

**Evidenzbericht zur S3-Leitlinie zum
exokrinen Pankreaskarzinom**
Stellenwert der Strahlentherapie

Version 0.1 – März 2012

Impressum

Auftraggeber

Prof. Dr. Th. Seufferlein, Leitlinienkoordinator der S3-Leitlinie zum Pankreaskarzinom – 1. Aktualisierung

Titel

Evidenzbericht 2012 zur Aktualisierung der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom - Stellenwert der Strahlentherapie

Autoren/Bearbeitung

- Dr. Monika Nothacker, MPH, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin
- Thomas Langer, Dipl. Soz.-Wiss., Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
- Dana Rütters, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
- Dr. Susanne Weinbrenner, MPH, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin

Anschrift des Herausgebers

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108
10623 Berlin

Tel.: 030 4005-2500

E-Mail: mail@azq.de

Internet: <http://www.azq.de>

Inhaltsverzeichnis

Impressum	2
Inhaltsverzeichnis	3
1. Hintergrund und Einführung	6
1.1 Rationale für den Einsatz der Strahlentherapie beim exokrinen Pankreaskarzinom	6
1.2 Therapeutische Aspekte des exokrinen Pankreaskarzinoms im Zeitverlauf	6
2. Literaturrecherche: Datenbanken und Suchstrategien	8
2.1 Bewertung der Evidenz	11
I. Intraoperative Strahlentherapie (IORT) beim exokrinen Pankreaskarzinom	13
1. Fragestellung	13
2. Methodik	13
2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	13
3. Ergebnisse	13
3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur IORT	13
3.2 Darstellung und Bewertung der eingeschlossenen Publikationen	14
3.3 Fazit	16
3.4 Evidenztabelle Intraoperative Strahlentherapie	17
3.4.1 Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews zur Intraoperativen Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom	17
3.4.2 Primärstudien zur Intraoperativen Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom.....	22
II. Adjuvante Strahlentherapie beim lokal begrenzten, exokrinen Pankreaskarzinom	24
1. Fragestellung	24
2. Methodik	24
2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	24
3. Ergebnisse	24
3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur adjuvanten Strahlentherapie	24
3.2 Darstellung und Bewertung der eingeschlossenen Publikationen	25
3.3 Fazit	32
3.4 Evidenztabelle zur adjuvanten Radiochemotherapie	33
3.4.1 Adjuvante Radiochemotherapie - Aggregierte Evidenz	33
3.4.2 Adjuvante Radiochemotherapie-Primärstudien.....	41
III. Neoadjuvante Radiochemotherapie beim exokrinen Pankreaskarzinom	54
1. Fragestellung	54

2.	Methodik	54
2.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	54
3.	Ergebnisse.....	54
3.1	Ergebnisse der Literaturrecherche zur neoadjuvante Radio- /Radiochemotherapie	54
3.2	Darstellung und Bewertung der Studien zu neoadjuvanten Radio- /Radiochemotherapie	54
3.3	Fazit	57
3.4	Evidenztabellen zur neoadjuvante Radiochemotherapie.....	58
3.4.1	Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews zur neoadjuvanten Radiochemotherapie	58
3.4.2	Primärstudien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie	70
IV. Primäre Radio-/Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen exokrinen Pankreaskarzinoms		73
1.	Fragestellung	73
2.	Methodik	73
2.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	73
3.	Ergebnisse.....	73
3.1	Ergebnisse der Literaturrecherche zur primären Radio- /Radiochemotherapie	73
3.2	Darstellung und Bewertung der Studien zur primären Radio- /Radiochemotherapie	74
3.3	Fazit	76
3.4	Evidenztabellen zur primären Radio-/Radiochemotherapie.....	77
V. Anhänge		92
1.	Recherchestrategien und ausgeschlossene Publikationen der Recherche nach aggregierter Evidenz	92
1.1	Recherchestrategie nach aggregierter Evidenz.....	92
1.2	Ausgeschlossene Publikationen aus der Recherche nach aggregierter Evidenz mit Ausschlussgrund.....	94
2.	Recherchestrategien und ausgeschlossene Publikationen der Recherche nach aggregierter Evidenz	98
2.1	Recherchestrategie nach Primärliteratur.....	98
2.2	Ausgeschlossene Publikationen aus der Recherche nach Primärliteratur mit Angabe des Ausschlussgrundes und Themas	100
2.2.1	Intraoperative Strahlentherapie (IORT).....	100
2.3	Adjuvante Strahlentherapie beim lokal begrenzten, exokrinen Pankreaskarzinom	101
2.4	Neoadjuvante Radiochemotherapie beim exokrinen Pankreaskarzinom 104	
2.5	Primäre Radio-/Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen exokrinen Pankreaskarzinoms	107

3.	Übersichtstabelle: Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie (Quelle: Gillen et al, 2010)	117
4.	Oxford - Levels of Evidence (March 2009).....	131
VI.	Literatur	135

1. Hintergrund und Einführung

Im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des exokrinen Pankreaskarzinoms wurde die Aufarbeitung der Evidenz zu Nutzen und Schaden der Radiochemotherapie an das ÄZQ vergeben. Hintergrund war eine als widersprüchlich bzw. unklar eingeschätzte Evidenz der Komponente der Radiotherapie bei der adjuvanten, neoadjuvanten oder primären Behandlung des exokrinen Pankreaskarzinoms. Insbesondere zur adjuvanten Therapie liegen heterogene Studienergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien und Kohortenstudien aus USA und Europa vor, die zu einer unterschiedlichen Einschätzung der adjuvanten Radiochemotherapie diesseits und jenseits des Atlantiks geführt haben.

1.1 Rationale für den Einsatz der Strahlentherapie beim exokrinen Pankreaskarzinom

Pankreaskarzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur zu einem geringen Prozentsatz lokalisiert oder lokal fortgeschritten operabel. Die Prognose der Patienten ist schlecht, die Rezidivrate ist sehr hoch, dabei werden häufig lokale oder regionale Rezidive beobachtet. Die Rationale für eine Strahlentherapie beim exokrinen Pankreaskarzinom besteht in der potentiell verbesserten lokalen Kontrolle des Karzinoms mit einer dadurch bedingten Verbesserung des Gesamtüberlebens. Zur Rationale des Einsatzes der neoadjuvanten Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie siehe Brunner et al, 2010 [1] (Evidenztabelle neoadjuvante Radiochemotherapie).

1.2 Therapeutische Aspekte des exokrinen Pankreaskarzinoms im Zeitverlauf

Da Literatur betrachtet wird, die auf Behandlungen seit Ende der 80er Jahre beruht, ist es hilfreich zur Einschätzung derselben, Änderungen von therapeutischen Standards seit dieser Zeit zu berücksichtigen. Im Folgenden soll kurz auf Standard-OP-Verfahren, Resektabilitätskriterien, Standards perkutaner Strahlentherapie und Chemotherapie eingegangen werden.

1. Operationsverfahren des als resektabel eingeschätzten exokrinen Pankreaskarzinoms

Als Alternative zur operativen Behandlung des Pankreaskopfkarzinoms durch die klassische Whipple-Operation (radikale Pankreatoduodenektomie nach Kausch und Whipple) wird von einem zunehmenden Einsatz der pylorusersparenden Operation (nach Watson) berichtet. Ein Cochrane Review (letztes Update der Recherche 1/11) fand unter Berücksichtigung von 6 RCTs mit 456 auswertbaren Patienten keine Hinweise auf eine Überlegenheit eines der Verfahren im Hinblick auf perioperative Mortalität, Morbidität und Überleben. Zu beachten ist die berichtete Heterogenität der Studien bezüglich der Definition der Outcome-Parameter und der Methodik, die die Sicherheit des Ergebnisses beeinträchtigen. Die pylorusparende

Operation wies insgesamt weniger Blutverlust und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt auf [2].

2. Resektabilitätskriterien

Die Studien weisen keine einheitlichen Resektabilitätskriterien auf, häufig sind diese nicht explizit ausgewiesen. Die Resektabilitätskriterien nach NCCN werden nur in wenigen Studien angewendet. Es gibt einen Trend zu Gefäßrekonstruktionen der Mesenterialgefäße bzw. der Pfortader, d.h. es werden Tumore operiert, die früher als nicht operabel galten [3]. Auch diese Entwicklung kann einen Einfluss auf das Überleben haben und erschwert die Vergleichbarkeit der Studien im Zeitverlauf.

3. Standards perkutaner Strahlentherapie des exokrinen Pankreaskarzinoms

In den randomisierten Studien zur adjuvanten Radiochemotherapie versus keine adjuvanten Therapie beim exokrinen Pankreaskarzinom betrug die Gesamtdosis der perkutanen Strahlentherapie jeweils 40 Gy. Es wurde ein „split course“-Regime durchgeführt, eine Aufteilung der Gesamtdosis in 2x20Gy mit einer Pause von 2 Wochen. Aus heutiger Sicht ist diese Strahlentherapie kein Standard mehr.

Morak et al, 2008 [4] und Regine et al, 2011 [5] verabreichten in den randomisierten kontrollierten Studien zur adjuvanten Therapie 54 Gy und 50,4 Gy ohne Aufspaltung. Morganti et al, 2010 [3] setzten in ihrem systematischen Review zu den Effekten einer neoadjuvanten Radiochemotherapie eine Standarddosis von mindestens 45 Gy voraus. Die Fraktionierung mit 1,8-2 Gy hat sich nicht geändert.

Auch die Bestrahlungsplanung und -durchführung hat sich weiterentwickelt. Ein indirekter Vergleich der Toxizität einer Serie von Patienten mit intensitätsmodulierten Strahlentherapie versus 3D-konformaler Technik zeigte deutliche Hinweise auf eine geringere gastrointestinale Akuttoxizität (statistisch sign. weniger Grad 3-4 Toxizität). Effekte auf den Gewichtsverlust wurden nicht beobachtet [6].

2. Chemotherapie des exokrinen Pankreaskarzinoms

Während in den älteren Studien Chemotherapie v.a. mit 5-FU angewendet werden, kommen in den neueren Studien v.a. Gemcitabine-haltige Schemata zur Anwendung, was einen Einfluss sowohl auf die Toxizität als auch das Überleben haben kann, der nur im direkten Vergleich quantifiziert werden kann.

2. Literaturrecherche: Datenbanken und Suchstrategien

1. Systematische Literaturrecherche nach aggregierter Evidenz

Am 08. Dezember erfolgte eine systematische Literaturrecherche für aggregierte Evidenz (Systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen, HTA-Berichte).

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

- chemoradiation, external beam, radiation, radiochemotherapy, radiotherapy
- pancreas, pancreatic
- adenocarcinoma, cancer, malignancy, neoplasm

Die Suche umfasste den Zeitraum vom 01. Januar 1980 bis zum 08. Dezember 2011 und Dokumente in deutscher und englischer Sprache.

Bezüglich der relevanten Patientengruppen erfolgte keine Einschränkung in Bezug auf das Stadium der Erkrankung.

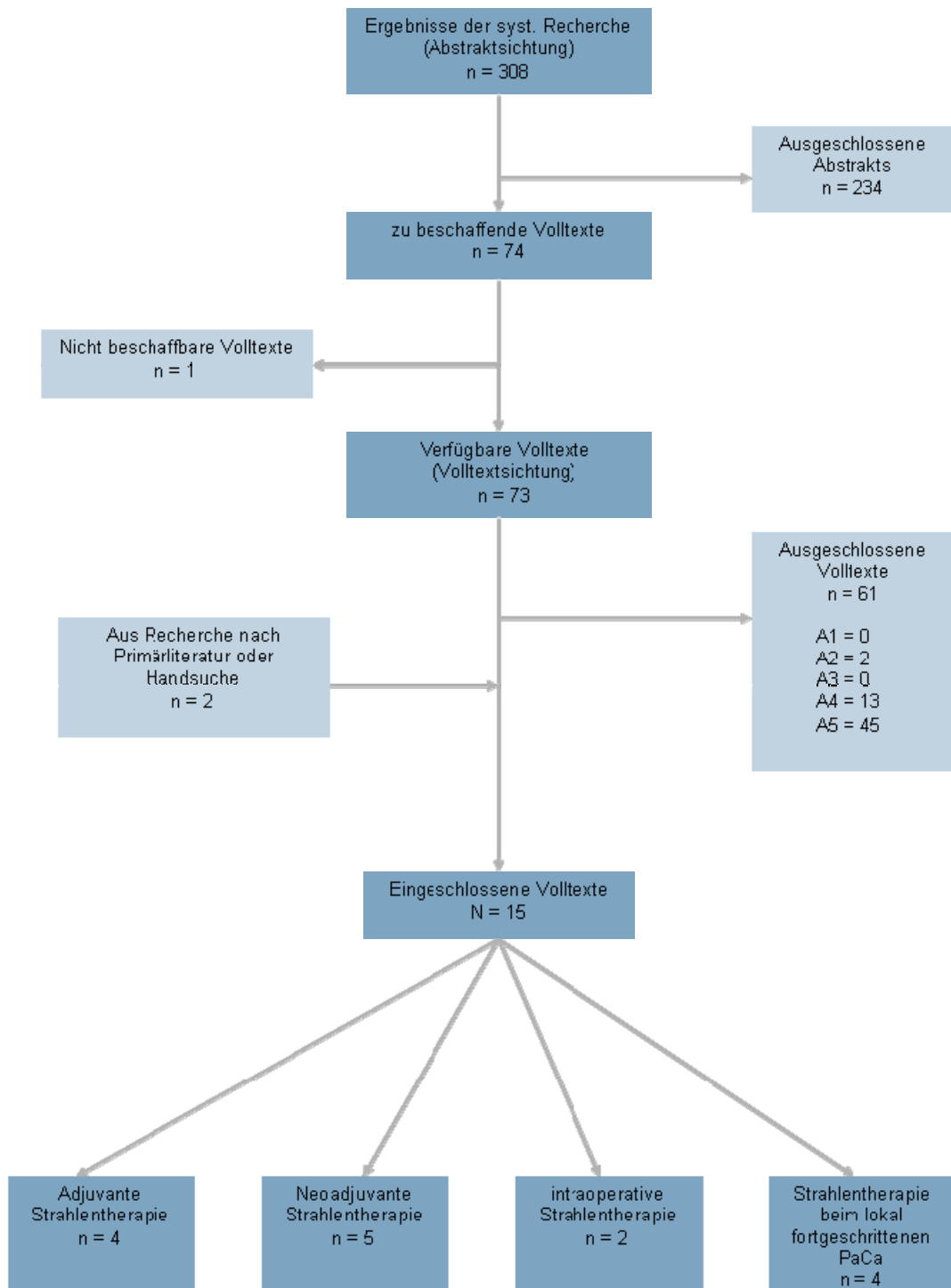
Die Suche wurde in folgenden Recherchequellen durchgeführt:

- EMBASE über <http://www.dimdi.de>
- MEDLINE über <http://www.pubmed.org>
- The Cochrane Library über <http://www.thecochranelibrary.com>

Genaue Suchstrategie und Trefferzahlen siehe Anhang 1.

Insgesamt wurden nach 308 Treffer gescreent und 75 Publikationen auf Abstraktebene eingeschlossen. Nach Volltextsichtung wurden 15 systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen eingeschlossen (inklusive 2 Publikationen aus der Einzelrecherche/Handsuche). Der Auswahlprozess der Recherche nach aggregierter Evidenz ist in Abbildung 1 dargestellt. Im Anhang 1 befindet sich eine Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus dieser Recherche unter Angabe des Ausschlussgrundes.

Abbildung 1: Flowchart zur Recherche nach aggregierter Evidenz



Systematische Literaturrecherche nach Primärstudien

Am 23.02.2012 erfolgte die ergänzende Recherche nach Primärstudien. Da zu allen Fragestellungen gut recherchierte systematische Reviews bis mindestens 2001 vorlagen, wurden die Primärstudien ab 2002 ergänzend gesichtet. Insgesamt wurden 808 Abstrakts gescreent. Potentiell relevante Volltexte wurden in die Kategorien IORT, adj. Radiochemotherapie, neoadjuvante Radiochemotherapie, definitive Radiochemotherapie und Radiochemotherapie nach Chemotherapie eingeteilt. Die Auswahl der Primärliteratur erfolgte unter Verwendung der folgenden Ausschlussgründe:

A 1 = andere Erkrankung (z. B. Magenkarzinom)

A 2 = anderes Thema (z. B. surgery)

A 3 = Tiere/in vitro

A 4 = entspricht nicht den methodischen Einschlusskriterien (Studiendesign)

A 5 = unsystematischer Review

A 6 = Dubletten

A 7 = in guter Übersichtsarbeit enthalten,

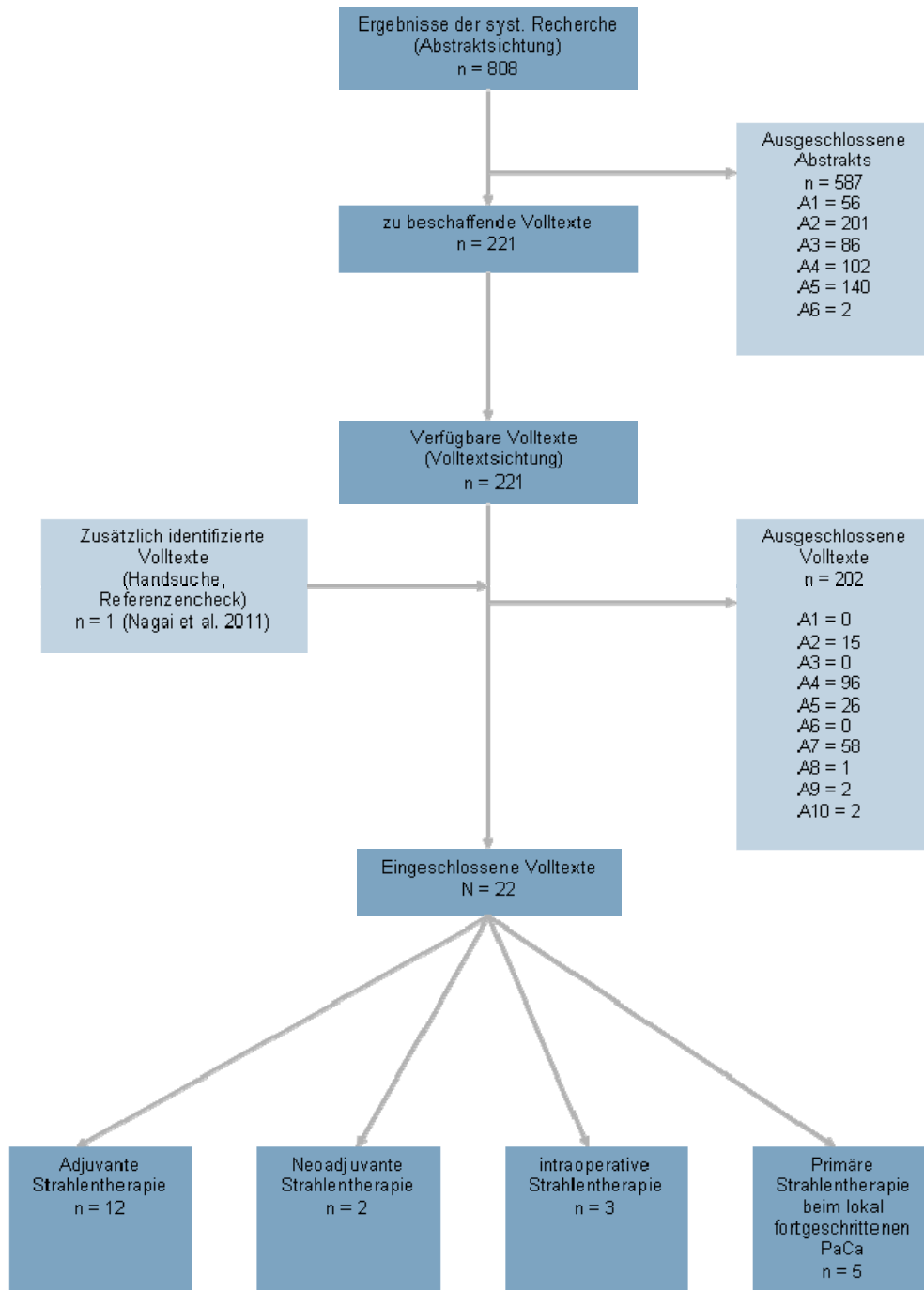
A 8 = andere Sprache,

A 9 = keine Volltextpublikation,

A 10 = aktuellere Publikation vorhanden

Die Recherchestrategie in Pubmed und Cochrane Library kann im Anhang eingesehen werden. Die Ergebnisse der Recherche nach Primärstudien sind in Abbildung 2 dargestellt. Eine Auflistung der im Volltext gesichteten aber ausgeschlossenen Publikationen befindet sich unter Angabe der Ausschlussgründe in Anhang 2.2

Abbildung 2: Flowchart zur Recherche nach Primärliteratur



2.1 Bewertung der Evidenz

Die vorliegenden Studien wurden mit dem Evidenzgraduierungs-System nach Oxford für Therapiestudien (Fassung 2009) bewertet (www.cebm.net/?o=1025), siehe auch Anhang 4)

Für einen RCT wird in diesem System der Evidenzgrad 1b vergeben, für aggregierte Evidenz zu RCTs (Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit) 1a. Liegt ein RCT mit Mängeln vor, z. B. bei Drop out >20 %, weiten Konfidenzintervallen oder unzureichendem Randomisierungsverfahren, kann die randomisierte kontrollierte

Studie auf einen Evidenzgrad von 2b abgewertet werden. Der Evidenzgrad 2b entspricht einer nicht-randomisierten Kohortenstudie mit einer Interventions- und Vergleichsgruppe. Der Evidenzgrad 2a wird für Übersichtsarbeiten oder Metaanalysen von mit 2b bewerteten Studien vergeben. Kohortenstudien können bei gravierenden Mängeln bzw. als hoch eingeschätztem Verzerrungsrisiko ebenfalls abgewertet werden auf die Stufe von Fallserien (Evidenzgrad 4). Ein Evidenzgrad von 3b wird für Fall-Kontrollstudien vergeben, 3a für systematische Übersichtsarbeiten von Fall-Kontroll-Studien.

Für die vorliegende Auswertung wurden Studien nicht im Rang abgewertet. Methodische Mängel wurden durch ein Minus-Zeichen (-).

I. Intraoperative Strahlentherapie (IORT) beim exokrinen Pankreaskarzinom

1. Fragestellung

Welche Evidenz liegt zu Nutzen und Schaden einer intraoperativen Strahlentherapie beim exokrinen Pankreaskarzinom vor?

2. Methodik

2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

a) Einschlusskriterien

- Patientenkollektiv: Patienten mit primärem exokrinen Pankreaskarzinom
- Studientypen: Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien oder therapievergleichenden nicht randomisierten Kohortenstudien, systematische Reviews bzw. Metaanalysen dieser Studien
- Intervention: intraoperative Strahlentherapie
- Sprachen: Englisch, Deutsch

b) Ausschlusskriterien

- Patientenkollektiv: < 80 % Patienten mit exokrinen Pankreaskarzinom
- Studientypen: Fallserien, Einzelfallberichte, narrative Reviews
- Doppelpublikationen (Dubletten)

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur IORT

Die Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten/Metaanalysen erbrachte zwei systematische Reviews zu IORT. Es wurden keine Reviews zu IORT ausgeschlossen. Die beiden Reviews wurden ausgehend von den eingeschlossenen Einzelstudien mit dem Evidenzniveau LoE 1b- bis 4 bewertet. Neben Fallserien (LoE 4) wurden insgesamt 6 retrospektive Kohortenstudien identifiziert (LoE 2b-) und ein RCT (1b-) identifiziert,

Ausgehend vom Datum der letzten Suche des aktuellsten Reviews (Ende 2010) wurden weiterhin Einzelpublikationen berücksichtigt, die 2011 publiziert wurden. Es wurde eine zusätzliche Kohortenstudie identifiziert [7]. Einzelpublikationen vor Ende 2010 wurden nicht gesondert extrahiert, wenn sie in den eingeschlossenen systematischen Reviews enthalten waren. Nicht enthalten waren 2 Publikationen ((Karasawa K. et al, 2008 [8] und Messick et al, 2008 [9]. Die Einzelpublikationen

der Studien mit Vergleichsgruppen wurden jedoch im Volltext eingesehen und relevante Informationen aus den Studien wurden ergänzt.

3.2 Darstellung und Bewertung der eingeschlossenen Publikationen

Ruano-Ravina et al, 2008 [10] (systematischer Review, LoE 1b bis 4) fanden bei einer sensitiven Recherche in mehreren Datenbanken insgesamt 14 Studien für den Publikationszeitraum bis 2/2007. Die Studien wurden qualitativ mit einem selbst entwickelten Instrument sowie ergänzend mit einer Evidenzbewertungsskala der U.S. Preventive Service Task Force bewertet.

Die einzige aggregierte Evidenzquelle (AETS, 1999, HTA-Bericht) enthielt neun Fallserien. Zusätzlich wurden acht weitere Fallserien sowie fünf retrospektive Kohortenstudien (d. h. nicht-randomisierte Studien mit Vergleichsgruppen) identifiziert. Es lagen keine RCTs zu IORT versus keiner IORT vor. Die Studien wurden als von schlechter bis mäßiger Qualität klassifiziert. Qualitätsmindernd waren v. a. retrospektives Design, kleine Gruppengrößen, heterogene IORT Applikation, heterogene Patientengruppen. So wurden in sechs Studien Patienten mit lokalisiertem und fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zusammen ausgewertet.

In der einzigen randomisierten kontrollierten Studie mit IORT wurde geprüft, ob die Gabe eines Radiosensitizers PR 350 (Doranidazol) zusätzlich zu einer IORT eine Verbesserung des Überlebens bringt. Bei der Zwischenauswertung wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden, bei kleinen Gruppengrößen (20/22) [11]. Die Endauswertung dieser Studie (Karasawa K. et al, 2008 [8] zeigte eine Differenz im 3-Jahresüberleben (5 Patienten in der behandelten Gruppe versus 0 Patienten ohne PR 350 lebten nach 3 Jahren $p=0,017$).

Der zweite Review von **Zygiogianni et al, 2011** [12] (LoE 1b bis 4) enthält die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche in Pubmed bis Ende 2010. Es wurde eine weitere retrospektive Kohortenstudie zu IORT im Vergleich zu anderen Therapieoptionen identifiziert [13]. Dieser Review ist methodisch schlechter als Ruano-Ravina, da er keine qualitative Beurteilung der Studien enthält.

Nach 2010 wurde eine weitere retrospektive Kohortenstudien identifiziert [7].

Die vorliegenden sieben retrospektiven Kohortenstudien werden im Folgenden chronologisch aufgeführt und näher besprochen.

1. Kasperk et al, 1995 [14] LoE 2b- (n= 74 Pat mit lokal fortgeschrittenem resektablem Pankreaskarzinom, Deutschland) verglichen Patienten mit kompletter Resektion und Patienten mit inkompletter Resektion jeweils mit und ohne IORT Behandlung (10-20 Gy), Zeitraum n.a. Unter IORT erlitten v. a. Patienten mit R0-Resektion mehr postoperative Komplikationen (25 % vs. 6 %, $p = n. a.$) ohne eine signifikante Verbesserung der Überlebensraten (326 vs. 366 Tage). Entscheidend für das Überleben war die komplette Resektion (R0 = 366, R1 = 89 Tage).

2. Takahashi et al. 1999 [15] LoE 2b- (n = 86 Pat mit lokal fortgeschrittenem resektablem Pankreaskarzinom, Japan) werteten die Ergebnisse von Patienten aus, die in einem Zeitraum von 12 Jahren behandelt worden waren. Die Therapie bestand entweder nur aus Operation oder Operation in Kombination mit IORT (20-30 Gy) oder intraarterieller Chemotherapie, bzw. der Kombination von IORT und

intraarterieller Chemotherapie. Dabei zeigte sich das längste mediane Überleben nach Operation + Chemotherapie (14 Monate). Dies war statistisch signifikant länger ($p < 0,05$) als die mediane Überlebenszeit von Patienten mit der Kombination IORT und Chemotherapie nach Operation (11 Monate) bzw. IORT nach Operation (10 Monate) oder nur Operation (9 Monate). Dieser Vorteil zeigte sich auch in den 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten.

3. Reni et al, 2001 [16]. LoE 2b- (n = 203 Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom Stadium I-IV, Italien). Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 Jahren behandelt (28 % der mit Pankreaskarzinom behandelten Patienten in diesem Zeitraum). Die Nachbeobachtungszeit war mit 12,5-109 Monaten heterogen (median 21 Monate). 127 Patienten wurden operiert und erhielten IORT (10-25 Gy), 76 wurden lediglich operiert. Sie erhielten keine IORT, weil sie diese entweder ablehnten oder das Gerät nicht zu Verfügung stand. Bezüglich der Gesamtgruppe wurde keine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens erzielt (12 vs. 15,5 Monate mit IORT, $p = 0,07$). Die Patienten wurden stratifiziert nach Stadium I/II (30 IORT, 19 nur OP) und Stadium III/IV (97 IORT, 57 nur OP). Im Vergleich zeigten die mit IORT behandelten Patienten im Stadium I/II ein besseres medianes Überleben (18,5 vs. 13 Monate) und ein besseres 5-Jahresüberleben (22 % vs. 6 %, $p = 0,01$). Zu beachten ist, daß das Tumorbett bei 33 % in der IORT-Gruppe und 11 % in der OP-Gruppe zusätzlich perkutan bestrahlt wurden. Für die Patienten mit Stadium III/IV wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede erzielt. Die perioperative Morbidität und Mortalität wurde durch die IORT-Behandlung nicht erhöht.

4. Ma et al, 2004 [17] LoE 2b- (n = 81, Patienten mit lokal fortgeschrittenem, aufgrund von Tumorbefall der A. mesenterica sup. und der Pfortader als nicht resezierbar eingeschätzt, China) analysierten vier Gruppen von Patienten, die in einem Zeitraum von fünf Jahren behandelt worden waren. Neben IORT wurden IORT+EBRT sowie EBRT allein mit dem Verlauf ohne Bestrahlung verglichen. Die Gruppen mit IORT (10,7 Monate) und IORT+EBRT+5-FU (12,7 Monate) erzielten im Vergleich zu einer rein palliativen Therapie (7 Monate) oder einer Strahlentherapie + 5-FU (5,1 Mo) ohne Operation ein statistisch signifikant besseres Überleben. Es werden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf perioperative Nebenwirkungen angegeben.

5. Yamaguchi et al, 2005 LoE 2b- [18] (n = 81, Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom, Japan) verglichen die Ergebnisse keiner Radiotherapie mit IORT oder IORT und EBRT bei Patienten, die zwischen 1980 und 2001 operiert wurden. Sie berichten über die Veränderung der operativen Standardtherapie in diesem Zeitraum (ab 1992 pylorus-erhaltende Operation als Standard). Die Auswertung zeigt das beste Überleben für Patienten mit IORT+EBRT (n=12, 3-Jahresüberleben 54 %; IORT allein erzielte keinen Effekt (n = 18, 3-Jahresüberleben 29%). Ohne Radiotherapie wurde ein 3-Jahresüberleben von 39 % erreicht.

6. Showalter et al, 2009 LoE 2b- [13] (n = 83 Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom, USA) operierten Patienten zwischen 1995 und 2005. IORT war während dieser Zeit nur die ersten Jahre Standard bei allen Patienten, später wurde abhängig von der Tumorgöße und -ausbreitung therapiert. 37 Patienten erhielten eine IORT, es zeigten sich im Vergleich zu den Tumorcharakteristika der Patienten ohne IORT keine signifikanten Unterschiede. Das mediane Überleben der Patienten

mit IORT war im Vergleich zu den Patienten, die keine IORT erhalten hatten, nicht signifikant unterschiedlich (19,2 vs. 21 Monate)

7. Messick et al, 2008 [9] LOE 2b-

Die Patienten mit resektablem Pankreasakarzinom (22 mit IORT und 27 ohne IORT) wurden zwischen 2001 und 2006 in einer Institution behandelt (Gabe von durchschnittl. 12Gy). Die adjuvante Therapie (Chemotherapie oder Radiochemotherapie) war in die Wahl des Behandlers gestellt. Es wurde kein Unterschied im Überleben oder der Rate der Lokarzidive festgestellt. Rezidive traten aber später auf. Die Autoren gaben keine p-Werte an, das sie die beschränkte Größe der Vergleichsgruppen einräumen. Es werden keine IORT-bedingten Komplikationen berichtet.

8. Nagai et al, 2011 LoE 2b- [7] (n = 218, Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, Japan). Die Patienten wurden zwischen 1995 und 2009 behandelt. Das Gesamtüberleben war bei Patienten mit nicht resektablem Pankreaskarzinom signifikant besser mit IORT (Durchschnitt Gabe von 30 Gy; $p < 0,001$), 58 % dieser Patienten hatten zusätzlich eine Chemotherapie. Das mediane Überleben war gegenüber keiner IORT ebenfalls verlängert (7,1 vs. 4,6 Monate). Auch der Vergleich der Patienten mit vs. ohne Chemotherapie zeigte eine signifikante Lebensverlängerung. Der Vergleich IORT vs. IORT+CT zeigte keinen signifikanten Unterschied. Patienten mit reseziertem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zeigten keine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei IORT. Angaben zu Nebenwirkungen liegen nicht vor.

3.3 Fazit

Die gefundene Literatur zeigt widersprüchliche Ergebnisse zu den Effekten der IORT in Bezug auf eine Verbesserung des Überlebens und in Bezug auf potentielle Komplikationen für Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom. Aufgrund der retrospektiven Natur der Studien können Confounder und Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden, zudem wurden die Patienten häufig über einen langen Zeitraum mit sich verändernden operativen Standards analysiert. Der Evidenzgrad dieser retrospektiven Kohortenstudien wurde jeweils formal mit 2b bewertet. Aufgrund der langen Rekrutierungszeiträume, der niedrigen Fallzahlen sowie der retrospektiven Erhebungen wurde jeweils eine 2b- vergeben.

Auch für Patienten mit als nicht resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinomen ergibt die Literatur keinen eindeutigen Benefit im Hinblick auf den Nutzen einer IORT, da zum einen der Vergleich postoperative perkutane Strahlentherapie vs. IORT nicht vorliegt und sich zum anderen auch bei einer Therapie mit einer Chemotherapie ohne Radiotherapie eine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens zeigen ließ. Die Kohortenstudien wurden ebenfalls mit 1b- bewertet. Zudem liegen sehr wenige Angaben zu Nebenwirkungen vor.

Der Einsatz einer IORT außerhalb von prospektiven kontrollierten, wünschenswerterweise randomisierten Studien kann aufgrund der vorliegenden Literatur nicht empfohlen werden.

3.4 Evidenztabellen Intraoperative Strahlentherapie

3.4.1 Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews zur Intraoperativen Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom

Tabelle 1: Evidenztabellen der systematischen Übersichten zur Intraoperativen Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom

Autoren, Jahr Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten n/ Bemerkungen	Evidenz-graduierung nach Oxford	Literaturbelege
Zygianni G. A. et al. 2011 [12] Systematischer Review	Systematische Recherche in Pubmed 1980-2010, Angabe folgender Einschlusskriterien: Prospektive randomisierten kontrollierten Studie in englischer Sprache Keine Angabe der Suchstrategie, keine Angabe der Treffer	Intraoperative Strahlentherapie des lokal begrenzten, lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms Analysiert werden sollten die Ergebnisse in Bezug auf: <ol style="list-style-type: none"> 1. Lokale Kontrolle 2. Lebensqualität 3. Gesamtüberleben 	<p>1. Eingeschlossene Studien – methodische Qualität</p> <p>a. Einschluss von 13 Studien mit Vergleichsgruppen in Übersichtstabelle keine Angaben zur methodischen Qualität, n= 30-203, 1x k.A., im Mittel 51 Angabe zu Tumorstadien: 1x n.a., 5x „Localized Stage“, 2x localized stage + locally advanced, 5x localized +metastatic</p> <p>b. Im Text werden weitere Studien erwähnt, alles Fallserien ohne Kontrollgruppe (siehe Literaturbelege unten)</p> <p>2. Inhaltliche Ergebnisse aus Studien mit Vergleichsgruppen, die aus dem Review extrahierbar sind, z.T. ergänzt durch Informationen aus den Primärpublikationen:</p> <p>Cave: Heterogenität der eingeschlossenen Studien in Bezug auf Tumorstadium</p> <p>1. Showalter et al. (n=122, lokalisiertes PaCa) retrospektive stratifizierte Auswertung</p>	<p>Methodisch intransparenter Review, ungenügende Studiencharakterisierung und Ergebnisbeschreibung es wurde lediglich 1 RCT zu Radiosensitizer gefunden, die Studien aber alle als solche bezeichnet. Angaben im Text stimmen nicht mit Tabelle überein.</p> <p>Studien insgesamt</p>	1b-, 2b- bis 4 nach eingeschlossenen Studien	<p>Studien in Tabelle 12 v. 13 übereinstimmend mit Ruano-Ravina 2008</p> <p>Kasperk R, Klever P, Andreopoulos D, Schumpelick V. Br J Surg 1995;82:1259–61.</p> <p>Takahashi S, Aiura K, Saitoh J, Hayatsu S, Kitajima M, Ogata Y. Digestion 1999;60: 130–4.</p> <p>Ma HB, Di ZL, Wang XJ, Kang HF, Deng HC, Bai MH. World J Gastroenterol 2004;10: 1669–771. 4. Reni M, Panucci MG, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:651–8. 5. Mohiuddin M, Regine WF, Stevens J, et al. J Clin Oncol 1995;13: 2764–8. 6. Hiraoka T, Kanemitsu K. World J Surg 1999;23:930–6. Furuse J, Kinoshita T,</p>

Autoren, Jahr Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten n/ Bemerkungen	Evidenz-graduierung nach Oxford	Literaturbelege
			<p>37 mit IORT med. Überleben 19,2 Monate 46 ohne IORT med. Überleben 21Mo Unterschied n.s.</p> <p>2. Reni et al (n=127, lokalisiert und lokal fortgeschritten 1985-98) 127 mit IORT Stadium I und II : IORT mit sign. besserer lokaler Kontrolle 27% ohne vs. 60% mit IORT sign. verbessertem Gesamtüberleben (24% vs. 8% nach 6 Jahren) Keine sign. Ergebnisse für III und IV Intraoperative Mortalität und Morbidität gleich</p> <p>3. Okamoto et al (n=132) Retrospektive Auswertung von Patienten mit IORT Stadium III und IV, multivariate Analyse Gruppe 1 (64) : mit palliativem Bypass und IORT Gruppe 2 (68): mit OP und IORT N=90 (aus beiden Gruppen) hatten zusätzlich EBRT Gruppe 1: stärkste unabhängige Variable für besseres Überleben EBRT (p<0,01). Gruppe 2: stärkste unabhängige Variable für besseres Überleben R0-Resektion (n=20)</p> <p>4. Ma et al, (n=81) lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom, primär inoperabel (ID = interne Drainage) 4 Gruppen med. Überleben ID+IORT 10,7Mo ID+IORT-EBRT+5FU 12,2Mo RT +5FU 5,1Mo ID 7 Mo Gruppen mit ID+IORT bzw. ID+IORT+EB sign. besser. Keine Aussage über Vergleichbarkeit der Gruppen möglich</p>	<p>klein bzw. retrospektiv, keine randomisierte Studie IORT vs. Nur Chemotherapie vs. Nur EBRT</p> <p>Klinische Heterogenität der Gruppen</p>		<p>Kawashima et al.. Cancer 2003;97: 1346–52 8. Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, et al. Pancreas 2004;28:296–300. 9. Sunamura M, Karasawa K, Okamoto A, et al. Pancreas 2004;28:330–4. 10. O'Connor JK, Sause WT, Hazard LJet al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 005;63:1060–6. 11. Ihse I, Andersson R, Ask A, et al. Pancreatology 2005;5:438–42. 12. Takamori H, Hiraoka T, Kanemitsu K, et al. World J Surg 2006;30: 213–8. 13. Showalter TN, Rao AS, Rani Anne et al, Ann Surg oncol 2009;16;2116-22</p> <p>Weitere im Text besprochene Studien: Yamaguchi K, Nakamura K, Kobayashi K, Nakano K, Koniomi H, et al Hepato-gastroenterology 2005; 52:1244–9. Calvo Shimizu Ogawa Gunderson (1993, 1995, 1997)</p>

Autoren, Jahr Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten n/ Bemerkungen	Evidenz-graduierung nach Oxford	Literaturbelege												
			<p>5. Sunamura et al (n=47) einzige prospektive Phase III-Studie Randomisierung für den Radiosensitizer PR-350, IORT mit und ohne. Keine statistisch signifikanten Unterschiede, Trend für PR-350, Gruppengröße zu klein für valide Aussage</p> <p>6. Yamaguchi et al (n=81), retrospektive Auswertung</p> <table border="1" data-bbox="862 550 1438 686"> <thead> <tr> <th></th> <th>ÜL 3J</th> <th>Ü15J</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gruppe 1: IORT +EBRT</td> <td>54%</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td>Gruppe 2: IORT</td> <td>29%</td> <td>17%</td> </tr> <tr> <td>Gruppe 3: -</td> <td>39%</td> <td>21%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ergebnisse n.s. in Bezug auf Überleben und Nebenwirkungen</p> <p>7. Ogawa et al, (n=210) retrospektive Auswertung PankreasCa nach Resektion IORT 25Gy Kein Vergleich IORT –keine IORT, sondern IORT +Chemotherapy +EBRT vs. IORT allein- Median Survivaltime 19,1Mo gesamt 2J OS gesamt: 42,1% Kombinationstherapie mit statistisch sign. besserem Gesamtüberleben.</p> <p>8. Ogawa et al, (n=144) nicht resezierbares PankreasCa 2y OS: 14,7% med. Survival: 10,5 Mo IORT + Chemotherapie stat. sign. Besser in Bezug auf Überleben als IORT allein. Keine Gruppe ohne IORT</p> <p>9. Takamori et al/Hiroaka et al (n=37) lokalisirtes-metastasiertes PankreasCa Fallserie mit IORT med. Überleben 20 Mo. Kein Vergleich IORT vs. Keine IORT.</p>		ÜL 3J	Ü15J	Gruppe 1: IORT +EBRT	54%	28%	Gruppe 2: IORT	29%	17%	Gruppe 3: -	39%	21%			<p>Willett 2005 Valentini V 2009 Alles keine Vergleichsstudien</p>
	ÜL 3J	Ü15J																
Gruppe 1: IORT +EBRT	54%	28%																
Gruppe 2: IORT	29%	17%																
Gruppe 3: -	39%	21%																

