert werden?
Qualität der Bildgebung nach neoadjuvanter Therapie

Inhalt: 4 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Akita, H. 2017	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan
Aldakkak, Mohammed 2015	4	retrospektive Kohorte, unizentrisch, USA
Aoki, S. 2019	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (7 high-volume medical institutions), Japan
Bernard, V. 2019	3	prospektive Kohorte, multizentrisch, USA

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 4 Bewertung(en)

Akita, H. et al. FDG-PET predicts treatment efficacy and surgical outcome of pre-operative chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. European Journal of Surgical Oncology. 43. 1061-1067. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 4 Study type: retrospektive Kohorte, unizentrisch, Japan Number of Patient: n=83 Gesamtpopulation n=69 schlechtes Ansprechen n=14 gutes Ansprechen Recruiting Phase: 2008 - 2012 Inclusion Criteria: 1. histologisch oder zytologisch bestätigtes PDAC 2. resektabel oder borderline resektabel 3. gleiches FDG-PET/CT Verfahren vor und nach der	Intervention: FDG-zur Messung der Effektivität neoadjuvanter Therapie (Vergleich SUVmax vor der neoadjuvanter Therapie Chemotherapie (pre-CRT SUV) mit SUVmax nach neoadjuvanter Therapie (post-CRT SUV)) Neoadjuvante Radiochemotherapie (3 Monate): 50 Gy Gesamtdosis (2 Gy tägl. für 5 Tage/Woche) Gemcitabin: intravenös, 1000 mg/m ² an Tag 1, 8 und 15 während	Primary: Ansprechen Gesamtüberleben Secondary: Results: Follow-up Median 41,1 Monate (7,4-41,1) Ansprechen <u>Post-CRT SUV</u> schlechtes Ansprechen vs. gutes Ansprechen Statistisch signifikant geringer bei gutem Ansprechen gutes Ansprechen: 2,00 ± 0,71 schlechtes Ansprechen: 2,50 ± 1,12 p=0,040 <u>Pre-CRT SUV</u> schlechtes Ansprechen vs. gutes Ansprechen kein statistisch signifikanter Unterschied gutes Ansprechen: 6,70 ± 2,42 schlechtes Ansprechen: 5,16 ± 3,83 p=0,152 <u>Regressionsindex (prozentuale Senkung des SUV nach neoadjuvanter Therapie)</u> schlechtes Ansprechen vs. gutes Ansprechen Statistisch signifikant höher bei gutem Ansprechen

<p>neoadjuvanten Radiochemotherapie</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Pankreatitis oder Cholangitis vor neoadjuvanter Therapie 2. unkontrollierter Diabetes mellitus</p>	<p>eines 4-Wochen-Zyklus für 3 Zyklen</p> <p>Gutes Ansprechen: Grad I/IIA/IIB (Evans Klassifikation) Schlechtes Ansprechen: Grad III/IV (Evans Klassifikation)</p> <p>Comparison:</p>	<p>schlechtes Ansprechen: 44,1% ± 20,3 gutes Ansprechen: 67,1% ± 15,1 p<0,001</p> <p><i>Diagnostische Güte für das Finden eines guten Ansprechens:</i> AUC 0,822 Sensitivität: 92,9% Spezifität: 62,3%</p> <p><i>Grenzwert für Gutes Ansprechen: 50%</i></p> <p>Gesamtüberleben 5-Jahres Überleben Regressionsindex <50% vs. ≥50% Statistisch signifikant höher bei Regressionsindex ≥50% ≥50%: 56,0% <50%: 36,6% p=0,031</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, we elucidated the utility of FDG-PET/CT in evaluating the efficacy of pre-operative therapy for PDAC. The regression index should be helpful not only for evaluating the pathological effect, but also for predicting the survival benefit after radical surgery. Of course, this study was retrospective and the sample size was small, so we have to prospectively examine these conclusions with many more patients. However, a few good biomarkers can be used to identify patients who will receive a survival benefit from subsequent surgery after pre-operative therapy, so we think that this study will be of help in deciding the adequate therapy for PDAC patients.</p>
--	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: There are no financial disclosures, conflicts of interest, acknowledgements, or funding sources

COI: There are no financial disclosures, conflicts of interest, acknowledgements, or funding sources

Randomization: keine Randomisierung (retrospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (retrospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: All 83 patients were followed until disease recurrence and/or death

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: nein

Verblindung: nein

Aldakkak, Mohammed et al. Pre-treatment carbohydrate antigen 19-9 does not predict the response to neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 17. 942-952. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 4	Intervention: normaler CA19-9 (≤ 35 U/ml)	Primary: Gesamtüberleben Mortalität Komplikationen Länge des Krankenhausaufenthaltes
Study type: retrospektive		

<p>Kohorte, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=168 Gesamtpopulation n=44 normaler CA19-9 n=62 leicht erhöhter CA19-9 n=46 mittelmäßig erhöhter CA19-9 n=16 hoher CA19-9</p>	<p>Comparison: erhöhter CA19-9 (>35 U/ml)</p> <p>Subgruppen: leicht erhöhter CA19-9 (36-200 U/ml) mittelmäßig erhöhter CA19-9 (201-1000 U/ml) hoher CA19-9 (>1000 U/ml)</p>	<p>Wiederaufnahme Adjuvante Therapie</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Gesamtüberleben normale vs. erhöhte CA19-9 Werte signifikant längeres Gesamtüberleben bei normalem CA19-9 normaler CA19-9: 46,2 Monate erhöhter CA19-9: 26,4 Monate p=0,03</p> <p>Mortalität 30-Tage-Mortalität normal vs. erhöhte CA19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 1 (2%) leicht erhöhter CA19-9: 1 (2%) mittelmäßig erhöhter CA19-9: 0 (0%) hoher CA19-9: 0 (0%) p=0,73</p> <p>Komplikationen Clavien Grade 3+ normal vs. erhöhte CA19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 9 (21%) leicht erhöhter CA19-9: 12 (20%) mittelmäßig erhöhter CA19-9: 7 (16%) hoher CA19-9: 4 (27%) p=0,84</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes (Median) normal vs erhöhte CA 19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 9,5 Tage leicht erhöhter CA19-9: 9 Tage mittelmäßig erhöhter CA19-9: 8 Tage hoher CA19-9: 10,5 Tage p=0,29</p> <p>Wiederaufnahme 30-Tage-Wiederaufnahmen normal vs erhöhte CA 19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 4 (16%) leicht erhöhter CA19-9: 12 (20%) mittelmäßig erhöhter CA19-9: 5 (11%) hoher CA19-9: 3 (19%) p=0,38</p> <p>Adjuvante Therapie normal vs erhöhte CA 19-9 Werte kein statistisch signifikanter Unterschied normaler CA19-9: 22 (50%) leicht erhöhter CA19-9: 32 (52%) mittelmäßig erhöhter CA19-9: 25 (54%) hoher CA19-9: 7 (44%) p=0,90</p>
<p>Recruiting Phase: 2009 - 2014</p>		
<p>Inclusion Criteria: 1. neoadjuvante Therapie 2. Adenokarzinom (geprüft durch Biopsie) 3. CA19-9 Werte vor und nach neoadjuvanter Therapie bestimmt</p>		
<p>Exclusion Criteria: 1. alle Histologien außer Adenokarzinom 2. keine neoadjuvante Therapie 3. kein CA19-9 vor der Therapie bestimmt</p>		
		<p>Author's Conclusion: Pre-treatment serum CA19-9 levels are clinically useful in assessing the risk for decreased survival in patients with PC who are treated with neoadjuvant therapy. However, even patients with very high pre-treatment CA19-9 levels may derive a meaningful survival benefit with a neoadjuvant approach. Such patients can be identified by their decline in post-treatment CA19-9 level in response to neoadjuvant</p>

therapy. Importantly, the CA19-9 response to induction therapy provides a window through which we can begin to understand a complex tumour biology which defines PC – additional biomarkers under development will add to the value of post-treatment/pre-operative CA19-9 and provide physicians a much more accurate prediction of whether surgery will provide a clinically meaningful benefit to an individual patient.

Methodical Notes

Funding Sources: American Cancer Association Pilot Grant, We Care Fund for Medical Innovation and Research, Ronald Burkund Eich Pancreatic Cancer Research Fund, Advancing a Healthier Wisconsin.

COI: None declared.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Aoki, S. et al. Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: A multicenter case-control study of 240 patients. BMC Cancer. 19. 252. 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 4

Study type: retrospektive

Kohorte, multizentrisch (7 high-volume medical institutions), Japan

Number of Patient: n=240
Gesamtpopulation n=49 Normal
n=33 Responder
n=158 Non-Responder

Recruiting Phase: 01/2001 - 01/2012

Inclusion Criteria:
1. PDAC
2. neoadjuvante Therapie
3. R0/1-Resektion

Intervention:
Normal: normales CA19-9 (<37 U/ml) vor und nach der neoadjuvanten Therapie

Comparison:
Responder erhöhtes CA19-9 vor der neoadjuvanten Therapie, normales CA19-9 (<37 U/ml) nach der neoadjuvanten Therapie

Non-Responder erhöhtes CA19-9 vor und nach der neoadjuvanten Therapie

oder normales CA19-9 vor der neoadjuvanten Therapie, erhöhtes CA19-9 nach der

Primary: Gesamtüberleben
Rezidivfreies Überleben

Secondary:

Results: Follow Up:
Median 21,3 Monate

Gesamtüberleben
Normal vs. Responder
kein statistisch signifikanter Unterschied
HR 1,032 (95%CI 0,488-2,275)
p=0,934

Normal vs. Non-Responder
signifikant höher bei Normal
HR 1,873 (95%CI 1,139-3,271)
p=0,012

Responder vs. Non-Responder
signifikant niedrigeres Überleben bei Non-Respondern
HR 1,934 (95%CI 1,076-3,847)
p=0,026

Rezidivfreies Überleben
Normal vs. Responder
kein statistisch signifikanter Unterschied
HR 1,199 (95%CI 0,654-2,158)

Exclusion Criteria: 1. andere Histologien 2. keine neoadjuvante Therapie 3. fehlendes CA19-9 vor oder nach Resektion 4. fehlendes Bilirubin vor oder nach Resektion 5. Bilirubin >2,0 mg/dl zum Zeitpunkt der CA19-9 Messung	neoadjuvanten Therapie	<p>p=0,550</p> <p>Normal vs. Non-Responder signifikanter höher bei Normal HR 1,864 (95%CI 1,236-2,919) p=0,003</p> <p>Responder vs. Non-Responder Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,554 (95%CI 0,979-2,610) p=0,062</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, normalized CA19–9 values after neoadjuvant therapy is considered to be therapeutic indicator for the effects against hepatic micrometastases. The alteration of CA19–9 values during neoadjuvant therapy indicates the optimal resecting timing for subsequent surgery and the prediction of the patient prognosis after surgery.</p>
--	------------------------	---

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research 16 K10588 from the Japan Society for the Promotion of Science.

COI: The authors declare that they have no competing interests.

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Verblindung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Bernard, V. et al. Circulating Nucleic Acids Are Associated With Outcomes of Patients With Pancreatic Cancer. Gastroenterology. 156. 108. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 3 Study type: prospektive Kohorte, multizentrisch, USA Number of Patient: n=34 Gesamtpopulation (68 Blutproben, baseline und nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie) Recruitment Phase:	Intervention: Liquid Biopsie als Prädiktor für die Resektabilität von Patienten mit neoadjuvanter Therapie (KRAS Mutationslast in exoDNA und CtDNA) Comparison:	Primary: Mutationsdetektionsraten (Baseline) Reduktion der Mutationslast nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie Secondary: Results: Follow-up Median 187 Tage (Patienten ohne Progression 300 Tage) <i>Extraktion entsprechend der Fragestellung: Liquid Biopsie als Prädiktor für Resektabilität von Patienten mit neoadjuvanter Therapie, weitere Inhalte der Studie nicht extrahiert</i> Mutationsdetektionsrate matched exo/ctDNA (KRAS Mutation in Codon 12/13) ctDNA 32% exoDNA 41%

<p>04/2015-10/2017</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. klinisch und histologisch bestätigtes PDAC 2. lokal-fortgeschrittenes, resektables Stadium 3. unbehandelt in Evaluierungsphase <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Reduktion der Mutationslast nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie</p> <p>exoDNA statistisch signifikant häufigere Resektabilität bei Reduktion der Mutationslast OR 38,4 (95%CI 3,95-373,3) p=0,0002</p> <p>ctDNA Veränderte Werte ohne Korrelation mit Resektabilität und/oder Krankheitsprogression</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, our study in a relatively large cohort of PDAC patients, composed of both metastatic and localized disease, reiterates the predictive and prognostic value of liquid biopsies in this malignancy. We show that although the baseline CA19-9, exoDNA, and ctDNA cargo has prognostic effect, longitudinal monitoring of exoDNA provides unique predictive information on the outcome of neoadjuvant therapy in localized disease and in anticipating progression in the metastatic setting. In contrast to the challenges of repetitive tissue biopsies for visceral cancers, serial liquid biopsies may provide an attractive alternative strategy to map tumor evolution in real time, providing an unprecedented insight into how the PDAC genome adapts to and eventually becomes recalcitrant to therapy.</p>
---	---

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by the MD Anderson Moonshot Program and the Khalifa Bin Zayed Al-Nahyan Foundation (no grant numbers apply); the National Institutes of Health (U01CA196403 and U01CA200468 to Anirban Maitra); the Cancer Prevention Research Institute of Texas (RP160517 to Anirban Maitra; Vincent Bernard and Nabiollah Kamyabi were funded through a fellowship from Cancer Prevention Research Institute of Texas Research Training Program RP170067; and the German Research Foundation (SE-2616/2-1 to Alexander Semaan). We are grateful the Precision Medicine Research Associates/Fox Family Foundation for partially supporting the studies described in this manuscript

COI: The authors disclose no conflicts.

Randomization: keine Randomisierung

Blinding: keine Verblindung

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: prospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Schlüsselfrage:**SF 5.1 Palliative systemische Therapie Erstlinie - Standardtherapie****Welche systemische palliative Behandlung ist Standard in der First-Line-Therapie?**

- Gemcitabin (Konventionell (1000 mg/m² über 30 Min) oder Fixed dose rate Infusion)
- Gemcitabin plus nab-Paclitaxel
- FOLFIRINOX
- Andere Therapien

Inhalt: 24 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Chin, V. 2018	1	Systematisches Review + Metaanalyse
Ciliberto, D. 2013	1	Systematisches Review + Metaanalyse
Eltawil, K. M. 2012	1	Systematisches Review + Metaanalyse
Evans, J. T. R. J. 2017	2	RCT, Phase II, multizentrisch (15 Länder), Australien, Europa, Nordamerika
Gargiulo, P. 2019	2	retrospektive Post-hoc-Analyse RCT, Phase III, multizentrisch (30 Zentren), 8 Länder / Europa
Golan, T. 2018	2	RCT, multizentrisch, USA
Hammel, Pascal 2016	2	RCT, Phase III, multizentrisch (80 Zentren), Frankreich, Australien, Neu Belgien, Schweden
Li, Q. 2014	1	Systematisches Review + Metaanalyse
Macarulla, Teresa 2019	2	RCT, Phase I/II, multizentrisch (15 Zentren), Spanien
Melisi, D. 2018	2	Phase 1b/II Studie, multizentrisch, (24 Zentren), international (Italien, S Frankreich, Deutschland, Schweiz, USA)
Nishida, S. 2018	2	RCT, Phase II, multizentrisch (7 Zentren), Japan
O'Reilly, E. M. 2020	2	RCT, multizentrisch (6 Zentren), international (USA, Israel, Kanada)
Okusaka, T. 2017	2	RCT, Phase III, multizentrisch (75 Zentren), Japan + Taiwan, Follow-up de Studie
Romanus, D. 2012	2	RCT (Subgruppenanalyse aus CALBG80303), multizentrisch, USA
Schultheis, B. 2017	2	RCT, Phase IIb, multizentrisch (16 Zentren), Schweiz, Türkei, Deutschland
Schwartzberg, L. S. 2017	2	RCT, Phase II/b, multizentrisch (21 Zentren), USA
Stein, S. M. 2016	4	Phase II Studie mit historischer Kontrollkohorte, multizentrisch (5 Zentren),
Suker, M. 2016	1	Systematisches Review + Metaanalyse individueller Patientendaten, IPD-M/
Tong, M. 2019	1	Systematisches Review + Metaanalyse
Tu, C. 2015	1	Systematisches Review + Metaanalyse

Von Hoff, D. D. 2013	2	RCT, multizentrisch (151 Zentren), international (11 Länder)
Wang, Y. 2016	1	systematisches Review + Metaanalyse
Yamaue, H. 2017	2	RCT, Phase II, multizentrisch (37 Kliniken), Japan
Zhang, S. 2018	1	systematisches Review + Metaanalyse / Netzwerkmetaanalyse

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 9 Bewertung(en)

Chin, V. et al. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018. CD011044. 2018

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review + Metaanalyse</p> <p>Databases: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, Cancerlit</p> <p>Search period: Cochrane: 14.06.2017 Medline: 1946 bis 14.06.2017 Embase: 1980 bis 14.06.2017 Cancerlit: 1999 bis 2002</p> <p>Inclusion Criteria: 1. RCTs (publiziert u. nicht-publiziert) 2. Vergleich Intervention vs. Placebo / andere Intervention / BSC 3. histologisch oder zytologisch gesichertes PDAC 4. fortgeschritten, nicht-resektabel oder rezidiert 5. Intervention: Chemotherapie (ChT), Radiotherapie (RT), Radiochemotherapie (RChT) vs. Placebo / keine Therapie / BSC oder andere ChT und/oder RT</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-resektablem oder rezidiertem PDAC</p> <p>Intervention: Chemotherapie (ChT) Gemcitabin-Kombination (Gem-K) Fluoropyrimidin-Kombination (Fluoro-K)</p> <p>Comparison: Gemcitabin (Gem) Fluoropyrimidin (Fluoro) Best supportive care (BSC) (BSC: in advanced disease is defined as anything other than chemotherapy. It may include symptom control by radiotherapy (not to the primary site), palliative surgery, biliary stent insertion, analgesia, blood transfusion, and psychological or social support)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Ansprechen Toxizitäten</p> <p>Results: <u>Systematisches Review</u> n=60 Studien (RCTs) <u>Metaanalyse</u> n=42 Studien (RCTs) <u>Chemotherapie</u> n=42 Studien (RCTs) n=9.463 Patienten <u>Radiotherapie</u> keine Studien identifiziert</p> <p><u>Gesamtüberleben</u> ChT vs. BSC (4 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,08 (CI 95% 0,88-1,33) p nicht angegeben Median: ChT: 3,0-8,6 Monate BSC: 2,5-7,0 Monate</p> <p>ChT vs. Gem (8 Studien) Gepoolt in Subgruppen <u>5-FU vs. Gem (1 Studie)</u> Statistisch signifikant länger bei Gem HR 1,69 (95% CI 1,25-2,27) p<0,001 Differenz im medianen Überleben 1,3 Monate länger bei Gem als bei 5-FU</p> <p><u>FOLFIRINOX vs. Gem (2 Studien)</u> Statistisch signifikant länger bei FOLFIRINOX HR 0,51 (95% CI 0,43-0,60) p<0,001 FOLFIRINOX: 4,3 Monate Gem: 3,4 Monate</p> <p><u>CO-101 vs. Gem (1 Studie)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,07 (95% CI 0,86-1,34)</p>	<p>1. Abou-Alfa GKL, Haskett RR, Modiano G, Hurwitz H, Tchetkmedyan H, et al. Randomized phase III study of gemcitabine and gemcitabine plus erlotinib compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2006;24(27):4441-7.</p> <p>2. Afchain P, Chibaudel G, Selle F, Bengrine-Le Nguyen S, et al. Impact of a simplified GEMOX (gemcitabine, erlotinib, oxaliplatin) versus classical GEMOX (gemcitabine, erlotinib, oxaliplatin, metastatic pancreatic cancer): results of a Cochrane randomized phase II trial. <i>Bulletin du Cancer</i> 2009;96(5):E18-22.</p> <p>3. Andren-Sandberg M, Holmberg J T, Ihse I. Treatment of unresectable pancreatic carcinoma with 5-fluorouracil, vincristine, and irinotecan. <i>Scandinavian Journal of Gastroenterology</i> 1983;18(5):609-12.</p> <p>4. Berlin JD, Catalano P, Hall JP, Kugler JW, Hallgren KA, Benson AB 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2201. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2002;20(15):3270-5.</p> <p>5. Boeck S, Hoehler T, Sauer H, Mahlberg R, Wein A, Hohenberger A, et al. Capecitabine plus gemcitabine versus gemcitabine plus oxaliplatin (mGemOX) in advanced pancreatic cancer: results of a multicenter randomized phase II trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013;31(15):2241-8.</p>

p=0,68
CO-101: 5,2 Monate
Gem: 6,0 Monate

ZD9331 vs. Gem (1 Studie)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
HR 0,86 (95% CI 0,42-1,76)
p=0,68
ZD9331: 5,0 Monate
Gem: 3,6 Monate

Fixed dose rate Gem (FDR-Gem) vs. Gem (2 Studien)

Statistisch signifikant länger bei FDR-Gem
HR 0,79 (95% CI 0,66-0,94)
p=0,009
FDR-Gem: 6,2-8,0 Monate
Gem: 4,9-5,0 Monate

Exatecan (DX-8951f) vs. Gem (1 Studie)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
HR 1,27 (95% CI 0,96-1,68)
p=0,093
Exatecan: 5 Monate
Gem: 6,6 Monate

Gem-K vs. Gem Gepoolt in Untergruppen

Gem + Platin vs. Gem (6 Studien)
Kein statistisch signifikanter Unterschied
HR 0,94 (95% CI 0,81-1,08)
p=0,38
Gem+Platin: 5,6-9,0 Monate
Gem: 4,6-9,1 Monate

Gem + Fluoropyrimidin (oral/i.v.) vs. Gem (10 Studien)

Statistisch signifikant länger bei G + Fluoropyrimidin
HR 0,88 (95% CI 0,81-0,95)
p=0,001
Gem + Fluoropyrimidin 6,7-13,7 Monate
Gem 5,4-8,8 Monate

Gem + Topoisomerasehemmer vs. Gem (3 Studien)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
HR 1,01 (95% CI 0,87-1,16)
p=0,92
Gem+Topo: 6,2-6,4 Monate
Gem: 6,5-6,7 Monate

Gem + Taxan vs. Gem (1 Studie)

Statistisch signifikant länger bei Gem+Taxan
HR 0,72 (95% CI 0,62-0,84)
p<0,001
Gem+Taxan: 8,5 Monate
Gem: 6,7 Monate

Gem + andere ChT vs. Gem (2 Studien)

Annals of C
2008;19(2):340-7.

6. Bukowski RM, Balce O'Bryan RM, Bonnet J TT. Randomized trial fluorouracil and miton with or without strept for advanced pancreatic A Southwest Oncology study. Cancer 1983;52(82).

7. Burris HA 3rd, Mo Andersen J, Greer Rothenberg ML, Modian al. Improvements in surv clinical benefit with gem as first-line therapy for with advanced pancreas a randomized trial. Jo Clinical Oncology 19 2403-13.

8. Cheverton P, Friess H C, Salek T, Geddes C, B et al. Phase III res exatecan (DX-8951f) gemcitabine (Gem) chemotherapy-naive with advanced pancreatic (APC). Journal of Oncology 2004;22:4005.

9. Colucci G, Giuliani F V, Biglietto M, Rabitti P, et al. Gemcitabine alone cisplatin for the treat patients with locally a and/or metastatic pa carcinoma: a pros randomized phase III s the Gruppo Oncologia Meridionale.

2002;94(4):902-10.

10. Colucci G, Labianco Costanzo F, Gebbia V, C Massidda B, et al. Ran phase III trial of gem plus cisplatin compar single-agent gemcitab first-line treatment of with advanced pa cancer: the GIP-1 study. of Clinical C 2010;28(10):1645-51.

11. Conroy T, Desse Ychou M, Bouché O, G R, Bécouarn Y, FOLFIRINOX versus gem for metastatic pancreatic New England Jour Medicine 2011;364(19):18

12. Corrie P, Qian W, Valle JW, Falk S, Iwuji C randomized phase comparing different sc of nab-paclitaxel combined with gem (GEM) as first line treat metastatic pa adenocarcinoma (r Journal of Clinical C

Statistisch signifikant länger bei
 Gem+andere ChT
 HR 0,55 (95% CI 0,39-0,79)
 p=0,001
 Gem+andere ChT: 11,9 Monate
 Gem: 7,1 Monate

Gem + andere Agenzien vs. Gem (4 Studien)

Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 HR 0,79 (95% CI 0,56-1,10)
 p=0,16
 Gem+Agens: 5,2-10,4 Monate
 Gem: 5,2-9,7 Monate

Fluoro-K vs. Fluoro (4 Studien)

Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 HR 0,84 (95% CI 0,61-1,15)
 p=0,27
 Fluoro-K: 3,7-6,5 Monate
 Fluoro: 3,4-5,25 Monate

Progressionsfreies Überleben

ChT vs. BSC
 nicht angegeben

ChT vs. Gem

5-FU vs. Gem (1 Studie)
 Statistisch signifikant länger bei Gem
 HR 1,47 (95% CI 1,12-1,92)
 p=0,005

FOLFIRINOX vs. Gem (2 Studien)

Statistisch signifikant länger bei
 FOLFIRINOX
 HR 0,46 (95% CI 0,38-0,57)
 p<0,001

CO-101 vs. G

nicht angegeben

ZD9331 vs. Gem (1 Studie)

Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 HR 0,78 (95% CI 0,46-1,32)
 p=0,36

Fixed dose rate Gem (FDR-Gem) vs. Gem (1 Studie)

Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 HR 0,88 (95% CI 0,77-1,01)
 p=0,06

Exatecan (DX-8951f) vs. Gem (1 Studie)

nicht angegeben

Gem-K vs. Gem

Gem + Platin vs. Gem (4 Studien)
 Statistisch signifikant länger bei
 Gem+Platin
 HR 0,80 (95% CI 0,68-0,95)
 p=0,01

2017;35(Suppl):4100.
 13. Cullinan SA, Moer Fleming TR, Rubin JR, K Everson LK, et al. A comparison of three chemotherapy regimens in the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. Fluorouracil and doxorubicin, fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *Journal of Clinical Oncology* 1985;253(14):2061-7.
 14. Cullinan S, Moerland HS, Schutt AJ, K Foley JF, et al. A phase II study of the efficacy of the combination of fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1990;65(10):2207-12.
 15. Cunningham D, Stocken DD. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(33):5511-9.
 16. Di Costanzo F, Carlini L, Massidda B, Mattioli I, et al. Gemcitabine versus 5-fluorouracil without continuous infusion in advanced pancreatic cancer: a randomized controlled trial of the Italian Cancer Group for Clinical Oncology (GOIRC). *British Journal of Cancer* 2005;93(2): 185-9.
 17. Ducreux M, Mitry I, Kaci M, Boige V, Seitz JF, et al. Randomized study evaluating oxaliplatin, irinotecan, 5-FU alone, oxaliplatin combination, irinotecan, 5-FU alone in advanced pancreatic carcinoma patients. *Annals of Oncology* 2004;15(3):467-72.
 18. Frey C, Twomey P, Kellermann A, Elliott D, Higgins G. Randomized study of 5-FU and capecitabine in pancreatic cancer: results from the Veterans Administration Adjuvant Cancer Chemotherapy Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1981;47(1):27-31.
 19. Gansauge F, Ramaiya N, Pressmar J, Gansauge M, Muehling B, Stecker K, et al. Gemcitabine plus N3-acylurea (NSC-631570) as palliative treatment of pancreatic cancer. Results of a phase II trial. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2002;386(8):570-4.
 20. Glimelius B, Hoffman M, Sjöden PO, Jacobsson S, Sellström H, Enander L, et al. Gemcitabine versus fluorouracil as chemotherapy in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2005;6(12):1036-42.

Gem + Fluoropyrimidin (oral/i.v.) vs. Gem (8 Studien)

Statistisch signifikant länger bei Gem+Fluoropyrimidin
HR 0,79 (95% CI 0,72-0,87)
p<0,001

Gem + Topoisomerasehemmer vs. Gem (2 Studien)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
HR 0,91 (95% CI 0,78-1,07)
p=0,26

Gem + Taxan vs. Gem (1 Studie)

Statistisch signifikant länger bei Gem + Taxan
HR 0,69 (95% CI 0,58-0,82)
p<0,001

Gem + andere ChT vs. Gem (2 Studien)

Statistisch signifikant länger bei Gem+andere ChT
HR 0,43 (95% CI 0,30-0,62)
p<0,001

Gem + andere Agenzien vs. Gem (1 Studie)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
HR 1,05 (95% CI 0,68-1,62)
p=0,83

Fluoro-K vs. Fluoro (2 Studien)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
HR 0,52 (95% CI 0,19-1,38)
p=0,19

Lebensqualität**ChT vs. BSC**

n=1 Studie

Kein statistisch signifikanter Unterschied im Karnofsky performance Status

n=1 Studie

Statistische signifikant höher bei ChT
n=1 Studie

Statistisch signifikant höher bei BSC im ersten Monat (p=0,028), im 5. Monat (p=0,010) und im 6. Monat (p=0,0003); Kein statistisch signifikanter Unterschied in den Monaten 3 und 4

ChT vs. G**5-FU vs. G**

n=1 Studie

n=126 Patienten

Statistisch signifikant besser bei G
p-Wert nicht angegeben

FOLFIRINOX vs. Gem (2 Studien)

Statistisch signifikant längere Zeit bis zur Verschlechterung bei FOLFIRINOX
HR 0,46 (95% CI 0,35-0,61)
p<0,001

survival and quality of advanced pancreatic cancer. *Annals of C* 1996;7(6):593–600.

21. Heinemann V, Quire Gieseler F, Gonnerm Schönekas H, Rost A Randomized phase III gemcitabine plus compared with gem alone in advanced pancreatic cancer. *Journal of Oncology* 2006;24(24):39

22. Herrmann R, Boc Ruhstaller T, Glimelius E, Schüller J, et al. Gem plus capecitabine compared with gemcitabine alone in a pancreatic cancer randomized, multicenter phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(16):2212–7.

23. Hirao K, Kawara Sakakihara I, Noma Y, Yanai N, Harada R, et al. A versus a 3-week schedule of gemcitabine monotherapy in advanced pancreatic cancer: a randomized phase II study to evaluate toxicity and intensity. *International Journal of Clinical Oncology* (6):637–45.

24. Huguier M, Barrier A, R, Flahault A, Adloff M, et al. Randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and cisplatin in advanced pancreatic cancer. *Hepato-gastroenterology* 2001;48(39):875–8.

25. Kelsen D, Hunsberger Niedzwiecki D, Dougherty Casper E, Botet J, et al. A randomized phase III comparison of fluorouracil, mitomycin, and streptozotocin, mitomycin, and 5-fluorouracil with or without cytosine arabinoside and caffeine in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1991;68(5):965–9

26. Kovach JS, Moer Schutt AJ, Hahn RG, Reber RJ. Proceedings: a controlled study of combined 1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, fluorouracil, and profluridine therapy in advanced gastric and pancreatic cancer. *Cancer* 1974;33(7):1077–81.

27. Kulke MH, Templeton Niedzwiecki D, Hollis DR, HL, Cusnir M, et al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose or in combination with ca

CO-101 vs. G

nicht angegeben

ZD9331 vs. G

nicht angegeben

Fixed dose rate G (FDR-gem) vs. G

nicht angegeben

Exatecan (DX-8951f) vs. Gem (1 Studie)**Schmerzen**Statistisch signifikant besser bei Gem
p=0,049**Karnofsky-Performance-Status**Statistisch signifikant besser bei Gem
p=0,011**Gewichtsverlust**Statistisch signifikant besser bei Gem
p=0,020**Allgemeine Lebensqualität**Kein statistisch signifikanter
Unterschied
p nicht angegeben**Gem-K vs. Gem****Gem + Platin vs. Gem (4 Studien)**

Nicht gepoolt

3 Studien: Kein statistisch
signifikanter Unterschied

p=0,07; 2 p-Werte nicht angegeben

1 Studie

Statistisch signifikant besser bei Gem
p<0,001**Gem + Fluoropyrimidin (oral/i.v.) vs. Gem (5 Studien)**

2 Studien

Kein statistisch signifikanter
Unterschied

p-Wert nicht angegeben

2 Studien

Statistisch signifikant besser bei
Gem+Fluoropyrimidin

p<0,02; p<0,001

1 Studie

Statistisch signifikant besser bzgl.
Schmerzen bei Gem+Fluoropyrimidin

p-Wert nicht angegeben

Gem + Topoisomerasehemmer vs. Gem (1 Studie)Kein statistisch signifikanter
Unterschied

p-Wert nicht angegeben

Gem + Taxan vs. Gem (1 Studie)

nicht angegeben

Gem + andere ChT vs. Gem (2 Studien)

1 Studie

Statistisch signifikant besser bei
Gem+andere ChT

p-Wert nicht angegeben

1 Studie

Stichprobe zu klein für statistische
Auswertung

docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: 89904. *Journal of Oncology* 2009;27(33):55-28. Lee HS, Chung MJ, Bang S, Park SW, Kim H, et al. A randomized, multicenter, phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus gemcitabine as first-line chemotherapy in advanced pancreatic cancer: South Korea. *Journal of Clinical Oncology* 2017;96(1):5702.

29. Levi FA, Tubiana-Mathé C, Focan C, Brezault-Bonafant Coudert B, Carvalho C, et al. Chronomodulated (Chrono) rate infusion of fluorouracil (FU) with or without cisplatin (CDDP) in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. A multicenter, randomized trial of the Chronotherapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 05962). *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:4117.

30. Li CP, Chao Y. A prospective, randomized trial of gemcitabine alone or gemcitabine plus metformin in the treatment of metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:4117.

31. Lohr JM, Haas SL, Balthasar WO, Bodoky G, Cwikel S, Fischbach W, et al. Liposomal paclitaxel, gemcitabine, or gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomized, controlled phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2011;23(5):1-11.

32. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced metastatic pancreatic cancer: results of a GERCC phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015;23(15):3509-16.

33. Lutz MP, Van Cutsem E, Wagener T, Van Laethem JL, Vanhoofer U, Wils JA, et al. Docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel plus cisplatin in advanced pancreatic cancer: a randomized phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(36):9250-6.

Gem + andere Agenzien vs. Gem (2 Studien)

1 Studie
Kein statistisch signifikanter Unterschied
1 Studie
Statistisch signifikant besser bei Gem+Agens
bzgl. Schmerzen, Performance Status, Gewichtszunahme
p-Wert nicht angegeben

Fluoro-K vs. Fluoro (1 Studie)

Statistisch signifikant besser nach 24 Wochen bei Fluoro-K (p=0,035) und weniger Schmerzen (p=0,048) bei Fluoro-K sowie weniger Dyspnoe nach 12 Wochen (p=0,033) Fluoro-K

Ansprechen**Ansprechraten**

ChT vs. BSC
nicht angegeben

ChT vs. Gem

5-FU vs. Gem (1 Studie)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
RR 0,14 (95% CI 0,01-2,71)
p=0,19

FOLFIRINOX vs. Gem (2 Studien)

Statistisch signifikant höher bei FOLFIRINOX
RR 3,38 (95% CI 2,01-5,65)
p<0,001

CO-101 vs. Gem (1 Studie)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
RR 0,67 (95% CI 0,43-1,04)
p=0,08

ZD9331 vs. Gem (1 Studie)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
RR 0,42 (95% CI 0,04-4,33)
p=0,46

Fixed dose rate Gem (FDR-Gem) vs. Gem (2 Studien)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
RR 1,59 (95% CI 0,91-2,79)
p=0,10

Exatecan (DX-8951f) vs. Gem (1 Studie)

Statistisch signifikant höher bei Gem
RR 0,10 (95% CI 0,01-0,78)
p=0,03

Gem-K vs. Gem

Gem + Platin vs. Gem (6 Studien)

Statistisch signifikant höher bei Gem+Platin
RR 1,48 (95% CI 1,11-1,98)
p=0,007

34. Maisey N, Cunningham D, Norr Seymour M, Hickish T
Multicenter randomized trial comparing pro
venous infusion
fluorouracil (5-FU) with
plus mitomycin in in
pancreatic cancer. *Jou*
Clinical Oncology 200
3130–6.

35. Meng Z, Garrett CR, Liu L, Yang P, Huo Y
Prospective ran
evaluation of traditional
medicine combined
chemotherapy: a ran
phase II study of wi
extract plus gemcitabine
patients with a
pancreatic adenocarc
British Journal of
2012;107(3):411–6.

36. Moertel CG, Douglas
Hanley J, Carbone
Treatment of a
adenocarcinoma of the p
with combinations
streptozotocin plus
fluorouracil and strept
plus cyclophosphamide
1977;40(2): 605–8.

37. Moertel CG, Eng
Lavin PT, Gelber RD,
PP. Chemotherapy of ga
pancreatic carcinom
controlled evaluatio
combinations of 5-fluc
with nitrosoureas
“lactones”.
1979;85(5):509–13.

38. Oettle H, Richa
Ramanathan RK, van
JL, Peeters M, Fuchs M,
phase III trial of pemetre
gemcitabine versus gem
in patients with unresec
metastatic pancreatic
Annals of C
2005;16(10):1639–45.

39. Ohkawa S. Ran
controlled trial of gemcitabine
combination with UFT
gemcitabine alone in
with advanced pa
cancer. *Journal of*
Oncology 20
Suppl):4131.

40. Ozaka M, Matsumura
H, Omuro Y, Itoi T, Mouri
Randomized phase II s
gemcitabine and
combination versus gem
alone in the treatm
unresectable a
pancreatic cancer
Clinical Cancer R
Organization PC-01
Cancer Chemotherap

Gem + Fluoropyrimidin (oral/i.v.) vs.**Gem (9 Studien)**

Statistisch signifikant höher bei
Gem+Fluoropyrimidin
RR 1,78 (95% CI 1,29-2,47)
p<0,001

Gem + Topoisomerasehemmer vs.**Gem (3 Studien)**

Kein statistisch signifikanter
Unterschied
RR 1,50 (95% CI 0,92-2,46)
p=0,11

Gem + Taxan vs. Gem (1 Studie)

Statistisch signifikant höher bei
Gem+Taxan
RR 3,29 (95% CI 2,24-4,84)
p<0,001

Gem + andere ChT vs. Gem (1 Studie)

Kein statistisch signifikanter
Unterschied
RR 1,94 (95% CI 0,83-4,56)
p=0,13

Gem + andere Agenzien vs. Gem (3 Studien)

Statistisch signifikant höher bei
Gem+andere Agenzien
RR 3,66 (95% CI 1,04-12,82)
p=0,04

Fluoro-K vs. Fluoro (4 Studien)

Kein statistisch signifikanter
Unterschied
RR 1,18 (95% CI 0,52-2,68)
p=0,10

Toxizitäten (Grad 3-4)

ChT vs. BSC
nicht angegeben

ChT vs. Gem**5-FU vs. Gem (1 Studie)****Neutropenie**

Statistisch signifikant mehr bei Gem
p=0,006

Anämie

Kein statistisch signifikanter
Unterschied
p=0,08

Thrombozytopenien

Kein statistisch signifikanter
Unterschied
p=0,09

Übelkeit

Kein statistisch signifikanter
Unterschied
p=0,13

Diarrhoen

Kein statistisch signifikanter
Unterschied
p=0,34

FOLFIRINOX vs. Gem (2 Studien)**Neutropenie**

Pharmacology 2012;69(204).

41. Petrioli R, Roviello G, Al, Laera L, Marrelli D, R et al. Gemcitabine, ox and capecitabine (GE compared with gem alone in metastatic pa cancer: a randomized study. Cancer Chem and Pharm 2015;75(4):683.

42. Poplin E, Feng Y, I, Rothenberg MLH, Mitch al. Phase III, randomize of gemcitabine and ox versus gemcitabine (fix rate infusion) compar gemcitabine (30-minute i in patients with pa carcinoma E6201: a tria Eastern Cooperative C Group. Journal of Oncology 2009;27(23):37

43. Poplin E, Wasan H, Raponi M, Ikdaahl T, Bon I, et al. Randomized, mu phase II study of CO-10 Gemcitabine in patien metastatic pancreatic adenocarcinoma: inclu prospective evaluation role of hENT1 in gemcit CO-101 sensitivity. Jor Clinical Oncology (35):4453–61.

44. Reni M, Cordio S, Mi Passoni P, Bonetto E, Oli al. Gemcitabine versus c epirubicin, fluorouraci gemcitabine in a pancreatic cancer: a ran controlled multicentre p trial. Lancet C 2005;6(6):369–76.

45. Reni M, Cereda S, F A, Belli C, GhidiniM, Lo et al. A randomized pha of two different combinations in a pancreatic adenocai cisplatin, cape gemcitabine plus epirubicin or docetaxel (PDXG regimen). Chemotherapy

Pharmacology 2012;69 23.

46. Riess H, He Niedergethmann M, Wolf I, Moik M, Hammer A randomised, pros multicenter, phase III gemcitabine, 5-fluorour FU), folinic acid vs. gem alone in patients with a pancreatic cancer. Jor Clinical Oncology 20 (Suppl):LBA4009.

<p>Statistisch signifikant mehr Neutropenien bei FOLFIRINOX p<0,001 <i>Anämie</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,52 <i>Thrombozytopenien</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,05</p>	<p>47. Rocha Lima CM, Gr Rotche R, Miller WH Jr GM, Cisar LA. Irinotec gemcitabine results survival advantage co with gemcitabine mon in patients with locally a or metastatic pancreatic despite increased response rate. Jour Clinical C 2004;22(18):3776–83.</p>
<p><u>CO-101 vs. Gem (1 Studie)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied p-Wert nicht angegeben</p>	<p>48. Scheithauer W, Sc Ulrich-Pur H, Schmid K, M, Haider, et al. Biweek dose gemcitabine alon combination with capeci patients with m pancreatic adenocarcin randomized phase II trial of C 19/12/2002;14(1):97–104.</p>
<p><u>ZD9331 vs. G</u> n=1 Studien n=55 Patienten Kein statistisch signifikanter Unterschied p-Wert nicht angegeben</p>	<p>49. Singhal MK, Kapoor PK, Narayan S, Singh D RK, et al. A phase comparing of FOL versus gemcitabine metastatic pancreatic Annals of C 2014;25:iv210.</p>
<p><u>Fixed dose rate Gem (FDR-Gem) vs. Gem (2 Studien)</u> <i>Anämie</i> Statistisch signifikant mehr bei FDR- GEM p=0,003 <i>Neutropenien</i> Statistisch signifikant mehr bei FDR- GEM p<0,001 <i>Thrombozytopenien</i> Statistisch signifikant mehr bei FDR- GEM p<0,001 <i>Übelkeit</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,09 <i>Diarrhoen</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied 0,12</p>	<p>50. Smith D, Gallaghe phase II/III study co intravenous ZD9331 gemcitabine in patien pancreatic cancer. E Journal of Cancer 200 1377–83.</p>
<p><u>Exatecan (DX-8951f) vs. Gem (1 Studie)</u> <i>Anämie</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=1,00 <i>Neutropenie</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=1,00 <i>Thrombozytopenie</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,43 <i>Übelkeit</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,36</p>	<p>51. Stathopoulos GP, Sy Aravantinos G, Poly Papakotoulas P, Fountzi al. A multicenter phase comparing irin gemcitabine (IG) gemcitabine (G) monoth first-line treatment in with locally advanc metastatic pancreatic British Journal of 2006;95(5):587–92.</p>
<p><u>Gem-K vs. Gem</u> <u>Gem + Platin vs. Gem (6 Studien)</u> <i>Übelkeit</i></p>	<p>52. Takada T, Nimura Y, I Nagakawa T, Nakaya Matsushiro T, et al. Pro randomized trial fluorouracil, doxorubic mitomycin C for nonre pancreatic and carcinoma: mu randomized trial. gastroenterology 199 2020–6.</p>
	<p>53. Tempero M, Plunkett Van Haperen V, Hainsv Hochster H, Lenzi R, Randomized phase comparison of dose gemcitabine: thirt infusion and fixed dc infusion in patients pancreatic adenocarc</p>

Statistisch signifikant	mehr	bei	Journal of Clinical C
Gem+Platin			2003;21(18):3402–8.
p=0,001			54. Topham C, Glees J,
<i>Anämien</i>			NS, Woods EM, Coomb
Kein statistisch	signifikanter		Randomised trial of ep
Unterschied			alone versus 5-fluor
p=0,17			epirubicin and mitomyc
<i>Neutropenien</i>			locally advanced and m
Kein statistisch	signifikanter		carcinoma of the p
Unterschied			British Journal of
p=0,14			1991;64(1):179–81.
<i>Thrombozytopenien</i>			55. Ueno H, Ioka T,
Kein statistisch	signifikanter		Ohkawa S, Yanagimoto
Unterschied			N, et al. Randomized p
p=0,05			study of gemcitabine plu
<i>Diarrhoen</i>			1 alone, or gemcitabine
Kein statistisch	signifikanter		patients with locally a
Unterschied			and metastatic pa
p=0,38			cancer in Japan and
			GEST study. Journal of
<u>Gem + Fluoropyrimidin (oral/i.v.) vs.</u>			Oncology 2013;31 (13):10
<u>Gem (8 Studien).</u>			56. Ueno M, Kobay
<i>Neutropenien</i>			Ohkawa S, Kameda R, A
Statistisch signifikant	mehr	bei	Sugimori K, et al. Ran
Gem+Fluoropyrimidin			phase II study of gem
p<0,001			monotherapy
<i>Diarrhoen</i>			gemcitabine with
Statistisch signifikant	mehr	bei	EPAenriched oral suppl
Gem+Fluoropyrimidin			advanced pancreatic
p=0,002			Journal of Clinical C
<i>Anämien</i>			2013;31:e15109.
Kein statistisch	signifikanter		57. Viret F, Ychou M, L
Unterschied			Mineur L, Navarro F, Top
p=0,47			al. Gemcitabine in com
<i>Thrombozytopenien</i>			with cisplatin (GP)
Kein statistisch	signifikanter		gemcitabine (G) alone
Unterschied			treatment of locally adv
p=0,05			metastatic pancreatic
<i>Übelkeit</i>			final results of a mu
Kein statistisch	signifikanter		randomized phase II
Unterschied			Journal of Clinical C
p=0,22			2004;22(14 Suppl):4118.
			58. Von Hoff DD, Ervin T
<u>Gem + Topoisomerasehemmer vs.</u>			FP, Chiorean G, Infa
<u>Gem (3 Studien).</u>			Moore MJ, et al. Ran
<i>Neutropenien</i>			phase III study of wee
Statistisch signifikant	mehr	bei	paclitaxel plus gem
Gem+Topo			versus gemcitabine a
p=0,03			patients with m
<i>Anämien</i>			adenocarcinoma of the p
Kein statistisch	signifikanter		(MPACT). Journal of
Unterschied			Oncology 2013;31(4
p=0,68			LBA148.
<i>Thrombozytopenien</i>			59. Wang X, Ni Q, Jin M,
Kein statistisch	signifikanter		Y, Zhao Y, et al. Gemcit
Unterschied			gemcitabine plus cisplat
p=0,06			42 patients with
<i>Übelkeit</i>			advanced or m
Kein statistisch	signifikanter		pancreatic cancer.
Unterschied			Journal of C
p=0,09			2002;24(4):404–7.
<i>Diarrhoen</i>			60. Xinopoulos
Kein statistisch	signifikanter		Dimitroulopoulos D, Kar
Unterschied			Fotopoulou A, Oikono
p=0,12			Korkolis D, et al. Gemcit
			palliative treatment in
<u>Gem + Taxan vs. Gem (1 Studie)</u>			with unresectable pa
<i>Neutropenien</i>			cancer previously treat
Statistisch signifikant	mehr	bei	placement of a covere

Gem+Taxan
 $p < 0,001$
Neuropathien
 Statistisch signifikant mehr bei
 Gem+Taxan
 $p < 0,001$
Fatigue
 Statistisch signifikant mehr bei
 Gem+Taxan
 $p < 0,001$
Thrombozytopenien
 Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 $p = 0,11$
Gesamttoxizitäten
 Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 $p = 0,76$ ($p = 0,11$)

Gem + andere ChT vs. Gem (1 Studie)

Anämien
 Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 $p = 0,32$
Thrombozytopenien
 Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 $p = 0,11$
Neutropenien
 Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 $p = 0,24$
Übelkeit
 Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 $p = 0,10$

Gem + andere Agenzien vs. Gem (3 Studien)

Anämien
 Statistisch signifikant mehr bei
 Gem+Agens
 $p < 0,001$
Neutropenien
 Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 $p = 0,10$
Thrombozytopenien
 Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 $p = 0,56$
Übelkeit
 Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 $p = 0,64$

Fluoro-K vs. Fluoro (2 Studien)

Anämien
 Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 $p = 0,16$
Neutropenie
 Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 $p = 0,10$
Thrombozytopenien
 Kein statistisch signifikanter
 Unterschied
 $p = 0,65$

stent. A randomized co
 trial. JBUON 2008;13(3):3

Übelkeit
Kein statistisch signifikanter Unterschied
p=0,93

Diarrhoen
Kein statistisch signifikanter Unterschied
p=0,89

Fatigue
Kein statistisch signifikanter Unterschied
p=0,68

Author's Conclusion: Combination chemotherapy has recently overtaken the long-standing gemcitabine as the standard of care. FOLFIRINOX and gemcitabine plus nab-paclitaxel are highly efficacious, but our analysis shows that other combination regimens also offer a benefit. Selection of the most appropriate chemotherapy for individual patients still remains difficult, with clinicopathological stratification remaining elusive. Biomarker development is essential to help rationalise treatment selection for patients.

Methodical Notes

Funding Sources: Internal sources: The Garvan Institute of Medical Research, Australia, PhD stipend to Venessa Chin. External sources: The Royal Australasian College of Physicians, Australia. PhD stipend for Chin National Health and Medical Research Council, Australia. PhD stipend for Venessa Chin Pancare Australia. PhD stipend for Venessa Chin Sydney Catalyst, Australia. PhD stipend for Venessa Chin

COI: VC: Venessa Chin received scholarship funding from the Research and Education Foundation of the Australasian College of Physicians, Pancare Australia, Sydney Catalyst, National Health and Medical Research and the Garvan Institute of Medical Research for work related to this review. AN: none known. KS: Katrin received programme grant funding from the National Health and Medical Research Council for work related review. She has received consultancy fees, fees for expert testimony and travel support for work unrelated review.

CO: none known. **LC:** Lorraine Chantrill is employed (part-time) by NSWHealth as a staff specialist in medical oncology and enrolled full-time in PhD studies supported by the Australian Federal Government. She has been past advisory board member in relation to chemotherapy for pancreas cancer and has been paid for formulating educational materials and presentations. She has received grants for the practice of clinical trials in pancreas and other cancers. **AB:** Andrew Biankin received grant funding from the Cancer Institute NSW for work related to this review. He has received consultancy fees from Cellegene and Clovis Oncology for work unrelated to this review. His institution received consultancy fees from Roche for work unrelated to this review. **RS:** Rob Scholten's institution has received grant funding from the Belgian Health Care Knowledge Centre for work related to this review. His institution received funding from the WHO and World Federation of Haemophilia for travel and consultancy unrelated to this review. **DY:** Advisory Board Member, Specialised Therapeutics.

Study Quality: Bewertungsinstrumente: Risk of Bias Tool, GRADE für Gesamtüberleben

Ergebnisse Risk of Bias: siehe Abbildungen 2 und 3

Ergebnisse GRADE: ChT vs. BSC: Moderate; ChT vs. G: 5-FU vs. G: Moderate; FOLFIRINOX vs. G: Moderate; FOLFIRINOX vs. G: High; CO-101 vs. G: Moderate; ZD9331 vs. G: Moderate; Exatecan (DX-8951f) vs. G: Moderate

GK vs. G: G + Platin vs. G: Low; G + Fluoropyrimidin (oral/i.v.) vs. G: High; G + Topoisomerasehemmer vs. G: High; Taxan vs. G: High

G + ChT vs. G: Low; G + andere Agenzien vs. G: Low

FK vs. F: Low

Heterogeneity: ChT vs. BSC: OS: Tau² = 0.0; Chi² = 1.55, df = 3 (P = 0.67); I² = 0.0% (keine Heterogenität)

ChT vs. G: 5-FU vs. G: OS/PFS/Ansprechrate/Anämie/Neutropenie/Thrombozytopenie/Übelkeit/Diarrhoen
anwendbar

FOLFIRINOX vs. G: OS: Tau2 = 0.00; Chi2 = 1.41, df = 1 (P = 0.24); I2 =29% (); PFS: Heterogeneity: Tau2 = 0.07, df = 1 (P = 0.79); I2 =0.0% (keine Heterogenität); Ansprechrate/Anämie/Neutropenie/Thrombozytopenie anwendbar

FDR-gem vs. G: OS: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.66, df = 1 (P = 0.42); I2 =0.0% (keine Heterogenität); PFS: nicht angegeben; Ansprechrate: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.77, df = 1 (P = 0.38); I2 =0.0% (keine Heterogenität); Anämie: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I2 =0.0% (keine Heterogenität); Neutropenie: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I2 =0.0% (keine Heterogenität); Thrombozytopenie: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.40, df = 1 (P = 0.53); I2 =0.0% (keine Heterogenität); Übelkeit: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.01, df = 1 (P = 0.92); I2 =0.0% (keine Heterogenität); Diarrhoe: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.16, df = 0.69); I2 =0.0% (keine Heterogenität)

CO-101 vs. G: OS/Ansprechrate/Anämie/Neutropenie/Thrombozytopenie: nicht anwendbar

ZD9331 vs. G: OS/PFS/Ansprechrate/Anämie/Neutropenie/Thrombozytopenie/Übelkeit/Diarrhoe: nicht anwendbar

Exatecan (DX-8951f) vs. G: OS/Ansprechrate/Anämie/Neutropenie/Thrombozytopenie/Übelkeit: nicht anwendbar

GK vs. G: G + Platin vs. G: OS: Tau2 = 0.00; Chi2 = 5.90, df = 5 (P = 0.32); I2 =15% (geringe Heterogenität); PFS: Tau2 = 0.01; Chi2 = 5.56, df = 3 (P = 0.14); I2 =46% (moderate Heterogenität); Ansprechrate: Tau2 = 0.0; Chi2 = 2.90, df = 0.82); I2 =0.0% (keine Heterogenität); Anämie: Tau2 = 0.14; Chi2 = 8.99, df = 6 (P = 0.17); I2 =33% (moderate Heterogenität); Neutropenie: Tau2 = 0.11; Chi2 = 10.94, df = 5 (P = 0.05); I2 =54% (erhebliche Het.); Thrombozytopenie: Tau2 = 0.39; Chi2 = 12.28, df = 5 (P = 0.03); I2 =59% (erhebliche Het.); Übelkeit: Tau2 = 0.0; Chi2 = 2.93, df = 5 (P = 0.09); I2 =0.0% (keine Het.); Diarrhoe: Tau2 = 0.34; Chi2 = 7.04, df = 5 (P = 0.22); I2 =29% (geringe Het.)

G + Fluoropyrimidin (oral/i.v.) vs. G: OS: Tau2 = 0.0; Chi2 = 8.53, df = 9 (P = 0.48); I2 =0.0% (keine Heterogenität); PFS: Tau2 = 0.01; Chi2 = 10.56, df = 7 (P = 0.16); I2 =34% (moderate Heterogenität); Ansprechrate: Tau2 = 0.11; Chi2 = 11.59, df = 8 (P = 0.03); I2 =52% (erhebliche Heterogenität); Anämie: Tau2 = 0.0; Chi2 = 3.28, df = 7 (P = 0.86); I2 =0.0% (keine Heterogenität); Neutropenie: Tau2 = 0.0; Chi2 = 4.87, df = 8 (P = 0.77); I2 =0.0% (keine Het.); Thrombozytopenie: Tau2 = 0.09; Chi2 = 11.59, df = 8 (P = 0.17); I2 =31% (moderate Het.); Übelkeit: Tau2 = 0.0; Chi2 = 4.22, df = 6 (P = 0.65); I2 =0.0% (keine Het.); Diarrhoe: Tau2 = 0.0; Chi2 = 5.27, df = 7 (P = 0.63); I2 =0.0% (keine Het.)

G + Topoisomerasehemmer vs. G: OS: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.07, df = 2 (P = 0.96); I2 =0.0% (keine Heterogenität); PFS: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.07, df = 1 (P = 0.79); I2 =0.0% (keine Heterogenität); Ansprechrate: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.07, df = 1 (P = 0.96); I2 =0.0% (keine Heterogenität); Anämie: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.92, df = 2 (P = 0.63); I2 =0.0% (keine Heterogenität); Neutropenie: Tau2 = 0.07; Chi2 = 4.75, df = 2 (P = 0.09); I2 =58% (erhebliche Het.); Thrombozytopenie: Tau2 = 0.0; Chi2 = 4.86, df = 2 (P = 0.09); I2 =59% (erhebliche Het.); Übelkeit: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.74, df = 2 (P = 0.69); I2 =0.0% (keine Het.); Diarrhoe: Tau2 = 1.05; Chi2 = 4.56, df = 2 (P = 0.10); I2 =56% (erhebliche Het.)

G + Taxan vs. G: OS/PFS/Ansprechrate/Anämie/Neutropenie/Thrombozytopenie/Neuropathie/Fatigue: nicht anwendbar

G + ChT vs. G: OS: Tau2 = 0.02; Chi2 = 1.31, df = 1 (P = 0.25); I2 =24% (geringe Heterogenität); PFS: Tau2 = 0.0; Chi2 = 1.21, df = 1 (P = 0.27); I2 =17% (geringe Heterogenität); Ansprechrate/Anämie/Neutropenie/Thrombozytopenie/Übelkeit: nicht anwendbar

G + andere Agenzien vs. G: OS: Tau2 = 0.07; Chi2 = 7.87, df = 3 (P = 0.05); I2 =62% (erhebliche Heterogenität); PFS: nicht angegeben; Ansprechrate: Tau2 = 0.68; Chi2 = 4.24, df = 2 (P = 0.12); I2 =53% (erhebliche Heterogenität); Anämie: Tau2 = 0.0; Chi2 = 1.91, df = 2 (P = 0.39); I2 =0.0% (keine Het.); Neutropenie: Tau2 = 0.37; Chi2 = 6.69, df = 2 (P = 0.01); I2 =70% (erhebliche Het.); Thrombozytopenie: Tau2 = 0.62; Chi2 = 5.14, df = 2 (P = 0.08); I2 =61% (erhebliche Het.); Übelkeit: Tau2 = 0.15; Chi2 = 3.41, df = 3 (P = 0.33); I2 =12% (geringe Het.)

FK vs. F: OS: Tau2 = 0.07; Chi2 = 8.83, df = 3 (P = 0.03); I2 =66% (erhebliche Heterogenität); PFS: Tau2 = 0.45; Chi2 = 8.78, df = 1 (P = 0.003); I2 =89% (beträchtliche Het.); Ansprechrate: Tau2 = 0.33; Chi2 = 6.19, df = 3 (P = 0.10); I2 =53% (erhebliche Het.); Anämie: Tau2 = 1.28; Chi2 = 2.02, df = 1 (P = 0.16); I2 =50% (erhebliche Het.); Neutropenie: Tau2 = 0.05; Chi2 = 0.05, df = 1 (P = 0.82); I2 =0.0% (keine Het.); Thrombozytopenie: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.82, df = 1 (P = 0.37); I2 =0.0% (keine Het.); Fatigue: nicht anwendbar; Übelkeit: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.47, df = 1 (P = 0.49); I2 =0.0% (keine Het.); Diarrhoe: Tau2 = 0.0; Chi2 = 0.26, df = 1 (P = 0.61); I2 =0.0% (keine Het.)

Publication Bias: funnel plots

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: ja

Ciliberto, D. et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*. 49. 593-603. 2013

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review + Metaanalyse Databases: PubMed, Embase, Cochrane (CENTRAL), meeting abstract databases (ASCO, ESMO)</p> <p>Search period: 01/1997-01/2012</p> <p>Inclusion Criteria: 1. lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Pankreaskarzinom 2. Beschreibung demographischer Patientendaten (Alter, Geschlecht, Performance) 3. keine ernsten Komorbiditäten 4. ohne onkologische Zweiterkrankung (Ausnahme Zervixkarzinom, weißer Hautkrebs) 5. Kontrollarm: Gem-Monotherapie 6. Interventionsarm: Gem-basierte Kombinationstherapie 7. adäquate Beschreibung des Stagings 8. adäquate Beschreibung der Follow-up Bedingungen</p> <p>Exclusion Criteria: 1. kein Erstlinien-Setting 2. nicht-komparative Studien 3. nicht-prospektive Studien 4. nicht-vergleichbare Endpunkte 5. andere Sprachen außer Englisch 6. andere Administration der Chemo-therapeutika als systemisch oder oral (z.B. intraarteriell oder intraperitoneale Infusion)</p>	<p>Population: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: Gemcitabin-Kombinationstherapie (Gem-K)</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Ansprechen Krankheitskontrollrate Toxizitäten</p> <p>Results: n=34 Studien (RCTs) n=10.660 Patienten</p> <p>Gesamtüberleben (OS) <u>Gem-K vs. Gem (26 Studien)</u> statistisch signifikant höher bei Gem-K HR 0,93 (95%CI: 0,89-0,97) p=0,001</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u> <u>Gem+Fluoropyrimidine vs. Gem (9 Studien)</u> statistisch signifikant höher bei Gem+Fluoropyrimidine HR 0,91 (95%CI: 0,84-0,99) p nicht angegeben</p> <p><u>Gem+Platin vs. Gem (6 Studien)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,91 (95%CI: 0,82-1,01) p nicht angegeben</p> <p><u>Gem+Andere vs. Gem (2 Studien)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,87 (95%CI: 0,63-1,22) p nicht angegeben</p> <p><u>Gem+Biotherapie vs. Gem (7 Studien)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,94 (95%CI: 0,84-0,99) p nicht angegeben</p> <p><u>Gem+Irinotecan vs. Gem (2 Studien)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,01 (95%CI: 0,84-0,99) p nicht angegeben</p> <p><u>Gem+ORAL Fluoropyrimidine vs. Gem (6 Studien)</u> statistisch signifikant höher bei Gem+ORAL Fluoropyrimidines HR 0,86 (95%CI: 0,77-0,96) p nicht angegeben</p> <p><u>Gem+IV Fluoropyrimidine vs. Gem (3 Studien)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,97 (95%CI: 0,82-1,16) p nicht angegeben</p> <p><u>Gem+Cisplatin vs. Gem (4 Studien)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0,96 (95%CI: 0,83-1,12) p nicht angegeben</p> <p><u>Gem+Oxaliplatin vs. Gem (2 Studien)</u> statistisch signifikant höher bei Gem+Oxaliplatin HR 0,86 (95%CI: 0,75-1,00)</p>	<p>Scheithauer Schull B, U H, et al. I high-dose gemcitabine in combinati capecitabine patients metastatic pa adenocarcinc randomized trial. <i>Ann</i> 2003;14(1):97</p> <p>Berlin JD, Ca Thomas JP, JW, Halle Benson AE Phase III s gemcitabine combination fluorouracil gemcitabine patients advanced pa carcinoma: Cooperative Oncology Gro E2297. <i>J Clin</i> 2002;20(15):3</p> <p>Herrmann R, G, Ruhstaller Gemcitabine capecitabine compared gemcitabine advanced pa cancer: randomized, multicenter, trial of the Group for Cancer Rese the Central E Cooperative Oncology G Clin 2007;25(16):2</p> <p>Cunningham I, Stocken D Phase III ran comparison gemcitabine gemcitabine capecitabine patients advanced pa cancer. <i>J Clin</i> 2009;27(33):5</p> <p>Nakai Y, Isa</p>

p nicht angegeben**Ansprechen****Ansprechrate****Gem-K vs. Gem (32 Studien)**

statistisch signifikant höher für Gem-K

OR: 0,60 (95%CI: 0,47-0,76)

p< 0,001

Subgruppenanalysen**Gem+Fluoropyrimidine vs. Gem (9 Studien)**

kein statistisch signifikanter Unterschied

OR 0,62 (95%CI: 0,33-1,14)

p nicht angegeben

Gem+Andere vs. Gem (3 Studien)

statistisch signifikant höher bei Gem+Andere

OR 0,33 (95%CI: 0,13-0,84)

p nicht angegeben

Gem+Platin vs. Gem (8 Studien)

statistisch signifikant höher bei Gem+Platin

OR 0,61 (95%CI: 0,44-0,84)

p nicht angegeben

Gem+Biotherapie vs. Gem (10 Studien)

kein statistisch signifikanter Unterschied

OR 0,84 (95%CI: 0,61-1,16)

p nicht angegeben

Gem+Irinotecan vs. Gem (2 Studien)

kein statistisch signifikanter Unterschied

OR 1,01 (95%CI: 0,14-1,11)

p nicht angegeben

Krankheitskontrollrate**Gem-K vs. Gem (32 Studien)**

statistisch signifikant höher für Gem-K

OR: 0,79 (95%CI: 0,66-0,93)

p=0,006

Toxizitäten (Grad 3-4)**Diarrhoe****Gem-K vs. Gem (32 Studien)**

statistisch signifikant höher bei Gem-K

Relatives Risiko 0,53 (95%CI: 0,36-0,79)

p=0,002

Übelkeit**Gem-K vs. Gem (32 Studien)**

statistisch signifikant höher bei Gem-K

relatives Risiko 0,74 (95%CI: 0,56-0,96)

p=0,026

Neutropenie**Gem-K vs. Gem (32 Studien)**

statistisch signifikant höher für Gem-K

relatives Risiko 0,71 (95%CI: 0,59-0,85)

p<0,001

Thrombozytopenie**Gem-K vs. Gem (32 Studien)**

statistisch signifikant höher für Gem-K

relatives Risiko 0,57 (95%CI: 0,43-0,75)

p<0,001

Anorexie

Sasaki T, et al. Multicenter randomized controlled trial of gemcitabine alone versus gemcitabine combination (GS) in patients with unresectable advanced pancreatic cancer. *GEMSAP Study*. Clin Oncol (2010);28(Suppl 15):4037, 2010. Annual Meeting Proceedings Meeting Editi

Riess H, et al. A randomized prospective, multicenter, phase II trial of gemcitabine plus 5-fluorouracil plus leucovorin versus gemcitabine plus leucovorin in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):LBA4009, ASCO Meeting Proc

Di Costanzo J, et al. Gemcitabine without concurrent 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer: a randomized phase II trial. *Italian Cancer Group for research (IGOR)*. *J Clin Oncol* 2005;93(2):18

Ohkawa S, et al. Randomized controlled trial of gemcitabine combination with UFT in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl 14):4131, 2004. Annual Meeting Proceedings Meeting Editi

Ioka T, Ikenaga S, Ohkawa S,

Gem-K vs. Gem (32 Studien)
kein statistisch signifikanter Unterschied
relatives Risiko 0,80 (95%CI: 0,51-1,26)
p=0,333

Fatigue

Gem-K vs. Gem (32 Studien)
kein statistisch signifikanter Unterschied
relatives Risiko 0,90 (95%CI: 0,72-1,14)
p=0,396

Erbrechen

kein statistisch signifikanter Unterschied
relatives Risiko 0,89 (95%CI: 0,65-1,23)
p=0,481

Anämie

Gem-K vs. Gem (32 Studien)
kein statistisch signifikanter Unterschied
relatives Risiko 0,92 (95%CI: 0,75-1,13)
p=0,448

Author's Conclusion: It appears obvious that the purpose of our meta-analysis is not to modify the clinical practice, but to rise questions in order to challenge the current believes and/or to design prospective trials. We think that our results provide support to the general view that patients with APC should be considered not only for gemcitabine alone but also for intensive combination treatment, since such an approach provides benefit in terms of OS, RR and DCR at the price of increased toxicity. New approaches based on consolidated preclinical findings, on a more rational use of currently available drugs and on the selection of patients in the era of targeted therapy are eagerly awaited on this specific topic.

Randomized study of gem plus S-1 (GS S-1

gemcitabine (unresectable advanced pa cancer (PC) i and Taiwan study. J Clin 2011;29(Supp 15):4007, 201 Annual Proceedings Meeting Editi

Omuro Y, Ika H, et randomized study of gem plus S-1 gemcitabine patients unresectable pancreatic c Clin 2011;29(Supp 4029, 2011 Annual Proceedings Meeting Editi

Oettle H, Ric Ramanathan al. A phase I pemetrexed gemcitabine gemcitabine patients unresectable metastatic pa cancer. Ann 2005;16(10):1

Abou-Alfa Letourneau F G, et al. Ran phase III s exatecan gemcitabine compared gemcitabine untreated a pancreatic c Clin 2006;24(27):4

Reni M, Co Milandri C, Gemcitabine cisplatin, ep fluorouracil, gemcitabine advanced pa cancer: a ran controlled multicentre p trial. Lancel 2005;6(6):369

Colucci G, Gebbia V, Gemcitabine with cisplatin treatment of with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: prospective, randomized study of the Oncologia Meridionale. 2002;94(4):90

Louvet C, R, Hammel Gemcitabine combination oxaliplatin compared with gemcitabine alone in advanced metastatic pancreatic cancer: results of the GERCOR GISCAD phase III trial. J Clin Oncol. 2005;23(15):3

Heinemann Quietzsch D, F, et al. Randomized phase III gemcitabine cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. Clin Cancer Res. 2006;24(24):3

Poplin E, Berlin J, et al. Randomized phase III, randomized trial of gemcitabine oxaliplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma: E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2009;27(23):3

Colucci G, R, Di Costanzo al. Randomized phase III gemcitabine cisplatin compared with single-agent gemcitabine

line treatment
patients
advanced pancreatic
cancer: the
study. J Clin
2010;28(10):1

Wang X, Ni C
et al. Gemcitabine
gemcitabine
cisplatin for
patients with
advanced
metastatic pancreatic
cancer. Zhonghua
Zhong Liu
[Chin J
2002;24(4):40

Viret F, Yc
Lepille D,
Gemcitabine
combination
cisplatin (GP
gemcitabine
alone in
treatment of
advanced
metastatic pancreatic
cancer: final
of a multicenter
randomized
study. J Clin
2004;22(Suppl
14):4118, 200
Annual
Proceedings
Meeting Editi

Li CP, Cha
prospective
randomized
gemcitabine
gemcitabine
cisplatin in
treatment
metastatic pancreatic
cancer. J Clin
2004;22(Suppl
14):4144, 200
Annual
Proceedings
Meeting Editi

Viret F, Yc
Lepille D,
Gemcitabine
combination
cisplatin (GP
gemcitabine
alone in
treatment of
advanced
metastatic pancreatic
cancer: final
of a multicenter
randomized
study. J Clin
2004;22(Suppl

14):4118, 200
Annual
Proceedings
Meeting Editi

Van Cutsem
de Velde H,
P, et al. Phas
of gemcitabi
tipifarnib co
with gem
plus place
advanced pa
cancer. J Cli
2004;22(8): 14

Moore MJ, G
D, Hamm J
Erlotinib
gemcitabine
compared
gemcitabine
patients
advanced pa
cancer: a p
trial of the
Cancer Inst
Canada Clinic
Group. J Cli
2007;25(15):1

Kindler
Niedzwiecki I
D, et al. Gem
plus beva
compared
gemcitabine
placebo in
with a
pancreatic
phase III tria
Cancer and L
Group B
80303). J Cli
2010;28(22): 3

Philip PA, E
J, Corless C
Phase III
comparing
gemcitabine
cetuximab
gemcitabine
patients
advanced pa
adenocarcinc
Southwest C
Group-directe
intergroup
S0205. J Cli
2010;28(22):3

Kindler HL,
Richel DJ,
Axitinib
gemcitabine
placebo
gemcitabine
patients

advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase III, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;12(3):25

Spano J, Chodkiewicz J, Maurel J, et al. Efficacy of gemcitabine and axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label, randomised controlled study. *Lancet* 2008;371(9638):

Bramhall SR, J, Nemunaitis J, Brown PD, Buckels J. A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomised trial comparing gemcitabine with gemcitabine plus marimastat in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;87(2):16

Richards DA, PR, Becerra C. Gemcitabine and enzastaurin compared with gemcitabine alone in patients with locally advanced pancreatic cancer: results of a phase II, randomised, noncomparative study. *Investigative New Drugs* 2011;29(1):14

Friess H, I, JM, Oettle H, et al. Randomized controlled trial of the antiangiogenic agent cilastatin compared with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2005;5:285.

Wolpin BM, Ko EM, Blaszkowsky Rarick MU, Lima CM, Global, mu open-label, randomized trial co gemcitabine G plus AG (A) in patier with m pancreatic (mPC). J Cli 2011;29(Supp 15):4031, 201 Annual Proceedings Meeting Editi

Meng Z, Liu Y, et al. A ran phase II st gemcitabine the cardiac g huachansu (t treatment of with locally a (LAPC) or m pancreatic (MPC). J Cli 2011;29(Supp 15):4127, 201 Annual Proceedings Meeting Editi

Rocha Lim Green MR, R et al. Irinotec gemcitabine in no advantage co with gem monotherapy patients with advanced metastatic pa cancer increased response rate Oncol 2004;22(18):3

Stathopoulos Syrigos Aravantinos A multicente III trial co irinotecan-gemcitabine gemcitabine monotherapy line treatm patients with advanced metastatic pa

Methodical Notes

Funding Sources: No funding source had role in the design, collection, analysis, interpretation, or writing of th

COI: None declared

Study Quality: Bewertungsinstrument: Cochrane Reviewers' Handbook, Kriterien: Randomisierungsverfahren der Gruppenzuteilung, Verblindungsmethode und Follow-up

Ergebnis: Score A (geringes Biasrisiko): 24 Studien; Score B (intermediäres Biasrisiko): 5 Studien; Score C (hohes Biasrisiko): 5 Studien

Heterogeneity: Bewertung: Cochranes Q-test, I2-Statistik:

Ergebnis:

Vergleich Überleben zwischen Patienten behandelt mit verschiedenen Gem-K Regimen vs. Gem Monotherapie

Gem+Fluoropyrimidines vs. Gem (9 Studien), I2: 0,0%, p=0,455

Gem+Platin vs. Gem (6 Studien), I2: 0,0%, p=0,985

Gem+andere vs. Gem (2 Studien), I2: 49,2%, p=0,160

Gem+Biotherapie vs. Gem (7 Studien), I2: 0,0%, p=0,534

Gem+Irinotecan vs. Gem (2 Studien), I2: 0,0%, p=0,840

Zusammenhang zwischen oraler und intravenöser Gabe von Fluoropyrimidinen und zwischen Cisplatin und O

Gem+ ORAL Fluoropyrimidines vs. Gem (6 Studien), I2:0,0%, p=0,786

Gem+Cisplatin vs. Gem (4 Studien), I2:0,0%, p=0,909

Gem+Fluoropyrimidines vs. Gem (3 Studien), I2:38,6%, p=0,196

Gem+Oxalipatin vs. Gem (2 Studien), I2:0,0%, p=0,760

Zusammenhang Ansprechrate (RR) Gem-Kombinationstherapie vs. Gem-Monotherapie

Gem+Fluoropyrimidines vs. Gem (9 Studien), I2:71,8%, p=0,000

Gem+Andere vs. Gem (3 Studien), I2:64,6%, p=0,059

Gem+Platin vs. Gem (8 Studien), I2:0,0%, p=0,483

Gem+Biotherapie vs. Gem (10 Studien), I2:0,0%, p=0,512

Gem+Irinotecan vs. Gem (2 Studien), I2:53,4%, p=0,143

Publication Bias: Bewertung: Beggs-Test mit Funnel-Plot:

Ergebnis: keine Evidenz für Publikations-Bias

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: unklar

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: ja

Eltawil, K. M. et al. Meta-analysis of Phase III randomized trials of molecular targeted therapies for ad pancreatic cancer. HPB. . . 2012

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature Reference
Evidence level: 1 Study type: Systematisches Review + Metaanalyse Databases: PubMed, Excerpta Medical Database, Scopus, Web of Science, the Cochrane Central Register of Controlled Trials,	Population: Patienten mit nicht resektablem Pankreaskarzinom Intervention: Gemcitabin plus zielgerichtete Molekulartherapeutika (Bevacizumab, Cetuximab, Erlotinib, Marimastat,	Primary: Gesamtüberleben Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Toxizitäten Results: n=7 Studien n=3973 Patienten n=1981 Gem+MTAs n=1992 Gem Gesamtüberleben Gem+MTAs vs. Gem (7 Studien) kein statistisch signifikanter Unterschied	Kindler Niedzwieck Hollis Sutherland Schrag D, H et al Gemcitabine bevacizumab compared gemcitabine placebo patients advanced pancreatic

the hepatobiliary group in the Cochrane Library, EMBASE, CINAHL

Search period: bis 11/2011 (keine Angabe zum Suchzeitraum)

Inclusion Criteria:
 1. unresectable Pankreaskarzinome
 2. Phase III RCTs
 3. Palliative Chemotherapie plus zielgerichtete Molekulartherapeutika (MTAs)
 4. in Studien zugelassene MTAs

Exclusion Criteria:
 1. unresectable Pankreaskarzinome
 2. Phase III RCTs
 3. Palliative Chemotherapie plus zielgerichtete Molekulartherapeutika (MTAs)
 4. in Studien zugelassene MTAs

Axitinib, Pembrexed, Tipifarnib) (Gem+MTAs)

Comparison: Gemcitabin (Monotherapie oder in Kombination mit Placebo) (Gem)

HR 0,94 (95%CI: 0,87-1,01)
 p=0,09

Progressionsfreies Überleben
 Gem+MTAs vs. Gem (7 Studien)
 statistisch signifikant höher in Gem+MTAs
 HR 0,86 (95%CI: 0,79-0,93)
 p=0,000

Ansprechen
Objektive Ansprechrage
 Gem+MTAs vs. Gem (7 Studien)
 statistisch signifikant höher in Gem+MTAs
 OR 1,35 (95%CI: 1,05-1,74)
 p=0,01

Toxizitäten
Grad 3-4
 Gem+MTAs vs. Gem (7 Studien)
 statistisch signifikant höher in Gem+MTAs
 OR 1,79 (95%CI: 1,50-2,13)
 p=0,00

Grad 5 (behandlungsspezifische Mortalität)
 Gem+MTAs vs. Gem (6 Studien)
 statistisch signifikant höher für Gem+MTAs
 OR 2,19 (95%CI: 1,19-4,0)
 p=0,01

Author's Conclusion: This is the first meta-analysis on the results of MTAs in the treatment of unresectable PC. For reasons that are still not very well understood, PC appears to be very resistant, not only to well known cytotoxic agents, but also to the MTAs currently available. The findings of this study do not support the use of available MTAs in combination with gemcitabine for the palliation of patients affected by advanced PC. Although the enthusiasm for MTAs in PC has declined because of their modest effects and high costs, further RCTs combining MTAs with FOLFIRINOX should be encouraged. In further trials, cost-effective analyses should also be included among the outcomes of interest as the costs of adding MTAs to other cytotoxic agents will remain a significant constraint on the wide use of these agents in the treatment of patients with PC.

cancer: p
 trial of the
 and the L
 Group B
 80303).
 Oncol :
 3622.

Philip
 Benedetti
 Corless C
 R, O'Rei
 Flynn P.
 (2010) P
 study co
 gemcitabi
 cetuximal
 gemcitabi
 patients
 advanced
 pancreatic
 adenocar
 Southwes
 Oncology
 –
 intergroup
 S0205.
 Oncol :
 3610.

Moore
 Goldstein
 Hamm J,
 Hecht
 Gallinger
 (2007)
 plus gem
 comparec
 gemcitabi
 alone in
 with a
 pancreatic
 cancer: :
 III trial
 National
 Institute
 Canada
 Trials G
 Clin
 25:1960–1

Bramhall
 Schulz
 Nemunait
 Brown PE
 M, Buck
 (2002) A
 blind
 controlled
 randomized
 comparin
 gemcitabi
 marimast
 gemcitabi
 placebo
 line the
 patients
 advanced
 pancreatic

cancer.
Cancer
167.

van Cut
van de V
Karasek I
H, Verve
Szawlows
al. (2004)
trial
gemcitabi
tipifarnib
comparec
gemcitabi
placebo
advanced
pancreati
cancer.
Oncol
1438.

Kindler H
T, Rich
Bennoun
Létourne
Okusaka
(2011)
plus gem
versus
plus gem
in patier
advanced
pancreati
adenocar
a dou
randomiz
phase 3
Lancet
12:256–26

Oettle
Richards
Ramanath
van Laet
Peeters M
M et al. (2007)
phase III
pemetrex
gemcitabi
versus
gemcitabi
patients
unresecta
metastatic
pancreati
cancer.
Oncol
1645.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None declared.

Study Quality: Bewertungsinstrument: Cochrane Collaboration risk assessment tool

Ergebnis: Design und Intervention der eingeschlossenen RCTs als homogen eingestuft

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: Bewertung: Funnel-Plot-Analyse

Ergebnis: Risiko für Publikation Bias als gering eingestuft, symmetrische Verteilung im Verhältnis zu Behandlungseffekt und Studiengröße

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: unklar

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: nein

Li, Q. et al. Efficacy and safety of gemcitabine-fluorouracil combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE. 9. e104346. 2014

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature Ref
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review + Metaanalyse</p> <p>Databases: PubMed, EMBASE, Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library</p> <p>Search period: bis 31/01/2014 (keine Angabe zum Suchzeitraum)</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Prospektive, randomisierte, gut durchgeführte Studien, gematcht bei Alter, Geschlecht, Tumorstadium und Performance Status 2. untersuchte Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem PDAC 3. Gemcitabin Monotherapie als Kontrolle und Gemcitabin + 5-FU, Capecitabin oder S-1 als Intervention 4. Gesamtüberleben als primärer Endpunkt und 1-Jahres-Überleben, Ansprechraten und Nebenwirkungen als weitere Endpunkte 5. explizite Überlebensinformationen und Follow-up >95% 6. Studie mit längstem Follow-up bei</p>	<p>Population: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem PDAC</p> <p>Intervention: Gemcitabin + 5-FU (Gem+5-FU) Gemcitabin + Capecitabin (Gem+Cap) Gemcitabin + S-1 (Gem+S-1)</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben 1-Jahres-Überleben Ansprechen Toxizität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: n=8 Studien n=2126 Gesamtpopulation n=1067 Gemcitabin Mono n=205 Gemcitabin + 5-FU n=468 Gemcitabin + Capecitabin n=386 Gemcitabin + S-1</p> <p>Gesamtüberleben <u>Gem+5-FU/Cap/S-1 vs. Gem (8 Studien)</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+5-FU/Cap/S-1 HR 0,83 (95% CI: 0,76-0,91) p<0.01</p> <p><u>Gem+5-FU vs. Gem (2 Studien)</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+5-FU HR 0,81 (95% CI: 0,68-0,96) p=0.02</p> <p><u>Gem+Cap vs. Gem (3 Studien)</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+Cap HR 0,87 (95% CI: 0,76-0,99) p=0.03</p> <p><u>Gem+S-1 vs. Gem (3 Studien)</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+S-1 HR 0,80 (95% CI: 0,67-0,95) p=0.01</p> <p><u>Subgruppenanalyse Phase III Studien</u> <u>Gem+5-FU/Cap/S-1 vs. Gem (4 Studien)</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+5-FU/Cap/S-1 HR 0,86 (95% CI: 0,78-0,94) p<0.01</p> <p>1-Jahres-Überleben <u>Gem+5-FU/Cap/S-1 vs. Gem (7 Studien)</u></p>	<p>21. Berlin JD, et al. (2002) Phase III randomized controlled trial of gemcitabine plus fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer: Eastern Cooperative Oncology Group E2297. J Clin Oncol 20:3270–3275.</p> <p>22. Scheithaler W, et al. (2003) High-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase III trial. Ann Oncol 14:104–110.</p> <p>23. Di Costanzo M, et al. (2014) Gemcitabine without concurrent 5-FU infusion in advanced pancreatic cancer: a randomized phase II trial in the Italian oncology group for clinical trials (GOIRC). Br J Cancer 110:185–189.</p> <p>24. Herrmann R, et al. (2014) Gemcitabine plus fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomized phase III trial. J Clin Oncol 32:107–113.</p>

**überlappenden
Patientenpopulationen**

Exclusion Criteria: 1. Studien mit Patienten mit schweren Komorbiditäten oder Sekundärtumoren
2. adjuvante Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten oder begleitende Therapien, wie Radiotherapie, die sich systematisch zwischen den Studienarmen unterscheiden

Statistisch signifikant höher bei Gem+5-FU/Cap/S-1

OR 0,78 (95% CI: 0,64-0,95)
p=0.01

Gem+5-FU vs. Gem (1 Studie)
Nicht angegeben

Gem+Cap vs. Gem (3 Studien)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
OR 0,95 (95% CI: 0,71-1,27)
p=0,72

Gem+S-1 vs. Gem (3 Studien)

Statistisch signifikant höher bei Gem+S-1
OR 0,47 (95% CI: 0,23-0,96)
p=0.04

Subgruppenanalyse Phase III Studien

Gem+5-FU/Cap/S-1 vs. Gem (3 Studien)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
OR 0,86 (95% CI: 0,68-1,08)
p=0,19

Ansprechen

Objektive Ansprechrates

Gem+5-FU/Cap/S-1 vs. Gem (8 Studien)

Statistisch signifikant höher bei Gem+5-FU/Cap/S-1
OR 0,51 (95% CI: 0,39-0,65)
p<0.01

Gem+5-FU vs. Gem (2 Studien)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
OR 0,76 (95% CI: 0,36-1,63)
p=0,49

Gem+Cap vs. Gem (3 Studien)

Statistisch signifikant höher bei Gem+Cap
OR 0,66 (95% CI: 0,45-0,96)
p=0.03

Gem+S-1 vs. Gem (3 Studien)

Statistisch signifikant höher bei Gem+S-1
OR 0,35 (95% CI: 0,23-0,52)
p<0.01

Subgruppenanalyse Phase III Studien

Gem+5-FU/Cap/S-1 vs. Gem (4 Studien)

Statistisch signifikant höher bei Gem+5-FU/Cap/S-1
OR 1,91 (95% CI: 1,43-2,54)
p<0.01

Toxizität

Grad 3-4 Neutropenie

Gem+5-FU/Cap/S-1 vs. Gem (8 Studien)

Statistisch signifikant höher bei Gem+5-FU/Cap/S-1
OR 1,90 (95% CI: 1,54-2,34)
p<0.01

Grad 3-4 Thrombozytopenie

Gem+5-FU/Cap/S-1 vs. Gem (8 Studien)

Statistisch signifikant höher bei Gem+5-FU/Cap/S-1
OR 1,62 (95% CI: 1,20-2,18)

Bodoky G, Ruh Glimelius B, B et al. Gemcitabine capecitabine combination with gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomized multicenter, phase III trial of the Swiss Cancer Research and Central European Cooperative Cancer Group. J Clin Oncol 22:2212–2217.

25. Cunningham Chau I, Stock Valle JW, Smith (2009) Phase III randomized comparison gemcitabine capecitabine patients with advanced pancreatic cancer. Clin Oncol 27:5518.

26. Nakai Y, Isa Sasaki T, Sas Tsujino T, et al. A multicenter randomized phase III trial of gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer. GEMSAP study. Cancer 106: 19.

27. Ozaka Matsumura Y, Omuro Y, Itoi (2012) Randomized phase II study gemcitabine and combination gemcitabine and the treatment unresectable advanced pancreatic (Japan Clinical Research Organization PC-01 study). Chemother Pract 69: 1197–1204.

28. Ueno H, Ikeda M, Oh Yanagimoto H (2013) Randomized phase III study gemcitabine plus S-1 alone, gemcitabine a

		<p>p<0.01</p> <p><u>Grad 3-4 Diarrhoe</u> Gem+5-FU/Cap/S-1 vs. Gem (8 Studien) Statistisch signifikant höher bei Gem+5-FU/Cap/S-1 OR 2,04 (95% CI: 1,28-3,26) p<0.01</p> <p><u>Grad 3-4 Anämie</u> Gem+5-FU/Cap/S-1 vs. Gem (8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1,11 (95% CI: 0,82-1,50) p=0,51</p> <p><u>Grad 3-4 Übelkeit</u> Gem+5-FU/Cap/S-1 vs. Gem (8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1,37 (95% CI: 0,91-2,06) p=0,13</p> <p><u>Grad 3-4 Erbrechen</u> Gem+5-FU/Cap/S-1 vs. (8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1,18 (95% CI: 0,76-1,83) p=0,45</p> <p>Author's Conclusion: This study revealed a significant improvement in OS and a significant increase in ORR when GEM combined with 5-FU/CAP/S-1 or 5-FU or CAP or S-1 were compared to GEM alone in LA/MPC patients. There was a significant increase in the oneyear survival rate when GEM combined with 5-FU/CAP/S-1 or S-1 was compared to GEM alone. Grade 3–4 neutropenia, thrombocytopenia and diarrhea were significantly increased in GEM combined with 5-FU/CAP/S-1 group. The combination of GEM and fluorouracil drugs may be considered as a valuable and acceptable alternative treatment for medically fit patients with LA/MPC.</p>	<p>patients with advanced metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: <i>GEST Clin Oncol</i> 31:1648.</p>
--	--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by grants from Beijing Municipal Health System High-level Health Foundation Project (No. 2011-3-007 to Bangwei Cao), National Nature Science Foundation of China (No. 8127281301912) and Capital Medical University Sciences-clinical Research Cooperation Foundation (No. 12JL0101). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

COI: The authors have declared that no competing interests exist.

Study Quality: Bewertungsinstrument: RevMan Version 5.1, Risk of Bias

Ergebnis: 3 Studien hohes Risiko für Performance und Detection Bias (Open-label-Design)
6 Studien unklares Risiko für andere Bias aufgrund fehlender Details in der Beschreibung

Heterogeneity: Cochrane Q-test, I²

Ergebnis: Gemcitabin Mono vs. Gemcitabin Kombinationstherapien: keine signifikante Heterogenität

Publication Bias: Bewertungsinstrument: Funnel plot, Egger's Test

Ergebnis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: unklar

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metaanalyse erfolgt: ja
Prüfung der Heterogenität: ja

Suker, M. et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient meta-analysis. *Lancet Oncol.* 17. 801-810. 2016

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review + Metaanalyse individueller Patientendaten, IPD-MA</p> <p>Databases: Embase, Medline (ovidSP), Web of Science, Scopus, PubMed Publisher, Cochrane, Google Scholar</p> <p>Search period: bis 07/2015 (keine Angabe zum Suchzeitraum)</p> <p>Inclusion Criteria: 1.lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom (LAP) 2. alle Altersgruppen 3. zuvor unbehandelt 4. FOLFIRINOX als Erstlinie unabhängig von Folgebehandlung</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Kombinationstherapie mit FOLFIRINOX 2. nicht Erstlinie FOLFIRINOX 3. andere Chemotherapien 4. zeitgleich andere Chemotherapien neben FOLFIRINOX 5. nicht LAPC 6. Patientenkohorte bereits in anderer Studie präsentiert 7. Fallbericht 8. Reviews, Briefe an die Editoren 9. Konferenzbeiträge ohne Volltext</p>	<p>Population: unbehandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (LAP)</p> <p>Intervention: FOLFIRINOX als Erstlinie</p> <p>Comparison: keine</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Toxizitäten Folgebehandlungen</p> <p>Results: n=13 Studien (11 retrospektive Kohorten, 1 prospektive Kohorte, 1 prospektive, nicht-randomisierte Phase II), n=689 Patienten n=355 Patienten mit LAPC</p> <p>Follow-up Median, IPD-MA: 12,3 Monate (Interquartilsbereich: 8,0-20,5)</p> <p>Gesamtüberleben (11 Studien) 10,0 -32,7 Monate Median: 24,2 Monate (95%CI: 21,6-26,8)</p> <p><u>1-Jahres-Überleben (11 Studien)</u> Median: 80,0% (95%CI: 74,7-84,4)</p> <p><u>2-Jahres-Überleben (11 Studien)</u> Median: 50,2% (95%CI: 42,9-57,5)</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u> <u>Studien mit ≥ 20 LAPC Patienten (5 Studien)</u> 21,1-26,0 Monate</p> <p><u>FOLFIRINOX Dosismodifikation (2 Studien)</u> kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen medianer Anzahl der FOLFIRINOX Zyklen und medianem Gesamtüberleben p=0,95</p> <p>Progressionsfreies Überleben (11 Studien) 3,0-24,4 Monate Median: 15 Monate (95%CI: 13,8-16,2)</p> <p>Toxizitäten (Grad 3-4) (10 Studien) <u>Gesamt:</u> 60,4% (296/490) <u>Neutropenie</u> 19,6% (95%CI: 10,9-29,9) <u>Thrombozytopenie</u> 5,9% (95% CI: 2,9-9,8) <u>Diarrhoe</u> 8,2% (95% CI: 5,0-12,1) <u>Erbrechen</u> 8,8% (95% CI: 5,0-13,5) <u>Fatigue</u> 11,7% (95%CI: 7,3-17,0)</p>	<p>Boone BA, Steve J, Krauss AM, et al. Outcomes of FOLFIRINOX for borderline resectable and unresectable pancreatic cancer. <i>J Surg Oncol.</i> 2014 Sep; 108(4):236-41. [PubMed: 23955427]</p> <p>Conroy T, Paillot B, Fraizee V, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-methotrexate with fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a multicenter, phase 2, French Federation of Cancer Centres de Lutte Contre le Cancer study. <i>J Clin Oncol.</i> 2005 Feb; 23(6):1228-35. [PubMed: 15681111]</p> <p>Faris JE, Blaszkowsky L, McDermott S, et al. FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. <i>Oncology (Millwood, Md.)</i> 2013 May; 18(5):543-8. [PubMed: 23657686]</p> <p>Gunturu KS, Yao X, Chinnaiyan S, et al. FOLFIRINOX for advanced and metastatic pancreatic cancer: a multicenter retrospective of efficacy and toxicity. <i>Am J Clin Oncol.</i> 2013 Mar; 36(3):227-31. [PubMed: 23271209]</p> <p>Hohla F, Hopfinger G, Fritzsche-Timm J, et al. Female gender predicts response to FOLFIRINOX in patients with unresectable pancreatic cancer: a single center retrospective review. <i>Ann Oncol.</i> 2014 Jan; 25(1):100-4. [PubMed: 24247204]</p> <p>Hosein PJ, Macintyre S, Kawamura C, et al. Retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. <i>Bmc Cancer.</i> 2015 Dec; 15(1):199. [PubMed: 26642850]</p>

		<p>Folgebehandlungen (Chemo-)Radiotherapie (8 Studien) 31,2%-100,0% Gepoolt: 63,5% (95%CI: 43,3-81,6)</p> <p>kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen (Chemo-)Radiotherapie und Gesamtüberleben p=0,12</p> <p>Resektion (12 Studien) 0,0%-42,9% Gepoolt: 25,9% (95%CI: 20,2-31,9)</p> <p>kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Resektion und Gesamtüberleben p=0,39</p> <p>R0-Resektion (12 Studien) Gepoolt: 78,4% (95%CI: 60,2-92,2)</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, this patient-level meta-analysis found a median OS of 24,2 months after FOLFIRINOX in patients with LAPC. This is superior to the median OS reported for gemcitabine in LAPC patients of 6 to 13 months. (31, 32) An ongoing phase III trial will provide level I evidence regarding FOLFIRINOX in LAPC patients.(33)</p>	<p>Mahaseth H, Brutcher J, et al. Modified FOL regimen with improve and maintained effi pancreatic adenocarcinoma. <i>Pancreas.</i> 2013 42(8):1311–5. [PubMed: 24152956]</p> <p>Marthey L, Sa-Cunha JF, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of a multicenter prospective observational cohort. <i>Ann Oncol.</i> 2015 Jan; 22(1): [PubMed: 25037971]</p> <p>Mellon EA, Hoffe SE, S GM, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy followed by neoadjuvant stereotactic radiotherapy for borderline resectable and advanced pancreatic adenocarcinoma. <i>Acta Oncol.</i> 2015 Jul; 54(7) [PubMed: 25734581]</p> <p>Moorcraft SY, Khan K C, et al. FOLFIRINOX for advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: the Marsden experience. <i>Colorectal Cancer.</i> 2013(4):232–8. [PubMed: 25442814]</p> <p>Peddi PF, Lubner S, Mc R, et al. Multi-institutional experience with FOLFIRINOX for pancreatic adenocarcinoma. <i>JOP : Journal of the pancreatic diseases.</i> 2012 Sep; 13(5): [PubMed: 22964956]</p> <p>Sadot E, Doussot A, C EM, et al. FOLFIRINOX Induction Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2012(11):3512–21. [PubMed: 26065868]</p>
--	--	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: Dr. Sadot and Dr. Allen received support through the NIH/NCI Cancer Center Support Grant CA008748.

COI: Dr. Marthey reports personal fees from ROCHE, outside the submitted work. Dr. Faris reports personal fees from Novartis, personal fees from N-of-One, personal fees from Merrimack Pharmaceuticals, outside the submitted work.

Dr. Mellon reports personal fees from Elekta, outside the submitted work.

Dr. Taieb reports personal fees from Roche, personal fees from AMGEN, personal fees from Merck, personal fees from Calgene, personal fees from Lilly, personal fees from Sanofi, outside the submitted work. Dr. El-Rayes reports personal fees from Genentech/Roche, personal fees from Merrimack, grants from Taiho Pharmaceutical, grants from Myers Suibb, grants from Boston Biomedical, grants from Cleave Biosciences, grants from Genentech, grants from

AVEO, grants from Pfizer, outside the submitted work; .Dr. Lacy reports personal fees from Sirtex Medical, our submitted work.

Dr. Allen reports grants from Novartis, personal fees from Sanofi, outside the submitted work.

The other authors declared no conflicts of interest

Study Quality: Critical Appraisal Skill Program (CASP)

Heterogeneity: Grad 3 und 4 Toxizitätsraten (gepoolt; random effects model)

Neutropenie: 19,6% (95%CI: 10,9-29,9; I2= 83%)

Thrombozytopenie: 5,9% (95% CI: 2,9-9,8; I2= 53%)

Diarrhoe: 8,2% (95% CI: 5,0-12,1; I2= 36%)

Erbrechen: 8,8% (95% CI: 5,0-13,5; I2=36%)

Fatigue: 11,7% (95%CI: 7,3-17,0; I2= 51%)

Zusammenhang zwischen OS und Folgehandlung (gepoolt; random effects model)

(Chemo-)Radiotherapie: 63,5% (95%CI: 43,3%-81,6%; I2= 90%)

Resektion: 25,9% (95%CI: 20,2%-31,9%; I2= 24%)

R0-Resektion: 78,4% (95%CI: 60,2%-92,2%; I2= 64%)

Publication Bias: Bewertung: Funnel-Plot

Ergebnis: symmetrischer Funnel Plot, kein Publikationsbias

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: ja

Tong, M. et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus anti-angiogenesis therapy for advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical randomized phase III trials. *Journal of Cancer* 968-978. 2019

Evidence level/Study Types

P - I - C

Outcomes/Results

Literature References

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review + Metaanalyse</p> <p>Databases: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials</p> <p>Search period: 01/2000 – 08/2018</p> <p>Inclusion Criteria: 1. lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Pankreaskarzinom 2. Gemcitabin plus Anti-Angiogenese versus Gemcitabin Monotherapie 3. Erstlinie</p>	<p>Population: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: Gemcitabin plus Anti-Angiogenese (GemAntiang) (Sorafenib, Axitinib, Elpamotid, Aflibercept, Bevacizumab, Erlotinib, Cetuximab, Marimastat)</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Krankheitskontrolle Ansprechen</p> <p>Secondary: Toxizitäten</p> <p>Results: n=8 Studien n=3586</p> <p>Gesamtüberleben GemAntiang vs. Gem (8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0.96 (95%CI: 0.88-1.05) p=0.38</p> <p>Progressionsfreies Überleben GemAntiang vs. Gem (8 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0.92 (95%CI: 0.86-1.00) p=0.04</p> <p>Krankheitskontrolle GemAntiang vs. Gem (7 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>	<p>Moore MJ, Goldstein D, Figer A, Hecht JR, Gallinger AL. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2007;25(15):1960-6.</p> <p>Goncalves A, Gilibert M, E, Dahan L, Perrier H, Lamy A. BAYPAN study: a double-blind, randomized, phase III trial comparing sorafenib and gemcitabine with placebo in patients with advanced pancreatic cancer. <i>Annals of Oncology</i>. 2012;23(11):2799-806.</p> <p>Kindler HL, Ioka T, Ricca G, Bannoun J, Letourneau R, Okusaka T, et al. Axitinib</p>

<p>4. RCTs Phase III</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <p>1. lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Pankreaskarzinom</p> <p>2. Gemcitabin plus Anti-Angiogenese versus Gemcitabin Monotherapie</p> <p>3. Erstlinie</p> <p>4. RCTs Phase III</p>	<p>OR 0.99 (95%CI: 0.77-1.28) p=0.96</p> <p>Ansprechen Objektive Ansprechrare GemAntiang vs. Gem (5 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1.26 (95%CI: 0.90-1.77) p=0.18</p> <p>Toxizitäten (Grad 3-4) Anämie GemAntiang vs. Gem (6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 0.71 (95%CI: 0.30-1.70) p=0.44</p> <p>Neutropenie GemAntiang vs. Gem (6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1.00 (95%CI: 0.59-1.68) p=1.00</p> <p>Thrombozytopenie GemAntiang vs. Gem (6 Studien) Kein statistisch signifikanter Unterschied OR 1.43 (95%CI: 0.83-2.47) p=0.20</p> <p>Hypertonie GemAntiang vs. Gem (6 Studien) statistisch signifikant häufiger bei GemAntiang OR 4.11 (95%CI: 1.95-8.64) p=0.0002</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, despite the fact that the results of this meta-analysis do not change clinical guidelines, they may suggest the eventual designs of future trials. Thus, further research should focus on multi-target agents or applications of combinations of two or three anti-angiogenesis drugs, traditional cytotoxic drugs, and even immunomodulatory drugs in the treatment of pancreatic cancer.</p>	<p>gemcitabine versus placebo gemcitabine in patient advanced pancreatic adenocarcinoma: a double randomised phase 3 study. <i>Lancet Oncology</i>. 2011;12:62.</p> <p>Yamaue H, Tsunoda T, Miyazawa M, Yamao K, Mizuno T, et al. Randomized phase II/III trial of elpamotide for patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: the PEGASUS-PC Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2015;106(7):883-90.</p> <p>Rougier P, Riess H, Macarol G, Karasek P, Humblet Y, Barcenas J, et al. Randomised, controlled, double-blind, group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. <i>European journal of cancer (Oxford, England & Irlande)</i>. 2013;49(12):2633-42.</p> <p>Kindler HL, Niedzwiecki D, Sutherland S, Schrag D, Hainsworth JD, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B. <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i>. 2010;28(22):3617-25.</p> <p>Philip PA, Benedetti J, Corleto L, Wong R, O'Reilly EM, Flynn B, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab with gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group intergroup trial S0205. <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i>. 2010;28(22):3605-12.</p> <p>Bramhall SR, Schulz J, Neoptolemos IG, J, Brown PD, Baillet M, Bucur C, et al. A double-blind placebo-controlled randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first-line therapy in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. <i>British journal of cancer</i>. 2002;87(2):161-7.</p>
<p>Methodical Notes</p>		
<p>Funding Sources: The National Natural Science Foundation of China (81573003) and the Medical Science and Technology Project of Zhejiang Province (2015KYB217).</p>		

COI: The authors have declared that no competing interest exists.

Study Quality: Bewertungsinstrument: Review Manager software (version 5.3, Cochrane Collaboration, Copenhagen) Risk of Bias

Ergebnis: 1 Studie unklares Biasrisiko aufgrund der fehlenden Verblindung

Heterogeneity: Gesamtüberleben (Chi2 =7,90, df=7 (p=0,34) I2 = 11%)

Progressionsfreies Überleben (Chi2 =6,27, df=7 (p=0,51) I2=0%)

Krankheitskontrolle (Chi2 =14,61, df=6 (p=0,02) I2 = 59%)

Ansprechen (Chi2 =4,51, df=4 (p=0,34) I2=11%)

Anämie (Chi2 =9,69, df=4 (p=0,05) I2=59%)

Neutropenie (Chi2 =10,45, df=5 (p=0,06) I2 = 52%)

Thrombozytopenie (Chi2 =5,99, df=4 (p=0,20) I2 =33%)

Bluthochdruck (Chi2 =2,55, df=2 (p=0,28) I2 = 21%)

Publication Bias: Bewertung: Egger's Test, Funnel Plot

Ergebnis: Gesamtüberleben – kein Publikationsbias:

Funnel plot symmetrisch

Egger's Test p=0,250; Beggs Test p=0,454

progressionsfreies Überleben – kein Publikationsbias:

Egger's Test p=0,386; Beggs Test p=0,283

Funnel plot symmetrisch

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: unklar

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: ja

Tu, C. et al. An Updated Meta-analysis and System Review: is Gemcitabine+Fluoropyrimidine in Combination a Better Therapy Versus Gemcitabine Alone for Advanced and Unresectable Pancreatic Cancer?. Asian journal of cancer prevention : APJCP. 16. 5681-5686. 2015

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Systematisches Review + Metaanalyse</p> <p>Databases: Central, Pubmed, Embase, Web Of Science</p> <p>Search period: bis 11/2014 (keine Angabe zum Suchzeitraum)</p> <p>Inclusion Criteria: 1. RCTs 2. Abstracts oder nicht publizierte Daten bei ausreichenden Informationen zu Studiendesign, Patientencharakteristika, Interventionen und Outcomes und Bestätigung der Informationen durch den Erstautor</p> <p>Exclusion Criteria: 1. quasi-randomisierte Studien 2. cross-over Studien</p>	<p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: Gemcitabin + Fluoropyrimidine (Gem+F)</p> <p>Subgruppenanalyse Gem+5-FU Gem+Capecitabin (Cap) Gem+S1</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Results: n=12 Studien (RCTs) n=3038 Patienten</p> <p>Gesamtüberleben <u>Gem+F vs. Gem (12 Studien)</u>. Statistisch signifikant höher bei Gem+F HR 0.88 (95%CI: 0.81-0.95) p=0.001</p> <p><u>Subgruppenanalysen Gem vs. Gem+5-FU (3 Studien)</u>. Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0.93 (95%CI: 0.77-</p>	<p>Berlin JD, Catalano P, Thomas (2002). Phase III study of gemcitabine combination with fluorouracil combination with fluorouracil gemcitabine alone in patients advanced pancreatic cancer eastern cooperative oncology trial E2297. J Clin Oncol, 20, 327</p> <p>Bernhard J, Dietrich D, Scheithaler et al (2008). Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial. J Clin Oncol, 26, 3695-701.</p> <p>Cunningham D, Chau I, Stocke et al (2009). Phase III randomized comparison of gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine plus fluorouracil in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol, 27, 5513-8</p> <p>Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller et al (2007). Gemcitabine</p>

		<p>1.12) p=0.451</p> <p><u>Gem+Cap vs. Gem (5 Studien)</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+Cap HR 0.89 (95%CI: 0.80-0.99) p=0.038</p> <p><u>Gem+S1 vs. Gem (4 Studien)</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+S1 HR 0.83 (95%CI: 0.72-0.96) p=0.011</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Gem+F vs. Gem (8 Studien)</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+F HR 0.74 (95%CI, 0.63-0.86) p<0.001</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u> <u>Gem+Cap vs. Gem (4 Studien)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0.85 (95%CI: 0.67-1.08) p<0.076</p> <p><u>Gem+S-1 vs. Gem (4 Studien)</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+S-1 HR 0.64 (95%CI: 0.56-0.74) p<0.001</p> <p>Author's Conclusion: Gemcitabine combination therapy provides a modest improvement of survival, but is associated with more toxicity compared with gemcitabine monotherapy.</p>	<p>capecitabine compared gemcitabine alone in a pancreatic cancer: a randomized multicenter, phase III trial of the group for clinical cancer research the central european cooperative oncology group. J Clin Oncol, 2007, 25: 7.</p> <p>Nakai Y, Isayama H, Sasaki (2012). A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: the GEMSAP study. Br J Cancer, 106: 9.</p> <p>Ozaka M, Matsumura Y, Ishii (2012). Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan cancer research organization study). Cancer Chemother Pharmacol, 69, 1197-204.</p> <p>Scheithauer W, Schull B, Ulrich et al (2003). Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. Ann Oncol, 14, 97-104.</p> <p>Sudo K, Ishihara T, Hirata N, et al (2005). Randomized controlled study of gemcitabine plus S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine alone in patients with unresectable pancreatic cancer. J Clin Chemother Pharmacol, 73, 389-394.</p> <p>Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al (2005). Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and the GEST study. J Clin Oncol, 23, 16.</p> <p>Riess H, Helm A, Niedgerthmaier et al (2005). A randomised, prospective multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil and leucovorin vs. gemcitabine and leucovorin in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol, 23: 23.</p> <p>Di Costanzo F, Carlini P, Doni (2005). Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). Br J Cancer, 93, 185-9.</p>
Methodical Notes			
Funding Sources: nicht angegeben			

COI: nicht angegeben

Study Quality: Each article included in the composition of the funnel plot did not find significant bias
Bewertungsinstrument nicht angegeben

Heterogeneity: Q-Test, I²

Gesamtüberleben

Gem+F vs. Gem I²=0.0%, p=0.466

Gem vs. Gem+ 5-FU ; I²=40.8%, p=0.185

Gem+Cap vs. Gem; I²=0.0%, p=0.469

Gem+S1 vs. Gem I²=0.0%, p=0.466

Progressionsfreies Überleben

Gem+F vs. Gem I²=54.5%, p=0.032

Gem vs. Gem+Cap I²=0.0%, p=0.921

Gem vs. Gem + S-1 I²=65.4%, p=0.034

Publication Bias: Egger Test, Funnel plot

Ergebnis: kein Publikationsbias der Studien für Gesamtüberleben (t=0.74, p=0.474) und progressionsfreies Überleben (t=0.35, p=0.738)

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: ja

Wang, Y. et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus erlotinib for locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*. 10. 1961-1972

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: systematisches Review + Metaanalyse</p> <p>Databases: systematisches Review + Metaanalyse</p> <p>Search period: bis 10/2015 (keine Angabe zum Suchzeitraum)</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreaskarzinom, lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Pankreaskarzinom 2. Behandlung mit Gemcitabin + Erlotinib in jeder Linie 3. eins der berichteten Outcomes: objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, 1-Jahres Überleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben,</p>	<p>Population: Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: Gemcitabin + Erlotinib (GemErlo)</p> <p>Comparison: Gemcitabin allein (Gem)</p> <p>Gemcitabin + Placebo (GemPlac)</p>	<p>Primary: Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, 1-Jahres Überleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Toxizitäten</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: n=24 Studien (5 retrospektive, 9 single-arm Phase II, 6 Phase II RCTs, 3 Phase III RCTs, 1 Phase 1b Studie) n=1742 Patienten</p> <p>Ansprechen</p> <p><u>Objektive Ansprechrate</u></p> <p><i>GemErlo (20 Studien) (gepoolt)</i> 14.4% (95%CI: 11.6%-17.7%)</p> <p><i>GemErlo (1,000 mg/m²; 100-150mg/d) vs. GemPlac (1 RCT)</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>	<p>Moore MJ, Goldstein D, Hamm J. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2007;25:1464-1471.</p> <p>Dragovich T, Huberman M, Von Hoff DD. Erlotinib plus gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer and solid tumors: phase IB trial. <i>Cancer (Pharm)</i>. 2007;60:295-303.</p> <p>Ardavanis A, Kountourakis P, Karagiannis D, Doufexis D, Tzovaras AA, Rigopoulos A. Biweekly gemcitabine (GEM) in combination with erlotinib (ERL): an active and promising regimen for advanced pancreatic cancer. <i>Anticancer Research</i>. 2009;29:5211-5217.</p> <p>Bengala C, Sternieri R, Malavasi F. Phase II trial of erlotinib in combination with increasing dose of gemcitabine given as continuous intravenous infusion in advanced pancreatic cancer (advanced pancreatic cancer). <i>ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium</i> [abstract number: 156]. Available from: http://meetinglibrary.asco.org/content/156. Accessed January 28, 2009.</p>

Nebenwirkungen
4. prospektive oder retrospektive Studien mit GemErlo Studienarm oder single-arm

Exclusion Criteria:

GemErlo: 8,6%
GemPlac: 8,0%

GemErlo vs. Gem (1 retro)

Statistische Signifikanz nicht angegeben

GemErlo: 15,9%
Gem: 12,7%

Subgruppenanalysen

Studiengröße

Große Studien GemErlo (3 Studien)
9.0% (7.1-11.3)

Kleine Studien GemErlo (17 Studien)
16.8% (13.8-20.2)

Dosierung Gem

1,000 mg/m² (17 Studien)
13.3% (10.7–16.4)

>1,000 mg/m² (3 Studien)
21.6% (12.8–34.0)

Dosierung Erlo

100 mg/d (14 Studien)
15.3% (12.1–19.2)

100–150 mg/d (3 Studien)
8.2% (5.6–11.8)

150 mg/d (3 Studien)
15.1% (7.7–27.6)

Krankheitskontrollrate GemErlo (19 Studien) (gepoolt)
55,0% (95%CI: 51.5%-58.5%)

GemErlo (1,000 mg/m²; 100-150mg/d) vs. GemPlac (1 RCT)
Kein statistisch signifikanter Unterschied
GemErlo: 57,5%
GemPlac: 49,2%

GemErlo vs. Gem (1 retro)

Statistische Signifikanz nicht angegeben

Kein statistisch signifikanter Unterschied
GemErlo: 59,1%
Gem: 63,8%

Subgruppenanalysen

Studiengröße

Große Studien GemErlo (3 Studien)

Van Cutsem E, Vervenne WL, Benoit al. Phase III trial of bevacizumab combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. Clin Oncol. 2009;27:2231–2237.

Cheng YJ, Bai CM, Zhang ZJ. Efficacy of gemcitabine combined with erlotinib in patients with advanced pancreatic cancer. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2010;32:421–423.

Milella M, Vaccaro V, Sperduti I, et al. Study of erlotinib (E) combined with fixed-dose-rate gemcitabine (FDR-Gem) as treatment for advanced adenocarcinoma of the pancreas (PDAC). 2010 ASCO Meeting [abstract number: e14565]. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/74>. Accessed June 4, 2010.

Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A, et al. Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. Cancer Sci. 2011;102:431.

Boeck S, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt M, et al. Erlotinib 150 mg daily plus chemotherapy in advanced pancreatic cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, cross-over phase III trial (EORTC-NCIC “Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie.” Anticancer Drugs. 2011;22:100.

Stuebs P, Habermann P, Zierau K, et al. Erlotinib plus gemcitabine and docetaxel versus gemcitabine and erlotinib: a multicenter, randomized, matched pair analysis. 2010 ASCO Meeting [abstract number: e14572]. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/74>. Accessed: June 4 2010.

Kim GP, Foster NR, Salim M, et al. Randomized phase II trial of panitumumab (P), erlotinib (E), and gemcitabine (G) versus erlotinib-gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic adenocarcinoma. 2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium [abstract number: 45]. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/103>. Accessed January 20, 2011.

Feliu J, Borrega P, León A, et al. Study of a fixed dose-rate infusion of gemcitabine associated with erlotinib in advanced pancreatic cancer. Chemother Pharmacol. 2011;67:215–222.

Llarena MA, Mane J, Lopez-Vivanco C, et al. Gemcitabine (G) fixed-dose-rate (FDR) plus erlotinib (E) in patients with advanced pancreatic cancer (a phase II study). 2011 ASCO Meeting [abstract number: 45]. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/103>. Accessed January 20, 2011.