Autoren, Jahr Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten n/ Bemerkungen	Evidenz-graduierung nach Oxford	Literaturbelege												
			<p>10. Takahashi et al. (n=86) Lokalisiertes +metastasiertes Pankreaskopfkarzinom Beste Gruppe in Bezug auf medianes Überleben: OP+Chemotherapie 14 Mo. OP+Chemotherapie+IORT: 11 Monate Keine Angaben zur Zusammensetzung der Gruppen</p> <p>11. Kasperk et al. (n=74)</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Med. Überleben</td> </tr> <tr> <td>N= 12 kurative OP+IORT</td> <td style="text-align: right;">11Mo</td> </tr> <tr> <td>N= 18 nur OP</td> <td style="text-align: right;">12Mo</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> </td> </tr> <tr> <td>N= 21 palliative OP+IORT</td> <td style="text-align: right;">3 Mo</td> </tr> <tr> <td>N= 23 nur palliative OP</td> <td style="text-align: right;">6 Mo</td> </tr> </table>		Med. Überleben	N= 12 kurative OP+IORT	11Mo	N= 18 nur OP	12Mo			N= 21 palliative OP+IORT	3 Mo	N= 23 nur palliative OP	6 Mo			
	Med. Überleben																	
N= 12 kurative OP+IORT	11Mo																	
N= 18 nur OP	12Mo																	
N= 21 palliative OP+IORT	3 Mo																	
N= 23 nur palliative OP	6 Mo																	
Ruano-Ravina, A. 2008 [10] Systematischer Review	Systematische Literatursuche von 1995 bis 2/2007 in Medline, Embase, ISI Web of Science, Health Technology Assessment (HTA), DARE, NHS EED, Trip Database, Cochrane Library Plus, Einschlusskriterien: Aggr. Evidenz oder Einzelstudie jedlicher Methodik, keine Fallberichte, mind. 30 erwachsene Pat. mit IORT bei Pankreaskarzinom	IORT bei erwachsenen Patienten mit Pankreaskarzinom jeglichen Stadiums	<p>Eingeschlossene Studien Einschluss von 14 Studien schlechter bis mäßiger methodischer Qualität, keine RCT 1 Quelle aggregierter Evidenz (Health Technology Assessment) mit 9 Fallserien (1.) 5 retrospektive Kohortenstudien mit Kontrollgruppen (2.-6.) 8 Fallserien (2 mit dem gleichen Kollektiv, 7.-14.) Studien meist aus Japan Fallzahlen der Einzelstudien 11x <100 (37-86), 1x 140, 1x 203. 5x nur lokalisiertes Pankreaskarzinom, 1x lokal fortgeschritten, 6x lokal+metastasiert gemeinsam ausgewertet</p> <p>Follow up ca. 21 Mo-82 Mo</p>	Methodisch gut gemachter Review Inhaltlich wenig Angaben zu Interventionen	2-3 aufgrund der eingeschlossenen Studien	<p>1. Radioterapia Intraoperatoria. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo; 1999. 2. Kasperk R, Klever P, Andreopoulos D, Schumpelick V. Br J Surg 1995;82:1259-61.</p> <p>3. Takahashi S, Aiura K, Saitoh J, Hayatsu S, Kitajima M, Ogata Y. Digestion 1999;60: 130-4.</p> <p>4. Ma HB, Di ZL, Wang XJ, Kang HF, Deng HC, Bai MH. World J Gastroenterol 2004;10: 1669-771. 5. Reni M, Panucci MG, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys</p>												

Autoren, Jahr Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten n/ Bemerkungen	Evidenz-graduierung nach Oxford	Literaturbelege
	jeglichen Stadiums mit mind. 3 Mo Follow up		<p>Ergebnisse</p> <p>- retrosp. Studie mit 203 Patienten (5.): sign. Überlebensvorteil durch IORT bei lokal begrenztem PankreasCa: Mittl. Überleben 13 Mo vs 18,5 Mo Anteil Überlebende nach 5J 6% vs 22% Keine Zunahme der chirurgisch bedingten Morbidität und Mortalität Keine Unterschiede bei lokal fortgeschrittenem PankreasCa, retrosp.-Studie zeigt bei IORT+EBRT die besten Ergebnisse bei resektablem PankreasCa IORT allein 29% Überleben n. 3J, IORT+EBRT 54% Überleben nach 3 J</p> <p>1 Studie zeigt bessere Ergebnisse bei adjuvanter Chemotherapie i.V. zu IORT</p> <p>Sehr wenig statistisch signifikante Ergebnisse.</p> <p>Fazit der Autoren: Aus der Gesamtheit der Studien ist kein eindeutiger signifikanter Benefit der IORT für eine bestimmte Patientengruppe ableitbar Dies ist bedingt durch häufig fehlende Vergleichsgruppen, zu kleine Fallzahlen, retrospektive Auswertungen und vielfach eine Mischung von Patienten mit lokal begrenztem und fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Karzinom</p>			<p>2001;50:651–8. 6. Yama-guchi K, Nakamura K, Kobayashi K, Nakano K, Koniomi H, et al Hepato-gastroenterology 2005; 52:1244–9. 7. Mohiuddin M, Regine WF, Stevens J, et al. J Clin Oncol 1995;13: 2764–8. 8. Hiraoka T, Kanemitsu K. World J Surg 1999;23:930–6. 9. Furuse J, Kinoshita T, Kawashima et al.. Cancer 2003;97: 1346–52 10. Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, et al. Pancreas 2004;28:296–300. 11. Sunamura M, Karasawa K, Okamoto A, et al. Pancreas 2004;28:330–4. 12. O’Connor JK, Sause WT, Hazard LJet al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1060–6. 13. Ihse I, Andersson R, Ask A, et al. Pancreatology 2005;5:438–42. 14. Takamori H, Hiraoka T, Kanemitsu K, et al. World J Surg 2006;30: 213–8.</p>

3.4.2 Primärstudien zur Intraoperativen Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom

Tabelle 2: Evidenztabelle der Primärstudien zur Intraoperativen Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
Karasawa et al, 2008 ID 956 RCT	N= 46/47 1999-2002 med. Alter 61J Pat. mit nicht resektablem Pankreaskarzinom ECOG bis 2 Pat. charakteristika nicht different in den Gruppen, (in Publ. Nicht dargestellt.)	N=22 IORT25Gy+ Doranidazole +EBRT40Gy Med. Follow up: 3,5J	N=24 IORT25Gy+ Placebo +EBRT40Gy	OS	Nach 3 J 5 Pat in Interventionsgruppe am Leben (5/22 = 23%) vs 0 in Kontrollgruppe (0%) Toxizität: keine Grad 3 oder 4 in Interventionsgruppe	Kleine Gruppengrößen, unsichere Ergebnisse	1b-
Messick H et al, 2008 ID [9] Retrospektive Kohortenstudie	N=59 Pat. 2001-2006 mit resektablem Pankreaskarzinom In einer Klinik Med. Alter IORT: 63J Keine IORT 71J P=0,02 Weniger schlecht diff. In IORT, aber mehr LK+ Postoperative Therapie Chemotherapie oder Radiochemotherapie nach Wahl des Behandlers	N=22 mit IORT med. Dosis 12Gy	N=27 ohne IORT	1.30Tages OS 2. Kompl. 3. Lokales Rezidiv, Fernmetastasen 4. Zeit bis Rezidiv 4. OS	1. +2. kein Unterschied 3. Lokalrezidiv: IORT 18%, ohne IORT 12 %., Fernmetastasen: IORT 47% Ohne IORT 32% 4. Zeit bis Rezidiv IORT: 14 Mo LR FM 11Mo ohne IORT: 7 MO LR FM 6,5Mo 5. OS n.s.	Gruppen nur bedingt vergleichbar, kleine Größe Verzerrungsrisiko	2b-

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (Oxford)
Nagai et al. [7], Fallserie monozentrisch (Japan)	N = 198, 1981-2009 behandelt, Patienten mit nicht resektablen Pankreaskarzinom (entschieden nach bei Laparotomie), lokal fortgeschritten oder mit Fernmetastasen (70/198 mit Lebermetastasen, 61/198 lokal Fortgeschritten), teilweise mit palliativen Operationen (z. B. gastrojejunostomie)	ab 2005 IORT mit 30 Gy (10-12 MeV) bei 58 Patienten, bei 28 Patienten mit Gemcitabine-basierter CT, bei 34 mit nicht-Gemcitabine-basierter CT	Vergleiche mit Patienten ohne IORT (meist vor 2005) und zwischen verschiedenen CT-Gruppen	1. OS	1. <u>Vergleich IORT vs. kein IORT</u> : sign. Unterschied zugunsten von IORT (medianes Überleben 7,1 Monate vs. 4,6 Monate) <u>Vergleich CT vs. keine CT</u> : sign. Unterschied zugunsten von CT (nicht quantifiziert) <u>Vergleich Gemcitabine-CT vs. keine Gemcitabine-CT</u> : n.s.	Einsatz von IORT war auch von lokalen Ressourcen abhängig. Gruppen nicht ausreichend charakterisiert Hinweis auf Peritonealmetastasen als Prognosefaktor	2b-
Abkürzungen: NCI-CTC = National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, MeV = Millionen Volt, n.s. = nicht significant							

II. Adjuvante Strahlentherapie beim lokal begrenzten, exokrinen Pankreaskarzinom

1. Fragestellung

Welche Evidenz liegt zu Nutzen und Schaden einer adjuvanten Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom vor?

2. Methodik

2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

a) Einschlusskriterien

- Patientenkollektiv: Patienten mit resektablem exokrinen Pankreaskarzinom;
- Studientypen: Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien oder ggf. therapievergleichenden nicht randomisierten prospektiven Kohortenstudien, systematische Reviews bzw. Metaanalysen dieser Studien
- Intervention: adjuvante Radio-/Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie)
- Sprachen: Englisch, Deutsch,

b) Ausschlusskriterien

- Patientenkollektiv: Auswertung für nicht mindestens 80% Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom; Patienten mit nicht resektablem Pankreaskarzinom
- Studientypen: retrospektive Kohortenstudien, Fallserien, Einzelfallberichte, narrative Reviews
- Doppelpublikationen (Dubletten)

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur adjuvanten Strahlentherapie

Zur adjuvanten Strahlentherapie wurden in dem Publikationszeitraum 2000-12/2011 26 Reviews identifiziert. Ein Protokoll zu einem systematischen Review für adjuvante Therapie wurde 2010 angemeldet [19]. Eingeschlossen wurden 5 Quellen aggregierter Evidenz. Aufgrund der intensiven Diskussion des Themas wurden die in den Studien eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien und prospektiven Kohortenstudien zusätzlich extrahiert. Darüber hinaus wurde für den Zeitraum ab 2007 eine ergänzende Suche nach Primärstudien durchgeführt. Diese erbrachte sechs Publikationen, davon zwei als Abstrakts.

3.2 Darstellung und Bewertung der eingeschlossenen Publikationen

Aufgrund der heterogenen Diskussionen zu den Studien, die seit Jahren in Reviews abgebildet werden, sind im Folgenden zunächst die relevanten Primärstudien (RCTs und prospektive Kohortenstudien) im Zeitverlauf dargestellt. Zusätzlich in den Publikationen erwähnte Serien werden kurz besprochen. Die Ergebnisse/Schlussfolgerungen der systematischen Übersichtsarbeiten sind den Evidenztabelle zu entnehmen (v.a. Khanna et al, 2006 [20] und Stocken et al, 2005 [21]).

(Anmerkung: zum Nutzen einer adjuvanten Strahlentherapie allein wurde eine einzige prospektive Fallserie von 1992 identifiziert [22], die 14 Patienten (3xT1b, 8xT2, 3xT3, 5xN+) einschloss. Bei einer Strahlendosis von 54 Gy und einem Bestrahlungsfeld von im Mittel 900 cm² wurde ein medianes Gesamtüberleben von 23 Monaten erreicht. Die Lokalrezidivrate betrug 50%. Die Serie wurde nicht eingeschlossen bzw. nicht extrahiert.)

1. Kalsner et Ellenberg, 1985 [23] (GITSG-Studie)

Kalsner und Ellenberg publizierten 1985 die erste randomisierte kontrollierte Studie zur adjuvanten Radiochemotherapie beim exokrinen Pankreaskarzinom. Eingeschlossen wurden Patienten mit operiertem Pankreaskarzinom (95 % Pankreaskopfkarzinom, ca. 2/3 subtotale Whipple Operation) und R0-Resektion.

Verabreicht wurde die Radiotherapie als „split course“ mit 2x20Gy, (Fraktionierung 1,8 xGy, Bestrahlungsfeld max. 400cm²) mit zwei Wochen Pause, kombiniert mit 5-FU 500 mg/m² jeweils an Tag 1-5. Darüberhinaus erhielten die Patienten eine wöchentliche Langzeitchemotherapie mit 5-FU 500 mg/m² über insgesamt zwei Jahre. Zutreffender als mit „Radiochemotherapie“ wird damit die Art der adjuvanten Therapie durch „Radiochemotherapie + Langzeitchemotherapie“ charakterisiert. Die Behandlungsgruppe enthielt 21 Patienten, die Kontrollgruppe 22 Patienten. 13 der behandelten Patienten erhielten die Chemotherapie zwei Jahre lang oder bis zum Nachweis eines Rezidivs. Die übrigen Patienten brachen die Chemotherapie aus anderen Gründen ab.

Die Studie zeigte einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (med. OS 20 vs. 11 Monate, p<0,03) für die adjuvant behandelten Patienten. Dieser Vorteil zeigte sich auch in den 1- und 2-Jahresüberlebensraten (adjuvant Behandelte vs. nur Operierte: 63 % [95 % KI 42-80] und 42 % [95 % KI 23-63] versus 49 % [95 % KI 29-68] und 13% [95 % KI 6-33]). In der multivariaten Analyse erwies sich die Begrenzung des Tumors auf den Pankreas als der stärkste Prädiktor längeren Überlebens, gefolgt von ECOG-Status 1+2 und der adjuvanten Therapie.

Methodisch Bewertung: 1b-

Hauptschwachpunkt der Studie ist die geringe Teilnehmerzahl. Das Ergebnis ist hochsignifikant, bei sehr weiten Konfidenzintervallen (siehe 1- und 2-Jahresüberlebensraten), die bedingen, dass die Ergebnisse nicht als sicher angesehen werden können.

In Bezug auf Therapieeffekte kann zudem der Benefit der Radiochemotherapie ohne anschließende Langzeitchemotherapie nicht quantifiziert werden.

In der Folge wurden zwei weitere prospektive Publikationen veröffentlicht, die einen Vorteil adjuvanter Radiochemotherapie nahelegten. Es handelt sich um die **nicht-randomisierte Weiterführung der GITSG-Studie** d. h. eine Fallserie weiterer 30 Patienten [24]). Die Autoren der GITSG-Studiengruppe geben an, zur Bestätigung ihrer Ergebnisse 30 weitere Patienten mit den gleichen Patientencharakteristika behandelt zu haben, räumen aber ein, dass der ECOG-Status besser war als bei den Patienten des RCT.

Weiterhin wurde 1997 eine prospektive Kohortenstudie von Yeo et al, 1997 (John Hopkins Hospital [JHH] Baltimore) veröffentlicht. Diese wird im Folgenden besprochen.

2. Yeo et al, 1997 [25] LoE 2b-

Allen im Zeitraum 10/91-9/95 mit kurativer Intention operierten Patienten des JHH (n = 174) mit exokrinem Kopf-Hals oder Hakenfortsatz-Pankreaskarzinom wurden drei Therapieoptionen angeboten:

1. Radiochemotherapie (40-45 Gy, Fraktionierung 1,8-2 Gy., Bestrahlungsfeld Tumorbett mit unmittelbar anliegenden LK + paraaortalen LK) mit 5-FU 500 mg/m² an Tag 1-3 und 29-31 und anschließender Chemotherapie 5-FU 500 mg/m² wöchentlich über 4 Monate (n = 99)
2. intensivierte Radiochemotherapie (50,4-57,6 Gy, Fraktionierung wie oben, erweitertes Bestrahlungsfeld inkl. Bestrahlung der Leber mit 23,4-27 Gy) mit 5-FU 200 mg/m²+Leucovorin 5 mg/m² (n = 21)
3. keine adjuvante Therapie (n = 53).

Die Autoren erläutern, dass Patienten, die sich bis 60 Tage nach OP ausreichend erholt hatten („satisfactory recovery“) explizit zu einer adjuvanten Therapie geraten wurde. Patienten, die im Gebiet vorbestrahlt waren, wurden nicht für die Radiochemotherapie zugelassen (Anzahl nicht genannt). Die Bestrahlung wurde im Ermessen der Strahlentherapeuten als Einzeit- oder „split course“-Bestrahlung durchgeführt. Die Bestrahlung wurde nicht nur im JHH durchgeführt. Toxizitätsdaten liegen nur von dort vor. Die entstandenen Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich Rasse, Geschlecht, intraoperativem Blutverlust, Tumordifferenzierung, Tumordurchmesser, Lymphknotenstatus und Resektionsstatus. Die multivariate Analyse (Cox Proportional Hazards Survival Analysis) zeigte als stärkste Prädiktoren für Überleben Tumordurchmesser, Blutverlust, Resektionsstatus und Gabe adjuvanter Therapie.

Die Gruppe von Patienten mit adjuvanter Therapie wies gegenüber der Gruppe ohne adjuvante Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil auf (med. OS 19,5 vs. 13,5 Monate, p = 0,003), intensivierte Therapie zeigte keinen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Standardtherapie (med OS 19 vs. 21 Monate).

Methodische Bewertung:2b-

Es besteht ein hohes Verzerrungsrisiko im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Gruppen. Der ECOG-Status wurde nicht als stratifizierendes Merkmal angewendet. Patienten, die sich schlechter erholten, wurde keine adjuvante Therapie angeboten. Die nicht adjuvant behandelten Patienten waren hochsignifikant älter (64,9 +/-9 vs. 71,7 +/-11 Jahre, p<0,0001) und hatten signifikant häufiger postoperative Komplikationen (52 % vs. 30 %, p<0,01). Im Gegensatz zu dem Kurvenverlauf der

Überlebenskurven der GITSG-Studie, bei der sich nach einem Jahr Unterschiede zeigten, liegen die Überlebenskurven bei Yeo et al. von Beginn an weit auseinander.

Eine erste europäische Studie wurde 1998 von Neoptolemos et al. veröffentlicht (Neoptolemos JP, Baker P, Johnson CD, Cunningham D, Spooner D for the UK Pancreatic Group. Adjuvant radiotherapy and follow-on chemotherapy in patients with pancreatic cancer. Results of the UK Pancreatic Cancer Group Study (UKPACA-1). *GI Cancer* 1998;2:235-245. Der Volltext dieser Studie wurde nicht identifiziert, das Design und die Ergebnisse der Studie sind in dem narrativen Review von Neoptolemos et al, 2003 kurz beschrieben, die Studie wird ebenfalls in der Einleitung der Publikation von Klinkenbijn et al [26] erwähnt. Vermutlich handelt es sich um eine Fallserie (Phase-II-Studie, dann LoE 4). 34 Patienten mit Pankreaskarzinom und sechs Patienten mit periampullärem Karzinom waren eingeschlossen. Es wurde das gleiche Radiochemotherapie-Schema (inkl. weiterführende Chemotherapie über 2 Jahre) angewendet wie bei GITSG-Studie 1985 [23]. Im Gegensatz zu der amerikanischen Auswertung wurde keine Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu keiner adjuvanten Therapie erreicht (med. Überleben der adjuvant Behandelten Patienten 13,2 Monate). Die Autoren analysierten als stärksten Prognosefaktor für Überleben den Lymphknotenstatus.

3. EORTC-Studie

3a. Klinkenbijn et al. 1999 LoE 1b- [26] veröffentlichten 1999 die erste europäische randomisierte Studie zu adjuvanter Radiochemotherapie beim exokrinen Pankreaskarzinom. Teilnehmer dieser EORTC-Studie waren Patienten aus 29 Zentren in Belgien, den Niederlanden, Frankreich und Deutschland, 70 % der Patienten kamen aus drei Einrichtungen in den Niederlanden sowie einem Zentrum in Frankreich. Die Rekrutierung von insgesamt 218 Patienten erfolgte 1987-1995. Eingeschlossen wurden Patienten mit Pankreaskopfkarzinom (T1-2, N0-1, M0) oder periampullärem Karzinom. Es erfolgte eine Powerberechnung, die von einer 2-Jahresüberlebensrate von 30 % im Kontroll-Arm (nur Operation) ausging. Um einen Unterschied von 20 % im Überleben nachzuweisen, waren 100 Todesfälle erforderlich. Die Berechnung erfolgte mit zweiseitigem Logrank-Test. Eingeschlossen wurden 218 Patienten, in der Beobachtungsgruppe waren 103 auswertbar (n = 57, 56 % Pankreaskarzinome), in der Behandlungsgruppe 104 Patienten (n = 55, 53 % Pankreaskarzinome). Die perkutane Strahlentherapie wurde 2-8 Wochen nach der Operation in 2x20 Gy mit einer Fraktionierung von 2 Gy verabreicht. Die Autoren erläutern, dass eine CT-Planung zur Verfügung stand und Minimal- und Maximaldosen für das Zielvolumen festgelegt wurden. Eine Quantifizierung des Bestrahlungsfeldes ist der Publikation nicht zu entnehmen. Die Chemotherapie wurde konkurrierend zur Radiotherapie mit einer kontinuierlichen 5-FU-Therapie (25 mg/kg/Tag max. 1500 mg) durchgeführt. 93 % Prozent der Patienten erhielten die vorgeschriebene Radiotherapiedosis. Die verabreichte Dosis 5-FU schwankte zwischen 50 % und 120 % und lag im Median bei 90 %. Toxizität Grad 3 trat bei 7 Patienten auf (7 %), ein Patient erlitt ein Duodenalulkus mit nachfolgender Fistel.

Im Ergebnis zeigte sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben kein Unterschied zwischen den Gruppen (Behandlungsgruppe [Median 17,4 Monate] vs. Beobachtung [Median 16 Monat]). Das 2-Jahres-progressionsfreie Überleben war 37 % (95 % KI 27-47) in der behandelten Gruppe und 38 % (95% KI 28-48) bei den Patienten in der Beobachtungsgruppe. Das mediane Überleben war 24,5 Monate in

der Behandlungsgruppe und 19 Monate in der Beobachtungsgruppe (n.s.). Die relative Verbesserung des Überlebens betrug 20 % (RR 0,8 [95%KI 0,6-1,1] und war nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Die Ergebnisse für die Patienten mit Pankreaskarzinom zeigten eine mediane Überlebenszeit von 17,1 Monaten für behandelte Patienten und von 12,6 Monaten für Patienten in der Beobachtungsgruppe bei 86 beobachteten Todesfällen. Die 2-Jahres- und 5-Jahresüberlebensraten wurden mit 37 % vs. 23 % und 20 % vs. 10 % berechnet. Die relative Verbesserung des Überlebens betrug 30 % (RR 0,7 [95 % KI 0,5-1,1]) und war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (p = 0,09).

Methodische Bewertung: 1b-

Schwachpunkt der Studie ist der Einschluss auch periampullärer Karzinome, deren Prognose besser ist als die der Pankreaskarzinome (In der Gruppe der Patienten mit periampullären Karzinome wurden keine Unterschiede zwischen dem Behandlungs- und Beobachtungsarm beobachtet). Existierende Unterschiede in Behandlungs- und Beobachtungsgruppe der Pankreaskarzinomgruppe werden dadurch verkleinert. Die Betrachtung der Pankreaskarzinome allein zeigt, dass die Studie für diese Auswertung nicht ausreichend gewertet ist bei 86 Todesfällen statt der erforderlichen 100.

Eine Re-Auswertung der Studie von Garofalo et al, 2006 [27] zeigte eine statistische Signifikanz der Ergebnisse in Bezug auf die Unterschiede im 2-Jahresüberleben (37 % vs. 23 %, dann p = 0,049) bei Verwendung des einseitigen Log-Rank-Tests. Garofalo argumentiert, dass ein zweiseitiger Test nur nötig ist, wenn die Annahme besteht, dass die Intervention besser oder schlechter ist.

Grundsätzlich gilt ein zweiseitiger Log-Rank-Test als für einen RCT adäquat, wenn schlechtere Ergebnisse nicht sicher ausgeschlossen werden können.

3b. Smeenk et al, 2007 [28] publizierten 2007 die Langzeitauswertung der EORTC-Studie nach einer mittleren Beobachtungszeit von 11,7 Jahren. Die Unterschiede zwischen dem Überleben der Behandlungs- und Beobachtungsgruppe der Patienten mit Pankreaskarzinom waren im Hinblick auf die Hazard Ratio für Überleben nicht signifikant HR 0,76 (95 % KI 0,52-1,12). Das mediane Überleben der Patienten mit Pankreaskarzinom war mit 1 Jahr ohne Behandlung und 1,3 Jahren mit Behandlung nicht signifikant unterschiedlich.

Methodische Bewertung: 1b-

Die Langzeitanalyse ist wie die Erstauswertung nicht adäquat gewertet, d.h. es wurde kein Unterschied nachgewiesen, es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass bei höherer Fallzahl ein Unterschied nachweisbar wäre.

4. ESPAC-Studie: Neoptolemos et al, 2001 und 2004 [29; 30] führten die zweite europäische Studie zur adjuvanten Therapie beim exokrinen Pankreaskarzinom durch. Für dieses Vorhaben wurde die European Study Group for Pancreatic Cancer mit Sitz in Liverpool gegründet.

4a. Neoptolemos et al, 2001 [29]: Zwischen 1994 und 2000 wurden 541 Patienten aus 61 Zentren in elf europäischen Ländern rekrutiert. 2001 wurde eine Interimsanalyse veröffentlicht mit einem medianen Follow-up von zehn Monaten. Voraussetzung für eine Rekrutierung war eine makroskopisch tumorfreie Resektion, Lebenserwartung > 3 Monate und ausreichende Erholung („fully recovered“) nach der Operation sowie entsprechende „fitness“ („fit for treatment“). Die

Randomisierung erfolgte aus vier Zentren telefonisch oder per Fax, es wurde nach Resektionsstatus (positiver oder negativer Schnittrand) sowie dem Zentrum stratifiziert. Die perkutane Strahlentherapie wurde als 2x20 Gy split course verabreicht mit zwei Wochen Pause mit einer Fraktionierung von 2 Gy. Es gab keine zentrale Qualitätssicherung der Strahlentherapiebehandlung, dies wurde dem jeweiligen teilnehmenden Zentrum überlassen.

Die Chemotherapie erfolgte als Radiochemotherapie konkurrierend zu den beiden Teilen der Radiotherapie jeweils an Tag 1-3 als Bolusinfusion von 5-FU 500 mg/m² und als adjuvante Chemotherapie für insgesamt sechs Zyklen als Bolusinfusion von Folinsäure (20 mg/m²) gefolgt von einer Bolusinfusion 5-FU (425 mg/m²) an fünf konsekutiven Tagen alle 28 Tage für insgesamt sechs Zyklen.

Die Studie verfolgte ein faktorielles 2x2 Design. Durch Einschluss von 280 Patienten sollte als primärer Endpunkt der statistisch signifikante Nachweis eines 20 %igen Unterschieds an Todesfällen nach 2 Jahren zwischen den vier Gruppen mit 90 % Power sichergestellt werden. Für die beiden Hauptvergleiche (Chemotherapie vs. keine Chemotherapie und Radiochemotherapie vs. Keine Radiochemotherapie) waren dann jeweils mind. 140 Patienten in einer Gruppe. Die Berechnung beruht auf der Annahme von 80 % Patienten mit tumorfreiem Resektionsrand und einem 2-Jahresüberleben von 20-40 % sowie 20 % Patienten mit tumorpositivem Resektionsrand und einem 2-Jahresüberleben von 1-20 %.

Die einbringenden Zentren konnten entweder in das 2x2 faktorielle Design randomisieren oder die Patienten mit Angabe einer potentiellen zusätzlichen „background-Therapie“ für Radiochemotherapie- oder Chemotherapie randomisieren. Aus diesem Grund waren schlussendlich acht Gruppen vorhanden: n = 285 in vier Gruppen im randomisierten 2x2 Design – keine adjuvante Therapie (n = 69), Radiochemotherapie (n = 70), Chemotherapie (n = 74), Radiochemotherapie+Chemotherapie (n = 72). Darüberhinaus wurden n = 68 Patienten in 2 Gruppen nur für Radiochemotherapie (35 mit und 35 ohne adjuvante Radiochemotherapie) sowie n = 188 in 2 Gruppen für Chemotherapie (96 mit und 96 ohne Chemotherapie) randomisiert. 38-47 % der Patienten in den Gruppen mit Randomisierung zu Radiochemotherapie bzw. Chemotherapie erhielten eine „background therapy“, die in das Ermessen des einweisenden Arztes gestellt war und über die keine näheren Angaben gemacht wird.

Im Ergebnis zeigte sich bei Betrachtung aller Patienten mit und ohne Radiochemotherapie sowie der Patienten im 2x2 Design kein statistisch signifikanter Unterschied im medianen Überleben (15,5 vs. 16,1 Monate; 15,8 vs. 17,8 Monate). Bei allen Patienten mit und ohne Chemotherapie wurde ein signifikanter Unterschied zugunsten der Chemotherapie nachgewiesen (19,7 vs 14,0 Monate, p<0,0005), nicht jedoch bei Betrachtung nur der Patienten im 2x2 Design (17,4 vs. 15,9 Monate).

Der stärkste Unterschied im medianen Überleben lag für die Tumordifferenzierung vor (gut diff. 24,5 Monate, schlecht diff. 10,1 Monate, p=0,0001 sowie für die Lymphknotenbeteiligung (LK+ 17,4 vs. LK- 13,9 Monate, p=0,0003). In der multivariaten Analyse wurde Tumordifferenzierung, Lymphknotenbeteiligung, Alter und Tumorgroße mitberücksichtigt. Dies führte zu einer HR von 1,18 für die Radiochemotherapie in Bezug auf Überleben (n.s.) und zu einer HR von 0,66 (95 % KI 0,51-0,89) für die Chemotherapie (p<0,05).

Toxizität wurde für etwa die Hälfte der Patienten ausgewertet. Es lagen 27 % Grad 3+4 Toxizitäten vor, >50 % bei den Patienten mit Chemotherapie. Bei 22 % wurde die 5-FU Dosis nach unten korrigiert, dies war weniger häufig in der Radiochemotherapiegruppe als in der Chemotherapiegruppe (35 vs. 16) der Fall. Lebensqualitätsdaten (Baseline und nach 12 Monaten) lagen von 211 Patienten vor, ohne Angabe des verwendeten Instruments. Die Lebensqualitäts-Scores verbesserten sich in allen Gruppen in den ersten 3 Monaten. In der Folge waren die Ergebnisse nicht unterschiedlich bis auf die Verbesserung der Rollenfunktion bei der Chemotherapiegruppe ($p=0,003$).

Methodische Bewertung:1b-

Das unzureichende Randomisierungsverfahren und die fehlende Qualitätssicherung der perkutanen Strahlentherapie sind wesentliche Schwachpunkte der Publikation von 2001. Die Gesamtergebnisse unterliegen einem erheblichen Verzerrungsrisiko, v. a. auch aufgrund der nicht transparenten „background-therapy“ in den zusätzlich geschaffenen Gruppen.

4b. Neoptolemos et al, 2004 [30]

In ihrer finalen Publikation des ESPAC-1-Trials berichteten Neoptolemos et al: von 73 Patienten mit Radiochemotherapie vs. 75 mit alleiniger Chemotherapie, vs. 72 mit Radiochemotherapie + Chemotherapie und 69 Patienten mit Beobachtung – alle nach Operation mit kurativer Intention, alle im 2x2faktoriellen Design randomisiert, von den übrigen Patienten aus der Publikation von 2001 (siehe oben) wird nicht mehr berichtet. Das mediane Follow-up betrug jetzt 47 Monate (Range 33-62). Nur für die beiden Gruppenvergleiche Radiochemotherapie bzw. Chemotherapie vs. Keine Radiochemo-/Chemotherapie wurde die entsprechende Power erreicht. Detaillierte Angaben zu der verabreichten Therapie lagen von 88 % der Patienten mit Radiochemotherapie vor (128/145). 70 % erhielten 40 Gy, 21 % erhielten eine höhere oder niedrigere Dosis und 9 % erhielten keine Radiochemotherapie. Von den Patienten mit Chemotherapie lagen Angaben zu 83 % vor (122/147), 50 % erhielten alle sechs Zyklen, 33 % erhielten weniger als sechs Zyklen, 17 % erhielten keine Chemotherapie. Patienten begannen im Median die Radiochemotherapie nach 61 Tagen (IQR 34-67) und die Chemotherapie nach 46 Tagen (IQR 47-80).

Die Ergebnisse bezüglich des primären Endpunkts (2-Jahresüberleben) waren folgende: ohne Radiochemotherapie 41 %, mit Radiochemotherapie 29 %. Das mediane Überleben war 15,9 (95 % KI 13,7-19,9) mit CRT und 17,9 (95 % KI 14,8-23,6) ohne Radiochemotherapie, HR 1,28 (0,99-1,66, $p = 0,05$). Das geschätzte 5-Jahresüberleben war 10 % für Patienten mit Radiochemotherapie und 20 % für Patienten ohne Radiochemotherapie ($p = 0,05$).

Patienten mit Chemotherapie hatten ein 2-Jahres- und 5-Jahresüberleben von 40 % und 21 % vs. 30 % und 8 % ohne Chemotherapie ($p = 0,009$). Das mediane Überleben war 20,1 Monate (95 % KI 16,5-22,7) vs. 15,5 Monate (95 % KI 13,0-17,7), HR 0,71 (95 % KI 0,55-0,92, $p= 0,009$). Dieses Ergebnis blieb auch nach Adjustierung auf wichtige Einflussfaktoren (LK-Status, Tumordifferenzierung, Tumorgroße) bestehen.

In der Publikation 2004 wird lediglich von Grad 3 oder 4 Toxizität bei 29 Patienten berichtet (10 %). In 35 % der Patienten trat zuerst ein lokales Rezidiv auf.

Insgesamt zeigte sich demnach ein signifikanter Effekt der Chemotherapie auf das Überleben und ein schlechteres Überleben für die Radiochemotherapie.

Methodische Bewertung: 1b-

Im Vergleich zu der Publikation 2001 werden leicht geänderte Gruppennzahlen berichtet. Die 2004 berichtete Studie birgt weniger Verzerrungspotential, da die zusätzlichen randomisierten Gruppen nicht einbezogen wurden. Die fehlende Standardisierung der Radiotherapie besteht weiterhin, ebenso wurde der ECOG-Status der Patienten nicht in die Stratifizierung einbezogen (spätere Rekrutierung der Radiochemotherapie-Patienten als Ausdruck eines schlechteren Allgemeinzustandes?). Die Studie ergibt keinen Hinweis auf einen Nutzen einer Radiochemotherapie, sondern einen möglichen Schaden. Der Einfluss möglicher Confounder zuungunsten der Radiochemotherapie bezüglich der Qualität der verabreichten Strahlentherapie und des ECOG-Status kann nicht quantifiziert werden.

5. Morak et al, 2008 [4] veröffentlichten eine randomisierte kontrollierte Studie zu adjuvanter intraarterieller Chemotherapie+perkutaner Strahlentherapie mit 50,4 Gy vs. nur Operation. Die Ergebnisse sind nicht dargestellt, da fast 50 % periampulläre Karzinome eingeschlossen wurden und es keine geeignete Ergebnisdarstellung für die Pankreaskarzinome gibt.)

6. Herman et al, 2008 LoE 2b- publizierten die Langzeitergebnisse aus der John-Hopkins-Klinik. Die Kohortenstudie bringt keine neuen Erkenntnisse bezüglich des Stellenwertes der Strahlentherapie.

7. Von Laethem et al, 2010 [31] publizierten die Ergebnisse einer randomisierten Phase II-Studie zum Unterschied einer adjuvanten Chemo-Radiochemotherapie (zwei Zyklen Gemcitabine 1000 mg/m² 3 Wochen+1 Woche Pause mit anschließender Strahlentherapie 50,4 Gy+300 mg/m² Gemcitabine als Bolus 4h vor Strahlentherapie) versus einer alleinigen Chemotherapie (vier Zyklen Gemcitabine 1000 mg/m² 3 Wochen+1 Woche Pause). Die Studie ist nicht auf den Nachweis eines Überlebensvorteils ausgerichtet, sondern auf den Nachweis einer bestimmten Toxizität (n = 90 gesamt), zeigt aber ein identisches medianes Überleben (24,4 und 24,3 Monate) nach einem Follow-up von mehr als 30 Monaten bei entsprechend weiten Konfidenzintervallen. Die Studie weist eine detaillierte Beschreibung und Qualitätssicherung der Strahlentherapie auf.

Methodische Bewertung: 1b-, keine Powerberechnung

8. Knaebel et al, 2005 [32] publizierten das Protokoll der CapRI-Studie. Die Ergebnisse liegen bisher nur in Abstraktform vor, es fehlt eine Vollpublikation (Märten et al, 2010 [33]). Die Studie untersuchte ein adjuvantes Protokoll mit Cisplatin, 5-FU und Interferon-alpha-2 plus Strahlentherapie (50,4 Gy in 28 Fraktionen) vs. einer adjuvanten Behandlung entsprechend des Chemotherapie-Arms des ESPAC-1 Protokolls. Es ergab sich bei Einschluss von 100 Patienten kein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunkts 2-Jahresüberleben. Die mediane Überlebenszeit betrug 28,5 Monate (95 % KI 19,5-38,6) im 5-FU-Arm und 32,1 Monate (95 % KI 22,8-42,2) im Arm mit Interferon. Im Interferon-Arm zeigten sich 68 % Grad 3+4 Toxizität. Unterschiede in der Lebensqualität wurden nicht beobachtet. Eine zweite Studie (**CapRI-II**) [34] mit der Fragestellung des Benefits einer alleinigen Interferontherapie+Strahlentherapie versus dem CapRI-Protokoll mit Interferon wurde laut Auskunft von Prof. Büchler „wegen des unerwartet negativen Ausgangs der CapRI-Studie“ (per Email 13.03.12) abgebrochen. Auch diese Studien sind zur Bewertung des alleinigen Nutzens einer additiven Strahlentherapie nicht geeignet.

9. Regine et al, 2011 [5] publizierten die 5-Jahresdaten der U.S. Intergroup/ RTOG 9704 Phase III-Studie. Diese untersuchte nicht die Fragestellung Radiochemotherapie vs Chemotherapie, sondern die Frage, ob 5-FU oder Gemcitabine die bessere Chemotherapie im Kontext einer Radiochemotherapie ist. 451 randomisierte Patienten (1998-2002) wurden ausgewertet. Im 5-FU-Arm waren signifikant mehr Patienten mit T1/2-Tumoren (30% vs 19%), ansonsten waren die Gruppen gleich verteilt. Die Patienten erhielten vor der Radiochemotherapie entweder 5-FU oder Gemcitabine (5-FU 250mg/m² 3 Wochen oder 1000 mg/m² Gemcitabine 3 Wochen). Primärer Endpunkt war OS. Während die 3-Jahresauswertung einen Trend für Gemcitabine zeigte, war das in der 5-Jahresauswertung nicht der Fall. Das mediane und 5-Jahresüberleben der Patienten im Gemcitabine-Arm war 20,5 Monate und 22 % vs. 17,1 Monate und 18 % im 5-FU-Arm, HR 0,84 (95 % KI 0,67-1,05). Hinsichtlich des Rezidivs erlitten 30 % der Patienten zunächst ein Lokalrezidiv und 8 % ein regionales Rezidiv.

Methodische Bewertung: 1b-

Die Studie enthält einen Selektionsbias bezüglich der T-Kategorieverteilung. Aufgrund des Designs ist die Studie nicht geeignet, den spezifischen Beitrag der perkutanen Strahlentherapie zu bewerten.

3.3 Fazit

Die Evidenz zum Beitrag der adjuvanten Strahlentherapie beim exokrinen Pankreaskarzinom ist widersprüchlich.

Die einzige randomisierte kontrollierte Studie mit Hinweis auf den Effekt einer CRT ist die GITSG Studie von 1985. Problematisch bei dieser Studie ist das kleine Kollektiv, die lange Rekrutierung und zusätzliche Chemotherapie. Keine der späteren RCTs mit teilweise deutlich mehr Probanden konnte die Hinweise auf den Nutzen reproduzieren, wobei alle Studien methodische Mängel aufweisen, die die fehlenden Nachweise erklären könnten, dies bleibt aber spekulativ. Letztendlich gibt es keinen sicheren Beleg eines Nutzens der Strahlentherapie. Zur Klärung dieser Frage sind weitere methodisch hochwertige Studien erforderlich, deren Umsetzung aber unrealistisch ist, da seit Jahren unterschiedliche Überzeugungen in USA und Europa bestehen.

3.4 Evidenztabelle zur adjuvanten Radiochemotherapie

3.4.1 Adjuvante Radiochemotherapie - Aggregierte Evidenz

Tabelle 3: Evidenztabelle systematischer Übersichten zur adjuvanten perkutanen Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom

Autoren, Jahr Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-niveau nach Oxford	Literaturbelege
Sorg et al, 2009 [35] Review mit Angabe systematischer Suche	Suche in Pubmed, Suchzeitraum nicht angegeben. Einschlusskriterien: RCT Evidenzlevel kleiner 2 (also 1) Adjuvante Therapie für histologisch bestätigtes Adenokarzinom des Pankreas (ampulläre Cas ausgeschlossen) R0/R1 Resektion Keine Suchstrategien, keine Trefferzahlen beschrieben.	Analyse der Studien zu adjuvanter Therapie beim Pankreaskarzinom hinsichtlich interner und externer Validität mit Hilfe einer selbst entwickelten Checkliste für onkologische RCT hinsichtlich BIAS-Formen die bei Begg 1987, Bornhöft et al, 2006 und Sackett 1979 beschrieben wurden. Interne Validität +externe Validität von:	1. Ausgeschlossene Studien: a. GITSG-Studie (n=43) wegen mangelnder Qualität aufgrund sehr langer Rekrutierungszeit (1974-1982) b. EORTC Studie c. Studie der Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (n=119, adjuvant nur OP oder OP+Gemcitabine, DFS verlängert, OS nicht verlängert 22,3 vs. 18,4) b+c wegen Einschluss auch anderer Histologien außer Adenokarzinomen 2. Eingeschlossene Studien ESPAC-1 (Strahlentherapie-Arm ausgeschlossen wegen mangelnder Standardisierung) RTOG 97-4 CONKO-001 CapRI 3. Ergebnisse (nur CapRI und RTOG 97-04) Interne Validität a. Selection Bias CapRI mit Unausgewogenheiten, aber n.s. b. Performance Bias	Autoren geben an, dass externe Validität gegeben sei, dies ist zu diskutieren	1- für Qualität der Suche	Eingeschl. Studien: ESPAC , Neoptolemos et al, NEJM 2004, 350: 1200-1210 RTOG 97-4 Regine et al, JAMA 2008 299:1019-26 CONKO-001 Neuhaus P et al, J Clin Oncol 2008; 26(15 Suppl):LBA4504. CapRI: Knaebel et al, BMC Cancer 2005, 5:37

Autoren, Jahr Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-niveau nach Oxford	Literaturbelege
		<p>Selection Bias (Überprüfung von 60 Parametern aus 4 Kategorien soziodemographische Anagben, Komorbiditäten, Risikofaktoren und Confounder, Laborparameter und tumorspezifische Parameter Performance Bias Attrition Bias Detection Bias</p>	<p>Alle Studien unverblindet, für CapRI nicht anders zu realisieren.</p> <p>Begleittherapien für CapRI berichtet und für alle gleich.</p> <p>Alle mit mind. 1 Zyklus Chemotherapie, 90% mit allen Zyklen aber häufig mit Dosisreduktion</p> <p>d. Attrition Bias</p> <p>Intention to treat war bei CapRI ohne Patienten, die randomisiert wurden, aber keine Behandlung erhalten hatten.</p> <p>5% Drop out.</p> <p>e. Detection Bias: Endpunkte</p> <p>Endpunkt Gesamtüberleben, objektivierbar, kaum Verzerrungsrisiko.</p> <p>Keine Angaben über Lebensqualität</p> <p>Externe Validität</p> <p>a. Selection Bias</p> <p>Vergleich mit epidemiologischen Daten (über Internet und Pubmed) aus Deutschland/Europa bzw. USA</p> <p>für CaPRI gute Vergleichbarkeit</p> <p>Abweichungen bei Art der Operation und postoperativen Komplikationen</p> <p>bei RTOG 97-4 Patienten mit signifikant besseren Tumorstadien (mehr N0 und T1/t2) als normalerweise</p> <p>b. Recruiting Bias</p> <p>„Screening log“ – d.h. Angaben zu für die Randomisierung qualifizierten, aber in den RCT nicht teilnehmenden Patienten nur für CapRI.</p> <p>59% der Befragten gegen eine Teilnahme:</p> <p>Meist wegen Entfernung, Zurückhaltung gegenüber Studien, Abneigung gegen das angebotene Studienregime und anderen Gründen.</p> <p>Nur minimale Differenzen zwischen Teilnehmern</p>			

Autoren, Jahr Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-niveau nach Oxford	Literaturbelege
			und Nichtteilnehmern c. Performance Bias Durchführen der Therapien bei RTOG und CAPRI nicht einfach umzusetzen in der Praxis. erfordern spezialisierte Zentren- d. Attrition Bias drop out niedrig, bei RTOG keine berichtet, erscheint unrealistisch			
Iott SM et al, 2008 [36] Review mit systematischer Suche Für die NCCN-Leitlinie 2008	Suche in Pubmed Suchzeitraum nicht angegeben, Einschluss von RCT mit Ausnahme GITSG 1987, diese nicht-randomisierte Auswertung wurde auch aufgenommen.	Adjuvante Therapie beim Pankreaskarzinom	Eingeschlossene Studien: 1. GISTG 1985 (Kaiser et al) Kritik: kleine Studie, langsame Rekrutierung, Patienten, die sich schneller von der OP erholten wurden bevorzugt eingeschlossen (Selektionsbias – bessere Performance) inadäquate Qualitätssicherung Studie wird dennoch als relevant bewertet wegen des Überlebensvorteils. ECOG und Tumorlast bei OP waren starke Prädiktoren für Überleben. 2. GITSG 1987 30 Patienten ohne Randomisierung. Gesamtüberleben 18 Monate: ECOG besser als bei GISTG 1985 Performance-Status relevant für Prognose 3. EORTC Klinkenbijn et al, 1999 Multizentrische Studie 29 Institutionen in Europa; Pankreaskopfkarcinom n=114, periampulläres Karzinom n=104 OP+Radiochemotherapie vs OP+Beobachtung Keine Erhaltungchemotherapie nach Bestrahlung. Keine signifikanten Ergebnisse bezüglich rezidivfreiem oder Gesamtüberleben. Studie bietet keine Rechtfertigung für Indikation zur Radiochemotherapie.	Studien korrekt beschrieben, Fazit ist das der Autoren, die bei widersprüchlicher Evidenz für die adjuvante Radiochemotherapie als Option plädieren	1a	1. Kaiser MH, Ellenberg SS (1985). Arch Surg 120: 899–903 2. [No authors listed] Cancer. 1987 Jun 15;59(12):2006-10. 3. Klinkenbijn JH, et al, Ann Surg. 1999 Dec;230(6):776-82 4. Neoptolemos JP, et al, N Engl J Med. 2004 Mar 18;350(12):1200-10 5. Regine WF et al, JAMA. 2008 Mar 5;299(9):1019-26. (In Publ. ASCO Abstract 2006 zitiert) 6. Oettle H. et al, 2007, JAMA; 297(3): 267-77.

Autoren, Jahr Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-niveau nach Oxford	Literaturbelege
			<p>Bei Auswertung nur der Pankreaskopfkarzinome: etwas bessere Ergebnisse für Radiochemotherapie-Gruppe nicht statistisch signifikant.</p> <p>Garafalo et al, 2006: Re-auswertung mit einseitigem statt zweiseitigen Log-Rank-Test: dann Ergebnisse statistisch signifikant.</p> <p>4. ESPAC Neptolemos et al, 2004: n= 289, nach OP nur Chemotherapie, Radiochemotherapie mit oder ohne Erhaltungstherapie, keine adjuvante Therapie. 2x2 faktorielles Design. Med. Follow up 47 Mo. 2x20Gy in 2x 2Wo, Chemotherapie Leucovorin+bolus 4 FU 5Tage alle 28 Tage 6x. Beste Gruppe: Chemotherapie ! Adjuvante Radiochemotherapie mit kürzerem Gesamtüberleben! Kritik: mangelnde Power, mangelnde Standardisierung der Strahlentherapiedosen der Zentren. Radiochemotherapie-Patienten starteten später als Chemotherapiepatienten (61 vs 48 Tage) – schlechterer ECOG-Status? Patienten mit vorausgegangener Radiochemotherapie wurden auch eingeschlossen. Besseres Überleben der Gruppe mit nur OP wie in früheren Studien.</p> <p>5. Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9704 (RTOG 97-04) Gemcitabine (3 Monate) zusätzlich zu adjuvanter 5-FU-basierter Radiochemotherapie n=538, nur 442 auswertbar. Überleben mit Gemcitabine besser. Studie nicht zur Beurteilung der Strahlentherapie geeignet.</p> <p>6. Charite Onkology Phase III Trial CONKO Oettle et al, 2007 deutsch-österreichisch</p>			<p>7. Corsini et al, 2007</p> <p>8. Swartz et al, 2006 Beides monozentrische Fallserien, beides Abstrakts aus International Journal of Radiation Oncology Biology Physics aus einem Supplementband</p>

Autoren, Jahr Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- niveau nach Oxford	Literaturbelege
			<p>Kein Arm mit Strahlentherapie, Ergebnisse nicht dargestellt.</p> <p>Fazit der Autoren: conflicting evidence, chemoradiation still is an option for adjuvant treatment</p> <p>Zitieren weitere Studien pro Radiochemotherapie (Fallserien): Corsini et al, 2007, retrospektive Auswertung von Krankenakten n=472. Med. Überlegen mit Radiochemotherapie 25,2 ohne 19,9 Mo.</p> <p>Swartz et al, 2006 retrospektive Auswertung von Daten aus John Hopkins ebenfalls verbessertes Überleben.(20,8 vs 13Mo) –möglicher Selektionsbias.</p>			

Autoren, Jahr Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-niveau nach Oxford	Literaturbelege
<p>Khanna A, et al, 2006 [20] Systematischer Review mit Metaanalyse</p>	<p>Systematische Suche über Ovid und Medline in Pubmed und Cochrane 1/1975-5/2004 + Handsuche + Experten + Autorenanfragen Einschlusskriterien: prospektive Studien, randomisiert oder nicht, mit Vergleichsarm, mind. 20 Pat. pro Arm Pat. mit resektablem Pankreaskarzinom</p>	<p>OP allein vs OP mit 5FU-basierter Chemo- und Radiochemotherapie (keine Therapie mit Immunmodulatoren) Metaanalyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten</p>	<p>1. Methodische Vorgehensweise: Extraktion und Auswertung möglichst der Primärdaten durch 2 Reviewer, verblindet gegenüber Autor/Journal. Bewertung der Studienqualität. Überprüfung der Überlebensdaten durch 2 Statistiker Erhebung des Behandlungseffektes als absolute Überlebensdifferenz nach 2 Jahren (Angaben waren vorhanden, nur bei ESPAC Schätzung) Metaanalyse nach Fixed-Effekt-Modell, Vergleich mit Random-Effects-Modell Bewertung von Publikationsbias. Sensitivitätsanalyse mit Yeo et al, einzige nicht-randomisierte Studie. 5 v 12 Studien berücksichtigt.</p> <p>2. Ergebnisse Eingeschlossene Studien: GITSG, EORTC, ESPAC, NPCT; Yeo et al (Serie) (NPCT = norwegische Studie 61Pat. 100% R0, 1984-1987 rekrutiert, auch periampulläre und Kopf-/Schwanz-Tumoren). Insgesamt 607 Patienten</p> <p>2 Jahresüberleben 15-37% in den Kontrollgruppen 37-43% in den Behandlungsgruppen Studienspezifische Unterschiede zwischen den Gruppen 3%-27%. Keine Einzelstudie statistisch signifikant, GITSG/NPCT marginal signifikant</p> <p>Kombinierte Auswertung: Stat. sign, Vorteil für Chemo- oder Radiochemotherapie mit 5-FU 12% (3-21%) p<0,01 Keine sign. statistische Heterogenität</p>			<p>Kaiser et Ellenberg 1985 Bakkevold et al, 1993 Yeo et al, 1997 Klinkenbijn et al, 1999 Neoptolemos et al, 2004</p>

Autoren, Jahr Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-niveau nach Oxford	Literaturbelege
			<p>Größter Benefit durch die beiden ältesten Studien (25% und 27%), nur kleinerer Benefit bei neueren Studien, mittl. Vorteil 3%, 9%, 14%</p> <p>Gewichtete lineare Regression zeigt signifikante Abnahme des Vorteils über die Zeit: $p=0,01$</p> <p>Kombinierte Auswertung nur der letzten 3 Studien: Vorteil 8% n.s. Exklusion von Yeo 7% n.s.</p> <p>Ergebnisse der beiden größten Studien im Trend gegensätzlich.</p>			

Autoren, Jahr Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzniveau nach Oxford	Literaturbelege
Stocken DD. et al, 2005 [21] Systematischer Review mit Metaanalyse (Pancreatic Cancer Meta-analysis Group)	Systematische Suche in ISI Web of Knowledge, Medline and EMBASE Einschluss von Studien mit Randomisierung Resezierbarem Pankreaskarzinom und duktalem Adenokarzinom des Pankreas. Suchzeitraum unklar, vermutlich 2004.	Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom und adjuvanter Therapie vs. keine adjuvante Therapie	<p>1. Ergebnisse Elinschluss von 2 Studien mit adjuvanter Chemotherapie (Bakkevold et al, 1993; Neoptolemos et al, 2001a, 2004), 2 Studien mit adjuvanter Radiochemotherapie, Klinkenbijn et al, 1999; Neoptolemos et al, 2001a, 2004)</p> <p>3. Adjuvante Chemoradiation plus maintenance Chemotherapy (Kaiser and Ellenberg, 1985; Gastrointestinal Study Group, 1987)</p> <p>1386 Patienten, 939 mit Pankreaskarzinom ESPAC, EORTC; GITSG: alles nicht signifikant! "The pooled estimate of the HR indicated no significant difference in the risk of death with chemoradiation (HR 1.09, 95% CI: 0.89, 1.32, P 0.43) with median survivals estimated at 15.8 (95% CI: 13.9, 18.1) months with chemoradiation and 15.2 (95% CI: 13.1, 18.2) without. The 2- and 5-year survival rates were estimated at 30 and 12%, respectively, with chemoradiation and 34 and 17% without. Subgroup analyses estimated that chemoradiation was more effective and chemotherapy less effective in patients with positive resection margins.</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren : These results show that chemotherapy is effective adjuvant treatment in pancreatic cancer but not chemoradiation.</p>	?	1a	Bakkevold J Cancer. 1993;29A(5):698-703 Klinkenbijn JH, et al, Ann Surg. 1999 Dec;230 (6):776-82 Neoptolemos JP, et al Lancet. 2001 Nov 10;358(9293):1576-85. Neoptolemos JP, et al, N Engl J Med. 2004 Mar 18;350(12):1200-10 Kaiser MH, Ellenberg SS (1985). Arch Surg 120: 899-903

3.4.2 Adjuvante Radiochemotherapie-Primärstudien

Tabelle 4: Evidenztabelle der Primärstudien zur adjuvanten Radiochemotherapie

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
1. Randomisierte kontrollierte Studien							
Kalser M.H. et al, 1985 [23], RCT, multizentrisch(USA), GITSG-Trial	N=43 von 49 randomisierten Patienten 1974-1982 6 nicht ausgewertet Med. Alter 63J. Behandelte älter, n.s. ECOG –Status 0-3, ca. 50% 0-1 cave: Kontrollgruppe n=3 mehr ECOG 2+3 95% Pankreas-kopfkarzinome 35% gut differenzierte 60% mäßig differenzierte Kein TNM-angegeben Ca. 1/3 auf Pankreas begrenzte Tumoren in jeder Gruppe (8 in OP, 7 in adj), jeweils 6 mit LK+,	N=22 Operation (R0), 67% Whipple, subtotal, Rest total + 40Gy EBRT 2x 20 Gy an 5 Tagen die Woche mit 2 Wo Abstand (split course) Bestrahlungsfeld umfasste die ganze Pankreasregion inkl. retroperitonealer LK, insgesamt nicht mehr als 400cm ² Keine expliziten Qualitätsstandards, retrospektiver Review zeigt 6 Patienten inadäquat bestrahlt in Halsregion und 2 unterdosiert.	N=21 Operation (R0) 75%Whipple, subtotal, Rest total + Beobachtung Med. Follow-Up: 5,5J mind 1J	0. unabhängige Prognosefaktoren 1. medianes Überleben 2. Rezidiv-freies Überleben 3. Toxizität	Drop out: vor Beginn der Therapie n=6, nicht ausgewertet, Applikation Chemotherapie: 1x keine Gabe 6x vorzeitiger Abbruch (3x nach 17 Mo, 3x weniger als 12 Mo) 13 bis Rezidiv oder volle 2 Jahre (2) Applikation Radiotherapie: max. bis 13 Wo nach OP. 0. Unabhängige Prognosefaktoren in multivariater Analyse außer Intervention: - Tumorausbreitung Medianes Überleben doppelt so lang bei Begrenzung auf Pankreas p=0.007 - ECOG Status Medianes Überleben annähernd doppelt so lang bei ECOG 0-1. p=0,03 1. Überleben behandelte Gruppe sign. besser, adjustiert nach 0. p=0,03 20 vs. 11 Monate 8 behandelte und 2 nicht behandelte	Randomisierung zentral. Computergenerierte Liste, Randomisierung der ersten 20 Patienten ohne weitere Stratifizierung, dann stratifiziert nach Art der OP, Differenzierungsgrad und Tumorausdehnung 100 pro Gruppe hätte ein p<0,05 mit 90%ider Power für Verdopplung des ÜL ergeben Sehr kleine Studie – weite Konfidenzintervalle ! Deshalb -. Langsame Rekrutierung (8 Pat. pro Jahr) war der Hauptgrund für das Abbrechen der Studie, nachdem in 2 Interimsauswertungen nach jeweils 6 Monaten ein p<0,05 für einen Überlebensvorteil der	1b-

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
	<p>Gleich verteilt zwischen den Gruppen</p> <p>Beginn bis zu 10 Wochen nach OP, in einigen Fällen 13 Wochen</p> <p>Ausschluss: vorhergehende Radio- oder Chemotherapie, nicht ausreichende orale Ernährung, kein stabiles Gewicht 2 Wo vor Rand, Laborauffälligkeiten, jede Begleiterkrankung, die eine Radiochemotherapie nicht erlauben würden</p>	<p>+ 5-FU 500mg/m² tägl. jeweils mit Radiatio 3 Tage pro Woche, dann weiter wöchentlich bis 2 Jahre</p>			<p>Patienten lebten länger als 2 J. = 42% vs 15%</p> <p>1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Mit adj. Therapie 63% [95%KI 42-80] Ohne adj. Therapie 49% [95%KI 29-68]</p> <p>2. Rezidivfreies Überleben Median 11 Monate Behandelte, 9 Monate Kontrollgruppe P=0,01 15/21 Behandelte 19/22 Kontrollen 50% aller Rezidive mit Leberbeteiligung</p> <p>3. Toxizität 3 schwere hämatologische Reaktionen, keine lebensbedrohenden Nebenwirkungen</p>	<p>behandelten Patienten gezeigt worden war.</p> <p>Problem klinisch: a. Ist der Tumor extant reliabel? Histologie wurde überprüft, auch OP-Berichte, allerdings keine TNM-Einteilung</p> <p>b. der Beitrag der Radiotherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie kann nicht quantifiziert werden.</p>	
<p>Klinkenbijn J et al, 1999 [26] Niederlande Multizentrischer RCT (europäische Institutionen, v.a. Niederlande, Frankreich) EORTC</p>	<p>n= 218 davon 207 behandelt 54,5% Pankreaskopfkarzinome T1-2, N0-1a, M0 Rest ampulläre Karzinome T1-3, N0-1a, M0</p>	<p>OP + EBRT 40 Gy 2x20 mit 2 Wo Pause +5FU 25mg/kg max 2x5Tage nicht mehr als 1500mg/m² pro Tag n=110 rekrutiert, 6 ineligible= 104</p>	<p>OP + Beobachtung Med. - Follow up: n.a.?</p>	<p>- Medianes Überleben - rezidivfreies Überleben Toxizität</p>	<p>207 Patienten für Überlebensanalyse auswertbar, 81 für Toxizität Drop out: siehe Intervention</p> <p>1. Medianes Überleben 24,5 Monate in behandelter Gruppe vs 19,5 Monate in der Kontrollgruppe Überleben nach 2J: 51% Beh., 41% Kontrolle Nur Pankreaskopf: Medianes Überleben</p>	<p>Powerberechnung für 20% Überlebensunterschied nach 2 Jahren (power 80%, zweiseitiger Typ 1 Fehler von 0,05) bei Annahme von 30% Überleben nach nur OP: 100 Todesfälle erforderlich zum Nachweis eines</p>	1b

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
40891		10 lehnten Therapie ab, 11 konnten keine adjuvante Therapie bekommen, von 2 Patienten gab es keine Daten.			<p>17,1 Mo Beh., 12,6 Mo Kontr. n.s. p=0,09</p> <p>2. rezidivfreies Überleben 68% (Beh. –gruppe) vs 65% (Kontrolle) Rezidive 2 Jahres –Progressionsfreies Überleben 38% und 37% Bei Rezidiv kein Unterschied in Rezidivort, Leber gleich häufig betroffen</p> <p>3. Toxizität 44% (35 Pat.) hatten Grad 1 oder 2 Toxizität und erhielten deshalb nur 3 statt 5 Tage den 2. Zyklus von 5-FU. 7 x Grad 3 Toxizität</p>	<p>statistisch signifikanten Unterschieds von 20%</p> <p>Auswertung für Pankreaskopfkarzinome unterpower , nur 86 Todesfälle</p> <p>Klinisches Problem: Fast die Hälfte der Pat. mit N1a!</p>	
Smeenk et al. 2007 [28] 10-Jahres Follow-up der EORTC 40891 Studie (siehe auch Klinkenbijn et al. 1999)	n= 218 davon 207 behandelt 54,5% Pankreaskopfkarzinome T1-2, N0-1a,M0 Rest ampulläre Karzinome T1-3, N0-1a, M0	OP + EBRT 40 Gy 2x20 mit 2 Wo Pause +5FU 25mg/kg max 2x5Tage nicht mehr als 1500mg/m ² pro Tag Follow-up: Median 11,7 Jahre	OP + Beobachtung	1. Medianes Überleben nach 11,7 Jahres Follow-up 2. rezidivfreies Überleben nach 11,7 Jahres Follow-up	207 Patienten für Überlebensanalyse auswertbar, 81 für Toxizität 1. Medianes Überleben Nach 11,7 Jahre sind 173 von 218 Probanden verstorben (83 % an Tumorerkrankung). Es gibt keine Hinweise auf sign. Einfluss der adjuvanten CRT (Medianes Überleben: 1,8 Jahre vs. 1,6 Jahre [Observation], 5-Jahres Überlebensrate: 25 % vs. 22 % [Observation], 10-Jahres Überlebensrate: 18 % vs. 17 % [Observation],)	Powerberechnung für 20% Überlebensunterschied nach 2 Jahren (power 80%, zweiseitiger Typ 1 Fehler von 0,05) bei Annahme von 30% Überleben nach nur OP: 100 Todesfälle erforderlich Auswertung für Pankreaskopfkarzinome unterpower	1b

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (Oxford)
					<p>Gilt auch für beide Tumorentitäten separat (allerdings bei geringerer Power)</p> <p>Medianes Überleben für Pankreaskopfkarzinome: 1,3 Jahre vs. 1,0 Jahre (Observation)</p> <p>2. rezidivfreies Überleben</p> <p>68 % (Beh. –gruppe) vs 70 % (Kontrolle) Rezidive, kein Hinweis auf Vorteile der untersuchten Intervention</p> <p>Medianes PFS: 1,5 Jahre vs. 1,2 Jahre</p> <p>5-Jahres –Progressionsfreies Überleben 21% und 20 % (Observation), 10-Jahres – Progressionsfreies Überleben 16% und 17 % (Observation)</p> <p>Bei Rezidiv kein Unterschied in Rezidivort, Leber gleich häufig betroffen</p>	<p>Klinisches Problem: Fast die Hälfte der Pat. mit N1a!</p> <p>Auswertung per protocol sowie nach Adjustierung prognostischer Faktoren ergibt keine differenten Ergebnisse.</p> <p>Als prognostische Faktoren werden T-Kategorie, Grad und WHO-PS.</p> <p>Trend für Überlebensvorteil bei Pankreaskopfkarzinomen aus der Auswertung nach 7,3 Jahren (Klinkenbijnl 1999) wird nicht bestätigt.</p> <p>Autoren machen möglicherweise eingeschlossene R2-Tumore neben den per protokoll eingeschlossenen Tumoren für vergleichsweise schlechte Prognose der Probanden verantwortlich.</p>	

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
Knaebel et al, 2005 [32] RCT, Märten et al, 2010 ID 224 CapRI-Studie Liegt nicht als Vollpublikation vor.	Phase III trial of postoperative cisplatin, interferon alpha-2b, and 5-FU combined with external radiation treatment versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma -- CapRI: study protocol [ISRCTN62866759]. BMC Cancer 2005; 5:37. 110 patients from five centers in Germany and Italy were randomized from July 2004 and December 2007. Median (range) age was 63 (33-77) years; 60 (57%) were men. 104 (95%) were T3 tumors, 87 (79%) were node positive and 43 (39%) were R1 resections, and 33 (30%) were poorly differentiated tumors. Grade 3 or 4 toxicity (mainly neutropenia) was observed in 68% of CRI and 16% of 5FU/FA (mainly diarrhea). Side effects during the multimodular cycle 1 were manageable and patients recovered completely. There was no difference in quality of life between the treatment groups. Final analysis was carried out on an intention to treat basis with a minimum of 2 years follow-up. Median survival of patients treated with 5FU/FA was 28.5 [95% CI: 19.5, 38.6] months and for patients treated with CRI this was 32.1 [95% CI: 22.8, 42.2] months. Although survival curves are clearly separated the log-rank analysis revealed no statistically significant difference in survival estimates. There was a clear trend towards better response for high risk patients (R1, start of treatment > 8 weeks after surgery; p=0.11). CRI reduced the risk of local recurrence (29.3% vs. 55.6%; p=0.014).						
Märten et al, 2009 [34] 3-armiger RCT CapRI II	Geplant: 37 pro Gruppe, um Unterschied von max 13% event free survival nachzuweisen	1. Arm 1: Studienprotokoll wie CapRI-Studie (Cisplatin + Interferon alpha +RT 50,4Gy) 2. Arm 2 Interferon alpha + RT	3. Arm: nur Interferon alpha	Event free Survival	Keine Ergebnisse verfügbar, Studie wurde abgebrochen, siehe Bemerkungen	Auskunft Prof. Büchler 13.3. per Mail : CapRI-2- wurde abgebrochen wegen unerwartet negativen Ausgangs von CapRI 1	n.a., da Studie nicht durchgeführt
Morak et al. 2008 [4], RCT, monozentrisch (Rotterdam, Niederlande)	N = 120, Patienten mit Pankreaskopf- oder – Schwanzkarzinom UICC Stage IA-III (N = 62) oder periampulärem Karzinom UICC IB-III (N = 58) nach Resektion und ohne Komplikationen, Alter ≤ 75, WHO-PS < 3-4, Karnofski Index > 50 %	CRT 6-12 Wochen nach Operation Bestandteile: 6 Zyklen CT mit RT nach dem ersten Zyklus. CT mittels celiac artery infusion verabreicht. CT besteht aus: Mitoxantrone (10 mg/m2/Tag), folinic acid (170 mg/m2/Tag), 5-FU	Operation ohne adjuvante Therapie	1. OS 2. PFS 3. Toxizität	1. keine sign. Unterschiede (medianes Überleben: 19 Monate vs. 18 Monate [Kontrolle]), gilt auch für Subgruppe der Pankreaskarzinome, 2. sign. längeres progressionsfreies Überleben in Interventionsgruppe (median 12 Monate vs. 7 Monate). Subgruppenanalyse zeigt keine sign. Effekte bei Pankreaskarzinom, nur bei periampulären Karzinomen 3. 28 % Grad 3 Toxizität und 4 % Grad 4 in Interventionsgruppe, bei 25 % führen Nebenwirkungen	Keine Verblindung, keine adäquaten Angaben zur Randomisierung und Allocation Concealment. Gruppen unterscheiden sich signifikant bzgl. Alter und Differenzierungsgrad (mehr wenig differenzierte Tumor in Interventionsgruppe). Studie wurde wegen	1b

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (Oxford)
		(600 mg/m ² /Tag), Cisplatin (60 mg). RT: 54 Gy in 1,8 Gy Dosen 5X/Woche			zu Unterbrechung der Therapie.	ethischer Bedenken (keine adjuvante CT in Kontrollgruppe) vorzeitig abgebrochen (geringere Power als geplant) Auswertung ergibt Hinweis auf sign. Vorteil bzgl. karzinomspezifisches Überleben. Endpunkt post-hoc erhoben und Relevanz wegen Ergebnisse bei OS fraglich. Keine Angaben zur Power der Studie. Keine langfristige Erhaltungstherapie in Interventionsarm (max. 6 Zyklen, Dauer > 8 Monate) Keine Angaben zu Interessenkonflikten identifiziert.	
Neoptolemos et al, 2001 [29]	N= 541 Patienten 1994-2000 Cave: zusätzlich zu 2x2 Randomisierung auch Randomisierung CRT vs keine CRT (n:70) und CT vs.	2x2 faktoriell (siehe Neoptolemos 2004) 1. Radiochemoth erapie 2. Chemotherapi	BEobachtun g	Med. OS,	Chemotherapie sign. besser als keine Chemotherapie Radiochemotherapie nicht signifikant unterschiedlich zu keiner Radiochemotherapie, Trend zu schlechterem Ergebnis	RAndomisierung unzureichend Ergebnisse intransparent aufgrund fehlender ECOG- Stratifizierung und fehlender QS	1b-

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
	keine CT (n=188), hierbei nicht näher spezifizierte Background-Therapie zugelassen. !	e 3. Radiochemotherapie + Chemotherapie e Med. Follow-up: 10 Mo. (Interimsauswertung)				Strahlentherapie	
Neoptolemos et al. 2004 [30], RCT, multizentrisch 1994-2000 (Europa u.a. GB, DE, IT, ESP, GR, FR, HUN), ESPAC-1 Trail	N = 289, Einschluss: Patienten mit potentiell kurativer kompletter makroskopischer Resektion Ausschluss: keine Alter: Median 61 Jahre, 82 % mit negativem Schnittrand, <u>Nodalstatus</u> : 54 % N+, 41 % N-, 15 % unbekannt; <u>Grading</u> : gut differenziert (G1): 21 %, mäßig differenziert (G2): 51 %, wenig differenziert (G3) 18 %, unbekannt (GX) 7 %; 20 % mit lokaler Invasion bei Operation, Mediane Tumorgröße 3 cm	4 Studienarme mit 2 primären Vergleichen (2x2 faktorelles Design) Studienarme: 1. keine Therapie (Observation) 2. Chemotherapie (Leucovorin 20 mg/m ² + Fluorouracil 425 mg/m ² , insgesamt 6 Zyklen) 3. Chemoradiotherapie (20 Gy in 10 Fraktionen + fluorouracil 500 mg/m ² 2x 3 Tage) 4. Chemoradiotherapie (siehe 3.) + Chemotherapie (siehe 2.) <u>Primäre Vergleiche</u> : A. Chemoradiotherapie (Gruppen 3+4)	A. keine Chemoradiotherapie (Gruppen 1+2) B. keine Chemotherapie (Gruppen 1 + 3)	1. Überlebensrate ab Resektion nach 2 Jahren (primärer Endpunkt) 2. Lebensqualität 3. Nebenwirkungen (gemessen mit Common Toxicity Criteria)	1. <u>Für Vergleich A:</u> Medianes Überleben 15,9 Monate (95 % KI 13,7-19,9) vs. 17,9 (95 % KI 14,8-23,6); HR = 1,28 (95 % KI 0,99 – 1,66), p = 0,05 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit: 29 % vs. 41 % (keine Chemoradiotherapie) 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit: 10 % vs. 20 % (keine Chemoradiotherapie) Rezidivrate: 82 % vs. 70 % <u>Für Vergleich B:</u> Medianes Überleben 20,1 Monate (95 % KI 16,5-22,7) vs. 15,5 (95 % KI 13,0-17,7); HR = 0,71 (95 % KI 0,55 – 0,92), p = 0,009 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit: 40 % vs. 30 % (keine Chemoradiotherapie) 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit: 21 % vs. 8 % (keine Chemoradiotherapie) Rezidivrate: 72 % vs. 81 % Es gibt keine Hinweise, dass zusätzliche Chemoradiotherapie den	Powerkalkulation angegeben: Studie ist darauf angelegt einen Unterschied von > 20 % Mortalität nach 2 Jahren mit 90 % Power zu detektieren Erstautor gibt finanzielle Beziehungen zu Solvay Pharmaceuticals und KS Biomedix an. Randomisierung beschrieben, keine Angaben zu Verblindung der Auswertenden. Randomisierung in Erstpublikation 2001 unzureichend	1b

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (Oxford)
		B. Chemotherapie (Gruppen 2+4) Follow –up: Median 47 Monate			<p>Effekt beeinflusst.</p> <p>2. keine signifikanten Unterschiede für Vergleiche A und B (53 % der Patienten befragt)</p> <p>3. Grad 3 und 4: insgesamt 29 Ereignisse, davon 11 in Chemotherapie, 2 in Chemoradiotherapie und 16 in Kombination, 2 therapiebedingte Todesfälle (1x Chemoradiotherapie, 1x Kombination)</p> <p>Von 88 % der Gruppe mit Chemoradiotherapie liegen Angaben zur Therapie vor. 9% ohne Therapie, 21 % mit mehr oder weniger als den 20 Gy des Protokolls</p> <p>Von 83 % der Gruppe mit Chemotherapie liegen Angaben zur Therapie vor: 50 % mit 6 Zyklen nach Protokoll, 33 % weniger als 6 Zyklen, 17 % ohne Chemotherapie</p> <p>Überlebenswahrscheinlichkeit im Observationsarm: 16,9 Monate (95 % KI 12,3-24,8), 5-J-Überlebenswahrscheinlichkeit 11 %</p> <p>Überlebenswahrscheinlichkeit im Chemoradiotherapiearm: 13,9 Monate (95 % KI 12,2-17,3), 5-J-Überlebenswahrscheinlichkeit 7 %</p> <p>Überlebenswahrscheinlichkeit im Chemotherapiearm: 21,6 Monate (95 % KI 13,5-27,3), 5-J-Überlebenswahrscheinlichkeit 29 %; Überlebenswahrscheinlichkeit im</p>		

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
					Kombinationsarm: 19,9 Monate (95 % KI 14,2-22,5), 5-J-Überlebenswahrscheinlichkeit 13 %		
Carter et al. 2009 [37], zusätzliche Auswertung (QoL) der ESPAC-1 Studie Neoptolemos et al. 2004	N = 289, Einschluss: Patienten mit potentiell kurativer kompletter makroskopischer Resektion Ausschluss: keine Alter: Median 61 Jahre, 82 % mit negativem Schnittrand, <u>Nodalstatus</u> : 54 % N+, 41 % N-, 15 % unbekannt; <u>Grading</u> : gut differenziert (G1): 21 %, mäßig differenziert (G2): 51 %, wenig differenziert (G3) 18 %, unbekannt (GX) 7 %; 20 % mit lokaler Invasion bei Operation, Mediane Tumorgröße 3 cm	4 Studienarmen mit 2 primären Vergleichen (2x2 faktorelles Design) Studienarme: 1. keine Therapie (Observation) 2. Chemotherapie (leucovorin 20 mg/m ² + fluorouracil 425 mg/m ² , insgesamt 6 Zyklen) 3. Chemoradiotherapie (20 Gy in 10 Fraktionen + fluorouracil 500 mg/m ² 2x 3 Tage) 4. Chemoradiotherapie (siehe 3.) + Chemotherapie (siehe 2.) <u>Primäre Vergleiche</u> : A. Chemoradiotherapie (Gruppen 3+4)	A. keine Chemoradiotherapie (Gruppen 1+2) B. keine Chemotherapie (Gruppen 1 + 3)	4. Lebensqualitäts adjustierte Lebensmonate innerhalb von 2 Jahren (QALM 24) gemessen mit EORTC QLQ-C30 bis zu 24 Monate. 1. Messung der Operation und vor Randomisierung	Rücklaufquote 57 % der Probanden, keine Hinweise auf Unterschiede zwischen Studienarmen Für <u>Vergleich A</u> Keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. der Einzelscores und der Gesamt-QoL QALM-24: 7,1 Monate vs. 8,1 Monate (Kontrollgruppe) bei mittlerem Überleben von 15,5 Monaten vs. 14,6 Monaten (Behandlungsgruppe) innerhalb von 2 Jahren <u>Vergleich B</u> Keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. der Einzelscores und der Gesamt-QoL QALM-24: 9,6 Monate vs. 8,6,1 Monate (Kontrollgruppe) bei mittlerem Überleben von 17,3 Monaten vs. 14,9 Monaten (Kontrollgruppe) innerhalb von 2 Jahren Analysen ergab Grading, Nodalstatus und Tumorgröße als prognostische Faktoren	Studie zeigt geringeren Effekt der CT bei Berücksichtigung der Lebensqualität (durchschnittlich 2,5 Monate Überlebensvorteil vs. 1 Monat Lebensqualitätsadjustiert) Effekt in CRT vs. no CRT 1 Monat Überlebensnachteil wenn lebensqualitätsadjustiert) Alpha-Fehler wegen multiplen Testen auf 0,01 gesenkt.	1b

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (Oxford)
		B.Chemotherapie (Gruppen 2+4) Follow –up: Median 47 Monate					
Regine et al. 2011 [5], RCT, multizentrisch (USA), RTOG 9704 Studie	N = 451, Patienten mit histologisch gesichertem komplett resektiertem Pankreaskarzinom T1-4, N0-1 (66 % sind N+), M0 (AJCC 1997), Karnofsky \geq 60, ohne hämatologfsche, renale oder hepatische Auffälligkeiten, 34 % mit positivem Schnittrand	5-FU (250 mg/m2/Tag) vor und während RT (50,5 Gy) + 3 Monate 5-FU nach RT Follow-up: hier 5 Jahresdaten extrahiert (Minimales Follow- up = 6,6 Jahre)	Gemcitabin e (1000 mg/m2/Tag) vor 5-FU RT (50,5 Gy) + 3 Monate Gemcitabin e nach RT	1. OS (Primärer Endpunk t) 2. DFS 3. Toxizität 4. Lokalrezi div (Rezidiv an primärer Resektio nsseite) 5. Regional es Rezidiv (Rezidiv bei regionale n Lymph- knoten)	Studienarme sind bzgl. Anteil der Probanden mit T3/T4 sign. unterschiedlich (83 % vs. 70) 1. nicht signifikant 2. nicht signifikant 3. keine sign. Unterschiede 4. 25-30 % ohne sign. Gruppenunterschiede 5. 07-08 % ohne sign. Gruppenunterschiede	Auswertung der 5- Jahresdaten zeigt keine Effekte mehr bzgl. OS wie in 3- Jahresauswertung. Vorteil von Gemcitabine wird als temporär und bestenfalls marginal bezeichnet. Randomisierung adäquat beschrieben, keine Angaben zu Verblindung und Allocation Concealment Powerkalkulation angegeben. Etwas weniger als 85 % Power um 28 % Unterschied bei HR des OS zu detektieren (oder Anstieg von 18 auf 25 Monate bzgl. medianes Überleben) 16 % der gescreenten Patienten waren für Studie geeignet.	1+ (Oxford)

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
						<p>41 % der 5-FU Gruppe und 35 % der Gemcitabinegruppe sind dekontaminiert (Gemcitabine o.ä. als Salvagetherapie)</p> <p>Nodalstatus als einziger Prädiktor in multivariater Analyse identifiziert.</p> <p>Die Autoren weisen auf Nachfolgestudie RTOG 0848 hin.</p>	
Van Laethem et al. 2010 [31], RCT, multizentrisch (Europa)	N = 90 (2004-2007), Patienten mit Pankreaskopfkarcinom und erfolgreicher Resektion (R0), Alter > 18 Jahre (Median 59 Jahre), WHO-PS 0-2 (median 0 (49 %), 1 (47 %), 2 (4 %)); 70 % pT3, 20 % pT2;	<p>CRT 2 Zyklen Gemcitabine, dann RT mit 50, 4 Gy in 28 Fraktionen a 1,8 Gy und 300 mg/m2/Tag Gemcitabine vor der RT</p> <p>Follow-up: 30,7 Monate bzw. 33,3 Monate (Kontrollgruppe)</p>	4 Zyklen Gemcitabin (1000 mg/m2/Tag)	<p>1. Toleranz/Toxizität der Intervention (Primärer Endpunkt) ;Grenzen: $\geq 60\%$ der Patienten beenden Therapie, $< 40\%$ mit Grad 4 Toxizität</p> <p>2. DFS</p> <p>3. OS</p>	<p>1. Patienten mit Therapie nach Protokoll der geplanten Dosis in beiden Gruppen ähnlich (73,3 % vs. 86,7 % in Kontrollgruppe) und 80 % KI unterhalb des festgelegtes Grenzwertes von 60 %; Toxizitäten ebenfalls bei 80 % KI unterhalb des Grenzwertes (4,7 %, 80 % KI 1,2 bis 11,9)</p> <p>2. Medianes PFS: 11,8 % vs. 10,9 % (Kontrolle), kein statistischer Test durchgeführt.</p> <p>3. Medianes OS: 24,3 % vs. 24,2 % (Kontrolle), kein statistischer Test durchgeführt (95 % KI geht bis unendlich).</p>	<p>Phase II Studie zur Umsetzbarkeit des untersuchten CRT-Regimes</p> <p>Kein Hinweis auf Überlebensvorteil der CRT</p> <p>Keine Angaben zu Randomisierung und Allocation Concealment, keine Verblindung.</p> <p>Studie zeigt erneut keine Unterschiede bei OS trotz Unterschiede bei lokalen</p>	1b

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (Oxford)
						Rezidiven.(11 % vs. 24%) Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.	
2. Prospektive Kohortenstudien							
Yeo et al, 1993 [25] prospektive Kohortenstudie	N= mit reseziertem Kopf-/Hals- oder Hakenfortsatz-pankreaskarzinom 10/91-9/95 Patientencharakteristika The three groups were comparable with respect to race, gender, intraoperative blood loss, tumor differentiation, lymph node status, tumor diameter, and resection margin status. ECOG Status nicht berücksichtigt	Operation + 1) standard therapy: external beam radiation therapy to the pancreatic bed (4000-4500 cGy) given with two 3-day fluorouracil (5-FU) courses and followed by weekly bolus 5-FU (500 mg/m2 per day) for 4 months; N=99 2) intensive therapy: external beam radiation therapy to the pancreatic bed (5040-5760 cGy) with prophylactic hepatic irradiation (2340-2700 cGy)	3) keine adjuvante Therapie, nur Operation n=53	Multivariate Analyse Prädiktoren für Überleben, Nebenwirkungen	1 perioperativer Todesfall Analyse Prädiktoren: Cox Proportionale Hazards By Cox proportional hazards survival analysis, the most powerful predictors of outcome were tumor diameter, intraoperative blood loss, status of resection margins, and use of postoperative adjuvant therapy. Medianes Überleben: The use of postoperative adjuvant chemoradiation therapy was a predictor of improved survival (median survival, 19.5 months compared to 13.5 months without therapy; p = 0.003). The intensive therapy group had no survival advantage when compared to that of the standard therapy group (median survival, 17.5 months vs. 21 months, p = not significant). Toxizität: Standardtherapie: (nur Daten von 18 Patienten), 70%	Autoren erläutern, dass Patienten, die sich gut erholt haben, aktiv zu einer adjuvanten Therapie geraten wurde Toxizitätsdaten nur für Patienten, die im JHH behandelt wurden Im Unterschied zu GITSG, wo die Überlebenskurven erst nach 12 Mo auseinandergehen, hier bereits von Anfang an, lässt auf schlechteren ECOG der nicht behandelten Patienten schließen? Intensiver Arm nähert sich nach 2 J non-adj. Arm!	