<p>57,0% (53.4–60.5)</p> <p>Kleine Studien GemErlo (7 Studien)</p> <p>53.9% (49.0–58.8)</p>	<p>Gastrointestinal Cancers Syn [abstract number: 304]. Available http://meetinglibrary.asco.org/content/103. Accessed January 20, 2011.</p>
<p><i>Dosierung Gem</i></p> <p>1,000 mg/m² (15 Studien)</p> <p>55.2% (52.2–58.2)</p> <p>>1,000 mg/m² (4 Studien)</p> <p>53.7% (37.8–68.9)</p>	<p>Aranda E, Manzano JL, Rivera F, et al. An open-label study of erlotinib in combination with gemcitabine in unresectable metastatic adenocarcinoma of the pancreas: relationship between skin rash and overall survival (Pantar study). <i>Ann Oncol</i>. 2012;23:1925.</p>
<p><i>Dosierung Erlo</i></p> <p>100 mg/d (13 Studien)</p> <p>54.2% (49.8–58.6)</p> <p>100–150 mg/d (3 Studien)</p> <p>59.8 (48.0–70.5)</p>	<p>Jeon EK, Won HS, Ko YH, et al. Comparison of the efficacy and the toxicity of gemcitabine with capecitabine (Gemcitabine with erlotinib) in unresectable pancreatic cancer. <i>J Clin Oncol</i>. 2012;30:1625–1630.</p>
<p>150 mg/d (3 Studien)</p> <p>53.4 (43.7–62.9)</p> <p>1-Jahres Überleben</p> <p><i>GemErlo</i> (8 Studien) (<i>gepoolt</i>)</p> <p>28,5% (95%CI: 24,0%-33,4%)</p>	<p>Modiano M, Keogh GP, Manges F, et al. Apricot-P: a randomized placebo-controlled phase II study of COX-2 inhibitor apriplon in combination with gemcitabine and erlotinib in advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas. <i>Gastrointestinal Cancers Syn [abstract number: 253]</i>. Available http://meetinglibrary.asco.org/content/115. Accessed January 19, 2012.</p>
<p><i>GemErlo</i> (1,000 mg/m²; 100-150mg/d) vs. <i>GemPlac</i> (1 RCT)</p> <p>statistisch signifikant höher bei GemErlo</p> <p>GemErlo: 23%</p> <p>GemPlac: 17%</p>	<p>Park S, Chung MJ, Park JY, et al. Phase II study of erlotinib plus gemcitabine chemotherapy in Korean patients with advanced pancreatic cancer and prognostic factors for chemotherapeutic response. <i>Gut</i>. 2013;7:611–615.</p>
<p><i>GemErlo</i> vs. <i>Gem</i> (1 <i>retro</i>)</p> <p>Statistische Signifikanz nicht angegeben</p> <p>GemErlo: 22,7%</p> <p>Gem: 25,5%</p>	<p>Van Cutsem E, Li CP, Nowara E, et al. Escalation to rash for erlotinib plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: the phase II RACHEL study. <i>Gut</i>. 2014;111:2067–2075.</p>
<p>Progressionsfreies Überleben</p> <p><i>GemErlo</i> (13 Studien)</p> <p>2,63-9,6 Monate, meist weniger als 5 Monate</p>	<p>Lim JY, Cho JH, Lee SJ, Lee DK, Yoo J, Cho JY. Gemcitabine combined with capecitabine compared to gemcitabine or without erlotinib as first-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. <i>Cancer Res Treat</i>. 2015;47:266–273.</p>
<p><i>GemErlo</i> (1,000 mg/m²; 100-150mg/d) vs. <i>GemPlac</i> (1 RCT)</p> <p>statistisch signifikant höher bei GemErlo</p> <p>GemErlo: 3,75 Monate</p> <p>GemPlac: 3,55 Monate</p> <p>HR 0,77 (95%CI: 0,64-0,92)</p>	<p>Wilmink J, Kordes S, Zwinderman K, Punt CJA, Richel D. A phase II randomized placebo controlled study to evaluate the efficacy of the combination of gemcitabine and metformin in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. <i>2014 ASCO Annual Meeting [abstract number: 4021]</i>. Available http://meetinglibrary.asco.org/content/144. Accessed May 30, 2014.</p>
<p><i>GemErlo</i> vs. <i>Gem</i> (1 <i>retro</i>)</p> <p>Statistische Signifikanz nicht angegeben</p> <p>GemErlo: 2,9 Monate</p> <p>Gem: 5,2 Monate</p>	<p>Philip PA, Goldman B, Ramanathan F, et al. Dual blockade of epidermal growth factor receptor (EGFR) and insulin-like growth factor receptor-1 (IGF-1R) signaling in metastatic pancreatic cancer: phase II randomized phase II trial of gemcitabine, erlotinib, and cixutumumab.</p>

Gesamtüberleben
GemErlo (18 Studien)
6-10 Monate

**GemErlo (1,000 mg/m²;
100-150mg/d) vs.
GemPlac (1 RCT)**
statistisch signifikant
höher bei GemErlo
GemErlo: 6,24 Monate
GemPlac: 5,91 Monate
HR 0,82 (95%CI: 0,69-
0,99)

**GemErlo vs. Gem (1
retro)**
Statistische Signifikanz
nicht angegeben
GemErlo: 9,9 Monate
Gem: 10,4 Monate

Toxizitäten
GemErlo (21 Studien)
48 Nebenwirkungen
Nach Häufigkeiten:

**Behandlungsspezifische
Mortalität**
3,0% (29/976)

Hämatologisch
Anämie (18 Studien)
Grad 1/2: 31.6%
(332/1,049)
Grad 3/4: 7.1% (89/1,245)
Gesamt: 32.6%
(421/1,291)

**Leukozytopenie (7
Studien)**
Grad 1/2: 38.0% (86/226)
Grad 3/4: 27.4% (62/226)
Gesamt: 61.4% (148/241)

**Neutropenie (17
Studien)**
Grad 1/2: 8.0% (82/1,020)
Grad 3/4: 13.9%
(159/1,147)
Gesamt: 27.8%
(356/1,282)

**Thrombozytopenie (19
Studien)**
Grad 1/2: 25.9%
(277/1,069)
Grad 3/4: 5.2% (63/1,216)
Gesamt: 25.9%
(343/1,326)

Gastrointestinal
Anorexia (5 Studien)
Grad 1/2: 18.8%
(124/659)
Grad 3/4: 3.6% (24/659)
Gesamt: 22.4% (148/659)

Diarrhö (18 Studien)

gemcitabine plus erlotinib (SWOG
Cancer. 2014;120:2980–2985.

Diaz Beveridge R, Alcolea V, Aparicio
Management of advanced pancreatic
with gemcitabine plus erlotinib: effi
safety results in clinical practic
2014;15:19–24.

Semrad T, Barzi A, Lenz HJ,
Pharmacodynamic separation of gem
and erlotinib in locally advan
metastatic pancreatic cancer: therape
biomarker results. Int J Clin
2015;20:518–524.

Benavides M, Plazas JG, Guillen C
Gemcitabine (G)/erlotinib (E)
gemcitabine/erlotinib/capecitabine in
line treatment of patients with m
pancreatic cancer (mPC): efficacy an
results of a phase IIb randomized stu
the Spanish TTD. 2014 ASCO Annual
[abstract number: 4122]. Availabl
<http://meetinglibrary.asco.org/content/144>. Accessed May 30, 2014.

Grad 1/2: 25.1%
(293/1,167)
Grad 3/4: 3.3% (44/1,328)
Gesamt: 34.2%
(340/1,404)

Übelkeit/Erbrechen (15 Studien)

Grad 1/2: 43.3%
(402/927)
Grad 3/4: 4.2% (40/953)
Gesamt: 43.1%
(443/1,029)

Stomatitis (7 Studien)

Grad 1/2: 16.0%
(118/737)
Grad 3/4: 0.8% (6/737)
Gesamt: 16.8% (124/737)

Leberschädigung (7 Studien)

Grad 1/2: 47.0% (71/151)
Grad 3/4: 8.4% (20/237)
Gesamt: 36.1% (91/252)

Hautausschlag (18 Studien)

Grad 1/2: 34.3%
(443/1,292)
Grad 3/4: 3.9% (55/1,388)
Gesamt: 34.3%
(504/1,469)

Andere

Asthenia/Fatigue (13 Studien)

Grad 1/2: 27.7%
(295/1,065)
Grad 3/4: 6.4% (77/1,200)
Gesamt: 29.3%
(374/1,276)

Fieber (3 Studien)

Grad 1/2: 18.7% (81/434)
Grad 3/4: 0.5% (2/434)
Gesamt: 19.2% (83/434)

Infektionen (5 Studien)

Grad 1/2: 12.4% (61/492)
Grad 3/4: 9.7% (48/492)
Gesamt: 25.2% (109/492)

Interstitiale Lungenerkrankung (3 Studien)

Grad 1/2: 3.5% (23/655)
Grad 3/4: 0.4% (3/655)
Gesamt: 3.9% (26/655)

Author's Conclusion:
Based on the results of this meta-analysis, GemErlo treatment was shown to have a favorable therapeutic effect in patients with locally advanced or metastatic pancreatic

cancer. Most of the AEs were tolerable, while some severe AEs needed careful detection. To make more efficient regimens for patients with advanced pancreatic cancer, the comparison between the GemErlo treatment and gemcitabine in combination with other cytotoxic drugs or targeted drugs warrants further study.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors report no conflicts of interest in this work.

Study Quality:

Heterogeneity: Cochran's Q-Test, I²
objektive Ansprechrates I²=35.7%, P=0.001

3 große Studien I²=0%, P=0.363

17 kleine Studien I²=18.8%, P=0.157

Dosis Gem

1,000 mg/m² I²=32.6%, P=0.013

>1,000 mg/m² I²=34.2%, P=0.111

Dosis Erlo

100 mg/d I²=35.8%, P=0.006

100–150 mg/d I²=30.6%, P=0.143

Krankheitskontrolle I²=23.3%, P=0.094

3 große Studien I²=0%, P=0.340

7 kleine Studien I²=26.6%, P=0.069

Dosis Gem

1,000 mg/m² I²=8.7%, P=0.257

>1,000 mg/m² I²=41.3%, P=0.017

Dosis Erlo

100 mg/d I²=28.8%, P=0.060

100–150 mg/d I²=23.1%, P=0.193

150 mg/d I²=0%, P=0.294

1-Jahres Überleben I²=29.4%, P=0.082

Publication Bias: Bewertungsinstrument: Funnel Plot

Ergebnisse: The shape of the funnel plots for the ORR (Figure 5A) and DCR (Figure 5B) appeared to be approximately symmetrical and indicated that publication bias might not have a significant effect on our results

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: ja

Zhang, S. et al. First-line chemotherapy regimens for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma: A Bayesian analysis. *Cancer Management and Research*. 10. 5965-5978. 2018

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 1	Population:	Primary: Gesamtüberleben	Es sind

Study type: systematisches Review + Metaanalyse / Netzwerkmetaanalyse Databases: PubMed, Embase, Cochrane Collaboration Database, ClinicalTrials.gov	lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes PDAC Intervention: Vergleich und Ranking von 63 Chemotherapie- Regimen Ergebnisse nur für die Regime mit den höchsten Rankings in der Netzwerk- Metaanalyse	Progressionsfreies Überleben Secondary: Ansprechen Krankheitskontrolle Toxizitäten Results: n=68 Studien (RCTs) n=14909 Gesamtüberleben (62 Studien, 54 Regime) <i>Regime mit hohem Ranking</i>	Studien Literaturver abgebildet, Studien du SR g wurden. wurden die hier extrahiert.
Search period: 01/2002 – 05/2017	Ergebnisse nur für die Regime mit den höchsten Rankings in der Netzwerk- Metaanalyse	<u>NSC-631570 vs. Gem</u> Statistisch signifikant höher bei NSC-631570 HR 0.44 (95% CI 0.24–0.76)	
Inclusion Criteria: 1. RCTs mit Vergleich von ≥2 systemischen Chemotherapien- Regimen oder mit Placebo 2. Erstlinie 3. lokal- fortgeschrittenes oder metastasiertes PDAC 4. 1 RCT publiziert in 1995 mit Vergleich Gemcitabin und 5-FU	Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem)	<u>Gem+NSC-631570 vs. Gem</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+NSC-631570 HR 0.45 (95%CI 0.24–0.86) <u>PEFG (cisplatin + epirubicin + fluorouracil + Gem) vs Gem</u> Statistisch signifikant höher bei PEFG HR 0.63 (95%CI 0.41–0.96) <u>FLEC (fluorouracil + leucovorin + epirubicin + carboplatin) vs Gem</u> Statistisch signifikant höher bei FLEC HR 0.65 (95%CI 0.43–0.98)	
Exclusion Criteria: 1. RCTs mit Vergleich von ≥2 systemischen Chemotherapien- Regimen oder mit Placebo 2. Erstlinie 3. lokal- fortgeschrittenes oder metastasiertes PDAC 4. 1 RCT publiziert in 1995 mit Vergleich Gemcitabin und 5-FU		<u>GemCape (Gem+capecitabine) vs Gem</u> Statistisch signifikant höher bei GemCape HR 0.82 (95%CI 0.74–0.92) <u>Gem+Erlotinib vs. Gem</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+Erlotinib HR 0.83 (95%CI 0.69–0.99) <u>GS (Gem+S-1) vs Gem</u> Statistisch signifikant höher bei GS HR 0.84 (95%CI 0.73–0.98)	
		Progressionsfreies Überleben (37Studien, 30 Regime) <i>Regime mit hohem Ranking</i>	
		<u>PEFG (cisplatin + epirubicin + fluorouracil + Gem) vs Gem</u> Statistisch signifikant höher bei PEFG HR 0.51 (95%CI 0.34–0.77)	
		<u>Gem+IMM-101 vs. Gem</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+IMM-101 HR 0.58 (95%CI 0.38–0.92),	
		<u>Gem+TH-302 vs. Gem</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+TH-302 HR 0.59 (95%CI 0.40–0.87)	
		<u>GS (Gem +S-1) vs Gem</u> Statistisch signifikant höher bei GS HR 0.63 (95%CI 0.55–0.74),	
		<u>Gem+5-FU vs. Gem</u> Statistisch signifikant höher bei Gem+5-FU HR 0.71 (95%CI 0.57–0.88),	
		<u>GemCape (Gem+capecitabine) vs Gem</u> Statistisch signifikant höher bei GemCape	

HR 0.77 (95% CI 0.63–0.92),

GemOX (Gem+oxaliplatin) vs. Gem
 Statistisch signifikant höher bei GemOX
 HR 0.86 (95%CI 0.75–0.97)

Ansprechen (50 Studien, 42 Regime)
Regime mit hohem Ranking

Gem+NSC-631570 vs. Gem
 Statistisch signifikant höher bei Gem+NSC-631570
 OR 10.36

PEFG (cisplatin + epirubicin + fluorouracil + Gem) vs Gem
 Statistisch signifikant höher bei PEFG
 OR 7.16

GS (Gem+S-1) vs Gem
 Statistisch signifikant höher bei GS
 OR 3.49

Gem+axitinib vs. Gem
 Statistisch signifikant höher bei Gem+axitinib
 OR 3.19

Gem+irinotecan vs. Gem
 Statistisch signifikant höher bei Gem+irinotecan
 OR 2.94

PG (Gem+pemetrexed) vs Gem
 Statistisch signifikant höher bei PG
 OR 2.30

GemCape (Gem+capecitabine) vs Gem
 Statistisch signifikant höher bei GemCape
 OR 2.15

Krankheitskontrolle (44 Studien, 43 Regime)
Regime mit hohem Ranking

Gem+NSC-631570 vs. Gem
 Statistisch signifikant höher bei Gem+NSC-631570
 OR 7.10

PEFG (cisplatin + epirubicin + fluorouracil + Gem) vs Gem
 Statistisch signifikant höher bei PEFG
 OR 4.27

GS (Gem+S-1) vs Gem
 Statistisch signifikant höher bei GS
 OR 2.65

GemCis (Gem+cisplatin) vs. Gem
 Statistisch signifikant höher bei GemCis
 OR 2.20

Toxizitäten (hämatologisch, Grad 3-4) (58 Studien, 50 Regime)
Regime mit hohem Ranking

PG (Gem+pemetrexed) vs Gem
 Statistisch signifikant höher bei PG
 OR 4.68

FLEC (fluorouracil + leucovorin + epirubicin + carboplatin) vs Gem

Statistisch signifikant höher bei FLEC
OR 4.52

Gem+TH-302 vs. Gem
Statistisch signifikant höher bei Gem+TH-302
OR 3.12

Gem+exatecan vs. Gem
Statistisch signifikant höher bei Gem+exatecan
OR 2.58

GS (Gem+S-1) vs Gem
Statistisch signifikant höher bei GS
OR 2.40

Gem+masitinib vs. Gem
Statistisch signifikant höher bei Gem+masitinib
OR 2.41

Author's Conclusion: Our network meta-analysis found that, of the 63 regimens considered, 7 chemotherapy regimens that may achieve better overall survival than gemcitabine monotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer patients, with NSC-631570 and gemcitabine+NSC-631570 having the highest rank. Also, seven chemotherapy regimens had a high ranking and could achieve improved progression-free survival compared with gemcitabine, with PEFG being the most outstanding. PEFG and gemcitabine+NSC-631570 ranked first in overall response and NSC-631570 ranked first in disease control. PG and FLEC had the highest grade 3–4 hematological toxicity. The results should be interpreted and applied with care; and the effectiveness and safety of some chemotherapy regimens need to be further confirmed by large-scale RCTs.

Methodical Notes

Funding Sources: The project was funded by CAMS Initiative Fund for Medical Sciences (CIFMS) (no. 2016-I2M). We thank all patients who took part in the trials and all researchers who contributed to the trials. The meta-analysis would not have been possible without patients' and researchers' contribution.

COI: The authors report no conflicts of interest in this work.

Study Quality: Bewertungsinstrument: Cochrane Risk of Bias.

Ergebnis: The most common high risk was related to the blinding of participants and personnel (performance bias). The risks of bias for the studies are shown in Supplementary S4 (nicht einsehbar).

Heterogeneity: For most pairwise comparisons, I² was <50% (Supplementary S11).

Publication Bias: Funnel plot

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: unklar

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: ja

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 15 Bewertung(en)

Evans, J. T. R. J. et al. Phase 2 placebo-controlled, double-blind trial of dasatinib added to gemcitabine in locally advanced pancreatic cancer: a randomised controlled trial.

patients with locally-advanced pancreatic cancer. *Annals of Oncology*. 28. 354-361. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II, multizentrisch (15 Länder), Australien, Europa, Nordamerika</p> <p>Number of Patient: n=202 Gesamtpopulation n=100 Gem+Dasa n=102 Gem+Plac</p> <p>Recruiting Phase: nicht angegeben Stichtag 2. Dezember 2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. pathologisch bestätigtes PDAC 2. nicht resektabel 3. nicht metastasiert 4. weitere Kriterien im Supplement (nicht einsehbar)</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Gemcitabin+Dasatinib (Gem+Dasa) Gemcitabin: 1000 mg/m² (30-minütige intravenöse Infusion) an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus Dasatinib 100 mg oral</p> <p>Comparison: Gemcitabin+Placebo (Gem+Plac) Gemcitabin: 1000 mg / m² (30-minütige intravenöse Infusion) an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus Placebo: Tabletten</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben Gem+Dasa vs. Gem+Plac Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+Dasa: 375 Tage Gem+Plac: 393 Tage HR 1,16 (95% CI 0,81-1,65) p=0,5656</p> <p>Progressionsfreies Überleben Gem+Dasa vs. Gem+Plac Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+Dasa: 167 Tage Gem+Plac: 166 Tage HR 1,03; 95% CI 0,76-1,39 p=0,8731</p> <p>Toxizitäten (Grad ≥3) <i>Keine Angaben zur statistischen Signifikanz</i></p> <p>Übelkeit Anzahl der Ereignisse / n (%) Gem+Dasa 2 (2) Gem+Plac 1 (1)</p> <p>Neutropenie Anzahl der Ereignisse / n (%) Gem+Dasa 32 (33) Gem+Plac 26 (26)</p> <p>Fatigue Anzahl der Ereignisse / n (%) Gem+Dasa 16 (16) Gem+Plac 9 (9)</p> <p>Anämie Anzahl der Ereignisse / n (%) Gem+Dasa 12 (12) Gem+Plac 5 (5)</p> <p>Erbrechen Anzahl der Ereignisse / n (%) Gem+Dasa 4 (4) Gem+Plac 2 (2)</p> <p>Thrombozytopenie Anzahl der Ereignisse / n (%) Gem+Dasa 13 (13) Gem+Plac 11 (11)</p> <p>Abdominale Schmerzen Anzahl der Ereignisse / n (%) Gem+Dasa 10 (10) Gem+Plac 2 (2)</p> <p>Diarrhö</p>

Anzahl der Ereignisse / n (%)**Gem+Dasa 6 (6)****Gem+Plac 1 (1)****Appetitverlust****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 2 (2)****Gem+Plac 2 (2)****Konstipation****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 3 (3)****Gem+Plac 0 (0)****Periphere Ödem****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 5 (5)****Gem+Plac 1 (1)****Pyrexia****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 1 (1)****Gem+Plac 2 (2)****Dyspnoe****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 3 (3)****Gem+Plac 4 (4)****Anstieg ALT****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 9 (9)****Gem+Plac 3 (3)****Pleuraerguss****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 6 (6)****Gem+Plac 0 (0)****Asthenie****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 4 (4)****Gem+Plac 4 (4)****Gewichtsverlust****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 2 (2)****Gem+Plac 0 (0)****Oberbauchschmerzen****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 2 (2)****Gem+Plac 0 (0)****Schlaflosigkeit****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 1 (1)****Gem+Plac 0 (0)****Anstieg AST****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 4 (4)****Gem+Plac 2 (2)****Anstieg ALP****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 9 (9)****Gem+Plac 2 (2)**

Hypokaliämie

Anzahl der Ereignisse / n (%)

Gem+Dasa 7 (7)

Gem+Plac 4 (4)

Leukopenie

Anzahl der Ereignisse / n (%)

Gem+Dasa 5 (5)

Gem+Plac 7 (7)

Anstieg Bilirubin

Anzahl der Ereignisse / n (%)

Gem+Dasa 5 (5)

Gem+Plac 3 (3)

Schwindel

Anzahl der Ereignisse / n (%)

Gem+Dasa 0 (0)

Gem+Plac 1 (1)

Grad ≤ 2 , nicht ≥ 3

Angst

Alopezie

Blähungen

Dysgeusie

Kopfschmerzen

Husten

Hautausschlag

Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen

Gem+Dasa 32%

Gem+Plac 25%

Author's Conclusion: In conclusion, addition of dasatinib to gem failed to increase OS or PFS in patients with locally-advanced. Because this trial did not include pharmacodynamics, it is not to conclude whether dasatinib penetration of the tumor was adequate to inhibit tumoral Src. Conversely, the dasatinibgemcitabine combination generated increased toxicity relative to gemcitabine alone. This burden led to earlier discontinuation of combination therapy and contributed to the failure to improve OS. Alternative clinical trial with other drug combinations or sequenced schedules of administration could be pursued to further define a role for Src inhibition in treatment via metastasis inhibition.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization, Princeton, NJ, USA, and Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA (no grant numbers apply).

COI: BM served as a consultant and received honoraria from Lilly, Novartis, Roche, Pfizer, Bayer, BMS, Astellas, and Amgen. ISB serve on Speakers' Bureau at Bayer and has research funding from Merck Serono and Bristol-Myers Squibb. CL served as a consultant to Bayer, Roche, Novartis, Janssen, and LGD: research funding from Bavarian Genentech, Janssen Cilag, Roche, Lilly, Exelixis, Sotio, and Merck Serono. CL, ER, AE are employees of Pharmaceutical Development & Commercialization. LS is an employee of Bristol-Myers Squibb. MJM, EVC, have no conflicts of interest to report. T.R.J. Evans' employing institution have received honoraria from Bristol-Myers Squibb and Celgene for whom he has served as a consultant and on Speakers' Bureau, and from whom received support to attend international scientific conferences.

Randomization: 1:1 Randomisierung

Blinding: doppelt verblindet

Dropout Rate/ITT-Analysis: intent-to-treat-analysis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT
PICO Frage: ja
Randomisiert: unklar
Gruppen vergleichbar: unklar
Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein
Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
objektive Messung: ja
Verblindung: unklar

Gargiulo, P. et al. Predicting mortality and adverse events in patients with advanced pancreatic cancer with palliative gemcitabine-based chemotherapy in a multicentre phase III randomized clinical trial: the SAKK risk scores. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 11. . 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: retrospektive Post-hoc-Analyse RCT, Phase III, multizentrisch (30 Zentren), 8 Länder / Europa</p> <p>Number of Patient: n=319 (GemCap) n=160 (Gem) n=159 (Gem)</p> <p>Recruiting Phase: 06/2001 – 06/2004</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC, fortgeschritten oder metastasiert</p> <p>Exclusion Criteria: nicht angegeben</p>	<p>Intervention: Gemcitabin+Capecitabin (GemCap) Capecitabin: oral 650 mg / m² zweimal täglich an den Tagen 1–14 Gemcitabin: 1000 mg / m² durch 30-minütige Infusion an den Tagen 1 und 8 alle 3 Wochen</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem) 1000 mg / m² durch 30-minütige Infusion wöchentlich für 7 Wochen, gefolgt von einer 1-wöchigen Pause und dann wöchentlich für 3 Wochen alle 4 Wochen</p>	<p>Primary: Prädiktoren für Mortalität Toxizität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Medianes Gesamtüberleben 7,9 Monate (3,7-13,3 Monate)</p> <p>Unabhängige Prädiktoren für Mortalität AST ≥31IU/L: Score 2 Karnofsky Performance Status ≤80: Score 2 dNLR ≥Ratio 2: Score 3 CA19-9 ≥1000U/L: Score 3 Hämoglobin <8,07mmol/L: Score 3 Schmerzen: Score 3 Metastasen: Score 3 ALP ≥123IU/L: Score 4 →Grundlage für APC-SAKK Mortalitäts-Score (geringes Risiko mittleres Risiko: 12-16, hohes Risiko: >16)</p> <p>Unabhängige Prädiktoren für Toxizität Grad 3/ 4 Bilirubinspiegel ≥1,3: Score 3 Renale Dysfunktion (Creatinine clearance < 60): Score 2 Anzahl weißer Blutzellen ≥10,8: -3 ALP ≥123IU/L: Score -3 →Grundlage für APC-SAKK Toxizitäts-Score (Range: -6 und signifikant höheres Risiko für Toxizität)</p> <p>Author's Conclusion: We explored predictors, including inflammatory markers, of mortality and toxicity in a large cohort of patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine-based chemotherapy and analysed high-quality prognostic scores from a multicentre randomized trial. We developed simple prognostic scores for both mortality and severe toxicity that can be used in daily practice to identify patients with increased risk of death or severe toxicity and to plan the most appropriate therapeutic strategy in individual patients with the aim of improving both survival and quality of life.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by an European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Research Fellowship to PG with the aid of a grant from Novartis. Any views, opinions, findings, conclusions or recommendations expressed in this article are those solely of the authors and do not necessarily reflect those of ESMO or Novartis. The SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001 trial was sponsored by SAKK, and ECOG played a supportive role in Austria.

COI: The authors declare no conflicts of interest in preparing this article.

Randomization: nicht angegeben (Post-hoc-Analyse)

Blinding: nicht angegeben (Post-hoc-Analyse)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben (Post-hoc-Analyse)

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): unklar

objektive Messung: ja

Verblindung: unklar

Golan, T. et al. LY2495655, an antityrosine kinase inhibitor, in pancreatic cancer: a randomized, phase 3 trial. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 9. 871-879. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, multizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=125</p> <p>Gesamtpopulation n=41 (Cth+Lando300) n=42 (Cth+Lando100) n=41 (Cth+Plac)</p> <p>Recruiting Phase: bis 08/2014 Cth+Lando300 bis 01/2015 Cth+Lando100</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch oder zytologisch bestätigtes PDAC 2. lokal fortgeschritten, metastasiert 3. nicht resektabel oder Progress nach primärer OP 4. messbare / nicht messbare Krankheit (RECIST Version 1.17), 5. geschätzte Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen 6. Anforderung zur Durchführung aller Leistungsmessungen zu Studienbeginn 7. Strahlentherapie (falls zutreffend) ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn</p>	<p>Intervention: Chemotherapie + 300 mg LY2495655 (Cth+Lando300)</p> <p>Chemotherapie + 100 mg LY2495655 (Cth+Lando100)</p> <p>LY2495655 = Landogrozumab Chemotherapie = Gemcitabin Monotherapie, Gemcitabin + Erlotinib oder FOLFIRINOX</p> <p>Comparison: Chemotherapie + Placebo (Cth+Plac)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Dauer des Ansprechens Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-up Studie wurde abgebrochen, da das primäre Ziel nicht erreicht wurde</p> <p>Mortalität Cth+Lando300: n=32 (78%) Cth+Lando100: n=30 (70%) Cth+Plac: n=25 (61%)</p> <p>Gesamtüberleben <u>Cth+Lando300 vs. Cth+Plac</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1.7 (90% CI, 1.1–2.7)</p> <p><u>Cth+Lando100 vs. Cth+Plac</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1.3 (90% CI, 0.82–2.1)</p> <p><u>Medianes Gesamtüberleben</u> Cth+Lando300: 8.0 Monate (90% CI, 6.0–10.0) Cth+Lando100: 9.8 Monate (90% CI, 5.9–13.5) Cth+Plac: 10.5 Monate (90% CI, 8.4–14.5)</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Cth+Lando300 vs. Cth+Plac</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 2.5 (90% CI, 1.6–4.0)</p> <p><u>Cth+Lando100 vs. Cth+Plac</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1.5 (90% CI, 1.0–2.3)</p> <p><u>Medianes progressionsfreies Überleben</u> Cth+Lando300: 4.9 Monate (90% CI, 3.3–6.0) Cth+Lando100: 6.9 Monate (90% CI, 5.4–7.9)</p>

<p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abschluss einer früheren Studie zur Untersuchung eines Arzneimittels, das speziell auf Myostatin abzielt 2. Malignome des Zentralnervensystems 3. orthopädische oder neurologische Verletzungen <6 Monate vor der Randomisierung 4. vorherige systemische Chemotherapie bei nicht resezierbaren / metastasierenden Erkrankungen 5. endokrine ampulläre Pankreastumoren 6. Muskelerkrankungen 7. Verwendung von muskelaufbauenden oder leistungssteigernden Medikamenten 		<p>Cth+Plac: 8.2 Monate (90% CI, 5.0–9.4)</p> <p>Ansprechen <u>Objektive Ansprechrate</u> Cth+Lando300: 22,0% Cth+Lando100: 25,6% Cth+Plac: 26,8%</p> <p><u>Mediane Dauer des Ansprechens</u> Cth+Lando300: 5.9 Monate (90% CI, 3.9–8.6) Cth+Lando100: 8.0 Monate (90% CI, 3.1–9.6) Cth+Plac: 9.2 Monate (90% CI, 9.0–10.5)</p> <p>Toxizitäten Kein statistisch signifikanter Unterschied Cth+Lando300 vs. Cth+Plac <u>Häufige Nebenwirkungen waren:</u> Fatigue, Durchfall, Anorexie, Übelkeit, verminderte Thrombozytanzahl, Anämie, Fieber, Erbrechen, Ödeme der Gliedmaßen, verminderte Neutrophilenzahl, Bauchschmerzen, Verstopfung, Dyspnoe und Mukositis.</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, although the study failed to meet its primary objectives, the results highlight the importance of including cachexia as a survival endpoint in studies addressing therapeutic management of pancreatic cancer. The data also support the use of WL in pancreatic cancer as a clinically important stratification factor that is independent of performance status.</p>
---	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: This work was sponsored by Eli Lilly and Company. The authors certify that they comply with the ethical guidelines for authorship and publishing of the Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.37 The authors thank Robert Panek and Nancy Sheridan of INC Research/InVentiv Health for their writing assistance.

COI: T.G., R.G., D.R., S.M., and S.S. have no conflicts of interest. B.K.L. and R.A.W. are employees of Eli Lilly and Company. H.T.W. was employed at Eli Lilly and Company at the time of this writing; she is currently employed at Harvard Medical School, Cambridge, Massachusetts and has no conflict of interest.

Randomization: Die Randomisierung erfolgte nach:

Behandlungsschema (Gemcitabin vs. Gemcitabin plus Erlotinib vs. FOLFIRINOX),

Krankheitsstadium (II / III vs. IV),

Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (PS) (0/1 vs. 2) und

prozentualen Gewichtsverlusts (WL), der innerhalb von 6 Monaten nach der Registrierung auftritt (<5% gegenüber ≥5%).

Blinding: doppelt verblindet, Bewertungskomitee für Nebenwirkungen war unverblindet

Dropout Rate/ITT-Analysis: intent-to-treat analysis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: unklar

Hammel, Pascal et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The Randomized Clinical Trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 315. 1844-1853. 2016

Population Intervention - Outcomes/Results

Comparison

<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (80 Zentren), Frankreich, Australien, Neuseeland, Belgien, Schweden</p> <p>Number of Patient: 1. <u>Randomisierung</u> n=442 Gesamtpopulation n=223 (Gem) n=219 (GemErlo)</p> <p>2. <u>Randomisierung</u> n=269 Gesamtpopulation n=136 (Cth) n=133 (RCth)</p> <p>Recruiting Phase: 02/2008-12/2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Pankreaskarzinom 2. lokal fortgeschritten 3. Stadium III 4. Alter ≥18 Jahre 5. Messbare oder evaluierbare Erkrankung nach RECIST 1.0 6. Adäquate hämatologische, hepatische und Nierenfunktion 7. Keine vorangegangene Chemotherapie oder Strahlentherapie</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: <u>Schritt 1: Gemcitabin + Erlotinib (GemErlo)</u> Gemcitabin: 1000 mg/m² 1x/Woche für 3 Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus, als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p>Erlotinib: 100 mg 1x/tägl.</p> <p><u>Schritt 2: Radiochemotherapie (RCth)</u> Strahlentherapie: 54 Gy in 30 täglichen Fraktionen über 6 Wochen.</p> <p>Capecitabin 800 mg/m² 2x/tägl. an den Tagen der Strahlentherapie</p> <p>Comparison: <u>Schritt 1: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</u> Gemcitabin 1000 mg / m² 1x/Woche für 3 Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus, als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p><u>Schritt 2: Chemotherapie (Cth)</u> Gemcitabin +/- Erlotinib Gemcitabin: 1000 mg / m² 1x/Woche für 3 Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion, für 4 Zyklen.</p> <p>Erlotinib: 100 mg 1x/tägl.</p> <p>Erhaltungsphase: Erlotinib 150 mg 1x/tägl.</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Toxizität</p> <p>Results: Follow-up Median 36,7 Monate (95% CI 27,6-43,8)</p> <p><u>Gesamtüberleben (Median) Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem: 13,6 Monate (95% CI 12,3-15,3) GemErlo: 11,9 Monate (95% CI 10,4-13,5)</p> <p>HR 1,19 (95% CI 0,07-1,45) p=0,09</p> <p><u>RCth vs. Cth (2. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RCth: 15,2 Monate (95% CI 13,9-17,3) Cth: 16,5 Monate (95% CI 14,5-18,5)</p> <p>HR 1,03 (95% CI 0,79-1,34) p=0,83</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u> <u>Patienten ohne 2. Randomisierung</u> 7,7 Monate (95% CI 6,6-8,7 Monate)</p> <p><u>Patienten mit 2. Randomisierung und GemErlo in erster Randomisierung</u> Gem vs. Erlo Erhaltungstherapie Statistisch signifikant höher bei Gem Gem: 17,1 Monate (95% CI 15,3-19,0) ErloErhaltung: 14,5 Monate (95% CI 13,2-16,1)</p> <p>HR 1,32 (95% CI 1,01-1,72) p=0,04</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1,12 (95% CI 0,92-1,36) p=0,26</p> <p><u>RCth vs. Cth (2. Randomisierung)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied RCth: 9,9 Monate (95% CI 8,8-10,4) Cth: 8,4 Monate (95% CI 7,8-9,4)</p> <p>HR 0,78 (95% CI 0,61-1,01) p=0,06</p> <p>Toxizität (Grad 3/4) <u>Gem vs. GemErlo (1. Randomisierung)</u> Statistisch signifikant häufiger bei GemErlo Anämie p=0,05 Febrile Neutropenie p=0,03 Diarrhöe p=0,006 Akneiformer Ausschlag p=0,007</p> <p><u>Cth vs. RCth (2. Randomisierung)</u> Statistisch signifikant häufiger bei RCth Übelkeit p=0,008</p> <p>Author's Conclusion: In this open label, randomized trial among with locally advanced pancreatic cancer with disease controlle</p>
---	---	---

months of induction chemotherapy, there was no significant difference in overall survival with chemoradiotherapy compared with chemotherapy alone, and there was no significant difference in overall survival with gemcitabine compared with gemcitabine plus erlotinib or with gemcitabine plus maintenance therapy.

Methodical Notes

Funding Sources: This trial was supported by Roche and French National Institute of Cancer (INCa). Neither Roche nor the French National Institute of Cancer had a role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

COI: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Dr Hammel reports receiving consulting fees from Celgene. Dr Huguet reports receiving personal fees and non-financial support from Merck Serono and Celgene. Dr Goldstein reports receiving grant support from Celgene and Ferring. Dr Bouché reports remuneration for serving as a Roche board member and for developing educational presentations for Lilly. Dr André reports receiving personal fees from Roche, Celgene, Sanofi, Merck Serono, and Amgen. Dr Coudane reports receiving personal fees from Roche and Sanofi. Dr Bonnetain reports receiving personal fees from Merck Serono, Integragen, Nestle, Eisai, and Invectys. Dr Louvet reports receiving honoraria from Celgene, Roche, and Sanofi. No other disclosures were reported.

Randomization: 1:1 Minimierungsverfahren, stratifiziert nach Zentrum und Performance Status (0-1 vs. 2)

Randomisierung erfolgte in 2 Schritten:

1. Induktionstherapie Gemcitabin mit/ohne Erlotinib für 4 Zyklen
2. Chemotherapie oder Radiochemotherapie für 2 weitere Monate.

(Für Patienten mit Tumorkontrolle, Performance Status von 2 oder besser und abgeschlossener Induktionstherapie. Patienten mit geringen Nebenwirkungen erhielten eine Erhaltungstherapie.)

Blinding: nicht verblindet (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Efficacy and safety assessments were conducted in the intent-to-treat (ITT) population.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Macarulla, Teresa 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019; 37(23):238.

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase I/II, multizentrisch (15 Zentren), Spanien</p> <p>Number of Patient: RCT, Phase I/II, multizentrisch (15 Zentren), Spanien</p> <p>Recruitment Phase: 03/2013 – 06/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter ≥18 Jahre 2. zytologisch oder pathologisch</p>	<p>Intervention: Gemcitabin+NAB Paclitaxel 100 mg (Gem+NAB100)</p> <p>NAB-Paclitaxel: 100 mg/m² NAB-Paclitaxel an Tag 1, 8 und 15 Gemcitabin: 1000 mg/m²</p> <p>Comparison: Gemcitabin+NAB Paclitaxel 100 mg (Gem+NAB125)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Toxizität</p> <p>Secondary: Results: Follow-up Median 8,5 Monate (0,2-28,3 Monate)</p> <p>Mortalität insgesamt: n=171</p> <p>Gesamtüberleben <u>Medianes Gesamtüberleben</u> Gem+NAB100 vs. Gem+NAB125</p>

bestätigtes PDAC

3. ECOG Performance Status von 2
 4. adäquate hämatologische, hepatische und renale Funktion (definiert als absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$, Blutplättchen $\geq 100 \times 10^9/L$, Bilirubin $\leq 1,5 \times$ Obergrenze von normalem [ULN], AST und / oder ALT $\leq 2,5 \times$ ULN und Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN)

Exclusion Criteria: 1. vorherige Chemotherapie oder Strahlentherapie bei fortgeschrittener oder lokal fortgeschrittener Erkrankung (vorherige Chemotherapie bei lokalisiertem Pankreaskarzinom war zulässig, wenn die letzte Dosis mindestens 6 Monate vor Studienbeginn erhalten wurde);
 2. aktive oder unkontrollierte Infektion
 3. jede schwere Krankheit oder Krankheit, die die Studienbehandlung beeinträchtigen könnte;
 4. Vorgeschichte einer psychiatrischen Erkrankung, die die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen könnte, die Studienanforderungen zu verstehen oder einzuhalten, einschließlich der Bereitstellung einer Einverständniserklärung;
 5. allergische Reaktion auf Studientherapie oder verwandte Verbindungen;
 6. gleichzeitige andere Krebstherapie

NAB-Paclitaxel:
 125 mg/m² an Tag 1, 8 und 15
Gemcitabin: 1000 mg/m²

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Gem+NAB100: 7,7 Monate (6,3-9,1)
 Gem+NAB125: 9,8 Monate (7,5-11,8)
 p=0,111

6-Monats-Überleben

Gem+NAB100: 64%
 Gem+NAB125: 68%

Subgruppenanalyse**fortgeschrittene Erkrankung**

Gem+NAB100: 7,5 Monate (6-9,1)
 Gem+NAB125: 8,7 Monate (7,1-10,4)

Progressionsfreies Überleben (PFS)**Medianes PFS**

Gem+NAB100 vs Gem+NAB125
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 Gem+NAB100: 5,4 Monate (4,-6,9)
 Gem+NAB125: 6,6 Monate (5,6-7,6)
 p=0,283

Progressionsfrei nach 6 Monaten

Gem+NAB100: 44% (95% CI: 34-53%)
 Gem+NAB125: 58 % (95% CI: 49-68%)

Subgruppenanalyse**fortgeschrittene Erkrankung**

Gem+NAB100: 5,4 Monate (3,7-7,2)
 Gem+NAB125: 6,3 Monate (5,1-7,5)

Toxizität**Hämatologische Nebenwirkungen**

Gem+NAB100 vs. Gem+NAB125
 Kein statistisch signifikanter Unterschied

Neutropenie n (%)

Gem+NAB100: 36 (32.4)
 Gem+NAB125: 33 (32)

Febrile Neutropenie n (%)

Gem+NAB100: 4 (3.6)
 Gem+NAB125: 4 (3.6)

Leukopenie n (%)

Gem+NAB100: 14 (12.6)
 Gem+NAB125: 8 (7.3)

Thrombocytopenie n (%)

Gem+NAB100: 8 (7.2)
 Gem+NAB125: 12 (10.9)

Anämie n (%)

Gem+NAB100: 13 (11.7)
 Gem+NAB125: 8 (7.3)

Unterstützung des Wachstumsfaktors n (%)

Gem+NAB100: 1 (0.9)
 Gem+NAB125: 6 (5.5)

Nicht hämatologische Nebenwirkungen

Gem+NAB100 vs. Gem+NAB125
 Kein statistisch signifikanter Unterschied

Fatigue n (%)

Gem+NAB100: 16 (14,4)

		<p>Gem+NAB125: 17 (15,5)</p> <p><i>Periphere Neuropathie n (%)</i> Gem+NAB100: 13 (11,7) Gem+NAB125: 20 (18,2)</p> <p><i>Durchfall n (%)</i> Gem+NAB100: 2 (1,8) Gem+NAB125: 7 (6,4)</p> <p><i>Erhöhte Transaminasen n (%)</i> Gem+NAB100: 7 (6.3) Gem+NAB125: 5 (4.5)</p> <p>Author's Conclusion: In summary, this trial tested doses and schedules of GA in patients with PDAC ECOG PS of 2. On the basis of the results of the phase I part of the trial, arms B and D were selected for an additional study. Although the study was not powered to compare outcomes between the two arms, the results suggest that both arms are quite similar with respect to efficacy and toxicity and could be used in clinical practice. Despite the fact that there was no observation arm, Gem+NAB125 could be considered a treatment option for this patient population.</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: Teresa Macarulla Consulting or Advisory Role: Genzyme, Sanofi, Shire, Tesaro, Celgene, Baxalta, QED Therapeutics Research Funding: Celgene (Inst), Agios Pharmaceuticals (Inst), Aslan Pharmaceuticals (Inst), Bayer (Inst), Roche (Inst), Genentech (Inst), AstraZeneca (Inst), Halozyme (Inst), Immunomedics (Inst), Merrimack (Inst), Millennium (Inst), Novartis (Inst), Novocure (Inst), OncoMed (Inst), Pfizer (Inst), Pharmacia (Inst) Travel, Accommodations, Expenses: Merck, H3 Biomedicine, Bayer, Sanofi

Roberto Pazo-Cid

Consulting or Advisory Role: Baxalta/Shire, Celgene, Eli Lilly, Roche Travel, Accommodations, Expenses: Celgene, Lilly

Carmen Guillén-Ponce

Speakers' Bureau: Celgene, Merck Serono, Sanofi, Bayer, Servier, BTG, Fresenius Kabi, Nutricia Accommodations, Expenses: Celgene, Sanofi, Merck Serono, Bayer, BTG

Rafael López

Stock and Other Ownership Interests: Nasasbiotech SL, MTrap Consulting or Advisory Role: Roche, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Eli Lilly Speakers' Bureau: Novartis, Roche Research Funding: Roche (Inst), Merck (Inst) Travel, Accommodations, Expenses: Roche, Pierre Fabre, Tesaro

Ruth Vera

Consulting or Advisory Role: Roche Pharma AG, Merck Serono, MSD Oncology Speakers' Bureau: Amgen, MSD Oncology, Roche

Andrés Muñoz Martín

Consulting or Advisory Role: Celgene, Sanofi, Pfizer-BMS, LEO Pharma, Daiichi Sankyo, Bayer, Halozyme Speakers' Bureau: Rovi Research Funding: Sanofi, LEO Pharma Patents, Royalties, Other Intellectual Property: Risk assessment model in venous thromboembolism in patients with cancer Travel, Accommodations, Expenses: Celgene, Merck Serono

Fernando Rivera

Honoraria: Amgen, Celgene, Sanofi, Roche Consulting or Advisory Role: Celgene, Amgen, Roche, Servier, Bayer, Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Merck Serono, Eli Lilly Speakers' Bureau: Celgene, Asofarma, Tecnofarma, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Sanofi Research Funding: Celgene, Sanofi, Amgen, Merck Sharp & Dohme, Eli Lilly, Bayer Expert Testimony: Servier Travel, Accommodations, Expenses: Celgene, Roche

Adelaida La Casta

Travel, Accommodations, Expenses: Amgen

José Martín Valadés

Consulting or Advisory Role: Celgene Speakers' Bureau: Celgene Travel, Accommodations, Expenses: Amgen, Merck Serono, Roche

Javier Sastre

Consulting or Advisory Role: Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Merck Serono, Servier Speakers' Bureau: Bayer, Ipsen, Roche, Sysmex Travel, Accommodations, Expenses: Merck Serono

Sofia Perea

Stock and Other Ownership Interests: Champions Oncology (I), Pharmacycote Biotech (I) Honoraria: Celgene (I), Merck Serono (I), Novartis (I), BiolineRx (I), Agenus (I), SOBI (I), Champions Oncology (I), Pharmacyclics (I), Ipsen (I), Shire (I), Pfizer (I)

Consulting or Advisory Role: Celgene (I), Pfizer (I), Novartis (I), BiolineRx (I), Agenus (I), SOBI (I), Champions C (I), Pharmacytics (I), Ipsen (I), Shire (I), Roche (I) **Research Funding:** Pfizer (I), BiolineRx (I), Asana Bioscience (I), Bicycle Therapeutics (I), EMD Serono (I) **Patents, Royalties, Other Intellectual Property:** Myriad (I)

Manuel Hidalgo

Stock and Other Ownership Interests: Champions Oncology, Pharmacyte Biotech **Honoraria:** Pfizer, Novartis, Oncology, Celgene, BiolineRx, Champions Oncology, Roche, SOBI, Agenus, Erytech Pharma, Pharmacyte **Consulting or Advisory Role:** Novartis, Pfizer, Celgene, Merck, Champions Oncology, Pharmacyte Biotech, Roche, BiolineRx, Erytech Pharma, Agenus **Research Funding:** Pfizer, Celgene, Bicycle Therapeutics, BiolineRx **Biosciences Patents, Royalties, Other Intellectual Property:** Myriad Genetics

COI: No other potential conflicts of interest were reported.

Randomization: randomisiert, keine Angaben zum Verfahren

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intent-to-treat analysis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Melisi, D. et al. Galunisertib plus gemcitabine vs. gemcitabine for first-line treatment of patients with unresectable pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 119. 1208-1214. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Phase 1b/II Studie, multizentrisch, (24 Zentren), international (Italien, Spanien, Frankreich, Deutschland, Schweiz, USA)</p> <p>Number of Patient: n=156 Gesamtpopulation n=103 Galunisertib n=52 Placebo</p> <p>Recruiting Phase: 6/2011-12/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch oder zytologisch bestätigtes Pankreaskarzinom 2. lokal fortgeschritten oder metastasierend 3. nicht kurativ resektabel oder Rezidiv nach Radikal-OP 4. berücksichtigt für Erstlinientherapie mit Gemcitabin 5. seit mehr als 3 Monaten ohne</p>	<p>Intervention: Galunisertib plus Gemcitabine (Gem+GAL)</p> <p>Galunisertib: oral, zweimal täglich, 300 mg/Tag, 14 Tage gefolgt von 14 Tagen Pause in 28-Tage-Zyklus</p> <p>Gemcitabin: intravenös, 1000 mg/m², einmal wöchentlich über 7 Wochen</p> <p>Comparison: Placebo plus Gemcitabine (Gem+Plac)</p> <p>Placebo:</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Toxizitäten</p> <p>Results: Methodik und Ergebnisse für Phase II extrahiert</p> <p>Es wurde zum Gesamtüberleben zusätzlich eine Bayessche durchgeführt, in die historische Daten einbezogen wurden. Es wurden nur die Ergebnisse ohne die historischen Daten extrahiert.</p> <p>Follow-up nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>Gem+GAL vs. Gem+Plac</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+GAL: 9,1 Monate (95%CI: 7,4-12,2) Gem+Plac: 7,6 Monate (95%CI: 4,0-9,9) p=0,4014 HR 0,85 (95%CI: 0,58-1,23)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (Median) <u>Gem+GAL vs. Gem+Plac</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+GAL: 4,1 Monate (95%CI: 2,7-5,4) Gem+Plac: 2,9 Monate (95%CI: 1,9-3,7) p=0,3833</p>

<p>(adjuvante) Chemo- oder Chemoradiotherapie mit Gemcitabine oder anderen zytotoxischen Agenzien 6. messbare oder nicht-messbare Krankheitserscheinungen nach RECIST 7. adäquate hämatologische, hepatische und renale Funktionen 8. ECOG-Performance Status ≤ 2 9. erholt von Grad 3 und 4 Toxizitäten früherer Behandlungen 10. Alter ≥ 18 Jahre</p>	<p>oral, zweimal täglich, 14 Tage gefolgt von 14 Tagen Pause in 28-Tage-Zyklus</p> <p>Gemcitabin: intravenös, 1000 mg/m², einmal wöchentlich über 7 Wochen</p>	<p>Ansprechen Objektive Ansprechrate Gem+GAL vs. Gem+Plac kein statistisch signifikanter Unterschied Werte in Publikation nicht angegeben</p> <p>Clinical benefit rate Gem+GAL vs. Gem+Plac kein statistisch signifikanter Unterschied Werte in Publikation nicht angegeben</p> <p>Toxizitäten (Grad 3-4) Gem+GAL vs. Gem+Plac Keine Information zur statistischen Signifikanz der Unterschiede</p> <p>Anämie Gem+GAL: 12% Gem+Plac 17%</p> <p>Neutropenie Gem+GAL 35% Gem+Plac 27%</p> <p>Thrombozytopenie Gem+GAL 8% Gem+Plac 12%</p> <p>Übelkeit Gem+GAL 5% Gem+Plac 4%</p> <p>Erbrechen Gem+GAL 6% Gem+Plac 8%</p> <p>Verstopfung Gem+GAL 1% Gem+Plac 4%</p> <p>Bauchschmerzen Gem+GAL 9% Gem+Plac 6%</p> <p>Durchfall Gem+GAL 1% Gem+Plac 0%</p> <p>Fieber Gem+GAL 3% Gem+Plac 2%</p> <p>Ödeme Gem+GAL 3% Gem+Plac 2%</p> <p>Fatigue Gem+GAL 13% Gem+Plac 10%</p> <p>Erhöhte ALT Werte Gem+GAL 5% Gem+Plac 2%</p> <p>Erhöhte AST-Werte Gem+GAL 4% Gem+Plac 2%</p> <p>Anorexie Gem+GAL 5%</p>
<p>Exclusion Criteria: 1. Endokrine oder ampulläre Pankreas Tumoren 2. moderate oder schwere Herzerkrankungen</p>		

Gem+Plac 2%

Hypokalzämie

Gem+GAL 2%

Gem+Plac 0%

Hypoalbuminämie

Gem+GAL 1%

Gem+Plac 0%

Kopfschmerz

Gem+GAL 0%

Gem+Plac 0%

Muskelschmerz

Gem+GAL 0%

Gem+Plac 0%

Toxizitäten (Grad 5)

insgesamt unterhalb 15% Schwellenwert;

Gem+GAL: 9 Events

Schlaganfall (2), Perikarderguss (1) obere gastrointestinale Blutung (1), Infusionsbedingte Reaktion (1), Endokarditis (1), Infekt (1), Lungeninfekt (1), Atemstillstand (1) 1 arterielle Verletzung (1)

Gem+Plac: 4 Events:

Multiorganversagen (1), peritonealer Infekt (1), Sepsis (1), Ascites (1)

Author's Conclusion: In conclusion, the present study indicates a signal of efficacy for the combination of galunisertib and gemcitabine compared with gemcitabine alone, suggesting that the combination may be improving overall survival vs. gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer, with minimal added toxicity. Biomarker analyses are ongoing to evaluate evidence of patient subgroups with higher levels of cytokines or immune cells such as macrophages or regulatory T cells that may benefit to a greater extent from treatment with galunisertib plus gemcitabine. Collectively, this study warrants further clinical development for galunisertib in combination with gemcitabine as a more modern chemotherapeutic or immunotherapeutic agents or combination with unresectable pancreatic cancer. One trial evaluating galunisertib in combination with durvalumab in pancreatic cancer is ongoing (NCT02734160).

Methodical Notes

Funding Sources: This study was sponsored by Eli Lilly and Company, IN, USA

COI: D.M. reports research funding from Shire, Incyte, and Celgene; a consulting role with Eli Lilly, Shire, Ba... Incyte. G.D. reports research funding from Bavarian Nordici, Genentech, Janssen-Cilag, Roche, Sanofi, Exelixis, Sotio and Merck Serono; and travel fees from Roche, Amgen and Sanofi. M.F. reports a consulting role with Eli Lilly. J.T. reports a consulting role with Eli Lilly; speakers' bureau from Bayer, Amgen and Merck Serono; and fees from Bayer. M.K. reports honorarium from Eli Lilly, Genentech, and Roche; a consulting role with Genentech, and Roche; and speakers' bureau from Eli Lilly during the conduct of the study, Genentech, and Roche. A.C., C.S., S.T.E., I.G. and K.A.B. are all current employees and stockholders of Eli Lilly; M.M.F.L. is a former employee and stockholder of Eli Lilly and current employee of Incyte. A.B. is a current employee and stockholder of Advant... J.T. reports a consulting role with Eli Lilly, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Chugai, Imclone, Merck Serono, Millenium, Novartis, Roche, Sanofi, Symphogen and Taiho. R.G.-C., T.M., D.P. and H.O. declare no conflicts of interests.

Randomization: 2:1 Randomisierung zugunsten der Gem+GAL-Gruppe; dynamisches Randomisierungsverfahren zur Angleichung von Randomisierungsfaktoren (ECOG-Status, Krankheitsstadium, vorherige GEM-Therapie) und klinischen Prognostikfaktoren); Vordefiniertes Bayesian-Augmented-Design, um die Kontrollgruppendaten mit bereits vorhandenen historischen Daten anzureichern

Blinding: doppelt-verblindet

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat Analyse

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja
 Randomisiert: ja
 Gruppen vergleichbar: ja
 Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: ja

Nishida, S. et al. Combination gemcitabine and WT1 peptide vaccination improves progression-free survival in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: A phase II randomized study. *Cancer Immunology Research* 320-331. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II, multizentrisch (7 Zentren), Japan</p> <p>Number of Patient: n=85</p> <p>Gesamtpopulation n=42 (Gem+WT1) n=43 (Gem)</p> <p>Recruiting Phase: 05/2011 – 06/2015</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Humanes Leukozytenantigen (HLA) -A 02: 01– oder A 24: 02– positive Patienten 2. histologisch oder zytologisch bestätigtes PDAC 3. lokal fortgeschritten, metastasiert oder postoperatives Rezidiv 4. Alter ≥ 20 Jahre 5. Karnofsky Performance Status (KPS) von 80% bis 100%. (Patienten mit KPS von 70% wurden nur eingeschlossen, wenn der KPS bei der Aufnahme durch schlecht kontrollierte Krebschmerzen verringert wurde.) 6. an Gemessene hämatologische, hepatische und renale Funktion hatten; 7. Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten.</p>	<p>Intervention: Wilms Tumoren 1 (WT1) - Impfstoff + Gemcitabin (Gem+WT1)</p> <p>Gemcitabin: 1.000 mg / m² intravenös über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus.</p> <p>WT1-Impfstoff: intracutan an sechs verschiedenen Stellen (bilaterale Oberarme, Unterbauch und Oberschenkelregionen) an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus.</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</p> <p>Gemcitabin: 1.000 mg / m² intravenös über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus.</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Krankheitskontrolle Toxizität Lebensqualität WT1-spezifische Immunantwort</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p><u>Gesamtüberleben</u> <u>Medianes Gesamtüberleben</u> Gem+WT1 vs. Gem Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+WT1: 9,6 Monate Gem: 8,9 Monate HR 0,82, (90% CI 0,57-1,18) p=0,363</p> <p><u>1-Jahres Gesamtüberleben</u> Gem+WT1 vs. Gem Gem+WT1: 35,7 % Gem: 20,9%</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p><u>Metastasierte Erkrankung</u> 1-Jahres Gesamtüberleben Gem+WT1: 27,3% Gem: 11,8%</p> <p><u>Medianes Gesamtüberleben</u> Gem+WT1 vs. Gem Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+WT1: 9,3 Monate Gem: 8,7 Monate HR 0,93 (90% CI 0,61-1,40) p=0,759</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p><u>medianes progressionsfreies Überleben</u> Gem+WT1 vs. Gem Statistisch signifikant höher bei Gem+WT1 Gem+WT1: 5,2 Monate Gem: 3,3 Monate HR 0,66, 90% CI: 0,44-0,98 p=0,084</p>

Exclusion Criteria:
nicht angegeben

6-Monate progressionsfreies Überleben

Gem+WT1: 40,5%

Gem: 12,4%

Subgruppenanalyse

Metastasierte Erkrankung

medianes progressionsfreies Überleben

Gem+WT1 vs. Gem

statistisch signifikanter höher in Gem+WT1

Gem+WT1: 3,7 Monate

Gem: 2,2 Monate

HR 0,51, 90% CI: 0,32-0,82

p=0,017

6-Monate progressionsfreies Überleben

Gem+WT1: 37,8%

Gem: 3,9%

Krankheitskontrolle

Gem+WT1 vs. Gem

Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+WT1: 52,4%

Gem: 37,2%

p=0,194

Toxizitäten

Gem+WT1 vs. Gem

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Häufige Grad 3/ 4 Nebenwirkungen in Gem+WT1:

Leukozytopenie, Neutropenie, Leber- und Gallenwegs-

Übelkeit und erhöhte AST

Lebensqualität (FACT-G Skala)

Baseline

Gem+WT1 vs. Gem

Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+WT1: 73.1;

Gem: 72.4

p=0.830

nach Behandlung

Gem+WT1 vs. Gem

Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+WT1: 80,2

Gem: 70,4

p=0.063

WT1-spezifische Immunantwort

Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ bei der Hälfte der P

nach der Behandlung

HLA-A 02:01: n=5/12;

HLA-A 24:02: n=13/26

Author's Conclusion: In conclusion, the combination therapy plus WT1 vaccination significantly prolonged PFS and imp year OS%, although not significantly, compared with monotherapy in patients with advanced PDAC, especially the metastatic disease. These clinical effects were associated with specific immune responses, providing a proof of concept for WT1 vaccination to Gem. This combination was generally tolerated without unexpected toxicities and did not impact quality of life. These results encourage us to conduct further clinical trials with WT1 vaccine containing class I and class II peptides in combination with a standard chemotherapy, such as Gem plus nab-PTX.