Autor, Jahr Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (Oxford)
		given with and followed by infusional 5-FU (200 mg/M2 per day) plus leucovorin (5 mg/M2 per day) for 5 of 7 days for 4 months; n=21			Gewichtsverlust , 30% -zunahme, 4x Grad 2 hämatotox. 1x Grad 2 Pruritus, keine Grad 3. Intensivierte Therapie n.a.		
Herman et al, 2008 [38] Retrospektive Kohortenstudie (Auswertung einer prospektiv gepflegten Datenbank, deshalb eingeschlossen)	8/1993-2/2005 N=616 v 908 Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom und Operation am John Hopkins Hospital ausgeschlossen " metastatic disease, died 60 or fewer days after PD, received preoperative therapy, an experimental vaccine, adjuvant chemotherapy or radiation alone"	N=271 CRT mit 50Gy, 1,8Frkt + 5-FU + 2-6Zyklen 5-FU anschließend Med. Follow-up: 17,8Mo	N=345 Nur Beobachtung	Prognosfaktoren für OS Multivariate Analyse OS	Patienten mit CRT waren statistisch sign jünger p<0,01 (Median 70 vs 64) und hatten stat. sign. weniger Komorbiditäten p=0,01 Prognosefaktoren für schlechteres OS: Karzinome > 3 cm (P_ .001), Grade 3 and 4 (P_ .001), Positiver Schnitttrand (P_ .001), Komplikationen nach OP (P_ .017) OS: CRT: 21,2 Mo Beob: 14,4 Mo p<0,01 Auch nach Korrektur auf Prognosefaktoren sign: Relatives Risiko _ 0.74; 95% CI, 0.62 - 0.89).	Gruppen ungleich, Größe des Effekts unsicher trotz multivariater Analyse!	2b-
Abkürzungen: AJCC = American Joint Commission on Cancer, CRT= Radiochemotherapie, CT= Chemotherapie, EBRT = External Beam Radiotherapy, ESPAC = European Study Group for Pancreatic Cancer, 5-FU = 5-fluorouracil, RTOG = Radiation Therapy Oncology Group, OS=Overall Survival, DSF = Disease Free Survival, HR = Hazard ratio, EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30, QALM = quality adjusted life months							

III. Neoadjuvante Radiochemotherapie beim exokrinen Pankreaskarzinom

1. Fragestellung

Welche Evidenz liegt zu Nutzen und Schaden einer neoadjuvanten Radio-/Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom vor?

2. Methodik

2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

a) Einschlusskriterien

- Patientenkollektiv: Patienten mit primärem exokrinen Pankreaskarzinom;
- Studientypen: Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien oder therapievergleichenden nicht randomisierten Kohortenstudien, systematische Reviews bzw. Metaanalysen jeglicher Studien zum Thema neoadjuvante Therapie
- Intervention: neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie
- Sprachen: Englisch, Deutsch,

b) Ausschlusskriterien

- Patientenkollektiv: nicht mindestens 80% Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom;
- Studientypen: Fallserien, Einzelfallberichte, narrative Reviews
- Doppelpublikationen (Dubletten)

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie

Zur neoadjuvanten Radio-/Radiochemotherapie wurden 5 Quellen systematisch recherchierter aggregierter Evidenz identifiziert, sowie nach Abschluss des Zeitraums der letzten Recherche (Juli 2010) 3 Einzelpublikationen, davon 1 Abstrakt. Es wurden nur Einzelpublikationen mit Vergleichsgruppen bei der Extraktion berücksichtigt.

3.2 Darstellung und Bewertung der Studien zu neoadjuvanten Radio-/Radiochemotherapie

Zur Frage des Nutzens einer neoadjuvanten Radio-/Radiochemotherapie liegen keine Ergebnisse einer adäquat durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie vor.

1. RCT: Brunner et al, 2007 [39], Golcher et al, 2012 [40]

Eine in Deutschland mit Mitteln der deutschen Krebshilfe initiierte randomisiert kontrollierte Studie (das Studiendesign wurde mit dem Gütesiegel A für gutes Design ausgezeichnet) wurde wegen mangelnder Rekrutierung abgebrochen. Die Ergebnisse liegen nur als Abstrakt vor, ein Poster dazu wurde auf dem Krebskongress 2012 in Berlin präsentiert [40]. Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom (Gefäßbeteiligung <180 Grad) erhielten entweder eine präoperative Radiochemotherapie mit einer Gesamtdosis von 55,4 Gy und eine konkurrierende Chemotherapie mit Gemcitabine/Cisplatin oder keine präoperative Therapie. Seit 2005 sah das Protokoll auch eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabine vor. Zwischen Juni 2003 und Dezember 2009 konnten statt der erwarteten 254 Patienten nur 73 Patienten rekrutiert werden. Die Ergebnisse zeigten nicht signifikante Unterschiede im primären Endpunkt, dem medianen Überleben, zwischen Behandlungsgruppe und Kontrollgruppe (17,4 und 14,4 Monate). Auch die höhere Rate an R0-Resektionen (90% vs 67%) war nicht statistisch signifikant.

In Ermangelung randomisierter kontrollierter Studien erfolgt im Weiteren die Bewertung der vorliegenden Kohortenstudien und Fallserien. Dabei wird überwiegend auf Quellen aggregierter Evidenz zurückgegriffen mit anschließender Besprechung der nach dem Zeitpunkt der letzten Recherche publizierten Einzelstudien. Zwei Quellen aggregierter Evidenz werden nicht näher besprochen: Zum Einen Andriulli et al, 2011 [41]. Diese Publikation zeigt, dass die neoadjuvante Behandlung mit Gemcitabine bis auf eine Ausnahme nur in Kombination mit einer Strahlentherapie erfolgt. In der zweiten Übersichtsarbeit von Brunner und Scott, [1] wird die Rationale zur neoadjuvanten Radiochemotherapie in Analogie zum Rektumkarzinom erläutert (siehe Evidenztabelle).

2. aggregierte Evidenz: Gillen et al, 2010 [42] LOE 2b-4

Zu einer neoadjuvanten Radio-/Radiochemotherapie beim exokrinen Pankreaskarzinom liegen seit 1980 über 100 Phase-I + Phase II-Studien bzw. Kohortenstudien vor. Gillen et al, 2010 [42] recherchierten diese Studien in mehreren Datenbanken bis Ende 2009. Sie erstellten eine detaillierte Tabelle der Studiencharakteristika (siehe Anhang 3). Sie identifizierten 111 Studien insgesamt, davon 14 retrospektive Kohortenstudien, sowie 97 Fallserien. Die Fallserien beinhalten 28 Phase II Studien, 13 Phase I/II-Studien, 15 Phase I Studien und 41 sonstige Serien. 34 Studien wurden mit als primär resektablen Patienten durchgeführt.

Die Problematik in der Bewertung dieser zahlreichen Studien besteht darin, dass es keine Studien mit prospektiv randomisierten Vergleichsgruppen ausreichender Größe gibt. Weiterhin wurden unterschiedliche Radiotherapie- und Chemotherapieschemata angewandt. In 104/11 Studien kam eine Radiotherapie zum Einsatz, in etwa der Hälfte der Fälle betrug die Dosis 45-50,4 Gy.

Eine Vergleichbarkeit der Kollektive wird weiterhin durch eine mangelnde Ausweisung von Resektabilitätskriterien in etwa 50 % der Studien erschwert. Ausgewiesene Resektabilitätskriterien stimmen nicht notwendigerweise überein. Lediglich in sieben Studien wurden die NCCN-Kriterien eingesetzt. Gillen et al. bewerteten folgende Endpunkte der Studie als „critically important“: Resektionsrate, perioperative Mortalität, medianes Überleben, 1+2-Jahresüberleben. Sie bewerteten die Güte der Ergebnisse ihrer systematischen Übersichtsarbeit für diese Endpunkte jeweils mit einer niedrigen Qualität.

Die Auswertung der Arbeit von Gillen et al, 2010 [42] ergab das Vorliegen von nur einer Publikationen zu als resektabel eingeschätzten Patienten, bei denen Resektabilitätskriterien angegeben waren, mindestens 45 Gy Strahlendosis verabreicht wurden und es sich um eine Phase II Studie oder eine Kohortenstudie handelt, dies ist Hoffmann et al, 1998 [43]. Bei Hoffmann et al, 2008 liegt keine Vergleichsgruppe vor, es handelt sich um eine Phase- II-Studie ohne Vergleichsarm [43].

2b. Studien zu als primär nicht resektabel eingeschätzten Patienten

Die Auswertung der Arbeit von Gillen et al, 2010 [42] ergab keine Publikation zu als primär nicht resektabel eingeschätzten Patienten, bei denen Resektabilitätskriterien angegeben waren, mindestens 45 Gy Strahlendosis verabreicht wurden und es sich um eine Phase II oder Kohortenstudie handelt.

3. Morganti et al, 2010 [3] führten eine systematische Suche nach Studien zur Resektabilität und dem Überleben nach Radiochemotherapie primär nicht als operabel eingeschätzter Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom durch. Sie schlossen bei ihrer Recherche Studien zwischen 2000 und 3/2009 ein. Die Begründung für den Beginn des Einschlusses war die Weiterentwicklung operativer und strahlentherapeutischer Standards. Eingeschlossen wurden zehn prospektive Fallserien und drei retrospektive Kohortenstudien. Die Autoren verzichteten aufgrund der Heterogenität der Studien auf die ursprünglich geplante Metaanalyse. Sie bewerteten die Studien nach SIGN mit 2-(Kohortenstudien eines hohen Verzerrungsrisikos) und 3 (Fallserien). Die Strahlendosis betragen 45-55,8Gy, median 50,2Gy. In 10/13 Studien wurde eine 3D konformale Technik eingesetzt. Die Chemotherapie bestand in 12/13 Studien aus einer Kombinationstherapie 5x5FU abisert, 4xGemcitabine basiert. In 5 Studien wurde eine sequentielle Chemotherapie vor Resektion eingesetzt.

Zu den Resektabilitätskriterien merken sie explizit an, dass diese nicht in allen Studien angegeben waren und unterschiedlich sind. Sie erläutern, dass ein Tumorbefall der A. mes. Superior und der Pfortader zunehmend, aber nicht durchgängig in neuerer Zeit als resektabel gelten und entsprechende Gefäßrekonstruktionen durchgeführt werden.

Die Resektionsrate geben sie im gewichteten Durchschnitt der Studien mit 27 % an (Median 26,5 %, Range 8,3-64,2 %). Die Prüfung bezüglich einer Strahlendosis >50 Gy bzw. >50 Gy erbrachte keine signifikanten Unterschiede, ebenso wenig die Analyse der Chemotherapie mit bzw. ohne Gemcitabine. Patienten mit einer Induktionschemotherapie + Radiochemotherapie konnten gegenüber Patienten mit einer alleinigen Radiochemotherapie häufiger reseziert werden (mediane Rate 29 % vs 22,5 %), ein p-Wert ist hierzu nicht angegeben. Patienten mit Resektion überlebten im Median 23,6 Monate vs. 10 Monate, wenn nicht reseziert werden konnte.

4. Aggregierte Evidenz: Assifi et al, 2011 [44]

Assifi et al, 2011 [44] identifizierten bei einer systematischen Recherche bis Juli 2010 14 prospektive Phase-II-Studien zur neoadjuvanten Therapie beim exokrinen Pankreaskarzinom. 75% der eingeschlossenen Patienten betrafen Patienten mit potentiell resektablen Karzinomen, Trotz angegebener relevanter Heterogenität führten sie sowohl für die Gruppe der Patienten mit resektablen als auch für die Gruppe der Patienten mit nicht resektablen Karzinomen hinsichtlich Resektabilität und Überleben Metaanalysen durch. Patienten in der Gruppe der als resektabel eingeschätzten Patienten konnten in fast 2/3 der Fälle reseziert werden, Patienten mit primär nicht resektablem Karzinom konnten in etwa 1/3 der Fälle reseziert werden. In beiden

Patientengruppen lebten Patienten mit Resektion deutlich länger als Patienten ohne Resektion. Die Ergebnisse können aufgrund der Heterogenität nur Hinweisscharakter haben.

Die Recherche nach Juli 2010 erbachte zwei weitere retrospektive Kohortenstudien [45; 46]. **Barbier et al, 2011** [45] werteten neoadjuvante Therapie (45 Gy +5-FU+Cisplatin) versus postoperative Therapie (5-FU oder Gemcitabine) bei 173 konsekutiven Patienten mit als resektabel eingeschätzten Karzinomen (keine Resektabilitätskriterien angegeben) aus. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten zeigten sich hinsichtlich des Überlebens, der Rezidivraten keine Unterschiede. Die Vergleichsgruppen sind schlecht charakterisiert, deshalb liegt ein hohes Verzerrungsrisiko vor.

Takahashi et al, 2011 [46] fanden bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie (50 Gy + Gemcitabine 1000 mg/m²) weniger klinisch relevante Pankreasfisteln als bei Patienten mit postoperativer Therapie (Gemcitabine 1000 mg/m²). Auch diese Kohortenstudie unterliegt einem erheblichen Verzerrungsrisiko aufgrund nicht gut charakterisierter bzw. ungleicher Gruppen, der Zusammenhang müsste prospektiv bestätigt werden.

3.3 Fazit

In Bezug auf die neoadjuvante Radiochemotherapie können aufgrund fehlender großer randomisierter Studien keine sicheren Aussagen zum spezifischen Beitrag der Strahlentherapie getroffen werden. Festgestellt werden kann, dass in fast allen Serien und Kohortenstudien die Strahlentherapie Bestandteil der neoadjuvanten Therapie ist und mit Hilfe der neoadjuvanten Therapie eine Resektabilität eines Teils der primär als nicht resektabel eingeschätzter Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom erreicht werden kann. Resezierte Patienten haben eine deutlich verlängerte mediane Überlebenszeit als Patienten ohne Resektion, dies betrifft auch Patienten mit primär als resektabel eingeschätzten Karzinomen. Es besteht keine Standardisierung der Resektabilitätskriterien.

3.4 Evidenztabelle zur neoadjuvante Radiochemotherapie

3.4.1 Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews zur neoadjuvanten Radiochemotherapie

Tabelle 5: Evidenztabelle systematischer Übersichtsarbeiten zur neoadjuvanten Radio-/Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom

Studientyp p Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach Oxford	Literaturbelege
Assifi M.M. et al, 2011 [44]	Systematische Recherche in Medline und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials 1960-7/2010 Angabe von Suchstrategie und Trefferzahlen Einschluss von prospektiven Phase- II-Studien	STudien mit Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom, initial als resektabel oder nicht resektabel eingeschätzt + neoadjuvanter Therapie	1. Einschluss von 14 Phase-II-Studien publiziert zwischen 1993 und 2010 (aus 397 Treffern). insgesamt 536 Pat. , 86% (12/14) Single-Arm-Studien, 14% (2) randomisieren Patienten zu unterschiedlicher neoadjuvanter Therapie. Alle analysierten Pankreaskarzinome, 2/14 auch periampulläre Karzinome. In 12/14Studien (86%) wurde die Diagnose vor der neoadjuvanten Behandlung hist. bestätigt. Chemotherapie: 8/14 Studien (57%) mit Gemcitabine-haltiger Chemotherapie (3xMono, 2x+Cisplatin, 1x+Docetaxel, 2x unklar) 6/14 Studien (43%) mit 5-FU-haltiger Chemotherapie 11xKombination, 3x Mono. Radiotherapie In 86% (12/14) Studien Radiotherapie 30-50,4Gy, 1,8-3Gy, keine IORT. Toxizität (Daten aus 9 Studien): Grad 3 oder 4 = 39,9%! Lokalrezidiv (Peritonealkarzinose nicht mitgezählt) = 11,1%. Resektionsrate Gruppe A (75% n=402) mit resektablen Tumoren: 65,8%[55,4- 75,6], R0= 85,1%[71,0-88,7%] Gruppe B (25% n= 134) mit Borderline oder nicht-resektablen Tumoren: 31,6%[14-52,5], R0=62,2%[29,9-89,4] Cave: I ² für Heterogenität jeweils >70%!!	Metaanalyse trotz bedeutsamer Heterogenität!	Einzelstu- dien 2b- 4	Yeung et al, 1993 Hoffmann J. Et al, 1998, Brunner TB, 2000 Moutardier V et al, 2002 Al-Shukun S et al, 2003 Lin L. Et al, 2005 Pipas JM et al, 2005, Talamonti M. Et al, 2006, Mornex F et al, 2006 Palmer D. Et al, 2007 Varadhachary G. Et al, 2008 Evans D. et al, 2008 Heinrich S. Et al,

Studientyp Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach Oxford	Literaturbelege
			<p>Überleben medianes OS: Gruppe A: 15,1 Mo [9,4-26,5], Resezierte: 23,08[11,7-34]: Gruppe B: 11,2 Mo [9-19,4], Resezierte: 22,3[18-26,3] Alle Berechnungen wurden trotz Heterogenität durchgeführt.</p>			2008 Landry J. Et al, 2010
Systematischer Review und Metaanalyse Andriulli A. et al. 2011 [41]	<p>Systematische Recherche in Pubmed (Medline) 1966-10/2010 Ausführliche Suchstrategie angegeben + Suche in Referenzen Abstraktscreening durch 2 Reviewer Einschluss von prospektiven Studien ohne sprachliche Einschränkung die nach einem vorgegebenen, verabschiedeten Protokoll durchgeführt wurden Retrospektive Studien, Kohortenstudien und Fallserien sowie Abstrakts ausgeschlossen N=462 Treffer, 42 Volltexte eingeschlossen;</p>	<p>Präoperative Gabe von Gemcitabine, allein oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen und/oder Radiotherapie bei chemotherapie-naiven Patienten mit präoperativ gestagtem Pankreaskarzinom (Stadium I+II) oder lokal fortgeschritten (Stadium III) mit CT nach standardisierten Kriterien+Restaging +operative Exploration/Resektion. Outcome measure:survival</p>	<p>1. Einschluss von 20 Studien 2002-2010 mit n=707 Patienten mittl. Alter 63J: a.Bewertung der methodischen Qualität (anhand einer Checkliste von Downs und Black zur Beurteilung nicht-randomisierter Studien in 5 Teilaspekten: Berichtsqualität, externe Validität, Bias, Confounding, Power.) Mittl. Score 19,5 von maximal 31 möglichen Punkten. Schwächen v.a. keine Angabe von Konfidenzintervallen, keine verblindete Auswertung, keine Beschreibung pot. Confounder, geringe Power b. Prüfung des Biasrisikos anhand folgender Parameter mono-oder multizentrische Studie 12/22 Studien monozentrisch (8 Nordamerika, 8 Europa, 2 Asien, 2 Mittl.Osten) Studiendesign 7Studien Phase I/II, 10 Studien Phase II, 3 prospektive Kohortenstudien 3 Studien mit Parallelgruppen, 17 einarmig, insgesamt 23 Behandlungsarme (13x, Gemcitabine+Strahlentherapie, 7x Gemcitabine+weitere Substanz +RT, 1x nur Gemcitabine ohne RT, +/- Cisplatin) RT-Dosis: 30-50,4Gy , meistens 1,8Gy per Fraktion 7 Studien mit Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom (n=345) 2. Ergebnisse a. Angaben zu Tumoransprechen, „stable disease“ und</p>	Methodisch gut gemachter Review: 2 Reviewer Qualitätsbewertung der Studien		<p>1. „resektables Pankreaskarzinom“ Evans DB, et al. J Clin Oncol. 2008;26: 3496–502. Heinrich S, et al. J Clin Oncol. 2008;26:2526–31. Joensuu TK et al.. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60:444–52. Palmer DH, et al Ann Surg Oncol. 2007;14:2088–96. Talamonti MS, et al, Ann Surg Oncol. 2006;13:150–8. Varadhachary GR et al, J Clin Oncol. 2008;26:3487–95. Ohigashi H, et al. Ann Surg. 2009;250:88–95.</p>

Studientyp p Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach Oxford	Literaturbelege
	20 Studien bewertet 2002-2010		<p>Progression statistisch signifikant heterogen, jeweils $p < 0,01$, I^2 84%, 90% und 80%</p> <p>Tumorprogression während der Behandlung: 16% (95% KI 12-21%).</p> <p>Kein Hinweis auf Publication Bias</p> <p>b. Angaben zu Exploration und Resektion Angaben zu Kriterien der Resektabilität in den Studien heterogen.</p> <p>c. Toxizität Angaben zu Grad 3-4 Toxizität aus 17 Studien verfügbar. Heterogenität ($P < 0,01$ $I^2 = 87\%$). Gesamt: 31% [95%KI21-42] Bei Patienten mit initial resektablen Läsionen: 29% [95%KI 14-47]</p> <p>d. Überleben Aufgrund mangelnder Angaben (Konfidenzintervalle, p-Werte, Varianz-Analysen) keine Metaanalyse möglich. Deshalb nur Mittel der medianen Überlebenszeiten kalkuliert, gewichtet nach Patientenzahl pro Studie.</p> <p>Pat. mit als resektabel gestagtem Ca (n= 307): 18,8 Mo Pat. mit als nicht resektabel gestagtem Ca (n=308) : 14 Monate Pat. nach Pankreasresektion: 28,2 Mo gesamt (30,6 für initial resektabel gestagt, 17,8 für initial als nicht resektabel gestagt) Pat mit Exploration ohne Resektion: 8,8 Mo (9,2 und 8,4)</p>			
Systematischer Review Brunner + Scott- Brown, 2010 [1]	Systematische Suche in Medline 1980-2008 Fokus RCT, für einige Aspekte Studien niedrigerer Evidenz, keine weiteren Auswahlkriterien	Addition von Strahlentherapie als Radiochemotherapie (CRT) in der Behandlung Pankreaskarzinoms 1. adjuvante Therapie 2. neoadjuvante	<p>Nur Ergebnisse für neoadjuvante Therapie dargestellt</p> <p>1. Rationale: a. Übertragung von Ergebnissen zu Wirksamkeit neoadjuvanter Therapie im Vergleich zu adjuvanter Therapie aus Studien zum Rektumkarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> - höherer Anteil R0 - verbesserte lokale Kontrolle - sign. geringere Akut- und Spättoxizität 	Die Studienauswahl für neoadjuvante Studien wird nicht begründet. Der Review gibt keine	Loe 2b-4	1. Rationale a. Sauer R, et al, <i>N Engl J Med</i> 2004, 351(17):1731-1740. b. Bertout JA, Patel SA, Simon MC.: <i>Nat Rev Cancer</i> 2008, 8(12):967-975. c. Stessin AM, Meyer JE, Sherr

Studientyp Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien, insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach Oxford	Literaturbelege
	<p>genannt bis auf „relevant studies“</p> <p>(Auf Nachfrage: Orientierung an Gruppengröße und Vorliegen einer Vergleichsgruppe, Auswahl bleibt beispielhaft.)</p>	<p>Therapie 3. Therapie lokal fortgeschrittener Tumoren</p>	<p>Kein Unterschied im Überleben</p> <p>b. Radiobiologische Hypothesen: Wirksamkeit von CRT neoadjuvant besser bei intakter Durchblutung, postoperative Hypoxie Risikofaktor für RT-Resistenz (<i>Anmerkung MN: Theorie beruht auf in vitro-Ergebnissen, klinische Studien zur Verbesserung der Oxygenierung nicht erfolgreich</i>) Dosis postoperativ aufgrund der Gefahr einer Anastomoseninsuffizienz beschränkt.</p> <p>c. Klinische Implikationen - postoperativ Beginn aufgrund operativ bedingter Morbidität häufig verzögert >6-8Wo. - Neoadjuvante Therapie erlaubt ggf. bessere Selektion operativ geeigneter Patienten, da aggressive Tumore rasch metastasierten, siehe Überlebenskurven CONKO-001 und ESPAC-1 erst 12 Mo vollständig überlappend - ggf. verbesserte R0-Resektion, weniger N+</p> <p>2. Studienergebnisse Ausschließlich Phase II-Studien und retrospektive Auswertungen verfügbar, keine publizierte randomisierte kontrollierte Studie (Phase III). Ergebnisse von Gillen et al, 2010 siehe Evidenztabelle</p> <p>Hoffmann et al, 1998 (n=53, multizentrisch, USA) <u>Design</u> prospektive Fallserie (Phase-II-Studie), Pat. mit primär nicht resezierbaren Ca; med. Follow-up 21J; RT 50,4Gy, Fraktion 1,8Gy; CT: 5-FU 1000mg/m² Tag2-5+29-32; Mitomycin 10mg Tag2. <u>Resektabilität nach CRT:</u> 29/53 (45%) 12/53 nicht operabel (22,6%) 17/41 Laparotomierten nicht resektabel (40,4%) <u>Medianes Überleben:</u> Nicht Resezierte: 9,7Mo Resezierte: 15,7Mo <u>2J-Überleben:</u> 27% für Resezierte <u>Lokalrezidivrate:</u> 13% resezierte, 26% alle</p> <p>Snady et al, 2000 (n=159, monozentrisch, USA) <u>Design</u> retrospektive Kohortenstudie</p>	<p>Informationen über die Charakteristika der Studien zugrundeliegen den Patienten Auf Nachfrage gaben die Autoren als Kriterien Studiengröße und Vorliegen eines Vergleichsarms an, räumten aber ein, dass die Studienauswahl letztlich beispielhaft sei.</p>		<p>DL. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008, 72(4):1128-1133.</p> <p>2. zu neoadjuvanter Therapie zitierte Studien Hoffman JP et al, <i>J Clin Oncol</i> 1998, 16(1):317-323. Hoffman JP et al, <i>Hepatogastroenterology</i> 1998, 45(21):634-637. Snady H et al, <i>Cancer</i> 2000, 89(2):314-327. Breslin TM et al, <i>Ann Surg Oncol</i> 2001, 8(2):123-132. Sasson AR et al, <i>Int J Gastrointest Cancer</i> 2003, 34(2-3):121-128. White R et al, <i>Ann Surg Oncol</i> 1999, 6(1):38-45. Evans DB et al, <i>J Clin Oncol</i> 2008, 26(21):3496-3502. Golcher H et al, <i>Eur J Surg Oncol</i> 2008, 34(7):756-764. Gillen S et al, <i>PLoS medicine</i> 2010, 7(4): e1000267. Stessin AM, Meyer JE, Sherr DL. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008,</p>

Studientyp Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach Oxford	Literaturbelege
			<p>Nach operativem und bildgebendem Staging 2 Gruppen: a. neoadjuvante Therapie mit RT 54+14Gy+5FU. Streptozoline+Cisplatin dann OP bei Nicht-Resektablen b. primäre Operation <u>Resektabilität nach CRT</u> 20/68 (29,4%) <u>Medianes Überleben:</u> primär Operierte: 14Mo Pat. mit neoadj. CRT: 23,6Mo Pat. mit neoaj. CRT+Resektion: 32Mo <u>2J-+ 3JÜberleben:</u> primär Operierte: 32%; 17% Pat. mit neoadj. CRT: 58%; 27% Pat. mit neoaj. CRT+Resektion: 60%; 40% Breslin et al, 2001 (n=132, monozentrisch, USA) <u>Design</u> retrospektive Auswertung einer prospektiv geführten Datenbank, konsekutive Patienten über 9 Jahre, alle Operierte nach nCRT RT: 45Gy, 50,4Gy, 3x10Gy+IORT; CT: 5-FU, Paclitaxel oder Gemcitabin, med. Follow up: <u>Resektabilität nach CRT</u> n.a. <u>Medianes Überleben:</u> 21Mo <u>2J-+ 3JÜberleben</u> 75%, 40% Sasson et al, 2003 (n=116, monozentrisch, USA) <u>Design</u> retrospektive Kohortenstudie, Behandlungszeitraum 13Jahre, med. Follow-up 19 Mo., alle Ausgewerteten mit kurativer Intention operiert, 61(53%) mit neoadj. CRT, 55 mit adj. CRT RT: 50,4Gy, CT: 5-FU/Mitomycin oder Gemcitabin <u>Resektabilität nach CRT</u> n.a. <u>Medianes Überleben:</u> Pat. mit neoadj. CRT: 23Mo</p>			72(4):1128-1133.

Studientyp Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach Oxford	Literaturbelege
			<p>Pat mit adj. CRT: 16Mo</p> <p><u>2J-+ 3JÜberleben</u> n.a.</p> <p>White et al, 2005 (USA) (n=193, monozentrisch, USA)</p> <p><u>Design</u> retrospektive Fallserie/Kohortenstudie, Behandlungszeitraum ca. 10 Jahre, RT 45+5,4Gy, CT. 5FU oder Gemcitabin</p> <p><u>Resektabilität nach CRT</u> 70/193 (36%)</p> <p><u>Medianes Überleben:</u> Alle Pat. mit neoadj. CRT + Resektion: 23Mo Patienten ohne Resektion n.a.</p> <p><u>3JÜberleben</u> 37%</p> <p>Evans et al, 2008 (n=86, monozentrisch, USA)</p> <p><u>Design,</u> prospektive Fallserie (Phase-II-Studie), Pat. mit Stad. I/II Pankreaskopfkarcinomen, alle neoadj. Therapie, med. Follow-up: n.a.</p> <p>RT: 3x10Gy; CT: 400mg/m² Gemcitabine 7Wo</p> <p><u>Resektabilität nach CRT</u> 64/86 (74,4%) 13/86 nicht operabel (15%) 9/73 Laparatomierten nicht resektabel (12,3%)</p> <p><u>Medianes Überleben:</u> alle Pat: 22,7Mo resezierte Pat: 34 Mo nicht-resezierte Pat:</p> <p><u>3J-Überleben</u> Golcher et al, 2008 (n=79, monozentrische Studie, BRD)</p> <p><u>Design</u> retrospektive Fallserie/Kohortenstudie, Auswertung 1995-2003 in diesem Zeitraum 302 Pat. mit Pankreaskarzinom, 58 nur Operation, 21 mit neoadjuvanter Therapie (Kopf- und Korpuskarzinom) med. Follow-up: n.a.</p>			

Studientyp Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach Oxford	Literaturbelege
			<p>RT: 50,4+5.4Gy, CT: 5-FU oder Gemcitabine <u>Resektabilität nach CRT</u> 21/103 (20%) <u>Medianes Überleben:</u> n.a. <u>Gesamtüberleben</u> neoadf. CRT 54Mo nur Operation: 21 Mo, n.s. Stessin et al, 2008 (n=?; klinisches Register, USA) <u>Design,</u> retrospektive Auswertung der SEER-Datenbank 1994-2003, resezierte Pankreaskarzinome <u>Resektabilität nach CRT</u> n.a. <u>Medianes Überleben:</u> CRT: 23 Mo Adf. CRT: 17 Mo Nur OP: 12 Mo. <u>3JÜberleben</u> n.a.</p>			
Systematischer Review und Meta- analyse Gillen S. et al, 2010 [42]	Systematische Suche in Medline, Embase und Cochrane Register „Controlled Trials“ 1966-12/2009 Alle Sprachen, prospektives +retrospektives	Präoperative Therapie des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Pankreas mit dem Ziel, Resezierbarkeit zu ermöglichen bzw. die Rate an	<p>1. Eingeschlossene Studien: 111 Studien (von 515) mit 4.394 Patienten (im Median 31 Range 19-46) 78 prospektiv, 33 retrospektiv Pat. mit Pankreas Kopf-/Corpus-und Schwanztumoren, keine separate Analyse der Lokalisation, 10 Studien zusätzlich mit wenigen anderen periampullären Karzinomen ohne separate Auswertung</p>		2b-4	Literaturbelege siehe Tabelle aus Gillen- Review im Anhang 4.2

¹ NCI CTC = National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

Studientyp Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach Oxford	Literaturbelege
	<p>Studiendesign, Pankreaskarzinom und periampulläres Karzinom</p> <p>Suchstrategie angegeben, +Handsuche, Referenzlisten + Sichtung von KonferenzAbstrakts u.a. ASCO + internationale Studienregister</p> <p>Abstraktsichtung durch 2 Reviewer</p> <p>Bewertung der Evidenz mit dem GRADE Profiler</p>	<p>mikroskopisch kompletter Tumorresektion zu erhöhen.</p> <p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechraten/ - Progressionsraten (primäres Outcome) - Toxizität - Resektions- wahrscheinlichkeit - Überlebensraten <p>Metaanalyse mit Randoms effect Modell</p> <p>Gepoolte Effektschätzer mit 95% Konfidenz- intervall</p> <p>Bewertung der Heterogenität mit I²+ChiSquare</p> <p>Anzahl Studienpatienten als Wichtung</p> <p>Range der Mediane anstatt Konfidenz- intervalle</p> <p>Arkussinusfunktion für Outcomes</p> <p>Funnel Plots zur Analyse Publication Bias</p>	<p>84 Studien mit Angabe der bestätigten histologischen oder zytologischen Tumordiagnose vor Therapie.</p> <p>Mittleres Alter variabel, im Mittel 62,5J bei 94 Studien zu bestimmen.</p> <p>- Studiendesign</p> <p>56 Fallserien in Form von 15 Phase I, 13 Phase I/II, 28 Phase II, 14 Kohortenstudien, 41 sonstige Fallserien</p> <p>(Aus Studienregistern: 17 Phase I-II neoadj. Protokolle + 23 für nicht metastasiertes+nicht resezierbares Ca, pot. neoadjuvant) 11 Einrichtungen mit mehr als 1 Studie, insgesamt 73 Studien.)</p> <p>12x Anderson Cancer Center, Houston, Tx 11x Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA 8x Universität Osaka (Japan) 6x Universität Marseille, Frankreich 5x Duke Universität Durham, NC</p> <p>Überlappungen schwierig zu beurteilen, potentiell ca. 17%.</p> <p>2. Behandlungsprotokolle</p> <p>a. Radiotherapie</p> <p>93,7% (104/111) mit neoadjuvanter Radiotherapie, mit Dosen zwischen 24Gy und 63Gy, 3x ohne Angabe der exakten Dosis.</p> <p>52/104 Studien mit Dosis zwischen 45 und 50,4Gy.</p> <p>In 50 Studien 1,8Gy pro Fraktion, in 15 Studien 2 Gy pro Fraktion, in 10 Studien 3 Gy pro Fraktion</p> <p>14 Studien mit heterogenen Dosierungen/ Fraktionierungen.</p> <p>13 Studien mit IORT zwischen 10 und 30 Gy, da jeweils nur wenige Patienten, keine separate Analyse.</p> <p>b. Chemotherapie</p> <p>in 107/111 Studien neoadjuvante Chemotherapie (96,4%). Verschiedene Dosierungen/Regime, v.a. mit Gemcitabine, 5-FU (+ orale Analoga), Mitomycin C, Platinhaltige Zytostatika.</p>			

Studientyp p Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach Oxford	Literaturbelege
		<p>Analyse der Heterogenität: Berücksichtigung von Variablen potentieller klinischer oder Studiendesign-bedingter Heterogenität in der Meta-Regressionsanalyse (n. Thompson)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resektabilität: ja, nein, beides, nicht definiert - Kriterien für Resektabilität (NCCN, klar definierte andere Kriterien, nicht klar definierte Kriterien, keine Kriterien angegeben) - mittleres Alter der Patienten (5J-Intervalle) - mittl. Jahr des Studienintervalls (Dekade) - Chemotherapie (keine, Monotherapie, Kombinationstherapie) v) -Studiendesign 	<p>44 Studien mit Monotherapien, 48 Kombinationstherapien, 15 beides. 79 Studien mit <u>einem</u> Regime, 43 mit 5-FU (54,4%), als Monotherapie in 14 Studien (17,7%). 36 Studien mit Gemcitabine-haltigem Regime (45,6%), 18 als Monotherapie (22,8%). 3x Komb. Gemcitabine+5FU.</p> <p>3. Ergebnisse: a. Toxizität Daten vorhanden in 63/111 Studien. Nur Grad 3+4 nach NCI CTC¹ berücksichtigt. Insgesamt 29,4% [95%KI 23,1%-36,1%]. Für initial resektable Tumoren: 26,3% [95%KI 15,8-38,3], für initial nicht resektable Tumoren 31.1% [95%KI 22-40,9]</p> <p>b. Tumoransprechen entweder radiologisch oder klinisch vor Exploration gemessen oder histopathologisches Korrelat nach Resektion. 6 Studien (5,4%) mit Angabe der RECIST-Kriterien 44 Studien (39,6%) mit klaren Kriterien für Ansprechen 61 Studien (55%) unklare Kriterien oder n.a.</p> <p><u>Alle Patienten</u> CR (complete response) 3,9% [95%KI 3-4,9] PR (partial response) 29,1% [95%KI 24,5-34] SD (stable disease) 43,9% [95%KI 37,9-50] TP (tumor progression) 20,8% [17,3-24,6] <u>Primär resektabel eingeschätzte Patienten</u> CR 3,6%, PR 30,6%, TP 20,9% [16,9-25,3] <u>Primär nicht resektable eingeschätzte Patienten</u> CR 4,8%, PR 30,2%, TP 20,8% [14,5-27,8] <u>Vergleich Mono-/Kombinationschemotherapie</u> CR 2,2 [1,3-3,3] vs 5,3[3,8-7] stat. sign. PR 25,8[20,2-31,8] vs 34,7% [28,9-40,89] n.s.</p>			

Studientyp Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach Oxford	Literaturbelege
		- Evaluationskriterien (RECIST, klar definierte andere Kriterien, nicht klar definierte Kriterien, keine Kriterien angegeben)	<p>c. Exploration und Resektion <i>88,1% der primär als resektabel eingeschätzten Patienten mit Exploration nach Restaging</i> 7 Studien (6,3%) mit NCCN Kriterien für Resektabilität, 45 Studien (40,5%) mit klaren Resektabilitätskriterien, 59 Studien (53,2%) keine klaren oder gar keine genannte Kriterien. <u>Wahrscheinlichkeit der Resektion bei primär resektabel eingeschätzten Patienten</u> 73,6% [65,9-80,6] <u>Wahrscheinlichkeit der Resektion bei primär nicht resektabel eingeschätzten Resektion</u> 33,2% [95%KI 25,8-41,1] Exploration : 69,5% [62,1-76,4], Resektion 77,9% [72,4-82,9] R0-Anteil zwischen den Gruppen (resektabel bzw. nicht resektabel eingesetzt) stat. nicht sign.(82,1% vs 79,2%) Funnel Plot zeigt Heterogenität aber keine wesentliche Imbalance</p> <p>d. perioperative Morbidität Daten aus 50 Studien 34,2% [28,3-40,4] „within the range“, höher bei primär als Nicht-Resektabel Eingeschätzten</p> <p>e. perioperative Mortalität 5,3% [4,1-6,8] „upper limit“, höher bei primär als Nicht-Resektabel Eingeschätzten (7,1%)</p> <p>f. Überleben in 60 Studien keine detaillierte Information zu Überleben. in 47 Studien Überleben ab Diagnose/Start der neoadj. Therapie in 4 Studien Überleben ab Resektion</p> <p>Geschätztes 1J+2J-Überleben für primär Resektabel: 77,9%, 47,4% für primär Nicht-Resektabel: 79,8%, 50,1%. Längstes medianes Überleben: 23,3 Monate [Range 12-54] bei primär als resektabel eingeschätzten Patienten 20,5 [Range 9-62] bei primär als nicht resektabel eingeschätzten Patienten. 9,5[Range 6-21] bei Patienten ohne Resektion</p>			

Studientyp Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach Oxford	Literaturbelege
			<p>8,4 [Range 6-14] bei primär als resektabel eingeschätzten, 10,2[6-21]</p> <p>GRADE : als Endpunkte „critically important“: Resektionsrate, perioperative Mortalität, Medianes sowie 1-2J Überleben:</p> <p>Bei jew. 3v 4 serious inconsistency, serious imprecision, Quality assessment für Überleben: low.</p> <p>g. Heterogenität - konnte zu 13%-35% aufgrund unterschiedlicher Institutionen erklärt werden (random effect variable), v.a. Toxizität - Response evaluation ca. 11% - Morbidität ca. 9% - mittl. Alter der Patienten, Studienzeitraum ca. 10%</p>			
<p>Systematischer Review Morganti A G. et al. 2010 [3]</p>	<p>Systematische Recherche in Pubmed, Cochrane "Controlled Trias", National Cancer Institute and Clinical Trias Registry Database+ Sichtung von Abstrakts von Kongressen 2000- 3/2009. Suchstrategie angegeben Beurteilung und Extraktion durch 2 Reviewer Bewertung der Studienqualität mit SIGN</p>	<p>Resektabilität und Überleben nach Radiochemotherapie primär nicht als resektabel eingeschätzte Pankreaskarzinome</p>	<p>1. Studieneinschluss, methodische Qualität 13 Studien mit insgesamt 510 Patienten, 3 Kohortenstudien, 10 Fallserien. 10 prospektiv, 3 retrospektiv Evidenzklasse 2 für Kohortenstudien: substantielle Heterogenität der Gruppen eingeschlossener Patienten, deshalb hohes Biasrisiko = 2-; Fallserien = EK 3</p> <p>2. Interventionen</p> <p>a. Radiotherapie perkutane Strahlentherapie des Tumors (1,8-2Gy per Fraktion „gross tumor volume“) mit Gesamtdosen von 45-55,8Gy (median 50,2Gy). Elektive Bestrahlung der regionalen Lymphabflusswege in 12/13 Studien (nicht bei Crane et al) bis zu 45Gy Gesamtdosis. Gesplittetes Regime bei Snady et al und z.T. bei Adhoute et al. In 10/13 Studien 3-dimensionale konformale Strahlentherapie, in 3 Studien keine Spezifizierung der Technik.</p> <p>b. Chemotherapie 12/13 Studien mit Kombinationstherapie, nur White et al. mit 5-FU-Monotherapie. 5x 5FU-basierte Komb.-therapie mit Platinhaltigen Substanzen 4x Gemcitabine-basierte Therapie 1x Kombi 5FU+Gemcitabine</p>	<p>Underreporting perioperative Morbidität und Mortalität bzw. postoperative Lebensqualität</p> <p>Mögliche Confounder: - Kriterien der Resektabilität different - präoperatives Staging different: Bildgebung vs. operative Exploration Möglicherweise Überschätzung</p>	<p>Evidenz der Einzel- studien 2- bis 4</p>	