Methodical Notes

Funding Sources: This study was supported, in part, by the Japanese Ministries of Education, Culture, Sports, and Technology (grant numbers 21790665 and 15K09050) and the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer.

COI: No potential conflicts of interest were disclosed.

Randomization: Die Randomisierung wurde zentral im Verhältnis 1: 1 unter Verwendung der Minimierungsmethode den folgenden ausgleichenden Faktoren durchgeführt:

Ausmaß der Erkrankung [UICC-Stadium III (lokal fortgeschritten), Stadium IV (metastatisch) oder wiederkehrende Erkrankung nach der Operation], primäre Tumorlokalisation (Kopf oder Körper / Schwanz), Lebermetastasen (ja oder nein), HLA-A-Locus-Typisierung (HLA-A 02:01 oder HLA-A 24:02) Institution.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

O'Reilly, E. M. 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* 38:1378-1388. 2020

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, multizentrisch (6 Zentren), international (USA, Israel, Kanada)</p> <p>Number of Patient: n=50 Gesamtpopulation n=27 Arm A n=23 Arm B</p> <p>Recruiting Phase: 01/2014 - 11/2018</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC, lokal fortgeschritten oder metastasiert 2. gBRCA/PALB2+ 3. unbehandelt 4. Adjuvante Therapie mit Gemcitabin bzw. Fluoropyrimidintherapie (mit und ohne Radiotherapie) mindestens 6 Monate vor Rezidiv</p>	<p>Intervention: Cisplatin + Gemcitabin + Veliparib (Arm A)</p> <p>Zyklusdauer: 21 Tage Cisplatin: 25 mg/m² Gemcitabin: 600 mg/m² beides über Infusion (30 min), Tag 3 + 10</p> <p>Veliparib: 2 mal 80mg/Tag an Tag 1-12 (oral)</p> <p>Comparison: Cisplatin + Gemcitabin (Arm B)</p>	<p>Primary: Ansprechrates</p> <p>Secondary: progressionsfreies Überleben Gesamtüberleben Kontrolle der Erkrankung Toxizitäten</p> <p>Results: Ansprechrates Arm A vs. Arm B kein statistisch signifikanter Unterschied Arm A: n=20 (74,1%) Arm B: n=15 (65,2%) p=0,55</p> <p>progressionsfreies Überleben Arm A vs. Arm B kein statistisch signifikanter Unterschied Arm A: 10,1 Monate (95% CI: 6,7-11,5) Arm B: 9,7 Monate (95% CI: 4,2-13,6) p=0,73</p> <p>Gesamtüberleben Arm A vs. Arm B kein statistisch signifikanter Unterschied Arm A: 15,5 Monate (95% CI 12,2-24,3) Arm B: 16,4 Monate (95% CI 11,7-23,4) p=0,6</p>

<p>abgeschlossen</p> <p>5. Messbare Erkrankung RECIST 1.1</p> <p>6. Keine vorrangegangen Platin-basierte oder PARPI Therapie</p> <p>7. Alter ≥ 18 Jahre</p> <p>8. ECOG 0-1</p> <p>9. Lebenserwartung >3 Monate</p> <p>10. Normale Organ- + Knochenmarkfunktion</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktive Metastasen im ZNS 2. Kontraindikationen für Cisplatin 3. Krampfanfälle 4. Allergie auf Wirkstoffe z.B. Velaparib 5. Schwangerschaft 6. Aktive Herz-Kreislauf-erkrankung 7. Schwere psychiatrische Erkrankungen 	<p>Zyklusdauer: 21 Tage</p> <p>Cisplatin: 25 mg/m²</p> <p>Gemcitabin: 600 mg/m² beides über Infusion (30 min), Tag 3 + 10</p>	<p>Krankheitskontrolle (Rate) Arm A vs. Arm B Arm A statistisch signifikant höher als Arm B</p> <p>Arm A: n=27 (100%) Arm B: n=18 (78,3%) p=0,02</p> <p>Toxizitäten Arm A vs. Arm B</p> <p><i>Hämatologische Toxizität (Grad 3-4)</i> Arm A: 81% Arm B: 73%</p> <p><i>Anämie</i> Arm A: 52% (Grad 3-4) Arm B: 35% (Grad 3) keine Grad 4</p> <p><i>Thrombozytopenie</i> Arm A: 55% (Grad 3-4) Arm B: 9% (Grad 3) keine Grad 4</p> <p><i>Nicht-Hämatologische Toxizität</i> Arm A: 39% Arm B: 35%</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, cisplatin and gemcitabine is a regimen in advanced gBRCA/PALB2+ PDAC. The addition of veli cisplatin and gemcitabine was not superior to cisplatin and gem and the triplet combination was notable for increased hematologic relative to the doublet. The data reported herein establish cispl gemcitabine as a standard-of-care regimen in gBRCA/ PALB2+ Further insights into biomarkers of response and resistance forthcoming.</p>
--	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by the Lustgarten Foundation, the David M. Rubenstein Center for Pancreatic Research, the Reiss Family Foundation, the National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI) Therapeutics Evaluation Program, and NCI Grants No. P30 CA008748 and R25CA020449.

COI: Disclosures provided by the authors and data availability statement (if applicable) are available with this DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02931>.

Randomization: Patients were randomly assigned to arm A or arm B, and a Simon's two-stage minimax design was used in arm A and arm B separately.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: A modified intention-to-treat principle was applied for all randomly assigned and analyzed patients. The cutoff for data analysis was July 31, 2019.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Okusaka, T. et al. Updated results from GEST study: a randomized, three-arm phase III study for advanced pancreatic cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 143. 1053-1059. 2017

Population

Intervention - Comparison

Outcomes/Results

<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (75 Zentren), Japan + Taiwan, Follow-up der GEST-Studie</p> <p>Number of Patient: n=832</p> <p>n=277 (Gem) n=280 (S-1) n=275 (GS)</p> <p>Recruiting Phase: 07/2007 – 10/2009</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. histologisch oder zytologisch bestätigtes PDAC, 2. lokal fortgeschritten oder metastasiert 3. keine vorherige Chemotherapie oder Strahlentherapie 4. Alter 20 bis 80 Jahre 5. ECOG PS von 0–1 6. angemessene Hauptorganfunktion. <p>Exclusion Criteria: nicht angegeben</p>	<p>Intervention: S-1 Monotherapie (S-1) S-1: oral, zweimal täglich in einer Dosis, die auf ihrer Körperoberfläche beruhte (<1,25 m², 80 mg / Tag; ≥ 1,25 bis <1,5 m², 100 mg / Tag; ≥ 1,5 m², 120 mg / Tag) an den Tagen 1–28 in einem 42-Tage-Zyklus.</p> <p>Gemcitabin+S-1 (GS) Gemcitabin: intravenös, 1000 mg / m² an den Tagen 1 und 8 plus S-1: oral, zweimal täglich in einer Dosis basierend auf ihrer Körperoberfläche (<1,25 m², 60 mg / Tag; ≥1,25 bis <1,5 m², 80 mg / Tag; ≥1,5 m², 100 mg / Tag) an den Tagen 1–14 in einem 21-Tage-Zyklus.</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem) Gemcitabin: intravenös, 1000 mg / m² über einen Zeitraum von 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 in einem 28-Tage-Zyklus.</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 29,8 Monate (0,3-46,3)</p> <p>Gesamtüberleben <u>Medianes Gesamtüberleben</u> Gem: 8,8 Monate (8,0-9,7) S-1: 9,7 Monate (7,6-10,8) GS: 9,9 Monate (9,0-11,2)</p> <p><u>S-1 vs. Gem</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0.96 (97.5% CI 0.79–1.17)</p> <p><u>GS vs. Gem</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 0.91 (97.5% CI 0.75–1.11)</p> <p>1-Jahres Gesamtüberleben Gem: 35,0% S-1: 38,4% GS: 40,4%</p> <p>2-Jahres Gesamtüberleben Gem: 9,4% S-1: 10,9% GS: 11,6%</p> <p>3-Jahres Gesamtüberleben Gem: 3,4% S-1: 3,6% GS: 4,1%</p> <p>Author's Conclusion: Our follow-up survey reconfirms non-inferiority of S-1 to gemcitabine and showed that S-1 can be used as a first-line treatment for both advanced and metastatic pancreatic cancer. The analysis of data for long-term survival in our study will contribute toward the development of new treatments for pancreatic cancer.</p>
--	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: The GEST study was sponsored by Taiho Pharmaceutical Co. Ltd. in Japan and TTY Biopharmaceutical Ltd. in Taiwan. The study was performed as a post-marketing study in Japan and a registration study in Taiwan. The study was in compliance with the Declaration of Helsinki.

COI: TO has received consulting fees, honoraria, and research funding from Taiho Pharmaceutical Co. Ltd. (Taiho), Eli Lilly and Company (Eli Lilly). SM has received honoraria from Taiho and Eli Lilly. HU has received consulting fees and research funding from Taiho; honoraria from Taiho and Eli Lilly. TI has received consulting fees, honoraria, and research funding from Taiho. NB has received honoraria and research funding from Taiho. TH has received consulting fees and research funding from Taiho. JF has received consulting fees from Taiho; honoraria and research funding from Taiho and Eli Lilly. KM has received consulting fees and research funding from Taiho. SO has received consulting fees, honoraria, and research funding from Taiho. TY has received consulting fees and research funding from Taiho. AF has received consulting fees, honoraria, and research funding from Taiho. JSC has received consulting fees from TTY Biopharmaceutical Ltd. (TTY), Eli Lilly, Novartis, and Bayer. ALC has received consultant fees from Boehringer Ingelheim, Sanofi, and TTY; honoraria from Novartis, Bayer and Merck Sharp & Dohme (MSD); research funding from Sanofi K.K. YO has received consulting fees and honoraria from Taiho. YO has received consulting fees from Taiho; honoraria from Eli Lilly. All remaining authors have declared no conflicts of interest.

Randomization: Die Patienten wurden zufällig in einem Verhältnis von 1: 1: 1 einer von drei Behandlungen zugeordnet, wobei die Minimierungsmethode nach Ausmaß der Erkrankung (lokal fortgeschritten vs. metastasiert) und Institution stratifiziert war.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): unklar

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Romanus, D. et al. Does health-related quality of life improve for advanced pancreatic cancer patients respond to gemcitabine? Analysis of a randomized phase III trial of the cancer and leukemia group B (CALGB 80303). *Journal of Pain and Symptom Management*. 43. 205-217. 2012

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT (Subgruppenanalyse aus CALGB80303), multizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=186</p> <p>Gesamtpopulation n= 82 GemPlac n=104 GemBeva</p> <p>Recruitment Phase: 06/2004 – 04/2006</p> <p>Inclusion Criteria: 06/2004 – 04/2006</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Gemcitabin+Bevacizumab (GemBeva)</p> <p>Comparison: Gemcitabin+Placebo (GemPlac)</p>	<p>Primary: Lebensqualität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up 8 Wochen nach erster Befragung</p> <p>Lebensqualität EuroQol (EQ-5D)-Index, VAS</p> <p>EQ-5D Index: (5 Dimensionen: Mobilität, Selbstfürsorge, Übliche Schmerzen/Unwohlsein, Angst/Depression; Plausibler Index bis 1,0, Skala von 0=Tod bis 1,0 = Perfekte Gesundheit)</p> <p><u>Vor Therapiebeginn:</u> Vergleichbar zwischen Studienpopulation Allgemeinbevölkerung Durchschnitt Studienpopulation: 0,78 Durchschnitt repräsentative US Allgemeinbevölkerung: 0,7</p> <p><u>Follow-up</u> Keine statistisch signifikanten Änderungen</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u> <u>Stable Disease (SD), Patienten mit teilweisem oder korrespondierendem Ansprechen (CR/PR).</u> Keine Veränderung vor Therapiebeginn: 0,79 Follow-up. 0,81 p>0,05</p> <p><u>Fortschreitende Erkrankung</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied vor Therapiebeginn: 0,77 Follow-up. 0,73 p=0,2377</p> <p><u>GemBeva</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied GemBeva vor Therapie: 0,80 GemBeva Follow-up: 0,80 p>0,05</p> <p><u>GemPlac</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

GemPlac vor Therapie: 0,77
GemPlac Follow-up: 0,77
 p>0,05

VAS

(20 cm vertikales Thermometer mit Werten zwis (schlimmster vorstellbarer Gesundheitsstatus) und 100 vorstellbarer Gesundheitsstatus))

Vor Therapiebeginn:

Geringer als in Allgemeinbevölkerung
 Durchschnitt Studienpopulation: 70,7
 Durchschnitt repräsentative US Allgemeinbevölkerung: 84,

Follow-up

Statistisch signifikant gesenkt
 Durchschnittliche Änderung: -2,81
 p=0,0259

Subgruppenanalysen

Stable Disease (SD), Patienten mit teilweisem oder kor
Ansprechen (CR/PR)

Kein statistisch signifikanter Unterschied
 SD vor Therapiebeginn: 73,1
 SD Follow-up: 71,6
 p=0,2231
 CR/PR vor Therapiebeginn: 71,6
 CR/PR Follow-up: 68,7
 p=0,4790

Fortschreitende Erkrankung

Statistisch signifikante Senkung
 vor Therapiebeginn: 68,9
 Follow-up: 64,4
 p=0,0289

GemBeva

Kein statistisch signifikanter Unterschied
 GemBeva vor Therapie: 72,1
 GemBeva Follow-up: 69,5
 p>0,05

GemPlac

Kein statistisch signifikanter Unterschied
 GemPlac vor Therapie: 69,0
 GemPlac Follow-up: 66,5
 p>0,05

Author's Conclusion: In conclusion, based on a large cohort of patients with APC treated with gemcitabine, we find an improvement in global HRQOL even for patie responded to treatment. A subtle benefit was observed patients with gemcitabine-responsive disease in term reduced functional decline compared with those who respond. These results underscore the urgent need to better treatment and palliative care strategies for patie APC.

Methodical Notes

Funding Sources: The research for CALGB 80303 was supported, in part, by grants from the NCI, National Inst Health, to the CALGB (Richard L. Schilsky, MD, Chairman). The content of this manuscript is solely the respons the authors and does not necessarily represent the views of the NCI.

COI: The authors declare no conflicts of interest.

Randomization: nicht angegeben (Subgruppenanalyse aus CALBG80303)

Blinding: zu beiden Zeitpunkten verblindete Befragung

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben (Subgruppenanalyse aus CALBG80303)

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: nein

Verblindung: ja

Schultheis, B. et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active regimen in KRAS wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A multi-randomized phase IIb study. *Annals of Oncology*. 28. 2429-2435. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase IIb, multizentrisch (16 Zentren), Schweiz, Türkei, Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=186</p> <p>Gesamtpopulation n=93 (Gem+Nimo) n=93 (Gem+Plac)</p> <p>Recruiting Phase: 2007 - 2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigte PDAC 2. lokal fortgeschritten oder metastatisch 3. bisher ohne Chemotherapie 4. nicht kurativ resektabel 5. nicht geeignet für kurative Radiotherapie 6. Alter ≥ 18 Jahre 7. bei messbarer Erkrankung untersucht nach RECIST Kriterien 8. ausreichende Organfunktionen 7. Karnofsky Performance Status mindestens 70% 8. geschätzte Lebenserwartung mehr als zwölf Wochen</p> <p>Exclusion Criteria: 1. adjuvante Gemcitabine</p>	<p>Intervention: Nimotuzumab + Gemcitabine (Gem+Nimo)</p> <p>Gemcitabin: intravenös, 1000 mg/m², 30 Minuten, einmal wöchentlich für 3 Wochen gefolgt von einer Woche Pause</p> <p>Nimotuzumab: intravenös, 400mg, 30 Minuten, wöchentlich</p> <p>Comparison: Gemcitabine + Placebo (Gem+Plac)</p> <p>Gemcitabin: intravenös, 1000 mg/m², 30 Minuten, einmal wöchentlich für 3 Wochen gefolgt von einer Woche Pause</p> <p>Placebo: intravenös, 30 Minuten, wöchentlich</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Schmerz Toxizität Lebensqualität</p> <p>Results: Follow-up 1 Jahr</p> <p>Gesamtüberleben <u>Medianes Gesamtüberleben</u> Gem+Nimo vs. Gem+Plac statistisch signifikant höher für Gem+Nimo Gem+Nimo 8,6 Monate (95%CI: 5,8-10,7) Gem+Plac 6,0 Monate (95%CI: 4,6-7,5)</p> <p><u>12-Monats-Überlebensrate</u> Gem+Nimo vs. Gem+Plac statistisch signifikant höher für Gem+Nimo Gem+Nimo 34% Gem+Plac 19% HR 0,69 (95%CI: 0,49-0,98) p=0,0341</p> <p><u>18-Monats-Überlebensrate</u> Gem+Nimo vs. Gem+Plac kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+Nimo 17% Gem+Plac 9% HR 0,75 (95%CI: 0,55-1,02) p=0,068</p> <p><i>Subgruppenanalysen</i></p> <p><u>Lokal fortgeschrittene Erkrankung</u> 12-Monats-Überlebensraten <u>Gem+Nimo vs. Gem+Plac</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+Nimo 58,3% Gem+Plac 43,8% HR 0,68 (95%CI: 0,28-1,67) p=0,18</p>

Behandlung

2. andere vorherige Chemotherapien
3. zeitgleich oder weniger als 30 Tage zurückliegende Wirkstoffbehandlungen
4. größere Operationen innerhalb der letzten 3 Wochen
5. symptomatische Hirn- oder leptomeningeale Metastasen
6. frühere oder gleichzeitige weitere Krebserkrankung
7. unkontrollierter Aszites
8. andere klinisch signifikante Komorbiditäten

Metastasierte Erkrankung

12-Monats-Überlebensraten
Gem+Nimo vs. Gem+Plac
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 Gem+Nimo 26,1%
 Gem+Plac 14,5%
 HR 0,69 (95%CI: 0,47-1,03)
 p=0.04

KRAS-Wildtype
12-Monats-Überlebensraten
Gem+Nimo vs. Gem+Plac
 statistisch signifikant höher für Gem+Nimo
 Gem+Nimo 53,8%
 Gem+Plac 15,8%
 HR 0,32 (95%CI: 0,13-0,84)
 p=0,026

KRAS-mutiert

12-Monats-Überlebensraten
Gem+Nimo vs. Gem+Plac
 kein statistisch signifikanter Unterschied
 Gem+Nimo 27,8%
 Gem+Plac 17,9%
 HR 0,86 (95%CI: 0,49-1,50)
 p=0,390

EGFR Expression normal

12-Monats-Überlebensraten
Gem+Nimo vs. Gem+Plac
 kein statistisch signifikanter Unterschied
 Gem+Nimo 32,4%
 Gem+Plac 20,0%
 HR 0,66 (95%CI: 0,36-1,21)
 p=0,11

EGFR Überexpression

12-Monats-Überlebensraten
Gem+Nimo vs. Gem+Plac
 statistisch signifikant höher für Gem+Nimo
 Gem+Nimo 36,4%
 Gem+Plac 8,3%
 HR 0,75 (95%CI: 0,35-1,56)
 p=0,045

Progressionsfreies Überleben

Medianes Progressionsfreies Überleben
Gem+Nimo vs. Gem+Plac
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 Gem+Nimo 5,1 Monate (95%CI: 3,7-6,8)
 Gem+Plac 3,4 Monate (95%CI: 2,5-4,0)
 HR 0,71 (95%CI: 0,52-1,02)
 p=0,052

12-Monate Progressionsfreies Überleben

Gem+Nimo vs. Gem+Plac
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 Gem+Nimo 22%
 Gem+Plac 10%
 HR 0,71 (95%CI: 0,49-1,01)
 p=0.0523

Subgruppenanalysen**Lokal fortgeschrittene Erkrankung**

12-Monate-Progressionsfreies Überleben
Gem+Nimo vs. Gem+Plac
 kein statistisch signifikanter Unterschied
 Gem+Nimo 37,5%

Gem+Plac 33,3%
HR 0,87 (95%CI: 0,4-1,92)
p=0,40

Metastasierte Erkrankung

12-Monate-Progressionsfreies Überleben
Gem+Nimo vs. Gem+Plac
statistisch signifikant höher für Gem+Nimo
Gem+Nimo 17,2%
Gem+Plac 5,7%
HR 0,65 (95%CI: 0,44-0,96)
p=0.02

Ansprechen

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den C

Krankheitskontrollrate

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

Gem+Nimo 63%
Gem+Plac 52%

Toxizitäten (Grad 3-4)

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

Kein statistisch signifikanter Unterschied
Gem+Nimo 58,1%
Gem+Plac 65,6%

Lebensqualität

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Author's Conclusion: Nevertheless, this randomized study a significant improvement in PFS and OS using gem in com with nimo. A randomized phase III trial is planned to eva benefit in KRAS wildtype patients, with extended biomarker to investigate the molecular biology in this patient cohort.

Methodical Notes

Funding Sources: This multi-institutional, randomized phase IIb trial was sponsored by Oncoscience AG (recently Schenefeld), Germany. There is no grant number applicable.

COI: DR is employee of the sponsoring company; all remaining authors have declared no conflicts of interest.

Randomization: Eligible patients were randomly assigned to both gem and nimo or to gem and placebo, blinded in a one-to-one ratio. Randomization was carried out centrally ensuring equal distribution of patient basis of measurable lesions (locally advanced only versus metastatic disease).

Blinding: doppelt-verblindet

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat-Analyse, 6 randomisierte Patienten nicht mit einbezogen, jeweil Interventions- und Kontrollgruppe

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: ja

Schwartzberg, L. S. et al. A randomized, open-label, safety and exploratory efficacy study of K Injection (KLTi) plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of Cancer*. 8. 1872-1883. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II/b, multizentrisch (21 Zentren), USA</p> <p>Number of Patient: n=80 Gesamtpopulation n=43 Gem+KLTi30 n=10 Gem+KLTi50 n=27 Gem</p> <p>Recruiting Phase: 08/2008-02/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Lebenserwartung \geq 12 Wochen 2. ambulanter Status und Karnofsky Performance Status von \geq 60 oder ECOG 0-2 3. histologisch oder zytologisch bestätigtes Pankreaskarzinom 4. lokal invasiv oder metastasierend 5. nicht resektabel 6. ohne frühere Chemotherapie für eine Behandlung von Metastasen 7. messbare Erkrankung oder Zielläsionen für RECIST 1.1 Beurteilung</p> <p>Exclusion Criteria: 1. andere Krebserkrankungen in den letzten 5 Jahren (Ausnahme: resektierter Nicht-Melanom Hautkrebs) 2. aktive Hirnmetastasen (unbehandelt oder noch in Behandlung mit Kortikosteroiden) 3. Gemcitabin in den letzten 12 Monaten 4. Einnahme eines Fibrinsäurederivates oder eines Gallensäuresequestriermittels 5. Störungen des Lipidmetabolismus (pathologische Hyperlipoproteinämie, kongenitale Hypertriglyceridämie, Cholesterinämie) 6. Lipoidnephrose 7. akute Pankreatitis</p>	<p>Intervention: Kanglaite Injection (KLTi) plus Gemcitabin (Gem+KLTi)</p> <p>30g KLTi (Gem+KLTi30) (Kohorte 1+3) (Kohorte 3 zusätzlich rekrutiert nach Abbruch von Kohorte 2, Kohorte 3 ebenfalls frühzeitig abgebrochen nach Zulassung von Abraxane durch FDA (09/2013)) (in Extraktion nur Ergebnisse der Gesamtauswertung von Kohorte 1 und 3)</p> <p>50g KLTi (Kohorte 2) (vorzeitiger Abbruch wegen Rekrutierungsproblemen nach Verfügbarkeit von FOLFIRINOX) (Gem+KLTi50) (Ergebnisse von Kohorte 2 nicht extrahiert)</p> <p>Gemcitabin: intravenös, 1000 mg/m², Tage 1, 8 und 15 in 28-Tage-Zyklus Kanglaite Injection: zentraler venöser Zugang 30g (300ml) bzw. 50g (500ml) an den Tagen 1-5, 8-12, 15-19 in 28-Tage-Zyklus</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem) Gemcitabin: intravenös, 1000 mg/m², Tage 1, 8 und 15 in 28-Tage-Zyklus (Kontrollgruppe aus Kohorte 1-3)</p>	<p>Primary: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Secondary: Gesamtüberleben Ansprechen Toxizität Lebensqualität</p> <p>Results: Follow-up 12 Monate</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben Gem+KLTi30 vs. Gem</u> statistisch signifikant höher für Gem+KLTi30 Gem+KLTi30 112 Tage Gem 58 Tage HR 0,50 (95%CI: 0,27-0,92) p=0,0240</p> <p><u>12-Monate Progressionsfreies Überleben Gem+KLTi30 vs. Gem</u> Gem+KLTi30 18,5% Gem 0%</p> <p><u>Gesamtüberleben Medianes Gesamtüberleben Gem+KLTi30 vs. Gem</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+KLTi30 178 Tage (95%CI: 118-274) Gem 162 Tage (95%CI: 74-195) HR 0,68 (95%CI: 0,38-1,21) p=0,1830</p> <p><u>12-Monate-Gesamtüberlebensrate Gem+KLTi30 vs. Gem</u> statistisch signifikant höher für Gem+KLTi30 Gem+KLTi30 24,3% Gem 5,5% p=0,0302</p> <p><u>Ansprechen Objektive Response Rate Gem+KLTi30 vs. Gem</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+KLTi30 15,6% Gem 4,5% OR 3,77 (95%CI: 0,44-32,23) p=0,1991</p> <p><u>Krankheitskontrollrate Gem+KLTi30 vs. Gem</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+KLTi30 55,6% Gem 36,4% OR 2,12 (95%CI: 0,76-5,94) p=0,1451</p> <p>Toxizität (Grad 3-4) Auftreten von mindestens einer Grad 3 (oder höher Gradierung)</p>

8. unkontrollierter Typ1 oder Typ2 Diabetes

Gem+KLTi30 vs. Gem

Gem+KLTi30 88,7%

Gem 88,9%

Auftreten von mindestens einer schwerwiegenden Nebenwirkung (SAE-Gradierung)

Gem+KLTi30 vs. Gem

Gem+KLTi30 58,5%

Gem 55,6%

Auftreten von mindestens einer Nebenwirkung f
Therapieabbruch

Gem+KLTi30 vs. Gem

Gem+KLTi30 32,1%

Gem 29,6%

Inzidenz häufigste Nebenwirkungen

Grad3-4 (Kohorte 1+2+3)

nur Werte oberhalb von 10% in einer Intention-to-treat-Analyse berücksichtigt

Anämie

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 24,6%

Gem 25,9%

Neutropenie

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 28,3%

Gem 25,9%

Fatigue

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 7,5%

Gem 22,2%

Thrombozytopenie

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 11,4%

Gem 3,7%

Erbrechen

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 3,8%

Gem 11,1%

Dehydratation

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 13,2%

Gem 3,7%

Appetitverlust

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 1,9%

Gem 11,1%

Rückenschmerzen

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 5,7%

Gem 11,1%

Aszites

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 3,8%

Gem 11,1%

Medianer Zeitraum bis zum Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3 oder höher

Neutropenie

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 42 Tage

Gem 26 Tage

HR=0,59

Lebensqualität

Kohorte 1+2: evaluiert mit FAACT (Functional Ass of Anorexia Cachexia Therapy) **Kohorte 3:** Fun Therapiebewertung und Hepatobiliäre Symptomir (NCCN-FACT FHSI-18)

Lebensqualität gesamt

Lebensqualität in KLTi-Gem Gruppe höher verglic Gem Gruppe (inklusive höheres physisches, funk und emotionales Wohlbefinden, sowie Subskali von Anorexie und Kachexie):

Author's Conclusion: In summary, Kanglaite injection added to standard dose gemcitabine improved demonstrated numerically better one year and overall survival compared to gemcitabine al pancreatic cancer in this randomized phase 2 safety signals were identified with the addition of t and QOL was improved with the addition of KLTi. C lack of incremental toxicity and potential attenu hematologic toxicity, KLTi could also potentially b to a combination chemotherapy regimen such paclitaxel/gemcitabine. Additional trial designs ha explored and a phase 3 trial is being prepared to d benefit of Kanglaite injection in pancreatic cancer.

Methodical Notes

Funding Sources: This study was funded and conducted by KangLaiTe USA, Inc.

COI: Lee Schwartzberg and Francis Arena have received consulting fees from KangLaiTe USA, Inc. Mary T and Michael Chen are former employees of KangLaiTe USA, Inc. J. Paul Waymack is a consultant of KangLa Inc. Dapeng Li is an employee of KangLaiTe USA, Inc. The authors have declared that no other competing exists.

Randomization: 2:1 Randomisierung, zentralisiert, Kohorte 1 und 2: interaktives telefonbasiertes Sprachdialo (IVRS);

Kohorte 3: interaktives Web Response System (IWRS) innerhalb DataTrak EDC

Blinding: nicht verblindet (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT Auswertung

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein, nur einfach verblindet

Stein, S. M. et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and me pancreatic cancer. British Journal of Cancer. 114. 737-743. 2016

Population**Intervention
Comparison****Outcomes/Results**

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: Phase II Studie mit historischer Kontrollkohorte, multizentrisch (5 Zentren), USA</p> <p>Number of Patient: n=239 Gesamtpopulation n=37 MPC n=31 LAPC n=171 historische Kohorte (HK)</p> <p>Recruiting Phase: 11/2011 – 03/2014</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pathologisch bestätigtes Pankreaskarzinom, lokal fortgeschritten 2. nicht resektabel oder Borderline resektabel 3. keine vorangegangene Therapie bei fortgeschrittener Erkrankung 4. vorherige adjuvante Chemotherapie oder Strahlentherapie bei reseziertem PDAC vor >6 Monate 5. Alter ≥ 18 Jahre 6. ECOG PS 0 oder 1 7. keine vorherige Therapie mit Oxaliplatin oder Irinotecan 8. adequate hämatologische, Nieren- und Leberfunktion (absolute Neutrophilenzahl ≥1500 / µl, Thrombozytenzahl ≥100 000 / µl, Hämoglobin ≥9 g dl-1, Kreatinin <1,5xULN oder geschätzte GFR >30 ml min-1, Bilirubin <1,5xULN und AST und ALT <3xULN). 	<p>Intervention: Die Patienten erhielten alle 2 Wochen: FOLFIRINOX (modifiziert):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatin 85 mg/m², infundiert über 120 min, unmittelbar gefolgt von • Folsäure 400 mg/m², infundiert über 120 min, mit Zugabe von • Irinotecan 135 mg/m² nach 30 min über 90 min, gefolgt von • 5FU 300 mgm⁻² iv Bolus, gefolgt von • 2400 mgm⁻² kontinuierlicher Infusion für 46 h (25% Reduktion der Bolus 5FU- und Irinotecan-Dosen). <p>• pegyliertes Filgrastim mit jedem Zyklus an Tag 3 oder 4 sofern keine schwere Leukozytose vorlag</p> <p>• sowie Emesis-Prophylaxe mit: Palonosetron, Aprepitant und Dexamethason</p> <p>MPC Kohorte: 12 Zyklen (metastasiertes Pankreaskarzinom)</p> <p>LAPC Kohorte: 8 Zyklen (Lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom)</p> <p>Comparison: Historische Kohorte (HK): Standard FOLFIRINOX (Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Be´couarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardie`re C, Bennouna J, Bachel JB, Khemissa-Akouz F, Pe´re´-Verge´ D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 364(19): 1817–1825.)</p>	<p>Primary: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Secondary: Ansprechen Gesamtüberleben Toxizität</p> <p>Results: Medianes Folow-up 24Monate</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Medianes PFS</u> LAPC: 26,6 Monate MPC: 10,2 Monate</p> <p><u>6-Monate PFS</u> LAPC: 100% MPC: 81%</p> <p><u>12-Monate PFS</u> LAPC: 86% MPC: 38%</p> <p><u>18-Monate PFS</u> LAPC: 62% MPC: 22%</p> <p>Gesamtüberleben (OS) <u>Medianes OS</u> LAPC: 17,8 Monate MPC: 6,1 Monate</p> <p><u>6-Monate OS</u> LAPC: 97% MPC: 54%</p> <p><u>12-Monate OS</u> LAPC: 69% MPC: 14%</p> <p><u>18-Monate OS</u> LAPC: 62% MPC: 9%</p> <p>Ansprechen, n (%) <u>Komplettes und partiales Ansprechen, n (%)</u> LAPC vs. MPC vs. HK Kein statistisch signifikanter Unterschied LAPC: 5 (17,2) MPC: 13 (35,1) HK: 54 (37,0) p=0,87</p> <p><u>Komplettes, partiales Ansprechen stabile Erkrankung, n (%)</u> LAPC vs. MPC vs. HK Kein statistisch signifikanter Unterschied LAPC: 29 (100) MPC: 32 (86,5) HK: 120 (82,2) p=0,67</p> <p>Toxizität, Grad 3/4 MPC/LAPC (n=74) vs. HK (n=171) Neutropenie, n (%) Statistisch häufiger in HK MPC/LAPC: 9/74 (12.2)</p>
---	---	--

Exclusion Criteria:
 1. Grad ≥ 2
 periphere
 sensorische
 Neuropathie
 2. chronische
 Diarrhoe
 3. signifikante
 kardiologische
 Erkrankungen
 4. verschiedene
 schwerwiegende
 gleichzeitig
 bestehende
 Erkrankungen
 5.
 Schwangerschaft
 oder stillend

HK: 75/164 (45.7)
 $p < 0.0001$

Fatigue, n (%)
 Statistisch häufiger in HK
 MPC/LAPC: 9/74 (12.2)
 HK: 39/165 (23.6)
 $p = 0.02$

Erbrechen, n (%)
 Statistisch häufiger in HK
 MPC/LAPC: 2/74 (2.7)
 HK: 24/166 (14.5)
 $p = 0.001$

Thrombozytopenie, n (%)
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 MPC/LAPC: 7/74 (9.5)
 HK: 15/165 (9.1)
 $p = 0.83$

Anämie, n (%)
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 MPC/LAPC: 4/74 (5.4)
 HK: 13/166 (7.8)
 $p = 0.66$

Febrile Neutropenie, n (%)
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 MPC/LAPC: 3/74 (4.1)
 HK: 9/166 (5.4)
 $p = 0.79$

Diarrhö, n (%)
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 MPC/LAPC: 12/74 (16.2)
 HK: 21/165 (12.7)
 $p = 0.38$

Erhöhtes ALT, n (%)
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 MPC/LAPC: 3/74 (4.1)
 HK: 12/165 (7.3)
 $p = 0.37$

Thromboembolische Ereignisse, n (%)
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 MPC/LAPC: 3/74 (4.1)
 HK: 11/166 (6.6)
 $p = 0.48$

Periphere sensorische Neuropathie, n (%)
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 MPC/LAPC: 2/74 (2.7)
 HK: 15/166 (9.0)
 $p = 0.06$

Author's Conclusion: In this first prospective study to evaluate tolerability and efficacy of a dose-attenuated FOLFIRINOX and LAPC, the RR in MPC is not significantly different from reported by Conroy et al using standard FOLFIRINOX. Progression free survival and OS were also comparable. When given with pegylated filgrastim and aprepitant, modified FOLFIRINOX associated with significantly less neutropenia, vomiting and diarrhea compared with standard FOLFIRINOX. The results of our study suggest that the modifications of FOLFIRINOX used in this prospective trial do not negatively impact efficacy in patients with MPC while improving tolerability. Thus, incorporation of

modifications, with routine use of pegylated filgrastim, considered an option for patients similar to those treated with filgrastim, when balancing toxicity and efficacy. In the prospective trial of a FOLFIRINOX regimen in LAPC, the efficacy of this regimen is noteworthy and supports the continued use of this regimen in locally advanced disease.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors declare no conflict of interest.

Randomization: keine Randomisierung, single arm mit historischer Kontrollkohorte

Blinding: nicht angegeben

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: kontrollierte Studie mit historischer Kontrollkohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): unklar

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Von Hoff, D. D. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *England Journal of Medicine*. 369. 1691-1703. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 2

Study type: RCT, multizentrisch (151 Zentren), international (11 Länder)

Number of Patient: n=861 randomisiert
n=431 nab-Paclitaxel + Gemcitabin
n=430 Gemcitabin

Patienten in der Analyse: n=421 nab-Paclitaxel + Gemcitabin
n=402 Gemcitabin

Recruiting Phase: 05/2009-04/2012

Inclusion Criteria:

1. Alter ≥ 18 Jahre
2. ≥ 70 Karnofsky-Performancestatus
3. metastatische Erkrankung (Diagnose: innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung)
4. adequate hämatologische, renale und hepatische Funktion
5. keine vorherige

Intervention:
Nab-Paclitaxel
+ Gemcitabin
(nab-Pac+Gem)

Nab-Paclitaxel
125 mg/m²
intravenös
Gemcitabin
1000 mg/m²
intravenös
an den Tagen 1,
8, 15, 29, 36, 43

Comparison:
Gemcitabin
(Gem)
1000 mg/m²
intravenös
7 von 8 Wochen
(1. Zyklus)
Weitere Zyklen:
Tage 1, 8, 15 alle
4 Wochen

Primary: Gesamtüberleben

Secondary: Progressionsfreies Überleben
Ansprechrate
Toxizitäten

Results: Gesamtüberleben
Nab-Pac+Gem vs. Gem
Statistisch signifikant länger bei Nab-Pac+Gem
Nab-Pac+Gem: 8,5 Monate (95% CI 7,89-9,53)
Gem: 6,7 Monate (95% CI 6,01-7,23)
HR: 0,72 (95% CI 0,62-0,83)
p<0,001

Progressionsfreies Überleben
Nab-Pac+Gem vs. Gem
Statistisch signifikant länger bei Nab-Pac+Gem
Nab-Pac+Gem: 5,5 Monate (95% CI 4,5-5,9)
Gem: 3,7 Monate (95% CI 3,6-4,0)
HR: 0,69 (95% CI 0,58-0,82)
p<0,001

Ansprechrate
Nab-Pac+Gem vs. Gem
Statistisch signifikant höher bei Nab-Pac+Gem
Nab-Pac+Gem: 23% (95% CI 19-27)
Gem: 7% (95% CI 5-10)
p<0,001

Toxizitäten (Grad ≥ 3)
Neutropenie
Nab-Pac+Gem: 153 (38%)

<p>Chemotherapie auf Grund von metastatischer Erkrankung</p> <p>6. Adjuvante Therapie mit Fluoruracil + Gemcitabin möglich (mind. 6 Monate vor Randomisierung)</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. adjuvante Chemotherapie 2. Islet cell Neoplasien 3. lokal fortgeschrittene Erkrankung 	<p>Gem: 103 (27%)</p> <p><u>Leukopenie</u> Nab-Pac+Gem: 124 (31%) Gem: 63 (16%)</p> <p><u>Thrombozytopenie</u> Nab-Pac+Gem: 52 (13%) Gem: 36 (9%)</p> <p><u>Anämie</u> Nab-Pac+Gem: 53 (13%) Gem: 48 (12%)</p> <p><u>Periphere Neuropathie</u> Nab-Pac+Gem: 70 (17%) Gem: 3 (1%)</p> <p><u>Fatigue</u> Nab-Pac+Gem: 70 (17%) Gem: 27 (7%)</p> <p><u>Diarrhö</u> Nab-Pac+Gem: 24 (6%) Gem: 3 (1%)</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, nab-paclitaxel combined with gemcitabine is superior to gemcitabine alone but causes myelosuppression and peripheral neuropathy; however, these effects appear to be reversible.</p>
---	--

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by Celgene

COI: Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

Randomization: In this international, multicenter, open-label, randomized, phase 3 study, we randomly assigned eligible patients, in a 1:1

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Yamaue, H. et al. Multicenter, randomized, open-label Phase II study comparing S-1 alternate-day oral with the standard daily regimen as a first-line treatment in patients with unresectable advanced pancreatic cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 79. 813-823. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II, multizentrisch (37 Kliniken), Japan</p> <p>Number of Patient: n=185 Gesamtpopulation n=64 (täglich) n=121 (alternierend)</p> <p>Recruiting Phase: 08/2012 – 08/2013</p>	<p>Intervention: S1 (alternierend) Behandlung an jedem zweiten Tag (Montag, Mittwoch, Freitag, Sonntag) (alternate-day, alternierend) von Tag 1 bis 42 eines 42-Tage-Zyklus Gleiche Anwendung und Dosierung wie bei täglicher Behandlung</p> <p>Comparison: S1 täglich: S-1 oral, zweimal täglich nach Frühstück und Abendessen an den Tagen 1 bis 28 eines 42-Tage-Zyklus, in einer Anfangsdosis entsprechend der Kreatinin-Clearance (CCr) und der</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Lebensqualität Progressionsfreies Überleben Zeit bis zum Therapieversagen Ansprechen Toxizität</p> <p>Results: Follow-up Median 9,5 Monate (5,0-16,7) alternierend: 9,2 Monate (4,9-14,3) täglich: 10,4 Monate (5,2-18,8)</p> <p>Gesamtüberleben alternierend vs. täglich (Median) kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

<p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. histologisch oder zytologisch nachgewiesenes PDAC 2. nicht resektabel 3. lokal fortgeschritten oder metastasiert 4. keine vorherige Chemotherapie oder Strahlentherapie bei Pankreaskarzinom 5. Alter ≥ 20 bis < 80 Jahre 6. ECOG PS von 0 oder 1 7. adäquate Organfunktion <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Körperoberfläche (BSA) (CCr ≥ 60 ml/min und BSA $< 1,25$ m², 80 mg/d; $\geq 1,25$ bis $< 1,5$ m², 100mg/d; $\geq 1,5$ m², 120 mg/d; CCr ≥ 50 bis < 60 ml/min und BSA $< 1,25$ m², 50 mg/d; $\geq 1,25$ bis $< 1,5$ m², 80mg/d; $\geq 1,5$ m², 100 mg/d)</p>	<p>alternierend: 9,4 Monate (95%CI 7,6-11,1) täglich: 10,4 Monate (95%CI 7,9-12,8) HR 1,19 (95% CI 0,86-1,64)</p> <p><u>1-Jahres-Überleben</u> alternierend: 38.2% (95% CI: 29,5-46,8%) täglich: 39,1% (95%CI 27,2-50,7%)</p> <p>Progressionsfreies Überleben alternierend vs. täglich (Median) statistisch signifikanter höher bei täglicher Behandlung alternierend: 3 Monate (95%CI 2,8-4,1) täglich: 4,2 Monate (95%CI 2,8-6,0) HR 1,65 (95% CI 1,20-2,29)</p> <p><u>1-Jahres-progressionsfreies Überleben</u> alternierend: 7,4% (95% CI 3,7-13,0%) täglich: 20,3% (95% CI 11,5-30,9%)</p> <p>Zeit bis zum Therapieversagen alternierend vs. täglich (Median) kein statistisch signifikanter Unterschied alternierend: 3,0 Monate (95% CI 2,4-3,8) täglich.: 3,0 Monate (95% CI 2,0-4,2) HR 1,12 (95% CI 0,82-1,53)</p> <p>Ansprechen alternierend vs. täglich kein statistisch signifikanter Unterschied p=0,31</p> <p><u>komplettes Ansprechen</u> alternierend: 0% täglich.: 1,6%</p> <p><u>partiales Ansprechen</u> alternierend: 10,1% täglich: 12,7%</p> <p><u>stabile Erkrankung</u> alternierend: 53,8% täglich: 55,6%</p> <p><u>Progression</u> alternierend: 36,1% täglich: 28,6%</p> <p>Lebensqualität (EQ-5D, EORTC QLQ-30) alternierend vs. täglich kein statistisch signifikanter Unterschied, außer für: <u>kognitive Funktion</u> statistisch signifikant höher in bei alternierender Behandlung Differenz zwischen den Gruppen: 6.5 (95% CI 0.3–12.7) p=0.04</p> <p>Toxizität alternierend vs. täglich <i>Bezogen auf alle Grade: geringere Inzidenz alternierender Behandlung, keine Angabe zur statistischen Signifikanz (Entscheidungskriterium einer Reduktion um 50% nicht erreicht):</i></p> <p><u>Inzidenz Grad 3/4 Toxizitäten</u> <u>Diarrhö</u> alternierend: 1%</p>
--	---	--

täglich: 3%

Übelkeit

alternierend: 2%

täglich: 3%

Fatigue

alternierend: 2%

täglich: 3%

Anorexie

alternierend: 5%

täglich: 7%

verminderte Leukozyten

alternierend: 3%

täglich: 3%

Neutrophilie

alternierend: 3%

täglich: 5%

vermindertes Hämoglobin

alternierend: 4%

täglich: 3%

vermindertes Albumin

alternierend: 6%

täglich.: 4%

***Bezogen auf alle Grade: kein Unterschied bei alternierender
Behandlung, keine Angabe zur statistischen Signifikanz***

Inzidenz Grad 3/4 Toxizitäten

Erbrechen

alternierend: 3%

täglich: 1%

verminderte Blutplättchen

alternierend: 4%

täglich.: 0%

erhöhtes Gesamtbilirubin

alternierend: 12%

täglich: 6%

erhöhte AST

alternierend: 15%

täglich: 4%

erhöhte ALT

alternierend: 9%

täglich: 4%

Author's Conclusion: In conclusion, our results suggest that the benefit of daily S-1 administration exceeds that of the alternate-day regimen, which showed lower OS rates as well as only a marginal improvement in quality of life. Therefore, S-1 daily administration is recommended as the standard of care, with appropriate measures taken for side effects.

Methodical Notes

Funding Sources: The research funding was provided to the Comprehensive Support Project for Oncology Research by Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. under the terms of the study contract

COI: Hiroki Yamaue received the honoraria and the research funding from Taiho Pharmaceutical Co., Ltd; Shimizu has no conflict of interest; Yasuhiro Hagiwara has no conflict of interest; Masayuki Sho has no conflict of interest; Hiroaki Yanagimoto has no conflict of interest; Shoji Nakamori received the research funding from E

Ltd.; Hideki Ueno received the Honorarium from Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., and the research funding from Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Eli Lilly Japan K.K., Merck Serono Japan, OncoTherapy Science, Inc., Zeria Pharma Co., Ltd., Nano- Carrier Co.,Ltd., and Baxalta Japan Limited; Hiroshi Ishii received the honoraria from Yakult Co., Ltd. Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Eli Lilly Japan K.K., Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd., Bayer Yakuh Ajinomoto Pharmaceuticals Co.,Ltd. (2016/4/1~:EA Pharma Co., Ltd.), Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Nobe Co., Ltd., Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., Hospira Japan Co., Ltd., Daiichi Sankyo Co., Ltd., and Ono Pharma Co., Ltd., and received the research funding from Daiichi Sankyo Co., Ltd., and Torii Pharmaceutical Co., Ltd.; received the Consulting or Advisory Role from Ono Pharmaceutical Co., Ltd.; Masayuki Kitano has no G terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0 grade conflict of interest; Kazuya Sugimori has no conflict of interest; Hiroyuki Maguchi has no conflict of interest; Shinichi Ohkawa received the honoraria from Eli Lilly J K., Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., and Yakult Honsha Co., Ltd., and received the research funding from Astra K., K., and received the Consulting or Advisory Role from Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.; Hiroshi Ima no conflict of interest; Daisuke Hashimoto has no conflict of interest; Kazuki Ueda has no conflict of interest; Nebiki has no conflict of interest; Tatsuya Nagakawa has no conflict of interest; Hiroyuki Isayama received honoraria from Yakult Honsha Co., Ltd., Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., and Eli Lilly Japan K.K., and received research funding from Torii Pharmaceutical Co., Ltd., and Yakult Honsha Co., Ltd., and received the Consulting or Advisory Role from Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., and received the Speakers' Bureau from Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., and Yakult Honsha Co., Ltd.; Isao Yokota has no conflict of interest; Yasuo Ohashi has ownership of Statcom Co., Ltd., and the honorarium from Sanofi K.K., and received Consulting or Advisory Role from Taiho Pharmaceutical Co., Ltd, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Shionogi Co., Ltd. and Eisai Co., Ltd.; T Shirasaka has no conflict of interest.

Randomization: 2:1 (alternierende Behandlung : tägliche Behandlung)

Blinding: nicht angegeben

Dropout Rate/ITT-Analysis: Of these, 3 patients in the alternate-day group withdrew before starting treatment. One patient in each group was excluded from the full analysis set for preoperative radiation therapy (full analysis: alternate-day, n = 121 and daily, n = 64).

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): unklar

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Schlüsselfrage:

SF 5.2 Palliative systemische Therapie Erstlinie - Therapieauswahl
Gibt es Kriterien, die die Auswahl einer bestimmten Therapie nahelegen?

Inhalt: 1 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Macarulla, Teresa 2019	2	RCT, Phase I/II, multizentrisch (15 Zentren), Spanien

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 1 Bewertung(en)

Macarulla, Teresa 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 37. 230-238. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase I/II, multizentrisch (15 Zentren), Spanien</p> <p>Number of Patient: RCT, Phase I/II, multizentrisch (15 Zentren), Spanien</p> <p>Recruiting Phase: 03/2013 – 06/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. zytologisch oder pathologisch bestätigtes PDAC 3. ECOG Performance Status von 2 4. adäquate hämatologische, hepatische und renale Funktion (definiert als absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$, Blutplättchen $\geq 100 \times 10^9/L$, Bilirubin $\leq 1,5 \times$ Obergrenze von normalem [ULN], AST und / oder ALT $\leq 2,5 \times$ ULN und Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN)</p> <p>Exclusion Criteria: 1. vorherige Chemotherapie oder Strahlentherapie bei fortgeschrittener oder lokal fortgeschrittener Erkrankung (vorherige Chemotherapie bei lokalisiertem</p>	<p>Intervention: Gemcitabin+NAB Paclitaxel 100 mg (Gem+NAB100) NAB-Paclitaxel: 100 mg/m² NAB-Paclitaxel an Tag 1, 8 und 15 Gemcitabin: 1000 mg/m²</p> <p>Comparison: Gemcitabin+NAB Paclitaxel 100 mg (Gem+NAB125)</p> <p>NAB-Paclitaxel: 125 mg/m² an Tag 1, 8 und 15 Gemcitabin: 1000 mg/m²</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Toxizität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Median 8,5 Monate (0,2-28,3 Monate)</p> <p>Mortalität insgesamt: n=171</p> <p>Gesamtüberleben <u>Medianes Gesamtüberleben</u> Gem+NAB100 vs. Gem+NAB125 Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+NAB100: 7,7 Monate (6,3-9,1) Gem+NAB125: 9,8 Monate (7,5-11,8) p=0,111</p> <p><u>6-Monats-Überleben</u> Gem+NAB100: 64% Gem+NAB125: 68%</p> <p><u>Subgruppenanalyse fortgeschrittene Erkrankung</u> Gem+NAB100: 7,5 Monate (6-9,1) Gem+NAB125: 8,7 Monate (7,1-10,4)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) <u>Medianes PFS</u> Gem+NAB100 vs Gem+NAB125 Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+NAB100: 5,4 Monate (4,-6,9) Gem+NAB125: 6,6 Monate (5,6-7,6)</p>

Pankreaskarzinom war zulässig, wenn die letzte Dosis mindestens 6 Monate vor Studienbeginn erhalten wurde);

2. aktive oder unkontrollierte Infektion
3. jede schwere Krankheit oder Krankheit, die die Studienbehandlung beeinträchtigen könnte;
4. Vorgeschichte einer psychiatrischen Erkrankung, die die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen könnte, die Studienanforderungen zu verstehen oder einzuhalten, einschließlich der Bereitstellung einer Einverständniserklärung;
5. allergische Reaktion auf Studientherapie oder verwandte Verbindungen;
6. gleichzeitige andere Krebstherapie

p=0,283

Progressionsfrei nach 6 Monaten

Gem+NAB100: 44% (95% CI: 34-53%)

Gem+NAB125: 58 % (95% CI: 49-68%)

Subgruppenanalyse

fortgeschrittene Erkrankung

Gem+NAB100: 5,4 Monate (3,7-7,2)

Gem+NAB125: 6,3 Monate (5,1-7,5)

Toxizität

Hämatologische Nebenwirkungen

Gem+NAB100 vs. Gem+NAB125

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Neutropenie n (%)

Gem+NAB100: 36 (32.4)

Gem+NAB125: 33 (32)

Febrile Neutropenie n (%)

Gem+NAB100: 4 (3.6)

Gem+NAB125: 4 (3.6)

Leukopenie n (%)

Gem+NAB100: 14 (12.6)

Gem+NAB125: 8 (7.3)

Thrombocytopenie n (%)

Gem+NAB100: 8 (7.2)

Gem+NAB125: 12 (10.9)

Anämie n (%)

Gem+NAB100: 13 (11.7)

Gem+NAB125: 8 (7.3)

Unterstützung des Wachstumsfaktors n (%)

Gem+NAB100: 1 (0.9)

Gem+NAB125: 6 (5.5)

Nicht hämatologische Nebenwirkungen

Gem+NAB100 vs. Gem+NAB125

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Fatigue n (%)

Gem+NAB100: 16 (14,4)

Gem+NAB125: 17 (15,5)

Periphere Neuropathie n (%)

Gem+NAB100: 13 (11,7)

Gem+NAB125: 20 (18,2)

Durchfall n (%)

Gem+NAB100: 2 (1,8)

Gem+NAB125: 7 (6,4)

Erhöhte Transaminasen n (%)

Gem+NAB100: 7 (6.3)

Gem+NAB125: 5 (4.5)

Author's Conclusion: In summary, this trial tested different doses and schedules of GA in patients with PDAC and an ECOG PS of 2. On the basis of the results of the lead-in phase I part of the trial, arms B and D were selected for additional study. Although

the study was not powered to compare outcomes between the two arms, the results suggest that both arms are quite similar with regard to efficacy and toxicity and could be used in clinical practice. Despite the fact that there was no observation arm, GA could be considered a treatment option for this patient population.

Methodical Notes

Funding Sources: Teresa Macarulla Consulting or Advisory Role: Genzyme, Sanofi, Shire, Tesaro, Celgene, Roche, Baxalta, QED Therapeutics Research Funding: Celgene (Inst), Agios Pharmaceuticals (Inst), Aslan Pharmaceuticals (Inst), Bayer (Inst), Roche (Inst), Genentech (Inst), AstraZeneca (Inst), Halozyme (Inst), Immunomedics (Inst), Eli Lilly (Inst), Merrimack (Inst), Millennium (Inst), Novartis (Inst), Novocure (Inst), OncoMed (Inst), Pfizer (Inst), Pharmacoclics (Inst) Travel, Accommodations, Expenses: Merck, H3 Biomedicine, Bayer, Sanofi

Roberto Pazo-Cid

Consulting or Advisory Role: Baxalta/Shire, Celgene, Eli Lilly, Roche Travel, Accommodations, Expenses: Celgene, Eli Lilly

Carmen Guill 'en-Ponce

Speakers' Bureau: Celgene, Merck Serono, Sanofi, Bayer, Servier, BTG, Fresenius Kabi, Nutricia Travel, Accommodations, Expenses: Celgene, Sanofi, Merck Serono, Bayer, BTG

Rafael L 'opez

Stock and Other Ownership Interests: Nasasbiotech SL, MTrap Consulting or Advisory Role: Roche, Bayer, MSD, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Eli Lilly Speakers' Bureau: Novartis, Roche Research Funding: Roche (Inst), Eli Lilly, Merck (Inst) Travel, Accommodations, Expenses: Roche, Pierre Fabre, Tesaro

Ruth Vera

Consulting or Advisory Role: Roche Pharma AG, Merck Serono, MSD Oncology Speakers' Bureau: Amgen, Sanofi, MSD Oncology, Roche

Andr 'es Mu 'noz Martin

Consulting or Advisory Role: Celgene, Sanofi, Pfizer-BMS, LEO Pharma, Daiichi Sankyo, Bayer, Halozyme Speakers' Bureau: Rovi Research Funding: Sanofi, LEO Pharma Patents, Royalties, Other Intellectual Property: Risk assessment model in venous thromboembolism in patients with cancer Travel, Accommodations, Expenses: Celgene, Roche, Merck Serono

Fernando Rivera

Honoraria: Amgen, Celgene, Sanofi, Roche Consulting or Advisory Role: Celgene, Amgen, Roche, Servier, Sanofi, Bayer, Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Merck Serono, Eli Lilly Speakers' Bureau: Celgene, Asofarma, Tecnofarma, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Sanofi Research Funding: Celgene, Sanofi, Amgen, Roche, Merck Sharp & Dohme, Eli Lilly, Bayer Expert Testimony: Servier Travel, Accommodations, Expenses: Celgene, Amgen, Roche

Adelaida La Casta

Travel, Accommodations, Expenses: Amgen

Jos 'e Mart 'in Valad 'es

Consulting or Advisory Role: Celgene Speakers' Bureau: Celgene Travel, Accommodations, Expenses: Amgen, Sanofi, Merck Serono, Roche

Javier Sastre

Consulting or Advisory Role: Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Merck Serono, Servier Speakers' Bureau: Bayer, Ipsen, Roche, Sysmex Travel, Accommodations, Expenses: Merck Serono

Sofia Perea

Stock and Other Ownership Interests: Champions Oncology (I), Pharmacyte Biotech (I) Honoraria: Celgene (I), Pfizer (I), Novartis (I), BiolineRx (I), Agenus (I), SOBI (I), Champions Oncology (I), Pharmacoclics (I), Ipsen (I), Shire (I), Roche (I) Consulting or Advisory Role: Celgene (I), Pfizer (I), Novartis (I), BiolineRx (I), Agenus (I), SOBI (I), Champions Oncology (I), Pharmacoclics (I), Ipsen (I), Shire (I), Roche (I) Research Funding: Pfizer (I), BiolineRx (I), Asana Biosciences (I), Bicycle Therapeutics (I), EMD Serono (I) Patents, Royalties, Other Intellectual Property: Myriad (I)

Manuel Hidalgo

Stock and Other Ownership Interests: Champions Oncology, Pharmacyte Biotech Honoraria: Pfizer, Novartis, MSD Oncology, Celgene, BiolineRx, Champions Oncology, Roche, SOBI, Agenus, Erytech Pharma, Pharmacyte Biotech Consulting or Advisory Role: Novartis, Pfizer, Celgene, Merck, Champions Oncology, Pharmacyte Biotech, SOBI, Roche, BiolineRx, Erytech Pharma, Agenus Research Funding: Pfizer, Celgene, Bicycle Therapeutics, BiolineRx, Asana Biosciences Patents, Royalties, Other Intellectual Property: Myriad Genetics

COI: No other potential conflicts of interest were reported.

Randomization: randomisiert, keine Angaben zum Verfahren

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intent-to-treat analysis**Notes:****Gesamtqualität: ausreichend****Studiendesign: RCT****PICO Frage: ja****Randomisiert: unklar****Gruppen vergleichbar: unklar****Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja****Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja****objektive Messung: ja****Verblindung: nein**

Schlüsselfrage:

SF 5.3 Palliative systemische Therapie Erstlinie - Patienten Kombinationschemotherapie
Gibt es Patienten, die besonders von einer Kombinationschemotherapie in der Erstlinie profitieren?

Inhalt: 1 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Gargiulo, P. 2019	2	retrospektive Post-hoc-Analyse RCT, Phase III, multizentrisch (30 Zentren), 8 Länder / Europa

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 1 Bewertung(en)

Gargiulo, P. et al. Predicting mortality and adverse events in patients with advanced pancreatic cancer treated with palliative gemcitabine-based chemotherapy in a multicentre phase III randomized clinical trial: the APC-SAKK risk scores. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 11. . 2019

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: retrospektive Post-hoc-Analyse RCT, Phase III, multizentrisch (30 Zentren), 8 Länder / Europa</p> <p>Number of Patient: n=319 (GemCap) n=159 (Gem)</p> <p>Recruiting Phase: 06/2001 – 06/2004</p> <p>Inclusion Criteria: 1. PDAC, fortgeschritten oder metastasiert</p> <p>Exclusion</p>	<p>Intervention: Gemcitabin+Capecitabin (GemCap) Capecitabin: oral 650 mg / m² zweimal täglich an den Tagen 1–14 Gemcitabin: 1000 mg / m² durch 30-minütige Infusion an den Tagen 1 und 8 alle 3 Wochen)</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem) 1000 mg / m² durch 30-minütige Infusion wöchentlich für 7 Wochen, gefolgt von einer 1-wöchigen Pause und dann wöchentlich für 3 Wochen alle 4 Wochen</p>	<p>Primary: Prädiktoren für Mortalität Toxizität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Medianes Gesamtüberleben 7,9 Monate (3,7-13,3 Monate)</p> <p>Unabhängige Prädiktoren für Mortalität AST ≥31IU/L: Score 2 Karnofsky Performance Status ≤80: Score 2 dNLR ≥Ratio 2: Score 3 CA19-9 ≥1000U/L: Score 3 Hämoglobin <8,07mmol/L: Score 3 Schmerzen: Score 3 Metastasen: Score 3 ALP ≥123IU/L: Score 4 →Grundlage für APC-SAKK Mortalitäts-Score (geringes Risiko: <12, mittleres Risiko: 12-16, hohes Risiko: >16)</p> <p>Unabhängige Prädiktoren für Toxizität Grad 3/ 4 Bilirubinspiegel ≥1,3: Score 3 Renale Dysfunktion (Creatinine clearance < 60): Score 2 Anzahl weißer Blutzellen ≥10,8: -3 ALP≥123IU/L: Score -3 →Grundlage für APC-SAKK Toxizitäts-Score (Range: -6 und 5; ≥-1: signifikant höheres Risiko für Toxizität)</p>

Criteria: nicht angegeben

Author's Conclusion: We explored predictors, including inflammatory markers, of mortality and toxicity in a large cohort of patients with APC treated with gem-based chemotherapy and analysed high-quality data from a multicentre randomized trial. We developed simple-to-use prognostic scores for both mortality and severe toxicity that can be useful in daily practice to identify patients with increased risk of death or toxicity and to plan the most appropriate therapeutic strategy in individual patients with the aim of improving both survival and quality of life.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by an European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Research Fellowship to PG with the aid of a grant from Novartis. Any views, opinions, findings, conclusions or recommendations expressed in this article are those solely of the authors and do not necessarily reflect those of ESMO or Novartis. The SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001 trial was sponsored by SAKK, and CECOG played a supportive role in Austria.

COI: The authors declare no conflicts of interest in preparing this article.

Randomization: nicht angegeben (Post-hoc-Analyse)

Blinding: nicht angegeben (Post-hoc-Analyse)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben (Post-hoc-Analyse)

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): unklar

objektive Messung: ja

Verblindung: unklar

Schlüsselfrage:**SF 5.4 Palliative systemische Therapie Zweitlinie**

Sollte eine weitere systemische palliative Behandlung nach Versagen der Erstlinientherapie durchgeführt werden?

- OFF
- mFOLFOX
- mFOLFIRINOX
- 5-FU/nal-Iri
- Andere Therapien

Inhalt: 14 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Berk, V. 2012	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (10 Zentren), Türkei
Bodoky, G. 2012	2	RCT, Phase II, multizentrisch, international (Bulgarien, Ungarn, USA, Rumänien, Australien)
Chen, L. T. 2018	2	RCT, Phase III, multizentrisch, international (erweiterte Analyse zum Überleben der NAPOLI-1 Studie)
Chung, V. 2017	2	RCT, Phase II, multizentrisch (61 Kliniken), USA
Golan, Talia 2019	2	RCT, Phase III, multizentrisch (119 Kliniken), international (12 Länder) (POLO-Studie)
Heinemann, V. 2013	2	RCT, multizentrisch (46 Zentren), Deutschland
Hubner, R. A. 2019	2	RCT, Phase III, multizentrisch, international (Auswertung der NAPOLI-1 Studie)
Hurwitz, H. 2018	2	RCT, Phase III, multizentrisch (209 Zentren), international (Auswertung der JANUS 1 und JANUS 2 Studien)
Ioka, T. 2019	2	RCT, Phase III, multizentrisch (58 Kliniken), Japan und Korea
Le, D. T. 2019	2	RCT, Phase IIb, multizentrisch (21 Zentren) USA + Kanada (ECLIPSE Studie)
Macarulla, T. 2019	2	RCT, Phase III, multizentrisch, international (Post hoc Subgruppenanalyse NAPOLI-1 Studie)
Marabelle, A. 2020	4	Phase II, multizentrisch (55 Kliniken), international (18 Länder)
Reni, M. 2013	2	RCT, Phase II, multizentrisch (10 Zentren), Italien (PACT-12 Studie)
Wang-Gillam, A. 2019	2	RCT, Phase III, multizentrisch, international (finale Analyse NAPOLI-1 Studie)

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 14 Bewertung(en)

Berk, V. et al. XELOX vs. FOLFOX4 as second line chemotherapy in advanced pancreatic cancer. Hepato-gastroenterology. 59. 2635-2639. 2012

Population Intervention - Outcomes/Results

Comparison

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (10 Zentren), Türkei</p> <p>Number of Patient: n=85</p> <p>Gesamtpopulation n=46 FOLFOX4 n=39 XELOX</p> <p>Recruiting Phase: 11/2005 – 08/2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch gesichertes Pankreaskarzinom 2. Nicht resektabel 3. Metastasiert 4. Gemcitabin in der Erstlinie 5. Alter >18 Jahre 6. Messbare Erkrankung mit RECIST Kriterien 7. ECOG Performance Status 0-2 8. adäquate Leberfunktion (ALT, AST, ALT doppelt so hoch, wie oberes Limit) 9. adäquate Nierenfunktion (Serum-Kreatinin <1.5mg/dL, Blutharnstoff <30mg/dL) 10. Leukozyten >3x10⁹/L oder absolute Neutrophilenzahl >1.5x10⁹/L, Thrombozyten >100x10⁹/L, Hämoglobin >10g/dL</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Nicht kontrollierbare Schmerzen 2. Lebenserwartung <12 Wochen 3. Schwere Herz- bzw. Lungenerkrankung 4. Aktive Infektionen 5. Periphere Neuropathie (Grad 2 oder höher) 6. Schwangerschaft bzw. Stillen</p>	<p>Intervention: 5-FU + Oxaliplatin (FOLFOX4)</p> <p>Oxaliplatin: Infusion, 85 mg/m² am ersten Tag gemeinsam mit Folinsäure: 200 mg/m² gefolgt von 5-FU: Bolus, 400 mg/m² am 1. Tag und 22 Stunden Dauerinfusion 600 mg/m² an zwei aufeinanderfolgenden Tagen</p> <p>Behandlung alle zwei Wochen wiederholt</p> <p>Comparison: Capecitabin + Oxaliplatin (XELOX)</p> <p>Oxaliplatin: Infusion, 130 mg/m² am ersten Tag Capecitabin: oral, 1000 mg/m², zweimal täglich an den Tagen 1-15 eines drei Wochen-Zyklus</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Toxizitäten</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up: XELOX Median: 15 Wochen FOLFOX4 Median: 16 Wochen</p> <p>Gesamtüberleben XELOX vs. FOLFOX4 kein statistisch signifikanter Unterschied XELOX: 21 Wochen (95% CI 16,9-25,1) FOLFOX4: 25 Wochen (95% CI 11,9-38,1) p nicht angegeben</p> <p>Progressionsfreies Überleben XELOX vs. FOLFOX4 kein statistisch signifikanter Unterschied XELOX: 16 Wochen (95% CI 15,1-16,9) FOLFOX4: 16 Wochen (95% CI 13,7-18,3) p-Wert nicht angegeben</p> <p>Toxizitäten (Grad 3-4) XELOX vs. FOLFOX4 keine Angabe zur statistischen Signifikanz</p> <p><u>Anämie</u> XELOX: 5% FOLFOX4: 0%</p> <p><u>Neutropenie</u> XELOX: 8% FOLFOX4: 22%</p> <p><u>Thrombozytopenie</u> XELOX: 10% FOLFOX4: 7%</p> <p><u>Übelkeit</u> XELOX: 8% FOLFOX4: 4%</p> <p><u>Erbrechen</u> XELOX: 5% FOLFOX4: 2%</p> <p><u>Diarrhoe</u> XELOX: 5% FOLFOX4: 2%</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, patients who initially receive gemcitabine-based chemotherapy and have progressive disease may benefit from oxaliplatin-based chemotherapy as a second-line treatment with improved survival. The response rate is promising with both regimens. Therefore, patients with advanced pancreatic cancer who do not respond to first-line, gemcitabine-based chemotherapy alone may be suitable for oxaliplatin-based secondline chemotherapy.</p>
Methodical Notes		
Funding Sources: nicht angegeben		
COI: nicht angegeben		

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Randomisierung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Bodoky, G. et al. A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy. Investigational New Drugs. 30. 1216-1223. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II, multizentrisch, international (Bulgarien, Ungarn, USA, Rumänien, Australien)</p> <p>Number of Patient: n=70 Gesamtpopulation n=37 Selumetinib n=32 Capecitabin n=1 ausgeschlossen, weil sich Gesundheitszustand rapide verschlechterte</p> <p>Recruiting Phase: nicht angegeben</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. histologisch und zytologisch bestätigtes metastasiertes Pankreaskarzinom 3. Erstlinie Gemcitabin (auch Radiotherapie+Gemcitabin) 4. WHO Performance Status 0-2 5. Lebenserwartung >12 Wochen 6. Adäquate Nierenfunktion (Kreatinin Clearance >50 mL/min; Serum Kreatinin <1.25 x oberes normales Limit) 7. Adäquate Leberfunktion (Totales Bilirubin <1.5 x oberes normales Limit;</p>	<p>Intervention: Selumetinib (AZD6244) oral, 100mg, zweimal täglich, durchgehend in drei-Wochen-Zyklus</p> <p>Comparison: Capecitabin oral, 1250 mg/m² zweimal täglich, an den Tagen 1-14, gefolgt von einer Woche Pause in einem drei-Wochen-Zyklus</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progress Progressionsfreies Überleben Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben (Median) Selumetinib vs Capecitabin kein statistisch signifikanter Unterschied Selumetinib: 164 Tage (5,4 Monate) Capecitabin: 152 Tage (5,0 Monate) HR 1,03 (80% CI 0,68-1,57) p=0,92</p> <p>Progress Selumetinib vs Capecitabin kein statistisch signifikanter Unterschied Selumetinib: 32 (84%) Capecitabin: 28 (88%) HR: 0,89 (80% CI 0,60-1,31) p=0,69</p> <p>Progressionsfreies Überleben (Median) Selumetinib vs Capecitabin kein statistisch signifikanter Unterschied Selumetinib: 63 Tage (2,1 Monate) Capecitabin: 68 Tage (2,2 Monate) HR: 1,24 (80% CI 0,88-1,75) p=0,41</p> <p>Toxizitäten (Grad 3/4) Selumetinib vs Capecitabin Keine Angaben zur statistischen Signifikanz</p> <p><i>Akneiforme Dermatitis</i> Selumetinib: 5% Capecitabin: 0%</p>

ALT und AST
<2.5 x oberes normales
Limit unabhängig vom
Vorhandensein von
Lebermetastasen)

8. Thrombozyten $\geq 100,000/\mu\text{L}$;
Hämoglobin $\geq 10 \text{ g/dL}$;
Absolute Neutrophilenzahl
 $\geq 1,500/\mu\text{L}$

9. Kurz-Zeit (ca. 6 Wochen)
Capecitabin als
Strahlentherapie-
Sensibilisator oder
adjuvant, wenn die
Krankheitskontrolle ≥ 3
Monate

Exclusion Criteria: 1.
Vorangegangene Therapie
mit mit EGFR- Inhibitor
2. Vorangegangene
Therapie mit MEK-Inhibitor

Diarrhoe

Selumetinib: 3%

Capecitabin: 6%

Erbrechen

Selumetinib: 5%

Capecitabin: 3%

Übelkeit

Selumetinib: 0%

Capecitabin: 6%

Periphere Ödeme

Selumetinib: 3%

Capecitabin: 0%

Abdominelle Schmerzen

Selumetinib: 3%

Capecitabin: 3%

Konstipation

Selumetinib: 0%

Capecitabin: 0%

Fatigue

Selumetinib: 8%

Capecitabin: 0%

Reduzierter Appetit

Selumetinib: 0%

Capecitabin: 0%

Stomatitis

Selumetinib: 0%

Capecitabin: 0%

Hand-Fuß-Syndrom

Selumetinib: 0%

Capecitabin: 22%

Author's Conclusion: In conclusion, the results of this study suggest that secondline selumetinib monotherapy is not significantly different from capecitabine monotherapy in terms of overall survival for patients with mPC who have failed first-line gemcitabine treatment. Selumetinib has been shown to be a well-tolerated second-line treatment option with a manageable safety profile in this patient population, as indicated by the low number of dose interruptions or reductions occurring during this study.

Methodical Notes

Funding Sources: This was a phase II signal-searching study funded by AstraZeneca.

COI: nicht angegeben

Randomization: Patients were randomized 1:1 to receive either 100 mg oral selumetinib BID continuously or 1,250 mg/m² BID oral capecitabine for 2 weeks followed by a 1-week rest period given in 3-weekly cycles.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Seventy patients were randomized (Fig. 1) and all were included in the analysis of the efficacy endpoints (intent-to-treat [ITT] population)

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT
 PICO Frage: ja
 Randomisiert: unklar
 Gruppen vergleichbar: ja
 Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Chen, L. T. et al. Survival with nal-IRI (liposomal irinotecan) plus 5-fluorouracil and leucovorin versus 5-fluorouracil and leucovorin in per-protocol and non-per-protocol populations of NAPOLI-1: Expanded analysis of a global phase 3 trial. *European Journal of Cancer*. 105. 71-78. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch, international (erweiterte Analyse zum Überleben der NAPOLI-1 Studie)</p> <p>Number of Patient: n=236 Gesamtpopulation n=117 nal-IRI + 5-FU/LV n=119 5-FU/LV</p> <p>Per Protokoll (PP) n=66 nal-IRI + 5-FU/LV n=71 5-FU/LV</p> <p>Nicht Per Protokoll (nicht-PP) n=51 nal-IRI + 5-FU/LV n=48 5-FU/LV</p> <p>Recruiting Phase: nicht angegeben (The study design and methodology for NAPOLI-1 have been published previously)</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Metastasiertes Pankreaskarzinom 2. Progress unter Gemcitabine-basierter Therapie 3. Karnofsky Performance Status \geq 70 4. adäquate Nieren-, Leber- und hämatologische Funktion</p>	<p>Intervention: nal-IRI + 5-FU/LV</p> <p>nal-IRI: 80 mg/m2 [irinotecan hydrochloride trihydrate salt; equivalent to 70 mg/m2 irinotecan free base], LV: 400 mg/m2</p> <p>5-FU: 2400 mg/m2 5-FU, 46 h infusion Zweiwöchentlich</p> <p>Per Protokoll (PP): Behandlung entsprechend Protokoll für die ersten 6 Wochen mit höchstens einer Dosisreduktion und ohne verbotene Behandlungen</p> <p>Comparison: 5-FU/LV</p> <p>LV: 200 mg/m2 5-FU: 2000 mg/m2, 24 h infusion Wöchentlich in den ersten 4 Wochen eines 6-Wochen-Zyklus</p> <p>Per Protokoll (PP): Behandlung entsprechend Protokoll für die ersten 6 Wochen und ohne</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben Zeit bis zum Therapieversagen Ansprechen</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Gesamtüberleben <u>Per Protokoll</u> <i>nal-IRI + 5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> statistisch signifikant länger bei nal-IRI + 5-FU/LV nal-IRI + 5-FU/LV: 8,9 Monate (95% CI 6,4-10,5) 5-FU/LV: 5,1 Monate (95% CI 4,0-7,2) HR 0,57 (95% CI 0,37-0,88) p=0,011</p> <p><u>Nicht Per Protokoll</u> <i>nal-IRI + 5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> kein statistisch signifikanter Unterschied nal-IRI + 5-FU/LV: 4,4 Monate (95% CI 3,3-5,3) 5-FU/LV: 2,8 Monate (95% CI 1,7-3,2) HR 0,64 (95% CI 0,40-1,03) p=0,0648</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Per Protokoll</u> <i>nal-IRI + 5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> statistisch signifikant länger bei nal-IRI + 5-FU/LV nal-IRI + 5-FU/LV: 4,3 Monate (95% CI 3,1-5,7) 5-FU/LV: 1,6 Monate (95% CI 1,6-2,6) p<0,0001</p> <p><u>Nicht Per Protokoll</u> <i>nal-IRI + 5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> kein signifikanter Unterschied nal-IRI + 5-FU/LV: 1,6 Monate (95% CI 1,4-2,8) 5-FU/LV: 1,4 Monate (95% CI 1,2-1,7) p nicht angegeben</p> <p>Zeit bis zum Therapieversagen <u>Per Protokoll</u> <i>nal-IRI + 5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> statistisch signifikant länger bei nal-IRI + 5-FU/LV nal-IRI + 5-FU/LV: 4,1 Monate (95% CI 2,8-5,4) 5-FU/LV: 1,4 Monate (95% CI 1,4-2,4) p=0,0001</p> <p><u>Nicht Per Protokoll</u> <i>nal-IRI + 5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> statistisch signifikant länger bei nal-IRI + 5-FU/LV nal-IRI + 5-FU/LV: 1,3 Monate (95% CI 1,1-1,5) 5-FU/LV: 0,8 Monate (95% CI 0,6-1,2)</p>

Exclusion Criteria:	verbotene Behandlungen	<p>p=0,0221</p> <p>Ansprechen Objektive Ansprechrates Per Protokoll <i>nal-IRI + 5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> statistisch signifikant höher bei nal-IRI + 5-FU/LV nal-IRI + 5-FU/LV: 22,7% 5-FU/LV: 1,4% p<0,0001</p> <p>Nicht Per Protokoll <i>nal-IRI + 5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> kein statistisch signifikanter Unterschied nal-IRI + 5-FU/LV: 7,8% 5-FU/LV: 0,0% p nicht angegeben</p> <p>Toxizitäten (Grad ≥3) häufigste Nebenwirkungen unter nal-IRI + 5-FU/LV Therapie: Neutropenie Fatigue Gastrointestinale Störungen</p> <p>Author's Conclusion: This analysis improves our understanding of the efficacy and safety of the nal-IRI+5-FU/LV regimen in patients with metastatic pancreatic cancer that progressed after gemcitabine-based therapy. The significant survival increase seen in PP patients who were treated with nal-IRI+5-FU/LV does not appear to be connected to particular patient baseline characteristics compared with the 5-FU/LV control group. The present data suggest that nal-IRI+5-FU/LV, used after failure of prior gemcitabine based therapy, increases survival vs 5-FU/LV alone in metastatic pancreatic cancer patients of different therapeutic backgrounds and will help inform treatment decisions considering typically heterogenous prior therapy and varying degrees of AE-related treatment dose and schedule modification.</p>
---------------------	------------------------	--

Methodical Notes

Funding Sources: The NAPOLI-1 study (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01494506) was sponsored by Merrimack Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02139, USA. This post-hoc analysis was sponsored by Shire; rights for nal-IRI now reside with Ipsen in the USA (April 2017); PharmaEngine, Inc. holds the rights in Taiwan; Servier holds the rights in the rest of the world through a licensing agreement with Ipsen. Bruce Belanger (Merrimack Pharmaceuticals, Inc. at the time of study, now Ipsen) was responsible for statistical analyses of this post-hoc study. Medical writing support was provided by Florian Szardenings of Physicians World Europe GmbH, 68259 Mannheim, Germany, and funded by Shire, 6300 Zug, Switzerland. Publication costs were funded by Servier, 92284 Suresnes, France. Although employees of the sponsor were involved in the design, collection, analysis, interpretation, fact checking of information and coordination and collation of comments, decisions on the content of this manuscript, the interpretation of the data and submission of the manuscript for publication in the European Journal of Cancer were made by the authors independently.

COI: Fadi S. Braiteh reports honoraria and advisory board fees from Merrimack Pharmaceuticals and Ipsen. Bruce Belanger was employed by Merrimack Pharmaceuticals and is currently an employee at Ipsen Bioscience. Jean-Frederic Blanc has received honoraria for lectures and consultancy and travel grants from Amgen, Bayer, Celgene, Merck, Roche and Sanofi-Aventis and has had a consultant or advisory role at Baxalta (now Shire), Merck, Amgen and Lilly. Gyo'rgy Bodoky has served in a consulting or advisory role for Bayer, Ipsen, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer and Roche and has received support for travel, accommodation and expenses from Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer and Roche. Li-Tzong Chen has received honoraria and/or has a consulting or advisory role at Eli Lilly, MSD, Ono Pharmaceutical, Baxalta (now Shire), PharmaEngine and Merrimack Pharmaceuticals, Syncore, TTY Biopharm, Novartis, Pfizer and Five Prime and reports research grants from Novartis, GSK, Celgene, Merck Serono, TTY Biopharm, OBI Pharma and Polaris to the institute, outside the submitted work. Chang-Fang Chiu reports no disclosures. David Cunningham is funded by the UK National Institute for Health Research Biomedical Research Centres (NIHR BRC) at the Royal Marsden Hospital, London, UK, and reports grants from AstraZeneca, Amgen, Celgene, Merck Serono, Sanofi, Merrimack Pharmaceuticals and Medimmune, outside the submitted work. Andrew P. Dean reports personal fees from AstraZeneca and Specialized Therapeutics, outside the submitted work; grants and personal fees from Roche, outside the submitted work, and grants from Boehringer Ingelheim,

outside the submitted work. Floris A. de Jong is currently employed by Servier, was an employee of Shire at the time of study, and has stock or ownership interests in Shire. Richard A. Hubner has had a consultant or advisory role with Shire, BTG and Celgene. Gayle S. Jameson reports grants from Merrimack Pharmaceuticals during the conduct of the study and honoraria from Celgene and Ipsen. Kyung-Hun Lee reports no disclosures. Chung-Pin Li reports no disclosures. Teresa Macarulla has had a consultant or advisory role with Shire. Khalid Mamlouk was employed by Merrimack Pharmaceuticals and is currently an employee at Ipsen Bioscience. Gilberto Schwartzmann reports no disclosures. Yan-Shen Shan reports no disclosures. Jens T. Siveke has had a consultant or advisory role at Merrimack Pharmaceuticals, Lilly, Amcure, Baxalta (now Shire), Shire, Roche and Celgene and has received research funding from BMS, Novartis, Boehringer Ingelheim and Celgene, outside the submitted work. Andrea Wang-Gillam reports advisory boards for BMS, Ipsen, Jacobio, Merrimack Pharmaceuticals, NewLink, Pfizer and Rupugene.

Randomization: nicht angegeben (The study design and methodology for NAPOLI-1 have been published previously)

Blinding: nicht angegeben (The study design and methodology for NAPOLI-1 have been published previously)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben (The study design and methodology for NAPOLI-1 have been published previously)

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: unklar

Chung, V. et al. Effect of Selumetinib and MK-2206 vs Oxaliplatin and Fluorouracil in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer After Prior Therapy: SWOG S1115 Study Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 3. 516-522. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II, multizentrisch (61 Kliniken), USA</p> <p>Number of Patient: n=120</p> <p>Gesamtpopulation n=62 mFOLFOX n=58 Sel+MK</p> <p>Recruiting Phase: 09/2012 – 05/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Zubrod Performance Status 0-1 3. histologisch oder zytologische bestätigtes metastasiertes PDAC 4. Gemcitabin-Therapie 14 Tage vor Registrierung</p>	<p>Intervention: Selumetinib+MK-2206 (Sel+MK)</p> <p>Selumetinib: oral, 100m/Tag MK-2206: oral, 135mg/Woche</p> <p>Comparison: mFOLFOX</p> <p>Oxaliplatin: intravenös, 85mg/m2 Fluoruracil: intravenös, 2400 mg/m2 (verabreicht über 46-48 Stunden) An den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-up: bis zum Tod oder bis 3 Jahre nach Registrierung für die Studie</p> <p>Gesamtüberleben <u>Sel+MK vs. mFOLFOX</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Sel+MK: 3,9 Monate mFOLFOX: 6,7 Monate HR 1,37 (95% CI 0,90-2,08) p=0,15</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Sel+MK vs. mFOLFOX</u> statistisch signifikant länger bei mFOLFOX Sel+MK: 1,9 Monate mFOLFOX: 2,0 Monate HR 1,61 (95% CI 1,07-2,43) p=0,02</p> <p>Toxizitäten Sel+MK vs. mFOLFOX keine Angabe zur statistischen Signifikanz</p>

beendet
 5. Erholt von den Nebenwirkungen der Gemcitabin-Therapie
 6. Normale Nierenfunktion
 7. Normale Herzfunktion
 8. Bei Lebermetastasen: Totales Bilirubin-Level nicht höher als normal, AST und ALT <2,5 x oberes Limit, ALP <3 x oberes Limit
 9. Serumalbumin mindestens 2,5 g/dl

Exclusion Criteria:
 1.

Neuroendokriner Tumor
 2. Lymphom
 3. Ampulläres Adenokarzinom
 4. Unkontrollierte Diarrhoe
 5. Vorherige Therapie: FOLFOX, FOLFIRINOX, andere Oxaliplatin-basierte Chemotherapien, MEK-, PI3K- oder AKT-Inhibitoren
 6. Einschränkung des Sehvermögens (außer Myopie, Hyperopie, Presbyopie)

Grad ≥3
 Sel+MK: 67%
 mFOLFOX: 37%

Übelkeit
 Sel+MK: 41%
 mFOLFOX: 60%

Erbrechen
 Sel+MK: 31%
 mFOLFOX: 31%

Fatigue
 Sel+MK: 41%
 mFOLFOX: 56%

Anorexie
 Sel+MK: 33%
 mFOLFOX: 32%

Therapie-Abbrüche
 Sel+MK: 22%
 mFOLFOX: 10%

Author's Conclusion: A better understanding of the underlying signaling networks driving pancreatic cancer progression and potential escape mechanisms is required. Also, the role of preclinical models of pancreatic cancer and the optimal translation of preclinical successes into trial design must be improved. Moreover, clinical testing of targeted agents must include validation of target modulation in treated patients. Obtaining tissue samples before and after treatment is challenging for this population of patients, but the recent advances in liquid biopsies may help to remove the hurdles of serial tissue sampling.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by National Institutes of Health/National Cancer Institute/National Clinical Trials Network (grants CA180888, CA180819, CA180820, CA180847, CA180821, CA180835, CA 180846, CA180818, CA180801, CA180828, CA189804, CA180798); National Institutes of Health/National Cancer Institute Community Oncology Research Program (grants CA189821, CA189830, CA189960, CA189971, CA189808, CA189954, CA189822, CA189809, CA189853, CA189953, CA189858); National Institutes of Health/National Cancer Institute legacy (grants CA11083, CA46368, CA58723, CA04919, CA46113); and the Susan E. Riley Foundation. AstraZeneca provided selumetinib, and Merck & Co, Inc, MK-2206. **Role of the Funder/Sponsor:** The funders had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

COI: Dr Chung has received honoraria, acted in a consulting or advisory role, and been part of the speakers' bureau for Celgene and received research funding from Novartis. Dr Philip has received honoraria from Celgene, acted in a consulting or advisory role for Celgene, Merrimack, and Halozyme, and received research funding from Celgene and Merck. Dr Wang-Gillam has received honoraria from Axis, acted in a consulting or advisory role for Newlink, Merrimack, and Pfizer, and received research funding from Aduro, Chemocentry, CTI Biopharma, Millennium, Pfizer, Merrimack, Newlink, EMD Precision, and AstraZeneca. Dr Tejani has received research funding from Bayer. Dr Seery has acted in a consulting or advisory role for Bayer and Halozyme. Dr Al Baghdadi holds stock or other ownership in Exelixis, Array Biopharma, Tracoon Pharmaceuticals, Cerulean, and Spectrum Pharmaceuticals, has acted in a consulting or

advisory role for Seattle Genetics and Incyte, and received travel, accommodations, and expenses from Celgene and Cardinal Health. Dr Doyle holds a patent as co-discoverer of the ABCG2 (BCRP) transporter gene, unrelated to the S1115 trial. Dr Lowy has received honoraria from Pfizer, has acted in a consulting or advisory role for Merck and Halozyme, and has provided expert testimony for Merck. No other disclosures are reported.

Randomization: Patients were randomized 1:1 to selumetinib plusMK-2206 or mFOLFOXby the SWOG Statistical Center using a dynamic balancing algorithm20with stratification based on duration of prior systemic chemotherapy (≤ 4 or > 4 months) and presence or absence of liver metastases.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Golan, Talia et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. The New England Journal of Medicine. . . 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (119 Kliniken), international (12 Länder) (POLO-Studie)</p> <p>Number of Patient: n=154 Gesamtpopulation n=92 Olaparib n=62 Placebo</p> <p><u>Anzahl der Patienten im Analyseset</u> n=90 Olaparib n=61 Placebo</p> <p>Recruiting Phase: 01/2015 – 01/2019</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Histologisch und zytologisch bestätigtes PDAC 3. metastasiert 4. BRCA1 oder BRCA2 Mutation 5. Mindestens 16 Wochen first-line Platin-basierte Chemo 6. Keine Progression der Erkrankung 7. Nebenwirkungen der vorangegangenen Chemotherapie auf Grad 1 geheilt (Ausnahmen, Nebenwirkungen mit möglichen höheren Graden: Alopezie, periphere Neuropathie, Anämie) 8. Normale Organfunktion</p>	<p>Intervention: Olaparib Olaparib: oral, 300 mg 2x/Tag Beginn 4-8 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis der first-line Chemotherapie</p> <p>Comparison: Placebo</p>	<p>Primary: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Secondary: Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben zwei (bis zur zweiten Progression) Ansprechen Toxizitäten Lebensqualität</p> <p>Results: Follow up nicht angegeben</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Olaparib vs. Placebo</u> statistisch signifikant länger bei Olaparib Olaparib: 7,4 Monate Placebo: 3,8 Monate HR 0,53 (95% CI 0,35-0,82) p=0,004</p> <p>Gesamtüberleben <u>Olaparib vs. Placebo</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Olaparib: 18,9 Monate Placebo: 18,1 Monate HR 0,91 (95% CI 0,56-1,46) p=0,68</p> <p>Progressionsfreies Überleben zwei (bis zur zweiten Progression) <u>Olaparib vs. Placebo</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Olaparib: 13,2 Monate Placebo: 9,2 Monate HR 0,76 (95% CI 0,46-1,23) p nicht angegeben</p>

<p>9. Akzeptable Knochenmarkfunktion</p> <p>Exclusion Criteria:</p>		<p>Ansprechen Objektive Ansprechrare <u>Olaparib vs. Placebo</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Olaparib: 23% Placebo: 12% OR 2,30 (95% CI 0,89-6,76) p nicht angegeben</p> <p>Toxizitäten (Grad ≥3) <u>Olaparib vs. Placebo</u> keine Angaben zur statistischen Signifikanz Olaparib: 24% Placebo: 15%</p> <p>Lebensqualität EORTC QLQ-C30 <i>(bei Therapiebeginn, danach alle 4 Wochen, 30 Tage nach Abschluss der Therapie; Scores von 0-100, höhere Scores = höhere Lebensqualität)</i></p> <p><u>Olaparib vs. Placebo</u> keine signifikante Veränderung der Lebensqualität (signifikante Veränderung ± 10 Punkte im Score) Adjustierte Veränderung vom Ausgangswert (±SE) Olaparib -1,20 ± 1,42 (95% CI -4,01 bis 1,62) Placebo: 1,27±1,95 (95% CI -2,58 bis 5,12)</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, the POLO trial showed that maintenance olaparib provided a significant progression-free survival benefit to patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer that had not progressed during platinum-based chemotherapy.</p>
---	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by AstraZeneca (as part of an alliance between AstraZeneca and Merck Sharp & Dohme, a subsidiary of Merck) and by a grant (P30-17 CA008748) from the National Institutes of Health National Cancer Institute Cancer Center. AstraZeneca was responsible for overseeing the collection, analysis, and interpretation of the data. Olaparib is being codeveloped by AstraZeneca and Merck Sharp & Dohme (MSD, a subsidiary of Merck), and MSD provided input regarding the interpretation of the data. The manuscript was written with medical writing assistance funded by AstraZeneca and MSD, with critical review and input by the authors.

COI: Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

Randomization: With the use of a central interactive voice or Web response system that incorporated a block randomization scheme, patients were randomly assigned, in a 3:2 ratio, to receive maintenance olaparib tablets (300 mg twice daily) or matching placebo. No stratification factors were used

Blinding: doppelt verblindet, assessed by blinded independent central review

Dropout Rate/ITT-Analysis: Data on efficacy were analyzed in the intention-to-treat population (all patients who underwent randomization). Data on safety were summarized in the safety population (patients who received ≥1 dose of a trial agent), and data on health-related quality of life were analyzed in all patients with a form on baseline health-related quality of life that could be evaluated. Crossover to Olaparib was not permitted during this trial.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: ja

Heinemann, V. et al. Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: Final results of a randomised phase 3 trial of the 'arbeitsgemeinschaft internistische onkologie' (AIO-PK0104). Gut. 62. 751-759. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, multizentrisch (46 Zentren), Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=281 randomisiert n=274 letztlich eingeschlossen n=143 Gem+E/Cap n=131 Cap+E/Gem</p> <p>Recruitment Phase: 05/2006-12/2008</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Alter 18-75 Jahre fortgeschrittenes exokrines Pankreaskarzinom (Stadium III-IV) keine vorhergehende Chemo- oder Radiotherapie ausreichende Organfunktion Karnofsky Performance Status ≥ 60 <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention:</p> <p>Erstlinie: Capecitabin + Erlotinib</p> <p>Zweitlinie: Gemcitabin (Cap+E/Gem)</p> <p>Capecitabin: 1000 mg/m² oral 2 x täglich über 2 Wochen dann 1 Woche Pause</p> <p>Erlotinib: 150 mg täglich (oral)</p> <p>Gemcitabin: 1000 mg/m² intravenös (wöchentlich) 7 Wochen 1 Woche Pause dann 3 Wochen 1 Woche Pause</p> <p>Comparison:</p> <p>Erstlinie: Gemcitabin + Erlotinib</p> <p>Zweitlinie: Capecitabin (Gem+E/Cap)</p> <p>Gemcitabin: 1000 mg/m² intravenös (wöchentlich) 7 Wochen 1 Woche Pause dann 3 Wochen 1 Woche Pause</p> <p>Erlotinib: 150 mg täglich (oral)</p> <p>Capecitabin: 1000 mg/m² oral</p>	<p>Primary: Time-to-treatment-failure nach Erst- und Zweitlinie (TTF2)</p> <p>Secondary: Time-to-treatment-failure nach Erstlinie (TTF1)</p> <p>Objektives Ansprechen Gesamtüberleben Toxizitäten</p> <p>Results: TTF2 <i>Gem+E/Cap vs Cap+E/Gem</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+E/Cap: 4,2 Monate Cap+E/Gem: 4,2 Monate HR: 1,00 (95% CI 0,78-1,28) p=1,0</p> <p>TTF1 <i>Gem+E/Cap vs Cap+E/Gem</i> Statistisch Signifikant länger bei Gem+E/Cap Gem+E/Cap: 3,2 Monate Cap+E/Gem: 2,2 Monate HR: 0,69 (95% CI 0,54-0,89) p=0,0034</p> <p>Gesamtüberleben <i>Gem+E/Cap vs Cap+E/Gem</i> kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+E/Cap: 6,2 Monate Cap+E/Gem: 6,9 Monate HR: 1,02 (95% CI: 0,79-1,31) p=0,90</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, AIO-PK0104 is the first phase 3 clinical trial in advanced PC that investigated a prospectively predefined sequential 1st- and 2nd-line treatment strategy including an anti-EGFR targeted biological agent; both treatment arms were tolerated well and clinical efficacy was comparable for TTF2 and OS. A sequential trial design is feasible within a multicentre context, and future clinical studies should also focus on 2nd-line therapy in patients with advanced PC. Furthermore, the KRAS proto-oncogene may also serve as a biomarker in patients with advanced PC treated with anti-EGFR agents; whether this correlation is prognostic or predictive remains to be defined.</p>

2 x täglich	
über	2
Wochen	
dann	1
Woche	
Pause	

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by Hoffmann-La Roche, Germany.

COI: VH: Roche (consultant, honoraria for scientific presentations, research funding). UV-K: none. DW: none. EK: none. AM: none. CW: none. SK: none. GK: none. TCG: none. LFvW: none. MRC: Roche (honoraria for scientific presentations, research funding, travel grants). MG: none. TFG: none. SH-B: none. OR: none. GB: none. TH: none. YDK: none. AJ: none. SN: none. SB: Roche (honoraria for scientific presentations, research funding, travel grants).

Randomization: For this prospective, multicentre, two-arm, AIO phase 3 trial, patients were stratified according to stage (locally advanced vs metastatic disease) and centre; randomisation was performed centrally by fax in a 1:1 ratio.

Blinding: keine Verblindung

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat population n=274

Notes:

Hubner, R. A. et al. Quality of life in metastatic pancreatic cancer patients receiving liposomal irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin. *European Journal of Cancer*. 106. 24-33. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch, international (Auswertung der NAPOLI-1 Studie)</p> <p>Number of Patient: n=128</p> <p>Gesamtpopulation (EORTC QLC-C30 zu Therapiebeginn und an mindestens einem Follow-up): n=71 nal-IRI + 5-FU/LV n=57 5-FU/LV</p> <p>Recruiting Phase: nicht angegeben (The study design and methodology for NAPOLI-1 have been published previously)</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Karnofsky Performance Score ≥ 70 2. adäquate renale und hepatologische Funktion</p>	<p>Intervention: nal-IRI + 5-FU/LV</p> <p>nal-IRI: 80 mg/m² [irinotecan hydrochloride trihydrate salt; equivalent to 70 mg/m² irinotecan free base], LV: 400 mg/m² 5-FU: 2400 mg/m² 5-FU, 46 h infusion Zweiwöchentlich</p> <p>Comparison: 5-FU/LV</p> <p>LV: 200 mg/m² 5-FU: 2000 mg/m², 24 h infusion Wöchentlich in den ersten 4 Wochen eines 6-Wochen-Zyklus</p>	<p>Primary: Lebensqualität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow up nicht angegeben</p> <p>Lebensqualität EORTC QLQ-C30 drei unabhängige Domänen: 1. Globaler Gesundheitsstatus, 2. Funktionelle Subskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale und Soziale Funktion), 3. Symptomsubskalen (Appetitverlust, Konstipation, Diarrhoe, Dyspnoe, Schmerzen, Fatigue, Schlafstörungen, Übelkeit und Erbrechen, finanzielle Probleme)</p> <p><u>nal-IRI + 5-FU/LV vs. 5-FU/LV</u> <u>Lebensqualitätsverbesserung</u> kein statistisch signifikanter Unterschied in den drei Subskalen</p> <p><u>Dauer der Verbesserung</u> kein statistisch signifikanter Unterschied in den drei Subskalen</p> <p><u>Globaler Gesundheitsstatus</u> nal-IRI + 5-FU/LV Woche 6: Senkung von 58,3 Punkten bei Therapiebeginn auf 50,0 Punkte Woche 12: 50,0 Punkte 5-FU/LV Woche 6: Senkung von 66,7 Punkten bei Therapiebeginn auf 50,0 Punkte Woche 12: Wiederanstieg auf 66,7 Punkte</p> <p><u>Funktionelle Subskalen</u></p>

**3. adäquate
hämatologische
Funktion**

Exclusion Criteria:

nal-IRI + 5-FU/LV

Woche 6: Senkung von 80,0 Punkten bei Therapiebeginn auf 73,3 Punkte

Woche 12: 75,0 Punkte

5-FU/LV

Woche 6: 80 Punkte, wie bei Therapiebeginn

Woche 12: 80 Punkte

Symptomsubskalen

Fatigue

nal-IRI + 5-FU/LV

Woche 6: Anstieg von 33,3 Punkten bei Therapiebeginn auf 56,6 Punkte

Woche 12: 44,4 Punkte

5-FU/LV

Woche 6: Anstieg von 33,3 Punkten bei Therapiebeginn auf 44,4 Punkte

Woche 12: Wieder auf Niveau des Therapiebeginns

Übelkeit und Erbrechen

nal-IRI + 5-FU/LV

Woche 6: Anstieg von 0 Punkten bei Therapiebeginn auf 16,7 Punkte

Woche 12: 16,7 Punkte

5-FU/LV

Woche 6: Gleichbleibend 0 Punkte seit Therapiebeginn

Woche 12: Anstieg von 0 Punkten auf 16,7 Punkte

Schmerzen

nal-IRI + 5-FU/LV

Woche 6: Gleichbleibend 33,3 Punkte seit Therapiebeginn

Woche 12: 33,3 Punkte

5-FU/LV

Woche 6: Gleichbleibend 33,3 Punkte seit Therapiebeginn

Woche 12: Senkung auf 16,7 Punkte

Dyspnoe

nal-IRI + 5-FU/LV

Woche 6: Gleichbleibend 0 Punkte seit Therapiebeginn

Woche 12: 0 Punkte

5-FU/LV

Woche 6: Gleichbleibend 0 Punkte seit Therapiebeginn

Woche 12: 0 Punkte

Schlafstörungen

nal-IRI + 5-FU/LV

Woche 6: Gleichbleibend 33,3 Punkte seit Therapiebeginn

Woche 12: 33,3 Punkte

5-FU/LV

Woche 6: Gleichbleibend 33,3 Punkte seit Therapiebeginn

Woche 12: Senkung auf 0 Punkte

Appetitverlust

nal-IRI + 5-FU/LV

Woche 6: Gleichbleibend 33,3 Punkte seit Therapiebeginn

Woche 12: 33,3 Punkte

5-FU/LV

Woche 6: Anstieg von 0 Punkten bei Therapiebeginn auf 33,3 Punkte

Woche 12: 33,3 Punkte

Konstipation

nal-IRI + 5-FU/LV

Woche 6: Gleichbleibend 0 Punkte seit Therapiebeginn

Woche 12: 0 Punkte

5-FU/LV

Woche 6: Gleichbleibend 0 Punkte seit Therapiebeginn

Woche 12: 0 Punkte

		<p>Diarrhoe nal-IRI + 5-FU/LV Woche 6: Anstieg von 0 Punkten bei Therapiebeginn auf 33,3 Punkte Woche 12: Senkung auf 0 Punkte 5-FU/LV Woche 6: Gleichbleibend 0 Punkte seit Therapiebeginn Woche 12: 0 Punkte</p> <p>Finanzielle Probleme nal-IRI + 5-FU/LV Woche 6: Gleichbleibend 33,3 Punkte seit Therapiebeginn Woche 12: 33,3 Punkte 5-FU/LV Woche 6: Gleichbleibend 0 Punkte seit Therapiebeginn Woche 12: 0 Punkte</p> <p>Author's Conclusion: The combination of nal-IRI+5-FU/LV significantly and clinically meaningfully extends median OS compared with 5-FU/LV alone without compromising HRQOL in patients with mPDAC that progressed on prior gemcitabine-based therapy. This dual benefit supports the nal-IRI+5-FU/LV regimen as a favourable treatment option for such patients with mPDAC.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: The NAPOLI-1 study (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01494506) was sponsored by Merrimack Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA. The HRQOL analyses and first data presentation were performed by Merrimack Pharmaceuticals, Inc.; the rights for nal-IRI now reside with Ipsen in the USA (April 2017); PharmaEngine, Inc. holds the rights in Taiwan; Servier holds rights in the rest of the world through a licensing agreement with Ipsen. Bruce Belanger (Merrimack Pharmaceuticals, Inc. at the time of the study, now Ipsen) was responsible for statistical analyses of the HRQOL data. Medical writing and editorial support were provided by Doyel Mitra, PhD, of ApotheCom (Yardley, PA, USA) and Florian Szardenings of Physicians World Europe GmbH, Mannheim, Germany, and funded by Shire, Zug, Switzerland. Publication costs were funded by Servier, Suresnes, France. Although employees of the sponsor were involved in the design, collection, analysis, interpretation, fact checking of information and coordination and collation of comments, decisions on the content of this article, the interpretation of the data and submission of the article for publication in the European Journal of Cancer were made by the authors independently.

COI: Richard A. Hubner reports an advisor role for Celgene and Shire. Jean-Fre'de'ric Blanc reports an advisor role for Baxalta (now part of Shire) and Shire. Davide Melisi reports research funding from Shire, Incyte and Celgene and a consulting role with Baxter, Eli Lilly, Incyte and Shire. Daniel D. Von Hoff reports research funding from Merrimack Pharmaceuticals during the conduct of the study and consulting fees from AlphaMed Consulting, outside the submitted work. Andrea Wang-Gillam reports an advisor role for Merrimack Pharmaceuticals and Ipsen. Li-Tzong Chen reports honoraria from Eli Lilly, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical, TTY Biopharm, PharmaEngine, MSD, AstraZeneca, Syncore Bio, Five Prime and Ipsen; a consultant or advisor role for Eli Lilly, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical, PharmaEngine, MSD, Five Prime and AstraZeneca; and research funding from Novartis, Merck Serono, TTY Biopharm, SynCoreBio, Polaris, Celgene and Pfizer. Khalid Mamlouk was employed by Merrimack Pharmaceuticals and reports a consultant role for Ipsen Biopharmaceuticals. Bruce Belanger was employed by Merrimack Pharmaceuticals and is currently an employee of Ipsen Bioscience. Yoojung Yang is an employee of Vertex Pharmaceuticals, and Shire and Vertex Pharmaceuticals stockholder. Floris A. de Jong is currently employed by Servier, was an employee of Shire at the time of study and has stock or ownership interests in Shire. Jens T. Siveke reports an advisor role for Baxalta (now part of Shire), Celgene, Roche, and Shire; honoraria from Shire and Celgene, and research funding from 4SC, Celgene, Bristol-Myers Squibb, and Roche. The other authors declare that they have no conflict of interest to disclose.

Randomization: nicht angegeben (The study design and methodology for NAPOLI-1 have been published previously)

Blinding: nicht angegeben (The study design and methodology for NAPOLI-1 have been published previously)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben (The study design and methodology for NAPOLI-1 have been published previously)

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT
 PICO Frage: ja
 Randomisiert: ja
 Gruppen vergleichbar: unklar
 Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja
 Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Hurwitz, H. et al. Ruxolitinib + capecitabine in advanced/metastatic pancreatic cancer after disease progression/intolerance to first-line therapy: JANUS 1 and 2 randomized phase III studies. *Investigational New Drugs*. 36. 683-695. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (209 Zentren), international (Auswertung der JANUS 1 und JANUS 2 Studien)</p> <p>Number of Patient: <u>JANUS 1</u> n=321 Gesamtpopulation n=161 Cape+Rux n=160 Cape+Plac</p> <p><u>JANUS 2</u> n=86 Gesamtpopulation n=43 Cape+Rux n=43 Cape+Plac</p> <p>Recruiting Phase: 03/2014 – 04/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Radiologisch bestätigtes fortgeschrittenes PDAC 2. Metastasiert oder nicht resektabel 3. Eine vorangegangene Chemotherapie 4. CRP >10 mg/l und Albumin ≥35 g/l oder CRP >10 mg/l and Albumin <35 g/l 5. ECOG Performance Status 0-2</p> <p>Exclusion Criteria: 1. mehr als eine vorangegangene Chemotherapie 2. Erstlinie Capecitabin 3. Metastasen im Gehirn oder ZNS 4. Epileptische Anfälle 5. Chronische/aktive</p>	<p>Intervention: Capecitabin + Ruxolitinib (Cape+Rux)</p> <p>Capecitabin oral, 2000 mg/m² pro Tag, 2 Dosen pro Tag, erste 14 Tage eines 21-Tage-Zyklus Ruxolitinib oral, 15mg, 2x pro Tag, 12h Abstand zwischen den Dosen, 21 Tage</p> <p>Comparison: Capecitabin + Placebo (Cape+Plac)</p> <p>Capecitabin oral, 2000 mg/m² pro Tag, erste 14 Tage eines 21-Tage-Zyklus Placebo: oral, 2x pro Tag, 21 Tage</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Toxizitäten</p> <p>Results: Follow up nicht angegeben</p> <p><u>Gesamtüberleben</u> <u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 1)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Cape+Rux: 89 Tage (95% CI 72-110) Cape+Plac: 93 Tage (95% CI 80-115) HR 0,969 (95% CI 0,747-1,256) p=0,409</p> <p><u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 2)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Cape+Rux: 108 Tage (95% CI 62-124) Cape+Plac: 149 Tage (95% CI 84-256) HR 1,584 (95% CI 0,886-2,830) p=0,942</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u> <u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 1)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Cape+Rux: 43 Tage (95% CI 41-46) Cape+Plac: 44 (95% CI 42-48) HR 1,056 (95% CI 0,827-1,348) p=0,666</p> <p><u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 2)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Cape+Rux: 48 Tage (95% CI 37-83) Cape+Plac: 61 Tage (95% CI 41-86) HR 1,166 (95% CI 0,687-1,978) p=0,720</p> <p><u>Ansprechen</u> <u>Objektive Ansprechrate</u> <u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 1)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Cape+Rux: 6 (3,7%) (95% CI 1,8-10,3) Cape+Plac: 3 (1,9%) (95% CI 0,5-6,7) OR 2,31 (95% CI 0,44-13,48) p=0,460</p> <p><u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 2)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Cape+Rux: 2 (4,7%) (95% CI 0,8-22,1) Cape+Plac: 1 (2,3%) (95% CI 0,1-15,3)</p>

<p>Infektion die Behandlung bedarf</p> <p>6. Virale Infektionen (aktiv oder ausgeheilt)</p> <p>7. Andere maligne Erkrankungen \leq 2 Jahren</p> <p>8. Bereits verabreichter JAK-Inhibitor</p> <p>9. Vergangene oder andauernde Strahlentherapie</p> <p>10. Gleichzeitige andere Krebstherapie</p> <p>11. Partielle oder komplette Obstruktion des Darms \leq 3 Monate</p> <p>12. Verweigerung von Bluttransfusionen</p> <p>13. Weitere Erkrankungen, die von der Studienteilnahme ausschließen</p>	<p>OR 2,39 (95% CI 0,11-162,0) p=0,925</p> <p>Toxizitäten keine Angaben zur statistischen Signifikanz</p> <p><u>Toxizitäten Grad 3/4</u> Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 1) Cape+Rux: 112 (73,2%) Cape+Plac: 113 (73,4%) Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 2) Cape+Rux: 31 (73,8%) Cape+Plac: 31 (72,1%)</p> <p><u>Fatale Toxizitäten</u> Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 1) Cape+Rux: 19 (12,4%) Cape+Plac: 15 (9,7%) Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 2) Cape+Rux: 8 (19,0%) Cape+Plac: 2 (4,7%)</p> <p><u>Therapieabbruch aufgrund von Toxizitäten</u> Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 1) Cape+Rux: 12 (7,8%) Cape+Plac: 22 (14,3%) Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 2) Cape+Rux: 7 (16,7%) Cape+Plac: 5 (11,6%)</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, in the JANUS 1 and JANUS 2 studies, ruxolitinib did not improve the clinical outcomes of patients with refractory pancreatic cancer when added to capecitabine. The development of novel mechanism-based therapies for these patients remains an ongoing challenge.</p>
--	--

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Hurwitz: Honoraria – Genentech/Roche, Lilly/ImClone; Consulting or advisory role – Acceleron Pharma, Bristol-Myers Squibb, Genentech/Roche, GlaxoSmithKline, Incyte, Lilly, Novartis, OncoMed, TRACON Pharma; Research funding – Bristol-Myers Squibb (Inst), Genentech/Roche (Inst), GlaxoSmithKline (Inst), Lilly (Inst), MacroGenics (Inst), NCI (Inst), Novartis (Inst), Regeneron (Inst), TRACON Pharma (Inst); Employment – Genentech/Roche as of 23 October 2017. Van Cutsem: Research funding – Amgen (Inst), Bayer (Inst), Boehringer Ingelheim (Inst), Celgene (Inst), Ipsen (Inst), Lilly (Inst), Merck Serono (Inst), Novartis (Inst), Roche (Inst), Sanofi (Inst). Bendell: Research funding – Incyte. Sahai: Consulting – Celgene, Halozyme, NewLink; Research funding – Agios (Inst), Bristol-Myers Squibb (Inst), Celgene (Inst), Incyte (Inst). Sama: Honoraria – OncoPlex Diagnostics; Research funding – Bristol-Myers Squibb (Inst), Incyte (Inst), MedImmune (Inst), OncoMed (Inst), Precision Biologics (Inst); Employment – Bristol-Myers Squibb (Inst) as of March 20, 2017. Yu: Consulting or advisory role – Celgene, Merck Serono, Merrimack. Dawkins, Walker, Clark: Employment – Incyte; Stock and other ownership interests – Incyte. O'Reilly: Consulting or advisory role – Aduro Biotech, Astellas Pharma (Inst), Celgene, Celsion (Inst), Cipla, Exelixis (Inst), Gilead Sciences, Hexal (Inst), IntegraGen (Inst), Jennerex (Inst), Lilly (Inst), MedImmune, Merrimack, Novartis (Inst), Pharmacyclics, Sanofi, Silenseed, Vicus Therapeutics; Research funding – AstraZeneca/MedImmune (Inst), Bristol-Myers Squibb (Inst), Celgene (Inst), Immunomedics (Inst), Incyte (Inst), Momenta Pharmaceuticals (Inst), Myriad Genetics (Inst), OncoMed (Inst), Polaris (Inst), Sanofi (Inst). Hidalgo, Li, Garrido, Macarulla, Greeno, Verslype: Nothing to disclose.

Randomization: Randomization was performed centrally via an interactive response technology system and was stratified by mGPS (1 vs 2) and Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS; 0 or 1 vs 2). In both studies, patients were randomly assigned, in a 1:1 ratio

Blinding: All investigators, investigational site staff, patients, and study personnel were blinded to treatment allocation

Dropout Rate/ITT-Analysis: The efficacy analysis was assessed in the intent-to-treat population, which comprised all patients randomized to the study. The safety analysis was based on the safety population,

which comprised all patients who received at least one dose of the assigned study treatment.