Studientyp Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach Oxford	Literaturbelege
			<p>Aristu et al. mit verschied. Schemata Sequentielle Chemotherapie vor Resektion in 5 Studien.</p> <p>3. Ergebnisse</p> <p>Vorbemerkung: Kriterien für „Nichtresektabilität“ unterschiedlich und nicht in allen Studien angegeben. Früher Tumorbefall der A. mesenterica superior bzw. Pfortader als irresektabel klassifiziert, in neuerer Zeit wird zunehmend venöse Resektion und Rekonstruktion durchgeführt.</p> <p>Patientenanteil der dem Restaging zugeführt wurde 25-67%!!</p> <p>a. Resektionsrate Angabe aus allen Studien Range 8,3-64,2% (Median 26,5%, gewichteter Durchschnitt 27%) Gesamtdosis \geq 50Gy (188/510 Pat.): 24,4% Gesamtdosis $<$ 50Gy (322/510): 26,3% n.s. Induktionschemotherapie+ Radiochemotherapie : mediane Resektionsrate 29% (gewichteter Durchschnitt 31,3%) Radiochemotherapie allein: 22,5% (gewichteter Durchschnitt 23,3%) p-Wert n.a. Chemotherapie mit Gemcitabin vs. ohne Gemcitabin n.s.</p> <p>b. R0 8,3-57,1% (Median 23,1%, gewichteter Durchschnitt 22,1%)</p> <p>c. R0 bezogen auf alle Resektionen: 57,1-100% (Median 87,5%)</p> <p>d. CR (Complete Response): 3,0-8,8% berichtet aus 5 Studien</p> <p>e. Überleben <u>Alle Patienten:</u> 9,0-23,6 Monate (median 13,3 Monate, gewichteter Durchschnitt 14,9 Monate) <u>Patienten mit Resektion:</u> 16,4-32,3 Monate (Median 23,6 Monate, gewichteter Durchschnitt 25,4 Monate) <u>Patienten ohne Resektion:</u> 7,4-21,2 Monate (Median 10, gewichteter Durchschnitt 13 Monate) 3-Jahresüberleben Pat. mit Resektion 32-73% (Median 42,5%; gewichteter Durchschnitt 44%).</p> <p>Nur Kohortenstudien: <u>Patienten mit Resektion:</u> medianes Überleben 21-32,3 (Median + gew. Durchschnitt 29 Monate)</p>	<p>des Effekts des Downstaging bei Ausgangsbefund durch Bildgebung</p> <p>pR0 wird als weniger confounderanfällig angesehen als Resektionsrate . (?)Cave: Unterschiede in operativen Techniken (wie Gefäßrekonstruktion)</p>		

Studientyp Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach Oxford	Literaturbelege
			<p><u>Patienten ohne Resektion</u>: medianes Überleben 10-21,2Mo (gew. Durchschnitt 17,9 Mo)</p> <p>Die Applikation von Gemcitabine hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben.</p> <p>Überleben wird als vergleichbar wie Resektion alleine bei resektablen Patienten eingeschätzt</p> <p>f. perioperative Morbidität/Mortalität Angaben aus 5 Studien 0-12,5% perioperative Mortalität (aus Serien primärer Resektion 0-7,1% bekannt).</p> <p>OP „technisch“ anspruchsvoller“.</p> <p>Keine konkreten Angaben zu perioperativer Morbidität</p>			

3.4.2 Primärstudien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie

Tabelle 6: Evidenztabelle der Primärstudien zur neoadjuvanten Radio-/Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom

Artikel (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (Oxford)
Barbier et al. 2011 [45], retrospektive Kohortenstudie, multizentrisch (Zwei Zentren in Frankreich)	N = 173, Patienten mit lokal begrenztem, resektablen Pankreaskopfkarcinomen Patienten wurden von 1997 bis 2006 an zwei Zentren mit unterschiedlichen Therapieschemata behandelt. Konsekutive Rekrutierung	CRT mit 45 Gy mit Fraktionen von 1,8 Gy 5x/Woche + 5-FU (650 mg/m ² /Tag per Infusion) + Cisplatin (80 mg/m ² /Tag Bolus 2x) + Operation nach 4-6 Wochen	Sofortige Operation + postoperative CT mit 5-FU (400 mg/m ² /Tag Bolus dann 600 mg/m ² /Tag per infusion ab 2004 oder Gemcitabin	Nur 43 % der CRT-Gruppe werden nach CRT tatsächlich resektiert (vs. 67 % in Kontrollgruppe); Ursachen: Progression und Metastasierung.	1. n.s. (15 Monate vs. 17 Monate) 2. n.s. (89%), in CRT Gruppe häufiger (97 %) aufgrund von Metastasen und Karzinosen, in Kontrollgruppe häufiger als Lokalrezidiv (42 %) 3. n.s. (15 Monate vs. 11 Monate)	Gruppenvergleiche mit hohem Verzerrungsrisiko, da Gruppe mit CRT nach der CRT deutlich weniger operiert wurde, aufgrund der nochmaligen Überprüfung der Indikation. Außerdem Verzerrungsrisiko	2b

Artikel (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
		Nachbeobachtung: Mediane Nachbeobachtung der Überlebenden 27 Monate	e (1000 mg) ab 2006	4. Komplikationen 5. Reinterventionen 6. wurde Bluttransfusionen benötigt 7. Mediane Aufenthaltsdauer 8. Mortalität im Krankenhaus 9. Mediane Tumorgröße 10. Anteil N+ 11. Perineurale Invasiion 12. Lymphatische und vaskuläre Invasiion 13. positive Schnittränder	4. n.s. 5. n.s. 6. sign. Unterschied zugunsten CRT (5 % vs. 24 %) 7. sign. Unterschied zuungunsten CRT (Median 23 Tage vs. 15 Tage) 8. n.s. 9. sign. Unterschied (Median 1,5 cm vs. 3,0 cm) 10. sign. Unterschied zugunsten CRT (29 % vs. 64 %) 11. sign. Unterschied zugunsten CRT (43 % vs. 93 %) 12. sign. Unterschied zugunsten CRT (21 % vs. 92 %) 13. sign. Unterschied zugunsten CRT (8 % vs. 33 %)	durch sonstige Parameter der Versorgung in den beiden Zentren. Charakteristika und Vergleichbarkeit der Studiengruppen unklar. Es liegen nur Daten zu Alter, Ca 19-9 und venöser Invasiion vor. Kontrollgruppe unterscheidet sich zusätzlich hinsichtlich der postoperativen Therapie. Ein Patient stirbt während der CRT. Andere Vergleichsparameter wie Bluttransfusionen und Krankenhausaufenthalt können durch jeweilige Protokolle bzw. Fähigkeiten der Operateure der beiden Zentren beeinflusst worden sein. Trotz besserer lokaler Kontrolle unterscheiden sich die	

Artikel (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
						Gruppen nicht hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit.	
Takahashi et al. 2011 [46], retrospektive Kohortenstudie, monozentrisch (Japan)	N = 58, 28 Patienten mit T3 Tumor (nach UICC 7. Auflage), primär lokal begrenzt, an Pankreaskopf oder -korpus und distaler Resektion. 30 Patienten (Kontrollgruppe) mit Pankreaskarzinom und ebenfalls distaler Resektion. Tumorstadien (Fallzahl): Interventionsgruppe: 28 (T3), Kontrollgruppe: 6 (T1), 4 (T2), 20 (T3); pT-Stadien (Fallzahl): Interventionsgruppe: pT1 (9), pT2 (5), pT3 (14); Kontrollgruppe: pT1 (4), pT2 (3), pT3 (23)	CRT vor distaler Resektion und anschließender CT. CRT: 50 Gy in 2-Gy-Fractionen + Gemcitabine (1000 mg/m ² /Tag). Operation durchschnittlich 70 Tage nach CRT	Distale Resektion und anschließende CT bei T3 Tumoren (18 Patienten von 20 mit T3) (wie Intervention sgruppe)	1. Inzidenz klinisch relevanter Pankreasfisteln (Grad B und C nach ISGPF-Kriterien) 2. Postoperative Komplikationen außer Fisteln 3. Postoperative Krankenhausverweildauer 4. Amylaseaktivität (postoperative Tage 1 und 3, Median) 5. Abflussvolumen 6. Drainagedauer	1. sign. geringer in CRT Gruppe (11 % vs. 37 %) 2. kein sign. Unterschied 3. kein sign. Unterschied 4. sign. weniger in CRT-Gruppe (Tag 1: 808 vs. 2198, Tag 3: 91 vs. 1626) 5. kein sign. Unterschied 6. kein sign. Unterschied	Interventions- und Kontrollgruppe unterscheiden sich stark bzgl. der eingeschlossenen Patienten z. B. hinsichtlich der Tumorstadien. Das Verzerrungsrisiko ist aufgrund der fehlenden Strukturgleichheit der Gruppen, des retrospektiven Designs und der geringen Fallzahl erheblich. Zusammenhang muss in RCT bestätigt werden. Relevanz vermuteten Effekts noch unklar, da keine Hinweise auf Nutzen bzgl. Komplikationen, Verweildauer oder Mortalität beobachtet wurden.	2b-

IV. Primäre Radio-/Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen exokrinen Pankreaskarzinoms

1. Fragestellung

Welche Evidenz liegt zu Nutzen und Schaden einer primären Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom vor?

2. Methodik

2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

a) Einschlusskriterien

- Patientenkollektiv: Patienten mit primärem als nicht resektabel eingeschätzten exokrinen Pankreaskarzinom;
- Studientypen: Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien oder prospektive therapievergleichende Kohortenstudien.; systematische Reviews bzw. Metaanalysen dieser Studien
- Intervention: primäre Radio-/bzw. Radiochemotherapie ggf. mit Erhaltungskemotherapie
- Sprachen: Englisch, Deutsch,

b) Ausschlusskriterien

- Patientenkollektiv: nicht mindestens 80% Patienten mit exokrinen Pankreaskarzinom;
- Studientypen: retrospektive Kohortenstudien, Fallserien, Einzelfallberichte, narrative Reviews
- Doppelpublikationen (Dubletten)

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche zur primären Radio-/Radiochemotherapie

Zur primären Radiochemotherapie wurden 3 Quellen aggregierter Evidenz eingeschlossen. Zusätzlich wurden

3.2 Darstellung und Bewertung der Studien zur primären Radio-/Radiochemotherapie

Zur Darstellung der Evidenz bezüglich der primären Radio-/Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen als nicht resektabel eingeschätzten Tumoren wird im ersten Schritt auf aggregierte Evidenz zurückgegriffen. Hierzu werden die Ergebnisse der systematischen Reviews von Earle et al, 2003 [47], Sultana et al, 2007 [48] berichtet und Huguet et al, 2009 [49]. Im Unterschied zum Review von Earle et al, 2003 [47] wurden bei Sultana et al, 2007 [48] die Einzelstudien hinsichtlich methodischer Aspekte bewertet, Huguet et al, wendeten ein grobes Evidenzklassifizierungsschema an. In der Analyse von Zhu et al, 2010 wird lediglich der Vergleich 5-FU vs Gemcitabin behandelt.

1. aggregierte Evidenz: Earle et al, 2003 [47] LoE 1a-

Earle et al, 2003 [47] weisen in ihrem Review als Grundlage für den Einsatz der Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenem als nicht operabel eingeschätztem exokrinen Pankreaskarzinom zwei RCTs aus (Mörtel et al, 1969 und GITSG 1985), die beide mit kleinen Patientenzahlen einen deutlichen Vorteil der kombinierten Therapie zeigten.

Im Hinblick auf den Vergleich einer Radiochemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie liegen unterschiedliche Ergebnisse aus der Studie der Eastern Cooperative Oncology Group (Klassen D. et al, 1985, Studie mit 91 Teilnehmern abgebrochen, Ergebnisse nicht signifikant, Gesamtstrahlendosis 40 Gy + 5-FU-Monotherapie) und einer GITSG-Studie (GITSG 1988, Studie mit 43 Teilnehmern, Gesamtstrahlendosis 50 Gy+ Kombinationstherapie unter Einschluss von 5-FU, 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 41 % vs 19 %) vor.

2. aggregierte Evidenz: Sultana et al, 2007 [48] LoE 1a-

Sultana et al, 2007 [48] verglichen ebenfalls die Radiochemotherapie (allerdings+Chemotherapie) mit der Gabe einer Chemotherapie allein. Sie führten dazu aufgrund heterogener Ergebnisse keine Metaanalyse durch. Berücksichtigt wurden 4 RCTs (Hazel et al, 1981; Klassen et al, 1985, GITSG 1988, Chauffert et al, 2006). Lediglich die GITSG-Studie zeigte einen Benefit der kombinierten Radiochemotherapie (+Chemotherapie) in Bezug auf das Überleben, die anderen Studien zeigten keinen Benefit. Chauffert et al, 2006 zeigten im Gegenteil ein schlechteres Überleben bei Gabe der Radiochemotherapie (60 Gy +5-FU+Cisplatin) vor einer Dauertherapie mit Gemcitabine (1000 mg/m²/Tag) bis zum Progress im Vergleich zu einer Induktionschemotherapie mit Gemcitabine allein (1000 mg/m²/Tag wöchentlich über 7 Wochen). Das 1-Jahresüberleben war 32 % vs. 53 %, p = 0,03 mit höherer Toxizität in der Gruppe mit Radiochemotherapie (Grad 3+4: 36 % vs. 22 %).

Der Vergleich 5-FU-basierte Chemotherapie versus andere Chemotherapieschemata bei der kombinierten Behandlung zeigte keine eindeutigen Unterschiede im Überleben bei Einsatz von Gemcitabine (zwei Studien mit heterogenen Ergebnissen: Li et al, 2003 und Wilkowski et al, 2006).

3. aggregierte Evidenz: Huguet et al, 2009 [49] LoE 1a-4

Huguet et al., 2009 [49] schließen weitgehend die gleichen Studien ein wie Sultana et al, 2007 (ist auch als Review aufgeführt), zusätzlich werden die Studien von

Loehrer et al, 2008 (als Abstrakt) und von Chauffert et al, 2008 berücksichtigt. Hinsichtlich einer Induktionschemotherapie mit nachfolgender Radiochemotherapie beschreiben sie die Ergebnisse einer Phase II-Studie mit 25 Patienten (OS 13,5 Mo) und 2 retrospektive Kohortenstudien mit 323 und 181 Patienten, die jeweils einen signifikanten Überlebensvorteil für die zusätzliche Induktionschemotherapie zeigen, zudem beschreiben Huguet diese Vorgehen als gut geeignet zur Stratifizierung hinsichtlich der Eignung für eine CRT.

4. aggregierte Evidenz: Zhu et al, 2010 [50] LoE 1a-2b-

Zhu et al, 2010 [50], untersuchen erneut die Frage, ob eine Gemcitabine-basierte Chemotherapie der 5-FU basierten Chemotherapie bei Durchführung einer primären Radiochemotherapie überlegen ist. Sie schlossen neben RCTs auch kontrollierte Studien ohne Randomisierung ein. Die RCTs erzielten drei von fünf Punkten im Jadad-Score, die kontrollierte Studie ohne Randomisierung wurde nicht qualitätsbewertet. In der Metaanalyse ergibt sich ein signifikant höheres Überleben bei Einsatz von Gemcitabine nach 12 Monaten (RR 1,54, 95 % KI 1,05-2,26, $p = 0,003$), nicht jedoch nach 6 und 24 Monaten. Bei ausschließlicher Berücksichtigung der RCTs ergibt sich ein Vorteil für Gemcitabine nur nach 24 Monaten (RR 5,49, 95 % KI 1,01-29,78). Die Weite des Konfidenzintervalls macht die Unsicherheit der Datenlage deutlich.

3. Einzelstudien nach 2007

In der finalen Publikation von **Chauffert et al, 2008 [51] (1b)** wird berichtet, dass die Studie aufgrund der höheren Sterblichkeit im Radiochemotherapiearm vorzeitig abgebrochen wurde bei einem signifikant kürzeren medianen Gesamtüberleben im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie (8,6 Monate [95 % KI 7,1-11,4] vs. 13 Monate [95 % KI 8,7-18]).

Wilkowski et al, 2009 [52] (1b) fanden bei 95 Patienten in drei Gruppen einen Vorteil einer Erhaltungstherapie mit Gemcitabine+Cisplatin nach Radiochemotherapie für das progressionfreie Überleben (6 Monate vs. 4 Monate) im Vergleich mit einer Radiochemotherapie mit Gemcitabine/Cisplatin bzw. einer 5-FU basierten Radiochemotherapie ohne Erhaltungstherapie. Die Akuttoxizität Grad 3+4 war deutlich höher unter Einsatz von Gemcitabine+Cisplatin im Vergleich mit 5-FU. Auffallend in dieser Studie sind die kurzen Gesamtüberlebenszeiten.

Loehrer et al, 2011 [53] (LoE 1b-) berichten unter einer Radiochemotherapie mit 50,4 Gy+Gemitabine 600 mg/m² sowie nachfolgenden fünf Zyklen Gemcitabine mit 1000 mg/m² von einem signifikanten Überlebensvorteil der kombinierten Therapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie (sieben Zyklen Gemcitabine 1000 mg/m²) bei insgesamt 71 Patienten. Das mediane Überleben war unter kombinierter Therapie 11,1 vs. 9,2 Monate unter Chemotherapie ($p = 0,017$). In Bezug auf die Lebensqualität fanden sich keine Unterschiede in den beiden Therapiearmen, die Lebensqualität verschlechterte sich in beiden Armen. Grad 3+4 Toxizität trat zusammen gleich häufig auf, im kombinierten Arm jedoch zu 48 % als Grad 4 Toxizität versus 7 % Grad 4 Toxizität unter reiner Chemotherapie.

Doi et al. 2008 [54] verglich die primäre Operation mit der primären Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ohne Gefäßbeteiligung. Die Ergebnisse waren in Bezug auf das Überleben nicht signifikant. Die Studie wurde bei schleppender Rekrutierung und positiver Interimsanalysen (**Imamura et al, 2004 [55] vorzeitig geschlossen**).

3.3 Fazit

Die Evidenz für den Zusatznutzen einer Strahlentherapie zusätzlich zu einer Chemotherapie ist aufgrund der vorliegenden Publikationen nicht als sicher einzuschätzen, insbesondere auch in der Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen. Es gibt keinen sicheren Beleg für einen Vorteil von Gemcitabine im Vergleich zu 5-FU. Die Studienergebnisse zum Nutzen einer Radiochemotherapie + Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie sind widersprüchlich bei sehr heterogenen Therapieschemata. Zum Nutzen einer Induktionschemotherapie mit nachfolgender Radiochemotherapie liegen vor allem retrospektive Kohortenstudien vor.

3.4 Evidenztabelle zur primären Radio-/Radiochemotherapie

Tabelle 7: Evidenztabelle systematischer Übersichtsarbeiten zur primären Radio-/Radiochemotherapie

Autoren, Jahr, Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien, insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduierung nach Oxford	Literatur-belege
<p>Earle et al. 2003 [47],</p> <p>Systematischer Review, keine Metaanalyse wegen heterogener Daten</p> <p>Bestandteil einer Leitlinie von Cancer Care Ontario (CCO)</p>	<p>Recherche in Medline (1966.03/2002), CANCELIT (1983-10/2001), Cochrane Library (1/2002), Kongressbände von ASCO und ASTRO 1999-2001, Physician Data Query clinical trials database + Referenzencheck, keine sprachlichen Einschränkungen, Studiendesign: RCTs, Metaanalysen, Leitlinien, Vollpublikationen und Abstrakts berücksichtigt</p>	<p>Chemotherapie oder Radiotherapie und/oder Immuntherapie bei lokal fortgeschrittenem, nicht resektablen, nicht metastasiertem Pankreaskarzinom</p> <p>Endpunkte: Überleben, DFS, Lokale Kontrolle, QoL, Nebenwirkungen</p>	<p>Eingeschlossene Studien/methodische Qualität</p> <p>Insgesamt 8 Studien eingeschlossen, davon zwei zu CRT (Radiochemotherapie). vs. RT (Radiotherapie), zwei zu CRT vs. CT (Chemotherapie), drei zu CT vs. CT und eine Studie zu RT vs. RT. Es wurde keine formale Bewertung der methodischen Qualität vorgenommen. Es konnte keine Studie zum Vergleich mit Observation identifiziert werden.</p> <p>Viele Studien mit metastasiertem Pankreaskarzinom wurden aufgrund der Fragestellung des Reviews ausgeschlossen (ebenso Burris et al. 1997). Lebensqualität wurde in keiner Studie untersucht.</p> <p><u>1. Vergleich CRT. vs. RT (2 RCTs)</u></p> <p>1 Studie (Moertel 1969, N = 64) mit 35-40 Gy, 6 Fraktionen/Woche + 5-FU (45 mg/Kg/Tag) vs. RT+Plazebo: sign. Verlängerung des Überlebens für CRT (Mittelwert: 6,3 Monate vs. 10,4 Monate; Median: 5,6 Monate vs. 8,0 Monate). Häufigere Nebenwirkungen: Übelkeit/Erbrechen, Durchfall und</p>	<p>Der Review führt keine formale methodische Bewertung der Studie durch. Qualitätsaspekte von RCTs (Randomisierung, Verblindung, Allocation Concealment) sind unberücksichtigt.</p> <p>Schlussfolgerung des Reviews (CRT ist besser als RT und CT allein) ist bzgl. des Vergleichs zur CT durch die Daten nicht abgestützt (1 kleine vorzeitig abgebrochene Studie mit zweifelhaftem Design spricht dafür).</p> <p>5-FU und 45-54 Gy werden als Standard abgeleitet.</p>	1a-	<p>1. Moertel. Lancet. 1969 Oct 25;2(7626):865-7.</p> <p>The Gastro-intestinal Tumor Study Group. Ann Surg. 1979 Feb;189(2):205-8.</p> <p>Gastro-intestinal Tumor Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1979 Sep;5(9):1643-7.</p> <p>Gastro-intestinal Tumor Study Group. Cancer 1981; 48:1705-10</p> <p>2. Klaasen et al. 1985, J Clin Oncol;3: 373-8</p> <p>Gastrointestinal Tumor Study Group. 1988; J Natl Cancer Inst;80:751-5</p> <p>3. McCracken et al. 1980, Cancer, 46: 1518-22</p>

Autoren, Jahr, Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-graduierung nach Oxford	Literatur-belege
			<p>Knochenmarksuppression.</p> <p>1 Studie (GITSG 9273, N = 194) mit 3 Studienarmen, 60 Gy + 5 FU (500 mg/m²) vs. 40 Gy + 5 FU (500 mg/m²) vs. 60 Gy (ohne Plazebo): <u>RT ohne CT wegen Unterlegenheit frühzeitig abgebrochen</u>, keine sign. Unterschiede zwischen CRT-Gruppen (60 Gy vs. 40 Gy), in CRT-Gruppen werden zusätzlich schwere Toxizitäten (bei bis zu 5 % der Patienten) und Mukositis beobachtet. Ansonsten sind häufigste Nebenwirkungen Übelkeit/Erbrechen und Leukopenie</p> <p><u>2. Vergleich CRT. vs. CT (2 RCTs)</u></p> <p>1 Studie (ECOG 1985, N = 91) mit 40 Gy + 5-FU (600 mg/m²) vs. 5-FU (600 mg/m²) allein. Studie wegen geringen Beteiligung frühzeitig abgebrochen. Ergebnisse deuten auf keine sign. Unterschiede hin (Medianes Überleben 4,4 Monate vs. 4,2 Monate), Ergebnisse wegen vergleichsweise schlechter Ergebnisse in beiden Armen, Defiziten der Protokolle in beiden Armen und der möglicherweise zu geringen Power sehr unsicher.</p> <p>1 Studie (GITSG 9283, N = 48) mit 54 Gy vs. 5-FU (350 mg/m²) + CT mit Streptozocin (1g/m²), Mitomycin (10mg/m²) und 5-FU (600mg /m²) nach RT vs. CT allein mit Streptozocin</p>	<p>Unklar ist Modus der 5-FU Therapie (Bolus oder kontinuierlich)</p> <p>Keine Vergleich mit Observation bzw. Supportivtherapie allein vorhanden.</p> <p>Publikationsbias nicht adressiert.</p> <p>Auswahl der Literatur durch mehrere Reviewer unabhängig voneinander.</p> <p>Review verweist auf mehrere laufende Studien (CAN-NCIC-PA3, CWRU-010224M, CPMC-IRB-8544)</p>		<p>Gastrointestinal Tumor Study Group.1985, Cancer, 56: 2563-8</p> <p>Earle et al. 1994 Int J Radiat Oncol Biol Phys, 28 : 207-11</p> <p>4.Thomas et al. 1989, Am J Clin Oncol, 12: 283-9</p>

Autoren, Jahr, Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-graduierung nach Oxford	Literatur-belege
			<p>(1g/m2), Mitomycin (10mg/m2) und 5-FU (600mg /m2) nach RT.</p> <p>Studie wurden fehlender Finanzierung frühzeitig abgebrochen. Ergebnisse zeigen sign. Überlebensvorteil in CRT-Gruppe (medianes Überleben 42 Wochen vs. 32 Wochen, Überlebenswahrscheinlichkeit nach 1 Jahr 41 % vs. 19 %). Schwere Toxizitäten bei 50 % der CRT Gruppe, Lebensbedrohlich bei 5 Patienten. Ergebnisse der Studie werden wegen geringer Fallzahl angezweifelt</p> <p><u>3. Vergleich CRT vs. CRT mit anderer Chemotherapie (3 RCTs)</u></p> <p>1 Studie (SWOG 1980, N = 62) mit 60 Gy + 5-FU (400 mg/m2) + methyl lomustine (125 mg/m2) + testalactone (200 mg/Tag) vs. gleiches Schema ohne testalactone (200 mg/Tag); keine Hinweis auf sign. Unterschiede.</p> <p>1 Studie (GITSG 9277, N = 157) mit 60 Gy + 5 FU vs. 40 Gy +Doxorubicin (15 mg /m2 bzw. 10 mg); keine sign. Unterschiede bzgl. Überleben, sign. Unterschied bzgl. Nebenwirkungen zugunsten 5-FU Gruppe (36 % vs. 53%)</p> <p>1 Studie (Earle 1994, N = 87), mit 50-60 Gy + 5-FU (500 mg/m2) vs. 50-60 Gy + Hycanthone (60 mg/m2); keine sign. Unterschiede bzgl. Überleben, höhere Toxizität unter Hycanthone</p>			

Autoren, Jahr, Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien, insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenzgraduierung nach Oxford	Literatur-belege
			<p><u>4. Vergleich CRT vs. CRT mit anderer Radiotherapie (1 RCT)</u></p> <p>1 Studie (RTOG 1989, N = 49) mit 3 Armen, 64 Gy mit Photonen vs. Dosisäquivalent mit Neutronen vs. Dosisäquivalent mit Mix aus Neutronen und Photonen, keine sign. Unterschiede bzgl. Überleben, mehr schwere gastrointestinale Nebenwirkungen mit Neutronen</p>			
<p>Sultana et al. 2007 [48] Systematischer Review und Metaanalyse</p>	<p>Systematische Recherche Pubmed (1966- vermutlich 2006) OLDMEDLINE (1950-1965) Embase (1974- vermutlich 2006) ISI WEB of Science (1945 - vermutlich 2006) CancerLit (1960 - vermutlich 2006) Current contents (1966 - vermutlich 2006) Außerdem Studienregister, Kongressbände, Referenzencheck und Autorenanfragen nach publizierten und nichtpublizierten Studien</p>	<ol style="list-style-type: none"> CRT + CT vs. Supportivtherapie CRT vs. RT CRT + CT vs. RT CRT+CT vs. CT 5-FU based CRT+CT vs. andere CRT+CT Regime 	<p>Bewertung der Studien hinsichtlich Randomisierung, Allocation Concealment, Verblindung und loss to follow-up. Jeweils Bewertung als adäquat, inadäquat und unbekannt. Ergebnisse werden qualitativ diskutiert und in Tabelle dargestellt.</p> <p>Insgesamt wurden sechs Studien eingeschlossen.</p> <p><u>Zum Vergleich 1</u> Ein RCT (N = 31, 50,5 Gy + 200mg/m2/Tag 5-FU) OS: HR 0,28 (95 % KI 0,13-0,60) zugunsten CRT+CT PFS: n.a. TTP: median 6,1 Monate (keine Angaben zur Kontrollgruppe) ORR: 31 % (keine Angaben zur Kontrollgruppe) Nebenwirkungen: Bei 4 (25 %) in</p>	<p>Auswahl der Studien und Extraktion durch zwei unabhängige Reviewer.</p> <p>Zum Poolen wird „inverse variance method“ verwendet. Es wird fixed effect model verwendet, solange keine sign. Heterogenität besteht.</p> <p>Publikationsbias mittels funnel plot untersucht</p> <p>Hinweise auf Publikationsbias zu allen</p>	1a	<p><u>Zu 1.</u> Shinchi et al. 2002 Int J Radiat Oncol Biol Phys 53: 146–150</p> <p><u>Zu 2.</u> Moertel et al. 1981 Cancer 48: 1705– 1710</p> <p><u>Zu 3.</u> Cohen et al. 2005 Int J Radiat Oncol Biol Phys 62: 1345–1350 Moertel et al. 1969 Lancet 2: 865–867</p> <p><u>Zu 4.</u></p>

Autoren, Jahr, Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-graduierung nach Oxford	Literatur-belege
	<p>Einschluss RCTs mit Patienten lokal begrenzten Pankreaskarzinom und Interventionen der Fragestellungen, keine Interventionen mit Resektion als Bestandteil.</p> <p>Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ OS ▪ PFS ▪ TTP ▪ ORR ▪ Nebenwirkungen 		<p>Interventionsgruppe (3x Übelkeit, 1 x Leukopenie)t</p> <p>Qualität: Randomisierung und Allocation Concealment unklar, keine Verblindung, adäquates Follow-up</p> <p><u>Zum Vergleich 2</u> Ein RCT (N = 56, 6000 rad + 500mg/m²/Tag 5-FU) OS: HR 0,50 (95 % KI 0,29-0,84) zugunsten CRT PFS: n.a. TTP: HR 0,51 (95 % KI 0,32-0,81) ORR: 31 % (keine Angaben zur Kontrollgruppe) Nebenwirkungen: Bei 4 (25 %) in Interventionsgruppe (3x Übelkeit, 1 x Leukopenie)</p> <p>Qualität: Randomisierung und Allocation Concealment adäquat, keine Verblindung, adäquates Follow-up</p> <p><u>Zum Vergleich 3</u> Zwei RCTs (N = 168, beide mit 5-FU) OS: HR 0,69 (95 % KI 0,51-0,94) zugunsten CRT-CT, 31 % Risikoreduktion PFS: n.s. TTP: HR 0,51 (95 % KI 0,32-0,81) ORR: n.s.</p>	<p>Vergleichen (bei allerdings geringer Studienanzahl)</p> <p>Keine Studien zu RT oder CT vs. Supportivtherapie identifiziert.</p> <p>Autoren sehen keine Überlebensvorteil der CRT-CT gegenüber CT und präferieren CT als Standard</p>		<p>Hazel et al. 1981 J Assoc Can Radiol 32: 164 –165</p> <p>Klassen et al. 1985 J Clin Oncol 3: 373–378</p> <p>Gastrointestinal Tumour Study Group et al. 1988 J Natl Cancer Inst 80: 751–755</p> <p>Chauffert et al. 2006 J Clin Oncol 24: 4008</p> <p><u>Zu 5.</u></p> <p>Wilkowski et al. 2006 J Clin Oncol 24: 4038</p> <p>Li et al. 2003 Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: 98–104</p> <p>Gastrointestinal Tumour Study Group 1985 Cancer 56: 2563– 2568</p>

Autoren, Jahr, Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-graduierung nach Oxford	Literatur-belege
			<p>Nebenwirkungen: hämatolog. Toxizität seltener unter RT (RR 2,51 (95 % KI 0,96-6,54)</p> <p>Qualität: Eine Studie mit adäquater Randomisierung, Allocation Concealment und loss-to Follow-up aber keiner Verblindung. Einenur Studie mit unklarer Randomisierung und Allocation Concealment aber adäquater Verblindung und loss-to Follow-up.</p> <p><u>Zum Vergleich 4</u></p> <p>Vier RCTs (N = 283, 2x Vergleich mit 5-FU, 1x SMF, 1x Gemcitabin)</p> <p>OS: 2 Studien (Klassen 1985, GITSG 1988) ohne sign. Effekt bei allerdings sign. Heterogenität (GITSG 1988 positiv, Klassen 1985 negativ), die beiden anderen Studie zeigen kein Hinweise auf Vorteil der CRT gegenüber CT</p> <p>PFS: n.a.</p> <p>TTP: n.s. (Klassen 1985)</p> <p>ORR: n.a.</p> <p>Nebenwirkungen: hämatolog. Toxizität und nicht hämatolog. Toxizität höher unter CRT+CT.</p> <p>Qualität: Keine Studie unverblindet. 2/4 mit adäquater Randomisierung, 1/4 mit adäquatem Allocation Concealment und 3/4 mit loss-to</p>			

Autoren, Jahr, Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-graduierung nach Oxford	Literatur-belege
			<p>Follow-up. Klassen mit unklarem Allocation Concealment, adäquater Randomisierung und loss-to follow-up.</p> <p><u>Zum Vergleich 5</u></p> <p>Drei RCTs (N = 256), Heterogene Studien, deshalb keine Metaanalyse. Untersucht wurden folgende CT-Regime:</p> <p>A) Gemcitabin allein (Li et al. 2003, N = 34): sign. Vorteil bzgl. OS (14,5 Monate vs. 6,7 Monate), TTP (7,1 vs. 2,7) und ORR (50 % vs. 13 %), keine Hinweise auf Vor- oder Nachteile bzgl. Nebenwirkungen.</p> <p>Qualität: Randomisierung und Allocation Concealment unklar, keine Verblindung, adäquates Follow-up</p> <p>B) Gemcitabin + Cisplatin (Wilkowski et al. 2006, N = 65): keine sign. Vorteile (vorläufige Ergebnisse)</p> <p>C) Adriamycin (GITSG 1985, N = 157): keine sign. Vorteile bzgl. OS, Nachteil bzgl. Nebenwirkungen)</p>			
<p>Huguet F. et al, 2009 [49] Systematischer Review</p>	<p>Systematische Suche in Medline + Cochrane Reviews + Seiten interessierender Organisationen+ Handsuche in Referenzen 1980-9/2008</p>	<p>perkutane Strahlentherapie und Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht als resktabel eingeschätzen exokrinen</p>	<p>Einschluss von 12 RCT und 2 Metaanalysen zum Thema</p> <p>1. Radiotherapie oder Radiochemotherapie vs Best Supportive Care nur 1 RCT (n=31 Pat.) zum Vergleich Radiochemotherapie (50,4Gy</p>		<p>1a-1b-</p>	<p>1. Shinci H.et al, 2002 2. Moertel CG et al, 1981 Cohen SJ et al, 2005 3.</p>

Autoren, Jahr, Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-graduierung nach Oxford	Literatur-belege
	Einschluss von RCT und SR, Metaanalysen zum Thema,	Pankreaskarzinom	<p>geplant+5-FU 200mg/m² kont. Infusion vs Best Supportive Care. Gegebene Dosen von 25-60Gy.</p> <p>OS signifikant besser p<0,001 6,4Mo vs 13,2Mo Grad 3+4Tox 6% Lebensqualität sign. besser mit QALM-Score p<0,01 jeweils für CRT.</p> <p>2. Chemoradiotherapie vs. Radiotherapie – 2 RCT 1RCT besser mit Chemoradiotherapie (n=194 Pat. OS mit CRT 9,7+9,3 Mo vs. 5,3 Mo RT) 1RCT ohne sign. Ergebnis (n=108 Pat. 8,4 vs. 7,1 Mo n.s.) beide Metaanalysen kommen zu dem Ergebnis einer signifikanten Verbesserung des OS mit CRT</p> <p>3. Chemoradiotherapie vs Chemotherapie- 5 RCT 3 der 5 RCTs in den 80er Jahren publiziert, 40-54Gy +5-FU. Nur GITSG Studien mit sign. besseren 1J-Überleben. 2 Studien aus 2008 mit widersprüchlichen Ergebnissen: Chauffert et al mit schlechterer Gesamt mortalität in CRT-Arm bei 60Gy+Komb.Chemotherapie mit 5-FU +Cisplatin, sowie hoher Tox 3/4 Loehrer et al, 2008 mit 50,4Gy+Gemcitabine mit Verbesserung des OS trotz unterpowerter Studie. Metaanalyse mit Heterogenität</p> <p>4. Modalitäten der Radio- und der</p>			GITSG 1988 Hazel JJ et al, 1981 Klaassen DJ et al, 1985 Chauffert B. et al, 2008 Loehrer PJ. Et al, 2008 4. Chung HW et al, 2004 Li CP et al, 2003 GITSG et al, 1985 Yip et al, 2006 Cochrane Review Sultana et al, 2007 Review+Metaanalyse

Autoren, Jahr, Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-graduierung nach Oxford	Literatur-belege
			<p>Chemotherapie bei komb. Therapie Moertel et al verglichen 40Gy +60Gy Differenz im Überleben n.s. Cave: Split course.</p> <p>Weitere Einflüsse (Randsaum, Bestrahlung der LK) nicht in RCT untersucht.</p> <p>Zahlreiche Chemotherapieschemata: 5-FU, 5-FU+Cisplatin, 5-FU+Mitomycin, Gemcitabine, Oxaliplatin, Paclitaxel, Docetaxel + Tyrosinkinaseinhibitoren.</p> <p>GITSG 5-FU+60GY vs Docetaxel+40Gy n.s. Gemcitabine in 4 Studien:</p> <p>Chung et al, : Kombination mit Gemcitabine oder Paclitaxel n.s. Li et al, : Vorteil für Gemcitabine wö- 600mg/m² vs 5-FU : OS 1,5 vs 6,7 Mo p=0,027</p> <p>Induktionschemotherapie und Radiochemotherapie versus Chemotherapie versus Radiochemotherapie</p> <p>1 Phase II-Studie mit 25 Pat. 6 Zyklen Gemcitabine/Cisplatin von CRT mit 5-FU. Med. ÜL 13,5Mo.</p> <p>2 retrospektive Studien (n= 323 + n= 181) mit Induktionschemotherapie jeweils mit Gemcitabine und dann CRT.</p> <p>Jeweils signifikant verlängertes Überleben vergleichen mit RCT oder CT allein. (Krishnan et al, 2007, Huguet et al, 2007)</p>			

Autoren, Jahr, Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf eingeschlossene Studien , insbesondere methodische Qualität, Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz-graduierung nach Oxford	Literatur-belege
Zhu et al. 2010 [50], Systematischer Review und Metaanalyse	<p>Systematische Recherche</p> <p>Medline/pubmed (1990-2010), Embase (1990-12/2010). Cochrane Library (bis 12/2010), Referenzencheck</p> <p>Einschluss</p> <p>RCTs oder kontrollierte Studien, Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ohne vorherige CT oder RT, keine Einschränkungen der Sprache</p> <p>Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ OS ▪ Toxizität <p>Auswahl der Studien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander</p>	Gemcitabine-basierte CRT vs. 5-FU-basierte CRT	<p>3 RCTs und eine kontrollierte Studie (Crane 2002) eingeschlossen. Qualitätsbewertungen der RCTs mit Jadad-Score. Alle RCTs erzielten 3 von 5 Punkten, keine Qualitätsbewertung der kontrollierten Studie ohne Randomisierung. Insgesamt 229 Probanden, davon 114 aus kontrollierter Studie.</p> <p><u>1. Überleben</u></p> <p>sign. höheres Überleben mit Gemcitabine-basierte CRT nach 12 Monate (RR 1,54, 95 % KI 1,05 – 2,26, p = 0,003), jedoch nicht nach 6 und 24 Monaten, Wenn nur RCTs berücksichtigt werden ergibt sich sign. Vorteil für Gemcitabine-basierte CRT nur nach 24 Monate (RR 5,49 95 % KI 1,01 – 29,78, p = 0,05). Sensitivitätsanalysen mit Ausschluss einer Studie mit zusätzlich Cisplatin (Wilkowski et al. 2009) oder der kleinen Studie (n=19) von Brasuniuniene bestätigen Effekt nach 12 Monaten aus primärer Berechnung.</p> <p><u>2. Toxizität</u></p> <p>Sign höhere Akuttoxizität (\geq RTOG Grad 3) hinsichtlich Leukocytopenia, thrombocytopenia und gastrointestinal bleeding. unter Gemcitabine-basierte CRT. Ähnlicher Trend bzgl. Anämie</p> <p>Funnel-Plot Auswertung ergibt Hinweise auf Publikationsbias</p>	<p>In der primären Metaanalyse wird kontrollierte Studie berücksichtigt. Bei Reduktion auf RCTs ändern sich Ergebnisse bei extremen Konfidenzintervallen.</p> <p>Wesentliche Unterschiede neben den Studiedesign auch bei den Interventionen (Dosierung, Zeitraum). Dennoch fixed-effect-Model verwendet. Somit insgesamt hohes Verzerrungsrisiko bei den Ergebnissen</p> <p>Umfangreiche Recherche und Auswahl mit 2 Reviewern, Qualitätsbewertung enthalten.</p>	1a- wegen weiterer Konfidenzintervalle bei RCT-Auswertung	<p>Crane Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:1293–302.</p> <p>Li et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:98–104.</p> <p>Brasiuniene B, Medicina (Kaunas) 2007;43:716–25.</p> <p>Wilkowski et al. Br J Cancer 2009;101:1853–9.</p>