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: ja

Ioka, T. et al. TAS-118 (S-1 plus leucovorin) versus S-1 in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a randomised, open-label, phase 3 study (GRAPE trial). *European Journal of Cancer*. 106. 78-88. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (58 Kliniken), Japan und Korea</p> <p>Number of Patient: n=586 Gesamtpopulation n=296 TAS-118 n=290 S1</p> <p>Recruiting Phase: 07/2013 – 8/2015</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Histologisch oder zytologisch bestätigtes PDAC Progress unter first-line Gemcitabin-basierter Chemotherapie Keine Therapie mit Fluorpyrimidin Mindestens eine Metastase Alter 20-79 Jahre Performance Status 0-1 Serum Albumin $\geq 3,5$ g/dl adäquate Organfunktion <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: S-1 + Leucovorin (TAS-118)</p> <p>S1: oral, 30, 40, 50, oder 60 mg, zweimal täglich, 1 Woche in einem 2-Wochen-Zyklus, Initiale S1-Dosis anhand der Körperoberfläche bestimmt (40 mg: Körperoberfläche $<1,25$ m², 50 mg: $\geq 1,25$ m² bis $<1,5$ m², 60 mg: $\geq 1,5$ m²)</p> <p>Leucovorin, oral. 25 mg, zweimal täglich, 1 Woche in einem 2-Wochen-Zyklus</p> <p>Comparison: S-1 Monotherapie (S1)</p> <p>S1: oral, 30, 40, 50, oder 60 mg, zweimal täglich, 4 Wochen in einem 6-Wochen-Zyklus, Initiale S1-Dosis anhand der Körperoberfläche bestimmt (40 mg: Körperoberfläche $<1,25$ m², 50 mg: $\geq 1,25$ m² bis $<1,5$ m², 60 mg: $\geq 1,5$ m²)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Krankheitskontrollrate Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-up: Medianes Follow-Up: 18,0 Monate</p> <p>Gesamtüberleben <u>TAS-118 vs. S1</u> kein statistisch signifikanter Unterschied TAS-118: 7,6 Monate (95% CI 7,0-8,2) S1: 7,9 Monate (95% CI 7,0-8,4) HR 0,98 (95% CI 0,82-1,16) p=0,756</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u> <u>Patienten ohne Resektion</u> <u>TAS-118 vs. S1</u> kein statistisch signifikanter Unterschied TAS-118: 7,3 Monate (95% CI 6,4-7,9) S1: 7,4 Monate (95% CI 6,4-8,1) HR 0,85 (95% CI 0,70-1,04) p=0,129</p> <p><u>Patienten mit Resektion</u> <u>TAS-118 vs. S1</u> statistisch signifikant länger bei S1 TAS-118: 8,7 Monate (95% CI 7,1-11,2) S1: 9,4 Monate (95% CI 8,1-12,6) HR 1,51 (95% CI 1,07-2,14) p=0,050</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>TAS-118 vs. S1</u> statistisch signifikant länger bei TAS-118 TAS-118: 3,9 Monate (95% CI 2,8-4,2) S1: 2,8 Monate (95% CI 2,7-2,9) HR 0,80 (95% CI 0,67-0,95) p=0,009</p> <p>Ansprechen Objektive Ansprechrage <u>TAS-118 vs. S1</u> kein statistisch signifikanter Unterschied TAS-118: 20,6% S1: 15,1%</p>

		<p>p=0,127</p> <p>Krankheitskontrollrate <u>TAS-118 vs. S1</u> kein statistisch signifikanter Unterschied TAS-118: 67,2% S1: 59,2% p=0,075</p> <p>Toxizitäten TAS-118 vs. S1 keine Angabe zur statistischen Signifikanz</p> <p>Häufigste Nebenwirkungen TAS-118 reduzierter Appetit 58% Stomatitis 50,3% Diarrhoe 48,7%</p> <p>Häufigste Nebenwirkungen S1 reduzierter Appetit:54,8% Diarrhoe 42,5% Übelkeit 40,5%</p> <p>Therapieabbruch aufgrund von Toxizitäten TAS-118: 8,7% S1 9,6%</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, despite the modestly prolonged PFS obtained with TAS-118, OS was not improved. The subgroup analyses suggested that TAS-118 might be more effective than S-1 in some populations. Further studies are warranted to determine optimal use of TAS-118.</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by Taiho Pharmaceutical Co. Ltd (no grant number)

COI: T.I. reports honoraria from Shire, Daiichi-Sankyo, Taiho, AstraZeneca, Otsuka, Chugai, Yakult and Mochida; and research funding from AstraZeneca, Sumitomo Dainippon, Baxalta/Shire, Eisai, Taiho and Incyte. M.U. reports honoraria from Taiho, Eli Lilly, Yakult, Teijin, Shire, Novartis, AstraZeneca, Ono and Eisai and research funding from Taiho, Shire, Daiichi-Sankyo, Eisai, AstraZeneca, Ono, MSD, Merck Serono, NanoCarrier, Sumitomo Dainippon and Incyte. H.U. reports honoraria from Taiho, Chugai and Yakult and research funding from Taiho, Eli Lilly, NanoCarrier and Baxalta. J.O.P. reports honoraria from Celgene and research funding from Celgene and AstraZeneca. H.M.C. reports honoraria and travel fee from Taiho and research funding from Celgene, Pharmacyclics, Taiho and Novartis. N.S. reports honoraria from Toshiba, Cook Medical and Boston Scientific and research funding from Zeria, Eisai, Kyowa Hakko Kirin, Baxalta and Taiho. M.K. reports stock ownership and patents from TheraBioPharma and honoraria and research funding from Taiho. M.I. reports honoraria and research funding from Bayer, Eisai, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Novartis, Yakult, Taiho, NanoCarrier and Chugai, honoraria from Kyowa Hakko Kirin, Shire, MSD, Abbott, Daiichi-Sankyo, Otsuka, Nobelpharma, Sumitomo Dainippon and Teijin and research funding from Kyowa Hakko Kirin, Ono, AstraZeneca, Zeria, Merck Serono, Kowa, ASLAN, Takara Bio and Baxalta/Shire. S.N. reports research funding from Eisai and Taiho. N.M. reports research funding from Taiho, Merck Serono, AstraZeneca, NanoCarrier, Eisai, MSD, Sumitomo Dainippon, Zeria and Novartis; honoraria from Novartis, Taiho, Ono and Teijin and travel fee from Taiho, Novartis and Eisai. H.H. reports research funding from AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Sumitomo Dainippon, Eli Lilly, Merck Serono, MSD, Ono, Taiho, Chugai, Boehringer Ingelheim, Eisai, LSK BioPharma, Incyte, Takeda and Pfizer and honoraria from MSD, Chugai, Taiho, Merck Serono, Yakult, Eli Lilly, Ono and Takeda. J.F. reports research funding and honoraria from Yakult, Eli Lilly, Chugai, Eisai, Ono, Daiichi-Sankyo, Merck Serono, Bayer, Novartis, Sumitomo Dainippon, MSD, Mochida, Takeda, Taiho and Astellas, research funding from Shionogi, Kyowa Hakko Kirin, Zeria, J-Pharma, Janssen, NanoCarrier, Onco Therapy Science, Baxalta/Shire and Bristol-Myers Squibb and honoraria from EA Pharma, Sawai, Pfizer, Nippon Kayaku, Kyowa Hakko Kirin, Sanofi, Shionogi, Sandoz, Otsuka, Zeria, Fujifilm, AstraZeneca, Asahi Kasei, J-Pharma, and Shire. M.T. reports honoraria from Shionogi, Hisamitsu, Astellas, Taiho and Abbvie. T.O. reports honoraria and research funding from Novartis, Taiho, Boehringer Ingelheim, Sumitomo Dainippon, Pfizer, Bayer, Chugai, Eli Lilly, Yakult, Ono, Eisai, AstraZeneca, Merck Serono and Baxter, research funding from NanoCarrier, Kowa and Kyowa Hakko Kirin and honoraria from Nobelpharma, Bristol-Myers Squibb, Nippon Chemiphar, EA Pharma, FUJIFILM RI Pharma, Nippon Kayaku, Daiichi-Sankyo, Celgene, Zeria and Teijin. N.B. reports research funding from

Bristol-Myers Squibb, Taiho and Ono and honoraria from Taiho, Merck Serono, Ono, Shionogi, Chugai, Yakult and Eli Lilly. I.H. reports honoraria from Chugai, Taiho, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly and Ono and research funding from Bristol-Myers Squibb, Chugai, Kyowa Hako Kirin, Takeda, Merck Serono and Yakult. I.J.C., K.F. and J.S.K. report research funding from Taiho. M.F., Y.O. and H.M. report honoraria and research funding from Taiho. S.Y., K.S. and T.Y. report no conflicts of interest.

Randomization: Patients were randomly assigned (1:1) to receive either TAS-118 or S-1 using stratification factors of pancreatic resection history (\pm), Eastern Cooperative Oncology Group PS (0/1) and country (Japan/Korea).

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: The efficacy was analysed on the full analysis set. Safety was evaluated in all patients, who received the study treatment at least once.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: ja

Le, D. T. et al. Results from a Phase IIb, Randomized, Multicenter Study of GVAX Pancreas and CRS-207 Compared with Chemotherapy in Adults with Previously Treated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (ECLIPSE Study). Clin Cancer Res. 25. 5493-5502. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase IIb, multizentrisch (21 Zentren) USA + Kanada (ECLIPSE Studie)</p> <p>Number of Patient: <u>Primäre Kohorte (Drittlinie+)</u> (ITT) n=213 Gesamtpopulation n=73 CY/GVAX + CRS-207 n=68 CRS-207 n=72 MonoArzt</p> <p><u>Sekundäre Kohorte (Zweitlinie)</u> (ITT) n=90 Gesamtpopulation n=29 CY/GVAX + CRS-207 n=31 CRS-207 n=30 MonoArzt</p> <p>Recruitment Phase: 02/2014 – 08/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigtes und vorbehandeltes PDAC 2. Alter \geq18 Jahre 3. ECOG PS 0 oder 1 4. Adäquate Organfunktion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Hirnmetastasen 2. Größere künstliche Implantate oder Geräte, die nicht einfach entfernt werden</p>	<p>Intervention: <u>CY/GVAX + CRS-207</u></p> <p>Cy: intravenös, 200 mg/m², 1 Tag vor jeder GVAX-Behandlung, erster Tag der Wochen 1 und 4 GVAX: intradermal, zwei bestrahlte, allogene, GM-CSF-sekretierenden Pankreas-Adenokarzinom-Zelllinien, jeweils 2,5 x 10⁸ Zellen, Tag 2 der Wochen 1 und 4 kombiniert, als sechs Injektionen CRS-207: intravenös, 1 x 10⁹ koloniebildende Einheiten, 1-stündige Infusion, gefolgt von 4-stündigem Beobachtungszeitraum an Tag 1 der Wochen 7, 10, 13 und 16.</p> <p><u>CRS-207</u></p> <p>CRS-207: intravenös, 1 x 10⁹ koloniebildende Einheiten, 1-stündige Infusion, gefolgt von 4-stündigem Beobachtungszeitraum 6 Dosen pro Kurs CRS-207 (CRS-207), alle 3 Wochen</p> <p><u>Für beide Interventionen:</u> Ein Behandlungskurs betrug 20 Wochen, bestehend aus 6 Medikamentenverabreichungen in Intervallen von 3 Wochen</p> <p>Comparison: Monochemotherapie nach Wahl des Arztes (MonoArzt)</p> <p>Die empfohlenen Chemotherapien in MonoArzt waren: Capecitabin (1.000 mg / m² oral zweimal täglich, Tage 1–14 in einem 21-Tage-Zyklus),</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-up 12 Monate</p> <p><u>Primäre Kohorte (Drittlinie+)</u></p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>CY/GVAX + CRS-207 vs. MonoArzt</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied CY/GVAX + CRS-207: 3.7 Monate (95% CI 2.9–5.3) MonoArzt: 4.6 Monate (95% CI 4.2-5.7) HR 1.17 (95% CI 0.84–1.64) p nicht angegeben</p> <p><u>CRS-207 vs. MonoArzt</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied CRS-207: 5.4 Monate (95% CI 4.2–6.4) MonoArzt: 4.6 Monate (95% CI 4.2-5.7)</p>

können (außer Portkatheter, biliäre Stents)
 3. Leberzirrhose oder klinische oder strahlenbedingte Aszites
 4. Thromboembolische Erkrankung in den letzten 2 Monaten
 5. HIV
 6. Hepatitis B oder C
 7. Autoimmunerkrankung

5-FU (2.400 mg / m² kontinuierliche iv-Infusion über 46 Stunden an den Tagen 1 und 15 in einem 28-Tage-Zyklus),
 Gemcitabin (1.000 mg / m² iv an den Tagen 1, 8 und 15 in einem 28-Tage-Zyklus),
 Irinotecan (150 mg / m² iv an den Tagen 1 und 15 in einem 28-Tage-Zyklus) oder
 Erlotinib (100 mg oral einmal) täglich im 21-Tage-Zyklus).

p nicht angegeben

Progressionsfreies Überleben
CY/GVAX + CRS-207 vs. CRS-207 vs. MonoArzt
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 CY/GVAX + CRS-207: 2,3 Monate
 CRS-207: 2,1 Monate
 MonoArzt: 2,1 Monate
 p nicht angegeben

Ansprechen
 Krankheitskontrolle (stabile Erkrankung + partiales Ansprechen)
CY/GVAX + CRS-207 vs. CRS-207 vs. MonoArzt
 Keine Angaben zur statistischen Signifikanz
 CY/GVAX + CRS-207: 23,5%
 CRS-207: 13,8%
 MonoArzt: 11,6%

Sekundäre Kohorte (Zweitlinie)

Gesamtüberleben
CY/GVAX + CRS-207 vs. CRS-207 vs. MonoArzt
 Keine Angaben zur statistischen Signifikanz
 CY/GVAX + CRS-207: 4,3 Monate
 CRS-207: 4,1 Monate
 MonoArzt: 9,1 Monate

Progressionsfreies Überleben
CY/GVAX + CRS-207 vs. MonoArzt
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 CY/GVAX + CRS-207: 2,4 Monate
 MonoArzt: 2,4 Monate

Ansprechen
 Krankheitskontrolle (stabile Erkrankung + partiales Ansprechen)
CY/GVAX + CRS-207 vs. CRS-207 vs. MonoArzt
 Keine Angaben zur statistischen Signifikanz
 CY/GVAX + CRS-207: 23,1%
 CRS-207: 20,7%
 MonoArzt: 18,2 %

Toxizitäten
Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen
 CY/GVAX + CRS-207 vs. CRS-207 vs. MonoArzt

Keine Angaben zur statistischen Signifikanz
 CY/GVAX + CRS-207: 46,8%
 CRS-207: 36,8%
 MonoArzt: 27,8%

Author's Conclusion:
 The combination of Cy/GVAXpCRS-207 did not improve survival over chemotherapy.

Methodical Notes

Funding Sources: The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked advertisement in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

COI: D.T. Le reports receiving commercial research grants from Aduro Biotech. A.H. Ko reports receiving commercial research grants to his institution from Celgene, Halozyme, Roche/Genentech, and Aduro Biotech, and is a consultant/ advisory board member for Erytech, Celgene, and ARMO Biosciences. Z.A. Wainberg is a consultant/advisory board member for Merck, Five Prime Therapeutics, Novartis, and Lilly. H. Kindler is a consultant/advisory board member for AstraZeneca, Merck, Aldeyra Therapeutics, Astellas, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Erytech, Five Prime Therapeutics, Ipsen, Kyowa, and Paredox Therapeutics. A. Wang-Gillam is a consultant/advisory board member for Tyme, Merrimack, Ipsen, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Jacobio, and Newlink. P. Oberstein reports receiving commercial research grants from Merck; reports receiving other commercial research support from Halozyme, Genentech, Incyte, and AstraZeneca; and is a consultant/advisory board member for Merck, Purdue Pharma, Celgene, Eisai, OncLive, Tyme, Ipsen, Pfizer, Halozyme, and Angiodynamics. H.J. Zeh III reports receiving commercial research grants from Merck Sharp & Dohme and speakers bureau honoraria from Intuitive Surgical. E. Borazanci reports receiving speakers bureau honoraria from Ipsen, Taiho, Biogen, Genzyme, Novartis, Teva, and Genentech, and is a consultant/advisory board member for Corcept, Ipsen, and Fujifilm. T. Crocenzi reports receiving other commercial research support from Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca. A. Murphy holds ownership interest (including patents) in Aduro Biotech. A. Enstrom is an employee of Tempest Therapeutics and Amplion. D.G. Brockstedt is an employee of and holds ownership interest (including patents) in Aduro Biotech. E.M. Jaffee is an employee of Lustgarten Foundation; reports receiving commercial research grants from Aduro Biotech and Bristol-Myers Squibb; reports receiving other commercial research support from Amgen and Hertig; holds ownership interest (including patents) in Aduro Biotech; and is a consultant/advisory board member for CSTONE, DragonFly, and Genocera. No potential conflicts of interest were disclosed by the other authors.

Randomization: 1:1:1 Randomisierung, stratifiziert nach Progression oder stabile Erkrankung bei Eintreten in die Studie

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat analysis; The primary efficacy analysis compared OS based on the logrank test for Cy/GVAX and CRS-207 versus chemotherapy in the primary cohort using the intention-to-treat (ITT) population, which included all randomized patients. Secondary analyses were performed on the FAS. Safety was assessed in the full analysis set (FAS)

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Macarulla, T. et al. Liposomal irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in older patients with metastatic pancreatic cancer - A subgroup analysis of the pivotal NAPOLI-1 trial. *Journal of Geriatric Oncology*. 10. 427-435. 2019

Population Intervention - Outcomes/Results

Comparison

<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch, international (Post hoc Subgruppenanalyse NAPOLI-1 Studie)</p> <p>Number of Patient: n=417</p> <p>Gesamtpopulation n=117 nal-IRI+5-FU/LV n=149 5-FU/LV n=151 nal-IRI</p> <p>Subgruppen (Patienten in Auswertung): n=96 ≥65 Jahre n=140 <65 Jahre n=57 ≥70 Jahre n=179 <70 Jahre n=20 ≥75 Jahre n=216 <75 Jahre</p> <p>Recruiting Phase: nicht angegeben (The study design and methodology for NAPOLI-1 have been published previously)</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter ≥18 Jahre 2. bestätigtes metastasiertes PDAC 3. Progression nach vorangegangener Gemcitabin Chemotherapie 4. Adäquate hämatologische, hepatische und Nierenfunktion 5. Karnofsky Performance Status ≥70</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: nal-IRI + 5-FU/LV</p> <p>nal-IRI: 80 mg/m² [equivalent to 70 mg/m² irinotecan free base], LV: 400 mg/m² 5-FU: 2400 mg/m² 5-FU, 46 h infusion Zweiwöchentlich</p> <p>Comparison: 5-FU/LV</p> <p>LV: 200 mg/m² 5-FU: 2000 mg/m², 24 h infusion Wöchentlich in den ersten 4 Wochen eines 6-Wochen-Zyklus</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben (altersstratifiziert nach den Cut-offs: 65 Jahre, 70 Jahre, 75 Jahre) Progressionsfreies Überleben Ansprechen Zeit bis zum Therapieversagen Toxizitäten</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow up Nicht angegeben</p> <p><i>Subgruppe ≥75 zu klein (Intervention 14 Patienten, Kontrolle 6 Patienten), daher Ergebnisse nicht extrahiert</i></p> <p>Gesamtüberleben</p> <p><u><65 Jahre</u> <i>nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> Statistisch signifikant länger bei nal-IRI+5-FU/LV nal-IRI+5-FU/LV: 8,9 Monate (95% CI 5,3-10,5) 5-FU/LV: 4,2 Monate (95% CI 3,2-6,1) HR 0.62 (95% CI 0.40–0.96) p=0,030</p> <p><u>≥65 Jahre</u> <i>nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied nal-IRI+5-FU/LV: 5,2 Monate (95% CI 4,2-6,4) 5-FU/LV: 4,3 Monate (95% CI 2,7-6,1) HR 0.69 (95% CI 0.43–1.11) p=0,230</p> <p><u><70 Jahre</u> <i>nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> Statistisch signifikant länger bei nal-IRI+5-FU/LV nal-IRI+5-FU/LV: 7,1 Monate (95% CI 5,3-9,3) 5-FU/LV: 3,8 Monate (95% CI 3,1-5,3) HR 0.63 (95% CI 0.43–0.92) p=0,014</p> <p><u>≥70 Jahre</u> <i>nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied nal-IRI+5-FU/LV: 4,7 Monate (95% CI 3,6-6,7) 5-FU/LV: 5,8 Monate (95% CI 2,8-7,0) HR 0.79 (95% CI 0.43–1.43) p=0,437</p> <p>Progressionsfreies Überleben (Median)</p> <p><u><65 Jahre</u> <i>nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> Statistisch signifikant länger bei nal-IRI+5-FU/LV nal-IRI+5-FU/LV: 4,0 Monate (95% CI 1,5-5,6) 5-FU/LV: 1,4 Monate (95% CI 1,3-1,9) HR 0.52 (95% CI 0.35–0.78) p=0,001</p> <p><u>≥65 Jahre</u> <i>nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV</i> Statistisch signifikant länger bei nal-IRI+5-FU/LV nal-IRI+5-FU/LV: 3,1 Monate (95% CI 2,7-4,2) 5-FU/LV: 1,5 Monate (95% CI 1,4-2,6) HR 0.55 (95% CI 0.35–0,88) p=0,012</p> <p><u><70 Jahre</u></p>
--	--	---

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

Statistisch signifikant länger bei nal-IRI+5-FU/LV

nal-IRI+5-FU/LV: 3,0 Monate (95% CI 2,4-4,3)

5-FU/LV: 1,4 Monate (95% CI 1,4-1,6)

HR 0.53 (95% CI 0.37-0,75)

p<0,001

≥70 Jahre

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

Kein statistisch signifikanter Unterschied

nal-IRI+5-FU/LV: 3,1 Monate (95% CI 1,5-4,2)

5-FU/LV: 2,4 Monate (95%CI 1,4-3,0)

HR 0.62 (95% CI 0.34–1.11)

p=0,109

Zeit bis zum Therapieversagen (Median)**<65 Jahre**

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

Statistisch signifikant länger bei nal-IRI+5-FU/LV

nal-IRI+5-FU/LV: 2,0 Monate (95% CI 1,5-4,2)

5-FU/LV: 1,3 Monate (95% CI 1,2-1,4)

HR 0.55 (95% CI 0.38–0.79)

p=0,001

≥65 Jahre

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

Kein statistisch signifikanter Unterschied

nal-IRI+5-FU/LV: 2,3 Monate (95% CI 1,4-2,8)

5-FU/LV: 1,4 Monate (95%CI 1,3-1,6)

HR 0.68 (95% CI 0,45–1,03)

p=0,073

<70 Jahre

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

Statistisch signifikant länger bei nal-IRI+5-FU/LV

nal-IRI+5-FU/LV: 2,3 Monate (95% CI 1,6-2,9)

5-FU/LV: 1,3 Monate (95% CI 1,2-1,4)

HR 0.56 (95% CI 0,41-0,77)

p<0,001

≥70 Jahre

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

Kein statistisch signifikanter Unterschied

nal-IRI+5-FU/LV: 1,9 Monate (95% CI 1,4-2,9)

5-FU/LV: 1,5 Monate (95%CI 1,3-2,6)

HR 0.73 (95% CI 0.43–1.26)

p=0,266

Ansprechen**Objektive Ansprechrate****<65 Jahre**

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

Statistisch signifikant höher bei nal-IRI+5-FU/LV

nal-IRI+5-FU/LV: 13%

5-FU/LV: 1%

p=0,011

≥65 Jahre

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

Statistisch signifikant höher bei nal-IRI+5-FU/LV

nal-IRI+5-FU/LV: 20%

5-FU/LV: 0%

p=0,002

<70 Jahre

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

Statistisch signifikant höher bei nal-IRI+5-FU/LV
nal-IRI+5-FU/LV: 15%
5-FU/LV: 1%
p<0,001

≥70 Jahre

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

Statistisch signifikant höher bei nal-IRI+5-FU/LV
nal-IRI+5-FU/LV: 19%
5-FU/LV: 0%
p=0,027

CA19-9 Ansprechen (Reduktion ≥50% vom Ausgangswert)

<65 Jahre

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

Statistisch signifikant höher bei nal-IRI+5-FU/LV
nal-IRI+5-FU/LV: 35%
5-FU/LV: 10%
p=0,002

≥65 Jahre

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

kein statistisch signifikanter Unterschied
nal-IRI+5-FU/LV: 22%
5-FU/LV: 7%
p=0,113

<70 Jahre

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

Statistisch signifikant höher bei nal-IRI+5-FU/LV
nal-IRI+5-FU/LV: 32%
5-FU/LV: 8%
p<0,001

≥70 Jahre

nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV

kein statistisch signifikanter Unterschied
nal-IRI+5-FU/LV: 21%
5-FU/LV: 11%
p=0,453

Toxizitäten (Grad ≥3)

nal-IRI+5-FU/LV

vergleichbar über alle Subgruppen

häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkungen:

- spät einsetzender Durchfall (>24h nach nal-IRI Verabreichung)
- Fatigue
- Erbrechen

Ältere vs. Jüngere

Erbrechen, Übelkeit (0-7% vs. 13-14%)

Asthenie (0-4% vs. 9-11%)

Alopecia (6-7% vs. 15-19%)

Febrile Neutropenie (3% vs. 0%)

Author's Conclusion: In conclusion, this analysis indicates that older patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma who have previously progressed on gemcitabine-based treatment can benefit from second-line treatment. Age was not a prognostic factor for decreased survival in this study population and our observations of clinical benefit with nal-IRI + 5-FU/LV were consistent with those observed in the wider trial population. These results support the use of nal-IRI + 5-FU/LV in older patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma following gemcitabine based therapy.

Funding Sources: The NAPOLI-1 trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01494506) was sponsored by Merrimack Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA; rights for nal-IRI now reside with Ipsen in the US (April 2017); PharmaEngine, Inc. holds the rights in Taiwan; Servier holds rights in the rest of the world through a licensing agreement with Ipsen. Medicalwriting support was provided by LauraMcMahon of Physicians World Europe GmbH, Mannheim, Germany, and funded by Shire International, Zug, Switzerland. Correction and publication costs were funded by Global Medical Affairs, Servier, Suresnes, France.

COI: JTS has had a consulting or advisory role at Merrimack Pharmaceuticals, Lilly, Amcure, Baxalta (now Shire), and Celgene and has received research funding from BMS, Novartis, Boehringer Ingelheim, and Celgene outside the submitted work. JC is a Shire employee and stockholder. FdJ is an employee of Servier and a Shire stockholder, and was an employee of Shire at the time of the study. LTS has a consultant or advisory role at ONO, BMS, MSD, Eli Lilly, PharmaEngine, Five Prime, Novartis, and Astra Zeneca, received honoraria from: ONO, BMS, MSD, Eli Lilly, PharmaEngine, TTY, SyncoreBio, Five Prime, Novartis, Astra Zeneca, Ipsen, and has received research funding from: Novartis, Pfizer, Merck Serono, Polaris, TTY, SyncoreBio, and Celgene. BM is an Ipsen stockholder. TM has a consultant or advisory role at celgene, servier, shire, amgen, eisai, Incyte. Other authors have nothing to disclose.

Randomization: Randomisierung (The study design and methodology for NAPOLI-1 have been published previously)

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention to treat analysis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Marabelle, A. 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. 38. 1-10. 2020

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: Phase II, multizentrisch (55 Kliniken), international (18 Länder)</p> <p>Number of Patient: n=233</p> <p>Gesamtpopulation n=22 Pankreaskarzinom</p> <p>Recruiting Phase: 01/2016 - 05/2018</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Histologisch/zytologisch bestätigtes MSI-H/dMMR nicht-kolorektaler solider Tumor 3. Fortgeschritten, nicht resektabel und/oder</p>	<p>Intervention: Pembrolizumab intravenös, 200 mg 1x alle 3 Wochen 35 Zyklen</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Ansprechrates</p> <p>Secondary: Ansprechdauer progressionsfreies Überleben Gesamtüberleben</p> <p>Results: Follow-up Median 13,4 Monate (0,4 – 34,2 Monate) Ansprechrates ORR = 18,2% (95% CI: 5,2-40,3) Ansprechdauer DOR = 13,4 Monate (95% CI: 8,1-16,0) Progressionsfreies Überleben PFS = 2,1 Monate (95% CI: 1,9-3,4) Gesamtüberleben OS = 4,0 Monate (95% CI: 2,1-9,8)</p> <p>Author's Conclusion: In summary, this study demonstrates the durable clinical benefit of pembrolizumab treatment in patients with metastatic or unresectable MSI-H/dMMR noncolorectal cancer who have experienced progression on or been intolerant to earlier treatment. Moreover, the results observed in this study support the tumoragnostic approval of intravenous pembrolizumab at 200 mg every 3 weeks for the</p>

metastasiert
 4. Progression unter oder Intoleranz der Standardtherapie
 5. Messbare Erkrankung nach RECIST 1.1
 6. ECOG 0-1
 7. Adäquate Organfunktion

Exclusion Criteria: 1. Bereits Therapie mit monoklonalem Antikörper weniger als 4 Wochen vor der Studie
 2. Chemotherapie, Bestrahlung oder zielgerichtete Therapie weniger als 2 Wochen vor der Studie
 3. Immunschwäche
 4. Systemische Steroidbehandlung 7 Tage oder weniger vor der Studie
 5. Aktive Autoimmunerkrankung, die systemischer Behandlung bedurfte weniger als 2 Jahre vor der Studie
 6. Aktive Metastasen des ZNS
 7. Karzinomatöse Meningitis
 8. Aktive nicht-infektiöse Pneumonitis
 9. Aktive Infektion mit systemischer Therapie
 10. Anti-PD-1, -PD-L1, oder -PD-L2 Behandlung
 11. HIV positiv
 12. Aktive Hepatitis B oder C
 13. Lebendimpfung weniger als 30 Tage vor der Studie

treatment of advanced MSI-H/dMMR cancer, regardless of anatomic tumor location.

Methodical Notes

Funding Sources: Funded by Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ.

COI: Disclosures provided by the authors and data availability statement (if applicable) are available with this article at DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.

Randomization: keine Randomisierung (prospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (prospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: nicht-kontrollierte Studie

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja
 objektive Messung: ja
 Verblindung: nein

Reni, M. et al. Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: A phase II randomised trial. *European Journal of Cancer*. 49. 3609-3615. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II, multizentrisch (10 Zentren), Italien (PACT-12 Studie)</p> <p>Number of Patient: n=55 Gesamtpopulation n=27 Sun n=28 Beob</p> <p>Recruiting Phase: 03/2008-06/2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. pathologisch bestätigtes metastasiertes PDAC 2. Kein Progress 6 Monate nach Erstlinientherapie, was bestätigt wurde durch: 2 CTs oder MTRs im Abstand von 6 Wochen oder Normales CA19-9 Level oder Anstieg von <20% im letzten Monat 3. Intervall >3 und <8 Wochen ab der letzten Chemotherapie (> 1 Woche bei 5-Fluoruracil als kontinuierliche Infusion oder Capecitabin); 4. Alter ≥18 Jahre 5. Karnofsky Performance Status (KPS) >50% 6. Adäquate hämatologische Funktion (Granulozyten > 1500/ll Thrombozyten >100,000/ll, Hämoglobin > 10 g/dl) 7. adäquate hepatische Funktion (totales Bilirubin < 1.5 mg/dl, Transaminasen <3 x oberes normales Limit) 8. adäquate Nierenfunktion (Kreatinin <1.5 mg/dl) 9. adäquate Koagulation (Prothrombinzeit und partielle Thromboplastinzeit <1,5 x oberes normales Limit) 10. adäquate Schilddrüsenfunktion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Vorangegangene adjuvante Therapie 2. mehr als eine Chemotherapielinie für metastasierte Erkrankung 3. Vorangegangene Therapie mit anti-angiogenen Medikamenten 4. Frühere oder gleichzeitige Krebserkrankung; Ausnahme kurativ reseziertes Zervixkarzinom oder Basal- oder Plattenepithel der Haut sowie andere Neoplasien, vor länger als 5 Jahren 5. Unfähigkeit, orale Medikamente einzunehmen</p>	<p>Intervention: Sunitinib (Sun)</p> <p>Sunitinib: oral, 37,5mg pro Tag, für 28Tage eines 4 Wochen Zyklus</p> <p>Comparison: Beobachtung (Beob)</p>	<p>Primary: Wahrscheinlichkeit, nach 6 Monaten progressionsfrei zu sein (PFS-6)</p> <p>Secondary: Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Ansprechen Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Wahrscheinlichkeit, nach 6 Monaten progressionsfrei zu sein (PFS-6) Sun vs. Beob Keine Angaben zur statistischen Signifikanz Sun: 22,2% (95% CI 6,2–38,2) Beob: 3,6% (95% CI 0-10,6)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (Median) Sun vs. Beob Statistisch signifikant länger bei Sun Sun: 3,2 Monate (2,1-5,1) Beob: 2,0 Monate (1,8-3,2) HR 0,51 (95% CI 0,20-0,89) p<0,01</p> <p>Gesamtüberleben (Median) Sun vs. Beob Kein statistisch signifikanter Unterschied SUN: 10,6 Monate (6,2-18,9) Beob: 9,2 Monate (5,9-16,3) HR 0,71 (95% CI 0,40-1,26) p=0,11</p> <p><u>1-Jahres-Gesamtüberleben</u> Sun vs. Beob SUN: 40,7% (95% CI: 20,8–60,5) Beob: 35,7% (95% CI: 17,5–53,9)</p> <p><u>2-Jahres-Gesamtüberleben</u> Sun vs. Beob SUN: 22,9% (95% CI: 5,8–40,0) Beob: 7,1% (95% CI: 0–16,8)</p> <p>Ansprechen Kein objektives Ansprechen erreicht</p> <p><u>Stabile Erkrankung</u> Sun vs. Beob Statistische signifikant häufiger in Sun Sun: n=14 (51,9%) Beob: n=6 (21,4%) p=0,02</p> <p>Toxizitäten (Grad 3/4) Grad 3/4 Toxizitäten bei Sun</p>

6. Tumorinvasion von Magen, Zwölffingerdarm oder Darm
 7. größere Operation innerhalb der letzten 30 Tage
 8. klinisch signifikante Herz-Kreislauf-Erkrankungen
 9. vorbestehende unkontrollierte Hypertonie
 10. QTc-Intervallverlängerung
 11. Schwangerschaft oder Stillzeit
 12. derzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit potenzieller antiarrhythmischer Aktivität oder Thrombolytika in therapeutischer Dosis
 13. derzeitige Einnahme oder <7, bzw. <12 Tage nach Absetzen von Arzneimitteln, die als CYP3A4-Inhibitoren, bzw. CYP3A4-Induktoren bekannt sind
 14. gleichzeitige Behandlung mit anderen experimentellen Arzneimitteln

Granulozyten: 3 (12%)
 Thrombozyten: 3 (12%)
 Hämoglobin: 1 (4%)
 Stomatitis, 1 (4%)
 Erbrechen: 1 (4%)
 Diarrhoe: 2 (8%)
 Fatigue: 1 (4%)
 Hand-Fuß-Syndrom: 3 (12%)

Author's Conclusion: In conclusion, the results observed with the pioneering use of sunitinib as maintenance therapy after induction chemotherapy in metastatic pancreatic adenocarcinoma are encouraging and warrant further investigation.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was in part supported by two unrestricted grants from the non-profit organisations 'Cassa di Risparmio delle Province Lombarde' (CARIPLO) and 'Per la Vita' ('For Life') which were used for study conduction costs. Sunitinib was supplied by Pfizer, Italy. Neither the two non-profit organisations nor Pfizer had any role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

COI: Dr. Reni received consulting fees from Helsinn, served on an advisory board for Abraxis, Merck, Clovis, and Celgene, and received lecture fees from Celgene. All remaining authors have declared no conflicts of interest.

Randomization: Viererblock-Randomisierung, die zuvor mit der Statistiksoftware nQuery Advisor Version 7 erstellt wurde

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat analysis

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Wang-Gillam, A. et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. European Journal of Cancer. 108. 78-87. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 2	Intervention: nal-IRI + 5-FU/LV	Primary: Gesamtüberleben
Study type: RCT, Phase III, multizentrisch, international (finale Analyse Studie)	nal-IRI: 80 mg/m ² [equivalent to 70 mg/m ² irinotecan free	Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Krankheitskontrollrate CA19-9 Reduktion Toxizitäten
		Results: Follow-up

<p>Number of Patient: n=417</p> <p>Gesamtpopulation n=117 (nal-IRI+5-FU/LV) n=151 (nal-IRI) n=149 (5-FU/LV)</p> <p>Recruiting Phase: 01/2012 – 09/2013</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. histologisch oder zytologisch bestätigtes PDAC 2. metastasiert 3. Alter ≥18 Jahre 4. Progression nach vorangegangener Gemcitabin-basierter Therapie 5. Karnofsky Performance Status (KPS) ≥70 6. Adäquate hämatologische, hepatische und renale Funktion <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. aktive Metastasen des Zentralnervensystems, 2. klinisch signifikante gastrointestinale Störungen 3. schwere arterielle thromboembolische Ereignisse innerhalb von 6 Monaten nach der Aufnahme 	<p>base], LV: 400 mg/m² 5-FU: 2400 mg/m² 5-FU, 46 h infusion Zweiwöchentlich</p> <p><u>nal-IRI Monotherapie</u></p> <p>nal-IRI: 120 mg/m² [equivalent to 100 mg/m² irinotecan free base] alle drei Wochen eines 6-Wochen-Zyklus</p> <p>Comparison: <u>5-FU/LV</u></p> <p>LV: 200 mg/m² 5-FU: 2000 mg/m², 24 h infusion Wöchentlich in den ersten 4 Wochen eines 6-Wochen-Zyklus</p>	<p>Nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV</u> statistisch signifikant länger bei nal-IRI+5-FU/LV nal-IRI+5-FU/LV: 6,2 Monate (95% CI 4,8-8,4) 5-FU/LV: 4,2 Monate (95% CI 3,3-5,3) HR 0,75 (95% CI: 0,57-0,99) p=0,039</p> <p><u>nal-IRI vs. 5-FU/LV</u> kein statistisch signifikanter Unterschied nal-IRI: 4,9 Monate (95%CI 4,2-5,6) 5-FU/LV: 4,2 Monate (95% CI 3,3-5,3) HR 1,07 (95% CI nicht angegeben) p=0,568</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u> <u>Langzeit-Überlebende (≥1 Jahr)</u> keine Angaben zur statistischen Signifikanz nal-IRI+5-FU/LV: 19.1 Monate (95% CI: 15.3-21.3) 5-FU/LV: 23.4 Monate (95% CI:16.1-33.3) nal-IRI: 13.7 Monate (95% CI: 12.3-18.5)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (Median) <u>nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV</u> statistisch signifikant länger bei nal-IRI+5-FU/LV nal-IRI+5-FU/LV: 3,1 Monate (95% CI 2,7-4,2) 5-FU/LV: 1,6 Monate (95% CI 1,4-1,8) HR 0,57 (95% CI 0,43-0,76) p<0,0001</p> <p><u>nal-IRI vs. 5-FU/LV</u> kein statistisch signifikanter Unterschied nal-IRI: 2,7 Monate (95% CI 2,1-2,9) 5-FU/LV: 1,6 Monate (95% CI 1,4-1,8) HR 0,81 (95% CI nicht angegeben) p=0,105</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u> <u>Langzeit-Überlebende (≥1 Jahr)</u> keine Angaben zur statistischen Signifikanz nal-IRI+5-FU/LV: 9.9 Monate (95% CI: 7.0-14.2) 5-FU/LV: 8.1 Monate (95% CI: 2.7-13.8) nal-IRI: 7.2 Monate (95% CI:3.7-11.0)</p> <p>Ansprechen Objektive Ansprechrate <u>nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV</u> statistisch signifikant höher bei nal-IRI+5-FU/LV nal-IRI+5-FU/LV: 17% (95% CI 10-24) 5-FU/LV: 1% (95% CI 0-2) p<0,0001</p> <p><u>nal-IRI vs. 5-FU/LV</u> statistisch significant höher bei nal-IRI nal-IRI: 6% (95% CI 3-11) 5-FU/LV: 1% (95% CI 0-4) p=0,020</p> <p>Krankheitskontrollrate <u>nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV</u> keine Angabe zur statistischen Signifikanz nal-IRI+5-FU/LV: 52% (95% CI 43-61) 5-FU/LV: 24% (95% CI 17-33)</p>
---	---	--

nal-IRI vs. 5-FU/LV

keine Angabe zur statistischen Signifikanz

nal-IRI: 44% (95% CI 36-52)

5-FU/LV: 26% (95% CI 19-33)

CA19-9 Reduktion**20% Reduktion vom Ausgangswert***nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV*

keine Angabe zur statistischen Signifikanz

nal-IRI+5-FU/LV: 40% (38/95 Patienten)

5-FU/LV: 13% (11/82 Patienten)

nal-IRI vs. 5-FU/LV

keine Angabe zur statistischen Signifikanz

nal-IRI: 33% (41/124 Patienten)

5-FU/LV: 15% (16/106 Patienten)

50% Reduktion vom Ausgangswert*nal-IRI+5-FU/LV vs. 5-FU/LV*

keine Angabe zur statistischen Signifikanz

nal-IRI+5-FU/LV: 28% (27/95 Patienten)

5-FU/LV: 10% (8/82 Patienten)

nal-IRI vs. 5-FU/LV

keine Angaben zur statistischen Signifikanz

nal-IRI: 23% (29/124 Patienten)

5-FU/LV: 12% (13/106 Patienten)

Toxizitäten Grad 3/4

keine Angaben zur statistischen Signifikanz

Verringerte Neutrophilenanzahl, n (%)

nal-IRI+5-FU/LV: 25 (21%)

nal-IRI: 24 (16%)

5-FU/LV: 4 (3%)

Febrile Neutropenie, n (%)

nal-IRI+5-FU/LV: 2 (2%)

nal-IRI: 6 (4%)

5-FU/LV: 0 (0)

Früh einsetzender Durchfall, n (%)

nal-IRI+5-FU/LV: 4/117 (3%)

nal-IRI: 2/147 (1%)

5-FU/LV: 0/134 (0%)

spät einsetzender Durchfall, n (%)

nal-IRI+5-FU/LV: 11/117 (9%)

nal-IRI: 28/147 (19%)

5-FU/LV: 6/134 (5%)

Author's Conclusion: For patients with mPDAC, the nal-IRI+5-FU/LV treatment regimen represents a new standard of care following gemcitabine-based therapy. This combination regimen improves OS, PFS, CA19-9 response and DCR and has an acceptable safety profile and generally manageable AEs, while maintaining quality of life over time versus 5-FU/LV alone. In addition to better performance status and younger age, characteristics associated with longer survival in patients with mPDAC receiving nal-IRI+5-FU/LV may include the absence of liver metastases and lower CA19-9 level and neutrophil-to-lymphocyte ratio (≤ 5).

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by Merrimack Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA.

COI: A.W.-G. was a consultant or played an advisory role in BMS, Ipsen, Jacobio, Merrimack, Newlink, Pfizer and Rupugene; R.A.H. was a consultant or played an advisory role in Celgene, Ipsen and Shire; J.T.S. was a consultant or played an advisory role in Baxalta, Celgene, Eli Lilly and Shire and received research funding from 4SC, Bristol-Myers Squibb and Celgene; D.D.V.H. was a consultant or played an advisory role in AlphaMed Consulting and received research funding from Merrimack; B.B. is an employee of Ipsen; F.A.de.J. is an employee of Servier and has stock ownership in Shire; B.M. is an employee of Ipsen; L.-T.C. was a consultant or played an advisory role in Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical, Eli Lilly, MSD, PharmaEngine, Merrimack, TTY Biopharm, Syncope, Taiwan, Five Pri and Novartis, has intellectual property rights in Hunilife and received research funding from Novartis, Glaxo SmithKline, Merck Serono, TTY Biopharm and Polaris.

Randomization: nicht angegeben (The study design and methodology for NAPOLI-1 have been published previously)

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben (The study design and methodology for NAPOLI-1 have been published previously)

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Schlüsselfrage:**SF 5.5 Palliative systemisch Therapie - Therapiesequenzen**

Erlauben die bisherigen Daten Ihrer Meinung nach das Festlegen von empfehlenswerten Therapiesequenzen für die palliative Chemotherapie? (Algorithmus)

Unterfrage: Gibt es Evidenz, die eine bestimmte Sequenz in der Zweitlinientherapie nahelegt?

- Zweitlinientherapie nach Gem
- Zweitlinientherapie nach Gem/NabPaclitaxel
- Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX

Inhalt: 3 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Berk, V. 2012	4	retrospektive Kohorte, multizentrisch (10 Zentren), Türkei
Bodoky, G. 2012	2	RCT, Phase II, multizentrisch, international (Bulgarien, Ungarn, USA, Rumänien, Australien)
Heinemann, V. 2013	2	RCT, multizentrisch (46 Zentren), Deutschland

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 3 Bewertung(en)

Berk, V. et al. XELOX vs. FOLFOX4 as second line chemotherapy in advanced pancreatic cancer. Hepato-gastroenterology. 59. 2635-2639. 2012		
Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektive Kohorte, multizentrisch (10 Zentren), Türkei</p> <p>Number of Patient: n=85</p> <p>Gesamtpopulation n=46 FOLFOX4 n=39 XELOX</p> <p>Recruiting Phase: 11/2005 – 08/2011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch gesichertes Pankreaskreaskarzinom 2. Nicht resektabel 3. Metastasiert 4. Gemcitabin in der Erstlinie 5. Alter >18 Jahre 6. Messbare Erkrankung mit RECIST Kriterien</p>	<p>Intervention: 5-FU + Oxaliplatin (FOLFOX4)</p> <p>Oxaliplatin: Infusion, 85 mg/m² am ersten Tag gemeinsam mit Folinsäure: 200 mg/m² gefolgt von 5-FU: Bolus, 400 mg/m² am 1. Tag und 22 Stunden Dauerinfusion 600 mg/m² an zwei aufeinanderfolgenden Tagen</p> <p>Behandlung alle zwei Wochen wiederholt</p> <p>Comparison: Capecitabin + Oxaliplatin (XELOX)</p> <p>Oxaliplatin: Infusion, 130 mg/m² am ersten Tag Capecitabin: oral,</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Toxizitäten</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-up: XELOX Median: 15 Wochen FOLFOX4 Median: 16 Wochen</p> <p>Gesamtüberleben XELOX vs. FOLFOX4 kein statistisch signifikanter Unterschied XELOX: 21 Wochen (95% CI 16,9-25,1) FOLFOX4: 25 Wochen (95% CI 11,9-38,1) p nicht angegeben</p> <p>Progressionsfreies Überleben XELOX vs. FOLFOX4 kein statistisch signifikanter Unterschied XELOX: 16 Wochen (95% CI 15,1-16,9) FOLFOX4: 16 Wochen (95% CI 13,7-18,3) p-Wert nicht angegeben</p> <p>Toxizitäten (Grad 3-4) XELOX vs. FOLFOX4 keine Angabe zur statistischen Signifikanz</p>

<p>7. ECOG Performance Status 0-2</p> <p>8. adäquate Leberfunktion (ALT, AST, ALT doppelt so hoch, wie oberes Limit)</p> <p>9. adäquate Nierenfunktion (Serum-Kreatinin <1.5mg/dL, Blutharnstoff <30mg/dL)</p> <p>10. Leukozyten >3x10⁹/L oder absolute Neutrophilenzahl >1.5x10⁹/L, Thrombozyten >100x10⁹/L, Hämoglobin >10g/dL</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Nicht kontrollierbare Schmerzen 2. Lebenserwartung <12 Wochen 3. Schwere Herz- bzw. Lungenerkrankung 4. Aktive Infektionen 5. Periphere Neuropathie (Grad 2 oder höher) 6. Schwangerschaft bzw. Stillen</p>	<p>1000 mg/m², zweimal täglich an den Tagen 1-15 eines drei Wochen-Zyklus</p>	<p>Anämie XELOX: 5% FOLFOX4: 0%</p> <p>Neutropenie XELOX: 8% FOLFOX4: 22%</p> <p>Thrombozytopenie XELOX: 10% FOLFOX4: 7%</p> <p>Übelkeit XELOX: 8% FOLFOX4: 4%</p> <p>Erbrechen XELOX: 5% FOLFOX4: 2%</p> <p>Diarrhoe XELOX: 5% FOLFOX4: 2%</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, patients who initially receive gemcitabine-based chemotherapy and have progressive disease may benefit from oxaliplatin-based chemotherapy as a second-line treatment with improved survival. The response rate is promising with both regimens. Therefore, patients with advanced pancreatic cancer who do not respond to first-line, gemcitabine-based chemotherapy alone may be suitable for oxaliplatin-based secondline chemotherapy.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: nicht angegeben

Randomization: keine Randomisierung (retrospektiv)

Blinding: keine Randomisierung (retrospektiv)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: retrospektive Kohorte

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Bodoky, G. et al. A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy. *Investigational New Drugs*. 30. 1216-1223. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------------	------------------

Evidence level: 2

Intervention:

Primary: Gesamtüberleben

<p>Study type: RCT, Phase II, multizentrisch, international (Bulgarien, Ungarn, USA, Rumänien, Australien)</p>	<p>Selumetinib (AZD6244) oral, 100mg, zweimal täglich, durchgehend in drei-Wochen-Zyklus</p>	<p>Secondary: Progress Progressionsfreies Überleben Toxizitäten</p>
<p>Number of Patient: n=70 Gesamtpopulation n=37 Selumetinib n=32 Capecitabin n=1 ausgeschlossen, weil sich Gesundheitszustand rapide verschlechterte</p>	<p>Comparison: Capecitabin oral, 1250 mg/m² zweimal täglich, an den Tagen 1-14, gefolgt von einer Woche Pause in einem drei-Wochen-Zyklus</p>	<p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p>
<p>Recruiting Phase: nicht angegeben</p>		<p>Gesamtüberleben (Median) Selumetinib vs Capecitabin kein statistisch signifikanter Unterschied Selumetinib: 164 Tage (5,4 Monate) Capecitabin: 152 Tage (5,0 Monate) HR 1,03 (80% CI 0,68-1,57) p=0,92</p>
<p>Inclusion Criteria: 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. histologisch und zytologisch bestätigtes metastasiertes Pankreaskarzinom 3. Erstlinie Gemcitabin (auch Radiotherapie+Gemcitabin) 4. WHO Performance Status 0-2 5. Lebenserwartung >12 Wochen 6. Adäquate Nierenfunktion (Kreatinin Clearance >50 mL/min; Serum Kreatinin <1.25 x oberes normales Limit) 7. Adäquate Leberfunktion (Totales Bilirubin <1.5 x oberes normales Limit; ALT und AST <2.5 x oberes normales Limit unabhängig vom Vorhandensein von Lebermetastasen) 8. Thrombozyten ≥100,000/μL; Hämoglobin ≥10 g/dL; Absolute Neutrophilenzahl ≥1,500/μL 9. Kurz-Zeit (ca. 6 Wochen) Capecitabin als Strahlentherapie-Sensibilisator oder adjuvant, wenn die Krankheitskontrolle ≥ 3 Monate</p>		<p>Progress Selumetinib vs Capecitabin kein statistisch signifikanter Unterschied Selumetinib: 32 (84%) Capecitabin: 28 (88%) HR: 0,89 (80% CI 0,60-1,31) p=0,69</p>
<p>Exclusion Criteria: 1. Vorangegangene Therapie mit mit EGFR- Inhibitor 2. Vorangegangene Therapie mit MEK-Inhibitor</p>		<p>Progressionsfreies Überleben (Median) Selumetinib vs Capecitabin kein statistisch signifikanter Unterschied Selumetinib: 63 Tage (2,1 Monate) Capecitabin: 68 Tage (2,2 Monate) HR: 1,24 (80% CI 0,88-1,75) p=0,41</p>
		<p>Toxizitäten (Grad 3/4) Selumetinib vs Capecitabin Keine Angaben zur statistischen Signifikanz</p>
		<p>Akneiforme Dermatitis Selumetinib: 5% Capecitabin: 0%</p>
		<p>Diarrhoe Selumetinib: 3% Capecitabin: 6%</p>
		<p>Erbrechen Selumetinib: 5% Capecitabin: 3%</p>
		<p>Übelkeit Selumetinib: 0% Capecitabin: 6%</p>
		<p>Periphere Ödeme Selumetinib: 3% Capecitabin: 0%</p>
		<p>Abdominelle Schmerzen Selumetinib: 3% Capecitabin: 3%</p>
		<p>Konstipation Selumetinib: 0% Capecitabin: 0%</p>
		<p>Fatigue Selumetinib: 8% Capecitabin: 0%</p>
		<p>Reduzierter Appetit</p>

Selumetinib: 0%
Capecitabin: 0%

Stomatitis
Selumetinib: 0%
Capecitabin: 0%

Hand-Fuß-Syndrom
Selumetinib: 0%
Capecitabin: 22%

Author's Conclusion: In conclusion, the results of this study suggest that secondline selumetinib monotherapy is not significantly different from capecitabine monotherapy in terms of overall survival for patients with mPC who have failed first-line gemcitabine treatment. Selumetinib has been shown to be a well-tolerated second-line treatment option with a manageable safety profile in this patient population, as indicated by the low number of dose interruptions or reductions occurring during this study.

Methodical Notes

Funding Sources: This was a phase II signal-searching study funded by AstraZeneca.

COI: nicht angegeben

Randomization: Patients were randomized 1:1 to receive either 100 mg oral selumetinib BID continuously or 1,250 mg/m² BID oral capecitabine for 2 weeks followed by a 1-week rest period given in 3-weekly cycles.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Seventy patients were randomized (Fig. 1) and all were included in the analysis of the efficacy endpoints (intent-to-treat [ITT] population)

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Heinemann, V. et al. Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: Final results of a randomised phase 3 trial of the 'arbeitsgemeinschaft internistische onkologie' (AIO-PK0104). Gut. 62. 751-759. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 2 Study type: RCT, multizentrisch (46 Zentren), Deutschland Number of Patient: n=281 randomisiert	Intervention: Erstlinie: Capecitabin + Erlotinib Zweitlinie: Gemcitabin (Cap+E/Gem) Capecitabin: 1000 mg/m ²	Primary: Time-to-treatment-failure nach Erst- und Zweitlinie (TTF2) Secondary: Time-to-treatment-failure nach Erstlinie (TTF1) Objektives Ansprechen Gesamtüberleben Toxizitäten Results: TTF2 Gem+E/Cap vs Cap+E/Gem

<p>n=274 letztlich eingeschlossen n=143 Gem+E/Cap n=131 Cap+E/Gem</p> <p>Recruitment Phase: 05/2006-12/2008</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter 18-75 Jahre 2. fortgeschrittenes exokrines Pankreaskarzinom (Stadium III-IV) 3. keine vorhergehende Chemo- oder Radiotherapie 4. ausreichende Organfunktion 5. Karnofsky Performance Status ≥ 60</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>oral 2 x täglich über 2 Wochen dann 1 Woche Pause</p> <p>Erlotinib: 150 mg täglich (oral)</p> <p>Gemcitabin: 1000 mg/m² intravenös (wöchentlich) 7 Wochen 1 Woche Pause dann 3 Wochen 1 Woche Pause</p> <p>Comparison: Erstlinie: Gemcitabin + Erlotinib Zweitlinie: Capecitabin (Gem+E/Cap)</p> <p>Gemcitabin: 1000 mg/m² intravenös (wöchentlich) 7 Wochen 1 Woche Pause dann 3 Wochen 1 Woche Pause</p> <p>Erlotinib: 150 mg täglich (oral)</p> <p>Capecitabin: 1000 mg/m² oral 2 x täglich über 2 Wochen dann 1 Woche Pause</p>	<p>Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+E/Cap: 4,2 Monate Cap+E/Gem: 4,2 Monate HR: 1,00 (95% CI 0,78-1,28) p=1,0</p> <p>TTF1 <i>Gem+E/Cap vs Cap+E/Gem</i> Statistisch Signifikant länger bei Gem+E/Cap Gem+E/Cap: 3,2 Monate Cap+E/Gem: 2,2 Monate HR: 0,69 (95% CI 0,54-0,89) p=0,0034</p> <p>Gesamtüberleben <i>Gem+E/Cap vs Cap+E/Gem</i> kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+E/Cap: 6,2 Monate Cap+E/Gem: 6,9 Monate HR: 1,02 (95% CI: 0,79-1,31) p=0,90</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, AIO-PK0104 is the first phase 3 clinical trial in advanced PC that investigated a prospectively predefined sequential 1st- and 2nd-line treatment strategy including an anti-EGFR targeted biological agent; both treatment arms were tolerated well and clinical efficacy was comparable for TTF2 and OS. A sequential trial design is feasible within a multicentre context, and future clinical studies should also focus on 2nd-line therapy in patients with advanced PC. Furthermore, the KRAS proto-oncogene may also serve as a biomarker in patients with advanced PC treated with anti-EGFR agents; whether this correlation is prognostic or predictive remains to be defined.</p>
---	---	--

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by Hoffmann-La Roche, Germany.

COI: VH: Roche (consultant, honoraria for scientific presentations, research funding). UV-K: none. DW: none. EK: none. AM: none. CW: none. SK: none. GK: none. TCG: none. LFvW: none. MRC: Roche (honoraria for scientific presentations, research funding, travel grants). MG: none. TFG: none. SH-B: none. OR: none. GB: none. TH: none. YDK: none. AJ: none. SN: none. SB: Roche (honoraria for scientific presentations, research funding, travel grants).

Randomization: For this prospective, multicentre, two-arm, AIO phase 3 trial, patients were stratified according to stage (locally advanced vs metastatic disease) and centre; randomisation was performed centrally by fax in a 1:1 ratio.

Blinding: keine Verblindung

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat population n=274

Notes:

Schlüsselfrage:

SF 5.9 Palliative Targeted Therapies
Haben Targeted Therapy Ansätze einen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinom

Inhalt: 10 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Bodoky, G. 2012	2	RCT, Phase II, multizentrisch, international (Bulgarien, Ungarn, USA, Ru Australien)
Chung, V. 2017	2	RCT, Phase II, multizentrisch (61 Kliniken), USA
Eltawil, K. M. 2012	1	Systematisches Review + Metaanalyse
Evans, J. T. R. J. 2017	2	RCT, Phase II, multizentrisch (15 Länder), Australien, Europa, Nordamerika
Heinemann, V. 2013	2	RCT, multizentrisch (46 Zentren), Deutschland
Hurwitz, H. 2018	2	RCT, Phase III, multizentrisch (209 Zentren), international (Auswertung de 1 und JANUS 2 Studien)
Melisi, D. 2018	2	Phase 1b/II Studie, multizentrisch, (24 Zentren), international (Italien, S Frankreich, Deutschland, Schweiz, USA)
Reni, M. 2013	2	RCT, Phase II, multizentrisch (10 Zentren), Italien (PACT-12 Studie)
Schwartzberg, L. S. 2017	2	RCT, Phase II/b, multizentrisch (21 Zentren), USA
Wang, Y. 2016	1	systematisches Review + Metaanalyse

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 2 Bewertung(en)

Eltawil, K. M. et al. Meta-analysis of Phase III randomized trials of molecular targeted therapies for ac pancreatic cancer. HPB. . . 2012			
Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature Reference
Evidence level: 1 Study type: Systematisches Review + Metaanalyse Databases: PubMed, Excerpta Medical Database, Scopus, Web of Science, the Cochrane Central Register of Controlled Trials,	Population: Patienten mit nicht resektablem Pankreaskarzinom Intervention: Gemcitabin plus zielgerichtete Molekular- therapeutika (Bevacizumab, Cetuximab, Erlotinib, Marimastat,	Primary: Gesamtüberleben Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Toxizitäten Results: n=7 Studien n=3973 Patienten n=1981 Gem+MTAs n=1992 Gem Gesamtüberleben Gem+MTAs vs. Gem (7 Studien) kein statistisch signifikanter Unterschied	Kindler Niedzwiedz Hollis Sutherland Schrag D, H et al Gemcitab bevacizur comparec gemcitabi placebo patients advanced pancreati

the hepatobiliary group in the Cochrane Library, EMBASE, CINAHL

Search period: bis 11/2011 (keine Angabe zum Suchzeitraum)

Inclusion Criteria:
 1. unresectable Pankreaskarzinome
 2. Phase III RCTs
 3. Palliative Chemotherapie plus zielgerichtete Molekulartherapeutika (MTAs)
 4. in Studien zugelassene MTAs

Exclusion Criteria:
 1. unresectable Pankreaskarzinome
 2. Phase III RCTs
 3. Palliative Chemotherapie plus zielgerichtete Molekulartherapeutika (MTAs)
 4. in Studien zugelassene MTAs

Axitinib, Pembrexed, Tipifarnib) (Gem+MTAs)

Comparison: Gemcitabin (Monotherapie oder in Kombination mit Placebo) (Gem)

HR 0,94 (95%CI: 0,87-1,01)
 p=0,09

Progressionsfreies Überleben
 Gem+MTAs vs. Gem (7 Studien)
 statistisch signifikant höher in Gem+MTAs
 HR 0,86 (95%CI: 0,79-0,93)
 p=0,000

Ansprechen
Objektive Ansprechrage
 Gem+MTAs vs. Gem (7 Studien)
 statistisch signifikant höher in Gem+MTAs
 OR 1,35 (95%CI: 1,05-1,74)
 p=0,01

Toxizitäten
Grad 3-4
 Gem+MTAs vs. Gem (7 Studien)
 statistisch signifikant höher in Gem+MTAs
 OR 1,79 (95%CI: 1,50-2,13)
 p=0,00

Grad 5 (behandlungsspezifische Mortalität)
 Gem+MTAs vs. Gem (6 Studien)
 statistisch signifikant höher für Gem+MTAs
 OR 2,19 (95%CI: 1,19-4,0)
 p=0,01

Author's Conclusion: This is the first meta-analysis on the results of MTAs in the treatment of unresectable PC. For reasons that are still not very well understood, PC appears to be very resistant, not only to well known cytotoxic agents, but also to the MTAs currently available. The findings of this study do not support the use of available MTAs in combination with gemcitabine for the palliation of patients affected by advanced PC. Although the enthusiasm for MTAs in PC has declined because of their modest effects and high costs, further RCTs combining MTAs with FOLFIRNOX should be encouraged. In further trials, cost-effective analyses should also be included among the outcomes of interest as the costs of adding MTAs to other cytotoxic agents will remain a significant constraint on the wide use of these agents in the treatment of patients with PC.

cancer: p
 trial of the
 and the L
 Group B
 80303).
 Oncol :
 3622.

Philip
 Benedetti
 Corless C
 R, O'Rei
 Flynn P.
 (2010) P
 study co
 gemcitabi
 cetuximal
 gemcitabi
 patients
 advanced
 pancreatic
 adenocar
 Southwes
 Oncology
 –
 intergroup
 S0205.
 Oncol :
 3610.

Moore
 Goldstein
 Hamm J,
 Hecht
 Gallinger
 (2007)
 plus gem
 comparec
 gemcitabi
 alone in
 with a
 pancreatic
 cancer: a
 III trial
 National
 Institute
 Canada
 Trials G
 Clin
 25:1960–1

Bramhall
 Schulz
 Nemunait
 Brown PE
 M, Buck
 (2002) A
 blind
 controlled
 randomized
 comparin
 gemcitabi
 marimast
 gemcitabi
 placebo
 line the
 patients
 advanced
 pancreatic

cancer.
Cancer
167.

van Cut
van de V
Karasek I
H, Verve
Szawlows
al. (2004)
trial
gemcitabi
tipifarnib
comparec
gemcitabi
placebo
advanced
pancreati
cancer.
Oncol
1438.

Kindler H
T, Rich
Bennoun
Létourne
Okusaka
(2011)
plus gem
versus
plus gem
in patier
advanced
pancreati
adenocar
a dou
randomiz
phase 3
Lancet
12:256–26

Oettle
Richards
Ramanath
van Laet
Peeters M
M et al. (2011)
phase III
pemetrex
gemcitabi
versus
gemcitabi
patients
unresecta
metastatic
pancreati
cancer.
Oncol
1645.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: None declared.

Study Quality: Bewertungsinstrument: Cochrane Collaboration risk assessment tool

Ergebnis: Design und Intervention der eingeschlossenen RCTs als homogen eingestuft

Heterogeneity: nicht angegeben

Publication Bias: Bewertung: Funnel-Plot-Analyse

Ergebnis: Risiko für Publikation Bias als gering eingestuft, symmetrische Verteilung im Verhältnis z Behandlungseffekt und Studiengröße

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: unklar

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: ja

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: nein

Wang, Y. et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus erlotinib for locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. Drug Design, Development and Therapy. 10. 1961-1972

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: systematisches Review + Metaanalyse Databases: systematisches Review + Metaanalyse</p> <p>Search period: bis 10/2015 (keine Angabe zum Suchzeitraum)</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Pankreaskarzinom, lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Pankreaskarzinom 2. Behandlung mit Gemcitabin + Erlotinib in jeder Linie 3. eins der berichteten Outcomes: objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, 1-Jahres Überleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Nebenwirkungen 4. prospektive oder retrospektive Studien mit GemErlo Studienarm oder single-arm</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Population: Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Pankreaskarzinom</p> <p>Intervention: Gemcitabin + Erlotinib (GemErlo)</p> <p>Comparison: Gemcitabin allein (Gem)</p> <p>Gemcitabin + Placebo (GemPlac)</p>	<p>Primary: Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, 1-Jahres Überleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Toxizitäten</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: n=24 Studien (5 retrospektive, 9 single-arm Phase II, 6 Phase II RCTs, 3 Phase III RCTs, 1 Phase 1b Studie) n=1742 Patienten</p> <p>Ansprechen <u>Objektive Ansprechrate</u> <i>GemErlo (20 Studien) (gepoolt)</i> 14,4% (95%CI: 11,6%-17,7%)</p> <p><i>GemErlo (1,000 mg/m²; 100-150mg/d) vs. GemPlac (1 RCT)</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied GemErlo: 8,6% GemPlac: 8,0%</p> <p><i>GemErlo vs. Gem (1 retro)</i> Statistische Signifikanz nicht angegeben GemErlo: 15,9% Gem: 12,7%</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u> <u>Studiengröße</u> Große Studien GemErlo (3 Studien) 9,0% (7,1-11,3)</p>	<p>Moore MJ, Goldstein D, Hamm J. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 2007;25:1464-1471.</p> <p>Dragovich T, Huberman M, Von Hoff D. Erlotinib plus gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer: a phase II trial. Cancer (Pharm). 2007;60:295-303.</p> <p>Ardavanis A, Kountourakis P, Karagiannis D, Doufexis D, Tzovaras AA, Rigopoulos A. Biweekly gemcitabine (GEM) in combination with erlotinib (ERL): an active and promising regimen for advanced pancreatic cancer. Anticancer Res. 2009;29:5211-5217.</p> <p>Bengala C, Sternieri R, Malavasi F. Phase II trial of erlotinib in combination with increasing dose of gemcitabine given as continuous intravenous infusion in advanced pancreatic cancer (advanced pancreatic cancer). ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium [abstract number: 156]. Available from: http://meetinglibrary.asco.org/content/156. Accessed January 28, 2009.</p> <p>Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennis F, et al. Phase III trial of bevacizumab plus erlotinib combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. Clin Oncol. 2009;27:2231-2237.</p> <p>Cheng YJ, Bai CM, Zhang ZJ. Efficacy of gemcitabine combined with erlotinib in patients with advanced pancreatic cancer. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2010;32:421-423.</p> <p>Milella M, Vaccaro V, Sperduti I, et al. Study of erlotinib (E) combined with dose-rate gemcitabine (FDR-Gem) as</p>

<p>Kleine Studien GemErlo (17 Studien) 16.8% (13.8-20.2)</p> <p>Dosierung Gem 1,000 mg/m² (17 Studien) 13.3% (10.7–16.4)</p> <p>>1,000 mg/m² (3 Studien) 21.6% (12.8–34.0)</p> <p>Dosierung Erlo 100 mg/d (14 Studien) 15.3% (12.1–19.2)</p> <p>100–150 mg/d (3 Studien) 8.2% (5.6–11.8)</p> <p>150 mg/d (3 Studien) 15.1% (7.7–27.6)</p> <p>Krankheitskontrollrate GemErlo (19 Studien) (gepoolt) 55,0% (95%CI: 51.5%-58.5%)</p> <p>GemErlo (1,000 mg/m²; 100-150mg/d) vs. GemPlac (1 RCT) Kein statistisch signifikanter Unterschied GemErlo: 57,5% GemPlac: 49,2%</p> <p>GemErlo vs. Gem (1 retro) Statistische Signifikanz nicht angegeben Kein statistisch signifikanter Unterschied GemErlo: 59,1% Gem: 63,8%</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u> Studiengröße Große Studien GemErlo (3 Studien) 57,0% (53.4–60.5)</p> <p>Kleine Studien GemErlo (7 Studien) 53.9% (49.0–58.8)</p> <p>Dosierung Gem 1,000 mg/m² (15 Studien) 55.2% (52.2–58.2)</p> <p>>1,000 mg/m² (4 Studien) 53.7% (37.8–68.9)</p>	<p>treatment for advanced adenocarcinoma of the pancreas (PDAC). 2010 ASCO Meeting [abstract number: e14565]. Available from: http://meetinglibrary.asco.org/content/74. Accessed June 4, 2010.</p> <p>Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A. Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. Cancer Sci. 2011;102:431.</p> <p>Boeck S, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt A. Erlotinib 150 mg daily plus chemotherapy in advanced pancreatic cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized cross-over phase III trial of the "Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie." Anticancer Drugs. 2011;22:100.</p> <p>Stuebs P, Habermann P, Zierau K, et al. Erlotinib plus gemcitabine and docetaxel versus gemcitabine and erlotinib: a multicenter, randomized, controlled, phase III trial. J Clin Oncol. 2011;29:4311–4319.</p> <p>Kim GP, Foster NR, Salim M, et al. Randomized phase II trial of panitumumab (P), erlotinib (E), and gemcitabine (G) versus erlotinib-gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic adenocarcinoma. 2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium [abstract number: 405]. Available from: http://meetinglibrary.asco.org/content/103. Accessed January 20, 2011.</p> <p>Feliu J, Borrega P, León A, et al. Erlotinib plus gemcitabine associated with erlotinib in advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2011;29:215–222.</p> <p>Llarena MA, Mane J, Lopez-Vivanco C, et al. Gemcitabine (G) fixed-dose-rate (FDR) plus erlotinib (E) in patients with advanced pancreatic cancer (a phase II study). 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium [abstract number: 304]. Available from: http://meetinglibrary.asco.org/content/103. Accessed January 20, 2011.</p> <p>Aranda E, Manzano JL, Rivera F, et al. Erlotinib plus gemcitabine in unresectable metastatic adenocarcinoma of the pancreas: relationship between skin rash and overall survival (Pantar study). Ann Oncol. 2012;23:1925.</p> <p>Jeon EK, Won HS, Ko YH, et al. Comparison of the efficacy and the toxicity</p>
---	---

<p>Dosierung Erlo 100 mg/d (13 Studien) 54.2% (49.8–58.6)</p>	<p>gemcitabine with capecitabine (C gemcitabine with erlotinib (C unresectable pancreatic cancer. J Car Clin Oncol. 2012;138:1625–1630.</p>
<p>100–150 mg/d (3 Studien) 59.8 (48.0–70.5)</p>	<p>Modiano M, Keogh GP, Manges F Apricot-P: a randomized placebo-co phase II study of COX-2 inhibitor apri placebo in combination with gemcita erlotinib in advanced or m adenocarcinoma of the pancreas. 201 Gastrointestinal Cancers Syn [abstract number: 253]. Available http://meetinglibrary.asco.org/content 115. Accessed January 19, 2012.</p>
<p>150 mg/d (3 Studien) 53.4 (43.7–62.9)</p>	<p>Park S, Chung MJ, Park JY, et al. Pha of erlotinib plus gemcitabine chemotr Korean patients with advanced pa cancer and prognostic facto chemotherapeutic response. Gut 2013;7:611–615.</p>
<p>1-Jahres Überleben GemErlo (8 Studien) (gepoolt) 28,5% (95%CI: 24,0%-33,4%)</p>	<p>Van Cutsem E, Li CP, Nowara E, et escalation to rash for erlotini gemcitabine for metastatic pancreatic the phase II RACHEL study 2014;111:2067–2075.</p>
<p>GemErlo (1,000 mg/m²; 100-150mg/d) vs. GemPlac (1 RCT) statistisch signifikant höher bei GemErlo GemErlo: 23% GemPlac: 17%</p>	<p>Lim JY, Cho JH, Lee SJ, Lee DK, Y Cho JY. Gemcitabine combine capecitabine compared to gemcitab or without erlotinib as first-line chem in patients with advanced pancreatic Cancer Res Treat. 2015;47:266–273.</p>
<p>GemErlo vs. Gem (1 retro) Statistische Signifikanz nicht angegeben GemErlo: 22,7% Gem: 25,5%</p>	<p>Wilmink J, Kordes S, Zwinderman K R, Punt CJA, Richel D. A phase II ran placebo controlled study to evalu efficacy of the combination of gem erlotinib and metformin in patier locally advanced or metastatic pa cancer. 2014 ASCO Annual Meeting number: 4021]. Available http://meetinglibrary.asco.org/content 144. Accessed May 30, 2014.</p>
<p>Progressionsfreies Überleben GemErlo (13 Studien) 2,63-9,6 Monate, meist weniger als 5 Monate</p>	<p>Philip PA, Goldman B, Ramanathan F Dual blockade of epidermal growt receptor (EGFR) and insulin-like factor receptor-1 (IGF-1R) signa metastatic pancreatic cancer: phase randomized phase II trial of gem erlotinib, and cixutumumab gemcitabine plus erlotinib (SWOG Cancer. 2014;120:2980–2985.</p>
<p>GemErlo (1,000 mg/m²; 100-150mg/d) vs. GemPlac (1 RCT) statistisch signifikant höher bei GemErlo GemErlo: 3,75 Monate GemPlac: 3,55 Monate HR 0,77 (95%CI: 0,64- 0,92)</p>	<p>Diaz Beveridge R, Alcolea V, Aparicio Management of advanced pancreatic with gemcitabine plus erlotinib: effi safety results in clinical practic 2014;15:19–24.</p>
<p>GemErlo vs. Gem (1 retro) Statistische Signifikanz nicht angegeben GemErlo: 2,9 Monate Gem: 5,2 Monate</p>	<p>Semrad T, Barzi A, Lenz HJ, Pharmacodynamic separation of gem and erlotinib in locally advan metastatic pancreatic cancer: therape biomarker results. Int J Clin 2015;20:518–524.</p>
<p>Gesamtüberleben GemErlo (18 Studien) 6-10 Monate</p>	
<p>GemErlo (1,000 mg/m²; 100-150mg/d) vs. GemPlac (1 RCT) statistisch signifikant höher bei GemErlo GemErlo: 6,24 Monate GemPlac: 5,91 Monate HR 0,82 (95%CI: 0,69- 0,99)</p>	

GemErlo vs. Gem (1 retro)

Statistische Signifikanz nicht angegeben

GemErlo: 9,9 Monate

Gem: 10,4 Monate

Toxizitäten

GemErlo (21 Studien)

48 Nebenwirkungen

Nach Häufigkeiten:

Behandlungsspezifische Mortalität

3,0% (29/976)

Hämatologisch

Anämie (18 Studien)

Grad 1/2: 31.6% (332/1,049)

Grad 3/4: 7.1% (89/1,245)

Gesamt: 32.6% (421/1,291)

Leukozytopenie (7 Studien)

Grad 1/2: 38.0% (86/226)

Grad 3/4: 27.4% (62/226)

Gesamt: 61.4% (148/241)

Neutropenie (17 Studien)

Grad 1/2: 8.0% (82/1,020)

Grad 3/4: 13.9% (159/1,147)

Gesamt: 27.8% (356/1,282)

Thrombozytopenie (19 Studien)

Grad 1/2: 25.9% (277/1,069)

Grad 3/4: 5.2% (63/1,216)

Gesamt: 25.9% (343/1,326)

Gastrointestinal

Anorexia (5 Studien)

Grad 1/2: 18.8% (124/659)

Grad 3/4: 3.6% (24/659)

Gesamt: 22.4% (148/659)

Diarrhö (18 Studien)

Grad 1/2: 25.1% (293/1,167)

Grad 3/4: 3.3% (44/1,328)

Gesamt: 34.2% (340/1,404)

Übelkeit/Erbrechen (15 Studien)

Grad 1/2: 43.3% (402/927)

Grad 3/4: 4.2% (40/953)

Gesamt: 43.1% (443/1,029)

Stomatitis (7 Studien)

Benavides M, Plazas JG, Guillen C (E) Gemcitabine (G)/erlotinib (E) gemcitabine/erlotinib/capecitabine in line treatment of patients with m pancreatic cancer (mPC): efficacy an results of a phase IIb randomized stu the Spanish TTD. 2014 ASCO Annual [abstract number: 4122]. Available <http://meetinglibrary.asco.org/content/144>. Accessed May 30, 2014.

Grad 1/2: 16.0%
(118/737)

Grad 3/4: 0.8% (6/737)

Gesamt: 16.8% (124/737)

Leberschädigung (7 Studien)

Grad 1/2: 47.0% (71/151)

Grad 3/4: 8.4% (20/237)

Gesamt: 36.1% (91/252)

Hautausschlag (18 Studien)

Grad 1/2: 34.3%
(443/1,292)

Grad 3/4: 3.9% (55/1,388)

Gesamt: 34.3%
(504/1,469)

Andere

Asthenia/Fatigue (13 Studien)

Grad 1/2: 27.7%
(295/1,065)

Grad 3/4: 6.4% (77/1,200)

Gesamt: 29.3%
(374/1,276)

Fieber (3 Studien)

Grad 1/2: 18.7% (81/434)

Grad 3/4: 0.5% (2/434)

Gesamt: 19.2% (83/434)

Infektionen (5 Studien)

Grad 1/2: 12.4% (61/492)

Grad 3/4: 9.7% (48/492)

Gesamt: 25.2% (109/492)

Interstitiale

Lungenerkrankung (3 Studien)

Grad 1/2: 3.5% (23/655)

Grad 3/4: 0.4% (3/655)

Gesamt: 3.9% (26/655)

Author's Conclusion:

Based on the results of this meta-analysis, GemErlo treatment was shown to have a favorable therapeutic effect in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. Most of the AEs were tolerable, while some severe AEs needed careful detection. To make more efficient regimens for patients with advanced pancreatic cancer, the comparison between the GemErlo treatment and gemcitabine in combination with other cytotoxic drugs or targeted drugs warrants further study.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: The authors report no conflicts of interest in this work.

Study Quality:

Heterogeneity: Cochran's Q-Test, I²
objektive Ansprechrate I²=35.7%, P=0.001

3 große Studien I²=0%, P=0.363

17 kleine Studien I²=18.8%, P=0.157

Dosis Gem

1,000 mg/m² I²=32.6%, P=0.013

>1,000 mg/m² I²=34.2%, P=0.111

Dosis Erlo

100 mg/d I²=35.8%, P=0.006

100–150 mg/d I²=30.6%, P=0.143

Krankheitskontrolle I²=23.3%, P=0.094

3 große Studien I²=0%, P=0.340

7 kleine Studien I²=26.6%, P=0.069

Dosis Gem

1,000 mg/m² I²=8.7%, P=0.257

>1,000 mg/m² I²=41.3%, P=0.017

Dosis Erlo

100 mg/d I²=28.8%, P=0.060

100–150 mg/d I²=23.1%, P=0.193

150 mg/d I²=0%, P=0.294

1-Jahres Überleben I²=29.4%, P=0.082

Publication Bias: Bewertungsinstrument: Funnel Plot

Ergebnisse: The shape of the funnel plots for the ORR (Figure 5A) and DCR (Figure 5B) appeared to be approximately symmetrical and indicated that publication bias might not have a significant effect on our results

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

PICO Frage klar formuliert: ja

Ausreichende Suchstrategie: ja

Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert: ja

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt: unklar

Metaanalyse erfolgt: ja

Prüfung der Heterogenität: ja

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 8 Bewertung(en)

Bodoky, G. et al. A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy. Investigational New Drugs. 30. 1216-1223. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II, multizentrisch, international (Bulgarien, Ungarn, USA, Rumänien, Australien)</p> <p>Number of Patient: n=70 Gesamtpopulation n=37 Selumetinib</p>	<p>Intervention: Selumetinib (AZD6244) oral, 100mg, zweimal täglich, durchgehend in drei-Wochen-Zyklus</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progress Progressionsfreies Überleben Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben (Median) Selumetinib vs Capecitabin</p>

n=32 Capecitabin
n=1 ausgeschlossen, weil sich Gesundheitszustand rapide verschlechterte

Recruiting Phase: nicht angegeben

Inclusion Criteria: 1. Alter ≥ 18 Jahre
2. histologisch und zytologisch bestätigtes metastasiertes Pankreaskarzinom

3. Erstlinie Gemcitabin (auch Radiotherapie+Gemcitabin)

4. WHO Performance Status 0-2

5. Lebenserwartung >12 Wochen

6. Adäquate Nierenfunktion (Kreatinin Clearance >50 mL/min; Serum Kreatinin <1.25 x oberes normales Limit)

7. Adäquate Leberfunktion (Totales Bilirubin <1.5 x oberes normales Limit; ALT und AST

<2.5 x oberes normales Limit unabhängig vom Vorhandensein von Lebermetastasen)

8. Thrombozyten $\geq 100,000/\mu\text{L}$; Hämoglobin ≥ 10 g/dL; Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,500/\mu\text{L}$

9. Kurz-Zeit (ca. 6 Wochen) Capecitabin als Strahlentherapie-Sensibilisator oder adjuvant, wenn die Krankheitskontrolle ≥ 3 Monate

Exclusion Criteria: 1. Vorangegangene Therapie mit mit EGFR- Inhibitor

2. Vorangegangene Therapie mit MEK-Inhibitor

Comparison:
Capecitabin oral, 1250 mg/m² zweimal täglich, an den Tagen 1-14, gefolgt von einer Woche Pause in einem drei-Wochen-Zyklus

kein statistisch signifikanter Unterschied
Selumetinib: 164 Tage (5,4 Monate)
Capecitabin: 152 Tage (5,0 Monate)
HR 1,03 (80% CI 0,68-1,57)
p=0,92

Progress
Selumetinib vs Capecitabin
kein statistisch signifikanter Unterschied
Selumetinib: 32 (84%)
Capecitabin: 28 (88%)
HR: 0,89 (80% CI 0,60-1,31)
p=0,69

Progressionsfreies Überleben (Median)
Selumetinib vs Capecitabin
kein statistisch signifikanter Unterschied
Selumetinib: 63 Tage (2,1 Monate)
Capecitabin: 68 Tage (2,2 Monate)
HR: 1,24 (80% CI 0,88-1,75)
p=0,41

Toxizitäten (Grad 3/4)
Selumetinib vs Capecitabin
Keine Angaben zur statistischen Signifikanz

Akneiforme Dermatitis

Selumetinib: 5%
Capecitabin: 0%

Diarrhoe

Selumetinib: 3%
Capecitabin: 6%

Erbrechen

Selumetinib: 5%
Capecitabin: 3%

Übelkeit

Selumetinib: 0%
Capecitabin: 6%

Periphere Ödeme

Selumetinib: 3%
Capecitabin: 0%

Abdominelle Schmerzen

Selumetinib: 3%
Capecitabin: 3%

Konstipation

Selumetinib: 0%
Capecitabin: 0%

Fatigue

Selumetinib: 8%
Capecitabin: 0%

Reduzierter Appetit

Selumetinib: 0%
Capecitabin: 0%

Stomatitis

Selumetinib: 0%
Capecitabin: 0%

Hand-Fuß-Syndrom

Selumetinib: 0%
Capecitabin: 22%

Author's Conclusion: In conclusion, the results of this study that secondline selumetinib monotherapy is not significantly from capecitabine monotherapy in terms of overall survival for with mPC who have failed first-line gemcitabine treatment. Sel has been shown to be a well-tolerated second-line treatment op a manageable safety profile in this patient population, as indi the low number of dose interruptions or reductions occurring this study.

Methodical Notes

Funding Sources: This was a phase II signal-searching study funded by AstraZeneca.

COI: nicht angegeben

Randomization: Patients were randomized 1:1 to receive either 100 mg oral selumetinib BID continuously mg/m² BID oral capecitabine for 2 weeks followed by a 1-week rest period given in 3-weekly cycles.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: Seventy patients were randomized (Fig. 1) and all were included in the analysis efficacy endpoints (intent-to-treat [ITT] population)

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Chung, V. et al. Effect of Selumetinib and MK-2206 vs Oxaliplatin and Fluorouracil in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer After Prior Therapy: SWOG S1115 Study Randomized Clinical Trial. JAMA oncology 522. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II, multizentrisch (61 Kliniken), USA</p> <p>Number of Patient: n=120</p> <p>Gesamtpopulation: n=62 mFOLFOX, n=58 Sel+MK</p> <p>Recruitment Phase: 09/2012 – 05/2014</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Alter ≥ 18 Jahre Zubrod Performance Status 0-1 histologisch oder zytologische bestätigtes 	<p>Intervention: Selumetinib+MK-2206 (Sel+MK)</p> <p>Selumetinib: oral, 100m/Tag</p> <p>MK-2206: oral, 135mg/Woche</p> <p>Comparison: mFOLFOX</p> <p>Oxaliplatin: intravenös, 85mg/m²</p> <p>Fluoruracil: intravenös, 2400 mg/m² (verabreicht über 46-48 Stunden)</p> <p>An den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-up: bis zum Tod oder bis 3 Jahre nach Registrierung für die Studie</p> <p>Gesamtüberleben <u>Sel+MK vs. mFOLFOX</u> kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p>Sel+MK: 3,9 Monate mFOLFOX: 6,7 Monate HR 1,37 (95% CI 0,90-2,08) p=0,15</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Sel+MK vs. mFOLFOX</u> statistisch signifikant länger bei mFOLFOX</p> <p>Sel+MK: 1,9 Monate mFOLFOX: 2,0 Monate HR 1,61 (95% CI 1,07-2,43) p=0,02</p>

metastasiertes PDAC

4. Gemcitabin-Therapie 14 Tage vor Registrierung beendet

5. Erholt von den Nebenwirkungen der Gemcitabin-Therapie

6. Normale Nierenfunktion

7. Normale Herzfunktion

8. Bei Lebermetastasen: Totales Bilirubin-Level nicht höher als normal, AST und ALT <2,5 x oberes Limit, ALP <3 x oberes Limit

9. Serumalbumin mindestens 2,5 g/dl

Exclusion Criteria:

1. Neuroendokriner Tumor
2. Lymphom
3. Ampulläres Adenokarzinom
4. Unkontrollierte Diarrhoe
5. Vorherige Therapie: FOLFOX, FOLFIRINOX, andere Oxaliplatin-basierte Chemotherapien, MEK-, PI3K- oder AKT-Inhibitoren
6. Einschränkung des Sehvermögens (außer Myopie, Hyperopie, Presbyopie)

Toxizitäten
Sel+MK vs. mFOLFOX
keine Angabe zur statistischen Signifikanz

Grad ≥ 3
Sel+MK: 67%
mFOLFOX: 37%

Übelkeit
Sel+MK: 41%
mFOLFOX: 60%

Erbrechen
Sel+MK: 31%
mFOLFOX: 31%

Fatigue
Sel+MK: 41%
mFOLFOX: 56%

Anorexie
Sel+MK: 33%
mFOLFOX: 32%

Therapie-Abbrüche
Sel+MK: 22%
mFOLFOX: 10%

Author's Conclusion: A better understanding of the underlying networks driving pancreatic cancer progression and potential mechanisms is required. Also, the role of preclinical models of pancreatic cancer and the optimal translation of preclinical successes into trials must be improved. Moreover, clinical testing of targeted agents must be improved. Validation of target modulation in treated patients. Obtaining tissue before and after treatment is challenging for this population of patients. The recent advances in liquid biopsies may help to remove the hurdle of serial tissue sampling.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by National Institutes of Health/National Cancer Institute/National Cancer Trials Network (grants CA180888, CA180819, CA180820, CA180847, CA180821, CA180835, CA 180846, CA180801, CA180828, CA189804, CA180798); National Institutes of Health/National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program (grants CA189821, CA189830, CA189960, CA189971, CA189808, CA189954, CA189809, CA189853, CA189953, CA189858); National Institutes of Health/National Cancer Institute legacy grants (grants CA11083, CA46368, CA58723, CA04919, CA46113); and the Susan E. Riley Foundation. AstraZeneca | AstraZeneca, selumetinib, and Merck & Co, Inc, MK-2206. **Role of the Funder/Sponsor:** The funders had no role in the design, conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

COI: Dr Chung has received honoraria, acted in a consulting or advisory role, and been part of the speakers bureau for Celgene and received research funding from Novartis. Dr Philip has received honoraria from Celgene, acted in a consulting or advisory role for Celgene, Merrimack, and Halozyme, and received research funding from Celgene, Merck. Dr Wang-Gillam has received honoraria from Axis, acted in a consulting or advisory role for Celgene, Merrimack, and Pfizer, and received research funding from Aduro, Chemocentry, CTI Biopharma, Millennium

Merrimack, Newlink, EMD Precision, and AstraZeneca. Dr Tejani has received research funding from Bayer. Dr Al Baghdadi holds stock or other own. Exelixis, Array Biopharma, Tracon Pharmaceuticals, Cerulean, and Spectrum Pharmaceuticals, has act consulting or advisory role for Seattle Genetics and Incyte, and received travel, accommodations, and expenses. Celgene and Cardinal Health. Dr Doyle holds a patent as co-discoverer of the ABCG2 (BCRP) transport unrelated to the S1115 trial. Dr Lowy has received honoraria from Pfizer, has acted in a consulting or advisory Merck and Halozyme, and has provided expert testimony for Merck. No other disclosures are reported.

Randomization: Patients were randomized 1:1 to selumetinib plusMK-2206 or mFOLFOXby the SWOG S Center using a dynamic balancing algorithm20with stratification based on duration of prior systemic chemotherapy (>4 months) and presence or absence of liver metastases.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Evans, J. T. R. J. et al. Phase 2 placebo-controlled, double-blind trial of dasatinib added to gemcitabine in patients with locally-advanced pancreatic cancer. *Annals of Oncology*. 28. 354-361. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II, multizentrisch (15 Länder), Australien, Europa, Nordamerika</p> <p>Number of Patient: n=202 Gesamtpopulation n=100 Gem+Dasa n=102 Gem+Plac</p> <p>Recruitment Phase: nicht angegeben Stichtag 2. Dezember 2013</p> <p>Inclusion Criteria: 1. pathologisch bestätigtes PDAC 2. nicht resektabel 3. nicht metastasiert 4. weitere Kriterien im Supplement (nicht einsehbar)</p>	<p>Intervention: Gemcitabin+Dasatinib (Gem+Dasa) Gemcitabin: 1000 mg/m² (30-minütige intravenöse Infusion) an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus Dasatinib 100 mg oral</p> <p>Comparison: Gemcitabin+Placebo (Gem+Plac) Gemcitabin: 1000 mg / m² (30-minütige intravenöse Infusion) an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus Placebo: Tabletten</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben Gem+Dasa vs. Gem+Plac Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+Dasa: 375 Tage Gem+Plac: 393 Tage HR 1,16 (95% CI 0,81-1,65) p=0,5656</p> <p>Progressionsfreies Überleben Gem+Dasa vs. Gem+Plac Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+Dasa: 167 Tage Gem+Plac: 166 Tage HR 1,03; 95% CI 0,76-1,39 p=0,8731</p> <p>Toxizitäten (Grad ≥3) <i>Keine Angaben zur statistischen Signifikanz</i></p> <p>Übelkeit Anzahl der Ereignisse / n (%) Gem+Dasa 2 (2) Gem+Plac 1 (1)</p> <p>Neutropenie Anzahl der Ereignisse / n (%)</p>

Exclusion Criteria:

Gem+Dasa 32 (33)
Gem+Plac 26 (26)

Fatigue

Anzahl der Ereignisse / n (%)
Gem+Dasa 16 (16)
Gem+Plac 9 (9)

Anämie

Anzahl der Ereignisse / n (%)
Gem+Dasa 12 (12)
Gem+Plac 5 (5)

Erbrechen

Anzahl der Ereignisse / n (%)
Gem+Dasa 4 (4)
Gem+Plac 2 (2)

Thrombozytopenie

Anzahl der Ereignisse / n (%)
Gem+Dasa 13 (13)
Gem+Plac 11 (11)

Abdominale Schmerzen

Anzahl der Ereignisse / n (%)
Gem+Dasa 10 (10)
Gem+Plac 2 (2)

Diarrhö

Anzahl der Ereignisse / n (%)
Gem+Dasa 6 (6)
Gem+Plac 1 (1)

Appetitverlust

Anzahl der Ereignisse / n (%)
Gem+Dasa 2 (2)
Gem+Plac 2 (2)

Konstipation

Anzahl der Ereignisse / n (%)
Gem+Dasa 3 (3)
Gem+Plac 0 (0)

Periphere Ödem

Anzahl der Ereignisse / n (%)
Gem+Dasa 5 (5)
Gem+Plac 1 (1)

Pyrexia

Anzahl der Ereignisse / n (%)
Gem+Dasa 1 (1)
Gem+Plac 2 (2)

Dyspnoe

Anzahl der Ereignisse / n (%)
Gem+Dasa 3 (3)
Gem+Plac 4 (4)

Anstieg ALT

Anzahl der Ereignisse / n (%)
Gem+Dasa 9 (9)
Gem+Plac 3 (3)

Pleuraerguss

Anzahl der Ereignisse / n (%)
Gem+Dasa 6 (6)
Gem+Plac 0 (0)

Asthenie

Anzahl der Ereignisse / n (%)**Gem+Dasa 4 (4)****Gem+Plac 4 (4)****Gewichtsverlust****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 2 (2)****Gem+Plac 0 (0)****Oberbauchschmerzen****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 2 (2)****Gem+Plac 0 (0)****Schlaflosigkeit****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 1 (1)****Gem+Plac 0 (0)****Anstieg AST****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 4 (4)****Gem+Plac 2 (2)****Anstieg ALP****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 9 (9)****Gem+Plac 2 (2)****Hypokaliämie****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 7 (7)****Gem+Plac 4 (4)****Leukopenie****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 5 (5)****Gem+Plac 7 (7)****Anstieg Bilirubin****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 5 (5)****Gem+Plac 3 (3)****Schwindel****Anzahl der Ereignisse / n (%)****Gem+Dasa 0 (0)****Gem+Plac 1 (1)****Grad ≤ 2 , nicht ≥ 3** **Angst****Alopezie****Blähungen****Dysgeusie****Kopfschmerzen****Husten****Hautausschlag****Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen****Gem+Dasa 32%****Gem+Plac 25%**

Author's Conclusion: In conclusion, addition of dasatinib to gem failed to increase OS or PFS in patients with locally-advanced. Because this trial did not include pharmacodynamics, it is not to conclude whether dasatinib penetration of the tumor was adequate to inhibit tumoral Src. Conversely, the dasatinibgemcitabine com

generated increased toxicity relative to gemcitabine alone. This burden led to earlier discontinuation of combination therapy and contributed to the failure to improve OS. Alternative clinical trials with other drug combinations or sequenced schedules of administration could be pursued to further define a role for Src inhibition in treatment via metastasis inhibition.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization, Princeton, NJ, USA, and Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA (no grant numbers apply).

COI: BM served as a consultant and received honoraria from Lilly, Novartis, Roche, Pfizer, Bayer, BMS, Astellas, and Amgen. ISB serve on Speakers' Bureau at Bayer and has research funding from Merck Serono and Bristol-Myers Squibb. LS served as a consultant to Bayer, Roche, Novartis, Janssen, and LGD; research funding from Bavarian Biotech, Genentech, Janssen Cilag, Roche, Lilly, Exelixis, Sotio, and Merck Serono. CL, ER, AE are employees of Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization. LS is an employee of Bristol-Myers Squibb. MJM, EVC, and JMC have no conflicts of interest to report. T.R.J. Evans' employing institution have received honoraria from Bristol-Myers Squibb and Celgene for whom he has served as a consultant and on Speakers' Bureau, and from whom he has received support to attend international scientific conferences.

Randomization: 1:1 Randomisierung

Blinding: doppelt verblindet

Dropout Rate/ITT-Analysis: intent-to-treat-analysis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: unklar

Heinemann, V. et al. Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: Final results of a randomised phase 3 trial. *Arbeitsgemeinschaft internistische onkologie* (AIO-PK0104). *Gut*. 62. 751-759. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, multizentrisch (46 Zentren), Deutschland</p> <p>Number of Patient: n=281 randomisiert n=274 letztlich eingeschlossen n=143 Gem+E/Cap n=131 Cap+E/Gem</p> <p>Recruiting Phase: 05/2006-12/2008</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter 18-75 Jahre 2.</p>	<p>Intervention: Erstlinie: Capecitabin + Erlotinib Zweitlinie: Gemcitabin (Cap+E/Gem)</p> <p>Capecitabin: 1000 mg/m² oral 2 x täglich über 2 Wochen dann 1 Woche Pause</p> <p>Erlotinib: 150 mg täglich (oral)</p>	<p>Primary: Time-to-treatment-failure nach Erst- und Zweitlinie (TTF2)</p> <p>Secondary: Time-to-treatment-failure nach Erstlinie (TTF1)</p> <p>Objektives Ansprechen Gesamtüberleben Toxizitäten</p> <p>Results: TTF2 <i>Gem+E/Cap vs Cap+E/Gem</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied <i>Gem+E/Cap</i>: 4,2 Monate <i>Cap+E/Gem</i>: 4,2 Monate HR: 1,00 (95% CI 0,78-1,28) p=1,0</p> <p>TTF1 <i>Gem+E/Cap vs Cap+E/Gem</i> Statistisch Signifikant länger bei <i>Gem+E/Cap</i> <i>Gem+E/Cap</i>: 3,2 Monate <i>Cap+E/Gem</i>: 2,2 Monate HR: 0,69 (95% CI 0,54-0,89)</p>

<p>fortgeschrittenes exokrines Pankreaskarzinom (Stadium III-IV)</p> <p>3. keine vorhergehende Chemo- oder Radiotherapie</p> <p>4. ausreichende Organfunktion</p> <p>5. Karnofsky Performance Status ≥ 60</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Gemcitabin: 1000 mg/m² intravenös (wöchentlich) 7 Wochen 1 Woche Pause dann 3 Wochen 1 Woche Pause</p> <p>Comparison: Erstlinie: Gemcitabin + Erlotinib Zweitlinie: Capecitabin (Gem+E/Cap)</p> <p>Gemcitabin: 1000 mg/m² intravenös (wöchentlich) 7 Wochen 1 Woche Pause dann 3 Wochen 1 Woche Pause</p> <p>Erlotinib: 150 mg täglich (oral)</p> <p>Capecitabin: 1000 mg/m² oral 2 x täglich über 2 Wochen dann 1 Woche Pause</p>	<p>p=0,0034</p> <p>Gesamtüberleben <i>Gem+E/Cap vs Cap+E/Gem</i> kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+E/Cap: 6,2 Monate Cap+E/Gem: 6,9 Monate HR: 1,02 (95% CI: 0,79-1,31) p=0,90</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, AIO-PK0104 is the first phase 3 clinical trial in advanced PC that investigated a prospectively predefined sequential 2nd-line treatment strategy including an anti-EGFR targeted biological agent. Both treatment arms were tolerated well and clinical efficacy was comparable to first-line therapy in terms of OS. A sequential trial design is feasible within a multicentre context. In future clinical studies should also focus on 2nd-line therapy in patients with advanced PC. Furthermore, the KRAS proto-oncogene may also serve as a biomarker in patients with advanced PC treated with anti-EGFR agents; this correlation is prognostic or predictive remains to be defined.</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by Hoffmann-La Roche, Germany.

COI: VH: Roche (consultant, honoraria for scientific presentations, research funding). UV-K: none. DW: none. AM: none. CW: none. SK: none. GK: none. TCG: none. LFvW: none. MRC: Roche (honoraria for scientific presentations, research funding, travel grants). MG: none. TFG: none. SH-B: none. OR: none. GB: none. TL: none. YDK: none. AJ: none. SN: none. SB: Roche (honoraria for scientific presentations, research funding, travel grants).

Randomization: For this prospective, multicentre, two-arm, AIO phase 3 trial, patients were stratified according to disease stage (locally advanced vs metastatic disease) and centre; randomisation was performed centrally by fax in a 1:1 ratio.

Blinding: keine Verblindung

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat population n=274

Notes:

Hurwitz, H. et al. Ruxolitinib + capecitabine in advanced/metastatic pancreatic cancer after progression/intolerance to first-line therapy: JANUS 1 and 2 randomized phase III studies. *Investigational New Drugs*. 36. 683-695. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (209 Zentren), international (Auswertung der JANUS 1 und JANUS 2 Studien)</p> <p>Number of Patient: <u>JANUS 1</u> n=321 Gesamtpopulation n=161 Cape+Rux n=160 Cape+Plac</p> <p><u>JANUS 2</u> n=86 Gesamtpopulation n=43 Cape+Rux n=43 Cape+Plac</p> <p>Recruiting Phase: 03/2014 – 04/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Radiologisch bestätigtes fortgeschrittenes PDAC 2. Metastasiert oder nicht resektabel 3. Eine vorangegangene Chemotherapie 4. CRP >10 mg/l und Albumin ≥35 g/l oder CRP >10 mg/l and Albumin <35 g/l 5. ECOG Performance Status 0-2</p> <p>Exclusion Criteria: 1. mehr als eine vorangegangene Chemotherapie 2. Erstlinie Capecitabin 3. Metastasen im Gehirn oder ZNS 4. Epileptische Anfälle 5. Chronische/aktive Infektion die Behandlung bedarf 6. Virale Infektionen (aktiv oder ausgeheilt) 7. Andere maligne Erkrankungen ≤ 2 Jahren 8. Bereits verabreichter JAK-Inhibitor 9. Vergangene oder andauernde Strahlentherapie 10. Gleichzeitige andere Krebstherapie 11. Partielle oder komplette Obstruktion des Darms ≤ 3 Monate 12. Verweigerung von Bluttransfusionen 13. Weitere Erkrankungen, die von der Studienteilnahme ausschließen</p>	<p>Intervention: Capecitabin + Ruxolitinib (Cape+Rux)</p> <p>Capecitabin oral, 2000 mg/m² pro Tag, 2 Dosen pro Tag, erste 14 Tage eines 21-Tage-Zyklus Ruxolitinib oral, 15mg, 2x pro Tag, 12h Abstand zwischen den Dosen, 21 Tage</p> <p>Comparison: Capecitabin + Placebo (Cape+Plac)</p> <p>Capecitabin oral, 2000 mg/m² pro Tag, 2 Dosen pro Tag, erste 14 Tage eines 21-Tage-Zyklus Placebo: oral, 2x pro Tag, 21 Tage</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Toxizitäten</p> <p>Results: Follow up nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben <u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 1)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Cape+Rux: 89 Tage (95% CI 72-110) Cape+Plac: 93 Tage (95% CI 80-115) HR 0,969 (95% CI 0,747-1,256) p=0,409</p> <p><u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 2)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Cape+Rux: 108 Tage (95% CI 62-124) Cape+Plac: 149 Tage (95% CI 84-256) HR 1,584 (95% CI 0,886-2,830) p=0,942</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 1)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Cape+Rux: 43 Tage (95% CI 41-46) Cape+Plac: 44 (95% CI 42-48) HR 1,056 (95% CI 0,827-1,348) p=0,666</p> <p><u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 2)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Cape+Rux: 48 Tage (95% CI 37-83) Cape+Plac: 61 Tage (95% CI 41-86) HR 1,166 (95% CI 0,687-1,978) p=0,720</p> <p>Ansprechen Objektive Ansprechrage <u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 1)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Cape+Rux: 6 (3,7%) (95% CI 1,8-10,3) Cape+Plac: 3 (1,9%) (95% CI 0,5-6,7) OR 2,31 (95% CI 0,44-13,48) p=0,460</p> <p><u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 2)</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Cape+Rux: 2 (4,7%) (95% CI 0,8-22,1) Cape+Plac: 1 (2,3%) (95% CI 0,1-15,3) OR 2,39 (95% CI 0,11-162,0) p=0,925</p> <p>Toxizitäten keine Angaben zur statistischen Signifikanz</p> <p>Toxizitäten Grad 3/4 <u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 1)</u> Cape+Rux: 112 (73,2%) Cape+Plac: 113 (73,4%) <u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 2)</u> Cape+Rux: 31 (73,8%) Cape+Plac: 31 (72,1%)</p> <p>Fatale Toxizitäten <u>Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 1)</u></p>
--	---	---

Cape+Rux: 19 (12,4%)
 Cape+Plac: 15 (9,7%)
 Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 2)
 Cape+Rux: 8 (19,0%)
 Cape+Plac: 2 (4,7%)

Therapieabbruch aufgrund von Toxizitäten

Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 1)
 Cape+Rux: 12 (7,8%)
 Cape+Plac: 22 (14,3%)
 Cape+Rux vs. Cape+Plac (JANUS 2)
 Cape+Rux: 7 (16,7%)
 Cape+Plac: 5 (11,6%)

Author's Conclusion: In conclusion, in the JANUS 1 and 2 studies, ruxolitinib did not improve the clinical outcomes of capecitabine with refractory pancreatic cancer when added to capecitabine. The development of novel mechanism-based therapies for these patients remains an ongoing challenge.

Methodical Notes

Funding Sources: nicht angegeben

COI: Hurwitz: Honoraria – Genentech/Roche, Lilly/ImClone; Consulting or advisory role – Acceleron Pharma, Bristol-Myers Squibb, Genentech/Roche, GlaxoSmithKline, Incyte, Lilly, Novartis, OncoMed, TRACON Pharma; Research funding – Bristol-Myers Squibb (Inst), Genentech/Roche (Inst), GlaxoSmithKline (Inst), Lilly (Inst), MacroGenics (Inst), NCI (Inst), Novartis (Inst), Regeneron (Inst), TRACON Pharma (Inst); Employment – Genentech/Roche as of 23 March 2017. Van Cutsem: Research funding – Amgen (Inst), Bayer (Inst), Boehringer Ingelheim (Inst), Celgene (Inst), Lilly (Inst), Merck Serono (Inst), Novartis (Inst), Roche (Inst), Sanofi (Inst). Bendell: Research funding – Bristol-Myers Squibb (Inst), Celgene (Inst), Incyte (Inst). Sahai: Consulting – Celgene, Halozyme, NewLink; Research funding – Agios (Inst), Bristol-Myers Squibb (Inst), Celgene (Inst), Incyte (Inst). Sama: Honoraria – OncoPlex Diagnostics; Research funding – Bristol-Myers Squibb (Inst), Incyte (Inst), MedImmune (Inst), OncoMed (Inst), Precision Biologics (Inst); Employment – Bristol-Myers Squibb (Inst) as of March 20, 2017. Yu: Consulting or advisory role – Celgene, Merck Serono, Merrimack, Dawkins, Walke; Employment – Incyte; Stock and other ownership interests – Incyte. O'Reilly: Consulting or advisory role – Bristol-Myers Squibb (Inst), Biotech, Astellas Pharma (Inst), Celgene, Celsion (Inst), Cipla, Exelixis (Inst), Gilead Sciences, Hexal (Inst), Intact (Inst), Jennerex (Inst), Lilly (Inst), MedImmune, Merrimack, Novartis (Inst), Pharmacyclics, Sanofi, Silensee Therapeutics; Research funding – AstraZeneca/MedImmune (Inst), Bristol-Myers Squibb (Inst), Celgene, Immunomedics (Inst), Incyte (Inst), Momenta Pharmaceuticals (Inst), Myriad Genetics (Inst), OncoMed (Inst), Sanofi (Inst). Hidalgo, Li, Garrido, Macarulla, Greeno, Verslype: Nothing to disclose.

Randomization: Randomization was performed centrally via an interactive response technology system stratified by mGPS (1 vs 2) and Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS; 0 or 1). In both studies, patients were randomly assigned, in a 1:1 ratio.

Blinding: All investigators, investigational site staff, patients, and study personnel were blinded to treatment assignment.

Dropout Rate/ITT-Analysis: The efficacy analysis was assessed in the intent-to-treat population, which comprised all patients randomized to the study. The safety analysis was based on the safety population, which comprised all patients who received at least one dose of the assigned study treatment.

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: ja

Melisi, D. et al. Galunisertib plus gemcitabine vs. gemcitabine for first-line treatment of patients with unresectable pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 119. 1208-1214. 2018

Population	Intervention	Outcomes/Results
	- Comparison	

<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Phase 1b/II Studie, multizentrisch, (24 Zentren), international (Italien, Spanien, Frankreich, Deutschland, Schweiz, USA)</p> <p>Number of Patient: n=156 Gesamtpopulation n=103 Galunisertib n=52 Placebo</p> <p>Recruiting Phase: 6/2011-12/2016</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. histologisch oder zytologisch bestätigtes Pankreaskarzinom 2. lokal fortgeschritten oder metastasierend 3. nicht kurativ resektabel oder Rezidiv nach Radikal-OP 4. berücksichtigt für Erstlinientherapie mit Gemcitabin 5. seit mehr als 3 Monaten ohne (adjuvante) Chemo- oder Chemoradiotherapie mit Gemcitabine oder anderen zytotoxischen Agenzien 6. messbare oder nicht-messbare Krankheitserscheinungen nach RECIST 7. adäquate hämatologische, hepatische und renale Funktionen 8. ECOG-Performance Status ≤ 2 9. erholt von Grad 3 und 4 Toxizitäten früherer Behandlungen 10. Alter ≥ 18 Jahre <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Endokrine oder ampulläre Pankreas Tumoren 2. moderate oder schwere Herzerkrankungen 	<p>Intervention: Galunisertib plus Gemcitabine (Gem+GAL)</p> <p>Galunisertib: oral, zweimal täglich, 300 mg/Tag, 14 Tage gefolgt von 14 Tagen Pause in 28-Tage-Zyklus</p> <p>Gemcitabin: intravenös, 1000 mg/m², einmal wöchentlich über 7 Wochen</p> <p>Comparison: Placebo plus Gemcitabine (Gem+Plac)</p> <p>Placebo: oral, zweimal täglich, 14 Tage gefolgt von 14 Tagen Pause in 28-Tage-Zyklus</p> <p>Gemcitabin: intravenös, 1000 mg/m², einmal wöchentlich über 7 Wochen</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Toxizitäten</p> <p>Results: Methodik und Ergebnisse für Phase II extrahiert</p> <p>Es wurde zum Gesamtüberleben zusätzlich eine Bayessche durchgeführt, in die historische Daten einbezogen wurden. Es wurden nur die Ergebnisse ohne die historischen Daten extrahiert.</p> <p>Follow-up nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>Gem+GAL vs. Gem+Plac</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+GAL: 9,1 Monate (95%CI: 7,4-12,2) Gem+Plac: 7,6 Monate (95%CI: 4,0-9,9) p=0,4014 HR 0,85 (95%CI: 0,58-1,23)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (Median) <u>Gem+GAL vs. Gem+Plac</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+GAL: 4,1 Monate (95%CI: 2,7-5,4) Gem+Plac: 2,9 Monate (95%CI: 1,9-3,7) p=0,3833</p> <p>Ansprechen Objektive Ansprechrate <u>Gem+GAL vs. Gem+Plac</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Werte in Publikation nicht angegeben</p> <p>Clinical benefit rate Gem+GAL vs. Gem+Plac kein statistisch signifikanter Unterschied Werte in Publikation nicht angegeben</p> <p>Toxizitäten (Grad 3-4) Gem+GAL vs. Gem+Plac Keine Information zur statistischen Signifikanz der Unterschiede</p> <p>Anämie Gem+GAL: 12% Gem+Plac 17%</p> <p>Neutropenie Gem+GAL 35% Gem+Plac 27%</p> <p>Thrombozytopenie Gem+GAL 8% Gem+Plac 12%</p> <p>Übelkeit Gem+GAL 5% Gem+Plac 4%</p> <p>Erbrechen Gem+GAL 6% Gem+Plac 8%</p> <p>Verstopfung Gem+GAL 1%</p>
--	--	---

Gem+Plac 4%

Bauchschmerzen

Gem+GAL 9%

Gem+Plac 6%

Durchfall

Gem+GAL 1%

Gem+Plac 0%

Fieber

Gem+GAL 3%

Gem+Plac 2%

Ödeme

Gem+GAL 3%

Gem+Plac 2%

Fatigue

Gem+GAL 13%

Gem+Plac 10%

Erhöhte ALT Werte

Gem+GAL 5%

Gem+Plac 2%

Erhöhte AST-Werte

Gem+GAL 4%

Gem+Plac 2%

Anorexie

Gem+GAL 5%

Gem+Plac 2%

Hypokalzämie

Gem+GAL 2%

Gem+Plac 0%

Hypoalbuminämie

Gem+GAL 1%

Gem+Plac 0%

Kopfschmerz

Gem+GAL 0%

Gem+Plac 0%

Muskelschmerz

Gem+GAL 0%

Gem+Plac 0%

Toxizitäten (Grad 5)

insgesamt unterhalb 15% Schwellenwert;

Gem+GAL: 9 Events

Schlaganfall (2), Perikarderguss (1) obere gastrointestinale Blutung (1), Infusionsbedingte Reaktion (1), Endokarditis (1), Infekt (1), Lungeninfekt (1), Atemstillstand (1) 1 arterielle Verletzung (1)

Gem+Plac: 4 Events:

Multioorganversagen (1), peritonealer Infekt (1), Sepsis (1), Ascites (1)

Author's Conclusion: In conclusion, the present study indicates a signal of efficacy for the combination of galunisertib and gemcitabine improving overall survival vs. gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer, with minimal added toxicity. Biomarker analyses are ongoing to identify patient subgroups with higher levels of cytokines released by macrophages or regulatory T cells that may benefit to a greater extent from treatment with galunisertib plus gemcitabine. Collectively, this study warrants further clinical development for galunisertib in combination with more modern chemotherapeutic or immunotherapeutic agents or alone with unresectable pancreatic cancer. One trial evaluating galunisertib

combination with durvalumab in pancreatic cancer is (NCT02734160).

Methodical Notes

Funding Sources: This study was sponsored by Eli Lilly and Company, IN, USA

COI: D.M. reports research funding from Shire, Incyte, and Celgene; a consulting role with Eli Lilly, Shire, Ba Incyte. G.D. reports research funding from Bavarian Nordici, Genentech, Janssen-Cilag, Roche, Sanofi, Exelixis, Sotio and Merck Serono; and travel fees from Roche, Amgen and Sanofi. M.F. reports a consulting role Lilly. J.T. reports a consulting role with Eli Lilly; speakers' bureau from Bayer, Amgen and Merck Serono; and fees from Bayer. M.K. reports honorarium from Eli Lilly, Genentech, and Roche; a consulting role with Genentech, and Roche; and speakers' bureau from Eli Lilly during the conduct of the study, Genentech, and A.C., C.S., S.T.E., I.G. and K.A.B. are all current employees and stockholders of Eli Lilly; M.M.F.L. is a former employee and stockholder of Eli Lilly and current employee of Incyte. A.B. is a current employee and stockholder of Advant. J.T. reports a consulting role with Eli Lilly, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Chugai, Imclone, Merck Serono, Millenium, Novartis, Roche, Sanofi, Symphogen and Taiho. R.G.-C., T.M., D.P. and H.O. declare no conflicts of interests.

Randomization: 2:1 Randomisierung zugunsten der Gem+GAL-Gruppe; dynamisches Randomisierungsverfahren Angleichung von Randomisierungsfaktoren (ECOG-Status, Krankheitsstadium, vorherige GEM-Therapie) und klinischen Prognostikfaktoren); Vordefiniertes Bayesian-Augmented-Design, um die Kontrollgruppendaten mit bereits vorhandenen historischen Daten anzureichern

Blinding: doppelt-verblindet

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat Analyse

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: ja

Reni, M. et al. Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: A randomized trial. European Journal of Cancer. 49. 3609-3615. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II, multizentrisch (10 Zentren), Italien (PACT-12 Studie)</p> <p>Number of Patient: n=55 Gesamtpopulation n=27 Sun n=28 Beob</p> <p>Recruitment Phase: 03/2008-06/20011</p> <p>Inclusion Criteria: 1. pathologisch bestätigtes metastasiertes PDAC 2. Kein Progress 6 Monate nach Erstlinientherapie, was bestätigt wurde durch: 2 CTs oder MTRs im Abstand von 6 Wochen oder Normales CA19-9 Level oder Anstieg von <20% im letzten Monat 3. Intervall >3 und <8 Wochen ab der letzten Chemotherapie (> 1 Woche bei 5-Fluoruracil als kontinuierliche Infusion oder</p>	<p>Intervention: Sunitinib (Sun)</p> <p>Sunitinib: oral, 37,5mg pro Tag, für 28Tage eines 4 Wochen Zyklus</p> <p>Comparison: Beobachtung (Beob)</p>	<p>Primary: Wahrscheinlichkeit, nach 6 progressionsfrei zu sein (PFS-6)</p> <p>Secondary: Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Ansprechen Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Wahrscheinlichkeit, nach 6 Monaten progressionsfrei zu sein (PFS-6) Sun vs. Beob Keine Angaben zur statistischen Signifikanz Sun: 22,2% (95% CI 6,2–38,2) Beob: 3,6% (95% CI 0-10,6)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (Median) Sun vs. Beob</p>

Capecitabin);
 4. Alter ≥ 18 Jahre
 5. Karnofsky Performance Status (KPS) $> 50\%$
 6. Adäquate hämatologische Funktion (Granulozyten $> 1500/\text{ll}$ Thrombozyten $> 100,000/\text{ll}$, Hämoglobin $> 10 \text{ g/dl}$)
 7. adäquate hepatische Funktion (totales Bilirubin $< 1.5 \text{ mg/dl}$, Transaminasen $< 3 \times$ oberes normales Limit)
 8. adäquate Nierenfunktion (Kreatinin $< 1.5 \text{ mg/dl}$)
 9. adäquate Koagulation (Prothrombinzeit und partielle Thromboplastinzeit $< 1,5 \times$ oberes normales Limit)
 10. adäquate Schilddrüsenfunktion

Exclusion Criteria: 1. Vorangegangene adjuvante Therapie
 2. mehr als eine Chemotherapielinie für metastasierte Erkrankung
 3. Vorangegangene Therapie mit anti-angiogenen Medikamenten
 4. Frühere oder gleichzeitige Krebserkrankung; Ausnahme kurativ reseziertes Zervixkarzinom oder Basal- oder Plattenepithel der Haut sowie andere Neoplasien, vor länger als 5 Jahren
 5. Unfähigkeit, orale Medikamente einzunehmen
 6. Tumorinvasion von Magen, Zwölffingerdarm oder Darm
 7. größere Operation innerhalb der letzten 30 Tage
 8. klinisch signifikante Herz-Kreislauf-Erkrankungen
 9. vorbestehende unkontrollierte Hypertonie
 10. QTc-Intervallverlängerung
 11. Schwangerschaft oder Stillzeit
 12. derzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit potenzieller antiarrhythmischer Aktivität oder Thrombolytika in therapeutischer Dosis
 13. derzeitige Einnahme oder < 7 , bzw. < 12 Tage nach Absetzen von Arzneimitteln, die als CYP3A4-Inhibitoren, bzw. CYP3A4-Induktoren bekannt sind
 14. gleichzeitige Behandlung mit anderen experimentellen Arzneimitteln

Statistisch signifikant länger bei Sun
 Sun: 3,2 Monate (2,1-5,1)
 Beob: 2,0 Monate (1,8-3,2)
 HR 0,51 (95% CI 0,20-0,89)
 $p < 0,01$

Gesamtüberleben (Median)
 Sun vs. Beob
 Kein statistisch signifikanter Unterschied
 SUN: 10,6 Monate (6,2-18,9)
 Beob: 9,2 Monate (5,9-16,3)
 HR 0,71 (95% CI 0,40-1,26)
 $p = 0,11$

1-Jahres-Gesamtüberleben

Sun vs. Beob
 SUN: 40.7% (95% CI: 20.8–60.5)
 Beob: 35.7% (95% CI: 17.5–53.9)

2-Jahres-Gesamtüberleben

Sun vs. Beob
 SUN: 22.9% (95% CI: 5.8–40.0)
 Beob: 7.1% (95% CI: 0–16.8)

Ansprechen

Kein objektives Ansprechen erreicht

Stabile Erkrankung

Sun vs. Beob
 Statistische signifikant häufiger in Sun
 Sun: $n = 14$ (51,9%)
 Beob: $n = 6$ (21,4%)
 $p = 0,02$

Toxizitäten (Grad 3/4)
 Grad 3/4 Toxizitäten bei Sun
 Granulozyten: 3 (12%)
 Thrombozyten: 3 (12%)
 Hämoglobin: 1 (4%)
 Stomatitis, 1 (4%)
 Erbrechen: 1 (4%)
 Diarrhoe: 2 (8%)
 Fatigue: 1 (4%)
 Hand-Fuß-Syndrom: 3 (12%)

Author's Conclusion: In conclusion, the observed with the pioneering use of suni maintenance therapy after induction chemoth metastatic pancreatic adenocarcinoma are enco and warrant further investigation.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was in part supported by two unrestricted grants from the non-profit organ 'Cassa di Risparmio delle Province Lombarde' (CARIPO) and 'Per la Vita' ('For Life') which were used for conduction costs. Sunitinib was supplied by Pfizer, Italy. Neither the two non-profit organisations nor Pfizer role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; an decision to submit the paper for publication.