Tabelle 8: Evidenztabelle von Primärstudien zur primären Radio-/Radiochemotherapie

Artikel (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
Chauffert et al. 2008 [51], RCT, multizentrisch (Frankreich), endgültige Daten der FFCD/SFRO-Studie (Zwischenauswertungen wurden publiziert (Chauffert et al. 2006 J Clin Oncol 24: 4008)	N = 119, Patienten \geq 18 Jahre mit lokal fortgeschrittenem, nicht metastasierten, nicht resektablen Pankreaskarzinom, WHO PS = 0-2 und adäquate Organfunktionen; WHO PS: 0/1 (91 bzw. 77 %, sign. Unterschied zwischen Gruppen), Tumorlokation: Kopf (78 bzw. 67 %, n.s.)	CRT+CT CRT: 60 Gy in 30 Fraktionen a 2 Gy/Tag, 5 Fraktionen /Woche + 5-FU (300 mg/m ² /Tag als Infusion an 5 Tagen/Woche+ Cisplatin (20 mg/m ² /Tag Infusion 5 Tage in den Wochen 1-5 + Empfehlung für PPI CT: Gemcitabin (1000 mg/m ² /Tag) alle 4 Wochen 3 Wochen lang bis Progression oder schwerer Toxizität Follow-up: Median 31 (CRT-CT) bzw. 33 Monate (CT)	CT allein CT: Gemcitabin (1000 mg/m ² /Tag) 7 Wochen lang und danach alle 4 Wochen 3 Wochen lang bis Progression oder schwerer Toxizität	14. OS 15. PFS 16. WHO-PS 3-4 freies Überleben 17. Toxizität (nach NCI-CTC 3.0)	Studie wurde vorzeitig abgebrochen, wegen höherer Sterblichkeit in CRT-CT Gruppe, ca. jeweils 10 % der CRT-CT-Gruppe haben nicht CRT-Interventionen bekommen, ca. 50 mit Dosis \geq 75 %, CT-Gruppe erhielt sign. mehr Gemcitabin Erhaltungsdosis. 14. sign. kürzeres Überleben in CRT-CT Gruppe (Median 8,6 Monate, 99 % KI 7,1-11,4 vs. 13,0 Monate, 99 % KI 8,7-18,1), 1-Jahresüberleben 32 % vs. 53 %, auch bei per protocol analyse bleibt sign. Unterschied erhalten und wird sogar stärker. 15. sign. geringer in CRT-CT Gruppe (1-Jahres PFS 14 % vs. 32 %) 16. sign. geringere Rate	Gruppe unterscheiden sich bei Start sign. bzgl. der WHO-PS 2 zuungunsten der CT-Gruppe Studie geringerer Überlebenszeit in CRT-CT Gruppe abgebrochen. Hypothese der Studie widerlegt, trotz moderater Bestrahlungstechnik als in früheren Studien. Erhaltungskemotherapie in CRT-CT Gruppe wegen Toxizitäten geringer (mögliche Erklärung für beobachteten Effekt) Überlebenskurven gehen erst nach 18 Monaten auseinander, kein Unterschied nach 6 Monaten.	1b (Oxford)

Artikel (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
					<p>an WHO-PS 3-4 Patienten am Ende der Studie (51 % vs. 32 %) und sign geringere Überlebenszeit unter CRT-CT (Median 7,2 Monate, 99 % KI 5,0-8,4 vs. 11,6 Monate, 99 % KI 7,7-16,1)</p> <p>17. sign. mehr Grad 3-4 Toxizitäten während Induktionsphase in CRT-CT Gruppe (65,5 % vs. 40 %), vor allem aufgrund nichthämatologischer Nebenwirkungen (43,6 % vs. 18,2 %); sign. mehr Grad 3-4 Toxizitäten während Erhaltungphase in CRT-CT Gruppe (78,1 % vs. 40 %), vor allem aufgrund hämatologischer Nebenwirkungen (70,7 % vs. 26,7 %)</p>	Keine Angaben zu Allocation Concealment und Verblindung, Randomisierung und loss-to follow-up ausreichend beschrieben.	
Doi R. et al, 2008 [54], RCT (Finalauswertung von Imamura et	N=42 Patienten, mittl. Alter 62,6- 64,7J aus 17 partizipierenden KH Japans mit resektablem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (keine Infiltration der A. mes. sup. , der A. hep. com., des	Operation: Pankreatoduodenektomie oder dist. Pankreatektomie mit LK-entfernung Gruppe 1 oder	CRT nach Exploration s-lap. mit ausschließlicher Anastomosenanlage falls	1. Charakteristika der Pat.-gruppen 2. Überleben (med. OS; 3JÜL, 5JÜL)	1. in Gruppe mit CRT sign. mehr Pat. mit N+ (17 vs 5) 2. Med. OS OP: 12,1 [95%KI 9,7-	Schleppende Rekrutierung, Verdopplung der Rekrutierungszeit auf 4 Jahre, Interimsanalys zeigte Benefit der Operation in Bezug auf	1b-

Artikel (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
al, 2004 [55]	<p>peripankreat. Nervenplexus oder angrenz. Organe außer Kolon transversum, Duodenum und gem. Gallengang, 2-6 cm Tumor durchmesser, keine schwere Komorbidität</p> <p>Im Zeitraum wurden 198 pot. geeignete Patienten behandelt, 117 lehnten Studienteilnahme ab (91 wünschten OP, 26 wünschten RT)</p> <p>81 nahmen teil, davon wurden nach Explorationslaparatomie 39 (48%) wegen Metastasen ausgeschlossen (distale M. oder LK-M.)</p>	<p>in Übereinstimmung mit JCS (Japan Pancreas Society). Teilresektion der Wurzel der A. mes. sup.?</p> <p>Keine adjuvante Behandlung</p>	<p>erforderlich RT nach 1 Wo 50,4Gy mit 1,8frkt.</p> <p>Bestrahlungsfeld nach CT mit 1-3cm Rand, reg. LK eingeschl. +</p> <p>kont. 5 FU 200mg/m² und dann wö bis zu 4 Wo.</p>		<p>14,4]</p> <p>CRT: 8,9 [95%KI 5,1-12,7] n.s.</p> <p>mittl. OS</p> <p>OP: 22,6Mo [95%KI 12,5-32,7]</p> <p>CRT: 10,8 MO [95%KI 8,8-12,7] p=0,025</p> <p>3JÜL:</p> <p>OP: 20%, CRT: 0% P=0,025</p> <p>5JÜL</p> <p>OP: 10%, CRT: 0% n.s.</p>	<p>Überleben! Studie wurde geschlossen.</p> <p>Studie unterpower, weite Konfidenzintervalle, sign. mehr N+ bei CRT – Confounder!</p> <p>Ursprünglich 75 pro Gruppe erforderlich bei angenommener 60% 1JÜL bei OP und 40% 1JÜL bei CRT.</p>	
Loehrer et al. 2011 [53], RCT, zweiarmig, multizentrisch (USA) (ECOG Trial)	<p>N = 71 (2003-2005)</p> <p>Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom, nicht resektabel, nicht metastasiert, ECOG Status 0-2, Alter: > 18 Jahre, keine schwangeren oder gebärfähige Frauen ohne zuverlässige Kontrazeption, keine aktiven Infektionen oder active collagene vascular disease oder kützlich peptic or duodenal ulcer oder sonstige schwere systemische Erkrankungen.</p> <p>Kriterien für</p>	<p>CRT</p> <p>RT: 50,4 Gy in 1,8 Gy Fraktionen (3D-konformal)</p> <p>CT: Gemcitabine (600 mg/m²/Tag) während der RT und 1000 mg/m²/Tag danach für 5 Zyklen)</p>	<p>CT (1000 mg/m²/Tag) in insgesamt 7 Zyklen</p>	<p>1. OS</p> <p>2. DFS</p> <p>3. HRQoL (FACT-Hep)</p> <p>4. Response (RECIST Kriterien)</p> <p>5. Toxizität</p>	<p>1. sign. Unterschied zugunsten der CRT (Median OS: 9,2 Monate vs. 11,1 Monate, p = 0,017)</p> <p>2. keinen sign. UNterschied (Median PFS: 6,7 vs. 6 Monate, keine Unterschied bzgl. Lokalrezidiven)</p> <p>3. kein sign Unterschied zwischen den Gruppen, in beiden Gruppen sign. Reduktion unter Therapie</p>	<p>Randomisierung, Allocation Concealment und Verblindung (Bewertende) nicht beschrieben.</p> <p>Studie wurde wegen zu geringer Rekrutierung vorzeitig abgebrochen (316 Probanden geplant). Dennoch sign. Unterschied bzgl. OS beobachtet.</p> <p>Keine Hinweise auf relevante</p>	1b

Artikel (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
	Nichtresektabilität:(klinisch und radiologisch, keine Laparoskopie): ; infiltration of the arteria mesenterica superior, portal vein, vena mesenterica superior, arteria hepatica oder N+ oder M+				4. keine sign. Unterschiede (5 % vs. 6%) 5. deutlicher Unterschied bzgl. Grad 4-5 Toxizität (41 % vs. 9 %) zuungunsten der CRT, keine sign. Unterschiede bzgl. Grad 3-4	Subgruppenunterschiede bzgl. OS. Mehrere Autoren haben finanzielle Beziehungen zu Pharmaunternehmen (z. B. Lilly)	
Wilkowski et al. 2009 [52], RCT (Phase II), dreiarmlig, multizentrisch (Deutschland)	N = 95 (2002-2005), Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom (Stage III und IV A), nicht resektabel, nicht metastasiert, Karnofski Performance Index > 70 %, Alter: 18-75 Jahre, keine schwangeren, stillenden Frauen oder gebärfähige Frauen ohne zuverlässige Kontrazeption, keine aktiven Infektionen oder Niereninsuffizienz. Kriterien für Nichtresektabilität : nodal involvement; retroperitoneal infiltration; infiltration of the arteria mesenterica superior, vena mesenterica superior, arteria hepatica oder portal vein	1. RT (50-45 Gy in 1,8-2,0 Gy Fraktionen) + Gemcitabine (300 mg/m2/Tag) + Cisplatin (30 mg/m2/Tag) an den Tagen 1,8, 22 und 29 2. CRT wie unter 1. + Erhaltungstherapie mit Gemcitabine (1000 mg/m2/Tag) + Cisplatin (50 mg/m2/Tag))	RT (50-45 Gy in 1,8-2,0 Gy Fraktionen) + 5-FU (350 mg/m2/Tag der RT als Infusion) Follow up: 9 Monate (Median 8,6	1. OS 2. DFS 3. Response 4. Nicht hämatologische Toxizität (NCI-CTC 2.0) 5. Akuttoxizität (RTOG)	1. kein sign. Unterschied (Median OS: 9,9 vs. 9,3 vs. 7,3 Monate für 5-FU-CRT, CRT ohne Erhaltungstherapie bzw. CRT mit Erhaltungstherapie; 9-Monate OS: 58 % vs. 52 %, 45 %) 2. sign. Unterschied zugunsten CRT mit Erhaltungstherapie (logrank p = 21); Medianes PFS: 4,0 vs. 5,6 vs. 6,0 Monate) 3. Overall Response rate:	Randomisierung, Allocation Concealment und Verblindung nicht beschrieben. Statistische Test sind laut Autoren rein explorativ Kein Hinweis auf relevanten Vorteil der Gemcitabine+Cisplatin Strategie. Rezidive wurden nicht näher untersucht Studie wurde von Lilly gesponsert. Studienprotokoll musste geändert werden, da in allen drei	1b

Artikel (Autor, Jahr) Studientyp	Anzahl der Patienten Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (Oxford)
					<p>19 %, 22 %, 13 % . Keine Teststatistik angegeben</p> <p>4. Übelkeit in Cisplatin-Armen häufiger; Grad 3-4 Infektionen ohne Neutropenie bei 7 % vs. 3 % vs. 0 %)</p> <p>5. deutlich höhere Rate an hämatologische Grad 3-4 Toxizitäten in Gemcitabine+ Cisplatin Armen</p>	<p>Studienarmen die Überlebensrate nach 9 Monate bei 19 Probanden pro Arm unter 60 % lag. Daher wurden 30 weitere Patienten randomisiert um Power zu erhöhen.</p> <p>Auch Kontrollgruppe liegt unter Ergebnissen von Studien mit alleiniger Chemotherapie.</p> <p>Die Studie erlaubt kein direkten Rückschlüsse auf Vergleich mit alleiniger CT-Strategie. Die Autoren betonen, dass auch Kontrollgruppe unter den Ergebnissen von Studien mit alleiniger Chemotherapie liegen.</p>	

Abkürzungen: WHO PS = World Health Organization performance status, PPI = Protonenpumpenhemmer, FACT-Hep = Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Questionnaire, HRQoL = Health related Quality of Life, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,

V. Anhänge

1. Recherchestrategien und ausgeschlossene Publikationen der Recherche nach aggregierter Evidenz

1.1 Recherchestrategie nach aggregierter Evidenz

Tabelle 9: Recherchestrategie am 08. Dezember nach aggregierter Evidenz in PubMed

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#6	#3 AND #4 Limits Activated: English, German, Publication Date from 1980	97
#5	#3 AND #4	111
#4	systematic[sb]	166600
#3	#1 AND #2	4305
#2	(pancreas OR pancreatic) AND (adenocarcinoma OR cancer OR malignancy OR neoplasm) (Details: (("pancreas"[MeSH Terms] OR "pancreas"[All Fields]) OR ("pancreas"[MeSH Terms] OR "pancreas"[All Fields] OR "pancreatic"[All Fields])) AND (("adenocarcinoma"[MeSH Terms] OR "adenocarcinoma"[All Fields] OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields] OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields]))))	72045
#1	chemoradiation OR external beam OR radiation OR radiochemotherapy OR radiotherapy (Details: chemoradiation[All Fields] OR (external[All Fields] AND beam[All Fields]) OR ("radiation"[MeSH Terms] OR "radiation"[All Fields]) OR radiochemotherapy[All Fields] OR ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms]))	704642

Anzahl der Treffer: 97

Davon relevant: 80

Tabelle 10: Recherchestrategie am 08. Dezember nach aggregierter Evidenz in Cochrane Library

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#3	(#1 AND #2), from 1980 to 2011	160
#2	(pancreas OR pancreatic):ti,ab,kw and (adenocarcinoma OR cancer OR malignancy OR neoplasm):ti,ab,kw	1125
#1	(chemoradiation OR external beam OR radiation OR radiochemotherapy OR radiotherapy):ti,ab,kw	15808

Cochrane Database of Systematic Reviews (4)

Database of Abstracts of Reviews of Effects (4)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (146)

Cochrane Methodology Register (1)

Health Technology Assessment Database (3)

NHS Economic Evaluation Database (2)

Anzahl der Treffer: 13

Davon neu: 5

Davon relevant: 4

Tabelle 11: Recherchestrategie am 08. Dezember nach aggregierter Evidenz in EMBASE

Nr.	Suchfrage	Anzahl
26	25 AND PY=1980 to 2011 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)	330
25	5 AND 24	349
24	22 NOT 23	337915
23	CT=letter OR CT=newspaper article OR CT=comment	727116
22	8 OR 11 OR 21	353487
21	16 AND 20	115515
20	17 OR 18 OR 19	2030138
19	FT=meta-analy? OR ((TI=clinical OR AB=clinical) AND (TI=studies OR AB=studies)) OR CT=treatment outcome OR FT=treatment outcome	933152
18	TI=unpublished OR AB=unpublished OR FT=citation OR FT=citations OR TI=database OR AB=database OR TI=internet OR AB=internet OR TI=textbooks OR AB=textbooks OR FT=references OR FT=scales OR FT=papers OR FT=datasets OR TI=trials OR AB=trials	566351
17	TI=literature OR AB=literature OR TI=articles OR AB=articles OR TI=publications OR AB=publications OR TI=publication OR AB=publication OR TI=bibliography OR AB=bibliography OR TI=bibliographies OR AB=bibliographies OR TI=published OR AB=published	843163
16	12 AND 15	267019
15	13 OR 14	3580486
14	FT=reduction AND CT=risk OR FT=risk AND FT=death OR FT=recurrence	335435
13	TI=survey OR AB=survey OR TI=surveys OR AB=surveys OR FT=overview? OR TI=review OR AB=review OR TI=reviews OR AB=reviews OR FT=search? OR FT=handsearch OR TI=analysis OR AB=analysis OR TI=critique OR AB=critique OR FT=appraisal	3345188
12	FT=systematic OR FT=systematically OR TI=critical OR AB=critical OR FT=study selection OR (FT=predetermined OR FT=inclusion AND FT=criteri?) OR FT=exclusion criteri? OR FT=main outcome measures OR FT=standard of care OR FT=standards of care	665783
11	9 AND 10	24722
10	CT=review OR CT=diseases category OR CT=behavior and behavior mechanisms OR CT=therapeutics OR CT=evaluation studies OR CT=validation studies OR CT=guideline	2753044
9	TI=evidence based OR CT=evidence-based medicine OR TI=best practice? OR TI=evidence synthesis OR AB=evidence synthesis	73938
8	6 OR 7	269414
7	JT=cochrane database syst rev OR JT=acp journal club OR JT=health technol assess OR JT=evid rep technol assess summ OR	12243
6	TI=systematic review OR CT D meta-analysis OR TI=meta-analysis OR TI=systematic literature review OR ((TI=systematic review OR AB=systematic review) AND CT=review) OR CT=consensus development conference OR CT=practice guideline	261935

Nr.	Suchfrage	Anzahl
5	1 AND 4	6659
4	2 AND 3	63032
3	FT=adenocarcinoma OR FT=cancer OR FT=malignancy OR FT=neoplasm	2130616
2	FT=pancreas OR FT=pancreatic	225860
1	FT=chemoradiation OR FT=external beam OR FT=radiation OR FT=radiochemotherapy OR FT=radiotherapy	591100

Anzahl der Treffer: 330

Davon neu: 268

Davon relevant: 225

1.2 Ausgeschlossene Publikationen aus der Recherche nach aggregierter Evidenz mit Ausschlussgrund

A2 = Thema

The state of the highest level of evidence: An overview of systematic reviews of pancreaticobiliary disease customized for the gastroenterologist and GI surgeon (Behandelt fast ausschließlich Methodik=)

Tipton KN, Sullivan N, Bruening W, Inamdar R, Launder J, Uhl S et al. Stereotactic Body Radiation Therapy [Internet]. 2011.

A 4 = Methodik (Einzelstudie, Leitlinie, zurückgezogene Publikation)

Takamori H, Kanemitsu K, Hirota M, Ikeda O, Tanaka H, Beppu T et al. Perioperative intra-arterial and systemic chemotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(4):1110-1115.

Yovino S, Poppe M, Jabbour S, David V, Garofalo M, Pandya N et al. Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(1):158-162.

Mayo SC, Austin DF, Sheppard BC, Mori M, Shipley DK, Billingsley KG. Adjuvant therapy and survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: a population-based analysis. *Cancer* 2010; 116(12):2932-2940.

Sun W, Leong CN, Zhang Z, Lu JJ. Proposing the lymphatic target volume for elective radiation therapy for pancreatic cancer: a pooled analysis of clinical evidence. *Radiat Oncol* 2010; 5:28.

Varadarajulu S, Trevino JM, Shen S, Jacob R. The use of endoscopic ultrasound-guided gold markers in image-guided radiation therapy of pancreatic cancers: a case series. *Endoscopy* 2010; 42(5):423-425.

Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. WITHDRAWN: Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD002093.

Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD002093.

Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Farnell MB, Nagorney DM, Jatoi A, McWilliams RR, Kim GP, Bhatia S, Iott MJ, Gunderson LL. Adjuvant Radiotherapy and Chemotherapy for Pancreatic Carcinoma: The Mayo Clinic Experience (1975-2005). *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(21):3511-6. <http://jco.ascopubs.org/content/26/21/3511.abstract>

Rezai P, Yaghmai V, Tochetto SM, Galizia MS, Miller FH, Mulcahy MF, Small W, Jr. Change in the growth rate of localized pancreatic adenocarcinoma in response to gemcitabine, bevacizumab, and radiation therapy on MDCT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):452-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570199>

Kichenadasse G, Nott L, O'Neill S, Price T, Karapetis C, Leung JT. Adjuvant therapy for resected pancreatic adenocarcinoma. Kichenadasse Ganessan , Nott Louise , O'Neill Siobhan , Price Timothy , Karapetis Christos , Leung John T Adjuvant therapy for resected pancreatic adenocarcinoma *Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols* 2010 Issue 1 John Wiley & Sons , Ltd Chi 2010.

Cellini N, Costamagna G, Morganti AG, Valentini V, Macchia G, Mutignani M et al. Concomitant radiochemotherapy in unresectable carcinoma of the exocrine pancreas: cost-effectiveness analysis (Structured abstract). *Rays* 1999; 24:447-452.

Saif MW. Adjuvant therapy of pancreatic cancer: beyond gemcitabine. Highlights from the "2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". San Francisco, CA, USA. January 20-22, 2011. *JOP* 2011;12(2):106-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386631>

A 5 = unsystematischer Review

Di MM, Di CR, Macchini M, Nobili E, Vecchiarelli S, Brandi G et al. Metastatic pancreatic cancer: is gemcitabine still the best standard treatment? (Review). *Oncol Rep* 2010; 23(5):1183-1192.

Moss RA, Lee C. Current and emerging therapies for the treatment of pancreatic cancer. *Onco Targets Ther* 2010; 3:111-127.

Picozzi VJ, Pisters PW, Vickers SM, Strasberg SM. Strength of the evidence: adjuvant therapy for resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(4):657-661.

Oya N. Chemoradiotherapy for pancreatic cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004; 9(6):451-457.

Hohenberger W, Schoolmann S, Kastl S. [Quality management in surgery: treatment of pancreatic carcinoma--What is evidence-based?]. *Zentralbl Chir* 2001; 126(11):901-907.

Regine WF, Abrams RA. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: back to the future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(1):59-63.

Fietkau R, Sauer R. Future prospects of radiotherapy in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17(2):201-210.

Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical

- guidelines. *Cancer* 2005;104(6):1129-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16080176>
- Loi S, Findlay M, Zalcborg J. Evidence-Based Adjuvant Treatment of Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Cancer* 2005;4(3):159-68.
<http://www.ingentaconnect.com/content/adis/onc/2005/00000004/00000003/art00003>
- Zuckerman DS, Ryan DP. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review. *Cancer* 2008;112(2):243-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18050292>
- Bramhall SR, Neoptolemos JP. Role of Adjuvant Chemo- and Radiotherapy in Pancreatic Cancer. *Digestive Surgery* 1994;11(3-6):408-13.
<http://www.karger.com/DOI/10.1159/000172294>
- Brennan MF. Adjuvant therapy following resection for pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2004;13(4):555-66, vii.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15350934>
- Choy H. Combining taxanes with radiation for solid tumors. *International Journal of Cancer* 2000;90(3):113-27. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0215\(20000620\)90:3<113::AID-IJC1>3.0.CO;2-C](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0215(20000620)90:3<113::AID-IJC1>3.0.CO;2-C)
- Chua YJ, Cunningham D. Adjuvant Treatment for Resectable Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(20):4532-7.
<http://jco.ascopubs.org/content/23/20/4532.abstract>
- Crane CH, Varadhachary G, Wolff RA, Pisters PW, Evans DB. The argument for pre-operative chemoradiation for localized, radiographically resectable pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(2):365-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549333>
- Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;104(6):1129-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16080176>
- Di Marco M, Macchini M, Vecchiarelli S, Casadei R, Pezzilli R, Fanti S, Zanoni L, Calculli L, Barbieri E, Santini D, Di Cicilia R, Brandi G, Biasco G. Chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced pancreatic cancer: A literature review and report of two cases. *Oncol Letters* 2011;2(2):195-200.
- Franko J, Greer JB, Moran CM, Khalid A, Moser AJ. Multimodality therapy for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36(2):391-411, x.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533086>
- Ghaneh P, Sultana A, Shore S, Stocken D, Neoptolemos J. The case for adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006;20(2):383-401.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691805001812>
- Glimelius B. Role of adjuvant chemoradiotherapy for abdominal malignancies. *Dig Surg* 2003;20(3):169-79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12759494>
- Greil R. Multimodality Treatment Approaches in Pancreatic Cancer: Current Status and Future Perspectives Multimodale Behandlungsansätze bei Pankreaskarzinom:

Gegenwart und Zukunft. *European Surgery* 2002;34(1):42-57.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1563-2563.2002.02016.x>

Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, Mercadal L, Tostivint I, Rixe O, Brocheriou I, Bourry E, Karie S, Saeb S, Casimir N, Billemont B, Deray G. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006;21(11):3038-45.
<http://ndt.oxfordjournals.org/content/21/11/3038.short>

Keedy VL, Berlin J. Adjuvant and neoadjuvant approaches to treat surgically resectable pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7(5):381-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904055>

Maheshwari V, Moser AJ. Current management of locally advanced pancreatic cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2(8):356-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16265403>

Merchant NB, Rymer J, Koehler EA, Ayers GD, Castellanos J, Kooby DA, Weber SH, Cho CS, Schmidt CM, Nakeeb A, Matos JM, Scoggins CR, Martin RC, Kim HJ, Ahmad SA, Chu CK, McClaine R, Bednarski BK, Staley CA, Sharp K, Parikh AA. Adjuvant chemoradiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: who really benefits? *J Am Coll Surg* 2009;208(5):829-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19476845>

O'Meara AT. Pancreatic cancer: evidence-based diagnosis and treatment. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45(3):855-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12370627>

Oehler C, Ciernik IF. Radiation therapy and combined modality treatment of gastrointestinal carcinomas. *Cancer Treat Rev* 2006;32(2):119-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16524667>

Penberthy DR, Rich TA, Adams RB. Postoperative adjuvant therapy for pancreatic cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21(4):256-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648783>

Ridwelski K, Meyer F. Current options for palliative treatment in patients with pancreatic cancer. *Dig Dis* 2001;19(1):63-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11385253>

Van Cutsem E, Aerts R, Haustermans K, Topal B, Van SW, Verslype C. Systemic treatment of pancreatic cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(3):265-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15195889>

Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De MG, Mareel M, De NW. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol* 2008;9(4):367-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374290>

Shah AP, Strauss JB, Abrams RA. Review and commentary on the role of radiation therapy in the adjuvant management of pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2010; 33(1):101-106.

Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, Wolff RA, Picozzi VJ, Pisters PW. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(7):1751-1756.

Ghaneh P, Smith R, Tudor-Smith C, Raraty M, Neoptolemos JP. Neoadjuvant and adjuvant strategies for pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(3):297-305.

Sanchez SE, Trevino JG. Current adjuvant and targeted therapies for pancreatic adenocarcinoma. *Curr Med Chem* 2008; 15(17):1674-1683.

von WG, Seufferlein T, Adler G. Palliative treatment of pancreatic cancer. *J Dig Dis* 2008; 9(1):1-7.

Wolff RA, Varadhachary GR, Evans DB. Adjuvant therapy for adenocarcinoma of the pancreas: analysis of reported trials and recommendations for future progress. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(10):2773-2786.

Berlin JD. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: to treat or not to treat? *Oncology (Williston Park)* 2007; 21(6):712-718.

Russo S, Butler J, Ove R, Blackstock AW. Locally advanced pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol* 2007; 34(4):327-334.

Bosset JF, Lorchel F. Radiation therapy and upper gastrointestinal tract: esophageal, gastric, and pancreatic cancer. Toward new standards? *Curr Opin Oncol* 2005; 17(4):377-380.

Bohmig M, Rosewicz S. [Pancreatic carcinoma]. *Z Gastroenterol* 2004; 42(3):261-268.

Van CE, Aerts R, Haustermans K, Topal B, Van SW, Verslype C. Systemic treatment of pancreatic cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(3):265-274.

Chu QD, Khushalani N, Javle MM, Douglass HO, Jr., Gibbs JF. Should adjuvant therapy remain the standard of care for patients with resected adenocarcinoma of the pancreas? *Ann Surg Oncol* 2003; 10(5):539-545.

Ilson DH. Adjuvant therapy for noncolorectal cancers. *Curr Opin Oncol* 2001; 13(4):287-290.

A7= Nicht beschaffbar

Whistance RN, Blazeby JM. Systematic review: quality of life after treatment for upper gastrointestinal cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011; 5(1):37-46.

2. Recherchestrategien und ausgeschlossene Publikationen der Recherche nach aggregierter Evidenz

2.1 Recherchestrategie nach Primärliteratur

Tabelle 12: Recherchestrategie am 23. Januar nach Primästudien in PubMed

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#6	#3 AND #4 Limits Activated: English, German, Publication Date from 1980	1331
#5	#3 AND #4	1541
#4	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) AND humans [mh]	2178819

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#3	#1 AND #2	4367
#2	(pancreas OR pancreatic) AND (adenocarcinoma OR cancer OR malignancy OR neoplasm) (Details: (("pancreas"[MeSH Terms] OR "pancreas"[All Fields]) OR ("pancreas"[MeSH Terms] OR "pancreas"[All Fields] OR "pancreatic"[All Fields])) AND (("adenocarcinoma"[MeSH Terms] OR "adenocarcinoma"[All Fields] OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields]) OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields])))	72654
#1	chemoradiation OR external beam OR radiation OR radiochemotherapy OR radiotherapy (Details: chemoradiation[All Fields] OR (external[All Fields] AND beam[All Fields]) OR ("radiation"[MeSH Terms] OR "radiation"[All Fields]) OR radiochemotherapy[All Fields] OR ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms]))	684293

Anzahl der Treffer: 1331

Davon relevant: 1208

Tabelle 13: Recherchestrategie am 23. Januar nach Primästudien in Cochrane

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#3	(#1 AND #2), from 1980 to 2012	149
#2	(pancreas OR pancreatic):ti,ab,kw and (adenocarcinoma OR cancer OR malignancy OR neoplasm):ti,ab,kw	1125
#1	(chemoradiation OR external beam OR radiation OR radiochemotherapy OR radiotherapy):ti,ab,kw	15808

Cochrane Database of Systematic Reviews

Database of Abstracts of Reviews of Effects

Cochrane Central Register of Controlled Trials (150)

Cochrane Methodology Register

Health Technology Assessment Database

NHS Economic Evaluation Database

Anzahl der Treffer: 149

Davon neu: 54

Davon relevant: 40

Aufgrund der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten wurde der Suchzeitraum nachträglich der Beginn des Suchzeitraums auf 2002 festgelegt. Somit ergab die Recherche insgesamt 808 potentiell relevante Titel.

2.2 Ausgeschlossene Publikationen aus der Recherche nach Primärliteratur mit Angabe des Ausschlussgrundes und Themas

2.2.1 Intraoperative Strahlentherapie (IORT)

A 4 = Methodik (Letter, Fallserie etc.)

Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, Ogawa Y, Jingu K, Onishi H et al. Intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 144 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(1):111-118.

Kinoshita T, Uesaka K, Shimizu Y, Sakamoto H, Kimura W, Sunada S et al. Effects of adjuvant intra-operative radiation therapy after curative resection in pancreatic cancer patients : Results of a randomized study by 11 institutions in Japan [abstract. no 4622]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings 2009*; 27:231.

O'Connor JK, Sause WT, Hazard LJ, Belnap LP, Noyes RD. Survival after attempted surgical resection and intraoperative radiation therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(4):1060-1066.

A7= in guter Übersichtsarbeit enthalten

Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, Ogawa Y, Jingu K, Onishi H et al. Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 210 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(3):734-742.

Showalter TN, Rao AS, Rani AP, Rosato FE, Rosato EL, Andrej J et al. Does intraoperative radiation therapy improve local tumor control in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? A propensity score analysis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(8):2116-2122.

Karasawa K, Sunamura M, Okamoto A, Nemoto K, Matsuno S, Nishimura Y et al. Efficacy of novel hypoxic cell sensitiser doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomised study. *Radiother Oncol* 2008; 87(3):326-330.

Valentini V, Morganti AG, Macchia G, Mantini G, Mattiucci GC, Brizi MG et al. Intraoperative radiation therapy in resected pancreatic carcinoma: long-term analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(4):1094-1099.

Ihse I, Andersson R, Ask A, Ewers SB, Lindell G, Tranberg KG. Intraoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2005; 5(4-5):438-442.

Shimizu Y, Yasui K, Fuwa N, Arai Y, Yamao K. Late complication in patients undergoing pancreatic resection with intraoperative radiation therapy: gastrointestinal bleeding with occlusion of the portal system. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(8):1235-1240.

Yamaguchi K, Nakamura K, Kobayashi K, Nakano K, Konomi H, Mizumoto K et al. ERT following IORT improves survival of patients with resectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(64):1244-1249.

Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, Baba H, Karasawa K, Kamisawa T et al. Intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: the Komagome hospital experience. *Pancreas* 2004; 28(3):296-300.

Sunamura M, Karasawa K, Okamoto A, Ogata Y, Nemoto K, Hosotani R et al. Phase III trial of radiosensitizer PR-350 combined with intraoperative radiotherapy for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2004; 28(3):330-334.

Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, Ishii H, Nagase M, Konishi M et al. Intraoperative and conformal external-beam radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003; 97(5):1346-1352.

Okamoto A, Tsuruta K, Karasawa K, Miyanari N, Matsumoto G, Kamisawa T et al. Resection versus palliation: treatment of stage III and IVA carcinomas of the pancreas employing intraoperative radiation. *World J Surg* 2003; 27(5):599-605.

2.3 Adjuvante Strahlentherapie beim lokal begrenzten, exokrinen Pankreaskarzinom

A2 = Thema

Katz MH, Merchant NB, Brower S, Branda M, Posner MC, William TL et al. Standardization of surgical and pathologic variables is needed in multicenter trials of adjuvant therapy for pancreatic cancer: results from the ACOSOG Z5031 trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(2):337-344.

Yoshitomi H, Togawa A, Kimura F, Ito H, Shimizu H, Yoshidome H et al. A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer* 2008; 113(9):2448-2456.

Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297(3):267-277.

Schmidt J, Jager D, Hoffmann K, Buchler MW, Marten A. Impact of interferon-alpha in combined chemoradioimmunotherapy for pancreatic adenocarcinoma (CapRI): first data from the immunomonitoring. *J Immunother* 2007; 30(1):108-115.

Bassi C, Stocken DD, Olah A, Friess H, Buckels J, Hickey H et al. Influence of surgical resection and post-operative complications on survival following adjuvant treatment for pancreatic cancer in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Dig Surg* 2005; 22(5):353-363.

A 4 = Methodik (Letter, Fallserie etc.)

Horowitz DP, Hsu CC, Wang J, Makary MA, Winter JM, Robinson R et al. Adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy in elderly patients with pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(5):1391-1397.

- Moghanaki D, Mick R, Furth EE, Sohal D, Salmon PM, Behbahani A et al. Resection status, age and nodal involvement determine survival among patients receiving adjuvant chemoradiotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *JOP* 2011; 12(5):438-444.
- Picozzi VJ, Abrams RA, Decker PA, Traverso W, O'Reilly EM, Greeno E et al. Multicenter phase II trial of adjuvant therapy for resected pancreatic cancer using cisplatin, 5-fluorouracil, and interferon-alfa-2b-based chemoradiation: ACOSOG Trial Z05031. *Ann Oncol* 2011; 22(2):348-354.
- Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, Winter JM, Callister MD, Haddock MG et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(4):981-990.
- McDade TP, Hill JS, Simons JP, Piperdi B, Ng SC, Zhou Z et al. A national propensity-adjusted analysis of adjuvant radiotherapy in the treatment of resected pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2010; 116(13):3257-3266.
- Ogawa K, Shibuya H, Uchida N, Onishi H, Okuno Y, Myojin M et al. Postoperative external beam radiotherapy for resected pancreatic adenocarcinoma: impact of chemotherapy on local control and survival. *Anticancer Res* 2010; 30(7):2959-2967.
- Miller RC, Iott MJ, Corsini MM. Review of adjuvant radiochemotherapy for resected pancreatic cancer and results from Mayo Clinic for the 5th JUCTS symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(2):364-368.
- Vanderveen KA, Chen SL, Yin D, Cress RD, Bold RJ. Benefit of postoperative adjuvant therapy for pancreatic cancer: A population-based analysis. *Cancer* 2009; 115(11):2420-2429.
- Wang ML, Foo KF. Adjuvant chemoradiotherapy for high-risk pancreatic cancer. *Singapore Med J* 2009; 50(1):43-48.
- Abbruzzese JL. Adjuvant therapy for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *JAMA* 2008; 299(9):1066-1067.
- Linehan DC, Tan MC, Strasberg SM, Drebin JA, Hawkins WG, Picus J et al. Adjuvant interferon-based chemoradiation followed by gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma: a single-institution phase II study. *Ann Surg* 2008; 248(2):145-151.
- Van LJ, Van CE, Hammel P, Mornex F, Azria D, van TG et al. Adjuvant chemotherapy alone versus chemoradiation after curative resection for pancreatic cancer: feasibility results of a randomised EORTC/FFCD/GERCOR phase II/III study (40013/22012/0304) [abstract no. 4514]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 2008; 26:216. Abstract: 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, 30 May - 3 June, 2008
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP et al. Multimodality therapy for pancreatic cancer in the U.S. : utilization, outcomes, and the effect of hospital volume. *Cancer* 2007; 110(6):1227-1234.
- Brasiuniene B, Juozaityte E, Barauskas G. Impact of different treatment methods on survival in advanced pancreatic cancer. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41(5):382-385.

Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I, Inoue K, Katano S et al. Prophylactic hepatic irradiation following curative resection of pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12(3):235-242.

Smeenk HG, Incrocci L, Kazemier G, van DH, Tran KT, Jeekel J et al. Adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for patients undergoing R-1/R-2 resections for pancreatic cancer. *Dig Surg* 2005; 22(5):321-328.

Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW. Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2003; 185(5):476-480.

A 10 = aktuellere Publikation vorhanden

Van-Laethem JL, Mornex F, Azria D, van TG, Mauer M, Praet M et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiation after curative resection for pancreatic cancer: Updated results of a randomized EORTC/FFCD/GERCOR phase II study (40013-22012/9203) [abstract no. 4527]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 2009; 27:208.

Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(9):1019-1026.

2.4 Neoadjuvante Radiochemotherapie beim exokrinen Pankreaskarzinom

A2 = Thema

Tamm EP, Loyer EM, Faria S, Raut CP, Evans DB, Wolff RA et al. Staging of pancreatic cancer with multidetector CT in the setting of preoperative chemoradiation therapy. *Abdom Imaging* 2006; 31(5):568-574.

Morganti AG, Brizi MG, Macchia G, Sallustio G, Costamagna G, Alfieri S et al. The prognostic effect of clinical staging in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(2):145-151.

A 4 = Methodik (Letter, Fallserie etc.)

Artinyan A, Anaya DA, McKenzie S, Ellenhorn JD, Kim J. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2011; 117(10):2044-2049.

Turrini O, Moutardier V, Guiramand J, Viret F, Giovaninni M, Delpero JR. Long term morbidity of neoadjuvant chemoradiation for pancreatic head adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(1):77-79.

Small W, Jr., Mulcahy MF, Rademaker A, Bentrem DJ, Benson AB, Weitner BB et al. Phase II trial of full-dose gemcitabine and bevacizumab in combination with attenuated three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(2):476-482.

Polistina F, Costantin G, Casamassima F, Francescon P, Guglielmi R, Panizzoni G et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: a multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(8):2092-2101.

Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, Takahashi H, Gotoh K, Yamada T et al. Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg* 2009; 250(1):88-95.

Golcher H, Brunner T, Grabenbauer G, Merkel S, Papadopoulos T, Hohenberger W et al. Preoperative chemoradiation in adenocarcinoma of the pancreas. A single centre experience advocating a new treatment strategy. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(7):756-764.

Le SR, Mornex F, Partensky C, Mercier C, Valette PJ, Ychou M et al. Histopathological response to preoperative chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: the French Phase II FFCD 9704-SFRO Trial. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(6):545-552.

Takai S, Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, Takahashi K, Terakawa N et al. Neoadjuvant chemoradiation in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Pancreas* 2008; 36(1):e26-e32.

Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3487-3495.

Brade A, Brierley J, Oza A, Gallinger S, Cummings B, Maclean M et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy with and without neoadjuvant gemcitabine for locally advanced unresectable or resected pancreatic cancer: a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(4):1027-1036.

Mornex F, Girard N, Scoazec JY, Bossard N, Ychou M, Smith D et al. Feasibility of preoperative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: The French SFRO-FFCD 97-04 Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(5):1471-1478.

Talamonti MS, Small W, Jr., Mulcahy MF, Wayne JD, Attaluri V, Colletti LM et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(2):150-158.

Wilkowski R, Thoma M, Bruns C, Wagner A, Heinemann V. Chemoradiotherapy with gemcitabine and continuous 5-FU in patients with primary inoperable pancreatic cancer. *JOP* 2006; 7(4):349-360.

Pipas JM, Barth RJ, Jr., Zaki B, Tsapakos MJ, Suriawinata AA, Bettmann MA et al. Docetaxel/Gemcitabine followed by gemcitabine and external beam radiotherapy in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(12):995-1004.

Schneider BJ, Ben-Josef E, McGinn CJ, Chang AE, Colletti LM, Normolle DP et al. Capecitabine and radiation therapy preceded and followed by combination chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(5):1325-1330.

White RR, Xie HB, Gottfried MR, Czito BG, Hurwitz HI, Morse MA et al. Significance of histological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(3):214-221.

Calvo FA, Matute R, Garcia-Sabrido JL, Gomez-Espi M, Martinez NE, Lozano MA et al. Neoadjuvant chemoradiation with tegafur in cancer of the pancreas: initial analysis of clinical tolerance and outcome. *Am J Clin Oncol* 2004; 27(4):343-349.

Meszoely IM, Wang H, Hoffman JP. Preoperative chemoradiation therapy for adenocarcinoma of the pancreas: The Fox Chase Cancer Center experience, 1986-2003. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13(4):685-96, x.

Moutardier V, Magnin V, Turrini O, Viret F, Hennekinne-Mucci S, Goncalves A et al. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(2):437-443.

Aristu J, Canon R, Pardo F, Martinez-Monge R, Martin-Algarra S, Manuel OJ et al. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(1):30-36.

Magnin V, Moutardier V, Giovannini MH, Lelong B, Giovannini M, Viret F et al. Neoadjuvant preoperative chemoradiation in patients with pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(5):1300-1304.

Sasson AR, Wetherington RW, Hoffman JP, Ross EA, Cooper H, Meropol NJ et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: analysis of histopathology and outcome. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 34(2-3):121-128.

Arnoletti JP, Hoffman JP, Ross EA, Kagan SA, Meropol NJ, Freedman G et al. Preoperative chemoradiation in the management of adenocarcinoma of the body of the pancreas. *Am Surg* 2002; 68(4):330-335.

Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Crane CN et al. Preoperative paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol* 2002; 20(10):2537-2544.

Kim HJ, Czischke K, Brennan MF, Conlon KC. Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer? *J Gastrointest Surg* 2002; 6(5):763-769.

A7= in guter Übersichtsarbeit enthalten

Allendorf JD, Lauerma M, Bill A, DiGiorgi M, Goetz N, Vakiani E et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiation for patients with locally unresectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, efficacy, and survival. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(1):91-100.

Wilkowski R, Thoma M, Duhmke E, Rau HG, Heinemann V. Concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine and cisplatin after incomplete (R1) resection of locally advanced pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(3):768-772.

Lind PA, Isaksson B, Almstrom M, Johnsson A, Albiin N, Bystrom P et al. Efficacy of preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Acta Oncol* 2008; 47(3):413-420.

Landry J, Catalano PJ, Staley C, Harris W, Hoffman J, Talamonti M et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2010; 101(7):587-592.

Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3496-3502.

Brunner TB, Grabenbauer GG, Meyer T, Golcher H, Sauer R, Hohenberger W. Primary resection versus neoadjuvant chemoradiation followed by resection for locally resectable or potentially resectable pancreatic carcinoma without distant metastasis. A multi-centre prospectively randomised phase II-study of the Interdisciplinary Working Group Gastrointestinal Tumours (AIO, ARO, and CAO). *BMC Cancer* 2007; 7:41.

Vento P, Mustonen H, Joensuu T, Karkkainen P, Kivilaakso E, Kiviluoto T. Impact of preoperative chemoradiotherapy on survival in patients with resectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13(21):2945-2951.

Massucco P, Capussotti L, Magnino A, Sperti E, Gatti M, Muratore A et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(9):1201-1208.

Gerke H, White R, Byrne MF, Stiffier H, Mitchell RM, Hurwitz HI et al. Complications of pancreaticoduodenectomy after neoadjuvant chemoradiation in patients with and without preoperative biliary drainage. *Dig Liver Dis* 2004; 36(6):412-418.

Moutardier V, Turrini O, Huiart L, Viret F, Giovannini MH, Magnin V et al. A reappraisal of preoperative chemoradiation for localized pancreatic head ductal adenocarcinoma in a 5-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2004; 8(4):502-510.

A 9 = keine Volltextpublikation

Grabenbauer GG, Meyer T, Brunner T, Golcher H, Sauer R, Hohenberger W. [Neoadjuvant radiochemotherapy of locally resectable adenocarcinoma of the pancreatic head without distant metastasis. A multicentre, prospective randomised phase II study of the Interdisziplinäre Arbeitsgruppe gastrointestinaler Tumore (AIO, ARO, CAO)]. *Onkologie* 2005; 28:17-18.

2.5 Primäre Radio-/Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen exokrinen Pankreaskarzinoms

A2 = Thema

Maluta S, Schaffer M, Pioli F, Dall'oglio S, Pasetto S, Schaffer PM et al. Regional hyperthermia combined with chemoradiotherapy in primary or recurrent locally advanced pancreatic cancer : an open-label comparative cohort trial. *Strahlenther Onkol* 2011; 187(10):619-625.

Di MM, Di CR, Macchini M, Nobili E, Vecchiarelli S, Brandi G et al. Metastatic pancreatic cancer: is gemcitabine still the best standard treatment? (Review). *Oncol Rep* 2010; 23(5):1183-1192.

Ishii H, Furuse J, Boku N, Okusaka T, Ikeda M, Ohkawa S et al. Phase II study of gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma: JCOG0506. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(6):573-579.

Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010; 28(22):3617-3622.

Maemura K, Shinchi H, Noma H, Mataka Y, Kurahara H, Maeda S et al. Comparison of hyper-fractionated accelerated and standard fractionated radiotherapy with concomitant low-dose gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2008; 28(4C):2369-2372.

Ito Y, Okusaka T, Kagami Y, Ueno H, Ikeda M, Sumi M et al. Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients

treated with concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2006; 26(5B):3755-3759.

A 4 = Methodik (Letter, Fallserie etc.)

Atasoy BM, Dane F, Ucuncu KA, Caglar H, Cingi A, Turhal NS et al. Concomitant chemoradiotherapy with low-dose weekly gemcitabine for nonmetastatic unresectable pancreatic cancer. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22(1):60-64.

Huang J, Robertson JM, Margolis J, Balaraman S, Gustafson G, Khilanani P et al. Long-term results of full-dose gemcitabine with radiation therapy compared to 5-fluorouracil with radiation therapy for locally advanced pancreas cancer. *Radiother Oncol* 2011; 99(2):114-119.

Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, Sullivan R, Bullock A, Buchbinder E et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4):e615-e622.

Mamon HJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Tan BR, Mayer RJ, Tepper JE et al. A phase 2 trial of gemcitabine, 5-fluorouracil, and radiation therapy in locally advanced nonmetastatic pancreatic adenocarcinoma : cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80003. *Cancer* 2011; 117(12):2620-2628.

Morak MJ, Richel DJ, van Eijck CH, Nuyttens JJ, van der GA, Vervenne WL et al. Phase II trial of Uracil/Tegafur plus leucovorin and celecoxib combined with radiotherapy in locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2011; 98(2):261-264.

Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, Chun CL, Columbo LA, Ford JM et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(1):181-188.

Shibuya K, Oya N, Fujii T, Doi R, Nakamura A, Matsuo Y et al. Phase II study of radiation therapy combined with weekly low-dose gemcitabine for locally advanced, unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2011; 34(2):115-119.

Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, Nakamura K, Hara T, Denda T et al. Phase II study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(1):119-125.

Jackson AS, Jain P, Watkins GR, Whitfield GA, Green MM, Valle J et al. Efficacy and tolerability of limited field radiotherapy with concurrent capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22(7):570-577.

Kim HS, Yi SY, Jun HJ, Lee J, Park SH, Lee JK et al. Definitive chemoradiation therapy with capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Drugs* 2010; 21(1):107-112.

Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, Miksad R, Pleskow D, Sawhney M et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(3):735-742.

Chang KJ, Fisher W, Kenady D, Klapman J, Posner M, Reid T et al. Multicenter randomized controlled phase III clinical trial using TNFerade (TNF) with

chemoradiation (CRT) in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC): Interim analysis (IA) of overall survival (OS) [abstract no. 4505]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings 2009*; 27:227.

Crane CH, Winter K, Regine WF, Safran H, Rich TA, Curran W et al. Phase II study of bevacizumab with concurrent capecitabine and radiation followed by maintenance gemcitabine and bevacizumab for locally advanced pancreatic cancer: Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0411. *J Clin Oncol* 2009; 27(25):4096-4102.

Kim HM, Bang S, Park JY, Seong J, Song SY, Chung JB et al. Phase II trial of S-1 and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63(3):535-541.

Laurent S, Monsaert E, Boterberg T, Demols A, Borbath I, Polus M et al. Feasibility of radiotherapy with concomitant gemcitabine and oxaliplatin in locally advanced pancreatic cancer and distal cholangiocarcinoma: a prospective dose finding phase I-II study. *Ann Oncol* 2009; 20(8):1369-1374.

Recchia F, Sica G, Candeloro G, Bisegna R, Bratta M, Bonfili P et al. Chemoradioimmunotherapy in locally advanced pancreatic and biliary tree adenocarcinoma: a multicenter phase II study. *Pancreas* 2009; 38(6):e163-e168.

Sawaki A, Hoki N, Ito S, Matsumoto K, Mizuno N, Hara K et al. Clinical impact of radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2009; 44(12):1209-1214.

Tinkl D, Grabenbauer GG, Golcher H, Meyer T, Papadopoulos T, Hohenberger W et al. Downstaging of pancreatic carcinoma after neoadjuvant chemoradiation. *Strahlenther Onkol* 2009; 185(9):557-566.

Crippa S, Dominguez I, Rodriguez JR, Razo O, Thayer SP, Ryan DP et al. Quality of life in pancreatic cancer: analysis by stage and treatment. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(5):783-793.

Fujita T. Survival for patients with pancreatic cancer after addition of gemcitabine to Fluorouracil chemoradiation. *JAMA* 2008; 299(24):2852-2853.

Henry AM, Ryder WD, Moore C, Sherlock DJ, Geh JI, Dunn P et al. Chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a radiotherapy dose escalation and organ motion study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20(7):541-547.

Igarashi H, Ito T, Kawabe K, Hisano T, Arita Y, Kaku T et al. Chemoradiotherapy with twice-weekly administration of low-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14(34):5311-5315.

Nitsche M, Horstmann O, Christiansen H, Hermann RM, Hess CF, Becker H et al. Chemoradioimmunotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and interferon-alpha in pancreatic and periampullary cancer: results of a feasibility study. *Cancer Radiother* 2008; 12(8):817-821.

Ohguri T, Imada H, Yahara K, Narisada H, Morioka T, Nakano K et al. Concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine plus regional hyperthermia for locally advanced pancreatic carcinoma: initial experience. *Radiat Med* 2008; 26(10):587-596.

Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, Chang S, Kuo T, Ford JM et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(3):678-686.

Small W, Jr., Berlin J, Freedman GM, Lawrence T, Talamonti MS, Mulcahy MF et al. Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(6):942-947.

Tada M, Arizumi T, Nakai Y, Sasaki T, Kogure H, Togawa O et al. Efficacy of gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: comparison with 5-fluorouracil-based chemoradiotherapy. *Chemotherapy* 2008; 54(4):302-308.

Wang P, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Zhou ZH, Chen H et al. Survival rate of pancreatic cancer in elderly patients. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(82-83):681-686.

Cengiz M, Zorlu F, Yalcin S, Gurkaynak M, Atahan IL, Gullu IH. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Med Oncol* 2007; 24(2):239-243.

Furuse J, Ishii H, Kawashima M, Nagase M, Nihei K, Nakachi K et al. A phase I study of hypofractionated radiotherapy followed by systemic chemotherapy with full-dose gemcitabine in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(77):1575-1578.

Haddock MG, Swaminathan R, Foster NR, Hauge MD, Martenson JA, Camoriano JK et al. Gemcitabine, cisplatin, and radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of the North Central Cancer Treatment Group Phase II Study N9942. *J Clin Oncol* 2007; 25(18):2567-2572.

Saif MW, Black G, Roy S, Bell D, Russo S, Eloubeidi MA et al. Phase II study of capecitabine with concomitant radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer: up-regulation of thymidine phosphorylase. *Cancer J* 2007; 13(4):247-256.

Yamazaki H, Nishiyama K, Koizumi M, Tanaka E, Ioka T, Uehara H et al. Concurrent chemoradiotherapy for advanced pancreatic cancer: 1,000 mg/m² gemcitabine can be administered using limited-field radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(6):301-306.

Brunner TB, Tinkl D, Grabenbauer GG, Meyer T, Brueckl WM, Sauer R. Maintenance chemotherapy after chemoradiation improves survival of patients with locally advanced pancreatic carcinoma: a retrospective analysis of prospectively recruited patients. *Strahlenther Onkol* 2006; 182(4):210-215.

Cheng TY, Sheth K, White RR, Ueno T, Hung CF, Clary BM et al. Effect of neoadjuvant chemoradiation on operative mortality and morbidity for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(1):66-74.

Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Abbruzzese JL, Gould MS, Das P et al. Prognostic factors in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with chemoradiation. *Cancer* 2006; 107(11):2589-2596. (493) Park JK, Ryu JK, Lee JK, Yoon WJ, Lee SH, Kim YT et al. Gemcitabine chemotherapy versus 5-fluorouracil-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Pancreas* 2006; 33(4):397-402.

Tsujie M, Nakamori S, Tanaka E, Nagano H, Umeshita K, Dono K et al. Phase I/II trial of hyperfractionated accelerated chemoradiotherapy for unresectable advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36(8):504-510.

A 4 = Methodik (Letter, Fallserie etc.) aus der Subgruppe mit Upfront CT vor CRT

Gillmore R, Laurence V, Raouf S, Tobias J, Blackman G, Meyer T et al. Chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a UK multi-institutional experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22(7):564-569.

Gunnlaugsson A, Anderson H, Lind P, Glimelius B, Johnsson A. Multicentre phase I-II trial of capecitabine and oxaliplatin in combination with radiotherapy for unresectable pancreatic and biliary tract cancer: The CORGI-U study. *Radiother Oncol* 2010; 95(3):292-297.

Hudson E, Hurt C, Mort D, Brewster AE, Iqbal N, Joseph G et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer: an effective and well-tolerated treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22(1):27-35.

Reni M, Cereda S, Balzano G, Passoni P, Rognone A, Zerbi A et al. Outcome of upfront combination chemotherapy followed by chemoradiation for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64(6):1253-1259.

Marti JL, Hochster HS, Hiotis SP, Donahue B, Ryan T, Newman E. Phase I/II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(12):3521-3531.

Moureau-Zabotto L, Phelip JM, Afchain P, Mineur L, Andre T, Vendrely V et al. Concomitant administration of weekly oxaliplatin, fluorouracil continuous infusion, and radiotherapy after 2 months of gemcitabine and oxaliplatin induction in patients with locally advanced pancreatic cancer: a Groupe Coordinateur Multidisciplinaire en Oncologie phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26(7):1080-1085.

Munter M, Timke C, Abdollahi A, Friess H, Jaeger D, Heeger S et al. Final results of a phase II trial [PARC-Study ISRCTN56652283] for patients with primary inoperable locally advanced pancreatic cancer combining intensity modulated radiotherapy (IMRT) with cetuximab and gemcitabine [abstract no. 4613]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings 2008*; 26:241. Abstract: 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, 30 May - 3 June, 2008

Spry N, Harvey J, Macleod C, Borg M, Ngan SY, Millar JL et al. 3D radiotherapy can be safely combined with sandwich systemic gemcitabine chemotherapy in the management of pancreatic cancer: factors influencing outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(5):1438-1446.

Goldstein D, Van HG, Walpole E, Underhill C, Kotasek D, Michael M et al. Gemcitabine with a specific conformal 3D 5FU radiochemotherapy technique is safe and effective in the definitive management of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2007; 97(4):464-471.

Ko AH, Quivey JM, Venook AP, Bergsland EK, Dito E, Schillinger B et al. A phase II study of fixed-dose rate gemcitabine plus low-dose cisplatin followed by

consolidative chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(3):809-816.

Kurt E, Kurt M, Kanat O, Cetintas SK, Aygun S, Palazoglu T et al. Phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus 5-fluorouracil followed by gemcitabine-based concurrent chemoradiotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Tumori* 2006; 92(6):481-486.

A 5 = unsystematischer Review

Zhu CP, Shi J, Chen YX, Xie WF, Lin Y. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2011; 99(2):108-113.

Gutt R, Liauw SL, Weichselbaum RR. The role of radiotherapy in locally advanced pancreatic carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(8):437-447.

Abramson MA, Swanson EW, Whang EE. Surgical resection versus palliative chemoradiotherapy for the management of pancreatic cancer with local venous invasion *J Gastrointest Surg* 2009; 13(1):26-34.

Ben-Josef E, Lawrence TS. Chemoradiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; 13(2):121-126.

Oehler C, Ciernik IF. Radiation therapy and combined modality treatment of gastrointestinal carcinomas. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(2):119-138.

Hocht S, Wiegel T, Siegmann A, Hinkelbein W. Radiochemotherapy in unresectable pancreatic cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 2004; 38:87-93.

Maheshwari V, Moser AJ. Current management of locally advanced pancreatic cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2(8):356-364.

Oya N. Chemoradiotherapy for pancreatic cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004; 9(6):451-457.

A7= in guter Übersichtsarbeit enthalten bzw. innerhalb des Suchzeitraums von Sultana et al. 2007 [48]

Mattiucci GC, Morganti AG, Valentini V, Ippolito E, Alfieri S, Antinori A et al. External beam radiotherapy plus 24-hour continuous infusion of gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma: long-term results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3):831-838.

Miyamoto DT, Mamon HJ, Ryan DP, Willett CG, Ancukiewicz M, Kobayashi WK et al. Outcomes and tolerability of chemoradiation therapy for pancreatic cancer patients aged 75 years or older. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(4):1171-1177.

Ozkok S, Demirci S, Yalman D, Zeytinlu M, Nart D, Yuzer Y et al. Postoperative gemcitabine alone and concurrent with radiation therapy in locally advanced pancreatic carcinoma. *Tumori* 2010; 96(4):560-567.

Heras P, Kritikos K, Hatzopoulos A, Kritikos N, Karagiannis S, Mitsibounas D. Effect of combined treatment methods on quality of life in patients with pancreatic cancer. *Am J Ther* 2009; 16(4):316-318.

Brasiuniene B, Juozaityte E. The effect of combined treatment methods on survival and toxicity in patients with pancreatic cancer. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(9):716-725.

Cohen SJ, Dobelbower R, Jr., Lipsitz S, Catalano PJ, Sischy B, Smith TJ et al. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(5):1345-1350.

Hoyer M, Roed H, Sengelov L, Traberg A, Ohlhuis L, Pedersen J et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2005; 76(1):48-53.

Kawakami H, Uno T, Isobe K, Ueno N, Aruga T, Sudo K et al. Toxicities and effects of involved-field irradiation with concurrent cisplatin for unresectable carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(5):1357-1362.

Krempien R, Muentner MW, Huber PE, Nill S, Friess H, Timke C et al. Randomized phase II--study evaluating EGFR targeting therapy with cetuximab in combination with radiotherapy and chemotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer--PARC: study protocol [ISRCTN56652283]. *BMC Cancer* 2005; 5:131.

Lin LL, Picus J, Drebin JA, Linehan DC, Solis J, Strasberg SM et al. A phase II study of alternating cycles of split course radiation therapy and gemcitabine chemotherapy for inoperable pancreatic or biliary tract carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(3):234-241.

Magnino A, Gatti M, Massucco P, Sperti E, Faggiuolo R, Regge D et al. Phase II trial of primary radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2005; 68(4-6):493-499.

Micke O, Hesselmann S, Bruns F, Horst E, Devries A, Schuller P et al. Results and follow-up of locally advanced cancer of the exocrine pancreas treated with radiochemotherapy. *Anticancer Res* 2005; 25(3A):1523-1530.

Mishra G, Butler J, Ho C, Melin S, Case LD, Ennever PR et al. Phase II trial of induction gemcitabine/CPT-11 followed by a twice-weekly infusion of gemcitabine and concurrent external beam radiation for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(4):345-350.

Morizane C, Okusaka T, Ito Y, Ueno H, Ikeda M, Takezako Y et al. Chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients. *Oncology* 2005; 68(4-6):432-437.

Wong AA, Delclos ME, Wolff RA, Evans DB, Abbruzzese JL, Tamm EP et al. Radiation dose considerations in the palliative treatment of locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(3):227-233.

Yamaguchi K, Kobayashi K, Ogura Y, Nakamura K, Nakano K, Mizumoto K et al. Radiation therapy, bypass operation and celiac plexus block in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(65):1605-1612.

Brasiunas V, Brasiuniene B, Juozaityte E, Barauskas G. Evaluation of clinical factors and treatment results in patients with advanced pancreatic cancer. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40(11):1074-1080.

Friedlander PA, Bansal R, Schwartz L, Wagman R, Posner J, Kemeny N. Gemcitabine-related radiation recall preferentially involves internal tissue and organs. *Cancer* 2004; 100(9):1793-1799.

Ishii H, Furuse J, Nagase M, Yoshino M, Kawashima M, Satake M et al. Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and extrabeam radiotherapy for liver metastases from pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004; 51(58):1175-1178.

Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, Rash C, Roeske JC, Connell PP et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(2):445-453.

Morganti AG, Valentini V, Macchia G, Mattiucci GC, Costamagna G, Deodato F et al. 5-fluorouracil-based chemoradiation in unresectable pancreatic carcinoma: Phase I-II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(5):1454-1460.

Okusaka T, Ito Y, Ueno H, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C et al. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2004; 91(4):673-677.

Rich T, Harris J, Abrams R, Erickson B, Doherty M, Paradelo J et al. Phase II study of external irradiation and weekly paclitaxel for nonmetastatic, unresectable pancreatic cancer: RTOG-98-12. *Am J Clin Oncol* 2004; 27(1):51-56.

Wilkowski R, Thoma M, Schauer R, Wagner A, Heinemann V. Effect of chemoradiotherapy with gemcitabine and cisplatin on locoregional control in patients with primary inoperable pancreatic cancer. *World J Surg* 2004; 28(10):1011-1018.

Al-Sukhun S, Zalupski MM, Ben-Josef E, Vaitkevicius VK, Philip PA, Soulen R et al. Chemoradiotherapy in the treatment of regional pancreatic carcinoma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(6):543-549.

Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, Eckhauser FE, Greenson JK, Dimick J et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(6):766-772.

Ashamalla H, Zaki B, Mokhtar B, Colella F, Selim H, Krishnamurthy M et al. Hyperfractionated radiotherapy and paclitaxel for locally advanced/unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(3):679-687.

Bai YR, Wu GH, Guo WJ, Wu XD, Yao Y, Chen Y et al. Intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: results of feasibility study. *World J Gastroenterol* 2003; 9(11):2561-2564.

Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, Hollis DR, Mayer RJ, Tempero MA. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 34(2-3):107-116.

Brasiuniene B, Juozaityte E, Inciura A, Brasiunas V, Barauskas G. Effect of different treatment methods on survival in patients with pancreatic cancer. *Rocz Akad Med Bialymst* 2003; 48:66-69.

Li CP, Chao Y, Chi KH, Chan WK, Teng HC, Lee RC et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(1):98-104.

Morganti AG, Forni F, Macchia G, Valentini V, Smaniotto D, Trodella L et al. Chemoradiation of unresectable pancreatic carcinoma: impact of pretreatment hemoglobin level on patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(2):87-92.

Tokuuye K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H, Ikeda M et al. Small-field radiotherapy in combination with concomitant chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2003; 67(3):327-330.

Wilkowski R, Thoma M, Heinemann V, Rau HG, Wagner A, Stoffregen C et al. [Radiochemotherapy with gemcitabine and cisplatin in pancreatic cancer -- feasible and effective]. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(2):78-86.

Azria D, Ychou M, Jacot W, Thezenas S, Lemanski C, Senesse P et al. Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin. *Pancreas* 2002; 25(4):360-365.

de Lange SM, van Groeningen CJ, Meijer OW, Cuesta MA, Langendijk JA, van Riel JM et al. Gemcitabine-radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38(9):1212-1217.

Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, Faraggi D, Gaitini D, Mizrahi S et al. Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2002; 81(3):138-143.

Landry JC, Yang GY, Ting JY, Staley CA, Torres W, Esiashvili N et al. Treatment of pancreatic cancer tumors with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) using the volume at risk approach (VARA): employing dose-volume histogram (DVH) and normal tissue complication probability (NTCP) to evaluate small bowel toxicity. *Med Dosim* 2002; 27(2):121-129.

Mawdsley S, Hall M, Glynne-Jones R. Locally advanced pancreatic cancer treated with radiation and 5-fluorouracil. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14(4):308-312.

Shinchi H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(1):146-150.

A 7 = in guter Übersichtsarbeit enthalten aus der Subgruppe mit Upfront CT vor CRT

Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007; 25(3):326-331.

Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007; 110(1):47-55.

A 8 = andere Sprache

Shi YS, Xu SJ, Zheng XK, Yan WP, Chen LH. Therapeutic effect of three-dimensional conformal radiotherapy on locally advanced pancreatic carcinoma. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2004; 24(2):213-5, 219.

A 9 = keine Volltextpublikation

Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR, Wagner L, Brell JM, Ramanathan RK et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201 [abstract no. 4506]. Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings 2008; 26:214. Abstract: 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, 30 May - 3 June, 200

3. Übersichtstabelle: Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie (Quelle: Gillen et al, 2010)

Table S1: Summary of the analyzed trials

First author	Institution*	Journal	Publication year	Study period	study design ^s	Prospective/Retrospective	Tumor ^s	Resectability criteria [#]	Resectable [#]	Chemotherapy	Radiation dose (in Gy)	Radiation dose (Gy/fraction)	Age (median)	Patients CRT and restaging	Patients resected	Morbidity (resected)	Mortality (resected)	in	Response criteria ^a
Pilepich MV [1]	16	Cancer	1980	1972-1977	5	P	pc	3	2	no	40-50	2 Gy/f	60	17	6	2	1	3	
Kopelson G [2]	16	Int J Rad Oncol Biol Phys	1983	1972-1981	5	P	pc	3	1	no	40-45	2 Gy/f	57	5	5	2	0	3	
Ishikawa O [3]	14	J Surg Oncol	1989	ns	5	R	pc+	3	1	no	50	2 Gy/f	65	18	16	2	0	3	
Weese JL [4]	8	Int J Pancreatol	1990	1986-1989	2	P	pc+	3	1	5-FU/MMC	50.4	1.8 Gy/f	57	16	10	5	2	3	
Evans DB [5]	12	Arch Surg	1992	1988-1991	1	P	pc	3	1	5-FU	50.4	1.8 Gy/f	61	28	17	4	1	2	
Hoffman JP [6]	8	Am Surg	1993	1986-1992	5	R	pc	3	3	5-FU/MMC	50.4	1.8 Gy/f	65	39	17	10	2	3	
Jessup JM [7]		Arch Surg	1993	1990-1991	3	P	pc	3	2	5-FU	45	ns	62	16	2	ns	0	3	
Coia L [8]	8	Int J Rad Oncol Biol Phys	1994	1986-1992	2	P	pc+	3	2	5-FU/MMC	50.4	1.8 Gy/f	64	31	17	8	2	3	
Ishikawa O [9]	14	Arch Surg	1994	1985-1989	4	P	pc	3	1	no	50	2 Gy/f	60	23	17	6	0	3	
Hoffman JP [10]	8	Am J Surg	1995	1986-1993	5	R	pc	3	3	5-FU/MMC	50.4	1.8 Gy/f	63	34	13	5	2	2	
Staley CA [11]	12	Am J Surg	1996	1988-1994	5	P	pc+	3	1	5-FU	30 or 50.4	ns	ns	39	39	ns	1	2	
Willet CG [12]		Am J Surg	1996	1990-1994	5	P	pc	3	3	5-FU	45-50.4	1.8 Gy/f	61	45	9	ns	ns	3	
Kamthan AG [13]		J Clin Oncol	1997	1985-1994	1	P	pc	2	2	5-FU/Cispl/Streptozocin	54	2 Gy/f	63	35	5	ns	0	2	
Safran H [14]	2	J Clin Oncol	1997	1994-1996	1	P	pc	3	2	Paclitaxel	50	1.8 Gy/f	70	13	1	ns	ns	2	

First author	Institution*	Journal	Publication year	Study period	study design [§]	Prospective/Retrospective	Tumor [§]	Resectability criteria [#]	Resectable ^{##}	Chemotherapy	Radiation dose (in Gy)	Radiation dose (Gy/fraction)	Age (median)	Patients CRT and restaging	Patients resected	Morbidity (resected)	Mortality (resected)	in	Response criteria ^{&}
Spitz FR [15]	12	J Clin Oncol	1997	1990-1995	5	P	pc	2	1	5-FU	30 or 50.4	1.8 or 3 Gy/f	ns	91	52	10	0	3	3
Bousquet J [16]		Chirurgie	1998	ns	5	P	pc	2	2	5-FU/Cispl	50	1.8 Gy/f	62	7	2	0	0	3	3
Hoffman JP [17]		J Clin Oncol	1998	1991-1993	3	P	pc	2	1	5-FU/MMC	50.4	1.8 Gy/f	65	53	24	3	1	2	2
Pendurthi TK [18]	8	Am Surg	1998	1987-1993	4	R	pc	3	1	5-FU/MMC	50.4	1.8 Gy/f	65	25	25	6	1	3	3
Pisters PW [19]	12	J Clin Oncol	1998	ns	1	P	pc	2	1	5-FU	30	3 Gy/f	ns	35	20	11	0	2	2
Todd KE [20]		J Gastrointest Surg	1998	1991-1994	1	P	pc	3	2	5-FU/MMC	no	no	65	38	4	0	0	2	2
Bajetta E [21]		Int J Rad Oncol Biol Phys	1999	1992-1997	2	P	pc	2	2	Doxifluridine	50	2 Gy/f	63	32	5	ns	ns	3	3
Safran H [22]	2	Semin Radiat Oncol	1999	ns	3	P	pc+	3	2	Paclitaxel	50	1.8 Gy/f	65	18	2	ns	ns	2	2
White RR [23]	6	Ann Surg Oncol	1999	1995-1997	5	R	pc	2	2	5-FU and/or MMC/Cispl	45	1.8 Gy/f	63	22	5	0	0	3	3
Chao C [24]	8	Am Surg	2000	1987-1999	4	R	pc	3	1	Gem or 5-FU/MMC or Paclitaxel	50.4	1.8 Gy/f	ns	38	20	8	0	2	2
Kastl S [25]	7	Eur J Surg Oncol	2000	1995-1997	1	P	pc	2	2	5-FU/MMC	55.8	1.8 Gy/f	61	27	10	4	2	3	3
Kornek GV [26]	17	Br J Cancer	2000	1994-1996	2	P	pc	3	2	5-FU/Cispl	55	1.8 Gy/f	60	38	3	ns	0	2	2
Snady H [27]		Cancer	2000	1987-1997	4	P	pc	2	2	5-FU/Cispl/Streptozocin	54	2 Gy/f	64	68	20	6	2	2	2
Wanebo HJ [28]		Arch Surg	2000	1990-1992	1	P	pc	3	3	5-FU/Cispl	45	1.8 Gy/f	62	14	9	9	1	2	2
Breslin TM [29]	12	Ann Surg Oncol	2001	1990-1999	5	R	pc	2	1	5-FU or Gem or Paclitaxel	30 or 50.4	1.8-3 Gy/f	62	132	13 2	ns	2	2	2
Crane CH [30]	12	Int J Pancreatol	2001	1996-2000	2	P	pc	2	2	Gem	30 or 33	3 Gy/f	60	51	6	ns	0	3	3
Mehta VK [31]		J Gastrointest Surg	2001	ns	5	P	pc	2	2	5-FU	50.4-56	1.8-2 Gy/f	ns	15	9	1	0	2	2
Osti MF [32]	15	Tumori	2001	1992-1999	3	P	pc	3	2	5-FU	63	1.8 Gy/f	51	31	4	ns	ns	3	3
Pingpank JF [33]	8	J Gastrointest Surg	2001	1987-2000	4	R	pc	3	2	5-FU/MMC or Gem	50.4	1.8 Gy/f	67	53	53	20	2	3	3
Pipas JM [34]	5	Int J Rad Oncol Biol	2001	ns	1	P	pc	2	3	Gem	50.4	1.8 Gy/f	64	18	5	ns	0	2	2

First author	Institution*	Journal	Publication year	Study period	study design [§]	Prospective/Retrospective	Tumor [§]	Resectability criteria [#]	Resectable ^{##}	Chemotherapy	Radiation dose (in Gy)	Radiation dose (Gy/fraction)	Age (median)	Patients CRT and restaging	Patients resected	Morbidity (resected)	Mortality (resected)	in	Response criteria ^{&}
		Phys																	
White RR [35]	6	J Gastrointest Surg	2001	1994-2000	5	R	pc	2	3	5-FU or Gem	40.5	ns	64	103	38	ns	ns	3	
White RR [36]	6	Ann Surg Oncol	2001	1995-2000	5	R	pc	2	3	5-FU or 5-FU/MMC or 5-FU/MMC/Cispl	45	1.8 Gy/f	64	106	39	17	2	3	
Wolff RA [37]	12	Clin Cancer Research	2001	1996-1998	1	P	pc	2	2	Gem	30	3 Gy/f	62	17	1	0	0	2	
Arnoletti JP [38]	8	Am Surg	2002	1988-2001	5	R	pc	3	3	5-FU/MMC or Gem	50.4	1.8 Gy/f	64	26	10	ns	0	3	
Crane CH [39]	12	Int J Rad Oncol Biol Phys	2002	1996-2000	4	R	pc	2	2	5-FU or Gem	30-33	3 Gy/f	64	114	6	ns	0	2	
deLange SM [40]		Eur J Cancer	2002	1996-1999	1	P	pc	3	2	Gem	24	8 GY/f	63	24	1	ns	0	2	
Epelbaum R [41]		J Surg Oncol	2002	1997-1999	3	P	pc	3	2	Gem	50.4	1.8 Gy/f	66	10	3	ns	0	3	
Kim HJ [42]		J Gastrointest Surg	2002	1993-1999	5	R	pc	3	2	multiple	yes	ns	66	87	1	ns	0	3	
Moutardier V [43]	11	Eur J Surg Oncol	2002	1996-2000	3	P	pc	3	1	5-FU/Cispl	30 or 45	1.8 Gy/f	65	19	15	5	0	3	
Pisters PW [44]	12	J Clin Oncol	2002	ns	2	P	pc	2	1	Paclitaxel	30	3 Gy/f	ns	35	20	5	0	2	
Rau HG [45]	9	Chirurg	2002	1998-2000	3	P	pc	2	2	Gem/Cispl or Gem/5-FU	45	1.8 Gy/f	62	26	14	5	1	3	
Al-Sukhun S [46]		Am J Clin Oncol	2003	1996-1999	3	P	pc	3	2	5-FU/Cispl/Cytarabine/Caffeine	50.4	1.8 Gy/f	59	20	3	ns	0	2	
Ammori JB [47]	13	J Gastrointest Surg	2003	1996-2001	5	R	pc	1	2	Gem or Cispl	24-50.4	1.6-2.4 Gy/f	63	67	9	1	0	2	
Aristu J [48]		Am J Clin Oncol	2003	1991-1998	5	R	pc	2	2	5-FU/Cispl or Gem/Docetaxel	45	1.8 Gy/f	63	47	9	8	2	2	
Brunner TB [49]	7	Int J Rad Oncol Biol Phys	2003	1998-2000	1	P	pc+	2	2	Gem/Cispl	55.8	1.8 Gy/f	61	28	10	ns	0	2	
Magnin V [50]	11	Int J Rad Oncol Biol Phys	2003	1996-2001	5	P	pc	2	1	5-FU/Cispl	30-45	1.5-1.8 Gy/f	62	32	19	ns	1	3	
Sasson AR [51]	8	Int J Gastrointest	2003	1987-2000	5	R	pc	3	3	5-FU/MMC or Gem	50.4	1.8 Gy/f	68	61	61	ns	ns	3	

First author	Institution*	Journal	Publication year	Study period	study design [§]	Prospective/Retrospective	Tumor [§]	Resectability criteria [#]	Resectable ^{##}	Chemotherapy	Radiation dose (in Gy)	Radiation dose (Gy/fraction)	Age (median)	Patients CRT and restaging	Patients resected	Morbidity (resected)	Mortality (resected)	in	Response criteria [§]
		Cancer																	
Wilkowski R [52]	9	Strahlenther Onkol	2003	2000-2001	4	P	pc	2	2	Gem/Cispl	45 or 50	1.8-2 Gy/f	61	33	14	ns	ns	2	
Calvo FA [53]		Am J Clin Oncol	2004	1998-2001	2	P	pc	2	1	Tegafur	45-50.4	1.8 Gy/f	61	15	9	ns	ns	3	
Gnant M [54]	17	2004 ASCO Annual Meeting	2004	ns	3	P	pc	3	2	Gem/Docetaxel	no	no	ns	61	48	ns	0	3	
Joensuu TK [55]	10	Int J Rad Oncol Biol Phys	2004	1999-2001	2	P	pc	3	1	Gem	50.4	1.8 Gy/f	67	28	20	ns	ns	2	
Moutardier V [56]	11	Int J Rad Oncol Biol Phys	2004	1996-2003	5	P	pc	3	1	5-FU/Cispl	45 or 60	1.8 or 3 Gy/f	65	61	40	6	2	3	
Staley CA [57]		Surg Oncol Clin N Am	2004	1997-2000	1	P	pc+	3	2	5-FU/Cispl/Gem	no	no	57	22	1	ns	0	2	
Wilkowski R [58]	9	World J Surg	2004	2000-2002	5	R	pc	3	2	Gem/Cispl	45 or 50	1.8-2 Gy/f	61	45	20	ns	ns	2	
Zimmermann FB [59]		Hepatogastroenterology	2004	1999-2000	5	P	pc	3	2	5-FU or Cispl/Gem	30	3 Gy/f	59	17	11	ns	0	2	
Bettini N [60]	11	Gastroenterol Clin Biol	2005	1996-2003	3	P	pc	2	1	5-FU/Cispl	30 or 45	1.8 or 3 Gy/f	61	45	30	ns	0	3	
Magnino A [61]	3	Oncology	2005	1999-2003	3	P	pc	2	2	Gem	45	1.8 Gy/f	62	18	6	ns	1	1	
Ohigashi H [62]	14	Ann Surg Oncol	2005	1995-2002	3	P	pc	3	2	5-FU	24	2 Gy/f	56	19	15	3	0	2	
Pipas JM [63]	5	Ann Surg Oncol	2005	2002-2004	3	P	pc	2	3	Gem/Docetaxel	50.4	1.8 Gy/f	65	24	17	ns	2	2	
Sa Cunha A [64]	1	Am Coll Surg	2005	1998-2003	5	R	pc	2	2	5-FU/Cispl	45	1.8 Gy/f	ns	61	13	3	0	3	
Smeenck HG [65]		Dig Surg	2005	1982-1998	4	R	pc	2	2	5-FU	50	2 Gy/f	62	38	3	ns	0	2	
White RR [66]	6	Ann Surg Oncol	2005	ns	5	R	pc	3	3	5-FU or Gem	30-50.4	1.5-1.8 Gy/f	ns	193	70	ns	3	2	
Adhoute X [67]	1	Gastroenterol Clin Biol	2006	1996-2001	5	P	pc	2	2	5-FU/Cispl	45-50	1.8 or 2	63	33	8	ns	ns	2	

First author	Institution*	Journal	Publication year	Study period	study design [§]	Prospective/Retrospective	Tumor [§]	Resectability criteria [#]	Resectable ^{##}	Chemotherapy	Radiation dose (in Gy)	Radiation dose (Gy/fraction)	Age (median)	Patients CRT and restaging	Patients resected	Morbidity (resected)	Mortality (resected)	in	Response criteria ^{&}
												Gy/f							
Czito BG [68]	6	Cancer Invest	2006	1998-2000	1	P	pc+	2	3	5-FU/Eniluracil	45	1.8 Gy/f	66	13	2	ns	ns		3
Delpero JR [69]	11	Cancer/Radiotherapie	2006	1998-2005	5	R	pc	3	2	5-FU/Cispl or 5-FU/Docetaxel	45	ns	ns	26	15	5	2		3
Krempien RC [70]		2006 ASCO Annual Meeting	2006	ns	3	P	pc	3	2	Gem/Cetuximab	54	ns	64	20	4	ns	ns		3
Massucco P [71]	3	Ann Surg Oncol	2006	1999-2003	3	P	pc	2	2	Gem	45	1.8 Gy/f	62	28	8	4	0		1
Mornex F [72]		Int J Rad Oncol	2006	1998-2003	3	P	pc	3	1	5-FU/Cispl	50	2 Gy/f	59	40	26	13	1		3
Talamonti MS [73]		Ann Surg Oncol	2006	2002-2003	3	P	pc	1	1	Gem	36	2.4 Gy/f	58	20	17	4	0		2
White RR [74]		Ann Surg Oncol	2006	1994-2004	4	R	pc	3	3	5-FU and/or MMC and/or Cispl or Gem	50.4	1.8 Gy/f	62	82	82	ns	ns		3
Wilkowski R [75]	9	JOP	2006	1999-2006	5	P	pc	3	2	Gem/5-FU or Gem/Cispl	45 or 50	1.8 or 2 Gy/f	70	32	7	ns	2		2
Desai SP [76]	13	J Clin Oncol	2007	2004-2006	1	P	pc	1	1	Gem/Oxalipl	27-30	1.8 Gy/f	64	12	7	ns	0		1
Fogelman DR [77]	4	2007 Gastrointestinal Cancers Symposium	2007	ns	3	P	pc	3	2	Gem/Capecetabine/Docetaxel	yes	ns	58	14	8	ns	0		1
Macchia G [78]	15	Tumori	2007	ns	3	P	pc	3	3	5-FU	39.6	1.8 Gy/f	63	28	9	ns	0		2
Nakamori S [79]	14	2007 Gastrointestinal Cancers Symposium	2007	ns	1	P	pc	3	1	Gem	30 or 36	1.5 Gy/f (H)	ns	15	11	ns	ns		3
Palmer DH [80]		Ann Surg Oncol	2007	1999-2003	3	P	pc	2	1	Gem or Gem/Cispl	no	no	66	50	27	3	13		3
Takamori H [81]		2007 ASCO Annual Meeting	2007	2001-2006	3	P	pc	3	1	Gem	no	ns	ns	32	32	ns	ns		3
Vento P [82]	10	World J Gastroenterol	2007	1999-2002	4	P	pc	3	1	Gem	50	1.8 Gy/f	65	22	22	10	0		3
Yamazaki H [83]	14	Strahlenther Onkol	2007	2002-2003	5	P	pc	3	3	Gem	50	2 Gy/f	66	12	9	ns	ns		3

First author	Institution*	Journal	Publication year	Study period	study design [§]	Prospective/Retrospective	Tumor [§]	Resectability criteria [#]	Resectable ^{##}	Chemotherapy	Radiation dose (in Gy)	Radiation dose (Gy/fraction)	Age (median)	Patients CRT and restaging	Patients resected	Morbidity (resected)	Mortality (resected)	in	Response criteria ^{&}
Allendorf JD [84]	4	J Gastrointest Surg	2008	2000-2006	4	R	pc	3	2	Gem/Capecetabine/Docetaxel	50.4	1.8 Gy/f	60	78	59	26	6	2	
Brown KM [85]	8	Am J Surg	2008	2004-2007	5	R	pc	2	2	5-FU or Gem or Capecitabine/Bevacizumab or 5-FU/Erlotinib	50.4	1.8 Gy/f	61	13	13	5	0	3	
Evans DB [86]	12	J Clin Oncol	2008	1998-2001	3	P	pc	2	1	Gem	30	3 Gy/f	64	86	64	6	1	2	
Golcher H [87]	7	Eur J Surg Oncol	2008	1995-2003	4	R	pc	2	1	5-FU/MMC	55.8	1.8 Gy/f	60	50	21	5	1	3	
Greer SE [88]	5	J Am Coll Surg	2008	1993-2005	5	R	pc	2	3	Gem or Cispl/5-FU or Gem/Docetaxel	45 or 50.4	1.8 Gy/f	63	42	42	ns	4	3	
Heinrich S [89]		J Clin Oncol	2008	2001-2007	3	P	pc	3	1	Gem/Cispl	no	ns	59	28	25	ns	1	1	
Le Scodan R [90]		Am J Clin Oncol	2008	1998-2003	3	P	pc	3	1	Gem/Cispl	50	2 Gy/f	59	41	26	13	1	2	
Lind PA [91]		Acta Oncol	2008	2002-2004	4	R	pc	2	2	Capecetabine/Oxalipl	50.4	1.8 Gy/f	58	17	8	4	0	3	
Marti JL [92]		Ann Surg Oncol	2008	1997-2004	2	P	pc	2	2	Gem or Cispl	50.4	1.8 Gy/f	63	18	4	3	0	3	
Small W [93]		2008 Gastrointestinal Cancers Symposium	2008	ns	3	P	pc	3	2	Gem/Bevacizumab	36	2.4 Gy/f	ns	29	5	ns	ns	3	
Stitzenberg KB [94]	8	Ann Surg Oncol	2008	1996-2007	5	R	pc	1	2	5-FU or Capecitabine or Gem	yes	ns	62	12	12	12	2	3	
Takai S [95]	14	Pancreas	2008	2000-2004	4	R	pc	1	1	5-FU/Cispl or Gem	40	2 Gy/f	62	31	24	ns	0	2	
Varadhachary GR [96]	12	J Clin Oncol	2008	2002-2006	3	P	pc	2	1	Gem/Cispl	30	3 Gy/f	64	79	52	5	0	2	
Bjerregaard JK [97]		Radiother Oncol	2009	2001-2005	5	P	pc	3	2	5-FU	50	1.8 Gy/f	63	54	11	ns	0	3	
Cardenes HR [98]		2009 Gastrointestinal Cancers Symposium	2009	ns	2	P	pc	3	1	Gem/Erlotinib	30	3 Gy/f (H)	61	10	6	ns	0	3	

First author	Institution*	Journal	Publication year	Study period	study design [§]	Prospective/Retrospective	Tumor [§]	Resectability criteria [#]	Resectable ^{##}	Chemotherapy	Radiation dose (in Gy)	Radiation dose (Gy/fraction)	Age (median)	Patients CRT and restaging	Patients resected	Morbidity (resected)	Mortality (resected)	in	Response criteria ^{&}
Chaudhary UB [99]		2009 Gastrointestinal Cancers Symposium	2009	ns	3	P	pc	3	2	Gem/Oxalipl/Cetuximab	54	ns	57	32	8	ns	ns		3
Chen J [100]	12	Ann Surg Oncol	2009	1999-2004	3	P	pc	3	1	Gem and/or Cispl	30	3 Gy/f	65	88	69	ns	ns		3
Choi M [101]		Am J Clin Oncol	2009	ns	5	P	pc	3	2	5-FU/Cispl/Cytarabine/Caffeine	39.6 or 50.4	1.8 Gy/f	ns	20	3	ns	0		3
Kim YE [102]		Radiology	2009	2002-2007	5	R	pc	2	2	Gem	45 or 50	ns	61	12	10	ns	ns		3
Laurent S [103]		Ann Oncol	2009	ns	2	P	pc+	3	2	Gem/Oxalipl	45	1.8 Gy/f	61	24	4	ns	ns		3
Masui T [104]		2009 Gastrointestinal Cancers Symposium	2009	ns	2	P	pc	2	2	Gem/S1	no	no	ns	18	12	ns	ns		3
Maximous DW [105]		Int Arch Med	2009	2006-2007	5	P	pc	3	2	Gem	54	1.8 Gy/f	46	25	8	5	1		3
Ohigashi H [106]	14	Ann Surg	2009	2002-2007	2	P	pc	2	3	Gem	50	2 Gy/f	66	38	31	4	0		1
Rifkind J [107]	5	2009 Gastrointestinal Cancers Symposium	2009	1996-2006	5	R	pc	3	3	Gem	50.4	ns	67	113	64	ns	ns		3
Satoi S [108]	14	Pancreas	2009	2001-2004	5	P	pc	1	3	5-FU/Cispl or Gem	40	2 Gy/f	64	34	27	ns	0		3
Stokes JB [109]	13	2009 Gastrointestinal Cancers Symposium	2009	2005-2008	5	R	pc	2	2	Gem or Capecetabine	50	1.8 or 2.5 Gy/f	ns	35	16	ns	ns		3
Tinkl D [110]	7	Strahlenther Onkol	2009	1996-2006	5	P	pc+	1	2	5-FU/MMC or Gem/Cispl	55.8	1.8 Gy/f	61	120	38	ns	5		2
Turrini O [111]	11	Oncology	2009	1996-2007	5	R	pc	2	1	5-FU/Cispl	45	1.8 Gy/f	ns	101	62	11	4		2

* centers with more than one published study (1: Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, France; 2: Brown University, RI; 3: Institute for Research and Cure of Cancer, Candiolo, Italy; 4: Columbia University New York, NY; 5: Dartmouth Medical Center, NH; 6: Duke University, NC; 7: University of Erlangen, Germany; 8: Fox Chase Cancer Center Philadelphia, PA; 9: University of Munich, Germany; 10: Helsinki University, Finland; 11: University of Marseille, France; 12: MD

Anderson Cancer Center, Houston, TX; 13: Michigan University, Ann Arbor, MI; 14: Osaka University, Japan; 15: Rome University, Italy; 16: Tufts University, MA; 17: Vienna University, Austria)

§ 1: phase I trial; 2: phase I/II trial; 3: phase II trial; 4: cohort study; 5: case series

§ pc: pancreatic cancer; pc+: pancreatic cancer and other periampullary tumors

1: NCCN resectability criteria; 2: well defined resectability criteria; 3: not clearly defined or not stated resectability criteria

1: resectable; 2: non-resectable (borderline/unresectable); 3: both resectable and non-resectable

& 1: RECIST response criteria; 2: well defined response criteria; 3: not clearly defined or not stated response criteria

MMC: Mitomycin-C; Cispl: Cisplatin; Gem: Gemcitabine; Oxalipl: Oxaliplatin; 5-FU: 5-Fluorouracil; ns: not stated; Gy/f: Gray/fraction

References

1. Pilepich MV, Miller HH (1980) Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer* 46: 1945-1949.
2. Kopelson G (1983) Curative surgery for adenocarcinoma of the pancreas/ampulla of Vater: the role of adjuvant pre or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 911-915.
3. Ishikawa O, Ohhigashi H, Teshima T, Chatani M, Inoue T, et al. (1989) Clinical and histopathological appraisal of preoperative irradiation for adenocarcinoma of the pancreatoduodenal region. *J Surg Oncol* 40: 143-151.
4. Weese JL, Nussbaum ML, Paul AR, Engstrom PF, Solin LJ, et al. (1990) Increased resectability of locally advanced pancreatic and periampullary carcinoma with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Pancreatol* 7: 177-185.
5. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, et al. (1992) Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 127: 1335-1339.
6. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, Agarwal P, Engstrom P, et al. (1993) A single institutional experience with preoperative chemoradiotherapy for stage I-III pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 59: 772-780; discussion 780-771.
7. Jessup JM, Steele G, Jr., Mayer RJ, Posner M, Busse P, et al. (1993) Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 128: 559-564.
8. Coia L, Hoffman J, Scher R, Weese J, Solin L, et al. (1994) Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 161-167.
9. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Sasaki Y, Iwanaga T, et al. (1994) Is the long-term survival rate improved by preoperative irradiation prior to Whipple's procedure for adenocarcinoma of the pancreatic head? *Arch Surg* 129: 1075-1080.
10. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, Engstrom P, Agarwal P, et al. (1995) A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 169: 71-77; discussion 77-78.
11. Staley CA, Lee JE, Cleary KR, Abbruzzese JL, Fenoglio CJ, et al. (1996) Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 171: 118-124; discussion 124-115.
12. Willett CG, Daly WJ, Warshaw AL (1996) CA 19-9 is an index of response to neoadjuvant chemoradiation therapy in pancreatic cancer. *Am J Surg* 172: 350-352.
13. Kamthan AG, Morris JC, Dalton J, Mandeli JP, Chesser MR, et al. (1997) Combined modality therapy for stage II and stage III pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 15: 2920-2927.

14. Safran H, King TP, Choy H, Hesketh PJ, Wolf B, et al. (1997) Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: a phase I study. *J Clin Oncol* 15: 901-907.
15. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, et al. (1997) Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 15: 928-937.
16. Bousquet J, Slim K, Pezet D, Alexandre M, Verrelle P, et al. (1998) [Does neoadjuvant radiochemotherapy augment the resectability of pancreatic cancers?]. *Chirurgie* 123: 456-460.
17. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, Weese JL, Solin L, et al. (1998) Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16: 317-323.
18. Pendurthi TK, Hoffman JP, Ross E, Johnson DE, Eisenberg BL (1998) Preoperative versus postoperative chemoradiation for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 64: 686-692.
19. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, et al. (1998) Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 16: 3843-3850.
20. Todd KE, Gloor B, Lane JS, Isacoff WH, Reber HA (1998) Resection of locally advanced pancreatic cancer after downstaging with continuous-infusion 5-fluorouracil, mitomycin-C, leucovorin, and dipyridamole. *J Gastrointest Surg* 2: 159-166.
21. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Stani SC, Artale S, Ricci SB, et al. (1999) Chemoradiotherapy as preoperative treatment in locally advanced unresectable pancreatic cancer patients: results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 285-289.
22. Safran H, Akerman P, Cioffi W, Gaissert H, Joseph P, et al. (1999) Paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced adenocarcinomas of the pancreas, stomach, and gastroesophageal junction. *Semin Radiat Oncol* 9: 53-57.
23. White R, Lee C, Anscher M, Gottfried M, Wolff R, et al. (1999) Preoperative chemoradiation for patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 6: 38-45.
24. Chao C, Hoffman JP, Ross EA, Torosian MH, Eisenberg BL (2000) Pancreatic carcinoma deemed unresectable at exploration may be resected for cure: an institutional experience. *Am Surg* 66: 378-385; discussion 386.
25. Kastl S, Brunner T, Herrmann O, Riepl M, Fietkau R, et al. (2000) Neoadjuvant radio-chemotherapy in advanced primarily non-resectable carcinomas of the pancreas. *Eur J Surg Oncol* 26: 578-582.
26. Kornek GV, Schratter-Sehn A, Marczell A, Depisch D, Karner J, et al. (2000) Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin. *Br J Cancer* 82: 98-103.
27. Snady H, Bruckner H, Cooperman A, Paradiso J, Kiefer L (2000) Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 89: 314-327.
28. Wanebo HJ, Glicksman AS, Vezeridis MP, Clark J, Tibbetts L, et al. (2000) Preoperative chemotherapy, radiotherapy, and surgical resection of locally advanced pancreatic cancer. *Arch Surg* 135: 81-87; discussion 88.
29. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, Jean ME, Cleary KR, et al. (2001) Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 8: 123-132.
30. Crane CH, Janjan NA, Evans DB, Wolff RA, Ballo MT, et al. (2001) Toxicity and efficacy of concurrent Gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 29: 9-18.
31. Mehta VK, Fisher G, Ford JA, Poen JC, Vierra MA, et al. (2001) Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 5: 27-35.
32. Osti MF, Costa AM, Bianciardi F, De Nicolo M, Donato V, et al. (2001) Concomitant radiotherapy with protracted 5-fluorouracil infusion in locally advanced carcinoma of the pancreas: a phase II study. *Tumori* 87: 398-401.

33. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, Cooper HS, Meropol NJ, et al. (2001) Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 5: 121-130.
34. Pipas JM, Mitchell SE, Barth RJ, Jr., Vera-Gimon R, Rathmann J, et al. (2001) Phase I study of twice-weekly Gemcitabine and concomitant external-beam radiotherapy in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1317-1322.
35. White RR, Paulson EK, Freed KS, Keogan MT, Hurwitz HI, et al. (2001) Staging of pancreatic cancer before and after neoadjuvant chemoradiation. *J Gastrointest Surg* 5: 626-633.
36. White RR, Hurwitz HI, Morse MA, Lee C, Anscher MS, et al. (2001) Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 8: 758-765.
37. Wolff RA, Evans DB, Gravel DM, Lenzi R, Pisters PW, et al. (2001) Phase I trial of Gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 7: 2246-2253.
38. Arnoletti JP, Hoffman JP, Ross EA, Kagan SA, Meropol NJ, et al. (2002) Preoperative chemoradiation in the management of adenocarcinoma of the body of the pancreas. *Am Surg* 68: 330-335; discussion 335-336.
39. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, Wolff RA, Ballo MT, et al. (2002) Is the therapeutic index better with Gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 1293-1302.
40. de Lange SM, van Groeningen CJ, Meijer OW, Cuesta MA, Langendijk JA, et al. (2002) Gemcitabine-radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 38: 1212-1217.
41. Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, Faraggi D, Gaitini D, et al. (2002) Phase II study of Gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 81: 138-143.
42. Kim HJ, Czischke K, Brennan MF, Conlon KC (2002) Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer? *J Gastrointest Surg* 6: 763-769.
43. Moutardier V, Giovannini M, Lelong B, Monges G, Bardou VJ, et al. (2002) A phase II single institutional experience with preoperative radiochemotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 28: 531-539.
44. Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, et al. (2002) Preoperative paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol* 20: 2537-2544.
45. Rau HG, Wichmann MW, Wilkowski R, Heinemann V, Sackmann M, et al. (2002) [Surgical therapy of locally advanced and primary inoperable pancreatic carcinoma after neoadjuvant preoperative radiochemotherapy]. *Chirurg* 73: 132-137.
46. Al-Sukhun S, Zalupski MM, Ben-Josef E, Vaitkevicius VK, Philip PA, et al. (2003) Chemoradiotherapy in the treatment of regional pancreatic carcinoma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 26: 543-549.
47. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, Eckhauser FE, Greenson JK, et al. (2003) Surgical resection following radiation therapy with concurrent Gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 7: 766-772.
48. Aristu J, Canon R, Pardo F, Martinez-Monge R, Martin-Algarra S, et al. (2003) Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 26: 30-36.
49. Brunner TB, Grabenbauer GG, Klein P, Baum U, Papadopoulos T, et al. (2003) Phase I trial of strictly time-scheduled Gemcitabine and cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 144-153.
50. Magnin V, Moutardier V, Giovannini MH, Lelong B, Giovannini M, et al. (2003) Neoadjuvant preoperative chemoradiation in patients with pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 1300-1304.
51. Sasson AR, Wetherington RW, Hoffman JP, Ross EA, Cooper H, et al. (2003) Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: analysis of histopathology and outcome. *Int J Gastrointest Cancer* 34: 121-128.

52. Wilkowski R, Thoma M, Heinemann V, Rau HG, Wagner A, et al. (2003) [Radiochemotherapy with Gemcitabine and cisplatin in pancreatic cancer -- feasible and effective]. *Strahlenther Onkol* 179: 78-86.
53. Calvo FA, Matute R, Garcia-Sabrido JL, Gomez-Espi M, Martinez NE, et al. (2004) Neoadjuvant chemoradiation with tegafur in cancer of the pancreas: initial analysis of clinical tolerance and outcome. *Am J Clin Oncol* 27: 343-349.
54. Gnant M, Kuehrer I, Teleky B, Goetzinger P, Penz M, et al. (2004) Effect of neoadjuvant chemotherapy with Gemcitabine and docetaxel on 3-year survival and resection rate in previously unresectable locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22: 4234.
55. Joensuu TK, Kiviluoto T, Karkkainen P, Vento P, Kivisaari L, et al. (2004) Phase I-II trial of twice-weekly Gemcitabine and concomitant irradiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 444-452.
56. Moutardier V, Magnin V, Turrini O, Viret F, Hennekinne-Mucci S, et al. (2004) Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 437-443.
57. Staley CA, Harris WB, Landry J, Small W, Kooby D, et al. (2004) Neoadjuvant induction chemotherapy followed by chemoradiation: a phase I trial of Gemcitabine, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced pancreatic/gastrointestinal malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 13: 697-709, x.
58. Wilkowski R, Thoma M, Schauer R, Wagner A, Heinemann V (2004) Effect of chemoradiotherapy with Gemcitabine and cisplatin on locoregional control in patients with primary inoperable pancreatic cancer. *World J Surg* 28: 1011-1018.
59. Zimmermann FB, Schuhmacher C, Lersch C, Bernhardt B, Pickel P, et al. (2004) Sequential and/or concurrent hypofractionated radiotherapy and concurrent chemotherapy in neoadjuvant treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. Outcome and patterns of failure. *Hepatogastroenterology* 51: 1842-1846.
60. Bettini N, Moutardier V, Turrini O, Bories E, Monges G, et al. (2005) Preoperative locoregional re-evaluation by endoscopic ultrasound in pancreatic ductal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation. *Gastroenterol Clin Biol* 29: 659-663.
61. Magnino A, Gatti M, Massucco P, Sperti E, Faggiuolo R, et al. (2005) Phase II trial of primary radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer. *Oncology* 68: 493-499.
62. Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, Sasaki Y, Yamada T, et al. (2005) Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative and postoperative chemoradiation, extended pancreatectomy, and postoperative liver perfusion chemotherapy for locally advanced cancers of the pancreatic head. *Ann Surg Oncol* 12: 629-636.
63. Pipas JM, Barth RJ, Jr., Zaki B, Tsapakos MJ, Suriawinata AA, et al. (2005) Docetaxel/Gemcitabine followed by Gemcitabine and external beam radiotherapy in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 12: 995-1004.
64. Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, Adhoute X, Vendrely V, et al. (2005) Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Am Coll Surg* 201: 359-365.
65. Smeenk HG, de Castro SM, Jeekel JJ, Kazemier G, Busch OR, et al. (2005) Locally advanced pancreatic cancer treated with radiation and 5-fluorouracil: a first step to neoadjuvant treatment? *Dig Surg* 22: 191-197.
66. White RR, Xie HB, Gottfried MR, Czito BG, Hurwitz HI, et al. (2005) Significance of histological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 12: 214-221.
67. Adhoute X, Smith D, Vendrely V, Rault A, Sa Cunha A, et al. (2006) Subsequent resection of locally advanced pancreatic carcinoma after chemoradiotherapy. *Gastroenterol Clin Biol* 30: 224-230.
68. Czito BG, Hong TJ, Cohen DP, Petros WP, Tyler DS, et al. (2006) A phase I study of eniluracil/5-FU in combination with radiation therapy for potentially resectable and/or unresectable cancer of the pancreas and distal biliary tract. *Cancer Invest* 24: 9-17.
69. Delpero JR, Turrini O (2006) [Locally advanced pancreatic adenocarcinoma. Chemoradiotherapy, reevaluation and secondary resection]. *Cancer Radiother* 10: 462-470.

70. Krempien RC, Mütter MW, Timke C, Huber PE, Friess H, et al. (2006) Phase II study evaluating trimodal therapy with cetuximab intensity modulated radiotherapy (IMRT) and Gemcitabine for patients with locally advanced pancreatic cancer [ISRCTN56652283]. *J Clin Oncol* 24: 4100.
71. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, Sperti E, Gatti M, et al. (2006) Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 13: 1201-1208.
72. Mornex F, Girard N, Scoazec JY, Bossard N, Ychou M, et al. (2006) Feasibility of preoperative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: The French SFRO-FFCD 97-04 Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 1471-1478.
73. Talamonti MS, Small W, Jr., Mulcahy MF, Wayne JD, Attaluri V, et al. (2006) A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose Gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 13: 150-158.
74. White RR, Kattan MW, Haney JC, Clary BM, Pappas TN, et al. (2006) Evaluation of preoperative therapy for pancreatic cancer using a prognostic nomogram. *Ann Surg Oncol* 13: 1485-1492.
75. Wilkowski R, Thoma M, Bruns C, Wagner A, Heinemann V (2006) Chemoradiotherapy with Gemcitabine and continuous 5-FU in patients with primary inoperable pancreatic cancer. *Jop* 7: 349-360.
76. Desai SP, Ben-Josef E, Normolle DP, Francis IR, Greenson JK, et al. (2007) Phase I study of oxaliplatin, full-dose Gemcitabine, and concurrent radiation therapy in pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 25: 4587-4592.
77. Fogelman DR, Schreiber S, Sherman W, Siegel AB, Ennis R, et al. (2007) Neoadjuvant GTX and radiation for unresectable pancreatic cancer: A prospective phase II trial. *Gastrointestinal Cancers Symposium*.
78. Macchia G, Valentini V, Mattiucci GC, Mantini G, Alfieri S, et al. (2007) Preoperative chemoradiation and intra-operative radiotherapy for pancreatic carcinoma. *Tumori* 93: 53-60.
79. Nakamori S, Kashiwazaki M, Tsujinaka T, Miyamoto A, Takeda Y, et al. (2007) Phase I study of neoadjuvant chemoradiation with Gemcitabine and accelerated hyperfractionated radiation for potentially resectable pancreatic cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium*.
80. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, et al. (2007) A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: Gemcitabine alone versus Gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 14: 2088-2096.
81. Takamori H, Kanemitsu K, Chikamoto A, Ishiko T, Beppu T, et al. (2007) A novel multimodality treatment for resectable pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 25: 4630.
82. Vento P, Mustonen H, Joensuu T, Karkkainen P, Kivilaakso E, et al. (2007) Impact of preoperative chemoradiotherapy on survival in patients with resectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 13: 2945-2951.
83. Yamazaki H, Nishiyama K, Koizumi M, Tanaka E, Ioka T, et al. (2007) Concurrent chemoradiotherapy for advanced pancreatic cancer: 1,000 mg/m² Gemcitabine can be administered using limited-field radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 183: 301-306.
84. Allendorf JD, Lauerma M, Bill A, DiGiorgi M, Goetz N, et al. (2008) Neoadjuvant chemotherapy and radiation for patients with locally unresectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, efficacy, and survival. *J Gastrointest Surg* 12: 91-100.
85. Brown KM, Siripurapu V, Davidson M, Cohen SJ, Konski A, et al. (2008) Chemoradiation followed by chemotherapy before resection for borderline pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 195: 318-321.
86. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, et al. (2008) Preoperative Gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 26: 3496-3502.
87. Golcher H, Brunner T, Grabenbauer G, Merkel S, Papadopoulos T, et al. (2008) Preoperative chemoradiation in adenocarcinoma of the pancreas. A single centre experience advocating a new treatment strategy. *Eur J Surg Oncol* 34: 756-764.
88. Greer SE, Pipas JM, Sutton JE, Zaki BI, Tsapakos M, et al. (2008) Effect of neoadjuvant therapy on local recurrence after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 206: 451-457.

89. Heinrich S, Pestalozzi BC, Schafer M, Weber A, Bauerfeind P, et al. (2008) Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with Gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 26: 2526-2531.
90. Le Scodan R, Mornex F, Partensky C, Mercier C, Valette PJ, et al. (2008) Histopathological response to preoperative chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: the French Phase II FFCD 9704-SFRO Trial. *Am J Clin Oncol* 31: 545-552.
91. Lind PA, Isaksson B, Almstrom M, Johnsson A, Albiin N, et al. (2008) Efficacy of preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Acta Oncol* 47: 413-420.
92. Marti JL, Hochster HS, Hiotis SP, Donahue B, Ryan T, et al. (2008) Phase I/II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 15: 3521-3531.
93. Small W, Mulcahy M, Benson A, Gold S, Rademaker F, et al. (2008) A phase II trial of weekly Gemcitabine and bevacizumab in combination with abdominal radiation therapy in patients with localized pancreatic cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium*.
94. Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, Kagan SA, Cohen SJ, et al. (2008) Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol* 15: 1399-1406.
95. Takai S, Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, Takahashi K, et al. (2008) Neoadjuvant chemoradiation in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Pancreas* 36: e26-32.
96. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CC, Lee JE, et al. (2008) Preoperative Gemcitabine and cisplatin followed by Gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 26: 3487-3495.
97. Bjerregaard JK, Mortensen MB, Jensen HA, Frstrup C, Svolgaard B, et al. (2009) Long-term results of concurrent radiotherapy and UFT in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol*.
98. Cardenes HR, Chiorean EG, Perkins S, DeWitt J, Schmidt M, et al. (2009) Long-term follow-up of a pilot study using neoadjuvant Gemcitabine, erlotinib and hypofractionated radiation therapy for potentially resectable pancreatic cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium*.
99. Chaudhary UB, Gudena V, Cole S, O'Brien P, Montero AJ, et al. (2009) Preliminary results of a phase II neoadjuvant trial with Gemcitabine/oxaliplatin and cetuximab followed by surgery or concurrent intensity modulated radiation therapy (IMRT) with capecitabine for patients with borderline resectable and unresectable nonmetastatic pancreatic cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium*.
100. Chen J, Li D, Killary AM, Sen S, Amos CI, et al. (2009) Polymorphisms of p16, p27, p73, and MDM2 modulate response and survival of pancreatic cancer patients treated with preoperative chemoradiation. *Ann Surg Oncol* 16: 431-439.
101. Choi M, Heilbrun LK, Venkatramanamoorthy R, Lawhorn-Crews JM, Zalupski MM, et al. (2009) Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Monitor Clinical Outcomes in Patients Treated With Neoadjuvant Chemo-Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Am J Clin Oncol*.
102. Kim YE, Park MS, Hong HS, Kang CM, Choi JY, et al. (2009) Effects of neoadjuvant combined chemotherapy and radiation therapy on the CT evaluation of resectability and staging in patients with pancreatic head cancer. *Radiology* 250: 758-765.
103. Laurent S, Monsaert E, Boterberg T, Demols A, Borbath I, et al. (2009) Feasibility of radiotherapy with concomitant Gemcitabine and oxaliplatin in locally advanced pancreatic cancer and distal cholangiocarcinoma: a prospective dose finding phase I-II study. *Ann Oncol*.
104. Masui T, Doi R, Kawaguchi Y, Koizumi M, Kida A, et al. (2009) Gemcitabine and S-1 combined neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium*.
105. Maximous DW, Abdel-Wanis ME, El-Sayed MI, Abd-Elsayed AA (2009) Preoperative Gemcitabine based chemo-radiotherapy in locally advanced non metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Int Arch Med* 2: 7.
106. Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, Takahashi H, Gotoh K, et al. (2009) Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose Gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg* 250: 88-95.

107. Rifkind J, Barth Jr R, Zaki B, Ripple G, Tsapakos M, et al. (2009) Neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer: The Dartmouth experience. *Gastrointestinal Cancers Symposium*.
108. Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, Takahashi K, Matsui Y, et al. (2009) Surgical results after preoperative chemoradiation therapy for patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 38: 282-288.
109. Stokes JB, Walters DM, Nolan NJ, Stelow EB, Rich TA, et al. (2009) Outcome following neoadjuvant therapy for borderline resectable pancreatic cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium*.
110. Tinkl D, Grabenbauer GG, Golcher H, Meyer T, Papadopoulos T, et al. (2009) Downstaging of pancreatic carcinoma after neoadjuvant chemoradiation. *Strahlenther Onkol* 185: 557-566.
111. Turrini O, Viret F, Moureau-Zabotto L, Guiramand J, Moutardier V, et al. (2009) Neoadjuvant 5 fluorouracil-cisplatin chemoradiation effect on survival in patients with resectable pancreatic head adenocarcinoma: a ten-year single institution experience. *Oncology* 76: 413-419.

4. Oxford - Levels of Evidence (March 2009)

Level 1A	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	1a SR (with homogeneity*) of RCTs SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
Level 1b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡) Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR† validated in a single population Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre Prospective cohort study with good follow-up**** Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
Level 1c	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	All or none§ All or none case series Absolute SpPins and SnNouts†† All or none case-series Absolute better-value or worse-value analyses ††††
Level 2a	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	SR (with homogeneity*) of cohort studies SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies SR (with homogeneity*) of 2b and better studies SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
Level 2b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% followup) Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split sample §§§ only Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases Retrospective cohort study, or poor follow-up Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
Level 2c	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	"Outcomes" Research; Ecological studies "Outcomes" Research Ecological studies Audit or outcomes research
Level 3a	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom	SR (with homogeneity*) of case-control studies SR (with homogeneity*) of 3b and better studies SR (with homogeneity*) of 3b and better studies SR (with homogeneity*) of 3b and better studies

	prevalence Economic and decision analyses	
Level 3b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual Case-Control Study Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards Non-consecutive cohort study, or very limited population Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses Incorporating clinically sensible variations.
Level 4	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Case-series (and poor quality cohort and casecontrol studies§§) Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***) Case-control study, poor or nonindependent reference standard Case-series or superseded reference standards Analysis with no sensitivity analysis
Level 5	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

NOTES

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because:

EITHER a single result with a wide Confidence Interval

OR a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
†	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
‡	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and nonexposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
††	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules out the diagnosis.
‡‡	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
†††	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
††††	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no

	correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic).

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009)
(for definitions of terms used see glossary at <http://www.cebm.net/?o=1116>)

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

VI. Literatur

1. Brunner TB, Scott-Brown M. The role of radiotherapy in multimodal treatment of pancreatic carcinoma. *Radiat Oncol* 2010;5:64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20615227>
2. Diener MK, Knaebel HP, Heukauffer C, Antes G, Buchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007;245(2):187-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17245171>
3. Morganti AG, Massaccesi M, La TG, Caravatta L, Piscopo A, Tambaro R, Sofo L, Sallustio G, Ingrosso M, Macchia G, Deodato F, Picardi V, Ippolito E, Cellini N, Valentini V. A systematic review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(1):194-205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19856029>
4. Morak MJ, van der GA, Incrocci L, van DH, Hermans JJ, Jeekel J, Hop WC, Kazemier G, van Eijck CH. Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008;248(6):1031-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092348>
5. Regine WF, Winter KA, Abrams R, Safran H, Hoffman JP, Konski A, Benson AB, Macdonald JS, Rich TA, Willett CG. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18(5):1319-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499862>
6. Yovino S, Poppe M, Jabbour S, David V, Garofalo M, Pandya N, Alexander R, Hanna N, Regine WF. Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(1):158-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399035>
7. Nagai S, Fujii T, Kodera Y, Kanda M, Sahin TT, Kanzaki A, Yamada S, Sugimoto H, Nomoto S, Takeda S, Morita S, Nakao A. Prognostic implications of intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Pancreatol* 2011;11(1):68-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525774>
8. Karasawa K, Sunamura M, Okamoto A, Nemoto K, Matsuno S, Nishimura Y, Shibamoto Y. Efficacy of novel hypoxic cell sensitiser doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomised study. *Radiother Oncol* 2008;87(3):326-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342968>
9. Messick C, Hardacre JM, McGee MF, Siegel CT, Stellato TA, Sanabria JR, Kinsella TJ, Schulak JA. Early experience with intraoperative radiotherapy in patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2008;195(3):308-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207129>

10. Ruano-Ravina A, Almazan OR, Guedea F. Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2008;87(3):318-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199514>
11. Sunamura M, Karasawa K, Okamoto A, Ogata Y, Nemoto K, Hosotani R, Nishimura Y, Matsui K, Matsuno S. Phase III trial of radiosensitizer PR-350 combined with intraoperative radiotherapy for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2004;28(3):330-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15084982>
12. Zygogianni GA, Kyrgias G, Kouvaris J, Antypas C, Skarlatos J, Armpilia C, Nikiteas N, Kouloulis EV. Intraoperative radiation therapy on pancreatic cancer patients: a review of the literature. *Minerva Chir* 2011;66(4):361-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873971>
13. Showalter TN, Rao AS, Rani AP, Rosato FE, Rosato EL, Andrel J, Hyslop T, Xu X, Berger AC. Does intraoperative radiation therapy improve local tumor control in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? A propensity score analysis. *Ann Surg Oncol* 2009;16(8):2116-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19437078>
14. Kasperk R, Klever P, Andreopoulos D, Schumpelick V. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma. *British Journal of Surgery* 1995;82(9):1259-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7552013>
15. Takahashi S, Aiura K, Saitoh J, Hayatsu S, Kitajima M, Ogata Y. Treatment strategy for pancreatic head cancer: pylorus-preserving pancreatoduodenectomy, intraoperative radiotherapy and portal catheterization. *Digestion* 1999;60 Suppl 1:130-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10026447>
16. Reni M, Panucci MG, Ferreri AJ, Balzano G, Passoni P, Cattaneo GM, Cordio S, Scaglietti U, Zerbi A, Ceresoli GL, Fiorino C, Calandrino R, Staudacher C, Villa E, Di C, V. Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):651-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11395232>
17. Ma HB, Di ZL, Wang XJ, Kang HF, Deng HC, Bai MH. Effect of intraoperative radiotherapy combined with external beam radiotherapy following internal drainage for advanced pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10(11):1669-771. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162548>
18. Yamaguchi K, Nakamura K, Kobayashi K, Nakano K, Konomi H, Mizumoto K, Tanaka M. ERT following IORT improves survival of patients with resectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2005;52(64):1244-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16001672>
19. Kichenadasse G, Nott L, O'Neill S, Price T, Karapetis C, Leung JT. Adjuvant therapy for resected pancreatic adenocarcinoma. Kichenadasse Ganessan , Nott Louise , O'Neill Siobhan , Price Timothy , Karapetis Christos , Leung John T Adjuvant therapy for resected pancreatic adenocarcinoma Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols 2010 Issue 1 John Wiley & Sons , Ltd Chi 2010.
20. Khanna A, Walker GR, Livingstone AS, Arheart KL, Rocha-Lima C, Koniaris LG. Is adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg* 2006;10(5):689-97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16713541>

21. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Neoptolemos JP. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;92(8):1372-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812554>
22. Bosset JF, Pavy JJ, Gillet M, Mantion G, Pelissier E, Schraub S. Conventional external irradiation alone as adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: results of a prospective study. *Radiother Oncol* 1992;24(3):191-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1357725>
23. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120(8):899-903. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4015380>
24. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1987;59(12):2006-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3567862>
25. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, Zahurak ML, Dooley WC, Coleman J, Sauter PK, Pitt HA, Lillemoe KD, Cameron JL. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997;225(5):621-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193189>
26. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, van PR, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230(6):776-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615932>
27. Garofalo MC, Regine WF, Tan MT. On statistical reanalysis, the EORTC trial is a positive trial for adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. *Ann Surg* 2006;244(2):332-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16858208>
28. Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC, Erdmann J, Tran KC, Debois M, Van CE, van DH, Klinkenbijn JH, Jeekel J. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg* 2007;246(5):734-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968163>
29. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Begler H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Buchler MW. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358(9293):1576-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11716884>
30. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Begler H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Buchler MW. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350(12):1200-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028824>
31. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, van TG, Vergauwe P, Peeters M, Polus M, Praet M, Mauer M, Collette L, Budach V, Lutz M, Van CE, Haustermans K. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-

- 9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28(29):4450-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837948>
32. Knaebel HP, Marten A, Schmidt J, Hoffmann K, Seiler C, Lindel K, Schmitz-Winnenthal H, Fritz S, Herrmann T, Goldschmidt H, Krempien R, Mansmann U, Debus J, Diehl V, Buchler MW. Phase III trial of postoperative cisplatin, interferon alpha-2b, and 5-FU combined with external radiation treatment versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma -- CapRI: study protocol [ISRCTN62866759]. *BMC Cancer* 2005;5:37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826316>
33. Marten A, Schmidt J, Debus J, Harig S, Lindel K, Klein J, Bartsch DK, Capussotti L, Zülke C, Buchler M. CapRI: Final results of the open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon-alpha2b (CRI) versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma (PAC). ASCO Annual Meeting, Abstract No. LBA4012. *J Clin Oncol* 2010;28:18s.
http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=40353
34. Marten A, Schmidt J, Ose J, Harig S, Abel U, Munter MW, Jager D, Friess H, Mayerle J, Adler G, Seufferlein T, Gress T, Schmid R, Buchler MW. A randomized multicentre phase II trial comparing adjuvant therapy in patients with interferon alpha-2b and 5-FU alone or in combination with either external radiation treatment and cisplatin (CapRI) or radiation alone regarding event-free survival - CapRI-2. *BMC Cancer* 2009;9:160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470159>
35. Sorg C, Schmidt J, Buchler MW, Edler L, Marten A. Examination of external validity in randomized controlled trials for adjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2009;38:542-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19287330>
36. Iott MJ, Corsini MM, Miller RC. Evidence-based guidelines for adjuvant therapy for resected adenocarcinoma of the pancreas. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12(4):599-605.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676327>
37. Carter R, Stocken DD, Ghaneh P, Bramhall SR, Olah A, Kelemen D, Bassi C, Friess H, Dervenis C, Spry N, Buchler MW, Neoptolemos JP. Longitudinal quality of life data can provide insights on the impact of adjuvant treatment for pancreatic cancer-Subset analysis of the ESPAC-1 data. *Int J Cancer* 2009;124(12):2960-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330830>
38. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, Robinson R, Laheru DA, Jaffee E, Hruban RH, Campbell KA, Wolfgang CL, Asrari F, Donehower R, Hidalgo M, Diaz LA, Jr., Yeo C, Cameron JL, Schulick RD, Abrams R. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3503-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640931>
39. Brunner TB, Grabenbauer GG, Meyer T, Golcher H, Sauer R, Hohenberger W. Primary resection versus neoadjuvant chemoradiation followed by resection for locally resectable or potentially resectable pancreatic carcinoma without distant metastasis. A multi-centre prospectively randomised phase II-study of the Interdisciplinary Working Group Gastrointestinal Tumours (AIO, ARO, and CAO). *BMC Cancer* 2007;7:41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338829>

40. Golcher H, Witzigmann H, Marti L, Lange J, Bechstein W, Bruns C, Jungnickel H, Hauss J, Schreiber S, Brunner T, Grabenbauer G, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W. Preoperative chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreas (ISRCTN 78805636): results of a randomized trial (Poster). 30. Deutscher Krebskongress. 22.-25. Februar 2012, Berlin. 2012.
41. Andriulli A, Festa V, Botteri E, Valvano MR, Koch M, Bassi C, Maisonneuve P, Sebastiano PD. Neoadjuvant/Preoperative Gemcitabine for Patients with Localized Pancreatic Cancer: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Ann Surg Oncol* 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012027>
42. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum BC, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010;7(4):e1000267. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422030>
43. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, Weese JL, Solin L, Benson AB, III. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16(1):317-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440759>
44. Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery* 2011;150(3):466-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878232>
45. Barbier L, Turrini O, Gregoire E, Viret F, Le Treut YP, Delperro JR. Pancreatic head resectable adenocarcinoma: preoperative chemoradiation improves local control but does not affect survival. *HPB (Oxford)* 2011;13(1):64-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159106>
46. Takahashi H, Ogawa H, Ohigashi H, Gotoh K, Yamada T, Ohue M, Miyashiro I, Noura S, Kishi K, Motoori M, Shingai T, Nakamura S, Nishiyama K, Yano M, Ishikawa O. Preoperative chemoradiation reduces the risk of pancreatic fistula after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2011;150(3):547-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621236>
47. Earle CC, Agboola O, Maroun J, Zuraw L. The treatment of locally advanced pancreatic cancer: a practice guideline. *Can J Gastroenterol* 2003;17(3):161-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12677264>
48. Sultana A, Tudur SC, Cunningham D, Starling N, Tait D, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007;96(8):1183-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17406358>
49. Huguet F, Girard N, Guerche CS, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27(13):2269-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307501>
50. Zhu CP, Shi J, Chen YX, Xie WF, Lin Y. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2011;99(2):108-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571383>

51. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouche O, Bosset JF, Aparicio T, Mineur L, Azzedine A, Hammel P, Butel J, Stremstoerfer N, Maingon P, Bedenne L. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19(9):1592-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467316>
52. Wilkowski R, Boeck S, Ostermaier S, Sauer R, Herbst M, Fietkau R, Flentje M, Mieth S, Boettcher HD, Scholten T, Bruns CJ, Rau HG, Hinke A, Heinemann V. Chemoradiotherapy with concurrent gemcitabine and cisplatin with or without sequential chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs chemoradiotherapy with concurrent 5-fluorouracil in patients with locally advanced pancreatic cancer--a multi-centre randomised phase II study. *Br J Cancer* 2009;101(11):1853-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19904268>
53. Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, Flynn P, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB, III. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4105-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969502>
54. Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K, Funakoshi A, Wakasugi H, Asano T, Hishinuma S, Ogata Y, Sunamura M, Yamaguchi K, Tanaka M, Takao S, Aikou T, Hirata K, Maguchi H, Aiura K, Aoki T, Kakita A, Sasaki M, Ozaki M, Matsusue S, Higashide S, Noda H, Ikeda S, Maetani S, Yoshida S. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today* 2008;38(11):1021-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18958561>
55. Imamura M, Doi R, Imaizumi T, Funakoshi A, Wakasugi H, Sunamura M, Ogata Y, Hishinuma S, Asano T, Aikou T, Hosotani R, Maetani S. A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery* 2004;136(5):1003-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15523393>