COI: Dr. Reni received consulting fees from Helsinn, served on an advisory board for Abraxis, Merck, Clo Celgene, and received lecture fees from Celgene. All remaining authors have declared no conflicts of interest.

Randomization: Viererblock-Randomisierung, die zuvor mit der Statistiksoftware nQuery Advisor Version 7 wurde

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat analysis

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Schwartzberg, L. S. et al. A randomized, open-label, safety and exploratory efficacy study of K Injection (KLTi) plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jo Cancer*. 8. 1872-1883. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II/b, multizentrisch (21 Zentren), USA</p> <p>Number of Patient: n=80 Gesamtpopulation n=43 Gem+KLTi30 n=10 Gem+KLTi50 n=27 Gem</p> <p>Recruiting Phase: 08/2008-02/2014</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Lebenserwartung \geq 12 Wochen 2. ambulanter Status und Karnofsky Performance Status von \geq 60 oder ECOG 0-2 3. histologisch oder zytologisch bestätigtes Pankreaskarzinom 4. lokal invasiv oder metastasierend 5. nicht resektabel 6. ohne frühere Chemotherapie für eine Behandlung von Metastasen 7. messbare Erkrankung oder Zielläsionen für RECIST 1.1 Beurteilung</p> <p>Exclusion Criteria: 1. andere Krebserkrankungen in den letzten 5 Jahren (Ausnahme: resektierter Nicht-Melanom Hautkrebs) 2. aktive Hirnmetastasen (unbehandelt oder noch in Behandlung mit Kortikosteroiden) 3. Gemcitabin in den letzten 12 Monaten 4. Einnahme eines Fibrinsäurederivates oder</p>	<p>Intervention: Kanglaite Injection (KLTi) plus Gemcitabin (Gem+KLTi)</p> <p>30g KLTi (Gem+KLTi30) (Kohorte 1+3) (Kohorte 3 zusätzlich rekrutiert nach Abbruch von Kohorte 2, Kohorte 3 ebenfalls frühzeitig abgebrochen nach Zulassung von Abraxane durch FDA (09/2013)) (in Extraktion nur Ergebnisse der Gesamtauswertung von Kohorte 1 und 3)</p> <p>50g KLTi (Kohorte 2) (vorzeitiger Abbruch wegen Rekrutierungsproblemen nach Verfügbarkeit von FOLFIRINOX) (Gem+KLTi50) (Ergebnisse von Kohorte 2 nicht extrahiert)</p> <p>Gemcitabin: intravenös, 1000 mg/m², Tage 1, 8 und 15 in 28-Tage-Zyklus Kanglaite Injection: zentraler venöser Zugang 30g (300ml) bzw. 50g (500ml) an den Tagen 1-5, 8-12, 15-19 in 28-Tage-Zyklus</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem) Gemcitabin: intravenös, 1000 mg/m², Tage 1, 8 und 15 in 28-Tage-Zyklus (Kontrollgruppe aus Kohorte 1-3)</p>	<p>Primary: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Secondary: Gesamtüberleben Ansprechen Toxizität Lebensqualität</p> <p>Results: Follow-up 12 Monate</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Gem+KLTi30 vs. Gem</u> statistisch signifikant höher für Gem+KLTi30 Gem 112 Tage Gem 58 Tage HR 0,50 (95%CI: 0,27-0,92) p=0,0240</p> <p><u>12-Monate Progressionsfreies Überleben</u> <u>Gem+KLTi30 vs. Gem</u> Gem+KLTi30 18,5% Gem 0%</p> <p>Gesamtüberleben <u>Medianes Gesamtüberleben</u> <u>Gem+KLTi30 vs. Gem</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+KLTi30 178 Tage (95%CI: 118-274) Gem 162 Tage (95%CI: 74-195) HR 0,68 (95%CI: 0,38-1,21) p=0,1830</p> <p><u>12-Monate-Gesamtüberlebensrate</u> <u>Gem+KLTi30 vs. Gem</u> statistisch signifikant höher für Gem+KLTi30 Gem+KLTi30 24,3% Gem 5,5% p=0,0302</p> <p>Ansprechen <u>Objektive Response Rate</u> <u>Gem+KLTi30 vs. Gem</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+KLTi30 15,6% Gem 4,5% OR 3,77 (95%CI: 0,44-32,23) p=0,1991</p>

eines
 Gallensäuresequestriermittels
 5. Störungen des
 Lipidmetabolismus
 (pathologische
 Hyperlipoproteinämie,
 kongenitale
 Hypertriglyceridämie,
 Cholesterinämie)
 6. Lipoidnephrose
 7. akute Pankreatitis
 8. unkontrollierter Typ1 oder
 Typ2 Diabetes

Krankheitskontrollrate

Gem+KLTi30 vs. Gem

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Gem+KLTi30 55,6%

Gem 36,4%

OR 2,12 (95%CI: 0,76-5,94)

p=0,1451

Toxizität (Grad 3-4)

Auftreten von mindestens einer Grad 3 (oder höher
 Gradierung)

Gem+KLTi30 vs. Gem

Gem+KLTi30 88,7%

Gem 88,9%

Auftreten von mindestens einer schwerwi
 Nebenwirkung (SAE-Gradierung)

Gem+KLTi30 vs. Gem

Gem+KLTi30 58,5%

Gem 55,6%

Auftreten von mindestens einer Nebenwirkung f
 Therapieabbruch

Gem+KLTi30 vs. Gem

Gem+KLTi30 32,1%

Gem 29,6%

Inzidenz häufigste Nebenwirkungen

Grad3-4 (Kohorte 1+2+3)

nur Werte oberhalb von 10% in einer Inte
 berücksichtigt

Anämie

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 24,6%

Gem 25,9%

Neutropenie

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 28,3%

Gem 25,9%

Fatigue

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 7,5%

Gem 22,2%

Thrombozytopenie

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 11,4%

Gem 3,7%

Erbrechen

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 3,8%

Gem 11,1%

Dehydratation

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 13,2%

Gem 3,7%

Appetitverlust

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 1,9%

Gem 11,1%

Rückenschmerzen

Gem+KLTi vs. Gem

Gem+KLTi 5,7%
Gem 11,1%

Aszites
Gem+KLTi vs. Gem
Gem+KLTi 3,8%
Gem 11,1%

Medianer Zeitraum bis zum Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3 oder höher

Neutropenie
Gem+KLTi vs. Gem
Gem+KLTi 42 Tage
Gem 26 Tage
HR=0,59

Lebensqualität
Kohorte 1+2: evaluiert mit FAACT (Functional Assessment of Anorexia Cachexia Therapy) Kohorte 3: Funktionstherapiebewertung und Hepatobiliäre Symptomir (NCCN-FACT FHSI-18)

Lebensqualität gesamt
Lebensqualität in KLTi-Gem Gruppe höher verglichen mit Gem Gruppe (inklusive höheres physisches, funktionelles und emotionales Wohlbefinden, sowie Subskalen von Anorexie und Kachexie):

Author's Conclusion: In summary, Kanglaite injection added to standard dose gemcitabine improved overall survival compared to gemcitabine alone in pancreatic cancer in this randomized phase 2 trial. No safety signals were identified with the addition of KLTi. Overall QOL was improved with the addition of KLTi. Lack of incremental toxicity and potential attenuation of hematologic toxicity, KLTi could also potentially be added to a combination chemotherapy regimen such as paclitaxel/gemcitabine. Additional trial designs have been explored and a phase 3 trial is being prepared to determine the benefit of Kanglaite injection in pancreatic cancer.

Methodical Notes

Funding Sources: This study was funded and conducted by KangLaiTe USA, Inc.

COI: Lee Schwartzberg and Francis Arena have received consulting fees from KangLaiTe USA, Inc. Mary T. Chen and Michael Chen are former employees of KangLaiTe USA, Inc. J. Paul Waymack is a consultant of KangLaiTe USA, Inc. Dapeng Li is an employee of KangLaiTe USA, Inc. The authors have declared that no other competing interests exist.

Randomization: 2:1 Randomisierung, zentralisiert, Kohorte 1 und 2: interaktives telefonbasiertes Sprachdialogsystem (IVRS);
Kohorte 3: interaktives Web Response System (IWRS) innerhalb DataTrak EDC

Blinding: nicht verblindet (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT Auswertung

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein, nur einfach verblindet

Schlüsselfrage:**SF 5.10 Palliative Immuntherapien**

Haben Immuntherapeutika wie Checkpointinhibitoren einen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?

Falls ja, bei welcher Patientengruppe und in welcher Therapiesituation? (Nur Tumoren mit hoher Mikrosatelliteninstabilität/DNA Mismatch Reparatur Defizienz; Andere: hoher Tumor mutational burden, PD-L1 Status)

Inhalt: 5 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Golan, T. 2018	2	RCT, multizentrisch, USA
Le, D. T. 2019	2	RCT, Phase IIb, multizentrisch (21 Zentren) USA + Kanada (ECLIPSE Studie)
Marabelle, A. 2020	4	Phase II, multizentrisch (55 Kliniken), international (18 Länder)
Nishida, S. 2018	2	RCT, Phase II, multizentrisch (7 Zentren), Japan
Schultheis, B. 2017	2	RCT, Phase IIb, multizentrisch (16 Zentren), Schweiz, Türkei, Deutschland

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 5 Bewertung(en)

Golan, T. et al. LY2495655, an antityrosine kinase inhibitor antibody, in pancreatic cancer: a randomized, phase 2 trial. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 9. 871-879. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, multizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=125</p> <p>Gesamtpopulation n=41 (Cth+Lando300) n=42 (Cth+Lando100) n=41 (Cth+Plac)</p> <p>Recruitment Phase: bis 08/2014 Cth+Lando300 bis 01/2015 Cth+Lando100</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch oder zytologisch bestätigtes PDAC 2. lokal</p>	<p>Intervention: Chemotherapie + 300 mg LY2495655 (Cth+Lando300)</p> <p>Chemotherapie + 100 mg LY2495655 (Cth+Lando100)</p> <p>LY2495655 = Landogrozumab</p> <p>Chemotherapie = Gemcitabin Monotherapie, Gemcitabin + Erlotinib oder FOLFIRINOX</p> <p>Comparison: Chemotherapie + Placebo (Cth+Plac)</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Dauer des Ansprechens Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-up Studie wurde abgebrochen, da das primäre Ziel nicht erreicht wurde.</p> <p>Mortalität Cth+Lando300: n=32 (78%) Cth+Lando100: n=30 (70%) Cth+Plac: n=25 (61%)</p> <p>Gesamtüberleben <u>Cth+Lando300 vs. Cth+Plac</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1.7 (90% CI, 1.1–2.7)</p> <p><u>Cth+Lando100 vs. Cth+Plac</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR 1.3 (90% CI, 0.82–2.1)</p>

fortgeschritten, metastasiert
 3. nicht resektabel oder Progress nach primärer OP
 4. messbare / nicht messbare Krankheit (RECIST Version 1.117),
 5. geschätzte Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen
 6. Anforderung zur Durchführung aller Leistungsmessungen zu Studienbeginn
 7. Strahlentherapie (falls zutreffend) ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn

Exclusion Criteria: 1. Abschluss einer früheren Studie zur Untersuchung eines Arzneimittels, das speziell auf Myostatin abzielt
 2. Malignome des Zentralnervensystems
 3. orthopädische oder neurologische Verletzungen < 6 Monate vor der Randomisierung
 4. vorherige systemische Chemotherapie bei nicht resezierbaren / metastasierenden Erkrankungen
 5. endokrine ampulläre Pankreastumoren
 6. Muskelerkrankungen
 7. Verwendung von muskelaufbauenden oder leistungssteigernden Medikamenten

Medianes Gesamtüberleben

Cth+Lando300: 8.0 Monate (90% CI, 6.0–10.0)
 Cth+Lando100: 9.8 Monate (90% CI, 5.9–13.5)
 Cth+Plac: 10.5 Monate (90% CI, 8.4–14.5)

Progressionsfreies Überleben

Cth+Lando300 vs. Cth+Plac

Kein statistisch signifikanter Unterschied
 HR 2.5 (90% CI, 1.6–4.0)

Cth+Lando100 vs. Cth+Plac

Kein statistisch signifikanter Unterschied
 HR 1.5 (90% CI, 1.0–2.3)

Medianes progressionsfreies Überleben

Cth+Lando300: 4.9 Monate (90% CI, 3.3–6.0)
 Cth+Lando100: 6.9 Monate (90% CI, 5.4–7.9)
 Cth+Plac: 8.2 Monate (90% CI, 5.0–9.4)

Ansprechen

Objektive Ansprechrate

Cth+Lando300: 22,0%
 Cth+Lando100: 25,6%
 Cth+Plac: 26,8%

Mediane Dauer des Ansprechens

Cth+Lando300: 5.9 Monate (90% CI, 3.9–8.6)
 Cth+Lando100: 8.0 Monate (90% CI, 3.1–9.6)
 Cth+Plac: 9.2 Monate (90% CI, 9.0–10.5)

Toxizitäten

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Cth+Lando300 vs. Cth+Plac

Häufige Nebenwirkungen waren:

Fatigue, Durchfall, Anorexie, Übelkeit, verminderte Thrombozytenzahl, Anämie, Fieber, Erbrechen, Ödeme der Gliedmaßen, verminderte Neutrophilenzahl, Bauchschmerzen, Verstopfung, Dyspnoe und orale Mukositis.

Author's Conclusion: In conclusion, although the study failed to meet its primary objectives, the results highlight the importance of including survival endpoints in studies addressing therapeutic management of cachexia. The data also support the use of WL in pancreatic cancer trials as a clinically important stratification factor that is independent of PS.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was sponsored by Eli Lilly and Company. The authors certify that they comply with the ethical guidelines for authorship and publishing of the Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.³⁷ The authors thank Robert Panek and Nancy Sheridan of INC Research/InVentiv Health for their writing assistance.

COI: T.G., R.G., D.R., S.M., and S.S. have no conflicts of interest. B.K.L. and R.A.W. are employees of Eli Lilly and Company. H.T.W. was employed at Eli Lilly and Company at the time of this writing; she is currently employed at Ipsen, Cambridge, Massachusetts and has no conflict of interest.

Randomization: Die Randomisierung erfolgte nach:

Behandlungsschema (Gemcitabin vs. Gemcitabin plus Erlotinib vs. FOLFIRINOX),

Krankheitsstadium (II / III vs. IV),

Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (PS) (0/1 vs. 2) und

prozentualen Gewichtsverlusts (WL), der innerhalb von 6 Monaten nach der Registrierung auftritt ($< 5\%$)

gegenüber $\geq 5\%$).

Blinding: doppelt verblindet, Bewertungskomitee für Nebenwirkungen war unverblindet

Dropout Rate/ITT-Analysis: intent-to-treat analysis

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: unklar

Le, D. T. et al. Results from a Phase IIb, Randomized, Multicenter Study of GVAX Pancreas and CRS-207 Compared with Chemotherapy in Adults with Previously Treated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (ECLIPSE Study). Clin Cancer Res. 25. 5493-5502. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase IIb, multizentrisch (21 Zentren) USA + Kanada (ECLIPSE Studie)</p> <p>Number of Patient: <u>Primäre Kohorte (Drittlinie+)</u> (ITT) n=213 Gesamtpopulation n=73 CY/GVAX + CRS-207 n=68 CRS-207 n=72 MonoArzt</p> <p><u>Sekundäre Kohorte (Zweitlinie)</u> (ITT) n=90 Gesamtpopulation n=29 CY/GVAX + CRS-207 n=31 CRS-207 n=30 MonoArzt</p> <p>Recruiting Phase: 02/2014 – 08/2016</p> <p>Inclusion Criteria: 1. histologisch bestätigtes und vorbehandeltes PDAC 2. Alter ≥ 18 Jahre 3. ECOG PS 0 oder 1 4. Adäquate Organfunktion</p> <p>Exclusion Criteria: 1. Hirnmetastasen 2. Größere künstliche Implantate oder Geräte, die nicht einfach entfernt werden können (außer Portkatheter, biliäre Stents) 3. Leberzirrhose oder klinische oder strahlenbedingte Aszites 4. Thromboembolische Erkrankung in den letzten 2 Monaten</p>	<p>Intervention: <u>CY/GVAX + CRS-207</u></p> <p>Cy: intravenös, 200 mg/m², 1 Tag vor jeder GVAX-Behandlung, erster Tag der Wochen 1 und 4 GVAX: intradermal, zwei bestrahlte, allogene, GM-CSF-sekretierenden Pankreas-Adenokarzinom-Zelllinien, jeweils 2,5 x 10⁸ Zellen, Tag 2 der Wochen 1 und 4 kombiniert, als sechs Injektionen CRS-207: intravenös, 1 x 10⁹ koloniebildende Einheiten, 1-stündige Infusion, gefolgt von 4-stündigem Beobachtungszeitraum an Tag 1 der Wochen 7, 10, 13 und 16.</p> <p><u>CRS-207</u></p> <p>CRS-207: intravenös, 1 x 10⁹ koloniebildende Einheiten, 1-stündige Infusion, gefolgt von 4-stündigem Beobachtungszeitraum 6 Dosen pro Kurs CRS-207 (CRS-207), alle 3 Wochen</p> <p><u>Für beide Interventionen:</u> Ein Behandlungskurs betrug 20 Wochen, bestehend aus 6 Medikamentenverabreichungen in Intervallen von 3 Wochen</p> <p>Comparison: Monochemotherapie nach Wahl des Arztes (MonoArzt)</p> <p>Die empfohlenen Chemotherapien in MonoArzt waren: Capecitabin (1.000 mg / m² oral zweimal täglich, Tage 1–14 in einem 21-Tage-Zyklus), 5-FU (2.400 mg / m² kontinuierliche iv-Infusion über 46 Stunden an den Tagen 1 und 15 in einem 28-Tage-Zyklus), Gemcitabin (1.000 mg / m² iv an den Tagen 1, 8 und 15 in einem 28-Tage-Zyklus), Irinotecan (150 mg / m² iv an den Tagen 1 und 15 in einem 28-Tage-Zyklus) oder</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Toxizitäten</p> <p>Results: Follow-up 12 Monate</p> <p><u>Primäre Kohorte (Drittlinie+)</u></p> <p>Gesamtüberleben (Median) <u>CY/GVAX + CRS-207 vs. MonoArzt</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied CY/GVAX + CRS-207: 3.7 Monate (95% CI 2.9–5.3) MonoArzt: 4.6 Monate (95% CI 4.2–5.7) HR 1.17 (95% CI 0.84–1.64) p nicht angegeben</p> <p><u>CRS-207 vs. MonoArzt</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied CRS-207: 5.4 Monate (95% CI 4.2–6.4) MonoArzt: 4.6 Monate (95% CI 4.2–5.7) p nicht angegeben</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>CY/GVAX + CRS-207 vs. CRS-207 vs. MonoArzt</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

5. HIV
6. Hepatitis B oder C
7. Autoimmunerkrankung

Erlotinib (100 mg oral einmal) täglich im 21-Tage-Zyklus).

CY/GVAX + CRS-207: 2,3 Monate
CRS-207: 2,1 Monate
MonoArzt: 2,1 Monate
p nicht angegeben

Ansprechen
Krankheitskontrolle
(stabile Erkrankung +
partiales Ansprechen)
CY/GVAX + CRS-207 vs.
CRS-207 vs. MonoArzt
Keine Angaben zur
statistischen Signifikanz
CY/GVAX + CRS-207:
23,5%
CRS-207: 13,8%
MonoArzt: 11,6%

Sekundäre Kohorte
(Zweitlinie)

Gesamtüberleben
CY/GVAX + CRS-207 vs.
CRS-207 vs. MonoArzt
Keine Angaben zur
statistischen Signifikanz
CY/GVAX + CRS-207: 4,3
Monate
CRS-207: 4,1 Monate
MonoArzt: 9,1 Monate

**Progressionsfreies
Überleben**
CY/GVAX + CRS-207 vs.
MonoArzt
Kein statistisch
signifikanter Unterschied
CY/GVAX + CRS-207: 2,4
Monate
MonoArzt: 2,4 Monate

Ansprechen
Krankheitskontrolle
(stabile Erkrankung +
partiales Ansprechen)
CY/GVAX + CRS-207 vs.
CRS-207 vs. MonoArzt
Keine Angaben zur
statistischen Signifikanz
CY/GVAX + CRS-207:
23,1%
CRS-207: 20,7%
MonoArzt: 18,2 %

Toxizitäten
Häufigkeit schwerer
Nebenwirkungen
CY/GVAX + CRS-207 vs.
CRS-207 vs. MonoArzt
Keine Angaben zur
statistischen Signifikanz
CY/GVAX + CRS-207:
46,8%
CRS-207: 36,8%
MonoArzt: 27,8%

Author's Conclusion:

The combination of Cy/GVAXpCRS-207 did not improve survival over chemotherapy.

Methodical Notes

Funding Sources: The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked advertisement in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

COI: D.T. Le reports receiving commercial research grants from Aduro Biotech. A.H. Ko reports receiving commercial research grants to his institution from Celgene, Halozyme, Roche/Genentech, and Aduro Biotech, and is a consultant/ advisory board member for Erytech, Celgene, and ARMO Biosciences. Z.A. Wainberg is a consultant/advisory board member for Merck, Five Prime Therapeutics, Novartis, and Lilly. H. Kindler is a consultant/advisory board member for AstraZeneca, Merck, Aldeyra Therapeutics, Astellas, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Erytech, Five Prime Therapeutics, Ipsen, Kyowa, and Pareadox Therapeutics. A. Wang-Gillam is a consultant/advisory board member for Tyme, Merrimack, Ipsen, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Jacobio, and Newlink. P. Oberstein reports receiving commercial research grants from Merck; reports receiving other commercial research support from Halozyme, Genentech, Incyte, and AstraZeneca; and is a consultant/advisory board member for Merck, Purdue Pharma, Celgene, Eisai, OncLive, Tyme, Ipsen, Pfizer, Halozyme, and Angiodynamics. H.J. Zeh III reports receiving commercial research grants from Merck Sharp & Dohme and speakers bureau honoraria from Intuitive Surgical. E. Borazanci reports receiving speakers bureau honoraria from Ipsen, Taiho, Biogen, Genzyme, Novartis, Teva, and Genentech, and is a consultant/advisory board member for Corcept, Ipsen, and Fujifilm. T. Crocenzi reports receiving other commercial research support from Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca. A. Murphy holds ownership interest (including patents) in Aduro Biotech. A. Enstrom is an employee of Tempest Therapeutics and Amplion. D.G. Brockstedt is an employee of and holds ownership interest (including patents) in Aduro Biotech. E.M. Jaffee is an employee of Lustgarten Foundation; reports receiving commercial research grants from Aduro Biotech and Bristol-Myers Squibb; reports receiving other commercial research support from Amgen and Hertig; holds ownership interest (including patents) in Aduro Biotech; and is a consultant/advisory board member for CSTONE, DragonFly, and Genocera. No potential conflicts of interest were disclosed by the other authors.

Randomization: 1:1:1 Randomisierung, stratifiziert nach Progression oder stabile Erkrankung bei Eintreten in die Studie

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat analysis; The primary efficacy analysis compared OS based on the logrank test for Cy/GVAX and CRS-207 versus chemotherapy in the primary cohort using the intention-to-treat (ITT) population, which included all randomized patients. Secondary analyses were performed on the FAS. Safety was assessed in the full analysis set (FAS)

Notes:

Gesamtqualität: abgewertet (-)

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: nein

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): nein

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Marabelle, A. 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.* 38. 1-10. 2020

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 4	Intervention: Pembrolizumab intravenös, 200 mg 1x alle 3 Wochen	Primary: Ansprechrates Secondary: Ansprechdauer progressionsfreies Überleben Gesamtüberleben
Study type: Phase II, multizentrisch (55 Kliniken), international (18 Länder)		

<p>Number of Patient: n=233</p> <p>Gesamtpopulation n=22 Pankreaskarzinom</p> <p>Recruiting Phase: 01/2016 - 05/2018</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter \geq 18 Jahre 2. Histologisch/zytologisch bestätigtes MSI-H/dMMR nicht-kolorektaler solider Tumor 3. Fortgeschritten, nicht resektabel und/oder metastasiert 4. Progression unter oder Intoleranz der Standardtherapie 5. Messbare Erkrankung nach RECIST 1.1 6. ECOG 0-1 7. Adäquate Organfunktion <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bereits Therapie mit monoklonalem Antikörper weniger als 4 Wochen vor der Studie 2. Chemotherapie, Bestrahlung oder zielgerichtete Therapie weniger als 2 Wochen vor der Studie 3. Immunschwäche 4. Systemische Steroidbehandlung 7 Tage oder weniger vor der Studie 5. Aktive Autoimmunerkrankung, die systemischer Behandlung bedurfte weniger als 2 Jahre vor der Studie 6. Aktive Metastasen des ZNS 7. Karzinomatöse Meningitis 8. Aktive nicht-infektiöse Pneumonitis 9. Aktive Infektion mit systemischer Therapie 10. Anti-PD-1, -PD-L1, oder -PD-L2 Behandlung 11. HIV positiv 12. Aktive Hepatitis B oder C 13. Lebendimpfung weniger als 30 Tage vor der Studie 	<p>35 Zyklen</p> <p>Comparison:</p>	<p>Results: Follow-up Median 13,4 Monate (0,4 – 34,2 Monate) Ansprechrate ORR = 18,2% (95% CI: 5,2-40,3) Ansprechdauer DOR = 13,4 Monate (95% CI: 8,1-16,0) Progressionsfreies Überleben PFS = 2,1 Monate (95% CI: 1,9-3,4) Gesamtüberleben OS = 4,0 Monate (95% CI: 2,1-9,8)</p> <p>Author's Conclusion: In summary, this study demonstrates the durable clinical benefit of pembrolizumab treatment in patients with metastatic or unresectable MSI-H/dMMR noncolorectal cancer who have experienced progression on or been intolerant to earlier treatment. Moreover, the results observed in this study support the tumoragnostic approval of intravenous pembrolizumab at 200 mg every 3 weeks for the treatment of advanced MSI-H/dMMR cancer, regardless of anatomic tumor location.</p>
---	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: Funded by Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ.

COI: Disclosures provided by the authors and data availability statement (if applicable) are available with this article at DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.

Randomization: keine Randomisierung (prospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (prospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: nicht-kontrollierte Studie

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Nishida, S. et al. Combination gemcitabine and WT1 peptide vaccination improves progression-free survival in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: A phase II randomized study. Cancer Immunology Research. 6. 320-331. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase II, multizentrisch (7 Zentren), Japan</p> <p>Number of Patient: n=85</p> <p>Gesamtpopulation: n=42 (Gem+WT1) n=43 (Gem)</p> <p>Recruitment Phase: 05/2011 – 06/2015</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Humanes Leukozytenantigen (HLA) -A 02: 01– oder A 24: 02-positive Patienten histologisch oder zytologisch bestätigtes PDAC lokal fortgeschritten, metastasiert oder postoperatives Rezidiv Alter ≥ 20 Jahre Karnofsky Performance Status (KPS) von 80% bis 100%. (Patienten mit KPS von 70% wurden 	<p>Intervention: Wilms Tumoren 1 (WT1) - Impfstoff + Gemcitabin (Gem+WT1) (Gem+WT1)</p> <p>Gemcitabin: 1.000 mg / m² intravenös über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus.</p> <p>WT1-Impfstoff: intracutan an sechs verschiedenen Stellen (bilaterale Oberarme, Unterbauch und Oberschenkelregionen) an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus.</p> <p>Comparison: Gemcitabin Monotherapie (Gem)</p> <p>Gemcitabin: 1.000 mg / m² intravenös über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus.</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben</p> <p>Secondary: Progressionsfreies Überleben Krankheitskontrolle Toxizität Lebensqualität WT1-spezifische Immunantwort</p> <p>Results: Follow-up Nicht angegeben</p> <p>Gesamtüberleben <u>Medianes Gesamtüberleben</u> Gem+WT1 vs. Gem Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+WT1: 9,6 Monate Gem: 8,9 Monate HR 0,82, (90% CI 0,57-1,18) p=0,363</p> <p>1-Jahres Gesamtüberleben Gem+WT1 vs. Gem Gem+WT1: 35,7 % Gem: 20,9%</p> <p>Subgruppenanalyse <u>Metastasierte Erkrankung</u> 1-Jahres Gesamtüberleben Gem+WT1: 27,3% Gem: 11,8%</p> <p>Medianes Gesamtüberleben Gem+WT1 vs. Gem Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

nur eingeschlossen, wenn der KPS bei der Aufnahme durch schlecht kontrollierte Krebschmerzen verringert wurde.)
 6. anGemessene hämatologische, hepatische und renale Funktion hatten;
 7. Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten.

Exclusion Criteria: nicht angegeben

Gem+WT1: 9,3 Monate
Gem: 8,7 Monate
HR 0,93 (90% CI 0,61-1,40)
p=0,759

Progressionsfreies Überleben

medianes progressionsfreies Überleben

Gem+WT1 vs. Gem
Statistisch signifikant höher bei Gem+WT1
Gem+WT1: 5,2 Monate
Gem: 3,3 Monate
HR 0,66, 90% CI: 0,44-0,98
p=0,084

6-Monate progressionsfreies Überleben

Gem+WT1: 40,5%
Gem: 12,4%

Subgruppenanalyse

Metastasierte Erkrankung

medianes progressionsfreies Überleben
Gem+WT1 vs. Gem
statistisch signifikanter höher in Gem+WT1
Gem+WT1: 3,7 Monate
Gem: 2,2 Monate
HR 0,51, 90% CI: 0,32-0,82
p=0,017

6-Monate progressionsfreies Überleben

Gem+WT1: 37,8%
Gem: 3,9%

Krankheitskontrolle

Gem+WT1 vs. Gem
Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+WT1: 52,4%
Gem: 37,2%
p=0,194

Toxizitäten

Gem+WT1 vs. Gem
Kein statistisch signifikanter Unterschied
Häufige Grad 3/ 4 Nebenwirkungen in Gem+WT1:
Leukozytopenie, Neutropenie, Leber- und
Gallenwegsinfektion, Übelkeit und erhöhte AST

Lebensqualität (FACT-G Skala)

Baseline

Gem+WT1 vs. Gem
Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+WT1: 73,1;
Gem: 72,4
p=0.830

nach Behandlung

Gem+WT1 vs. Gem
Kein statistisch signifikanter Unterschied Gem+WT1: 80,2
Gem: 70,4
p=0.063

WT1-spezifische Immunantwort

Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ bei der Hälfte der Patienten nach der Behandlung
HLA-A 02:01: n=5/12;

HLA-A 24:02: n=13/26

Author's Conclusion: In conclusion, the combination therapy of Gem plus WT1 vaccination significantly prolonged PFS and improved 1-year OS%, although not significantly, compared with Gem monotherapy in patients with advanced PDAC, especially those with metastatic disease. These clinical effects were associated with WT1-specific immune responses, providing a proof of concept for addition of WT1 vaccination to Gem. This combination was generally well tolerated without unexpected toxicities and did not impair QOL. These results encourage us to conduct further clinical trials of the WT1 vaccine containing class I and class II peptides in combination with a standard chemotherapy, such as Gem plus nab-PTX.

Methodical Notes

Funding Sources: This study was supported, in part, by the Japanese Ministries of Education, Culture, Sports, Science and Technology (grant numbers 21790665 and 15K09050) and the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer.

COI: No potential conflicts of interest were disclosed.

Randomization: Die Randomisierung wurde zentral im Verhältnis 1: 1 unter Verwendung der Minimierungsmethode mit den folgenden ausgleichenden Faktoren durchgeführt:
 Ausmaß der Erkrankung [UICC-Stadium III (lokal fortgeschritten), Stadium IV (metastatisch) oder wiederkehrende Erkrankung nach der Operation],
 primäre Tumorlokalisierung (Kopf oder Körper / Schwanz),
 Lebermetastasen (ja oder nein),
 HLA-A-Locus-Typisierung (HLA-A 02:01 oder HLA-A 24:02)
 Institution.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

Schultheis, B. et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A multicenter, randomized phase IIb study. Annals of Oncology. 28. 2429-2435. 2017

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 2	Intervention: Nimotuzumab + Gemcitabine (Gem+Nimo) Gemcitabin: intravenös, 1000 mg/m ² , 30 Minuten, einmal wöchentlich für 3 Wochen gefolgt von einer Woche Pause	Primary: Gesamtüberleben Secondary: Progressionsfreies Überleben Ansprechen Schmerz Toxizität Lebensqualität Results: Follow-up 1 Jahr
Study type: RCT, Phase IIb, multizentrisch (16 Zentren), Schweiz, Türkei, Deutschland		
Number of Patient: n=186 Gesamtpopulation		

n=93 (Gem+Nimo)
n=93 (Gem+Plac)

Recruiting Phase:
2007 - 2011

Inclusion Criteria: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigte PDAC

2. lokal fortgeschritten oder metastatisch

3. bisher ohne Chemotherapie

4. nicht kurativ resektabel

5. nicht geeignet für kurative Radiotherapie

6. Alter \geq 18 Jahre

7. bei messbarer Erkrankung untersucht nach RECIST Kriterien

8. ausreichende Organfunktionen

7. Karnofsky Performance Status mindestens 70%

8. geschätzte Lebenserwartung mehr als zwölf Wochen

Exclusion Criteria: 1. adjuvante Gemcitabine Behandlung

2. andere vorherige Chemotherapien

3. zeitgleich oder weniger als 30 Tage zurückliegende

Wirkstoffbehandlungen

4. größere Operationen innerhalb der letzten 3

Wochen

5. symptomatische Hirn- oder leptomeningeale Metastasen

6. frühere oder gleichzeitige weitere

Krebserkrankung

7. unkontrollierter Aszites

8. andere klinisch signifikante

Komorbiditäten

Nimotuzumab:
intravenös, 400mg,
30 Minuten,
wöchentlich

Comparison:
Gemcitabine +
Placebo
(Gem+Plac)

Gemcitabin:
intravenös, 1000
mg/m², 30 Minuten,
einmal wöchentlich
für 3 Wochen
gefolgt von einer
Woche Pause

Placebo:
intravenös, 30
Minuten,
wöchentlich

Gesamtüberleben

Medianes Gesamtüberleben

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

statistisch signifikant höher für Gem+Nimo

Gem+Nimo 8,6 Monate (95%CI: 5,8-10,7)

Gem+Plac 6,0 Monate (95%CI: 4,6-7,5)

12-Monats-Überlebensrate

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

statistisch signifikant höher für Gem+Nimo

Gem+Nimo 34%

Gem+Plac 19%

HR 0,69 (95%CI: 0,49-0,98)

p=0,0341

18-Monats-Überlebensrate

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

kein statistisch signifikanter Unterschied

Gem+Nimo 17%

Gem+Plac 9%

HR 0,75 (95%CI: 0,55-1,02)

p=0,068

Subgruppenanalysen

Lokal fortgeschrittene Erkrankung

12-Monats-Überlebensraten

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

kein statistisch signifikanter Unterschied

Gem+Nimo 58,3%

Gem+Plac 43,8%

HR 0,68 (95%CI: 0,28-1,67)

p=0,18

Metastasierte Erkrankung

12-Monats-Überlebensraten

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Gem+Nimo 26,1%

Gem+Plac 14,5%

HR 0,69 (95%CI: 0,47-1,03)

p=0,04

KRAS-Wildtype

12-Monats-Überlebensraten

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

statistisch signifikant höher für Gem+Nimo

Gem+Nimo 53,8%

Gem+Plac 15,8%

HR 0,32 (95%CI: 0,13-0,84)

p=0,026

KRAS-mutiert

12-Monats-Überlebensraten

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

kein statistisch signifikanter Unterschied

Gem+Nimo 27,8%

Gem+Plac 17,9%

HR 0,86 (95%CI: 0,49-1,50)

p=0,390

EGFR Expression normal

12-Monats-Überlebensraten

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

kein statistisch signifikanter Unterschied

Gem+Nimo 32,4%

Gem+Plac 20,0%

HR 0,66 (95%CI: 0,36-1,21)

p=0,11

EGFR Überexpression

12-Monats-Überlebensraten

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

statistisch signifikant höher für Gem+Nimo

Gem+Nimo 36,4%

Gem+Plac 8,3%

HR 0,75 (95%CI: 0,35-1,56)

p=0,045

Progressionsfreies Überleben

Medianes Progressionsfreies Überleben

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Gem+Nimo 5,1 Monate (95%CI: 3,7-6,8)

Gem+Plac 3,4 Monate (95%CI: 2,5-4,0)

HR 0,71 (95%CI: 0,52-1,02)

p=0,052

12-Monate Progressionsfreies Überleben

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Gem+Nimo 22%

Gem+Plac 10%

HR 0,71 (95%CI: 0,49-1,01)

p=0.0523

Subgruppenanalysen

Lokal fortgeschrittene Erkrankung

12-Monate-Progressionsfreies Überleben

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

kein statistisch signifikanter Unterschied

Gem+Nimo 37,5%

Gem+Plac 33,3%

HR 0,87 (95%CI: 0,4-1,92)

p=0,40

Metastasierte Erkrankung

12-Monate-Progressionsfreies Überleben

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

statistisch signifikant höher für Gem+Nimo

Gem+Nimo 17,2%

Gem+Plac 5,7%

HR 0,65 (95%CI: 0,44-0,96)

p=0.02

Ansprechen

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen

Krankheitskontrollrate

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

Gem+Nimo 63%

Gem+Plac 52%

Toxizitäten (Grad 3-4)

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

Kein statistisch signifikanter Unterschied

Gem+Nimo 58,1%

Gem+Plac 65,6%

Lebensqualität

Gem+Nimo vs. Gem+Plac

Kein statistisch signifikanter Unterschied

		<p>Author's Conclusion: Nevertheless, this randomized study showed a significant improvement in PFS and OS using gem in combination with nimo. A randomized phase III trial is planned to evaluate its benefit in KRAS wildtype patients, with extended biomarker analysis to investigate the molecular biology in this patient cohort.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: This multi-institutional, randomized phase IIb trial was sponsored by Oncoscience AG, Wedel (recently Schenefeld), Germany. There is no grant number applicable.

COI: DR is employee of the sponsoring company; all remaining authors have declared no conflicts of interest.

Randomization: Eligible patients were randomly assigned to both gem and nimo or to gem and placebo, double-blinded in a one-to-one ratio. Randomization was carried out centrally ensuring equal distribution of patients on the basis of measurable lesions (locally advanced only versus metastatic disease).

Blinding: doppelt-verblindet

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat-Analyse, 6 randomisierte Patienten nicht mit einbezogen, jeweils drei in Interventions- und Kontrollgruppe

Notes:

Gesamtqualität: keine methodischen Mängel

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: ja

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: ja

Schlüsselfrage:**SF 5.12 Palliative Therapie mit PARP-Inhibitoren**

Haben Substanzen, die in DNA Reparaturmechanismen eingreifen wie PARP- Inhibitoren einen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms? Falls ja, bei welcher Patientengruppe und in welcher Therapiesituation? (Nur Tumoren mit BRCA1/2 Mutation; Andere)

Inhalt: 4 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Golan, Talia 2019	2	RCT, Phase III, multizentrisch (119 Kliniken), international (12 Länder) (POLO-Studie)
Marabelle, A. 2020	4	Phase II, multizentrisch (55 Kliniken), international (18 Länder)
O'Reilly, E. M. 2020	2	RCT, multizentrisch (6 Zentren), international (USA, Israel, Kanada)
Park, W. 2020	3	prospektive Kohortenstudie, unizentrisch, USA

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 3 Bewertung(en)

Golan, Talia et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. The New England Journal of Medicine. . . 2019		
Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT, Phase III, multizentrisch (119 Kliniken), international (12 Länder) (POLO-Studie)</p> <p>Number of Patient: n=154 Gesamtpopulation n=92 Olaparib n=62 Placebo</p> <p><u>Anzahl der Patienten im Analyseset</u> n=90 Olaparib n=61 Placebo</p> <p>Recruitment Phase: 01/2015 – 01/2019</p> <p>Inclusion Criteria: 1. Alter ≥18 Jahre 2. Histologisch und zytologisch bestätigtes PDAC 3. metastasiert 4. BRCA1 oder BRCA2 Mutation 5. Mindestens 16 Wochen first-</p>	<p>Intervention: Olaparib Olaparib: oral, 300 mg 2x/Tag Beginn 4-8 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis der first-line Chemotherapie</p> <p>Comparison: Placebo</p>	<p>Primary: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Secondary: Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben zwei (bis zur zweiten Progression) Ansprechen Toxizitäten Lebensqualität</p> <p>Results: Follow up nicht angegeben</p> <p>Progressionsfreies Überleben <u>Olaparib vs. Placebo</u> statistisch signifikant länger bei Olaparib Olaparib: 7,4 Monate Placebo: 3,8 Monate HR 0,53 (95% CI 0,35-0,82) p=0,004</p> <p>Gesamtüberleben <u>Olaparib vs. Placebo</u> kein statistisch signifikanter Unterschied Olaparib: 18,9 Monate Placebo: 18,1 Monate HR 0,91 (95% CI 0,56-1,46) p=0,68</p>

line Platin-basierte Chemo
 6. Keine Progression der Erkrankung
 7. Nebenwirkungen der vorangegangenen Chemotherapie auf Grad 1 geheilt (Ausnahmen, Nebenwirkungen mit möglichen höheren Graden: Alopezie, periphere Neuropathie, Anämie)
 8. Normale Organfunktion
 9. Akzeptable Knochenmarkfunktion

Exclusion Criteria:

Progressionsfreies Überleben zwei (bis zur zweiten Progression)

Olaparib vs. Placebo

kein statistisch signifikanter Unterschied

Olaparib: 13,2 Monate

Placebo: 9,2 Monate

HR 0,76 (95% CI 0,46-1,23)

p nicht angegeben

Ansprechen

Objektive Ansprechrates

Olaparib vs. Placebo

kein statistisch signifikanter Unterschied

Olaparib: 23%

Placebo: 12%

OR 2,30 (95% CI 0,89-6,76)

p nicht angegeben

Toxizitäten (Grad ≥ 3)

Olaparib vs. Placebo

keine Angaben zur statistischen Signifikanz

Olaparib: 24%

Placebo: 15%

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

(bei Therapiebeginn, danach alle 4 Wochen, 30 Tage nach Abschluss der Therapie; Scores von 0-100, höhere Scores = höhere Lebensqualität)

Olaparib vs. Placebo

keine signifikante Veränderung der Lebensqualität (signifikante Veränderung ± 10 Punkte im Score)

Adjustierte Veränderung vom Ausgangswert (\pm SE)

Olaparib $-1,20 \pm 1,42$ (95% CI $-4,01$ bis $1,62$)

Placebo: $1,27 \pm 1,95$ (95% CI $-2,58$ bis $5,12$)

Author's Conclusion: In conclusion, the POLO trial showed that maintenance olaparib provided a significant progression-free survival benefit to patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer that had not progressed during platinum-based chemotherapy.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by AstraZeneca (as part of an alliance between AstraZeneca and Merck Sharp & Dohme, a subsidiary of Merck) and by a grant (P30-17 CA008748) from the National Institutes of Health National Cancer Institute Cancer Center. AstraZeneca was responsible for overseeing the collection, analysis, and interpretation of the data. Olaparib is being codeveloped by AstraZeneca and Merck Sharp & Dohme (MSD, a subsidiary of Merck), and MSD provided input regarding the interpretation of the data. The manuscript was written with medical writing assistance funded by AstraZeneca and MSD, with critical review and input by the authors.

COI: Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

Randomization: With the use of a central interactive voice or Web response system that incorporated a block randomization scheme, patients were randomly assigned, in a 3:2 ratio, to receive maintenance olaparib tablets (300 mg twice daily) or matching placebo. No stratification factors were used

Blinding: doppelt verblindet, assessed by blinded independent central review

Dropout Rate/ITT-Analysis: Data on efficacy were analyzed in the intention-to-treat population (all patients who underwent randomization). Data on safety were summarized in the safety population (patients who received ≥ 1 dose of a trial agent), and data on health-related quality of life were analyzed in all patients with a form on baseline health-related quality of life that could be evaluated. Crossover to Olaparib was not permitted during this trial.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: ja

Marabelle, A. 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. 38. 1-10. 2020

Population Intervention - Outcomes/Results
Comparison

Evidence level: 4

Study type: Phase II, multizentrisch (55 Kliniken), international (18 Länder)

Number of Patient: n=233

Gesamtpopulation n=22 Pankreaskarzinom

Recruiting Phase: 01/2016 - 05/2018

Inclusion Criteria: 1. Alter \geq 18 Jahre
2. Histologisch/zytologisch bestätigtes MSI-H/dMMR nicht-kolorektaler solider Tumor
3. Fortgeschritten, nicht resektabel und/oder metastasiert
4. Progression unter oder Intoleranz der Standardtherapie
5. Messbare Erkrankung nach RECIST 1.1
6. ECOG 0-1
7. Adäquate Organfunktion

Exclusion Criteria: 1. Bereits Therapie mit monoklonalem Antikörper weniger als 4 Wochen vor der Studie
2. Chemotherapie, Bestrahlung oder zielgerichtete Therapie weniger als 2 Wochen vor der Studie
3. Immunschwäche
4. Systemische Steroidbehandlung 7 Tage oder weniger vor der Studie

Intervention:
Pembrolizumab intravenös, 200 mg 1x alle 3 Wochen 35 Zyklen

Comparison:

Primary: Ansprechrates

Secondary: Ansprechdauer
progressionsfreies Überleben
Gesamtüberleben

Results: Follow-up

Median 13,4 Monate (0,4 – 34,2 Monate)

Ansprechrates

ORR = 18,2% (95% CI: 5,2-40,3)

Ansprechdauer

DOR = 13,4 Monate (95% CI: 8,1-16,0)

Progressionsfreies Überleben

PFS = 2,1 Monate (95% CI: 1,9-3,4)

Gesamtüberleben

OS = 4,0 Monate (95% CI: 2,1-9,8)

Author's Conclusion: In summary, this study demonstrates the durable clinical benefit of pembrolizumab treatment in patients with metastatic or unresectable MSI-H/dMMR noncolorectal cancer who have experienced progression on or been intolerant to earlier treatment. Moreover, the results observed in this study support the tumorignostic approval of intravenous pembrolizumab at 200 mg every 3 weeks for the treatment of advanced MSI-H/dMMR cancer, regardless of anatomic tumor location.

- | | | |
|--|--|--|
| <p>5. Aktive Autoimmunerkrankung, die systemischer Behandlung bedurfte weniger als 2 Jahre vor der Studie</p> <p>6. Aktive Metastasen des ZNS</p> <p>7. Karzinomatöse Meningitis</p> <p>8. Aktive nicht-infektiöse Pneumonitis</p> <p>9. Aktive Infektion mit systemischer Therapie</p> <p>10. Anti-PD-1, -PD-L1, oder -PD-L2 Behandlung</p> <p>11. HIV positiv</p> <p>12. Aktive Hepatitis B oder C</p> <p>13. Lebendimpfung weniger als 30 Tage vor der Studie</p> | | |
|--|--|--|

Methodical Notes

Funding Sources: Funded by Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ.

COI: Disclosures provided by the authors and data availability statement (if applicable) are available with this article at DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.

Randomization: keine Randomisierung (prospektive Kohortenstudie)

Blinding: keine Verblindung (prospektive Kohortenstudie)

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: nicht-kontrollierte Studie

PICO Frage: ja

Randomisiert: nein

Gruppen vergleichbar: unklar

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): unklar

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

O'Reilly, E. M. 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.* 38. 1378-1388. 2020

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------------	------------------

Evidence level: 2

Study type: RCT, multizentrisch (6 Zentren), international (USA, Israel, Kanada)

Number of Patient: n=50 Gesamtpopulation
n=27 Arm A
n=23 Arm B

Intervention: Cisplatin + Gemcitabin + Veliparib (Arm A)

Zyklusdauer: 21 Tage
Cisplatin: 25 mg/m²
Gemcitabin: 600 mg/m²

Primary: Ansprechrates

Secondary: progressionsfreies Überleben
Gesamtüberleben
Kontrolle der Erkrankung
Toxizitäten

Results: Ansprechrates
Arm A vs. Arm B
kein statistisch signifikanter Unterschied
Arm A: n=20 (74,1%)

<p>Recruiting Phase: 01/2014 - 11/2018</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PDAC, fortgeschritten metastasiert 2. gBRCA/PALB2+ 3. unbehandelt 4. Adjuvante Therapie mit Gemcitabin bzw. Fluoropyrimidintherapie (mit und ohne Radiotherapie) mindestens 6 Monate vor Rezidiv abgeschlossen 5. Messbare Erkrankung RECIST 1.1 6. Keine vorrangegangenen Platin-basierte oder PARPI Therapie 7. Alter ≥ 18 Jahre 8. ECOG 0-1 9. Lebenserwartung >3 Monate 10. Normale Organ- + Knochenmarkfunktion <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktive Metastasen im ZNS 2. Kontraindikationen für Cisplatin 3. Krampfanfälle 4. Allergie auf Wirkstoffe z.B. Veliparib 5. Schwangerschaft 6. Aktive Herz-Kreislauf-erkrankung 7. Schwere psychiatrische Erkrankungen 	<p>beides über Infusion (30 min), Tag 3 + 10</p> <p>Veliparib: 2 mal 80mg/Tag an Tag 1-12 (oral)</p> <p>Comparison: Cisplatin + Gemcitabin (Arm B)</p> <p>Zyklusdauer: 21 Tage</p> <p>Cisplatin: 25 mg/m²</p> <p>Gemcitabin: 600 mg/m²</p> <p>beides über Infusion (30 min), Tag 3 + 10</p>	<p>Arm B: n=15 (65,2%) p=0,55</p> <p>progressionsfreies Überleben</p> <p>Arm A vs. Arm B kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p>Arm A: 10,1 Monate (95% CI: 6,7-11,5) Arm B: 9,7 Monate (95% CI: 4,2-13,6) p=0,73</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Arm A vs. Arm B kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p>Arm A: 15,5 Monate (95% CI 12,2-24,3) Arm B: 16,4 Monate (95% CI 11,7-23,4) p=0,6</p> <p>Krankheitskontrolle (Rate)</p> <p>Arm A vs. Arm B Arm A statistisch signifikant höher als Arm B</p> <p>Arm A: n=27 (100%) Arm B: n=18 (78,3%) p=0,02</p> <p>Toxizitäten</p> <p>Arm A vs. Arm B</p> <p>Hämatologische Toxizität (Grad 3-4)</p> <p>Arm A: 81% Arm B: 73%</p> <p>Anämie</p> <p>Arm A: 52% (Grad 3-4) Arm B: 35% (Grad 3) keine Grad 4</p> <p>Thrombozytopenie</p> <p>Arm A: 55% (Grad 3-4) Arm B: 9% (Grad 3) keine Grad 4</p> <p>Nicht-Hämatologische Toxizität</p> <p>Arm A: 39% Arm B: 35%</p> <p>Author's Conclusion: In conclusion, cisplatin and gemcitabine is an active regimen in advanced gBRCA/PALB2+ PDAC. The addition of veliparib to cisplatin and gemcitabine was not superior to cisplatin and gemcitabine, and the triplet combination was notable for increased hematologic toxicity relative to the doublet. The data reported herein establish cisplatin and gemcitabine as a standard-of-care regimen in gBRCA/ PALB2+ PDAC. Further insights into biomarkers of response and resistance will be forthcoming.</p>
---	---	--

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by the Lustgarten Foundation, the David M. Rubenstein Center for Pancreatic Cancer Research, the Reiss Family Foundation, the National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI) Cancer Therapeutics Evaluation Program, and NCI Grants No. P30 CA008748 and R25CA020449.

COI: Disclosures provided by the authors and data availability statement (if applicable) are available with this article at DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02931>.

Randomization: Patients were randomly assigned to arm A or arm B, and a Simon's two-stage minimax design was used in arm A and arm B separately.

Blinding: keine Verblindung (open-label)

Dropout Rate/ITT-Analysis: A modified intention-to-treat principle was applied for all randomly assigned and treated patients. The cutoff for data analysis was July 31, 2019.

Notes:

Gesamtqualität: ausreichend

Studiendesign: RCT

PICO Frage: ja

Randomisiert: unklar

Gruppen vergleichbar: ja

Gruppen gleich behandelt (abgesehen von untersuchter Intervention): ja

Patienten nachverfolgbar (Loss of Follow-Up dokumentiert etc.): ja

objektive Messung: ja

Verblindung: nein

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Prognostic Studies: 1 Bewertung(en)

Park, W. et al. Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection. Clin Cancer Res. 26. 3239-3247. 2020

Population	Intervention	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: prospektive Kohortenstudie, unizentrisch, USA</p> <p>Number of Patient: n=262 gesamt n=50 HRD</p> <p>Recruitment Phase: 10/2013-07/2019</p> <p>Inclusion Criteria: 1. lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom 2. metastasiertes Pankreaskarzinom</p> <p>Exclusion Criteria: 1. kein Gentest (Germline Testing)</p>	<p>Intervention: Homologous recombination deficiency (HRD)</p> <p>Comparison: keine HRD</p>	<p>Primary: Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Follow-Up: Median 21,9 Monate (1,4-57)</p> <p>Gesamtüberleben <i>Gesamtkohorte</i> 15,5 Monate (95% CI 14,6-19,0 Monate)</p> <p><i>HRD vs keine HRD</i> HRD statistisch signifikant geringeres Mortalitätsrisiko HR: 0,50 (95% CI 0,33-0,75 Monate) p<0,01 unabhängig von der Erstlinientherapie (Platin-basiert/ nicht Platin-basiert)</p> <p>Progressionsfreies Überleben <i>Gesamtkohorte</i> 7,1 Monate (95% CI: 6,1–8,1 Monate)</p> <p>Progression abhängig von Erstlinientherapie!</p> <p><i>HRD vs keine HRD</i> <i>Platin-basierte Erstlinie</i> HRD statistisch signifikant geringeres Risiko für Progression HR: 0,44 (95% CI 0,28-0,66) p<0,01</p> <p><i>HRD vs keine HRD</i> <i>nicht Platin-basierte Erstlinie</i> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR: 1,42 (95% CI 0,80-2,50) p=0,23</p> <p>Author's Conclusion: HRD status defined as germline or somatic pathogenic HR-gene alterations, are associated with superior survival outcome to first-line platinum in advanced PDAC. Biallelic mutation of HR-genes showed the best association with this genomic characteristic independent of germline versus somatic origin. Determining the HRD status is ideally needed at the time of diagnosis to optimize survival and refine treatment selection in advanced PDAC. Short term goals are to make this clinically realizable.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: This research received MSK Cancer Center Support Grant (P30 CA008748), NIH-K12 (K12 CA184746), Parker Institute for Cancer Immunotherapy MSKCC Pilot Grant Award, and funding from David M. Rubenstein Center for Pancreatic Cancer Research. Bonnie Reiss Family Foundation. Breast Cancer Research Foundation, Sarah Jenkins Fund.

COI: Wungki Park: Research funding to MSK: Merck, Astellas, Gossamerbio; Honoraria: Ipsen Anna Varghese: Research funding to MSK: Illumina, Grail; Consultancy to Genentech. Kenneth Yu: Research funding to MSK: BMS, Halozyme, Ipsen. Honoraria: Ipsen, QED.

Danny K. Khalil: Intellectual property interests related to CD40 and in situ vaccination James Harding: Research and consulting fees from BMS. Consulting fees from Eisai, Exilexis, Imvax, and Elly Lilly Ghassan K. Abou-Alfa: Research funding to MSK: Genentech, Roche, BMS, Halozyme, Celgene, MabVax Therapeutics, ActaBiologica, AstraZeneca, Silenseed, Polaris. Consulting/Advisory: Cytomx, BioLineRx, Targovax, Celgene, Bayer, Polaris, Sobi, Merck Mark E. Robson: Research Funding to MSK: Abbvie, AstraZeneca, Invitae, Medivation, Merck, Myriad, Pfizer, Tesaro; Uncompensated consultancy to AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Epic Sciences, McKesson, Merck, Pfizer. Travel, Accommodation: AstraZeneca, Merck, Other transfer of value: AstraZeneca (editorial services), Pfizer (editorial services), NIH/NCI Cancer Center Support Grant P30 CA008748, Breast Cancer Research Foundation. Liying Zhang: Honoraria from Future Technology Research LLC, Roche Diagnostics Asia Pacific, BGI, and Illumina; Family member has a leadership position and ownership interest of Shanghai Genome Center. Michael F. Berger: Research funding to MSK: Illumina, Grail; Consultancy to Genentech. Timothy Chan: Research Funding to MSK: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Illumina, Pfizer, An2H; Leadership: Cancer Genetics, Illumina, Bristol-Myers Squibb; Stock or other ownership: Gritstone Oncology; Patents, Royalties, Other Intellectual Property: neoantigen discovery and genomic biomarkers for immunotherapy response Jorge S. Reis-Filho: Consultancy to Goldman Sachs and REPARE Therapeutics; Advisory board: Volition RX and Paige.AI, Ventana Medical Systems, Roche Tissue Diagnostics, Roche, Genentech, Novartis, InVivo. Christine A. Iacobuzio-Donahue: Research funding to MSK: BMS Nadeem Riaz: Research funding to MSK: AstraZeneca, Pfizer, BMS; Consultancy and Honoraria from Illumina, Mirati Therapeutics; Eileen M. O'Reilly: Research funding to MSK: Genentech, Roche, BMS, Halozyme, Celgene, MabVax Therapeutics, ActaBiologica, AstraZeneca, Silenseed, Polaris. Consulting/Advisory: Cytomx, BioLineRx, Targovax, Celgene, Bayer, Polaris, Sobi, Merck

Randomization: keine Randomisierung

Blinding: keine Verblindung

Dropout Rate/ITT-Analysis: nicht angegeben

Notes: