

S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom

Version 1.0 - Oktober 2013

AWMF-Registernummer: 032/0100L

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie.....	5
1.1. Herausgeber.....	5
1.2. Federführende Fachgesellschaft.....	5
1.3. Kontakt.....	5
1.4. Finanzierung der Leitlinie.....	5
1.5. Zitierweise.....	5
1.6. Besonderer Hinweis.....	6
1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie.....	7
1.8. Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	8
1.8.1. Koordination und Redaktion.....	8
1.8.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	8
1.8.3. Zusammensetzung der AG Qualitätsindikatoren.....	11
1.8.4. Patientenbeteiligung.....	12
1.8.5. Methodische Begleitung bei der 1. Aktualisierung.....	12
1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie.....	13
2. Einführung.....	14
2.1. Wesentliche Neuerungen durch die 1. Aktualisierung der Leitlinie (2013).....	14
2.2. Geltungsbereich und Zweck.....	15
2.2.1. Zielsetzung und Fragestellung.....	15
2.2.2. Adressaten.....	18
2.2.3. Verbreitung und Implementierung der Leitlinie.....	18
2.2.4. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	19
2.2.5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	19
2.3. Grundlagen der Methodik.....	20
2.3.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford.....	20
2.3.2. Schema der Empfehlungsgraduierung.....	22
2.3.3. Statements.....	24
2.3.4. Good Clinical Practice (GCP).....	24
2.3.5. Aktualität der Empfehlungen.....	24
2.4. Verwendete Abkürzungen.....	26
3. Epidemiologie.....	30
4. Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen.....	31
4.1. Risikofaktoren.....	31
4.1.1. Einleitung.....	31
4.1.2. Ernährung.....	31
4.1.3. Lebensgewohnheiten.....	39

4.1.4.	Berufsbedingte Risikofaktoren	41
4.2.	Medikamentöse Prophylaxe	42
4.3.	Screening bei asymptomatischer Bevölkerung	42
4.4.	Risikogruppen – Identifikation und Überwachung	44
4.4.1.	Sporadisches Pankreaskarzinom in der Familie (sporadic pancreatic cancer kindred: SPC)	44
4.4.2.	Familiäres Pankreaskarzinom (familial pancreatic cancer kindred: FPC)	45
4.4.3.	Weitere Erkrankungen/Syndrome, die mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sind	46
4.4.4.	Andere Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom einhergehen können	49
5.	Diagnostik	53
5.1.	Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen	53
5.2.	Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik	55
5.3.	Histologie, Zytologie und Labordiagnostik	57
5.3.1.	Zytologische Diagnostik	57
5.3.2.	Laboruntersuchungen	57
5.3.3.	Gewebediagnostik: Vorgehen bei Raumforderungen im Pankreas	58
5.4.	Präoperative Ausbreitungsdiagnostik	60
5.5.	Zystische Prozesse	61
5.6.	Therapieevaluation in der palliativen Situation	62
6.	Chirurgische Therapie (kurative Intention)	63
6.1.	Einleitung	63
6.2.	Präoperative chirurgische Diagnostik	64
6.3.	Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom	65
6.3.1.	Kriterien der Resektabilität	66
6.3.2.	Definition von grenzwertiger Resektabilität („borderline resectability“) beim Pankreaskarzinom	69
6.4.	Chirurgisches Vorgehen bei Fernmetastasen	70
6.5.	Vorgehen bei präoperativ vorliegender Cholestase	70
6.6.	Perioperative Antibiotikaphylaxe	71
6.7.	Perioperative Somatostatinprophylaxe	72
6.8.	Operatives Vorgehen beim Pankreaskarzinom	73
6.8.1.	Intraoperative Peritoneallavage/Zytologie	73
6.8.2.	Resektionsausmaß	73
6.8.3.	Lymphadenektomie	75
6.9.	Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats	77
6.10.	Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats	79
7.	Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms	82

8. Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms	94
8.1. Einführung	94
8.2. Indikation zur Chemotherapie.....	94
8.3. Medikamente zur palliativen Erstlinientherapie	95
8.4. Kombinationen mit „Targeted agents“	96
8.4.1. Gemcitabin/Erlotinib	96
8.4.2. Weitere Kombinationen	97
8.5. Chemotherapiekombinationen	98
8.5.1. FOLFIRINOX.....	98
8.5.2. Andere Kombinationschemotherapien (Gemcitabin-basiert).....	99
8.5.3. Einsatz molekularer Marker zur Therapiesteuerung	100
8.5.4. Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie.....	100
8.5.5. Einsatz einer palliativen Strahlentherapie	100
9. Supportive Therapie und Nachsorge.....	101
9.1. Schmerztherapie	101
9.2. Ernährung und Tumorkachexie	106
9.2.1. Enterale Ernährung.....	106
9.3. Supportive Therapie weiterer Symptome eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms.....	108
9.3.1. Maßnahmen bei Tumor-bedingter Cholestase	109
9.3.2. Tumor-bedingte Stenosen des oberen Gastrointestinaltraktes.....	111
9.4. Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit Pankreaskarzinom	114
9.5. Nachsorge	115
9.5.1. Nachsorgeprogramm nach kurativer Resektion	115
9.6. Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms	115
10. Qualitätsindikatoren	116
11. Abbildungsverzeichniss	119
12. Tabellenverzeichnis	119
13. Literatur	120

1. Informationen zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die aktualisierte Fassung der 2006 erstmals erstellten S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom.

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



1.3. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.4. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) gefördert.

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, 2013, AWMF Registernummer: 032-0100L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des OL reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF [1] und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.8.1. Koordination und Redaktion

Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein, Universitätsklinikum Ulm

Projektmanagement

- Dr. med. Marc Porzner, Universitätsklinikum Ulm
- Anja Wölfer, Universitätsklinikum Halle (Saale)

1.8.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In Tabelle 1 sind die Autoren der ersten Auflage (2006) und in Tabelle 2 die beteiligten Personen an der 1. Aktualisierung (2013) aufgelistet.

Tabelle 1: Beteiligte Autoren und Organisationen an der ersten Auflage (2006) der Leitlinien zum exokrinen Pankreaskarzinom

Autoren	Organisation
Adler, Guido Prof. Dr.	DGVS
Bischoff, Stephan Prof. Dr.	DGE
Brambs, Hans-Jürgen Prof. Dr.	DRG
Feuerbach, Stefan Prof. Dr.	DRG
Grabenbauer, Gerhard Prof. Dr.	DEGRO
Hahn, Stephan Prof. Dr.	DGVS
Heinemann, Volker Prof. Dr.	DGHO/ AIO
Hohenberger, Werner Prof. Dr.	DGAV/ CAO-V
Kopp, Ina Prof. Dr.	AWMF
Langrehr, Jan Prof. Dr.	DGCH/ CAO-V
Lutz, Manfred Prof. Dr.	DGVS
Micke, Oliver PD Dr.	DEGRO
Neuhaus, Horst Prof. Dr.	DGVS
Neuhaus, Peter Prof. Dr.	DGAV
Oettle, Helmut PD Dr.	DGHO/ AIO
Schlag, Peter Prof. Dr.	DGCH
Schlottmann, Klaus PD Dr.	DGVS
Schmid, Roland Prof. Dr.	DGVS
Schmiegel, Wolff Prof. Dr.	DGVS
Seufferlein, Thomas Prof. Dr.	DGVS
Werner, Jens Prof. Dr.	DGAV/ CAO-V
Wiedenmann, Bertram Prof. Dr.	DGVS

Tabelle 2: Beteiligte Personen und Organisationen an der 1. Aktualisierung (2013)

Autoren	Organisation
Arnold, Dirk Prof. Dr.	DGHO
Becker, Thomas Prof. Dr.	CAO-V
Büchler, Markus Prof. Dr.	CAO-V
Budach, Volker Prof. Dr.	ARO
Ceyhan, Güralp PD Dr.	DGAV
Esposito, Irene Prof. Dr.	DGP
Fietkau, Rainer Prof. Dr.	ARO
Follmann, Markus Dr. MPH, MSc	OL
Friess, Helmut Prof. Dr.	DGAV
Galle, Peter Prof. Dr.	DGVS
Geißler, Michael Prof. Dr.	DGVS
Glanemann, Matthias Prof. Dr.	CAO-V
Gress, Thomas Prof. Dr.	DGVS
Heinemann, Volker Prof. Dr.	DGHO/ AIO
Hohenberger, Werner Prof. Dr.	CAO-V
Hopt, Ulrich Prof. Dr.	DGAV
Izbicki, Jakob Prof. Dr.	CAO-V/ DGAV
Klar, Ernst Prof. Dr.	CAO-V
Kleeberg, Jürgen	AdP
Kleeff, Jörg Prof. Dr.	CAO-V
Klöppel, Günter Prof. Dr.	DGP
Kopp, Ina Prof. Dr.	AWMF
Kullmann, Frank Prof. Dr.	DGVS
Langer, Thomas Dipl.-Soz.Wiss.	OL
Langrehr, Jan Prof. Dr.	CAO-V
Lerch, Markus Prof. Dr.	DGVS
Löhr, Matthias Prof. Dr.	DGVS
Lüttges, Jutta Prof. Dr.	DGP
Lutz, Manfred Prof. Dr.	DGVS
Mayerle, Julia Prof. Dr.	DGVS
Michl, Patrick Prof. Dr.	DGVS
Möller, Peter Prof. Dr.	DGP
Molls, Michael Prof. Dr.	DEGRO
Münter, Marc Prof. Dr.	DEGRO
Nothacker, Monika Dr. MPH	ÄZQ/ AWMF
Oettle, Helmut PD Dr.	DGHO/ AIO
Porzner, Marc Dr.	DGVS

Autoren	Organisation
Post, Stefan Prof. Dr.	CAO-V
Reinacher-Schick, Anke Prof. Dr.	DGVS
Röcken, Christoph Prof. Dr.	DGP
Roeb, Elke Prof. Dr.	DGVS
Saeger, Hans-Detlev Prof. Dr.	CAO-V/ DGAV
Schmid, Roland Prof. Dr.	DGVS
Schmiegel, Wolff Prof. Dr.	DGVS
Schoenberg, Michael Prof. Dr.	CAO-V
Seufferlein, Thomas Prof. Dr.	DGVS
Siveke, Jens PD Dr.	DGVS
Stuschke, Martin Prof. Dr.	DEGRO
Tannapfel, Andrea Prof. Dr.	DGP
Uhl, Wolfgang Prof. Dr.	DGAV
Unverzagt, Susanne Dr.	IMEBI (als externer Auftragnehmer)
van Oorschot, Birgitt Dr.	DEGRO
Vashist, Yogesh Dr.	CAO-V
Wagener, Christoph Prof. Dr.	DGKL
Werner, Jens Prof. Dr.	CAO-V/ DGAV
Wylegalla, Christian	KOK
Yekebas, Emre Prof. Dr.	CAO-V
Zimpel Tanja	AdP

Die Leitliniengruppe der 1. Aktualisierung besteht aus Vertretern aller an der histopathologischen Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms im ambulanten und stationären Bereich beteiligten Fachgruppen, einschließlich der Selbsthilfegruppen. Die jeweiligen Fachgesellschaften bzw. Verbände wurden angeschrieben und gebeten, Vertreter ihrer Gruppierung in die Leitliniengruppe zu entsenden. Darüber hinaus konnten von den einzelnen Fachgruppen weitere interessierte Vertreter in die Leitliniengruppe entsandt werden.

Außerdem waren folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angeschrieben worden: Deutsche Röntgengesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. Diese angeschriebenen Fachgesellschaften sahen sich entweder bei der Aktualisierung der behandelten Themen (siehe 2.2.1) nicht gefragt und haben daher auf die Teilnahme verzichtet oder haben nicht rückgemeldet.

Die Erarbeitung der Kapitel erfolgte in Arbeitsgruppen, deren Mitglieder in Tabelle 3 aufgeführt sind. Weitere Informationen zu den Mitgliedern der Arbeitsgruppen zu Risikofaktoren/Screening/Risikogruppen, Diagnostik sowie Supportive Therapie, können dem Leitlinienreport entnommen werden.

Tabelle 3: Mitglieder der Arbeitsgruppen

Kapitel	Koordinatoren (alphabetisch, AG-Leiter fett markiert)
Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen (2006)	Adler G., Aschoff A., Bergheim I., Bischoff S.C. , Gress T., Hahn S. , Keim V., Lerch M., Lüttges J., Nagel G., Rieder H., Schmid, R.
Diagnostik (2006)	Brambs H.-J. , Dobritz M., Möller P., Mössner J., Post S.T., Reske S.N., Riemann J.F., Rösch T. Schäfer A.-O., Schlottmann K. , Uhl W., Wagener C., Wiedenmann B.
Chirurgische Therapie (2013)	Friess H., Izbicki J., Klar E., Löhr M., Post S., Schönberg M., Uhl W.
Chirurgische Therapie / Pathologie (2013)	Esposito I., Galle P., Glanemann M., Kleeff J., Klöppel G., Lüttges J., Michl P., Möller P., Röcken C., Saeger H., Tannapfel A. , Vashist Y., Werner J.
Adjuvante und neoadjuvante Therapie (2013)	Arnold D., Budach V., Fietkau R., Geißler M., Hohenberger W., Hopt U., Lerch M., Oettle H. , Reinacher-Schick A., Roeb E., Siveke J., Stuschke M. , Yekebas E.
Palliative Therapie (2013)	Becker T., Gress T., Heinemann V., Kullmann F., Langrehr J., Lutz M. , Mayerle J., Molls M., Münter M. , Schmid R., Schmiegel W., van Oorschot B.
Supportive Therapie und Nachsorge (2006)	Dietrich C.F., Feil A., Feuerbach S. , Graeven U., Hege-Scheuing G., Klar E., Lordick F., Micke O. , Neuhaus H. , Pauls S., Scheppach W., Weitz J.

1.8.3. Zusammensetzung der AG Qualitätsindikatoren

Die Entwicklung der Vorschläge zu Qualitätsindikatoren erfolgte durch die in Tabelle 4 aufgeführte Arbeitsgruppe.

Tabelle 4: Zusammensetzung der AG Qualitätsindikatoren (2013)

Personen	Organisation
Dr. Markus Follmann MPH, MSc	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Leitlinienprogramm Onkologie
Prof. Dr. Michael Geißler	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Prof. Dr. Frank Kullmann	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Dr. Monika Klinkhammer-Schalke	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
Prof. Dr. Manfred Lutz	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Dr. Monika Nothacker, MPH	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Leitlinienprogramm Onkologie
Prof. Dr. Thomas Seufferlein	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Personen	Organisation
	(DGVS)
Prof. Dr. Andrea Tannapfel	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
Prof. Dr. Waldemar Uhl	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV)
Dr. Yogesh Vashist	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO-V)
Dr. Simone Wesselmann MBA	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Bereich Zertifizierung

1.8.4. Patientenbeteiligung

Vertreter der Selbsthilfeorganisation Arbeitskreis der Pankreatektomierten (AdP) waren sowohl an der Erstellung, als auch an der 1. Aktualisierung der Leitlinie direkt beteiligt.

1.8.5. Methodische Begleitung bei der 1. Aktualisierung

1. durch das Leitlinienprogramm Onkologie:
 - Prof. Dr. med. Ina Kopp (AWMF), Marburg
 - Dr. Markus Follmann, MPH, MSC (DKG), Berlin
 - Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer (DKG), Berlin
2. Dr. Susanne Unverzagt, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Martin-Luther-Universität Halle (Saale)
3. durch externe Auftragnehmer: Dr. Monika Nothacker, MPH (ehemals ÄZQ, heute AWMF), Berlin

1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die aktualisierte Fassung der 2006 erstmals erstellten S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. Diese Leitlinie ist über die folgenden Seiten zugänglich:

- Homepage der DGVS (www.dgvs.de),
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>),
- AWMF (www.leitlinien.net),
- Deutsche Krebsgesellschaft (http://www.krebsgesellschaft.de/wub_11evidenzbasiert_120884.html),
- Deutsche Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de/>),
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net).

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie:

- Kurzfassung der Leitlinie,
- Patientenleitlinie (Laienversion),
- Leitlinienreport,
- Evidenzberichte, die für die 1. Aktualisierung (2013) erstellt wurden.

Alle diese Dokumente werden ebenfalls auf den oben genannten Homepages abrufbar sein.

2. Einführung

2.1. Wesentliche Neuerungen durch die 1. Aktualisierung der Leitlinie (2013)

1. Für die grenzwertig resektablen Pankreaskarzinome wurde die Definition der NCCN Guidelines übernommen (siehe Statement 6.11.).
2. Eine präoperative Galleableitung mittels Stent wird nur empfohlen, wenn eine Cholangitis vorliegt. Allerdings kann eine solche erfolgen, wenn die Operation nicht zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen kann (siehe Empfehlung 6.14. und 6.15.).
3. Bei Resektion eines Pankreaskarzinoms sollten mindestens 10 regionäre Lymphknoten entnommen und das Verhältnis von befallenen zu entnommenen Lymphknoten (Lymph node ratio, LNR) im Pathologiebefund angegeben werden (siehe Empfehlung 6.24. und 6.25.).
4. Es wird eine generelle Markierung aller tumornahen zirkumferentiellen Resektionsränder durch den operierenden Chirurgen oder den Pathologen empfohlen (siehe Empfehlung 6.29.).
5. Um der besonderen Situation duktaler Adenokarzinome gerecht zu werden, (diskontinuierliche Tumorzellausbreitung, desmoplastische Stromareaktion) sollte das sogenannte „Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands“ (CRM-Konzept) in Analogie zum Rektumkarzinom angewandt werden, inklusive der Angabe des Abstands des Tumors zum Resektionsrand in mm (siehe Empfehlung 6.32.).
6. Für die adjuvante Therapie werden Gemcitabin und 5-FU jetzt gleichrangig empfohlen. Ferner wird empfohlen, bei Unverträglichkeit gegenüber einem Regime auf das jeweils andere zu wechseln (siehe Empfehlung 7.4.).
7. In der Palliativtherapie wird beim Einsatz der Kombination von Gemcitabin und Erlotinib empfohlen, bei Ausbleiben eines Hautausschlages bis zu 8 Wochen nach Therapiebeginn die Therapie mit Erlotinib zu beenden (siehe Empfehlung 8.6.).
8. Neu ist die Empfehlung für eine Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms mit dem FOLFIRINOX Protokoll bei Patienten mit ECOG 0-1, Bilirubinwerten <1,5 ULN und Alter < 75 Jahren. Auch die Kombination von nab-Paclitaxel mit Gemcitabin kann eingesetzt werden (siehe Empfehlung 8.8. und Kapitel 8.5.2).
9. Nach Progress unter einer Erstlinientherapie sollte eine Zweitlinientherapie durchgeführt werden (siehe Empfehlung 8.11.).

2.2. Geltungsbereich und Zweck

2.2.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das Pankreaskarzinom gehört weltweit immer noch zu den Tumoren mit der schlechtesten Prognose. Eine kurative Resektion ist bei diesem Tumor häufig nicht möglich, da bei Diagnose bereits eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt, d.h. der Tumor wird auf Grund seiner initialen Symptomarmut oft zu spät erkannt. Trotz intensiver Bemühungen in der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung ist es bisher nur in Ansätzen gelungen, mehr als nur geringe Verbesserungen des medianen Überlebens im palliativen Stadium zu erzielen. Dazu trägt die hohe Resistenz dieses Tumors gegenüber sämtlichen Therapiemodalitäten wie Chemotherapie und Strahlentherapie, aber auch sogenannten „gezielten“ Therapiestrategien bei.

Aus dieser Situation heraus wurde 2006 mit der Erstellung einer interdisziplinären S3-Leitlinie zum Exokrinen Pankreaskarzinom begonnen, um die vorhandene Evidenz zu Ursachen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge dieser Erkrankung zusammenzustellen und zu bewerten. In der Zwischenzeit wurden neue wissenschaftliche Erkenntnisse publiziert, die für die mit der Leitlinie verfolgten Ziele hohe Relevanz besitzen. Da sich diese neuen Ergebnisse vor allem auf bestimmte Themenkomplexe der S3-Leitlinie beziehen, wurden zunächst diese Themenkomplexe aktualisiert. Die anderen Themen werden in einem folgenden Aktualisierungsverfahren adressiert. Folgende Themenkomplexe wurden 2012/2013 aktualisiert:

- Chirurgische Therapie (Kapitel 6)
- Adjuvante und neoadjuvante Therapie (Kapitel 7)
- Palliative Therapie (Kapitel 8)

Zielsetzung dieser Leitlinie ist die Sicherstellung einer evidenzbasierten, flächendeckenden optimalen Versorgung von Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom. Die Leitlinie soll bewirken, dass:

1. die Diagnose des Pankreaskarzinoms früher gestellt und daraus folgend eine höhere Rate kurativ intendierter Resektionen ermöglicht wird,
2. in der palliativen Situation das Überleben bei guter Lebensqualität deutlich verlängert wird,
3. in der postoperativen Situation das Überleben bei guter Lebensqualität verlängert wird,
4. in der Nachsorge die Behandlung von Schmerzen und Mangelernährung nachhaltig verbessert werden.

Bei einer tatsächlichen Erhöhung der Rate an kurativen Resektionen kann das Gesamtüberleben der Patienten mit Pankreaskarzinom und prinzipiell resektablem Befund deutlich verbessert werden.

Die Aktualisierung der Kapitel zur chirurgischen Therapie, zur adjuvanten und neoadjuvanten Therapie sowie zur palliativen Therapie orientierte sich an den in Tabelle 5 aufgeführten Fragestellungen. Diese wurden zu Beginn der Aktualisierung von der Leitliniengruppe priorisiert.

Tabelle 5: Schlüsselfragen

Schlüsselfragen
Nutzen einer präoperativen Staging-Laparoskopie?
Nutzen einer Galleableitung mittels ERCP und Stent bei präoperativ bestehender Cholestase?
Was sind Kriterien der Irresektabilität des Tumors? Definition der Borderline-Resektabilität?
Welche minimale Resektionsgrenze vom makroskopischen Tumorrand kann empfohlen werden?
Nutzen der pyloruserhaltenden Operation bei Karzinomen des Pankreaskopfes?
Welches Vorgehen kann bei Adhärenz des Tumors mit umgebenden Organen empfohlen werden?
Nutzen einer Lymphadenektomie bei der Resektion des Pankreaskarzinoms?
Gibt es eine Indikation für eine Tuschemarkierung der Resektionsränder bzw. wie soll das Resektionspräparat aufgearbeitet werden?
Sollen erst intraoperativ nachweisbare, resektable Fernmetastasen reseziert werden?
Nutzen der laparoskopischen Operationstechnik im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?
Nutzen der intraoperativen Schnellschnittanfertigung im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?
Kriterien der Einstufung als R0 Resektion?
Notwendige Angaben durch den Pathologen?
Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nach R0 Resektion, ggf. Einschränkungen bzgl. Alter, Komorbidität, ECOG-Status und Vorgaben bzgl. Dauer?
Nutzen einer additiven Chemotherapie nach R1 Resektion?
Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie oder Radiotherapie nach R0 Resektion? Nutzen einer additiven Radiochemotherapie nach R1 Resektion?
Nutzen einer Radiochemotherapie nach einer adjuvanten Chemotherapie?
Nutzen einer adjuvanten Chemo-, Radiochemo- oder Radiotherapie nach Resektion von Fernmetastasen?
Innerhalb welcher Zeitfenster sollte eine adjuvante Therapie erfolgen?
Nutzen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie oder neoadjuvanten Chemotherapie beim Pankreaskarzinom?
Nutzen einer Chemo-, Strahlen- oder Radiochemotherapie oder einer Kombinationstherapie beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom zum Downsizing des Tumors mit dem Ziel,

Schlüsselfragen

eine sekundäre Resektabilität zu erreichen (Intention: Potentiell kurativ)?

Nutzen einer intraoperativen Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom?

Nutzen neuer Therapieverfahren wie z. B. SIRT, Hyperthermie oder Protonentherapie in der adjuvanten, neoadjuvanten oder palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?

Nutzen einer palliativen Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen irresektablen bzw. metastasierten Pankreaskarzinom (First-, Second-, Third-Line), ggf. geeignete Vorgehensweise?

Nutzen von molekularen Markern zur Therapiesteuerung?

Nutzen einer Strahlentherapie oder Chemotherapie bei nicht operablem/ resektablem Pankreaskarzinom (lokal fortgeschritten, nicht metastasiert)?

Wenn eine Strahlentherapie in der Palliativtherapie durchgeführt wird, soll diese mit einer Chemotherapie kombiniert werden?

Nutzen einer Kombinationsstrategie (z. B. Chemotherapie, gefolgt von Strahlenchemotherapie) bei lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder nichtresektablem Tumor (Intention: Palliativ)?

Nutzen einer primär simultanen Radiochemotherapie ohne Chance auf sekundäre Resektabilität?

2.2.2. Adressaten

Die Anwenderzielgruppe sind Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche (insbesondere Fachärzte), die Patienten mit chronischen Pankreaserkrankungen, Verdacht auf Pankreaskarzinom sowie diagnostiziertem Pankreaskarzinom ambulant und/oder stationär behandeln. Hierzu gehören unter anderem Allgemeinmediziner, Internisten, Gastroenterologen, Onkologen, Radiologen, Chirurgen, Palliativmediziner, Pathologen, Nuklearmediziner und Strahlentherapeuten sowie onkologisch tätige Pflegekräfte.

Die Leitlinie gilt für Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom unabhängig von Alter und Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung oder Komorbidität. Sie gilt ferner für Menschen mit erhöhtem Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, soweit dies mit den aktuell zur Verfügung stehenden Methoden erfassbar ist.

Die Leitlinie betrifft den ambulanten und stationären Versorgungssektor, einschließlich der Nachsorge und Rehabilitation.

Sie soll entsprechend der Definition von Leitlinien zur Entscheidungsfindung für Arzt und Patient bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen. Sie entbindet allerdings den Arzt nicht von seiner Verpflichtung, individuell unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten die adäquate Vorgehensweise zu prüfen. Das Abweichen von der Leitlinie sollte im konkreten Fall begründet werden.

Aufgabe vor Ort ist es, jeweils die Behandlungsqualität in der kurativen und palliativen Versorgung kontinuierlich zu sichern. Indem die Leitlinie darlegt, welche Entwicklungen erforderlich sind und welche neuen, auch kostenintensiven Substanzen in der adjuvanten und palliativen Situation eingesetzt werden sollen, richtet sie sich auch an indirekt Betroffene, wie z. B. die Kostenträger und den Medizinischen Dienst der Krankenkassen.

2.2.3. Verbreitung und Implementierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wird online publiziert über die Homepages des Leitlinienprogramms Onkologie (www.leitlinienprogramm-onkologie.de), der AWMF (www.awmf.org), die Homepages der DGVS (www.dgvs.de), der Deutschen Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de/>) und der Deutschen Krebsgesellschaft (www.krebsgesellschaft.de/). Publiziert werden Langversion, Kurzversion und Patientenleitlinie (Laienversion). Für die Verbesserung der Qualität der Patientenversorgung ist die flächendeckende Implementierung dieser aktuellen, evidenzbasierten Therapieempfehlungen entscheidend.

Mithilfe von Qualitätsindikatoren, die mit einer standardisierten Methodik von Empfehlungen dieser Leitlinie abgeleitet werden, kann überprüft werden, ob Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der medizinischen Versorgung den Anforderungen von zuvor definierten Sollwerten entsprechen. Die Erhebung von Qualitätsindikatoren dient dabei der Leitlinienimplementierung und Evaluation, der Qualitätsverbesserung der breiten medizinischen Versorgung und der späteren Weiterentwicklung und Anpassung der Leitlinie.

2.2.4. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie die finanziellen Mittel für die Aktualisierung der Kapitel 6 (Chirurgische Therapie), Kapitel 7 (Adjuvante und neoadjuvante Therapie) und Kapitel 8 (Palliative Therapie) zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffungen, Erstellung von Evidenzberichten und die Konsensuskonferenz (Raummiete, Technik, Verpflegung, Moderatoren, Honorare, Reisekosten der Teilnehmer).

Die Erstellung der ersten Auflage dieser Leitlinie wurden von den beteiligten Fachgesellschaften finanziert (Reisekosten, Konsensuskonferenzen), wobei die Autoren der Leitlinie ausschließlich ehrenamtlich tätig waren.

Die Erarbeitung der Leitlinie und die erste Aktualisierung erfolgten in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Alle Autoren der 1. Aktualisierung legten während des Leitlinienprozesses mindestens eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Eine Übersicht der offengelegten Interessenkonflikte befindet sich im Leitlinienreport zur Leitlinie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>). Bei der Erarbeitung der ersten Version der Leitlinie wurden noch keine Interessenkonflikte der Autoren erhoben.

Für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit, ohne die die S3-Leitlinie nicht zu realisieren gewesen wäre, gebührt daher allen Beteiligten herzlicher Dank.

2.2.5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

S3-Leitlinien sollen kontinuierlich aktualisiert werden. Die jeweilige Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. In 2013 wurden die Themenkomplexe Chirurgische Therapie (Kapitel 6), Adjuvante und neoadjuvante nicht-chirurgische Therapie (Kapitel 7) und Palliativtherapie (Kapitel 8) aktualisiert. Die übrigen Themenkomplexe werden anschließend aktualisiert. Sollte in der Zwischenzeit dringender Änderungsbedarf bestehen, werden Aktualisierungen gesondert als Amendments publiziert und anschließend in den regulären Überarbeitungsprozess eingearbeitet. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein, Universitätsklinikum Ulm, Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin I, Albert-Einstein-Allee 23, D-89081 Ulm

E-Mail: thomas.seufferlein@uniklinik-ulm.de

2.3. Grundlagen der Methodik

2.3.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde für die aktualisierten Kapitel 6, 7 und 8 das in Tabelle 6 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence based Medicine verwendet. Die Klassifikation von Studien im System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine sieht eine Abwertung des Evidenzlevel (Level of Evidence) bei methodischen Mängeln der Studie vor (z. B. Drop out >20 %, weite Konfidenzintervalle, unzureichende Randomisierungsverfahren). Bei den Bewertungen in dieser Leitlinie wurden Studien bei relevanten methodischen Mängeln nicht im Rang abgewertet, sondern durch ein Minus-Zeichen gekennzeichnet (z. B. 1a-).

Bei der Erstellung der übrigen Kapitel in 2006 wurde eine ältere, modifizierte Version des Systems aus Oxford verwendet (siehe Tabelle 7)

Tabelle 6: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung (Oxford-Schema)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	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
1b	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
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort	SR (with homogeneity) of either	SR (with homogeneity) of Level >2	SR (with homogeneity) of 2b and	SR (with homogeneity) of Level >2 economic

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	studies	retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	diagnostic studies	better studies	Studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)	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
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes Research
3a	SR (with homogeneity) of casecontrol 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
3b	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.
4	Case-series (and poor quality cohort and casecontrol	Case-series (and poor quality prognostic cohort	Case-control study, poor or non-independent reference	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	studies)	studies)	standard		
5	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"

Tabelle 7: Schema der Evidenzgraduierung bei der Erstellung der Leitlinie 2006

Level of Evidence (LoE)	Definition
1	Systematischer Review (SR) mit Homogenität (keine Heterogenität bzgl. der Ergebnisse der einzelnen Studien) von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)
2a	Systematischer Review mit Homogenität von Kohortenstudien
2b	Individuelle Kohortenstudien plus RCTs geringer Qualität (z. B. Follow Up < 80 %):
3	Systematische Übersichten mit Homogenität von Fall-Kontroll-Studien sowie Individuelle Fall-Kontroll-Studien.
4	Fallserien und Kohortenstudien sowie Fall-Kontroll-Studien niedriger Qualität (d.h. Kohorte: Keine klar definierte Vergleichsgruppe, keine Outcome/Expositionsmessung in experimenteller und Kontrollgruppe, kein ausreichender Follow-Up; Fall-Kontroll-S.: Keine klar definierte Vergleichsgruppe)
5	Expertenmeinung oder inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes Evidenzgrades

2.3.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.3.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien (nach Oxford-Schema, siehe Kapitel 2.3.1) sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen.

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung wurden in der Version von 2006 die zu diesem Zeitpunkt vom Oxford Centre for Evidence based Medicine vorgeschlagenen vier Empfehlungsgrade (A-D, siehe Tabelle 8) verwendet. Diese spiegeln in zusammengefasster Form die zugrundeliegenden Studientypen bzw. Evidenzgraduierungen wider.

Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2006

Empfehlungsgrad	Bedeutung
A	Konsistent Studien mit Evidenzgrad 1 vorhanden
B	Konsistent Studien mit Evidenzgrad 2 oder 3 bzw. Extrapolationen von Studien mit Evidenzgrad 1
C	Studien mit Evidenzgrad 4 oder Extrapolationen von Studien mit Evidenzgrad 2 oder 3
D	Expertenmeinung oder inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes Evidenzgrades

Für die Aktualisierung in 2013 wurden demgegenüber die im OL-Programm üblichen drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 9), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln. Bei der Empfehlungsgraduierung wurden sowohl 2006 als auch 2009 neben dem Design und der Qualität der zugrundeliegenden Studien folgende Aspekte berücksichtigt:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis (Abwägung erwünschter und unerwünschter Effekte)
- Ethische, rechtliche und ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das Deutsche Gesundheitssystem, Umsetzbarkeit im Alltag/in verschiedenen Versorgungsbereichen.

Daher kann in entsprechend begründeten Fällen der Evidenzgrad vom Empfehlungsgrad abweichen (siehe hierzu ausführlich das Regelwerk der AWMF [1])

Die OL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt (siehe Leitlinienreport). Am Ende dieses Gruppenprozesses wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.8) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 10 den Empfehlungen zugeordnet.

Tabelle 9: Schema der Empfehlungsgraduierung für die aktualisierten Empfehlungen aus 2013

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 10: Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

2.3.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.3.4. Good Clinical Practice (GCP)

Als 'Good Clinical Practice (GCP)' werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

2.3.5. Aktualität der Empfehlungen

Die Erstellung der ersten Version der interdisziplinären S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom erfolgte in 2006. Von 2012 bis 2013 wurden die folgenden Themenkomplexe der Leitlinie aktualisiert:

- Chirurgische Therapie (Kapitel 6)
- Adjuvante und neoadjuvante Therapie (Kapitel 7)
- Palliative Therapie (Kapitel 8)

Hierbei wurden einzelne Empfehlungen der aktualisierten Themenbereiche aus der Vorgängerversion übernommen. Im Leitlinienreport befindet sich eine Übersicht der Änderungen der Leitlinieempfehlungen im Rahmen der Aktualisierung 2012/2013.

In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden und ob sie im Vergleich zur vorherigen Version modifiziert oder neu erstellt wurden. Folgende Kategorien zur Kennzeichnung der Aktualität werden in dieser Leitlinie verwendet:

2006 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde im Rahmen der ersten Erstellung der Leitlinie in 2006 konsentiert.

2013 = Die Empfehlung bzw. das Statement gab es bereits in der Version von 2006. Die Empfehlung bzw. das Statement wurden durch die Leitliniengruppe in 2012/ 2013 ohne Änderungen erneut konsentiert.

modifiziert 2013 = Die Empfehlung bzw. das Statement war Bestandteil der Aktualisierung 2012/2013. Die Empfehlung bzw. das Statement wurden im Vergleich zur vorherigen Version modifiziert.

neu 2013 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde im Rahmen der Aktualisierung 2012/ 2013 neu erstellt.

2.4. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AdP	Arbeitskreis der Pankreatektomierten
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BMI	Body-Mass-Index
BRCA 1/2	Breast Cancer Associated Gene 1/2
CAO-V	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie
CDR	Clinical Decision Rule
CEA	karzinoembryonales Antigen
CONKO	Charité Onkologie
CRM	circumferential resection margin
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DFS	disease free survival
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGKL	Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Abkürzung	Erläuterung
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Goup
EGF	epidermal growth factor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FAMMM	Familial Atypical Multiple Mole Melanoma
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FDG-PET	Fluorodeoxyglukosepositronenemissionstomographie
FFCD/SFRO	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive / Société Française de Radiothérapie Oncologique
FPC	familial pancreatic cancer kindred
FU	Fluorouracil
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GERCOR	Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HNPPC	hereditäres Dickdarm-Karzinom ohne Polyposis
HR	Hazard ratio
IMEBI	Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
IORT	intraoperative Radiotherapie
IPMN	intraduktal papillär muzinöse Neoplasie
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Erläuterung
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
LNR	lymph node ratio
LoE	Level of Evidence
MPACT	Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial
MRCP	Magnetresonanzzholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
OS	overall survival
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	progression free survival
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	randomized controlled trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SPC	sporadic pancreatic cancer
SR	Systematischer Review
TNM	Tumor-/Nod[ul]us-/Metastase
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs
US	Ultraschall

Abkürzung	Erläuterung
USA	United States of America
WHO	Weltgesundheitsorganisation

3. Epidemiologie

Über 95 % der Pankreaskarzinome sind Adenokarzinome und entstehen durch maligne Entartung des exokrinen Anteils des Pankreas. Nach derzeitigem Wissensstand entsteht das exokrine Pankreaskarzinom aus prämaligen Vorstufen des Epithels im Pankreasgang (sogenannten PANINs für Pancreatic Intraepithelial Neoplasia). Darüber hinaus gibt es zystische Tumoren, die ebenfalls aus den Gangzellen hervorgehen oder azinäre Tumoren, die von den sekretproduzierenden Parenchymzellen des Pankreas ausgehen. Seltener sind endokrine Tumoren, die sich von den endokrinen Zellen der Langerhans-Inseln ableiten.

In Deutschland erkranken jährlich etwa 15.000 Menschen am duktalem Pankreaskarzinom (www.gekid.de). Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen. Das Pankreaskarzinom nimmt bei Männern den 9. Platz und bei Frauen den 7. Platz in der Statistik der Krebsneuerkrankungen in Deutschland ein. Die meisten Betroffenen erkranken im höheren Lebensalter: Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 70, für Frauen bei 76 Jahren. Als Krebstodesursache rangierte das Pankreaskarzinom mit etwa 15.000 Verstorbenen im Jahr 2008 an 4. Stelle und war damit ursächlich für 6,3 % aller Krebstodesfälle bei Männern und für 7,5 % der Krebstodesfälle bei Frauen [2]. Damit liegt die Inzidenz des Pankreaskarzinoms sehr nahe bei der jährlichen Mortalitätsrate und ein Langzeitüberleben ist die Ausnahme. Entsprechend ist die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Pankreaskarzinom mit 8 % bei Männern und 7 % bei Frauen die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen in Deutschland [2]. Ursächlich dafür sind u. a. die späte Diagnosestellung, die daraus folgende geringe kurative Resektionsrate und die frühe und aggressive Metastasierung.

4. Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen

4.1. Risikofaktoren

4.1.1. Einleitung

Seit vielen Jahren wird die Ernährung als möglicher Risikofaktor bei der Entstehung des exokrinen Pankreaskarzinoms diskutiert. Allerdings gibt es keine einhelligen bzw. in der klinischen Praxis etablierten Empfehlungen darüber, ob Ernährungsmaßnahmen zur Prävention des Pankreaskarzinoms sinnvoll sind und, wenn ja, welche Ernährungsfaktoren hierbei eine Rolle spielen könnten. Abgesehen von Ernährungsfaktoren sind Lebensgewohnheiten und berufsbedingte Expositionen als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung des Pankreaskarzinoms zu diskutieren. Schließlich soll erörtert werden, inwiefern eine medikamentöse Prophylaxe das Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms reduzieren kann.

4.1.2. Ernährung

4.1.2.1. Diät

4.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Eine spezifische Diät Empfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann derzeit nicht gegeben werden. Zur Risikoreduktion des Pankreaskarzinoms sollten aktuelle Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) beachtet werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [3-11]	
	starker Konsens	

Hintergrund

In einer ausführlichen Literaturübersicht des World Cancer Research Funds im Jahr 1997 wurden einige Zusammenhänge zwischen Ernährungsfaktoren und dem Pankreaskarzinom als wahrscheinlich angesehen, jedoch wurde keine der Assoziationen als überzeugend eingestuft [8]. In Originalpublikationen der letzten 12 Jahre fanden sich wiederholt Assoziationen zwischen Ernährungsfaktoren und der Entstehung eines Pankreaskarzinoms, die mit Evidenzstärke 2b bis 3b zu bewerten sind [3-7]. Allerdings gibt es auch eine Arbeitsgruppe, die in ihren Kohortenstudien keine Assoziationen von Ernährungsfaktoren und Pankreaskarzinom fanden [9, 10]. Nichtsdestotrotz wird eine Ernährungsempfehlung zur Reduktion des

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

Pankreaskarzinomrisikos als indiziert betrachtet, zumal ein solcher Zusammenhang auch aus biologischer Sicht plausibel erscheint [11].

4.1.2.2. Ballaststoffzufuhr

4.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Zwischen Ballaststoffzufuhr und Pankreaskarzinomrisiko findet sich kein eindeutiger Zusammenhang.	
Level of Evidence 3	Literatur: [4, 12, 13]	
	starker Konsens	

Hintergrund

Die Studienlage zur Ballaststoffzufuhr ist widersprüchlich. In zwei Fall-Kontroll-Studien wurde eine protektive Wirkung durch erhöhte Ballaststoffzufuhr beschrieben [4, 12], dies wurde jedoch in einer anderen Fall-Kontroll-Studie für Männer nicht bestätigt [13]. Aufgrund der insgesamt unzureichenden Studienlage mit widersprüchlichen Ergebnissen kann keine positive Empfehlung ausgesprochen werden.

4.1.2.3. Hülsenfrüchte

4.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Eine erhöhte Aufnahme von Hülsenfrüchten zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [14, 15]	
	starker Konsens	

Hintergrund

In zwei Kohortenstudien, die an Subpopulationen (Adventisten) durchgeführt wurden, fand sich ein protektiver Effekt von Hülsenfrüchten auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms [14, 15]. Da es sich jedoch in beiden Publikationen um eine sehr spezielle Studienpopulation handelt, kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen und deshalb eine allgemeine Empfehlung nicht ausgesprochen werden.

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.1.2.4. Obst und Gemüse

4.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Ein Vorteil durch erhöhte Obst- und Gemüseaufnahme zur Reduktion des Risikos eines Pankreaskarzinoms ist derzeit nicht eindeutig belegt.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [3, 4, 16-19]	
	starker Konsens	

Hintergrund

In mehreren Fall-Kontroll-Studien wurde eine risikosenkende Wirkung hinsichtlich des Pankreaskarzinomrisikos durch vermehrten Obst- und Gemüseverzehr beobachtet [3, 4, 16, 17]. Allerdings wurde in einer Kohortenstudie, die im Vergleich zur Fall-Kontroll-Studie als relevanter erachtet wird, kein Zusammenhang zwischen Obst- und Gemüseverzehr und Pankreaskarzinomrisiko gefunden [18]. Dennoch wird eine Empfehlung zu einer Förderung des Obst- und Gemüsekonsums als wünschenswert eingestuft, da regelmäßiger Obst- und Gemüsekonsum das Krebsrisiko generell senkt [19].

4.1.2.5. Vitamin C

4.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Eine Zufuhr Vitamin C-haltiger Nahrung ist möglicherweise förderlich zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos.	
Level of Evidence 3	Literatur: [4, 20]	
	mehrheitliche Zustimmung	

Hintergrund

Zwei Fall-Kontroll-Studien deuten auf einen protektiven Zusammenhang zwischen höherer Vitamin C-Zufuhr aus der Nahrung und dem Pankreaskarzinom hin [4, 20]. Die Empfehlungsstärke wird allerdings eingeschränkt durch Limitationen, die beide Studien aufweisen. In der Arbeit von Lin et al. [20] sind Größen wie Alter und Rauchen unzureichend berücksichtigt und die Fallzahlen klein. In der Studie von Ji et al. [4] konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin C-haltiger Nahrung und Pankreaskarzinomrisiko nur bei Männern beschrieben werden.

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.1.2.6. Fettreduktion

4.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Fettreduktion in der Nahrung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [4, 7, 21, 22]	
	Konsens	

Hintergrund

In einer Kohortenstudie bei männlichen Rauchern war die erhöhte Zufuhr gesättigter Fette mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert [21]. Dieses Ergebnis ist konsistent mit einer ökologischen Untersuchung [22]. Jedoch wurde in anderen Kohortenstudien kein Zusammenhang [7] bzw. in einer asiatischen Population sogar ein inverser Zusammenhang beschrieben [4].

4.1.2.7. Cholesterin

4.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Eine cholesterinarme Ernährung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [9, 20]	
	starker Konsens	

Hintergrund

In einer Fall-Kontroll-Studie fand sich ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko in der Gruppe mit hoher Cholesterinzufuhr [20], jedoch konnte diese Beobachtung in einer Kohortenstudie nicht bestätigt werden [9].

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.1.2.8. Rotes Fleisch

4.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Eine Reduktion der Aufnahme von rotem Fleisch trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [4, 7, 9, 23]	
	starker Konsens	

Hintergrund

Die Studienlage zu dieser Thematik ist widersprüchlich. In einer Kohortenstudie war der Verzehr von rotem Fleisch mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert [7]. Allerdings blieb unklar, ob das rote Fleisch selbst oder die Zubereitungsart des Fleisches für diese Risikoassoziation verantwortlich ist [23]. In zwei anderen Studien, davon eine Kohortenstudie von Michaud et al. [9], konnte kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von rotem Fleisch und dem Pankreaskarzinomrisiko gefunden werden [4]. Somit muss angenommen werden, dass die von Nothlings [7] beschriebene positive Assoziation am ehesten durch die Zubereitungsart und weniger wahrscheinlich durch Genuß des roten Fleisches selbst verursacht war. Dies führt zu der Gesamtbewertung, dass die Reduktion der Aufnahme von rotem Fleisch nicht mit einer Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos assoziiert ist.

4.1.2.9. Weißes Fleisch

4.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Ein Zusammenhang zwischen bevorzugter Aufnahme von weißem Fleisch und Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht beschrieben werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [7, 23]	
	starker Konsens	

Hintergrund

Zu dieser Thematik liegen zwei Studien vor, die beide keine Assoziation für den Verzehr von weißem Fleisch und dem Pankreaskarzinomrisiko gefunden haben [7, 23].

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.1.2.10. Geräucherte/gegrillte Speisen

4.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Der Verzehr geräucherter/gegrillter Speisen kann mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert sein.	
Level of Evidence 3	Literatur: [23-25]	
	Mehrheitliche Zustimmung	

Hintergrund

Drei Studien zeigen, dass der Verzehr geräucherter/gegrillter Speisen mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko verbunden ist, allerdings handelt es sich bei allen drei Studien lediglich um Fall-Kontroll-Studien [23-25], so dass nur eine Evidenzstärke von 3b ausgesprochen werden kann.

4.1.2.11. Fisch

4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Eine vermehrte Aufnahme von Fisch zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos sollte nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [5, 7, 9, 26]	
	Konsens	

Hintergrund

In zwei Kohortenstudien [7, 9] wurde kein Zusammenhang zwischen Fischkonsum und Pankreaskarzinomrisiko gefunden. In dieser Hinsicht sind zwei Fall-Kontroll-Studien, die einen protektiven Effekt berichteten, von nachgeordneter Bedeutung [5, 26].

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.1.2.12. Zuckerzufuhr

4.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Eine allgemeine Empfehlung zur Reduktion der Zuckerzufuhr kann nicht ausgesprochen werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [25, 27-29]	
	Konsens	

Hintergrund

Es gibt Hinweise, dass der Zuckerkonsum mit einem erhöhten Risiko des Pankreaskarzinoms assoziiert ist [25, 27, 28]. Ein möglicher statistisch signifikanter Zusammenhang wurde jedoch nur für Frauen berichtet [29].

4.1.2.13. Milch

4.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Eine erhöhte Aufnahme von Milch und Milchprodukten führt nicht zu einer Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [7, 12]	
	Konsens	

Hintergrund

Ein Zusammenhang zwischen Milch- bzw. Käsekonsum und dem Risiko für ein Pankreaskarzinom konnte ausgeschlossen werden [7]. Allerdings wurde eine protektive Wirkung hinsichtlich des Pankreaskarzinomrisikos für fermentierte Milchprodukte beschrieben [12]. Da diese Daten aber nur für bestimmte Milchprodukte und nicht insgesamt für Milch und alle Milchprodukte zutreffen, kann keine generelle Empfehlung für diese Gruppe von Nahrungsmitteln ausgesprochen werden. Die protektive Wirkung von fermentierten Milchprodukten ist bislang nur durch eine Einzelstudie belegt.

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.1.2.14. Alkohol

4.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Der Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum kann zur Verringerung des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [30-35]	
	starker Konsens	

Hintergrund

In zahlreichen Studien wurde kein Zusammenhang zwischen moderatem Alkoholkonsum und Pankreaskarzinomrisiko festgestellt [30-33]. Allerdings weisen einzelne Studien darauf hin, dass sehr hoher Alkoholkonsum bzw. *Binge drinking* mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sein kann [33-35]. Daraus resultiert die Empfehlung, dass der Alkoholkonsum auf ein moderates Maß beschränkt werden sollte, zumal ein erhöhter Alkoholkonsum auch im Zusammenhang mit der Pathogenese anderer Krebserkrankungen diskutiert wird und chronische Pankreas- und Lebererkrankungen zur Folge haben kann.

4.1.2.15. Kaffee

4.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Ein allgemeiner Verzicht auf Kaffee kann nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [30, 31, 36-41]	
	Konsens	

Hintergrund

In einigen Fall-Kontroll-Studien war hoher Kaffeekonsum (mehr als drei Tassen pro Tag) mit einer Pankreaskarzinomrisikoerhöhung assoziiert [36-38]. Dies konnte mit zwei Ausnahmen [39, 40] in mehreren anderen Kohortenstudien nicht bestätigt werden [30, 31, 41].

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.1.2.16. Tee

4.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Die Förderung des Teekonsums zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [4, 39, 42, 43]	
	Konsens	

Hintergrund

Generell besteht zwischen Teekonsum und Pankreaskarzinomrisiko kein Zusammenhang [39, 42]. Möglicherweise hat der Konsum grünen Tees eine protektive Wirkung hinsichtlich der Pankreaskarzinomentstehung [4]. Dagegen fand sich in einer Kohortenstudie, die in Japan durchgeführt wurde, kein derartiger Zusammenhang [43], wobei diese Daten möglicherweise nur beschränkt auf Europa übertragbar sind.

4.1.3. Lebensgewohnheiten

4.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos sind Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten indiziert.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [44-46]	
	Konsens	

Hintergrund

Ergebnisse aus Familienstudien zeigen, dass neben einer genetischen Komponente auch bestimmte Lebensgewohnheiten mit dem Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, assoziiert sind [44, 45]. Insbesondere Rauchen und Übergewicht sind als Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom gut belegt [46], worauf im folgenden näher eingegangen wird.

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad A*	Adipositas ist mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert, deshalb wird eine Vermeidung von Übergewicht empfohlen.	
Level of Evidence 2a	Literatur: [47-53]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer Metaanalyse [47] sowie in fünf Kohortenstudien [48-52] und einer Fall-Kontroll-Studie [53] fand sich in verschiedenen Populationen mit Adipositas (BMI > 30) ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko. Insofern ist hier von einem eindeutigen Zusammenhang auszugehen.

4.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Eine allgemeine Empfehlung zur Förderung der Bewegung vor dem Hintergrund der Gewichtsregulierung kann gegeben werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [48, 49, 52, 54, 55]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Ergebnisse aus Kohortenstudien [48, 52, 54] und einer Fall-Kontroll-Studie [55] deuten auf eine protektive Wirkung von körperlicher Bewegung auf das Pankreaskarzinomrisiko hin. Übergewichtige Personen scheinen von körperlicher Bewegung besonders zu profitieren [48]. Es können jedoch keine differenzierten Empfehlungen zur Bewegungsförderung ausgesprochen werden, da auch widersprüchliche Ergebnisse gefunden wurden [49], und nicht alle Beobachtungen und Zusammenhänge signifikant [52] bzw. konsistent [48] waren.

4.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad A*	Die Vermeidung von Tabakkonsum wird zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [40, 51, 56-64]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Tabakkonsum in Form von Zigaretten- oder Zigarrenrauchen verdoppelt das Risiko für das Pankreaskarzinom. Dieser Zusammenhang ist konsistent durch Kohortenstudien [40, 51, 56-58] und Fall-Kontroll-Studien [59, 60] belegt. Individuelle genetische Faktoren scheinen den Grad der Assoziationen zu beeinflussen [61-63]. Selbst zwischen Passivrauchen und Pankreaskarzinomrisiko wurde ein Zusammenhang gefunden [64].

4.1.4. Berufsbedingte Risikofaktoren

4.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Der Kontakt mit Pestiziden, Herbiziden und Fungiziden könnte möglicherweise das Pankreaskarzinomrisiko erhöhen. Weitere potenzielle Risikofaktoren können chlorierte Kohlenwasserstoffe, Chrom und Chromverbindungen, elektromagnetische Felder und Kraftstoffdämpfe sein.	
Level of Evidence 2b-3	Literatur: [65-74]	
	Konsens	

Hintergrund

Einige Berufs- und Arbeitsfelder scheinen mit einem geringfügig erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert zu sein [65-67]. Besondere Risikofaktoren stellen möglicherweise die o. g. Chemikalien dar [68-74].

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.2. Medikamentöse Prophylaxe

4.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Eine medikamentöse Prophylaxe zur Verminderung des Pankreaskarzinomrisikos ist derzeit nicht bekannt.	
Level of Evidence 2a	Literatur: [75-79]	
	Konsens	

Hintergrund

Weder die Supplementierung von Antioxidantien [75, 76] noch die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika [77-79] führt zu einer Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos.

4.3. Screening bei asymptomatischer Bevölkerung

4.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Ein Screening asymptomatischer Personen mit CA19-9 zur Frühdiagnose sollte nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [80, 81]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zwei Studien mit hohen Fallzahlen zeigen, dass aufgrund des sehr niedrigen positiven prädiktiven Wertes von CA19-9 ein Screening der asymptomatischen Personen nicht gerechtfertigt ist [80, 81].

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.24.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad A*	Molekularbiologische Screeningmethoden wie z. B. die Mutationsanalyse zum Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung können derzeit nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz, die das Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung mit molekularbiologischen Untersuchungsverfahren rechtfertigt.

4.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Bildgebende Screeninguntersuchungen der asymptomatischen Normalbevölkerung können derzeit nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence 3b	Literatur: [80]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz, die das Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung mit bildgebenden Untersuchungsverfahren rechtfertigt [80].

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.4. Risikogruppen – Identifikation und Überwachung

4.4.1. Sporadisches Pankreaskarzinom in der Familie (sporadic pancreatic cancer kindred: SPC)

4.26.	Statement	2006
Level of Evidence 2b	Verwandte ersten Grades von Patienten mit Pankreaskarzinom haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	
	Literatur: [82, 83]	
	Konsens	

Hintergrund

Für Verwandte ersten Grades eines Patienten mit Pankreaskarzinom ist das Risiko um das 2-fache erhöht. Ist das Erkrankungsalter des Patienten unter 60 Jahre, so erhöht sich das Risiko auf das 3-fache [82, 83]. Verwandte 2. und 3. Grades eignen sich nicht als Indexpatienten zur Definition eines individuell erhöhten Pankreaskarzinomrisikos. Tritt in einer Familie bei zwei oder mehr erstgradig Verwandten ein Pankreaskarzinom auf, so erfüllt diese Familie die derzeit gültigen Kriterien für das „Familiäre Pankreaskarzinom“ und zählt somit nicht zur Gruppe der sporadischen Pankreaskarzinome.

4.27.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Eine Empfehlung zur Primärprävention von Angehörigen eines Patienten mit Pankreaskarzinom, abweichend zu den Empfehlungen zur Primärprävention der Normalbevölkerung, kann nicht gegeben werden.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Hintergrund

Generell können die für die Normalbevölkerung genannten Empfehlungen auch für die Angehörigen eines Pankreaskarzinompatienten angewendet werden. Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für den Nutzen von davon abweichenden Maßnahmen.

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.4.2. Familiäres Pankreaskarzinom (familial pancreatic cancer kindred: FPC)

Ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko wurde in einer Reihe von hereditären Syndromen beobachtet, bei denen das Pankreaskarzinom nicht zu den führenden klinisch/ phänotypischen Ausprägungen gezählt wird (siehe unten). Von diesen Syndromen wird heute das familiäre Pankreaskarzinom (FPC) abgegrenzt. Ein FPC wird immer dann angenommen, wenn in einer Familie mindestens zwei erstgradig Verwandte (unabhängig vom Alter der Erkrankten) an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, ohne dass die Familie die klinischen bzw. familienanamnestischen Kriterien eines anderen erblichen Syndroms (siehe unten) erfüllt. FPC-Tumore lassen sich histologisch nicht von sporadischen Tumoren unterscheiden. Eine prospektive Studie aus Deutschland konnte zeigen, dass zwischen 1-3 % aller Pankreaskarzinompatienten die FPC-Kriterien erfüllen. Das FPC ist damit ähnlich häufig wie andere erbliche Tumorerkrankungen [84]. Das mittlere FPC-Erkrankungsalter unterscheidet sich nicht signifikant vom Alter der sporadischen Fälle (\pm 62. Lebensjahre). Allerdings scheinen erste Daten darauf hinzuweisen, dass Kinder von FPC-Patienten möglicherweise bis zu 10 Jahre früher am Pankreaskarzinom erkranken können (Antizipation) [85]. Wie bei allen erblichen Erkrankungen sollte auch Angehörigen von FPC-Familien eine genetische Beratung empfohlen werden. Ein spezifischer Gendefekt für das FPC konnte nur in einer kleinen Subgruppe (ca. 10 %) der FPC-Familien nachgewiesen werden, weshalb eine prädiktive Gendiagnostik derzeit ebenfalls außerhalb von Studien nicht empfohlen werden kann.

4.28.	Statement	2006
Level of Evidence 2b	Familienangehörige mit mindestens zwei erstgradig Verwandten (unabhängig vom Alter der Erkrankten), die an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	
	Literatur: [86]	
	Konsens	

Hintergrund

Das Risiko eines erstgradig Verwandten, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, ist bei zwei Erkrankten in der Familie 18-fach und kann auf das 57-fache ansteigen, wenn drei und mehr Familienmitglieder an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind. Diese Zahlen basieren jedoch nur auf einer prospektiven Studie und müssen daher noch zurückhaltend interpretiert werden [86].

4.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Eine Empfehlung zur Primärprävention von Familienangehörigen einer FPC-Familie, abweichend zu den Empfehlungen zur Primärprävention der Normalbevölkerung, kann nicht gegeben werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [87-89]	
	Konsens	

Hintergrund

Generell können die für die Normalbevölkerung genannten Empfehlungen auch für die Angehörigen eines Pankreaskarzinompatienten angewendet werden. Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für den Nutzen von davon abweichenden Maßnahmen. In jüngerer Zeit wurden Daten zu ersten bildgebenden Screeninguntersuchungen in Risikofamilien publiziert [87-89]. Deren Bestätigung in unabhängigen Untersuchungen steht jedoch noch aus. Die aktuelle Datenlage erlaubt daher aufgrund des erheblichen Risikos falsch positiver Befunde keine generelle Empfehlung von Screeninguntersuchungen wie z. B. Endosonographie, ERCP oder MRCP für diese Risikogruppe außerhalb von kontrollierten Studien.

4.4.3. Weitere Erkrankungen/Syndrome, die mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sind

4.30.	Statement	2006
Level of Evidence 2a	Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom haben ein 36 bis 42 %iges Lebenszeitrisiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	
	Literatur: [90, 91]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zwei Untersuchungen belegen das deutliche erhöhte Pankreaskarzinomrisiko bei Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom [90, 91].

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.31.	Statement	2006
Level of Evidence 2b	Patienten mit FAMMM-Syndrom (inklusive Pankreas-Karzinom-Melanom-Syndrom) haben ein bis zu 17 %iges Lebenszeitrisiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	
	Literatur: [84, 92-94]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine Reihe von Untersuchungen in FAMMM bzw. Familien mit Pankreas-Karzinom-Melanom-Syndrom belegen das deutliche erhöhte Pankreaskarzinomrisiko [84, 92-94].

4.32.	Statement	2006
Level of Evidence 2a	Patienten und Angehörige von Patienten mit hereditärem Mamma- und Ovarialkarzinom haben ein erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	
	Literatur: [95-97]	
	Konsens	

Hintergrund

Es liegen nur wenige systematische Untersuchungen zum Pankreaskarzinomrisiko in Familien mit hereditärem Mamma- und Ovarialkarzinom vor. Diese beziehen sich in der Regel auf Familien mit bekannten Keimbahnmutationen in den Genen BRCA1 und 2. In diesen Familien scheint das Pankreaskarzinomrisiko um das 2 bis 6-fache gesteigert zu sein [95-97].

4.33.	Statement	2006
Level of Evidence 3	Patienten und Angehörige von Patienten mit HNPCC haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	
	Literatur: [98, 99]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Datenlage ist hier sehr spärlich und weist auf eine mögliche Risikoerhöhung hin [98, 99].

4.34.	Statement	2006
Level of Evidence 3	Patienten und Angehörige von Patienten mit Ataxia Teleangiektatika haben kein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko.	
	Literatur: [100]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Datenlage zum Pankreaskarzinomrisiko bei Ataxia Teleangiektatika ist aufgrund der geringen Fallzahl nur schwer beurteilbar. Eine Erhöhung des Pankreaskarzinomrisikos scheint nicht gegeben zu sein [100].

4.35.	Statement	2006
Level of Evidence 3	Patienten mit FAP und deren Angehörige haben ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko.	
	Literatur: [101]	
	Konsens	

Hintergrund

In einer Studie wird ein erhöhtes relatives Risiko von 4,5 für ein Pankreaskarzinom gefunden [101].

4.36.	Statement	2006
Level of Evidence 3	Patienten mit zystischer Fibrose haben wahrscheinlich kein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko.	
	Konsens	

Hintergrund

Es gibt dazu in der Literatur keine konkreten Angaben.

4.37.	Statement	2006
Level of Evidence 4	Patienten mit Li-Fraumeni-Syndrom und deren Angehörige haben möglicherweise auch ein erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	
	Literatur: [98]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Datenlage dazu ist sehr spärlich, weitere Untersuchungen sind erforderlich [98].

4.4.4. Andere Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom einhergehen können

4.4.4.1. von-Hippel-Lindau-Syndrom, Fanconi-Anämie, Neurofibromatose

4.38.	Statement	2006
Level of Evidence 4	Patienten mit von-Hippel-Lindau-Syndrom und Fanconi-Anämie haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom, während Patienten mit Neurofibromatose kein erhöhtes Risiko aufweisen.	
	Literatur: [98, 102]	

Hintergrund

In einer Studie fand sich eine Assoziation von Pankreaskarzinom mit von-Hippel-Lindau-Syndrom [98]. Bei Patienten mit Pankreaskarzinom wurden ferner Mutationen in den Genen FANCC und FANCG nachgewiesen. Ein Verlust der Heterozygotie wurde im resezierten Tumor gefunden. Aus diesen Daten wurde geschlossen, dass Mutationen im FANCC-Gen, wie sie bei Fanconi-Anämie vorkommen, für ein Pankreaskarzinom prädisponieren können. Das relative Risiko und das Lebenszeitrisiko sind nicht bekannt [102].

4.39.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Generell können die für die Normalbevölkerung genannten Empfehlungen zur Pankreaskarzinomrisikoreduktion auch auf die Angehörigen der oben genannten Pankreaskarzinompatienten mit hereditären Erkrankungen angewendet werden. Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für den Nutzen von davon abweichenden Maßnahmen (siehe auch FPC). Diese Empfehlungen gelten ausdrücklich nur für das Pankreaskarzinomrisiko und berühren anders lautende Empfehlungen zu Screening-/ Überwachungsuntersuchungen der jeweiligen erblichen Erkrankung nicht.	
Level of Evidence 4		
	Konsens	

4.4.4.2. Patienten mit hereditärer Pankreatitis

4.40.	Statement	2006
Level of Evidence 2b	Patienten mit hereditärer Pankreatitis haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom.	
	Literatur: [103, 104].	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das kumulative Risiko, ein Pankreaskarzinom bis zum 70. Lebensjahr zu entwickeln, liegt in dieser Gruppe zwischen 40 und 44 % [103, 104].

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

4.41.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
C*	Bildgebende Untersuchungen können zur Überwachung von Patienten mit hereditärer Pankreatitis derzeit nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence 3b	Literatur: [87-89, 105]	
	Konsens	

Hintergrund

Ein prospektives Screening von Risikofamilien wurde an zwei Institutionen (Johns Hopkins Medical Institution und Universität Seattle) durchgeführt. Das Johns Hopkins empfiehlt ein jährliches, das Seattle Programm ein Screening alle zwei bis drei Jahre. Bei asymptomatischen Personen wurden für eine chronische Pankreatitis typische Läsionen und überzufällig häufig IPMNs in der Endosonographie und ERCP gefunden. Die Wertigkeit dieser Befunde ist bisher unklar. Ein derartiges Überwachungsprogramm sollte daher nur unter Studienbedingungen durchgeführt werden [87-89, 105].

4.4.4.3. Chronische Pankreatitis

4.42.	Statement	2006
Level of Evidence 2b	Patienten mit langjähriger chronischer Pankreatitis haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms.	
	Literatur: [106-110]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Angaben über das relative Risiko streuen weit und reichen von 2,3 bis 18,5. Die kumulative Inzidenz wird mit 1,1 % nach 5-Jahren, bei 1,8 % nach 10-Jahren und bei 4 % nach 20 Jahren angegeben [106-110].

4.4.4.4. Diabetes mellitus Typ 2

4.43.	Statement	2006
Level of Evidence 2b	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 weisen ein erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom auf.	
	Literatur: [51, 111-121]	
	Konsens	

Hintergrund

Etwa 1 % der Diabetiker im Alter von 50 Jahren oder jünger entwickelt in den folgenden 3 Jahren ein Pankreaskarzinom. Das entspricht einem etwa 8-fach erhöhten Risiko [121]. Weitere Studien zeigen ein geringer erhöhtes Risiko auf [51, 113-120]. Es muss berücksichtigt werden, dass Diabetes ursächlich durch ein Pankreaskarzinom bedingt sein kann [111, 112].

4.44.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad A*	Die genetische Beratung bei Patienten mit genetischen Syndromen und ihren Angehörigen erfolgt entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer.	
	Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

5. Diagnostik

5.1. Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

5.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen sollten diagnostische Untersuchungen auslösen, die die Diagnose eines Pankreaskarzinoms erlauben.	
Level of Evidence 3	Literatur:	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Prinzipiell ist bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen, die durch eine Pankreatitis bzw. ein Pankreaskarzinom ausgelöst sein könnten, eine weitere Diagnostik erforderlich. Es existiert keine Literatur, die beantwortet, welche Symptome alleine und in welcher Kombination und ab welchem Alter an ein Pankreaskarzinom denken lassen sollten. Welche Diagnostik alleine oder in Kombination zum Ausschluss eines Pankreastumors ausreichend ist, wird ebenfalls durch Literatur nicht belegt. Neu aufgetretene, nicht durch Veränderungen am Bewegungsapparat erklärbare, alleinige Rückenschmerzen sollten jedoch keine diagnostischen Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen. Tabelle 11 stellt einen Vorschlag für ein alters- und verdachtsleveladaptiertes Vorgehen dar, der auf Expertenmeinung basiert.

Tabelle 11: Alters- und verdachtsleveladaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen.

Verdachtslevel	Alter (Jahre)	Symptome	Vorgehen
Niedrig	<50	nur Schmerz [‡]	Sonographie bei Symptompersistenz
Mittel	<50	Schmerz plus ^{‡‡}	Sonographie, ggf. CT
	>50	nur Schmerz [‡]	Sonographie, ggf. CT
		Schmerz plus ^{‡‡}	Sonographie, ggf. CT
Hoch	>50	Schmerz plus ^{‡‡}	Sonographie, ggf. CT/Endosonographie

[‡] Neu aufgetretene Schmerzen, die lokalisiert/gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen und nachts wahrnehmbar sind, bedürfen altersunabhängig individuell einer weiteren Abklärung. Bei hohem Verdachtslevel ggf. auch bei negativer Sonographie komplementär CT oder Endosonographie einsetzen.

^{‡‡} Schmerz plus andere Symptome (Inappetenz, Gewichtsverlust, Schwäche)

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

5.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Ein neu aufgetretener oder bestehender Diabetes mellitus Typ 2 bei fehlenden weiteren Symptomen im Sinne eines Pankreaskarzinoms sollte keine diagnostischen Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [114, 117, 121]	
	Konsens	

Hintergrund

Nach aktueller Studienlage besteht ein nur mässiger kausaler Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Pankreaskarzinom [114, 117, 121]. Dies und die aktuell geringen Möglichkeiten zur Frühdiagnostik eines Pankreaskarzinoms lassen diagnostische Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne weitere Symptome aktuell als nicht sinnvoll erscheinen.

5.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Ein neu aufgetretener schmerzloser Ikterus sollte diagnostische Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [122-124]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Pankreas- oder Gallengangskarzinome sind mit 20 % die häufigste Ursache für einen neu aufgetretenen Ikterus bei Patienten in der zweiten Lebenshälfte (> 60 Jahre) [122-124].

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

5.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Eine akute Pankreatitis unklarer Ätiologie sollte in bestimmten Fällen (Patienten > 50 Jahre mit erstmaliger „idiopathischer“ Pankreatitis) zusätzliche Maßnahmen zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms auslösen.	
Level of Evidence 4	Literatur: [123, 125, 126]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Pankreaskarzinominzidenz bei der akuten Pankreatitis und noch mehr bei einem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis scheint erhöht zu sein, überschreitet jedoch nicht 1-2 % aller Fälle von Pankreaskarzinomen bzw. maximal 5 % bei den idiopathischen Formen. Es gibt nur wenige systematische Untersuchungen zu dieser Thematik, insbesondere bei den idiopathischen Formen. Die Daten für die Endosonographie in diesem Kontext sind gut dokumentiert. Deswegen wird primär ein endoskopischer Ultraschall empfohlen, der im symptomfreien Intervall nach der akuten Pankreatitis durchgeführt werden sollte. Alternativ kommt eine MD-CT Untersuchung in Frage. Eine Gangabklärung erscheint bei negativem endoskopischem Ultraschall überlegenswert, wobei nur Daten für die ERCP vorliegen, bei der das Risiko einer post-ERCP Pankreatitis besteht. Im Analogieschluss kann die Durchführung einer MRCP empfohlen werden [125, 126].

CA 19-9 Bestimmungen sollten zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms prinzipiell nicht durchgeführt werden. Es wird auch kein Algorithmus bzw. kein diagnostisches Verfahren empfohlen, mit dem ein erhöhter CA 19-9 Wert abgeklärt werden sollte. Obgleich Pankreaskarzinome auch vor dem 50. Lebensjahr auftreten können, zeigen die altersabhängigen Inzidenzkurven einen Anstieg erst ab dem 50. Lebensjahr [123]. Daher sollten die oben genannten diagnostischen Untersuchungen erst ab einem Alter von 50 Jahren durchgeführt werden

5.2. Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik

5.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Zur Klärung eines Tumorverdacht sind unterschiedliche Verfahren geeignet wie Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP oder ERCP.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [127, 128]	
	Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

Hintergrund

Die oben genannten Verfahren sind unterschiedlich verfügbar und damit nicht in einen für jede Situation definierten Algorithmus einsetzbar. Es bestand Einigkeit darüber, dass prinzipiell zunächst eine Oberbauchsonographie erfolgen sollte, die bereits die Verdachtsdiagnose eines Pankreaskarzinoms und ggf. auch die Metastasendiagnose ermöglicht. Alle weiteren Verfahren ermöglichen ebenfalls den Nachweis eines Pankreaskarzinoms, wobei die ERCP allein zur Diagnose eines duktales Pankreaskarzinoms nicht geeignet ist, da sie lediglich Gangveränderungen nachweist und nicht die Raumforderung selbst zur Darstellung bringt [127, 128].

Die *Computertomographie* sollte als Multidetektorcomputertomographie mit einem zumindest biphasischen Kontrastmittelprotokoll durchgeführt werden (Pankreasparenchymphase und portalvenöse Phase). Die Schichtdicke sollte ≤ 3 mm betragen. Die MRT/MRCP sollte mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla und Standardwichtungen (T1 und T2 inklusive MRCP) durchgeführt werden. Die Schichtdicke sollte 5 – 7 mm betragen. Der endoskopische Ultraschall kann sowohl mit mechanischen Radialsclannern als auch mit elektronischen Endosonographiegeräten durchgeführt werden, wobei die publizierte Evidenz auf Arbeiten mit mechanischen Radialsclannern beruht. Auch wenn die elektronischen Endosonographiegeräte vermutlich eine bessere Ortsauflösung erreichen, ist nicht untersucht, ob mit diesen Geräten ein Karzinomnachweis mit höherer Sensitivität möglich ist.

5.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Diagnostische Verfahren der ersten Wahl zur Detektion des Pankreaskarzinoms sind die Oberbauchsonographie, die Endosonographie, die Multidetektor-CT-Untersuchung sowie die MRT in Kombination mit der MRCP.	
Level of Evidence 3		
	Konsens	

Hintergrund

Nach Literatur sind die beiden sensitivsten Verfahren zur Detektion des Pankreaskarzinoms die Multidetektor-CT und das MRT in Kombination mit der MRCP. In der Hand erfahrener Untersucher erreicht die Endosonographie zum Teil sogar eine noch höhere Sensitivität. Eine eindeutige Wertung für oder gegen eines der Verfahren kann auch hier nicht vorgenommen werden. Es sollte jenes Verfahren eingesetzt werden, mit dem in einer gegebenen Einrichtung die größte Expertise besteht. Ggf. müssen die Verfahren auch komplementär eingesetzt werden.

5.3. Histologie, Zytologie und Labordiagnostik

5.3.1. Zytologische Diagnostik

5.7.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Eine Bürstenzytologie aus dem Gallengang hat bei V.a. ein Pankreaskarzinom eine zu niedrige Sensitivität. Es wird auch nicht empfohlen, aus dem Pankreasgang Bürstenzytologien zum Nachweis eines Pankreaskarzinoms zu entnehmen. Deswegen ist eine ERCP zur Gewebediagnostik des Pankreaskarzinoms nicht indiziert.	
Level of Evidence 5		
	Konsens	

Hintergrund

Die Literatur erlaubt keine adäquate Aussage zu der o.g. Fragestellung. Die Bürstenverfahren im Pankreas-, aber auch im Gallengangssystem sind risikobehaftet und nicht zielführend.

5.3.2. Laboruntersuchungen

5.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Bei Nachweis einer Pankreasraumforderung sollte eine CA 19-9 Untersuchung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2a	Literatur: [129-132]	
	mehrheitliche Zustimmung	

Hintergrund

Die laborchemische Bestimmung von CA 19-9 kann in Einzelfällen zur Differentialdiagnostik zum Einsatz kommen. Bei potentieller Resektabilität in der Bildgebung kann ein sehr hoher präoperativer Ca 19-9-Wert Anlass geben, eine Staging-Laparoskopie durchzuführen, da in solchen Fällen oft eine größere Tumormasse vorliegt, als in der Bildgebung vermutet, z. B. eine disseminierte Tumorausbreitung. Bisher existieren aber keine Kosten-Nutzen-Analysen, die die Sinnhaftigkeit dieser Bestimmung belegen [129-132].

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

5.3.3. Gewebediagnostik: Vorgehen bei Raumforderungen im Pankreas

5.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Bei Vorliegen einer potenziell resektablen, karzinomverdächtigen Raumforderung im Pankreas sollte primär die Resektion erfolgen. Eine endosonographisch gesteuerte Biopsie kann dann durchgeführt werden, wenn es differentialdiagnostische Hinweise gibt, die das Vorgehen ändern würden, wie z. B. Metastasenverdacht bei einem anderen Malignom in der Vorgeschichte.	
Level of Evidence 2	Literatur: [133-135]	
	Konsens	

Hintergrund

Die endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion ist sensitiv und hochspezifisch zum histologischen bzw. zum zytologischen Nachweis des Pankreaskarzinoms [133-135]. Sie ist jedoch in den allermeisten Fällen entbehrlich, da bei Operabilität auch Raumforderungen unklarer Dignität operiert werden sollten. Eine bioptische Diagnosesicherung einer Raumforderung im Pankreas bei potenziell resektablem Befund ist daher präoperativ nicht notwendig.

5.10.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Sollte aufgrund differentialdiagnostischer Erwägungen dennoch eine Biopsie durchgeführt werden, so werden vorzugsweise solche Raumforderungen biopsiert, deren Punktion mit dem geringsten Komplikationsrisiko behaftet ist.	
Level of Evidence 5		
	Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

5.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Vor der Durchführung einer spezifischen palliativen Therapie ist eine bioptische Diagnosesicherung obligat, unabhängig davon, ob es sich um ein lokal fortgeschrittenes, inoperables oder um ein metastasiertes Pankreaskarzinom handelt.	
Level of Evidence 2a	Literatur: [136]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Vor Durchführung einer palliativen Chemotherapie muss die Diagnose zytologisch oder histologisch gesichert sein, um mögliche Fehlbehandlungen auf Grund anderer Differentialdiagnosen auszuschliessen [136].

5.12.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Es wird die am besten und bei möglichst geringem Risiko zugängliche Läsion punktiert, unabhängig davon, ob es sich um den Primärtumor oder eine Metastase handelt.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

5.4. Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

5.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad A*	Zur präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität sind die Multidetektor-Computertomographie und die Endosonographie zu bevorzugen.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [137]	
	Konsens	

Hintergrund

Die CT stellt das Standardverfahren zur Beurteilung der Größe des Primärtumors und der lokalen Tumorausbreitung dar. Die Kombination von transabdominellem und endoskopischem Ultraschall kann ähnliche diagnostische Informationen liefern, jedoch ist die bildliche Dokumentation sonographischer Verfahren aus chirurgischer Sicht oft nicht ausreichend und die sonographischen und endosonographischen Verfahren untersucherabhängig. Liegen präoperativ bereits suffiziente Multidetektor-Computertomographie- oder Kernspintomographieuntersuchungen vor, so kann auf weitere Verfahren verzichtet werden. Die Kernspintomographie wird aufgrund ihrer höheren Kosten nur fakultativ zur primären Untersuchung der lokalen Tumorausbreitung herangezogen [137].

5.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Zur Beurteilung der systemischen Tumorausbreitung ist die Abdomensonographie obligat. Die abdominelle Multidetektor-Computertomographie ist dann obligat, wenn in der Abdomensonographie keine systemische Metastasierung nachgewiesen wurde bzw. wenn in Studiensituationen die Bildgebung nach RECIST-Kriterien (Response-Evaluation-Criteria In Solid Tumors) erwünscht ist. Eine Röntgen-Thorax Untersuchung gehört obligat zum Tumorstaging. Die MRT wird auch für die Untersuchung der systemischen Tumorausbreitung als fakultativ gewertet, wie auch das Thorax-CT zur Staging-Untersuchung. Die Endosonographie, ERCP und MRCP sowie Skelettszintigraphie werden nicht zum Tumorstaging herangezogen. Die FDG-PET Untersuchung hat ebenso wie die Mikrometastasendiagnostik aus Vollblut aktuell keinen Stellenwert in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [138-140]	
	Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

Hintergrund

Ein Vergleich der Literatur zum präoperativen Staging von Pankreaskarzinomen mittels endoskopischem Ultraschall und Computertomographie ergab eine etwas höhere Sensitivität für den endoskopischen Ultraschall. Allerdings zeigte sich beim Vergleich der Studien eine hohe Heterogenität bezüglich Design, Qualität und Ergebnissen, sowie deutliche methodische Schwächen [138]. Eine Literaturübersicht zum MRT ergab eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion einer biliären Obstruktion, jedoch eine geringere Sensitivität bei der Differenzierung zwischen benigner und maligner Ursache der Obstruktion [139]. Allerdings wurden für diese Studie nur bis einschliesslich 2003 publizierte Arbeiten berücksichtigt. Die PET-Untersuchung ist zu aufwändig und zu teuer, auch wenn vereinzelt Äquipotenz zu anderen Untersuchungsmethoden dargestellt wurde. Der Stellenwert des neuen PET-CT-Verfahrens muss in zukünftigen Studien evaluiert werden [140].

5.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Die Staging-Laparoskopie ist fakultativ einzusetzen.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [141, 142]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Staging-Laparoskopie ist insbesondere dann interessant, wenn sich z. B. aufgrund exzessiv erhöhter CA 19-9-Werte oder bei Aszites der V.a. eine peritoneale Aussaat ergibt, ohne dass diese in der Bildgebung nachweisbar ist. In bis zu einem Drittel der Patienten werden Befunde erhoben, die eine kurative Resektion ausschliessen [141, 142].

5.5. Zystische Prozesse

5.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Zur Differentialdiagnostik zystischer Prozesse werden prinzipiell Oberbauchsonographie, die Multidetektor-CT-Untersuchung, die MRT mit MRCP sowie die Endosonographie und die ERCP angewandt.	
Level of Evidence 3		
	Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

Hintergrund

Keine der aufgeführten Methoden erlaubt eine eindeutige Diagnose. Allenfalls in Kombination mit den unten genannten Verfahren lässt sich in Verbindung mit der jeweiligen klinischen Konstellation eine belastbare Aussage machen.

5.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Wenn eine Zyste als abklärungsbedürftig angesehen wird, sollte eine endosonographisch gesteuerte Punktion erfolgen.	
Level of Evidence 3		
	Konsens	

5.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Aus dem Aspirat können die Tumormarker CA 19-9 und CEA gemessen sowie die Zytologie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2a	Literatur: [143]	
	Konsens	

Hintergrund

Die angegebenen Untersuchungen beziehen sich jeweils nur auf eine Originalarbeit und machen weitere prospektive multizentrische Untersuchungen notwendig, um die o.g. Empfehlung zu validieren [143].

5.6. Therapieevaluation in der palliativen Situation

5.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Die Untersuchung des Tumoransprechens im Verlauf einer palliativen Chemotherapie sollte prinzipiell mit der Oberbauchsonographie durchgeführt werden. Die Computertomographie sollte nur dann eingesetzt werden, wenn dieses in Studiensituationen erforderlich ist (RECIST-Kriterien) bzw. wenn die Oberbauchsonographie keine Aussage zum Verlauf erlaubt.	
	Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

6. Chirurgische Therapie (kurative Intention)

6.1. Einleitung

Im Folgenden wird das chirurgische Vorgehen beim Pankreaskarzinom beschrieben. Hierbei werden insbesondere die Kriterien für eine Resektabilität des Tumors in kurativer Intention definiert. Neben dem perioperativen Management der Patienten wird vor allem die chirurgische Technik, das chirurgisch-taktische Vorgehen bei unterschiedlichen Tumorsituationen und Krankheitsstadien sowie die für die Bewertung der Prognose relevante Aufarbeitung der Operationspräparate behandelt. Die sich aus der Literatur ergebenden Daten sind auf die in Deutschland bestehenden Verhältnisse anwendbar und Grundlage der angegebenen Evidenz- und Empfehlungsgrade der einzelnen Themenkomplexe.

6.1.	Evidenzbasiertes Statement	2013
Level of Evidence 1b-	Die chirurgische Therapie ist das einzige potenziell kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom.	
	Literatur: [144]	
	Starker Konsens	

6.2.	Konsensbasiertes Statement	2013
GCP	Eine ausschließliche Chemotherapie, Radiochemotherapie oder Strahlentherapie sollen bei Patienten mit als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die chirurgische Therapie ist die einzig potenziell kurative Therapieoption beim Pankreaskarzinom. Durch alleinige Chemo- und/oder Strahlentherapie lässt sich bei diesem Tumor keine Heilung erzielen. Eine randomisierte Studie zeigte die Unterlegenheit der Radiochemotherapie im Vergleich zur Operation bei als resektabel eingestuftem lokal invasiven Pankreaskarzinom [144]. Aufgrund einer Interimsanalyse, die einen Benefit der Operation gegenüber der Radiochemotherapie beim medianen Gesamtüberleben zeigte (22,6 Mo., 95 % KI 12,5 – 32,7 vs. 10,8 Mo., 95 % KI 8,8 – 12,7), wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Die Unterschiede im Hinblick auf das mediane Gesamtüberleben und das 3-Jahresüberleben waren dennoch statistisch signifikant.

6.2. Präoperative chirurgische Diagnostik

6.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad 0	Die Staging-Laparoskopie kann bei als resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinomen fakultativ eingesetzt werden, insbesondere bei klinischem V. a. Peritonealkarzinose oder bei Vorliegen von signifikantem Aszites.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [141, 142, 145-154]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In bis zu einem Drittel der Fälle werden bei der Staging-Laparoskopie Befunde erhoben, die eine kurative Resektion ausschließen [141, 142, 145-154]. Der Einsatz der Staging-Laparoskopie wird insbesondere dann empfohlen, wenn unter den o. g. Voraussetzungen, d.h. bei als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom und bestehendem klinischem V. a. Peritonealkarzinose die Bildgebung nicht eindeutig ist. Ein klinischer V.a. Peritonealkarzinose kann sich z. B. bei exzessiv erhöhten CA 19-9 Werten oder Vorliegen von Aszites ergeben [152].

6.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2013
Empfehlungsgrad B	Bei fehlendem Nachweis von Peritonealmetastasen in einer diagnostischen Laparoskopie sollte keine Spülung zur Zytologiegewinnung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [155, 156]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein zytologischer Nachweis von Tumorzellen bei fehlender manifester peritonealer Absiedelung hat aktuell keine Änderung des therapeutischen Algorithmus zur Folge: Nach Resektion eines duktales Pankreaskarzinoms besteht kein signifikanter prognostischer Unterschied für Patienten mit positiver und negativer Zytologie, die durch peritoneale Spülung gewonnen wurde [155, 156].

6.3. Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom

6.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad A	Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0).	
Level of Evidence 1a-	Literatur: [157-169]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei einer Resektion im Gesunden (R0) besteht für den Patienten die größte Chance auf ein Langzeitüberleben [157, 158, 160]. Allerdings ist bislang nicht einheitlich definiert, was unter einer „Resektion im Gesunden“ beim Pankreaskarzinom zu verstehen ist. So gibt es derzeit keine einheitliche Literaturempfehlung hinsichtlich einer einzuhaltenden „minimalen Resektionsgrenze“ bzw. ihrer prognostischen Bedeutung. Ziel ist daher die kurative Entfernung mit größtmöglichem Sicherheitsabstand, der im histopathologischen Befund angegeben werden sollte.

Die prognostische Bedeutung der R-Klassifikation resezierter Pankreaskarzinome wird in der Literatur aktuell unterschiedlich diskutiert. Betrachtet man die Studien genauer, die sich mit der Frage beschäftigen, ob die kurative Resektion prognostisch bedeutsam ist, zeigt sich, daß die R-Klassifikation in einzelnen Studien nicht korrekt bzw. nicht einheitlich angewandt wird. Dieser Umstand trägt sicher dazu bei, daß in der Literatur die Rate der R1 Resektionen mit einer großen Schwankungsbreite – zwischen 16 % und 75 % – angegeben wird [161]. Generell gilt, dass die R-Klassifikation einheitlich angewandt werden muss. Von einer R0-Situation kann nur dann gesprochen werden, wenn am Resektionsrand mikroskopisch definitiv keine Karzinomzellen nachweisbar sind. R1 bedeutet, dass am definitiven Resektionsrand Karzinomzellen gefunden werden. In einigen Publikationen wird diese Definition nicht eingehalten – die Autoren sprechen hier von einer kurativen (R0-) Resektion nur dann, wenn der Tumor 0,1 cm vom definitiven Resektionsrand entfernt ist. Generell gilt, daß die Prognose umso besser ist, je weiter der Tumor vom Resektionsrand entfernt ist. Allerdings müssen Klassifikationssysteme (R-Klassifikation) strikt von vermeintlich prognostischen Fragestellungen (Abstand zum Resektionsrand) getrennt werden.

Einige Autoren werten z. B. auch Lymphknotenmetastasen, die sich am Resektionsrand befinden, als R1-Situation. Auch wird nicht immer angegeben, welcher Resektionsrand gemeint ist. In der Literatur existiert bisher auch keine einheitliche Nomenklatur für die Absetzungsränder einer partiellen Pankreatikoduodenektomie.

Aufgrund der tumorbiologischen und damit morphologischen Besonderheiten duktaler Adenokarzinome des Pankreas mit diskontinuierlicher Ausbreitung, desmoplastischer Stromareaktion und zumeist ausgedehnter Perineural- bzw. Lymphgefäßinvasion kann die exakte Beurteilung eines Resektionsrands erschwert sein [159, 162-169].

Um hier eine valide, reproduzierbare und eindeutige Befundung zu erreichen, wird einerseits eine standardisierte histopathologische Aufarbeitung der relevanten Resektionsränder empfohlen, andererseits eine konzeptionelle Erweiterung der R-Klassifikation (das sog. CRM-Konzept, s.u.) vorgeschlagen.

Die diesbezüglichen Empfehlungen finden sich in den weiter unten stehenden Abschnitten.

6.3.1. Kriterien der Resektabilität

6.3.1.1. Kriterien der Resektabilität von Seiten des Patienten

6.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Das Alter sollte kein Kriterium sein, einen Patienten von der Resektion eines Pankreaskarzinoms auszuschließen.	
Level of Evidence 3	Literatur: [170, 171]	
	Starker Konsens	

6.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Komorbidität kann ein Kriterium sein, bei einem Patienten auf eine Resektion zu verzichten.	
Level of Evidence 4	Literatur: [172]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Aufgrund der demografischen Entwicklung wird die Bevölkerung in den nächsten Jahrzehnten zunehmend älter werden. Somit wird die Anzahl der Patienten im fortgeschrittenen Alter (>75 Jahre) mit Pankreaskarzinomen ebenfalls ansteigen. Verschiedene Berichte zeigen bereits heute, dass das rein chronologische Alter keine Kontraindikation für operative Eingriffe am Pankreas darstellt, da die operativen Ergebnisse mit denen von jüngeren Patientengruppen vergleichbar sind [170, 171]. Im Gegensatz zum chronologischen Alter kann aber aufgrund bestehender Komorbiditäten eine Kontraindikation für einen großen viszeralchirurgischen Eingriff bestehen. Hierbei sind einzelne Erkrankungsbilder anhand der Literatur nicht zu spezifizieren. Es ist jedoch bekannt, dass bis zu 30 % aller perioperativen Komplikationen und bis zu 50 % aller postoperativen Todesfälle auf kardiale Ursachen

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

zurückzuführen sind. Zusätzlich haben Patienten mit chronisch respiratorischen Erkrankungen oder Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen. Die Entscheidung, ob eine Pankreasoperation sinnvoll und sicher durchgeführt werden kann, muss bei diesen Risikopatienten durch eine sorgfältige präoperative Abklärung und interdisziplinäre Beurteilung der Gesamtkonstellation auch unter Berücksichtigung der Behandlungsalternativen und des Patientenwunsches getroffen werden [172].

6.3.1.2. Kriterien der Resektabilität von Seiten des Tumors

6.3.1.2.1. Infiltration von Nachbarorganen durch den Tumor

6.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad 0	Trotz einer Infiltration von Nachbarorganen kann ein Pankreaskarzinom im Gesunden resektabel sein.	
Level of Evidence 3	Literatur: [157, 173-180]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom ist unabhängig von seiner Lokalisation die Resektion im Gesunden (R0, s.o., [157]). Auch lokal fortgeschrittene Karzinome können ggf. mit den entsprechenden Nachbarorganen *en bloc* reseziert werden, da auch bei erweiterter R0 Resektion die Prognose identisch zu der nach Standardresektion ist [173-180].

6.3.1.2.2. Infiltration von Gefäßen durch den Tumor

Infiltration arterieller Gefäße

6.9.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
GCP	Bei Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior durch den Primärtumor sollte keine Resektion des Primärtumors durchgeführt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior stellt chirurgisch-technisch keine absolute Kontraindikation für eine Resektion dar [181], geht aber mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität einher [182] und verbessert nicht das Überleben der Patienten [183, 184]. Nur in kleineren Fallserien an wahrscheinlich selektionierten Patienten (26 Patienten in 18 Jahren in einer Arbeit) ist für die Resektion arterieller Gefäße bei Tumorbefall ein nicht signifikant

unterschiedliches Überleben im Vergleich zur Resektion bei Patienten ohne arteriellen Tumorbefall beschrieben worden [176, 185-190].

In Einzelfällen kann daher in Zentren mit hoher Expertise in der Pankreaschirurgie eine Resektion des Truncus coeliacus mit entsprechender Rekonstruktion (z. B. mittels der sogenannten Appleby-Operation) erfolgen [191]. Zu diesem Vorgehen liegen aber keine prospektiven Überlebensdaten vor, so dass dafür keine generelle Empfehlung gegeben werden kann.

Mit der Frage, bis zu welchem Infiltrationsausmaß eines arteriellen Gefäßes eine Resektion noch sinnvoll erscheint, beschäftigen sich die NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines: Hier wird ein Encasement der Art. mesenterica superior oder des Truncus coeliacus >180 Grad als nicht resektabel eingeschätzt. Diese Empfehlungen beruhen weitgehend auf Expertenkonsens und sind nicht evidenzbasiert [192].

Infiltration venöser Gefäße

6.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad B	Eine Infiltration der V. portae und/oder der V. mesenterica superior oder der V. lienalis sollte nicht als Ausschlusskriterium für eine Resektion angesehen werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [157, 175, 177, 181, 183, 186, 187, 193-204]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei einer Infiltration venöser Gefäße ist das postoperative Überleben deutlich günstiger als bei einer Infiltration arterieller Gefäße (medianes Gesamtüberleben 12-13 Monate vs. 6-9 Monate [186, 187]). Morbidität und Mortalität des Eingriffs nach en bloc Resektion von Pankreas und Segmenten der Pfortader oder V. mesenterica superior entspricht in zahlreichen publizierten Serien der von Patienten ohne V. portae oder V. mesenterica superior Resektion [157, 175, 177, 201-203]. Etliche Autoren berichten auch über keinen Unterschied in der Langzeitprognose nach Resektion bei Infiltration der Pfortader und/oder V. mesenterica superior [194, 198, 200]. Eine Pfortaderinfiltration kann mit einer schlechteren Prognose für die Patienten assoziiert sein [183, 193, 204]. Möglicherweise korrelieren die Tiefe der Tumordinfiltration in die V. porta [195] und die Länge der Veneninfiltration mit der postoperativen Prognose. So werden ein Infiltrationsausmaß der V. porta > 2 cm [199] bzw. > 3 cm [197] als prognostisch ungünstig eingestuft [196]. Die Infiltration der V. mesenterica superior lässt seltener als diejenige der Pfortader eine Resektion im Gesunden zu. Die Datenlage hierzu ist inhomogen [181, 183, 186, 187, 193-200, 203, 204].

6.3.2. Definition von grenzwertiger Resektabilität („borderline resectability“) beim Pankreaskarzinom

6.11.	Konsensbasiertes Statement	Neu 2013
GCP	Die NCCN Guidelines versuchen eine Definition grenzwertig resektabler Pankreaskarzinome, die in der untenstehenden Abbildung wiedergegeben ist. Dieser US-amerikanische Expertenkonsens wird auch von der deutschen Leitliniengruppe getragen.	
	Starker Konsens	

Tabelle 12: Definition grenzwertig resektabler Tumore anhand der NCCN Guidelines [192]

<ul style="list-style-type: none"> • keine Fernmetastasen • Infiltration der V. mesenterica superior bzw. der Pfortader, entsprechend einem direkten Kontakt des Tumors mit oder ohne Stenosierung des Gefäßlumens in der Bildgebung • Encasement der V. mesenterica superior bzw. der Pfortader ohne gleichzeitiges Encasement der nahegelegenen Arterien • kurzstreckiger venöser Gefäßverschluss durch einen Tumorthrombus oder ein Encasement des Tumors, aber mit geeigneten Gefäßen proximal und distal des Gefäßverschlusses, die eine sichere Resektion und Rekonstruktion erlauben • Encasement der A. gastroduodenalis bis zur A. hepatica mit entweder kurzstreckigem Encasement oder direktem Kontakt zur A. hepatica, aber ohne Ausdehnung bis zum Truncus coeliacus • Ummauerung der A. mesenterica superior bis max. 180° der Gefäßzirkumferenz
--

6.12.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2013
GCP	Bei Feststellen einer loco-regionalen Irresektabilität durch Bildgebung oder Exploration sollte eine Zweitmeinung in einem tertiären Referenzzentrum mit Schwerpunkt Pankreaschirurgie eingeholt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine loco-regionale Irresektabilität oder grenzwertige Resektabilität eines Pankreaskarzinoms („Borderline Resektabilität“) wird mangels eindeutiger Kriterien und nicht 100 %-iger Sensitivität und Spezifität in der Bildgebung von Viszeralchirurgen nicht einheitlich beurteilt. Es gilt aber, dass die Chirurgie das einzig potenziell kurative Verfahren beim Pankreaskarzinom darstellt. Es wurde daher aus dem Plenum vor allem für Zentren mit niedriger Zahl an Pankreaskarzinomresektionen empfohlen, bei Feststellung einer loco-regionalen Irresektabilität die Zweitmeinung des

interdisziplinären Tumorboards eines tertiären Referenzzentrums mit Schwerpunkt Pankreaschirurgie einzuholen.

6.4. Chirurgisches Vorgehen bei Fernmetastasen

6.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Die Resektion des Primärtumors sollte im Falle des Nachweises von Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) unterbleiben.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [178, 204-210]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Nachweis von Fernmetastasen verbessert die Resektion des Primärtumors die Prognose der Patienten nicht [178, 210]. In Einzelfällen kann die Resektion des Pankreas trotz nachgewiesener Metastasierung zur Schmerzkontrolle durchgeführt werden. Die Entfernung von als Fernmetastasen zu wertenden Lymphknotenmetastasen führt ebenfalls nicht zu einer Verlängerung des Überlebens [208]. Bei Befall von paraaortalen Lymphknoten ist die Prognose der Patienten ungünstig [206, 207, 209], das mediane postoperative Überleben liegt unter einem Jahr. Auch ein Befall von Lymphknoten entlang der Art. hepatica korreliert mit einer signifikant schlechteren Prognose (für DFS: $p=0.04$, für OS $p = 0.05$ [205]). Lediglich die Entfernung von paraaortalen Lymphknoten der Station 16 korreliert in einer Arbeit mit einem längeren Überleben der Patienten [204].

6.5. Vorgehen bei präoperativ vorliegender Cholestase

6.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Eine präoperative Galleableitung mittels Stent sollte nur erfolgen, wenn eine Cholangitis vorliegt.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [211-216]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Infektionen nach ERCP und Stentanlage sind in bis zu 73 % der Fälle zu beobachten [211]. Infektionen des biliären Systems zum Zeitpunkt der Pankreasresektion sind mit einer erhöhten Morbidität assoziiert [212-215]. In zahlreichen kleineren Untersuchungen und einer größeren, randomisierten klinischen Studie wurde gezeigt,

dass die Rate an schweren Komplikationen bei früher Operation ohne Galleableitung deutlich geringer ist als bei primärer Galleableitung und späterer Operation (39 % schwere Komplikationen ohne Drainage vs. 74 % mit Drainage [216]) (siehe Evidenzbericht IMEBI unter www.leitlinienprogramm-onkologie.de). Wenn keine Cholangitis vorliegt, ist daher bei zeitnaher Operation eine Galleableitung nicht indiziert. Bei Vorliegen einer Cholangitis sollte allerdings rasch eine interventionelle Galleableitung erfolgen, um Komplikationen der Infektion zu vermeiden.

6.15.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
GCP	Eine präoperative Galleableitung kann erfolgen, wenn die Operation nicht zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen kann.	
	Konsens	

Hintergrund

Es gibt keine evidenzbasierte Definition des Begriffs „zeitnah“. Expertenkonsens ist ein Zeitraum von maximal 2 Wochen. Wichtig ist eine optimale interdisziplinäre Absprache, um nach Entscheidung zur Operation Verzögerungen bis zur tatsächlichen Durchführung der Operation zu minimieren. Eine geplante Verzögerung des Operationszeitpunkts mit Indikation zur Stentanlage bei Cholestase ergibt sich z. B. wenn die Operation aufgrund der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie nicht sofort durchgeführt wird.

6.6. Perioperative Antibiotikaprofylaxe

6.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Eine perioperative Antibiotikaprofylaxe sollte immer erfolgen.	
Level of Evidence 1c	Literatur: [211, 217-219]	
	Starker Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

6.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Hierbei sollte die Prophylaxe unterschiedslos zwischen Patienten mit und ohne Stent erfolgen.	
Level of Evidence 4	Literatur: [211]	
	Konsens	

Hintergrund

Eine Antibiotikaprophylaxe sollte bei hepatobiliären chirurgischen Eingriffen regelhaft durchgeführt werden, da hierdurch postoperative infektiöse Komplikationen inklusive Wundinfekte signifikant reduziert werden (10-25 % vs. < 5 %) [211, 217, 218]. Die perioperative Prophylaxe sollte postoperativ nicht fortgesetzt werden, da hierdurch keine Vorteile bestehen, andererseits jedoch das Risiko von Komplikationen inklusive der Ausbildung von Resistenzen und Allergien ansteigt [219]. Im Falle einer Cholangitis wird eine Antibiotikatherapie durchgeführt.

6.7. Perioperative Somatostatinprophylaxe

6.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Die Reduktion der pankreasspezifischen Komplikationen durch eine perioperative Somatostatinprophylaxe ist durch eine Metaanalyse randomisierter Studien belegt. Die perioperative Prophylaxe mit Somatostatin kann jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten empfohlen werden, da die existierenden Studien uneinheitliche Definitionen der Pankreasfistel mit sich eventuell daraus ergebenden Unterschieden in der Klassifikation postoperativer Komplikationen aufweisen.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [220-227]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Studienlage ist bezüglich des Vorteils einer Somatostatinprophylaxe heterogen. Alle Studien haben bezüglich der postoperativen Letalität keine Unterschiede gezeigt [220-226]. Eine Metaanalyse über insgesamt 1918 Patienten und 10 randomisierte Studien zeigt jedoch, dass Somatostatin die Morbidität und die pankreasspezifischen Komplikationen inklusive der Frequenz der biochemisch nachweisbaren Fisteln signifikant reduziert [227]. Die weitere Differenzierung bezüglich der

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

Resektionsverfahren in Subgruppenanalysen zeigt wiederum keine Vorteile der Somatostatinprophylaxe, sodass zurzeit die Patientengruppe, die von einer perioperativen Sekretionsinhibition mit Somatostatin profitiert, noch nicht identifiziert werden kann.

6.8. Operatives Vorgehen beim Pankreaskarzinom

6.8.1. Intraoperative Peritoneallavage/Zytologie

6.19.	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence 3*	Aus der intraoperativen Peritoneallavage ergeben sich keine therapeutischen Konsequenzen. Deshalb besteht keine Indikation zur intraoperativen Peritoneallavage mit Zytologiegewinnung.	
	Literatur: [228-234]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms kommt es bei den meisten Patienten zu einem Rezidiv. Es wird spekuliert, dass dieses Folge möglicher makroskopisch zum Zeitpunkt der Operation nicht detektierbarer Mikrometastasen des Peritoneums ist [228]. Obwohl mittels Peritoneallavage diese peritonealen Mikrometastasen detektiert werden können [229-231], konnte eine prognostische Relevanz von positiven zytologischen Befunden bisher nicht nachgewiesen werden, sodass sie kein Ausschlusskriterium für eine radikale Resektion sind und damit auf die Peritoneallavage verzichtet werden kann [232-234].

6.8.2. Resektionsausmaß

6.8.2.1. Karzinome des Pankreaskopfes

6.20.	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence 1c	Im Falle des Pankreaskopfkarzinoms beinhaltet die Resektion i. d. R. die partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pyloruserhalt. In seltenen Fällen kann bei Ausdehnung des Karzinoms nach links eine totale Pankreatektomie notwendig sein. Ggf. sollte im Falle der Infiltration von Nachbarorganen und anderer Strukturen die Resektion entsprechend ausgedehnt werden.	
	Literatur: [203, 235-256]	
	Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

6.8.2.2. Klassischer Whipple versus pp-Whipple

6.21.	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence 1a	Bezüglich der postoperativen Komplikationen und Letalität sowie der onkologischen Langzeitergebnisse sind beide Verfahren (pyloruserhaltende [pp] vs. magenresezierende partielle Duodenopankreatektomie [klassisch]) gleichwertig.	
	Literatur: [257]	
	Konsens	

Hintergrund

Eine Metaanalyse der Literatur zu pyloruserhaltender vs. klassischer Duodenopankreatektomie ergab keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Verfahren hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Überleben der Patienten. Allerdings wird auf die große Heterogenität zwischen den Studien, die in die Analyse eingingen, hingewiesen [257].

6.8.2.3. Karzinome im Pankreasschwanz

6.22.	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence 3	Das operative Verfahren bei Karzinomen des Pankreasschwanzes ist die Pankreaslinksresektion. Bezüglich der Operationserweiterung gelten die in 6.20. genannten Kriterien.	
	Literatur: [238, 258-263]	
	Konsens	

6.8.2.4. Karzinome im Pankreaskorpus

6.23.	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence 3	Pankreaskorpuskarzinome machen im Allgemeinen eine subtotale Pankreaslinksresektion oder ggf. eine totale Duodenopankreatektomie erforderlich.	
	Literatur: [238, 258-264]	
	Konsens	

6.8.3. Lymphadenektomie

6.24.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2013
GCP	Bei Resektion des Pankreaskarzinoms sollen mindestens 10 regionäre Lymphknoten entfernt werden.	
	Starker Konsens	

6.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2013
Empfehlungsgrad A	Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll das Verhältnis von befallenen zu insgesamt entfernten Lymphknoten im pathologisch-histologischen Befundbericht angegeben werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [204-206, 208, 209, 265-278]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die TNM-Klassifikation sieht vor, dass mindestens zehn regionäre Lymphknoten entfernt/untersucht werden sollten, um pN0 zu klassifizieren. Diese Zahl ist nicht durch Literaturdaten untermauert. In der Literatur wird angeführt, dass die Rate korrekter Klassifikationen mit der Anzahl untersuchter Lymphknoten steigt. Eine sogenannte Lymph Node Ratio (LNR), die das Verhältnis von befallenen zu entnommenen Lymphknoten darstellt, von $\geq 0,2$ hat sich in mehreren Studien als prognostisch ungünstig erwiesen [204-206, 208, 209, 265-278].

6.8.3.1. Erweiterte Lymphadenektomie

6.26.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
GCP	Eine erweiterte Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die standardisierte Lymphadenektomie bei einer OP nach Whipple aufgrund eines Pankreaskopfkarzinoms beinhaltet die komplette und zirkuläre Ausdissektion der Lymphknoten des Lig. hepatoduodenale sowie der Lymphknoten um die A. hepatica communis und Pfortader und den cranialen Anteil der Vena mesenterica superior. Des Weiteren beinhaltet sie die Ausdissektion des Truncus coeliacus-Lymphknotens rechts und der rechten Hemizirkumferenz des Stammes der Arteria mesenterica superior. Der Begriff „erweiterte“ oder „radikal erweiterte“ Lymphadenektomie umschreibt unterschiedliche Dissektionsausmaße. So unterscheidet sich die Anzahl der entfernten

Lymphknoten und die zusätzlich notwendige Operationsdauer für eine erweiterte Lymphadenektomie in 4 randomisierten Studien zu diesem Thema erheblich [237, 250, 279, 280]. Übereinstimmend ist bei diesen Studien aus Europa, Japan und den USA, dass durch die erweiterte Radikalität der Lymphknotendissektion über die Standarddissektion hinaus kein Vorteil in Bezug auf das Langzeitüberleben erzielt werden konnte [281]. Damit konnte bisher ein Beleg für einen Benefit der erweiterten Lymphknotendissektion nicht erbracht werden.

6.8.3.2. Resektion von Fernmetastasen

6.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Im Falle von erst intraoperativ nachweisbaren Fernmetastasen sollte eine Resektion trotz gegebener Resektabilität unterbleiben.	
Level of Evidence 4	Literatur: [173, 178, 282-284]	
	Konsens	

Hintergrund

Aus den bisher veröffentlichten Daten lässt sich aus einzelnen Arbeiten lediglich ein marginaler Überlebensvorteil bei selektierten Patienten bei Resektion von Metastasen ableiten [178]. Andere Autoren berichten keinen signifikanten Überlebensvorteil [283, 284], aber eine erhöhte Morbidität [173]. Manche Autoren berichten multimodale Strategien zur Behandlung von Lebermetastasen, was eine Beurteilung des Stellenwerts der chirurgischen Therapie per se nicht ermöglicht [282].

6.8.3.3. Laparoskopische Chirurgie

6.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad B	Die laparoskopische Chirurgie beim Pankreaskarzinom sollte nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [285-288]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der Stellenwert der linksseitigen laparoskopischen Pankreasresektion beim duktalem Adenokarzinom ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch unklar. Einzelne Studien berichten bei linksseitigen Befunden im Pankreas über geringere perioperative Morbidität und kürzere stationäre Verweildauer bei laparoskopischer Operationstechnik, schlagen dieses Verfahren aber nur für ausgewählte Patienten vor [285, 286]. In den veröffentlichten Studien zur laparoskopischen Pankreaschirurgie lag

der Anteil an Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas zwischen 23 % [287] und 78 % [288]. Bei Durchführung einer laparoskopischen Resektion eines Pankreaskarzinoms sollte diese an das laparoskopische Pankreaschirurgieregister der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie gemeldet werden (<http://www.dgav.de/studog/weitere-register.html>).

6.9. Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats

6.29.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
GCP	Eine generelle Markierung aller tumornahen zirkumferentiellen Resektionsränder soll in Absprache mit dem operierenden Chirurgen erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Aufgrund des Wachstumsmusters duktaler Adenokarzinome des Pankreas mit starker Fibrose und sog. desmoplastischer Stromareaktion und der Anatomie des Operationssitus kann die histopathologische Aufarbeitung der zirkumferentiellen Resektionsränder erschwert sein. Folgende Resektionsränder sind besonders aufzuarbeiten (siehe auch untenstehendes Schema in Abbildung 1):

- Medialer Resektionsrand: Proc. uncinatus (E) und Gefäßgrube (A./V. mes. sup.) (grün)
- Dorsale Resektionsfläche (ehem. retropankreatische Resektionsfläche) (blau)
- ventrale Markierung (falls Tumor makroskopisch ventral lokalisiert)

Das Vorgehen ist mit den Chirurgen abzustimmen, da der Pathologe insbesondere bei Übersendung des formalinfixierten Präparates Schwierigkeiten bei der Auffindung der relevanten Strukturen haben kann.

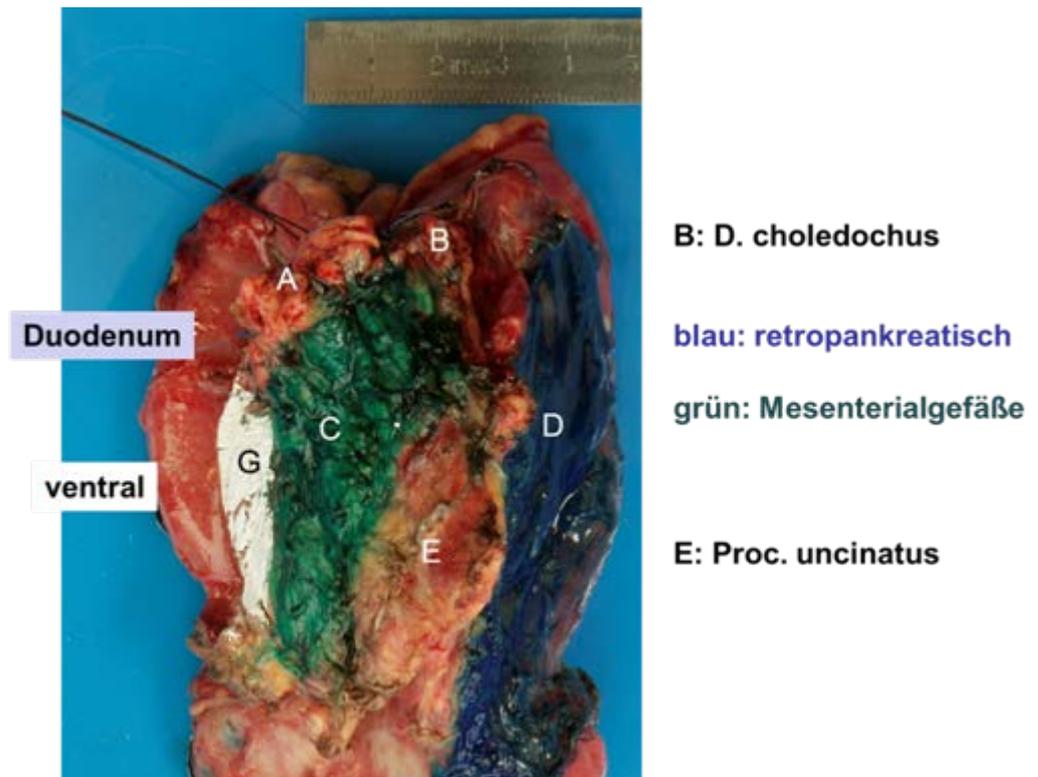


Abbildung 1: Markierung der zirkumferentiellen Resektionsränder am OP-Präparat

6.30.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
GCP	Zur Beurteilung der Tumorfreiheit kann eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden, um durch Nachresektion die Rate kurativ resezierter Pankreaskarzinome zu erhöhen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In den zu dieser Frage publizierten Studien führte die intraoperative Schnellschnittuntersuchung zu einer Erhöhung der Rate R0-resezierter Pankreaskarzinome [289, 290]. Eine Nachresektion bietet sich v.a. an, wenn Tumorzellen im Schnellschnitt am Parenchymresektionsrand gefunden werden. Allerdings konnten keine Studien identifiziert werden, deren Ergebnisse eine Verlängerung des Überlebens auf Grund der Durchführung eines Schnellschnitts und ggf. darauffolgender Nachresektion zeigen [290].

6.10. Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats

6.31.	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2013
GCP	Die Kriterien einer R0-Resektion sind für alle Organumore international einheitlich festgelegt. Die R-Klassifikation berücksichtigt die gesamte Situation eines Patienten. Daher ist für die Beurteilung einer R2-Situation die Information von u.U. in-situ belassenen Metastasen (z. B. Peritoneum) notwendig. Eine R1-Situation bedeutet, daß histologisch Tumorzellen am definitiven Resektionsrand nachgewiesen wurden.	
	Starker Konsens	

6.32.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2013
GCP	Um der besonderen Situation duktaler Adenokarzinome gerecht zu werden (diskontinuierliche Tumorzellausbreitung, desmoplastische Stromareaktion), sollte das sogenannte „Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands“ (CRM-Konzept) in Analogie zum Rektumkarzinom angewandt werden, inklusive der Angabe des Abstands des Tumors zum Resektionsrand in mm.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Neben der korrekten Anwendung der international gültigen R-Klassifikation müssen einheitliche Standards bei der histopathologischen Aufarbeitung von Whipple'schen Resektaten mit Pankreaskarzinom gelten. Der sogenannte zirkumferentielle Resektionsrand muss besonders beachtet werden, da hier besonders häufig eine R1-Situation vorliegt. Es bietet sich im Rahmen einer standardisierten histopathologischen Aufarbeitung an, im sogenannten makroskopischen Zuschnitt diese Resektionsgrenzen zu markieren, eventuell in Kooperation mit dem operierenden Chirurgen. Der zirkumferentielle Resektionsrand setzt sich aus einem vorderen, medialen und posterioren Resektionsrand bzw. der entsprechenden Resektionsfläche zusammen. Darüber hinaus muss die hintere Fläche des Processus uncinatus besonders aufgearbeitet werden. Die Gefäßachse ist insbesondere wichtig, ferner müssen tumorinfiltrierte Lymphknoten in der Arteria mesenterica superior-Ebene mit in die Aufarbeitung einbezogen werden. Es hat sich in der täglichen Praxis bewährt, diese verschiedenen Resektionsränder farblich zu markieren, aufzuarbeiten und die Farbmarkierungen im histologischen Schnitt zu identifizieren. Im Mikroskop kann so genau ausgemessen werden, wie weit die Tumorzellen von welchem Resektionsrand entfernt sind. Diese Maßzahl wird dem Befund beigelegt und dadurch dem Operateur mitgeteilt. Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Karzinomzellen relativ häufig an diesen zirkumferentiellen Resektionsrand heranreichen, wird in Analogie zur Klassifikation des Rektumkarzinoms ein neues Konzept empfohlen, das „Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands“ (Circumferential Resection Margin, CRM). R0-resezierte Pankreaskarzinome werden in Analogie zum CRM-Konzept des Rektums dann als CRM-positiv klassifiziert, wenn der Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand weniger als 1 mm beträgt, diesen jedoch nicht erreicht (die korrekte

Befundung lautet dann: R0, CRM-positiv = R0 narrow). Sind die Karzinomzellen mehr als 1 mm vom definitiven Absetzungsrand entfernt, wird eine „CRM-negative“ R0-Situation klassifiziert (R0 wide, siehe Abbildung 2). Die Frage, welcher Abstand zum Resektionsrand tatsächlich von prognostischer Bedeutung ist, kann aktuell noch nicht abschließend beantwortet werden. In einer großen Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, die R0 reseziert wurden und deren Tumorzellen mehr als 1,5 mm vom Resektionsrand entfernt gewesen sind, eine bessere Prognose besitzen [163].

Durch Anwendung des CRM-Konzepts mit Angabe des minimalen Abstandes der Karzinomzellen zum zirkumferenziellen Resektionsrand können erstmalig Daten geschaffen werden, die eine abschließende Bewertung operativer Behandlungsverfahren von Pankreaskarzinomen erlauben mit dem Ziel, das Rezidivrisiko und die Prognose besser abzuschätzen zu können [168, 169, 291, 292].

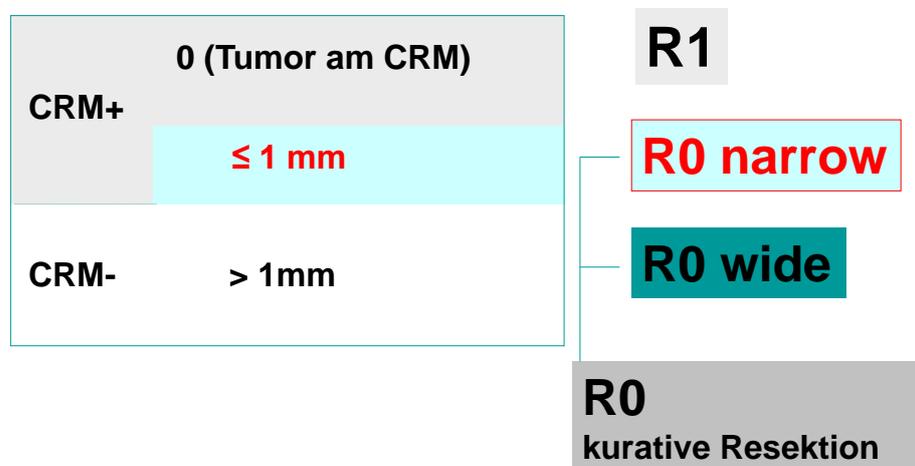


Abbildung 2: Konzept des zirkumferenziellen Resektionsrands (CRM) beim Pankreaskarzinom

6.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad A	Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorstadium sollen im Pathologiebefund angegeben werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [207, 208, 265, 267-272, 274, 276, 278, 293-296]	
	Konsens	

Hintergrund

Das UICC-Tumorstadium ist der wichtigste Prognoseparameter nach Resektion eines Pankreaskarzinoms in kurativer Intention.

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist ein entscheidender Prognoseparameter [207, 208, 265, 267-271, 274, 276, 278, 293-295]. Es sollten

mindestens zehn Lymphknoten entfernt werden, um eine korrekte pN0-Kategorisierung vorzunehmen (siehe Empfehlung 6.24.) [269].

Die Angabe der Lymphknotenratio (Anzahl der befallenen Lymphknoten zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten) sollte erfolgen, da dieses Verhältnis prognostische Bedeutung hat (siehe Empfehlung 6.25.) [208, 276] [265, 267, 268, 270-272, 274, 278].

Das Grading (Tumordifferenzierungsgrad) des duktales Adenokarzinoms des Pankreas ist in der WHO-Klassifikation 2010 festgelegt [297] und beruht auf histologischen und zytologischen Kriterien. Neben der Drüsendifferenzierung gehen Muzinproduktion, Mitosenanzahl und Kernatypien in das dreistufige Grading ein. Wird es konsequent angewandt, korreliert der histologische Differenzierungsgrad mit der Prognose [272, 276, 293, 296].

Ein Regressionsgrading ist derzeit noch nicht etabliert.

6.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Lymphgefäßinvasion, Perineuralscheideninfiltration und Blutgefäßinvasion sollten Bestandteil der Pathologiebefundung sein.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [165, 168, 186, 207-209, 265-274, 276, 278, 293-296, 298-303]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Für Lymphgefäßinvasion, Perineuralscheideninfiltration und Blutgefäßinvasion wird in einzelnen Studien eine Prognosebedeutung dokumentiert. Allerdings sind die Angaben zur Häufigkeit dieser Parameter sehr unterschiedlich und bedürfen weiterer Validierung [165, 168, 186, 207-209, 265-274, 276, 278, 293-296, 298-303].

7. Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms

Die chirurgische Therapie ist die einzig potenziell kurative Therapieoption beim Pankreaskarzinom (siehe Kapitel 6).

Allerdings liegt das Langzeitüberleben nach Resektion immer noch unter 20 % [157]. Langzeitrezidive und Fernmetastasierung spielen bei den Tumorrezidiven eine Rolle [304]. Daher sind multimodale Therapiestrategien prinzipiell sinnvoll, um das Langzeitüberleben potentiell zu verbessern. Voraussetzung für eine adjuvante bzw. additive Therapie ist die kurativ intendierte Pankreasresektion (R0/R1). Zu fordern ist eine exakte histopathologische Aufarbeitung nach den in Kapitel 6 beschriebenen Kriterien.

7.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [305-310]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach R0-Resektion ohne Vorliegen von Fernmetasen konnte in drei randomisierten Phase-III-Studien und in einer Metaanalyse ein Vorteil im krankheitsfreien Überleben durch eine adjuvante Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger Chirurgie gezeigt werden [305-308]. Das mediane Überleben liegt bei bis zu 24 Monaten. Das 5-Jahresüberleben lag in den randomisierten Studien nach adjuvanter Chemotherapie mit Gemcitabin oder 5-FU bei ca. 20 %, während es im Arm mit alleiniger Chirurgie bei ca. 10 % lag: Die Nebenwirkungen der eingesetzten Therapien waren relativ gering, im Bolus-5-FU Arm trat aber mehr Mukositis auf als unter der Gemcitabintherapie [305-307].

Risikofaktoren von Seiten des Tumors wie Grading oder T-Kategorie spielen für die Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie keine Rolle. Die aktuelle Datenlage erlaubt keine Differenzierung der adjuvanten Therapie.

Wenn möglich, sollten Patienten dazu angehalten werden, an klinischen Therapiestudien teilzunehmen, um die Prognose weiter zu verbessern und die optimale Dauer und Art der adjuvanten Therapie zu ermitteln. Der Verlauf von Patienten, die außerhalb klinischer Studien behandelt werden, ist im Rahmen der Tumordokumentation/ Qualitätssicherung hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven, der Überlebensrate und von Nebenwirkungen zu dokumentieren [305, 306, 309, 310].

7.2.	Konsensbasiertes Statement	2013
GCP	Für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms gibt es keine generelle Altersbeschränkung.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Aus der verfügbaren Literatur zur adjuvanten Therapie nach Resektion eines duktales Pankreaskarzinoms ergeben sich keine Hinweise darauf, dass Patienten in höherem Lebensalter, z. B. jenseits des 70. Lebensjahres, von einer adjuvanten Chemotherapie weniger profitieren als jüngere Patienten. In den durchgeführten Studien lag der Altersrange zwischen 34 und 82 Jahren [305] bzw. zwischen 20 und 79 Jahren [310].

Generelle Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie beim Pankreaskarzinom sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 13: Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie beim Pankreaskarzinom.

<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeinzustand schlechter als ECOG 2 • unkontrollierte Infektion • Leberzirrhose Child B und C • schwere koronare Herzkrankheit; Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) • präterminale und terminale Niereninsuffizienz • eingeschränkte Knochenmarksfunktion • Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen <p>Nur bei Gemcitabintherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bekannte klinisch relevante Einschränkung der Diffusionskapazität
--

7.3.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
GCP	Eine adjuvante Chemotherapie sollte bei einem ECOG-Performance Status von 0 bis 2 durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In die publizierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie wurden Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0-2 bzw. einem Karnofsky-Index von 50 %-100 % bzw. einer Lebenserwartung von über 3 Monaten eingeschlossen [305-307, 309, 310]. Obwohl Daten zeigen, dass das Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom mit dem ECOG korreliert [311], gibt es keine Daten, die nahelegen, dass Patienten mit einem tumorbedingtem ECOG-Performance Status von 2 nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Bei Patienten mit einem ECOG Performance Status von >2 kann die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie auch unter Berücksichtigung der Lebenserwartung individuell gestellt werden [305-307, 309, 310].

7.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad A	Folgende Chemotherapieprotokolle sollen adjuvant eingesetzt werden: a) Gemcitabin b) FU/Folinsäure (Mayo-Protokoll)	
Level of Evidence 1b	Literatur: [305-307, 309]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die ESPAC 3 Studie, die seit der Erstellung der S3-Leitlinie in 2006 publiziert wurde, hat in einem Phase III Design 5-FU und Gemcitabin als adjuvante Chemotherapie nach Resektion eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas verglichen [309]. Dabei zeigte sich, dass Gemcitabin und 5-FU, appliziert nach dem Mayo Clinic Bolus-Protokoll, gleichwertige Wirksamkeit haben. Beide Substanzen verbessern signifikant das Gesamtüberleben der Patienten und erhöhen vor allem den Anteil der Patienten signifikant, die 5 Jahre nach Resektion des Pankreaskarzinoms noch am Leben sind. Die Daten zum 5-Jahresüberleben sind bei beiden Protokollen gleich. Allerdings war die Toxizität des Gemcitabinregimes im Vergleich zum 5-FU-Bolus-Protokoll nach dem Mayo-Regime geringer: Unter 5-FU traten signifikant häufiger Grad III/IV mukosale Toxizitäten auf: Stomatitis (10 % vs. 0 %) und Diarrhoe (13 % vs. 2 %). Gemcitabin induzierte häufiger eine Grad III/IV Thrombopenie (1,5 % vs. 0 %) [305-307, 309].

Obwohl für die infusionalen 5-FU Protokolle in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms keine Studien vorliegen, sind wahrscheinlich alle 5-FU Protokolle mögliche Therapieoptionen.

7.5.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
GCP	Die Dauer der adjuvanten Chemotherapie sollte 6 Monate betragen.	
	Konsens	

Hintergrund

Zur optimalen Dauer der adjuvanten Chemotherapie beim duktales Adenokarzinom des Pankreas liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor. Die publizierten randomisierten Phase III Studien sahen alle eine Therapie der Patienten über 6 Monate vor [305-307, 309].

7.6.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
GCP	Eine adjuvante Chemotherapie sollte nach Möglichkeit innerhalb von 6 Wochen nach Operation eingeleitet werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Systematische Untersuchungen zum optimalen Zeitpunkt oder Zeitfenster für den Beginn einer adjuvanten Chemotherapie liegen beim duktalem Pankreaskarzinom nicht vor. In Analogie zum kolorektalen Karzinom [312] und in Übereinstimmung mit internationalen Guidelines, z. B. den NCCN Empfehlungen (<http://www.nccn.org/clinical.asp>), sollte die adjuvante Chemotherapie so früh wie möglich, also innerhalb von 4-8 Wochen postoperativ, begonnen werden.

Die Empfehlung richtet sich auch nach der in den vorliegenden Studien geübten Praxis. In der CONKO-01 Studie lag das vorgesehene Zeitfenster des Beginns der Chemotherapie zwischen 10 und 42 Tagen postoperativ. Im Median wurde die adjuvante Chemotherapie 36 Tage nach der Operation begonnen (interquartiler Range 28-43 Tage). In der ESPAC1 Studie wurde die adjuvante Chemotherapie im Median 46 Tage nach der Resektion gestartet [305, 307].

7.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Beim R1-resezierten Pankreaskarzinom sollte eine additive Chemotherapie über 6 Monate durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [305]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Diese Empfehlung resultiert aus einer Subgruppenanalyse der CONKO-01 Studie, in der 61 Patienten mit R1-Resektion entweder mit Placebo (n = 27) oder Gemcitabin (n = 34) behandelt wurden. Die mit Gemcitabin behandelten Patienten wiesen ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben und ein besseres Gesamtüberleben auf als die Patienten der Placebogruppe. Der Effekt der Chemotherapie bei der R1-resezierten Patientengruppe ist insgesamt geringer als bei der Gruppe der R0-resezierten [305].

In der CONKO-01 Studie wurden R1-resezierte Patienten analog zu den R0-resezierten Patienten 6 Monate lang mit Gemcitabin behandelt. Eine belastbare Evidenz für eine längere Therapiedauer existiert nicht, obwohl eine längere additive Therapiedauer tumorbiologisch aufgrund der residuellen Tumorzellen sinnvoll sein könnte. Hierzu sind weitere randomisierte Studienkonzepte notwendig.

7.8.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
GCP	Da zwei gleichwertige Chemotherapieprotokolle für die adjuvante Therapie zur Verfügung stehen (Gemcitabin und 5-FU Bolusgabe), sollte bei Unverträglichkeit gegenüber einem Regime auf das jeweils andere gewechselt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Die vorliegenden Phase III Studien zeigten ein verbessertes Überleben durch eine jeweils 6 Monate dauernde adjuvante Chemotherapie [305-307]. Bei prinzipiell ähnlicher Wirksamkeit von Gemcitabin und 5-FU [309] ist es daher sinnvoll, bei einer zu einem Therapieabbruch führenden Toxizität einer der beiden Substanzen auf die jeweils andere Substanz zu wechseln und die adjuvante Chemotherapie bis zu einer Gesamttherapiedauer von 6 Monaten zu komplettieren. Belastbare Daten liegen zu dieser Empfehlung nicht vor.

7.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2013
Empfehlungsgrad B	Nach einer R0-Resektion bei Pankreaskarzinom sollte außerhalb von randomisierten, kontrollierten Studien keine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b-	Literatur: [307, 308, 313-325]	
	Konsens	

Hintergrund

Es gibt keinen sicheren Beleg für einen Nutzen der adjuvanten Radiochemotherapie. Von den randomisierten kontrollierten Studien, die zu dieser Fragestellung bisher durchgeführt wurden, zeigte die erste [313] einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (medianes Gesamtüberleben 20 vs. 11 Monate, $p < 0,03$). Hauptkritikpunkt dieser Studie ist die geringe Zahl der Teilnehmer ($n = 43$), die sehr weite Konfidenzintervalle zur Folge hat. Zudem erhielten die Patienten der Behandlungsgruppe eine Langzeitchemotherapie über 2 Jahre, so dass der Effekt der Radiotherapie allein nicht sicher bestimmt werden kann.

In den nachfolgend durchgeführten RCTs wurde dieses positive Ergebnis nicht erreicht [314-317]. Die EORTC-Studie [318] schloss 218 Patienten aus 29 Zentren ein. Problematisch bei dieser Studie ist, dass nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten Pankreaskarzinome aufwiesen, während die übrigen Patienten periampulläre Karzinome hatten, deren Prognose sich von der der Pankreaskarzinome unterscheidet. Die Studie ist deshalb für den Nachweis eines Unterschieds im Überleben für Pankreaskarzinompatienten unterpower. Es wurde keine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens durch die Radiotherapie erreicht.

Die ESPAC1-Studie von Neoptolemos et al. [307] (multizentrisch, n= 289 - Publikation 2004) zeigte ebenfalls keine Verbesserung des Überlebens durch die Radiotherapie, sondern im Gegenteil eine Verschlechterung. Das Design (2x2 faktoriell), die Randomisierungsbedingungen und die technische Durchführung der Strahlentherapie sind die Hauptkritikpunkte an dieser Studie. Die Durchführung der Strahlentherapie wurde nicht qualitativ überwacht. Es wurde eine veraltete Split-Course Technik für die Strahlentherapie gewählt, bei der die niedrige Gesamtdosis von 40 Gy bei 2 Gy pro Fraktion mit einer Pause von 2 Wochen nach 20 Gy appliziert wurde. Derartige Schemata werden generell nicht mehr in der Radioonkologie eingesetzt, wenn das Behandlungsziel die dauerhafte lokale Tumorkontrolle ist. Es ist bekannt, dass in derartigen Therapiepausen eine ausgeprägte Tumorzellrepopulierung stattfindet, die den Strahlentherapieeffekt mindert. Zudem fanden im Radiochemotherapiearm Verzögerungen statt. Die mediane Zeit von der Operation bis zum Beginn der adjuvanten Therapie betrug im Chemotherapiearm 46 Tage und im Radiochemotherapiearm 61 Tage. 30 % der Patienten hatten eine Protokollabweichung hinsichtlich der applizierten Gesamtstrahlendosis oder erhielten keine Strahlentherapie.

Ein weiterer RCT von van Laethem et al. [319] zeigt als Phase II-Studie keine Unterschiede in Toxizität und Überleben bei Anwenden einer kombinierten Radiochemotherapie versus alleiniger Chemotherapie. Die Studie ist nicht auf den Nachweis eines Überlebensunterschieds ausgelegt. Die verfügbaren Kohortenstudien (u.a. Yeo et al. [320]) sind aufgrund des Studiendesigns und der Studiendurchführung nicht geeignet, sichere Ergebnisse zu zeigen. Eine Metaanalyse zeigt ebenfalls keinen Benefit einer adjuvanten Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom [308]. Zur Klärung dieser Frage sind weitere Studien, die die heutigen methodischen Anforderungen erfüllen, notwendig. Eine derartige Studie für Patienten mit reseziertem Karzinom des Pankreaskopfes hat mit der Rekrutierung begonnen (RTOG 0848/EORTC Studie, Rekrutierungsziel: 950 Patienten).

Neuere randomisierte Studien zur adjuvanten Radiochemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms bestätigen die Sicherheit dieser Therapiemodalität bei simultaner 5-FU Chemotherapie oder bei simultaner Gemcitabingabe [319, 321]. Zur Minimierung von Nebenwirkungen sind eine präzise, risikoadaptierte Definition des Zielvolumens und eine konformale Strahlentherapietechnik notwendig. Bezüglich der Festlegung des Zielvolumens bei der adjuvanten Strahlentherapie von Pankreaskopfkarzinomen wird in erster Linie auf die Guideline des RTOG Consensus Panels [322] verwiesen und auch auf die damit übereinstimmenden Empfehlungen von Brunner et al. [323] und Sun et al. [324] für die elektive Lymphknotenstationenbestrahlung.

Zum Nutzen einer adjuvanten Strahlentherapie allein wurde in der systematischen Recherche lediglich eine einzige prospektive Fallserie von 1992 identifiziert [325], die 14 Patienten (3xT1b, 8xT2, 3xT3, 5xN+) einschloss. Aus diesen Daten kann keine Indikation zu einer alleinigen Radiotherapie abgeleitet werden. Eine Indikation für eine alleinige Radiotherapie ist insofern nicht gegeben.

7.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Eine additive Radiochemotherapie nach R1-Resektion beim Pankreaskarzinom sollte außerhalb von randomisiert-kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2b-	Literatur: [313, 319-321, 326, 327]	
	Konsens	

Hintergrund

Es gibt keine Evidenz dafür, dass eine additive Radiochemotherapie einen Vorteil gegenüber einer additiven Chemotherapie hat. Eine additive Radiochemotherapie zeigt in Studien bessere Ergebnisse als keine Therapie [313, 320, 326]. Der Anteil der Strahlentherapiekomponente an diesem Ergebnis ist allerdings nicht beurteilbar, da direkte Vergleiche zwischen Radiochemotherapie und Chemotherapie fehlen.

Butturini et al. [327] haben nach einer systematischen Suche aus den verfügbaren RCTs eine Metaanalyse zum Einfluss von Resektionsstatus (R0 vs. R1) und adjuvanter Behandlung (Chemotherapie vs. Radiochemotherapie) durchgeführt. Dabei handelt es sich hinsichtlich der Unterscheidung R0 versus R1 um eine post hoc Subgruppenanalyse mit ca. 1/3 R1-Patienten (deshalb als LoE 2- bewertet). Lediglich für die adjuvante Chemotherapie bei R0-Patienten wurde eine statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos erzielt (Hazard Ratio für Tod nach 44 Monaten 0,65; 95 %KI 0,53-0,80), nicht aber für R1-operierte Patienten. Für Patienten nach R0 und R1 – Resektion gab es eine signifikante Heterogenität des Effektes einer adjuvanter Chemotherapie. Bei R1-Patienten zeigte sich für die Radiochemotherapie eine verringerte Hazard Ratio für Tod, diese war jedoch nicht statistisch signifikant, die Auswertung war nicht adäquat gepowert (HR 0,72; 95 %KI 0,47-1,10). Die Autoren des Beitrags empfehlen deshalb in Analogie zur R0-Resektion grundsätzlich die alleinige Chemotherapie. Die Unsicherheit der Ergebnisse liegt in der nicht geplanten Subgruppenanalyse und den geringen Fallzahlen bei R1-Patienten begründet, weitere Studien sind erforderlich.

Neuere randomisierte Studien zur adjuvanter Radiochemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms bestätigen die Sicherheit dieser Therapiemodalität sowohl bei simultaner 5-FU Chemotherapie als auch bei simultaner Gemcitabin-Gabe [319, 321]. Die Häufigkeit isolierter lokaler Erstrezidive war mit 13 % in der Studie von van Laethem nach Radiochemotherapie gering [319]. In erster Linie profitieren Patienten ohne raschen distanten Progress von einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle. Daher wird in aktuellen Studien zur adjuvanter Radiochemotherapie auch nach R1-Resektion diese kombinierte Therapiekomponente nur für nicht-progrediente Patienten nach einer Standardchemotherapie eingesetzt (RTOG 0848/EORTC Studie). Der beste Zeitpunkt für die additive Radiochemotherapie nach Resektion bei hohem angenommenem Lokalrezidivrisiko, entweder bei Abschluss der adjuvanter medikamentösen Therapie oder beim isolierten Lokalrezidiv, ist derzeit unklar.

Der individuelle Einsatz der Strahlentherapie beim einzelnen Patienten sollte bei der gegenwärtigen Evidenzlage berücksichtigen, dass bei Einsatz der Radiochemotherapie im Verlauf der Erkrankung ein zu früher Zeitpunkt das Risiko birgt, dass

Fernmetastasen vor dem Lokalrezidiv klinisch führend werden und so der Patient nicht von dem lokalen Effekt der Strahlentherapiekomponente bei Radiochemotherapie profitieren kann. Auf der anderen Seite sollte die Strahlentherapie nicht zu spät bei einem isolierten oder dominant progredienten lokalen Rezidiv eingesetzt werden, da die Zielvolumina und das Risiko von Nebenwirkungen bei zunehmendem Tumolvolumen zunehmen. Die Indikation soll im Einzelfall im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden.

7.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Eine neoadjuvante Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie sollte derzeit bei Patienten mit als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2a-	Literatur: [328-338]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt zu dieser Fragestellung zahlreiche Phase I/II Studien, die jedoch nicht geeignet sind, diese Frage zu klären. Die verfügbaren Studien zeigen keinen Vorteil einer neoadjuvanten Therapie bei als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom hinsichtlich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und krankheitsfreiem Überleben gegenüber der alleinigen Operation [328-330].

Zur Beurteilung des Stellenwerts einer neoadjuvanten Therapie bei resektablem Pankreaskarzinom sind randomisierte kontrollierte Studien notwendig [331, 332].

Tumorbiologisch erscheint die neoadjuvante systemische *Chemotherapie* auch beim resektablen Pankreaskarzinom auf Grund der sehr frühen Metastasierungskompetenz dieser Tumorentität sinnvoll [333]. Potentielle Vorteile dieses Konzeptes sind eine frühe systemische Behandlung existierender Mikrometastasen, eine bessere Verträglichkeit der Chemotherapie, eine Risikoreduktion für eine intraoperative Tumorzellverschleppung, eine verbesserte Gewebsoxygenierung, eine *in vivo* Erfolgsbeurteilung der Therapie und eine potentiell erhöhte R0-Resektionsrate. Es gibt Hinweise, daß ein pathologisch komplettes Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie signifikant mit der Prognose korreliert [334-336]. Nur wenige Studien aus neuerer Zeit befassen sich allerdings mit der Frage der neoadjuvanten Chemotherapie beim resektablen Pankreaskarzinom. In den meist kleineren Studien wird eine Erhöhung der R0-Resektionsrate bei potentiell resektablen Patienten und in einer einarmigen Studie bei resektablen Patienten ein Gesamtüberleben von 26,5 Monaten nach neoadjuvanter Therapie beschrieben [337, 338]. In den übrigen bisher publizierten Studien lag das mediane Überleben zwischen 8 und 23 Monaten und somit nicht über den Ergebnissen aus den randomisierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie. Eine Tumorprogression unter alleiniger neoadjuvanter Chemotherapie ist bei den bisher untersuchten Chemotherapieprotokollen bei ca. einem Drittel der neoadjuvant behandelten Patienten festzustellen. Kontrollierte, randomisierte, größere Studien zu dieser Fragestellung, die auch neuere Chemotherapiekonzepte (z. B. das FOLFIRINOX Protokoll) untersuchen, stehen aus.

7.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2013
Empfehlungsgrad 0	Ein sequentielles Behandlungskonzept bestehend aus Chemotherapie und Strahlenchemotherapie kann bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [319, 339-356]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In der speziellen Situation des lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms ist eine potentiell resektable oder rein palliative Therapiesituation bei Therapiebeginn z.T. nicht abschätzbar. Mit Hilfe einer Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie kann bei primär als nicht resektabel eingeschätzten Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom in einigen Fällen eine Resektabilität erreicht werden. Grundsätzlich haben resezierte Patienten ein längeres medianes Überleben als Patienten, die als nicht resektabel (trotz Therapie) eingestuft werden. Zu beachten ist, dass die Resektabilitätskriterien und die histopathologische Aufarbeitung des Resektats in den Studien nicht einheitlich sind bzw. häufig nicht erwähnt werden. In der palliativen Situation zeigt die Studie von Löhner et al. [339] einen signifikanten Überlebensvorteil für die Radiochemotherapie im Vergleich zu einer Gemcitabintherapie. Allerdings waren die Konfidenzintervalle für das Gesamtüberleben groß: Gesamtüberleben 9,2 Monate (95 % KI, 7,9 bis 11,4 Monate) für Gemcitabin und 11,1 Monate (95 % KI, 7,6 bis 15,5 Monate) für die Strahlenchemotherapie, die Statistik nicht optimal (nur einseitiger Log-rank-Test mit $p=0.017$) und die Toxizität war im Radiochemotherapie-Arm sehr hoch (41 % Grad IV Toxizität bei der Radiochemotherapie, v.a. Hämatoxizität und Übelkeit/Erbrechen).

Unter Berücksichtigung der vorhandenen systematischen Übersichtsarbeiten, die auch die älteren Studien berücksichtigen [340-342], sind die Ergebnisse im Hinblick auf einen Nutzen für den Endpunkt Überleben heterogen. Bei der Anwendung dieser Option ist deshalb eine besonders sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung mit den Patienten zu besprechen.

Die französische FFCD/SFRO Studie von Chauffert et al. wurde vorzeitig nach einer ungeplanten Interimsanalyse abgebrochen [343]. Hier wurde eine hochdosierte, großvolumige Strahlentherapie auf das Pankreas und den regionalen Lymphabfluss bei simultaner 5-FU/Cisplatin Therapie gefolgt von einer sequentiellen Gemcitabin-Therapie mit einer alleinigen Gemcitabin-Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom verglichen. Die Gesamtdosis am makroskopischen Tumor sollte 60 Gy mit 5x2 Gy pro Woche betragen. Das Gesamtüberleben war nach Radiochemotherapie kürzer als nach alleiniger Chemotherapie (medianes Überleben 8,6 vs. 13 Monate, $p=0.03$). Die Autoren erklären dieses Ergebnis mit der erhöhten Toxizität und schlechten Durchführbarkeit ihres Therapieprotokolls. Während und nach der initialen Radiochemotherapie erhielten nur 42 % der Patienten ≥ 75 % der geplanten Radio- oder Chemotherapie-Dosis. Die relative Häufigkeit von Grad III/IV Nebenwirkungen war im Radiochemotherapie-Arm erhöht (66 % vs. 40 %, $p=0.008$). Nach den Erfahrungen dieser Studie wird in der Nachfolgestudie LAP07 zum lokal

fortgeschrittenen Pankreaskarzinom, die Gemcitabin oder Gemcitabin/Erlotinib mit und ohne Radiochemotherapie vergleicht, die Strahlenchemotherapie erst nach 4 Monaten Induktionschemotherapie mit Gemcitabin +/- Erlotinib durchgeführt. In das Zielvolumen werden klinisch nicht befallene Lymphabflussgebiete nicht einbezogen. Die Gesamtdosis wird auf 54 Gy mit 1,8 Gy pro täglicher Fraktion an 5 Tagen pro Woche begrenzt. Nur Patienten mit stabiler Erkrankung oder Responder und damit Patienten, die insbesondere nicht distant progredient sind, können zur Radiochemotherapie randomisiert werden. Das Studiendesign basiert auch auf den Daten einer großen retrospektiven vergleichenden Studie der GERCOR Studiengruppe, die exploratorisch einen Überlebensvorteil bei den Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom nach Radiochemotherapie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie fanden, die nach 3 Monaten initialer Chemotherapie nicht progredient waren [344].

Will man die Radiochemotherapie in das Therapiekonzept bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien einführen, ist somit die initiale Durchführung einer Chemotherapie für 3 Monate gefolgt von einer Radiochemotherapie empfehlenswert. Diese Strategie erlaubt es wahrscheinlich, die Patienten auszuwählen, die von einer Radiochemotherapie profitieren, da nur die Patienten eine Radiochemotherapie erhalten, bei denen es während der dreimonatigen Chemotherapiephase nicht zum Auftreten von Fernmetastasen kommt. Dieses Verfahren ist allerdings bislang nur in retrospektiven Kohortenstudien untersucht [344, 345].

Zum Zielvolumenkonzept der Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom sei auf den amerikanisch-französischen Konsensus verwiesen [346].

Patienten mit grenzwertig resektablen Tumoren (zur Definition: siehe Kapitel 6.3.2) können analog dem o.g. Vorgehen behandelt werden [347], da in den bisherigen Studien nicht zwischen lokal fortgeschrittenen, inoperablen und grenzwertig resektablen Tumoren differenziert wurde. Die Chance auf eine R0-Resektion ist bei grenzwertig resektablen Tumoren höher.

Falls mit einer Radiochemotherapie begonnen wurde, sollte anschließend eine Chemotherapie durchgeführt werden. In beiden Fällen sollte eine Vorstellung des Patienten beim Chirurgen mit der Frage einer sekundären Operabilität erfolgen.

Zur Bestrahlungstechnik

Im Gegensatz zur adjuvanten Strahlentherapie ist die Einbeziehung elektiver Lymphknotenstationen jenseits des klinisch nachweisbaren makroskopischen Tumors bei der Strahlentherapie des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms umstritten [340, 348]. Insgesamt gilt, daß die Größe des Zielvolumens und die Dosisvolumenbelastung des Dünndarms signifikant mit der gastrointestinalen Nebenwirkungsrate korrelieren [349, 350]. Ein empfohlenes Radiochemotherapie-Schema ist das Vorgehen nach der GERCOR LAP07 Studie [357] oder der ECOG Studie [339]. Zunächst werden 2-4 Zyklen Induktionschemotherapie mit einer Gemcitabin-Monotherapie appliziert. Patienten ohne distanten Progress erhalten dann eine konformale Strahlentherapie mit einer simultanen Chemotherapie. Letztere kann mit Capecitabin, zweimal 800 mg/m²/d an 5 Tagen einer jeden Strahlentherapiwoche [340, 351, 357], mit einer 5-FU Dauerinfusion (250 mg/m²/d vom ersten bis zum letzten Strahlentherapietag, oder 350 mg/m² an jedem Strahlentherapietag [352, 353], oder mit Gemcitabin jeweils als Monotherapie durchgeführt werden. Für die wöchentliche Gemcitabin-Dosierung wurden Dosen von 300-600 mg/m² einmal pro

Woche verwendet, wobei hier eine Dosierung von 300 mg/m² empfohlen wird [319, 352, 354]. Bei simultaner Gabe kann eine Superiorität von Gemcitabin im Vergleich zu 5-FU oder Capectabin nicht als gesichert gelten. Die Metaanalyse von Zhu et al. [355] kann aus methodischen Gründen kritisiert werden und gibt dafür keine ausreichende Evidenz. Die Gesamtdosis der Strahlentherapie sollte 50,4-54 Gy in konventioneller Fraktionierung mit 5x1,8 Gy/Woche betragen. Es sollten hochkonformale Strahlentherapietechniken zur guten Schonung der umgebenden Normalgewebe, Darm und Magen, Leber, Nieren und Rückenmark verwendet werden. Das minimale Planungszielvolumen umfasst den makroskopischen Tumor plus einen Sicherheitsaum von etwa 1,0 cm [356] (LAP-07 Protocol, EudraCT: 2007-001174-81). Möchte eine Institution mit Erfahrung in dieser Technik regionale Lymphknoten mit hohem Befallsrisiko elektiv mittherapieren, sollte eine Verkleinerung des therapierten Volumens nach 39,6 Gy oder 45 Gy auf ein nur auf den makroskopischen Tumor gerichtetes Planungszielvolumen erfolgen [339, 352]. Bei hochkonformaler Technik ohne elektive Strahlentherapie von Lymphknotenmetastasen kann auch ein hypofraktioniertes Strahlentherapienschema mit 5x2,4 Gy pro Woche bis 36 Gy verwendet werden [348, 350].

7.13.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2013
GCP	Bei einem isolierten Lokalrezidiv eines Pankreaskarzinoms sollten alle Möglichkeiten einer lokalen Therapie überprüft werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Kleinere retrospektive Fallserien zeigen die Effektivität und Tolerabilität sowohl einer Tumorresektion als auch einer Radiochemotherapie beim Lokalrezidiv nach vorausgegangener Operation [281].

Mit der konventionell fraktionierten Strahlentherapie bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy auf den makroskopisch erkennbaren Tumor sowie einer simultanen und sequentiellen Chemotherapie wurden beim isolierten Lokalrezidiv nach Resektion partielle oder komplette Remissionen bei 75 % von 18 Patienten beobachtet. Die mediane Zeit bis zur lokalen Progression betrug 14,7 Monate [358]. Mit der hypofraktionierten stereotaktischen Präzisionsstrahlentherapie auf den makroskopischen Lokalrezidivtumor in der Bildgebung mit schmalen Sicherheitsräumen von 2-3 mm wurden mediane Zeiten bis zur lokalen Progression von 7-8 Monaten und mediane Überlebenszeiten von 7-13 Monaten nach dem Beginn der Rezidivtherapie beobachtet [359, 360]. Ein partielles oder komplettes lokales Tumorsprechen wurde in 44 % der Patienten beobachtet. Die stereotaktische Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom sollte jedoch im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden [346].

7.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad B	Eine intraoperative Radiotherapie (IORT) sollte außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2b-	Literatur: [361-369]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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 [361-365]. 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 [361-365]. 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 [366-369]. Die Kohortenstudien wurden ebenfalls mit 2b- 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.

7.15.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
GCP	Sogenannte Targeted Therapies, immuntherapeutische Ansätze und Hyperthermiekonzepte sollten außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien in der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms nicht angewendet werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei unzureichender Studienlage kann zu dieser Frage aktuell keine Empfehlung ausgesprochen werden.

8. Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms

8.1. Einführung

Seit den Studien von Mallinson [370], Palmer [371] und Glimelius [372] hat sich die Chemotherapie in der Palliativsituation gegenüber der rein supportiven Therapie hinsichtlich des Überlebens der Patienten und der Lebensqualität als überlegen erwiesen. Dies wurde auch in einer Cochrane Analyse bestätigt [373]. Gemcitabin ist seit der Studie von Burris et al. [374] als Standard etabliert. Der Stellenwert von Kombinationschemotherapien ebenso wie die Bedeutung molekularer Therapiestrategien („Targeted therapies“) wurde und wird in zahlreichen Phase III Studien untersucht.

8.2. Indikation zur Chemotherapie

8.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad A	Beim metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom soll bei einem ECOG Performance Status von 0 bis 2 eine palliative Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [305, 370-372, 374-382]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Chemotherapie verlängert das Überleben beim metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom in einer Metaanalyse (HR 0,64, p=0,04) [375]. In einzelnen Studien verbesserte sie auch die Lebensqualität [372, 374-376] und führte zu einem klinischen Benefit, d.h. insbesondere zu einem verringerten Schmerzmittelverbrauch und geringerem Gewichtsverlust [370-372, 374, 376].

Die Chemotherapie sollte unmittelbar beim Nachweis von Metastasen begonnen werden. Eine Größenprogredienz des Tumors, Symptome oder sonstige Komplikationen sollten nicht abgewartet werden. Auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablen Pankreaskarzinom sollen ab Diagnosestellung behandelt werden, da sie einen ähnlichen Nutzen von der Chemotherapie haben wie Patienten mit metastasiertem Tumorleiden [374, 377-380]. Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky Index <70 %, ECOG-Performance Status >2) ist der Nutzen einer Chemotherapie fraglich [305, 377, 378, 381, 382]. Hingegen haben Gewichtsverlauf, Serumalbumin, CA19-9, Hämoglobin oder der Tumordifferenzierungsgrad keinen Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie.

8.3. Medikamente zur palliativen Erstlinientherapie

8.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Gemcitabin sollte als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Pankreaskarzinoms eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [374, 375, 383-388]	
	Starker Konsens	

8.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad A	Gemcitabin soll in konventioneller Dosierung (1000 mg/m ² über 30 Minuten) verabreicht werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [387]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Für die Gemcitabin-Monotherapie liegen umfangreiche Erfahrungen aus zahlreichen Phase III Studien vor. Die 1-Jahres-Überlebensraten bei einer Therapie mit Gemcitabin betragen 18-20 % [375].

Die konventionelle Dosierung von Gemcitabin (1000 mg/m² als wöchentliche 30-Minuten Infusion mit je einer Woche Pause nach 7 bzw. danach nach jeweils 3 Wochen) wurde sowohl in der Zulassungsstudie [374] als auch in mehreren Phase III Studien getestet [383-388]. Eine randomisierte Phase III Studie zur Gabe von Gemcitabin als ‚fixed dose rate infusion‘, bei der eine höhere Dosis eingesetzt und Gemcitabin über einen längeren Zeitraum infundiert wurde (1500 mg/m²/150 min. alle 2 Wochen) führte im Vergleich zur konventionellen Therapie nicht zu einem signifikant verlängerten Überleben [387]. Das Gemcitabin wird trotz überzeugender Nutzenbelege nur mit einer schwachen Empfehlung (Empfehlungsgrad B) empfohlen, weil mit FOLFIRINOX (siehe 8.8.) bzw. Gemcitabin plus Erlotinib bei rash (siehe 8.5.) zwei wirksamere Therapien bei bestimmten Patientengruppen in Frage kommen. Gemcitabin mono kann daher nicht grundsätzlich für alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Pankreaskarzinom empfohlen werden.

8.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad A	5-FU mit oder ohne Folinsäure soll nicht als alleinige Erstlinientherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [374]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Zulassungsstudie von Burris et al. zeigte eine deutliche Unterlegenheit eines 5-FU Bolus Regimes im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie [374].

8.4. Kombinationen mit „Targeted agents“

8.4.1. Gemcitabin/Erlotinib

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad 0	Alternativ zur Gemcitabin Monotherapie kann eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und dem EGF-Rezeptortyrosinkinaseinhibitor Erlotinib beim metastasierten Pankreaskarzinom eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [385]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Kombination aus Gemcitabin plus Erlotinib zeigte in einer Phase III Studie im Gesamtkollektiv eine statistisch signifikante Verbesserung des medianen Überlebens um etwa 2 Wochen zugunsten der Kombinationstherapie [385]. Das 1-Jahresüberleben lag bei 24 % mit der Kombinationstherapie vs. 19 % in der Gruppe, die mit Gemcitabin alleine behandelt wurde. In Subgruppenanalysen war der Unterschied im medianen Überleben nur bei Patienten mit metastasierter Erkrankung, nicht aber für Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren nachweisbar. Das Nebenwirkungsprofil der Kombination Gemcitabin und Erlotinib war in der Studie mit dem von Gemcitabin vergleichbar, bis auf eine höhere Rate an Grad 3/4 Diarrhoe (6 % vs. 2 %) und dem Auftreten von Hautrash unter der Erlotinibtherapie. Auf den Rash wird in Empfehlung 8.18. näher eingegangen.

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2013
Empfehlungsgrad B	Bei Ausbleiben eines Hautausschlages bis zu 8 Wochen nach Therapiebeginn sollte die Therapie mit Erlotinib beendet werden.	
Level of Evidence 4	Literatur: [311, 385]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein Hautausschlag mit papulopustulösen, akneiformen Effloreszenzen sowie das Auftreten von Paronychien sind typische Nebenwirkung einer Therapie mit Erlotinib. Diese Effloreszenzen treten in unterschiedlicher Ausprägung bei etwa 50-70 % der Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom auf. Subgruppenanalysen zweier großer Studien zur palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms mit Erlotinib [311, 385] zeigen, dass Patienten ohne erkennbare Hautreaktion innerhalb von 8 Wochen nach Beginn der Einnahme von Erlotinib nicht von der zusätzlichen Gabe dieser Substanz profitieren.

8.4.2. Weitere Kombinationen

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad A	Weitere Kombinationen von Gemcitabin mit sogenannten „Targeted Therapies“ wie Cetuximab, Bevacizumab oder Axitinib besitzen keinen Stellenwert in der Therapie des Pankreaskarzinoms und sollen außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien nicht eingesetzt werden. Diese Kombinationen werden nicht empfohlen.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [311, 386, 389, 390]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Kombinationen von Bevacizumab, Cetuximab oder Axitinib erbrachten in Phase III Studien keine signifikante Verlängerung des Überlebens im Vergleich zu einer alleinigen Gemcitabintherapie [311, 386, 389, 390].

8.5. Chemotherapiekombinationen

8.5.1. FOLFIRINOX

8.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2013
Empfehlungsgrad 0	Die Kombination von 5-FU/Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin nach dem sogenannten FOLFIRINOX-Protokoll kann bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und einem günstigen Risikoprofil (ECOG 0-1, Bilirubinwert unter dem 1,5-fachen des oberen Normwertes, Alter bis 75 Jahre) eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [376]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer großen randomisierten Studie wurde ein deutlicher Vorteil des FOLFIRINOX Regimes im Vergleich zu Gemcitabin gezeigt [376]. Bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und günstigen Risikofaktoren wurde das mediane Überleben von 6,8 auf 11,1 Monate verlängert ($p < 0,0001$; HR 0,57). Ebenso konnte das progressionsfreie Überleben von 3,3 auf 6,4 Monate und die Ansprechrates von 9,4 % auf 31,6 % durch Gabe des FOLFIRINOX-Protokolls im Vergleich zu Gemcitabin verbessert werden. Dem klinisch relevanten Nutzen steht eine deutlich höhere Toxizität des FOLFIRINOX-Regimes gegenüber, die sich im Vergleich zu Gemcitabin in einer Steigerung der Rate an Grad III/IV Neutropenie (45,7 % vs. 18,7 %), an febriler Neutropenie (5,4 vs. 0,6 %) und Grad III/IV Diarrhoe (12,7 % vs. 1,2 %) niederschlägt. In der Studie wurde die Therapie bereits ab einer Grad II Neutropenie oder Thrombopenie passager pausiert und eine Dosisanpassung gemäß den Studienkriterien ([376], Appendix online) vorgenommen. G-CSF wurde im Laufe der Therapie mit FOLFIRINOX bei insgesamt 42,5 % der Patienten gegeben. Aufgrund der relativ niedrigen Rate an febrilen Neutropenien (5,4 %) wurde keine generelle primäre G-CSF Prophylaxe empfohlen. Wegen der strengen Selektionskriterien wurden in diese Studie nur 36 % Patienten mit Pankreaskopftumoren und nur 14 % mit biliären Stents eingeschlossen. Ob eine prophylaktische Antibiotikatherapie bei Stentträgern indiziert ist, kann anhand der Studiendaten nicht beurteilt werden.

8.5.2. Andere Kombinationschemotherapien (Gemcitabin-basiert)

8.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad B	Die Kombination von Gemcitabin mit Oxaliplatin, Cisplatin oder Capecitabin sollte nicht als Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [375, 383, 384, 387, 388, 391, 392]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es liegt keine Evidenz aus individuellen randomisierten Phase III Studien vor, die in der Gesamtgruppe einen Überlebensvorteil für eine Gemcitabin-basierte Kombinationschemotherapie im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie nachweist [384, 387, 388]. Aus mehreren Studien gibt es jedoch nicht geplante Subgruppenanalysen, die nahelegen, dass Patienten mit gutem Performance Status (Karnofsky-Index ≥ 90 % bzw. ECOG 0-1) von Gemcitabin-basierten Kombinationstherapien profitieren könnten [388, 391]. Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte jedoch erst in Metaanalysen gezeigt werden [375, 391, 392]. Diese Annahme gilt für die Kombinationen Gemcitabin/Oxaliplatin und Gemcitabin/Capecitabin. Nach Publikation einer aktuellen randomisierten italienischen Phase III Studie zur Kombination Gemcitabin/Cisplatin, die bei Patienten in gutem Performance Status keinen Vorteil der Kombination gegenüber der Gemcitabinmonotherapie zeigt, relativiert sich der therapeutische Nutzen dieser Gemcitabin-haltigen Kombinationschemotherapien [375, 383, 388, 391].

Im Januar 2013 wurden die Daten der MPACT Studie vorgestellt, in der die Kombination aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel in der Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms mit einer konventionellen Gemcitabin-Monotherapie verglichen wurde [393]. In diese Phase III Studie wurden 861 Patienten eingeschlossen. Das mediane PFS lag für die Kombination bei 5,5 Monaten (zum Vergleich: Gemcitabin mono 3,7 Monate, HR=0.69, 95 % KI: 0.58-0.82; $p < 0.001$), das mediane OS bei 8,5 Monaten (zum Vergleich: Gemcitabin mono: 6,7 Monate, HR=0.72, 95 % KI: 0,62-0,83; $p < 0,001$). Das Tumoransprechen betrug 23 % in der Kombinationsgruppe und 7 % in der Gemcitabingruppe. In der Kombinationsgruppe gab es etwas mehr Grad III/IV Hämatoxizität, Fatigue, Neuropathie und Diarrhoe. Auf Grund dieser Daten erscheint die Kombination aus nab-Paclitaxel und Gemcitabin als interessante neue Therapieoption für das metastasierte Pankreaskarzinom. Die Studie wurde im Oktober 2013 publiziert [394]. Die Kombinationstherapie aus nab-Paclitaxel und Gemcitabin wurde im September 2013 von der FDA für die Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms zugelassen. Die Verwendung dieser Kombination in Deutschland erfolgt bis zur Zulassung durch die EMA nach den Kriterien des off label use.

8.5.3. Einsatz molekularer Marker zur Therapiesteuerung

8.10.	Konsensbasiertes Statement	Neu 2013
GCP	Der Einsatz molekularer Marker zur Therapiesteuerung kann aufgrund der aktuellen Evidenzlage nicht empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine validierten molekularen Marker, die eine Therapiesteuerung erlauben.

8.5.4. Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie

8.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad B	Bei Progress unter einer Therapie mit Gemcitabin sollte bei einem ECOG ≤ 2 eine Zweitlinientherapie mit 5-FU und Oxaliplatin durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b-	Literatur: [395]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Kombination aus 5-FU und Oxaliplatin zeigte einen signifikanten Vorteil gegenüber bester supportiver Therapie in einer randomisierten Studie bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und Progress unter einer Gemcitabin-Therapie [395]. Nach Versagen von FOLFIRINOX kann entsprechend der Publikation von Conroy et al. eine Zweitlinientherapie mit Gemcitabin gegeben werden. In dieser Studie wurden 47 % der Patienten mit einer Zweitlinientherapie behandelt.

Weitere überwiegend einarmige Phase-II-Studien weisen auf die Wirksamkeit einer Zweitlinientherapie z. B. mit 5-FU, Capecitabin, ggf. auch in Kombination mit Docetaxel oder Irinotecan, hin.

8.5.5. Einsatz einer palliativen Strahlentherapie

8.12.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
GCP	Eine palliative Strahlentherapie sollte nur bei symptomatischen Metastasen bzw. Metastasen mit drohender Symptomatik durchgeführt werden (insbesondere Skelett- und zerebrale Metastasen). Ziel ist die Symptomkontrolle oder die Vermeidung von durch Metastasen bedingten Komplikationen.	
	Starker Konsens	

9. Supportive Therapie und Nachsorge

9.1. Schmerztherapie

9.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Für die Diagnostik und Therapie von Schmerzen beim Pankreaskarzinom gelten die allgemeinen Regeln der Tumorschmerztherapie. Das WHO-Stufenschema ist zur medikamentösen Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom geeignet. Andere geeignete Schemata gibt es derzeit nicht. Es muss berücksichtigt werden, dass die Stärke und das Auftreten von Schmerzen beim Pankreaskarzinom von der Nahrungsaufnahme abhängig sein können. Das Behandlungsschema ist entsprechend zu adaptieren (Zusatzdosis ermöglichen). Auch haben invasive neuroablative Verfahren (insbesondere die Coeliacusblockade) beim Pankreaskarzinom einen Stellenwert.	
Level of Evidence 3	Literatur: [396-401]	
	Starker Konsens	

9.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Es gibt keine spezifischen Kriterien, die die Medikamentenauswahl zur Tumorschmerztherapie beim Pankreaskarzinom beeinflussen. Dies gilt für den Einsatz von Nicht-Opioiden (NSAR, COXIBE, Metamizol, Paracetamol).	
Level of Evidence 4		

9.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad A*	Diese Empfehlung gilt auch für den Einsatz und die Auswahl von Opioiden. Es gibt keine Evidenz für die Überlegenheit einer bestimmten Substanz.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [402, 403]	
	Starker Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

Hintergrund

Zwei Übersichten von Studien zur Schmerztherapie bei Tumorschmerz kamen zu der Schlussfolgerung, dass auf Grund der Heterogenität der in den Studien eingesetzten Methodik sowie der völlig unterschiedlichen Instrumente, die zur Beurteilung des Ergebnisses eingesetzt wurden, eine Metaanalyse dieser Studien aus methodischen Gründen nicht möglich ist. Auf dieser etwas eingeschränkten Datenbasis zeigten sich NSAR in den Studien der Placebogabe überlegen. Die Kombination aus NSAR und Opiat war der alleinigen Gabe von NSAR oder Opiat nur in einigen Studien geringfügig, aber signifikant überlegen [402, 403].

9.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Beim Pankreaskarzinom sind keine bestimmten Applikationswege (oral oder transdermal) für die Opioid-Gabe zu bevorzugen. Mögliche gastrointestinale Probleme, insbesondere Obstipation, die auf Grund von Motilitätsstörungen entstehen können, sind zu berücksichtigen.	
Level of Evidence 3	Literatur: [404, 405]	
	Konsens	

9.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Der Einsatz von Adjuvantien sollte nach dem WHO-Stufenschema erfolgen. Es liegen keine spezifischen Empfehlungen im Hinblick auf den Einsatz von Adjuvantien wie z. B. Antiemetika beim Pankreaskarzinom vor.	
Level of Evidence 3	Literatur: [400, 406]	
	Starker Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

9.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Invasive Therapieverfahren (vorzugsweise die subcutane oder intravenöse Opioidgabe, ggf. rückenmarksnahe Opioidgabe) können indiziert sein, wenn mit dem WHO-Stufenschema keine ausreichende Schmerzkontrolle erreicht werden kann.	
Level of Evidence 3	Literatur: [407]	
	Starker Konsens	

9.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Grundsätzlich kann eine Coeliacusblockade zur Schmerztherapie bei Pankreaskarzinom bei einigen Patienten indiziert sein.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [408]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur Thematik der Coeliacusblockade liegt zwar eine Metaanalyse [409] vor, die 59 Publikationen berücksichtigt. Von den 59 Studien berichten nur 24 über 2 oder mehr Patienten, so dass es sich zur Hälfte um Kasuistiken handelt. 21 Studien haben retrospektiven Charakter. In 63 % handelte es sich um den Einsatz der Coeliacusblockade bei Pankreaskarzinomen. Keinesfalls entsprach die angewandte Technik in allen Fällen dem heutigen Standard, in 32 % fand keine radiologische Kontrolle der Alkoholapplikation statt. Nur 2 Publikationen, die hier berücksichtigt wurden, befassen sich mit der Schmerzqualität. Auch die Schmerzcharakteristik findet in keiner der Publikationen Berücksichtigung. Zusammenfassend wird der Methode in 70-90 % ein guter Langzeiteffekt bescheinigt, die Nebenwirkungen sind transient und harmlos, schwere Komplikationen selten.

Eine weitere Publikation [410] (Evidenzstärke 3) stellt die Hypothese auf, dass die Plexusblockade bei gleichzeitiger Anwendung von Opioiden die Schmerztherapie und das Überleben verbessert. Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie, bei der neben der systemischen Therapie eine Plexusblockade mit Alkohol und eine "Sham"-Plexusblockade durchgeführt wurde. Weiterhin wurde die Lebensqualität (QoL) berücksichtigt, eingeschlossen wurden 100 Patienten mit nicht resektablen Pankreaskarzinomen und Schmerzen. Bei diesem Studiendesign verbesserte die Plexusblockade signifikant die Schmerzreduktion im Vergleich zur systemischen

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

Therapie alleine, beeinflusste aber nicht das Überleben der Patienten und hatte keinen Effekt auf die Opioiddosierung.

9.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Ausreichende Studien zum optimalen Zeitpunkt einer Coeliacusblockade liegen nicht vor.	
Level of Evidence 4		
	Starker Konsens	

9.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Hinsichtlich der optimalen technischen Durchführung ist kein bestimmtes Verfahren zu präferieren.	
Level of Evidence 4	Literatur: [409]	
	Konsens	

Hintergrund

In der Metaanalyse von Eisenberg et al. [409] wurden in 32 % keine radiologischen Verfahren (Fluoroskopie oder CT) eingesetzt. Vergleichende Studien, die die Vor- und Nachteile unterschiedlicher Techniken (CT, Fluoroskopie, US, EUS) beschreiben, existieren nicht. Es gibt keine Studien, die verschiedene Schmerzmittel bei der Blockade miteinander vergleichen. Es werden zudem unterschiedliche Mengen von Alkohol und Lokalanästhetika eingesetzt.

9.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Der Stellenwert einer thorakoskopischen Splanchniektomie zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom kann nicht abschließend beurteilt werden. Es handelt sich wegen seiner Invasivität um ein Reserveverfahren.	
Level of Evidence 3	Literatur: [411]	
	Starker Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

Hintergrund

In einer retrospektiven Analyse bei 59 Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom werden die video-thorakoskopische Splanchniektomie und die perkutane Coeliacusblockade miteinander verglichen, und zwar hinsichtlich einer Reduktion von Schmerzen, der Lebensqualität und der zu verabreichenden Opioidmenge. Eine Verbesserung der Lebensqualität und eine deutliche Schmerzreduktion waren mit beiden Methoden gleichermaßen festzustellen, der Einfluss auf die Lebensqualität erwies sich mit der Plexusblockade als gering überlegen. Die benötigte Opioidmenge konnte durch beide Maßnahmen reduziert werden. Die video-thorakoskopische Splanchniektomie wird deshalb als Reservemethode empfohlen, da die Plexusblockade die weniger invasive Maßnahme mit gleicher Effizienz darstellt [411].

9.11.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Die Indikation für eine Strahlentherapie mit dem alleinigen Ziel einer Schmerztherapie bildet beim Pankreaskarzinom die Ausnahme.	
	Konsens	

Hintergrund

Aufgrund der sofortigen Wirkung z. B. einer Plexusblockade ist die Indikation zu einer Strahlentherapie als Schmerztherapie die Ausnahme, es sind keine vergleichenden Studien verfügbar.

9.12.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Pankreasenzyme sind zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom nicht geeignet.	
Level of Evidence 5		
	Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

9.13.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Eine psychoonkologische Betreuung kann zur Schmerzlinderung beim Pankreaskarzinom sinnvoll sein.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

9.2. Ernährung und Tumorkachexie

9.2.1. Enterale Ernährung

9.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen. Im Allgemeinen sollte bei Patienten mit malignen Tumoren aufgrund des progredienten Gewichtsverlustes auf eine energetisch ausreichende Nährstoffzufuhr geachtet werden („leichte Vollkost“). Bei unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme kann eine ergänzende oder totale enterale Ernährung zur Minimierung des Gewichtsverlustes beitragen.	
Level of Evidence 3	Literatur: [412]	
	Starker Konsens	

9.15.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Bei Patienten mit Pankreaskarzinom unter Strahlentherapie gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen. In der Leitlinie „Enterale Ernährung“ der DGEM 2003 ist hierzu vermerkt: „Bei Bestrahlungen im Abdomen ist eine routinemäßige enterale Ernährung nach der vorliegenden Datenlage nicht indiziert“.	
Level of Evidence 5	Literatur: [413]	
	Starker Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

9.2.1.1. Vitamine, Spurenelemente und Mikronutrients

9.16.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	In physiologischen, d.h. in der Nahrung vorkommenden Mengen sind Vitamine, Spurenelemente und andere Mikronährstoffe wichtige Bestandteile einer ausgewogenen Kost. Hingegen gibt es keine Belege für den Nutzen einer Aufnahme von Vitaminen, Spurenelementen und anderen Mikronährstoffen in sog. pharmakologischer Dosierung. Ebenso fehlt ein Unbedenklichkeitsnachweis.	
Level of Evidence 5	Literatur: [413, 414]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine Metaanalyse zur Supplementation von Antioxidantien in der Primär- und Sekundärprävention ergab, dass eine Supplementation der Ernährung mit Betakaroten, Vitamin A und Vitamin E möglicherweise die Sterblichkeitsrate erhöht, anstatt sie zu erniedrigen [414].

9.2.1.2. Ernährung nach Pankreatektomie oder bei Pankreasgangobstruktion

9.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Bei den Ernährungsempfehlungen für Patienten nach Pankreatektomie oder bei langdauernder Pankreasgangobstruktion sind die Konsequenzen einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz zu beachten. Bei der Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist auf eine ausreichende Gabe der Pankreasenzyme zu den Mahlzeiten zu achten. Beim Vorliegen eines pankreopriven Diabetes ist der Patient mit Insulin nach den gängigen Prinzipien zu behandeln. Darüber hinaus gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen.	
Level of Evidence 4		
	Starker Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

9.2.1.3. Medikamente zur Appetitsteigerung bei Tumorkachexie

9.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Es gibt für mehrere Substanzen, z. B. Ibuprofen, Megesterolacetat, Steroide, Thalidomid und Cannabinoide einzelne positive Studien, ohne dass der klinische Stellenwert für eine medikamentöse Therapie zur Appetitanregung bei Patienten mit Tumorkachexie bei metastasiertem Pankreaskarzinom abschließend beurteilt werden kann.	
Level of Evidence 1b-3	Literatur: [415-418]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt zu den einzelnen Substanzen Studien unterschiedlicher Qualität bis hin zu einer kontrollierten, randomisierten Studie, die die Gabe von Dronabinol mit Megesterolacetat bzw. der Kombination aus Dronabinol und Megesterolacetat bei Patienten mit Tumorkachexie vergleicht. Die Studie zeigt eine Überlegenheit der Megesterolacetatmonotherapie. Ein reiner Placeboarm fehlt jedoch in der Studie, nur etwa 1/3 der Patienten hatten gastrointestinale Tumore, die Zahl der Patienten mit Pankreaskarzinomen wird nicht berichtet [417].

9.3. Supportive Therapie weiterer Symptome eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms

9.19.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Ein wesentliches Behandlungsziel der supportiven Therapie ist die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität. Dabei sollte gezielt nach belastenden Symptomen (z. B. Fatigue, Juckreiz, Diarrhoe, Obstipation usw.) gefragt werden und deren Behandlung angestrebt werden.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

9.3.1. Maßnahmen bei Tumor-bedingter Cholestase

Die Tumor-bedingte Cholestase ist ein häufiges Symptom, das bei Patienten mit Pankreaskarzinom eine palliative Therapie notwendig macht.

9.3.1.1. Stents

9.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad A*	Metallstents werden als Therapie der Wahl angesehen, Plastikstents sollen eingesetzt werden, wenn die Überlebenszeit auf < 3 Monate eingeschätzt wird.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [419]	
	Konsens	

Hintergrund

Einer Metaanalyse liegen 21 Studien zugrunde, die chirurgische Verfahren mit Stent-Techniken und Metallstents mit Plastikstents vergleichen. Die Studie beinhaltet 1454 Patienten. Stent-Techniken bieten im Vergleich zur Chirurgie eine geringere Komplikationsrate, aber auch eine höhere Rezidivrate hinsichtlich der Obstruktion. Tendenziell bestand in der chirurgischen Gruppe eine höhere 30-Tage-Mortalität. Kein Unterschied ergab sich hinsichtlich des technischen und des therapeutischen Erfolgs. Metallstents haben eine geringere Reokklusionsrate als Plastikstents, kein Unterschied fand sich hinsichtlich des technischen Erfolgs, des primären therapeutischen Erfolgs, der Komplikationen und der 30-Tage-Mortalität. Insgesamt werden Metallstents als Therapie der ersten Wahl bewertet [419].

9.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Wenn Metallgitterstents verwendet werden, müssen diese nicht zwingend Polyurethan-beschichtet sein.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [420, 421]	
	mehrheitliche Zustimmung	

Hintergrund

Zwei Studien befassen sich mit Polyurethan-beschichteten Stents [420, 421]. In einer einarmigen Studie mit 30 Patienten entsprechen die Resultate für die Polyurethan-beschichteten Stents den aus der Literatur bekannten Ergebnissen mit nicht beschichteten Metallstents [420], so dass sich kein Vorteil für beschichtete Stents

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

ergibt. Eine zweite Studie mit 112 Patienten vergleicht Polyurethan-beschichtete mit selbstexpandierenden Metallstents und beschreibt eine signifikant höhere Offenheitsrate der beschichteten Stents bei distalen Gallengangsstenosen, da die Beschichtung ein Tumoreinwachsen in den Stent verhindert. Allerdings gab es keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen beiden Gruppen und in der Gruppe, die beschichtete Stents erhielt, war eine erhöhte Rate an Cholecystitiden und Pankreatitiden zu verzeichnen [421].

9.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Die perkutane transhepatische Cholangiodrainage, PTCD, ist in der Palliativtherapie des Pankreaskarzinoms bei nicht möglicher endoskopischer Therapie (z. B. bei tumorbedingten Duodenalstenosen) sinnvoll. Die PTCD ist auch bei frustanem Verlauf der endoskopischen Therapie indiziert.	
Level of Evidence 3	Literatur: [422]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Literatur zur PTCD ist „historisch“ [422]. Neuere Studien, die die perkutane Applikation von Metallstents mit dem endoskopischen Zugang bei Verwendung eines gleichen Stentdesigns vergleichen, existieren nicht.

9.3.1.2. Biliodigestive Anastomose

9.23.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Ein chirurgischer Eingriff mit dem alleinigen Ziel der Anlage einer biliodigestiven Anastomose bleibt sicher die Ausnahme. Stellt sich jedoch während eines kurativ intendierten chirurgischen Eingriffs eine Irresektabilität heraus, ist bei Cholestase und zu erwartender längerer Überlebenszeit die Anlage einer biliodigestiven Anastomose indiziert. Dabei muss zwischen Patienten mit peritonealer Aussaat oder Lebermetastasen differenziert werden.	
Level of Evidence 5		
	Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

9.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Wenn in der Palliativsituation eine biliodigestive Anastomose durchgeführt wird, ist der Choledochojejunostomie gegenüber anderen Bypassverfahren der Vorzug zu geben.	
Level of Evidence 2	Literatur: [423-425]	
	Konsens	

9.3.1.3. Rezidivierende Cholangitiden nach biliodigestiver Anastomose

9.25.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Vor einer therapeutischen Intervention muss zunächst ein mechanisches Abflusshindernis auf jeden Fall ausgeschlossen werden. Bei einem mechanischen Hindernis ist entsprechend zu verfahren. Danach kann ein Versuch einer Langzeitgabe von Antibiotika unternommen werden.	
Level of Evidence 5		
	Konsens	

Hintergrund

Spezielle Literatur liegt zu diesem Thema nicht vor.

9.3.2. Tumor-bedingte Stenosen des oberen Gastrointestinaltraktes

9.26.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Bei einer Tumor-bedingten funktionellen Magenausgangsstenose ist ein medikamentöser Therapieversuch gerechtfertigt, wobei die Medikamente Metoclopramid und Erythromycin im Vordergrund stehen. Eine endoskopische Stentanlage und eine chirurgische Intervention sind nicht empfehlenswert.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

Hintergrund

Spezielle Literatur ist zu dieser Thematik nicht vorhanden. Die Empfehlungen beruhen auf der Erfahrung mit der klinisch gängigen Praxis.

9.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B*	Bei einer Tumor-bedingten Obstruktion im Duodenum stehen grundsätzlich zwei palliative Therapieverfahren zur Verfügung: die endoskopische Stentanlage und die chirurgische Gastroenterostomie. Eine Überlegenheit eines der beiden Verfahren konnte aufgrund der vorliegenden Literatur nicht gezeigt werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [426, 427]	
	Konsens	

Hintergrund

Die zur endoskopischen Stentanlage publizierten Daten sind meist monozentrische Sammelkasuisitiken von Patienten mit unterschiedlichen Ursachen für eine Obstruktion im Duodenum [426, 427]. Randomisierte prospektive Studien zum Vergleich der endoskopischen Stentanlage mit der chirurgischen Gastroenterostomie liegen nicht vor.

9.3.2.1. Prophylaktische Gastroenterostomie

9.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C*	Wird intraoperativ eine Irresektabilität diagnostiziert, erscheint nach vorliegenden Daten die Anlage einer prophylaktischen Gastroenterostomie sinnvoll.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [428]	
	Konsens	

Hintergrund

Die dazu publizierte Literatur, eine monozentrische, prospektive, randomisierte Studie, zeigt, dass eine prophylaktische Gastrojejunostomie bei nicht resektablen periampullären Karzinomen das Auftreten einer späteren Magenausgangsstenose signifikant reduziert [428].

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

9.3.2.2. Stellenwert hämatopoetischer Wachstumsfaktoren beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

9.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad A*	Granulozyten-stimulierende Wachstumsfaktoren (G-CSF bzw. GM-CSFs) haben keinen Stellenwert in der supportiven Therapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom.	
Level of Evidence 1	Literatur: [429]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine Chemotherapie, die so aggressiv ist, dass sie den Einsatz von Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktoren notwendig macht, ist in der palliativen Therapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinom nicht sinnvoll. Verwiesen wird auf die aktuellen Guidelines der ASCO zum Einsatz von Wachstumsfaktoren [429].

9.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad A*	Erythrozyten-stimulierende Wachstumsfaktoren (Erythropoetin) können unter bestimmten Bedingungen (z. B. bei chronischer Tumoranämie) einen Stellenwert haben.	
Level of Evidence 1	Literatur: [430, 431]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Auch hier sei auf die aktuellen Guidelines der ASCO [430] bzw. der EORTC [431] verwiesen.

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

9.3.2.3. Stellenwert von Zytoprotektiva / Radikalfängern bei der Chemo- und/oder Radiotherapie des Pankreaskarzinoms

9.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad A*	Amifostin oder andere Zytoprotektiva haben keinen Stellenwert bei der Chemo- und/oder Radiotherapie beim Pankreaskarzinom.	
Level of Evidence 1	Literatur: [432]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Diese Empfehlung folgt der Metaanalyse des Chemotherapie- und Radiotherapie-Expertenpanels der ASCO [432].

9.4. Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit Pankreaskarzinom

9.32.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Zur Messung der Lebensqualität steht mit dem QLQ-C30 und dem zugehörigen spezifischen Pankreasmodul QLQ-PAN 26 ein geeignetes Instrument zur Verfügung.	
Level of Evidence 5		
	Konsens	

Hintergrund

Aufgrund des vergleichsweise hohen zeitlichen Aufwandes erscheint ein routinemäßiger Einsatz des QLQ-C30 und des QLQ-Pan 26 nur im Rahmen klinischer Studien sinnvoll.

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

9.5. Nachsorge

9.5.1. Nachsorgeprogramm nach kurativer Resektion

9.33.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad A*	Ein strukturiertes Nachsorgeprogramm kann beim Pankreaskarzinom stadienunabhängig nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence 5		
	Konsens	

Hintergrund

Es gibt keinen wissenschaftlichen Beleg dafür, dass eine strukturierte Nachsorge im Sinne der Durchführung regelmäßiger Staginguntersuchungen zu einer Verbesserung des Überlebens beim Pankreaskarzinom führt.

Im Rahmen einer möglichen exokrinen oder endokrinen Insuffizienz ist eine Anamnese und körperliche Untersuchung erforderlich. Diese Untersuchungen können regelmäßig beim betreuenden Hausarzt stattfinden.

9.6. Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms

9.34.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad D*	Eine Anschlussheilbehandlung kann unter bestimmten Umständen in Einzelfällen sinnvoll sein. Es sollte eine Abstimmung mit dem familiären Umfeld erfolgen.	
Level of Evidence 5		
	Konsens	

Hintergrund

Zum Stellenwert einer Anschlussheilbehandlung nach Pankreaskarzinomresektion in kurativer Intention ist keine auswertbare Literatur vorhanden.

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 7.

10. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [433].

Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren orientiert sich an der Methodik der Nationalen VersorgungsLeitlinien [434]. Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienten alle starken Empfehlungen (Empfehlungsgrad A) sowie Statements mit hoher Evidenz (LoE 1). Diese Empfehlungen und Statements wurden durch einen Methodiker in potenzielle Indikatoren überführt und von den Experten der AG Qualitätsindikatoren schriftlich nach folgenden definierten Kriterien bewertet:

1. Bedeutung des Indikators für das Versorgungssystem: Hat die durch den Indikator gemessene Maßnahme aufgrund einer hohen Fallzahl, einer großen Versorgungsvariabilität, einer bekannten Unter- oder Überversorgung eine wichtige Bedeutung? Kann dadurch die Morbidität oder auch Mortalität bzw. die Lebensqualität verbessert werden?

2. Klarheit der Definition: Ist der mögliche Indikator klar und eindeutig bezüglich Nenner und Zähler definiert bzw. können benötigte Definitionen eindeutig aus der Leitlinie entnommen werden?

3. Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung: Kann der bewertete Aspekt vom Leistungserbringer beeinflusst werden?

4. Evidenz- und Konsensbasierung des Indikators: Dieses Kriterium wurde nicht bewertet, da eine Vorauswahl getroffen wurde und nur starke Empfehlungen (Empfehlungsgrad A/soll) oder Statements mit Evidenzgrad 1 aufgenommen wurden, die Evidenzbasierung des Indikators wurde für die Bewertung dargestellt.

5. Risiken zur Fehlsteuerung: Hier wurde bewertet, ob durch den Indikator ein Risiko zur Fehlsteuerung gesetzt wird, das nicht ausgeglichen werden kann durch einen Gegenindikator oder andere Informationen. Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75 % Zustimmung bei jedem Kriterium. Nach der schriftlichen Bewertung erfolgten methodisch moderierte Telefonkonferenzen, in denen sowohl die angenommenen als auch die wegen eines Kriteriums nicht angenommenen Indikatoren diskutiert wurden. Danach erfolgte eine abschließende schriftliche Annahme oder Ablehnung der Indikatoren. Es wurden insgesamt fünf Indikatoren mit einer Zustimmung von mind. 75 % angenommen (siehe Tabelle 14).

Die Indikatoren sind als vorläufig bewertete Vorschläge zu verstehen. Eine abschließende Bewertung kann erst nach einem erforderlichen Pilottest mit Datenerhebung erfolgen.

Tabelle 14: Vorschläge für Qualitätsindikatoren der Leitliniengruppe.

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: R0-Resektion		
Z: Anzahl Pat. mit Erstdiagnose eines Pankreas-Ca´s mit R0-Resektion N: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Pankreas-Ca´s und Resektion	Empfehlung 6.0.: Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0)	a) Qualitätsziel Möglichst häufig R0-Resektion Zielwert: 70 % b) Evidenzgrundlage EG A, LoE 1a
Anmerkung: R0-Bestimmung entsprechend Vorgabe Empfehlung 6.10		
QI 2: LK- Entfernung		
Z: Anzahl Pat. mit Erstdiagnose Pankreas-Ca, operativer Resektion und Entfernung von mind. 10 LK N: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Pankreas-Ca und operativer Resektion	Empfehlung 6.7.: Bei Resektion des Pankreaskarzinoms sollen mindestens 10 regionäre Lymphknoten entfernt werden.	a) Qualitätsziel Bei Resektion möglichst häufig Entfernung von mind. 10 LK Zielwert: 85 % b) Evidenzgrundlage GCP
Anmerkung: Resektion: Pankreaskopfresektion, Linksresektion, Pankreatektomie		
QI 3: Inhalt Pathologieberichte		
Z: Anzahl der Befundberichte mit Angabe von: <ul style="list-style-type: none"> • pT, pN, M • Tumorgrading • Verhältnis von befallenen zu entfernten LK N: Alle Befundberichte von Pat. mit Pankreas-Ca und Tumorresektion	Empfehlung 6.8.: Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll das Verhältnis von befallenen zu insgesamt entfernten LK im pathologisch-histologischen Befundbericht angegeben werden. Empfehlung 6.0.: Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorgrading sollen im Pathologiebefund angegeben werden.	a) Qualitätsziel Möglichst häufig vollständige Pathologieberichte b) Evidenzgrundlage Empfehlung 6.25: EG A, LoE 2b Empfehlung 6.33: EG A, LoE 2b
Anmerkung: <u>TNM:</u> Ch. Wittekind, H.-J. Meyer: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010 (Stand: 12.2012)		
QI 4: Adjuvante Chemotherapie		

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<p>Z: Anzahl Pat. mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms UICC Stad. I-III, R0-Resektion und adjuvanter Chemotherapie mit Gemcitabin o. 5-FU/Folinsäure</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms UICC Stad. I-III und R0-Resektion</p>	<p>Empfehlung 7.0.: Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.</p> <p>Empfehlung 7.12.: Folgende Chemotherapieprotokolle sollen adjuvant eingesetzt werden: - Gemcitabin - 5-FU/Folinsäure (Mayo-Protokoll)</p>	<p>a) Qualitätsziel Möglichst häufig adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin u./o. 5-FU/Folinsäure Referenzbereich: 50 %</p> <p>b) Evidenzgrundlage Empfehlung 7.1: EG A, LoE 1b Empfehlung 7.4: EG A, LoE 1b</p>
<p>Anmerkung: UICC: Ch. Wittekind, H.-J. Meyer: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010 (Stand: 12.2012) Ausschluss im Nenner: Pat., die innerhalb von 60 Tagen postoperativ versterben oder Chemotherapie ablehnen</p>		

QI 5: Palliative Chemotherapie

<p>Z: Anzahl Pat. mit Pankreas-Ca UICC Stad. III o. IV, ECOG 0-2 und palliativer Chemotherapie</p> <p>N: Alle Pat. mit Pankreas-Ca UICC Stad. III (Palliative Situation) o. IV und ECOG 0-2</p>	<p>Empfehlung 8.0.: Beim metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom soll bei einem ECOG Performance Status von 0 bis 2 eine palliative Chemotherapie durchgeführt werden.</p>	<p>a) Qualitätsziel Möglichst häufig palliative Chemotherapie Stad. III o. IV, ECOG 0-2</p> <p>b) Evidenzgrundlage EG A, LoE 1a</p>
<p>Anmerkung: UICC: Ch. Wittekind, H.-J. Meyer: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010 (Stand: 12.2012) <u>Palliative Chemotherapie</u>: 8.3 ff.</p>		

Abkürzungen: LoE = Level of Evidence, EG = Empfehlungsgrad, Pankreas-CA = Pankreaskarzinom, N: = Nenner, Z: = Zähler, UICC = Internationale Vereinigung gegen Krebs, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, QI = Qualitätsindikator, Stad. = Stadium, Pat. = Patienten, LK = Lymphknoten

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Markierung der zirkumferentiellen Resektionsränder am OP-Präparat	78
Abbildung 2: Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands (CRM) beim Pankreaskarzinom	80

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Autoren und Organisationen an der ersten Auflage (2006) der Leitlinien zum exokrinen Pankreaskarzinom	8
Tabelle 2: Beteiligte Personen und Organisationen an der 1. Aktualisierung (2013).....	9
Tabelle 3: Mitglieder der Arbeitsgruppen	11
Tabelle 4: Zusammensetzung der AG Qualitätsindikatoren (2013)	11
Tabelle 5: Schlüsselfragen	16
Tabelle 6: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung (Oxford-Schema)	20
Tabelle 7: Schema der Evidenzgraduierung bei der Erstellung der Leitlinie 2006	22
Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2006.....	23
Tabelle 9: Schema der Empfehlungsgraduierung für die aktualisierten Empfehlungen aus 2013	24
Tabelle 10: Konsensusstärke	24
Tabelle 11: Alters- und verdachtsleveladaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen.....	53
Tabelle 12: Definition grenzwertig resektabler Tumore anhand der NCCN Guidelines [192]	69
Tabelle 13: Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie beim Pankreaskarzinom.	83
Tabelle 14: Vorschläge für Qualitätsindikatoren der Leitliniengruppe.	117

13. Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L., *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>, 2012.
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. and K.-I. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert, *Krebs in Deutschland 2007/2008*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, ed. R. Koch-Institut. Vol. 8. 2012, Berlin: Robert Koch-Institut.
3. Fernandez, E., C. La Vecchia, and A. Decarli, *Attributable risks for pancreatic cancer in northern Italy*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996. 5(1): p. 23-7.
4. Ji, B.T., et al., *Dietary factors and the risk of pancreatic cancer: a case-control study in Shanghai China*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995. 4(8): p. 885-93.
5. Soler, M., et al., *Diet, alcohol, coffee and pancreatic cancer: final results from an Italian study*. *Eur J Cancer Prev*, 1998. 7(6): p. 455-60.
6. Nkondjock, A., et al., *Dietary patterns and risk of pancreatic cancer*. *Int J Cancer*, 2005. 114(5): p. 817-23.
7. Nothlings, U., et al., *Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(19): p. 1458-65.
8. Glade, M.J., *Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective*. *American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research*, 1997. Nutrition, 1999. 15(6): p. 523-6.
9. Michaud, D.S., et al., *Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study*. *Am J Epidemiol*, 2003. 157(12): p. 1115-25.
10. Michaud, D.S., et al., *Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(7): p. 518-24.
11. Hine, R.J., et al., *Nutritional links to plausible mechanisms underlying pancreatic cancer: a conference report*. *Pancreas*, 2003. 27(4): p. 356-66.
12. Bueno de Mesquita, H.B., et al., *Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands*. *Int J Cancer*, 1991. 48(4): p. 540-9.
13. Lyon, J.L., et al., *Dietary intake as a risk factor for cancer of the exocrine pancreas*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1993. 2(6): p. 513-8.
14. Fraser, G.E., *Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists*. *Am J Clin Nutr*, 1999. 70(3 Suppl): p. 532S-538S.
15. Mills, P.K., et al., *Dietary habits and past medical history as related to fatal pancreas cancer risk among Adventists*. *Cancer*, 1988. 61(12): p. 2578-85.
16. Chan, J.M., F. Wang, and E.A. Holly, *Vegetable and fruit intake and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco bay area*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(9): p. 2093-7.
17. Negri, E., et al., *Vegetable and fruit consumption and cancer risk*. *Int J Cancer*, 1991. 48(3): p. 350-4.
18. Larsson, S.C., et al., *Fruit and vegetable consumption in relation to pancreatic cancer risk: a prospective study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15(2): p. 301-5.
19. Vainio, H. and E. Weiderpass, *Fruit and vegetables in cancer prevention*. *Nutr Cancer*, 2006. 54(1): p. 111-42.
20. Lin, Y., et al., *Nutritional factors and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study based on direct interview in Japan*. *J Gastroenterol*, 2005. 40(3): p. 297-301.
21. Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., *Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers*. *Am J Epidemiol*, 2002. 155(9): p. 783-92.
22. Zhang, J., Z. Zhao, and H.J. Berkel, *Animal fat consumption and pancreatic cancer incidence: evidence of interaction with cigarette smoking*. *Ann Epidemiol*, 2005. 15(7): p. 500-8.
23. Anderson, K.E., et al., *Meat intake and cooking techniques: associations with pancreatic cancer*. *Mutat Res*, 2002. 506-507: p. 225-31.
24. Anderson, K.E., et al., *Dietary intake of heterocyclic amines and benzo(a)pyrene: associations with pancreatic cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(9): p. 2261-5.
25. Ghadirian, P., et al., *Food habits and pancreatic cancer: a case-control study of the Francophone community in Montreal, Canada*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995. 4(8): p. 895-9.
26. Fernandez, E., et al., *Fish consumption and cancer risk*. *Am J Clin Nutr*, 1999. 70(1): p. 85-90.
27. Michaud, D.S., et al., *Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study*. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(17): p. 1293-300.

28. Silvera, S.A., et al., *Glycemic index, glycemic load, and pancreatic cancer risk (Canada)*. *Cancer Causes Control*, 2005. **16**(4): p. 431-6.
29. Schernhammer, E.S., et al., *Sugar-sweetened soft drink consumption and risk of pancreatic cancer in two prospective cohorts*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. **14**(9): p. 2098-105.
30. Lin, Y., et al., *Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk*. *Int J Cancer*, 2002. **99**(5): p. 742-6.
31. Michaud, D.S., et al., *Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001. **10**(5): p. 429-37.
32. Silverman, D.T., *Risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews*. *Teratog Carcinog Mutagen*, 2001. **21**(1): p. 7-25.
33. Brown, L.M., *Epidemiology of alcohol-associated cancers*. *Alcohol*, 2005. **35**(3): p. 161-8.
34. Ye, W., et al., *Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer*. *Gut*, 2002. **51**(2): p. 236-9.
35. Talamini, G., et al., *Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer*. *Dig Dis Sci*, 1999. **44**(7): p. 1303-11.
36. MacMahon, B., et al., *Coffee and cancer of the pancreas*. *N Engl J Med*, 1981. **304**(11): p. 630-3.
37. Gullo, L., R. Pezzilli, and A.M. Morselli-Labate, *Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study*. *The Italian Pancreatic Cancer Study Group*. *Pancreas*, 1995. **11**(3): p. 223-9.
38. Lyon, J.L., et al., *Coffee consumption and the risk of cancer of the exocrine pancreas: a case-control study in a low-risk population*. *Epidemiology*, 1992. **3**(2): p. 164-70.
39. Harnack, L.J., et al., *Smoking, alcohol, coffee, and tea intake and incidence of cancer of the exocrine pancreas: the Iowa Women's Health Study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997. **6**(12): p. 1081-6.
40. Qiu, D., et al., *Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study*. *J Epidemiol*, 2005. **15 Suppl 2**: p. S157-67.
41. Tavani, A. and C. La Vecchia, *Coffee and cancer: a review of epidemiological studies, 1990-1999*. *Eur J Cancer Prev*, 2000. **9**(4): p. 241-56.
42. La Vecchia, C., et al., *Tea consumption and cancer risk*. *Nutr Cancer*, 1992. **17**(1): p. 27-31.
43. Nagano, J., et al., *A prospective study of green tea consumption and cancer incidence, Hiroshima and Nagasaki (Japan)*. *Cancer Causes Control*, 2001. **12**(6): p. 501-8.
44. Hemminki, K., C. Dong, and P. Vaittinen, *Cancer risks to spouses and offspring in the Family-Cancer Database*. *Genet Epidemiol*, 2001. **20**(2): p. 247-57.
45. Hemminki, K. and Y. Jiang, *Cancer risks among long-standing spouses*. *Br J Cancer*, 2002. **86**(11): p. 1737-40.
46. Nilsen, T.I. and L.J. Vatten, *A prospective study of lifestyle factors and the risk of pancreatic cancer in Nord-Trøndelag, Norway*. *Cancer Causes Control*, 2000. **11**(7): p. 645-52.
47. Berrington de Gonzalez, A., S. Sweetland, and E. Spencer, *A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer*. *Br J Cancer*, 2003. **89**(3): p. 519-23.
48. Michaud, D.S., et al., *Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer*. *Jama*, 2001. **286**(8): p. 921-9.
49. Patel, A.V., et al., *Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. **14**(2): p. 459-66.
50. Rapp, K., et al., *Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria*. *Br J Cancer*, 2005. **93**(9): p. 1062-7.
51. Larsson, S.C., et al., *Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts*. *Br J Cancer*, 2005. **93**(11): p. 1310-5.
52. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Anthropometry, physical activity, and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. **15**(5): p. 879-85.
53. Silverman, D.T., et al., *Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews*. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**(22): p. 1710-9.
54. Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., *A prospective study of medical conditions, anthropometry, physical activity, and pancreatic cancer in male smokers (Finland)*. *Cancer Causes Control*, 2002. **13**(5): p. 417-26.
55. Hanley, A.J., et al., *Physical activity, anthropometric factors and risk of pancreatic cancer: results from the Canadian enhanced cancer surveillance system*. *Int J Cancer*, 2001. **94**(1): p. 140-7.
56. Coughlin, S.S., et al., *Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults*. *Cancer Causes Control*, 2000. **11**(10): p. 915-23.

57. Lin, Y., et al., *A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan*. *Cancer Causes Control*, 2002. **13**(3): p. 249-54.
58. Yun, Y.H., et al., *Cigarette smoking and cancer incidence risk in adult men: National Health Insurance Corporation Study*. *Cancer Detect Prev*, 2005. **29**(1): p. 15-24.
59. Chiu, B.C., et al., *Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa*. *Ann Epidemiol*, 2001. **11**(1): p. 28-37.
60. Bonelli, L., et al., *Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy*. *Pancreas*, 2003. **27**(2): p. 143-9.
61. Duell, E.J., et al., *A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk*. *J Natl Cancer Inst*, 2002. **94**(4): p. 297-306.
62. Miyasaka, K., et al., *Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population*. *Pancreas*, 2005. **30**(2): p. 95-8.
63. Wang, L., et al., *Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase and risk of pancreatic cancer*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005. **3**(8): p. 743-51.
64. Villeneuve, P.J., et al., *Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer: findings from a Canadian population-based case-control study*. *Can J Public Health*, 2004. **95**(1): p. 32-7.
65. Alguacil, J., M. Pollan, and P. Gustavsson, *Occupations with increased risk of pancreatic cancer in the Swedish population*. *Occup Environ Med*, 2003. **60**(8): p. 570-6.
66. Alguacil, J., et al., *Occupation and pancreatic cancer in Spain: a case-control study based on job titles. PANKRAS II Study Group*. *Int J Epidemiol*, 2000. **29**(6): p. 1004-13.
67. Laakkonen, A., T. Kauppinen, and E. Pukkala, *Cancer risk among Finnish food industry workers*. *Int J Cancer*, 2006. **118**(10): p. 2567-71.
68. Fryzek, J.P., et al., *A case-control study of self-reported exposures to pesticides and pancreas cancer in southeastern Michigan*. *Int J Cancer*, 1997. **72**(1): p. 62-7.
69. Ji, B.T., et al., *Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer*. *Am J Ind Med*, 2001. **39**(1): p. 92-9.
70. Ojajarvi, I.A., et al., *Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis*. *Occup Environ Med*, 2000. **57**(5): p. 316-24.
71. Ojajarvi, A., et al., *Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: a meta-analysis*. *Am J Epidemiol*, 2001. **153**(9): p. 841-50.
72. Weiderpass, E., et al., *Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women*. *J Occup Environ Med*, 2003. **45**(3): p. 305-15.
73. Yassi, A., R.B. Tate, and M. Routledge, *Cancer incidence and mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant: update to a cohort study*. *Am J Ind Med*, 2003. **44**(1): p. 58-62.
74. Ji, J. and K. Hemminki, *Socioeconomic and occupational risk factors for pancreatic cancer: a cohort study in Sweden*. *J Occup Environ Med*, 2006. **48**(3): p. 283-8.
75. Bjelakovic, G., et al., *Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet*, 2004. **364**(9441): p. 1219-28.
76. Bjelakovic, G., et al., *Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(4): p. CD004183.
77. Harris, R.E., et al., *Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review)*. *Oncol Rep*, 2005. **13**(4): p. 559-83.
78. Jacobs, E.J., et al., *Aspirin use and pancreatic cancer mortality in a large United States cohort*. *J Natl Cancer Inst*, 2004. **96**(7): p. 524-8.
79. Coogan, P.F., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000. **9**(1): p. 119-23.
80. Homma, T. and R. Tsuchiya, *The study of the mass screening of persons without symptoms and of the screening of outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in Japan, using CA19-9 and elastase-1 or ultrasonography*. *Int J Pancreatol*, 1991. **9**: p. 119-24.
81. Kim, J.E., et al., *Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004. **19**(2): p. 182-6.
82. McWilliams, R.R., et al., *Risk of malignancy in first-degree relatives of patients with pancreatic carcinoma*. *Cancer*, 2005. **104**(2): p. 388-94.
83. Klein, A.P., et al., *Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds*. *Cancer Res*, 2004. **64**(7): p. 2634-8.

84. Bartsch, D.K., et al., *CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer*. *Ann Surg*, 2002. **236**(6): p. 730-7.
85. McFaul, C.D., et al., *Anticipation in familial pancreatic cancer*. *Gut*, 2006. **55**(2): p. 252-8.
86. Tersmette, A.C., et al., *Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer*. *Clin Cancer Res*, 2001. **7**(3): p. 738-44.
87. Brentnall, T.A., *Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer*. *Curr Treat Options Oncol*, 2005. **6**(5): p. 437-45.
88. Canto, M.I., et al., *Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004. **2**(7): p. 606-21.
89. Canto, M.I., et al., *Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. **4**(6): p. 766-81; quiz 665.
90. Giardiello, F.M., et al., *Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome*. *Gastroenterology*, 2000. **119**(6): p. 1447-53.
91. Lim, W., et al., *Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(7): p. 1788-94.
92. Lynch, H.T., et al., *Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome*. *Cancer*, 2002. **94**(1): p. 84-96.
93. Rulyak, S.J., et al., *Characterization of the neoplastic phenotype in the familial atypical multiple-mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome*. *Cancer*, 2003. **98**(4): p. 798-804.
94. Vasen, H.F., et al., *Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden)*. *Int J Cancer*, 2000. **87**(6): p. 809-11.
95. Friedenson, B., *BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian*. *MedGenMed*, 2005. **7**(2): p. 60.
96. van Asperen, C.J., et al., *Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary*. *J Med Genet*, 2005. **42**(9): p. 711-9.
97. Thompson, D. and D.F. Easton, *Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers*. *J Natl Cancer Inst*, 2002. **94**(18): p. 1358-65.
98. Lilley, M. and D. Gilchrist, *The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience*. *Can J Gastroenterol*, 2004. **18**(1): p. 17-21.
99. Aarnio, M., et al., *Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes*. *Int J Cancer*, 1999. **81**(2): p. 214-8.
100. Geoffroy-Perez, B., et al., *Cancer risk in heterozygotes for ataxia-telangiectasia*. *Int J Cancer*, 2001. **93**(2): p. 288-93.
101. Giardiello, F.M., et al., *Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis*. *Gut*, 1993. **34**(10): p. 1394-6.
102. Couch, F.J., et al., *Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer*. *Cancer Res*, 2005. **65**(2): p. 383-6.
103. Howes, N., et al., *Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004. **2**(3): p. 252-61.
104. Lowenfels, A.B., et al., *Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group*. *J Natl Cancer Inst*, 1997. **89**(6): p. 442-6.
105. Kimmey, M.B., et al., *Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer*. *Gastrointest Endosc*, 2002. **56**(4 Suppl): p. S82-6.
106. Bansal, P. and A. Sonnenberg, *Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer*. *Gastroenterology*, 1995. **109**(1): p. 247-51.
107. Karlson, B.M., et al., *The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding?* *Gastroenterology*, 1997. **113**(2): p. 587-92.
108. Lowenfels, A.B., et al., *Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group*. *N Engl J Med*, 1993. **328**(20): p. 1433-7.
109. Malka, D., et al., *Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis*. *Gut*, 2002. **51**(6): p. 849-52.
110. Talamini, G., et al., *Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis*. *Am J Gastroenterol*, 1999. **94**(5): p. 1253-60.
111. Gullo, L., R. Pezzilli, and A.M. Morselli-Labate, *Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(2): p. 81-4.
112. Rousseau, M.C., et al., *Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study among men from Montreal, Canada*. *Int J Cancer*, 2006. **118**(8): p. 2105-9.
113. Coughlin, S.S., et al., *Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults*. *Am J Epidemiol*, 2004. **159**(12): p. 1160-7.
114. Huxley, R., et al., *Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies*. *Br J Cancer*, 2005. **92**(11): p. 2076-83.

115. Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., *Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers*. *Jama*, 2005. **294**(22): p. 2872-8.
116. Wideroff, L., et al., *Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark*. *J Natl Cancer Inst*, 1997. **89**(18): p. 1360-5.
117. Calle, E.E., et al., *Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults*. *Cancer Causes Control*, 1998. **9**(4): p. 403-10.
118. Chow, W.H., et al., *Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden*. *J Natl Cancer Inst*, 1995. **87**(12): p. 930-1.
119. Silverman, D.T., et al., *Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer*. *Br J Cancer*, 1999. **80**(11): p. 1830-7.
120. Everhart, J. and D. Wright, *Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis*. *Jama*, 1995. **273**(20): p. 1605-9.
121. Chari, S.T., et al., *Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study*. *Gastroenterology*, 2005. **129**(2): p. 504-11.
122. rBjornsson, E., et al., *Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis*. *Scand J Gastroenterol*, 2003. **38**(1): p. 86-94.
123. Reisman, Y., et al., *Clinical presentation of (subclinical) jaundice--the Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group*. *Hepatogastroenterology*, 1996. **43**(11): p. 1190-5.
124. Watanabe, I., et al., *Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer*. *Pancreas*, 2004. **28**(2): p. 160-5.
125. Balthazar, E.J., *Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma. Preoperative diagnosis: role of CT imaging in detection and evaluation*. *Pancreatology*, 2005. **5**(4-5): p. 330-44.
126. Mujica, V.R., J.S. Barkin, and V.L. Go, *Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants*. *Pancreas*, 2000. **21**(4): p. 329-32.
127. Adamek, H.E., et al., *Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study*. *Lancet*, 2000. **356**(9225): p. 190-3.
128. Hanninen, E.L., et al., *Magnetic resonance cholangiopancreatography: image quality, ductal morphology, and value of additional T2- and T1-weighted sequences for the assessment of suspected pancreatic cancer*. *Acta Radiol*, 2005. **46**(2): p. 117-25.
129. Forsmark, C.E., L. Lambiase, and S.B. Vogel, *Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9*. *Pancreas*, 1994. **9**(6): p. 731-4.
130. Nazli, O., et al., *The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma*. *Hepatogastroenterology*, 2000. **47**(36): p. 1750-2.
131. Ritts, R.E., Jr., et al., *Comparison of preoperative serum CA19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease*. *Pancreas*, 1994. **9**(6): p. 707-16.
132. Tessler, D.A., et al., *Predictors of cancer in patients with suspected pancreatic malignancy without a tissue diagnosis*. *Am J Surg*, 2006. **191**(2): p. 191-7.
133. Agarwal, B., et al., *Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer*. *Am J Gastroenterol*, 2004. **99**(5): p. 844-50.
134. Klapman, J.B., et al., *Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer*. *Am J Gastroenterol*, 2005. **100**(12): p. 2658-61.
135. Varadarajulu, S. and M.B. Wallace, *Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer*. *Cancer Control*, 2004. **11**(1): p. 15-22.
136. David, O., et al., *Pancreatic masses: a multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation*. *Diagn Cytopathol*, 1998. **19**(6): p. 423-7.
137. Bipat, S., et al., *Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis*. *J Comput Assist Tomogr*, 2005. **29**(4): p. 438-45.
138. Dewitt, J., et al., *Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. **4**(6): p. 717-25; quiz 664.
139. Romagnuolo, J., et al., *Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease*. *Ann Intern Med*, 2003. **139**(7): p. 547-57.
140. Pakzad, F., A.M. Groves, and P.J. Ell, *The role of positron emission tomography in the management of pancreatic cancer*. *Semin Nucl Med*, 2006. **36**(3): p. 248-56.
141. Schachter, P.P., et al., *The impact of laparoscopy and laparoscopic ultrasonography on the management of pancreatic cancer*. *Arch Surg*, 2000. **135**(11): p. 1303-7.
142. Vollmer, C.M., et al., *Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies*. *Ann Surg*, 2002. **235**(1): p. 1-7.

143. van der Waaij, L.A., H.M. van Dullemen, and R.J. Porte, *Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis*. *Gastrointest Endosc*, 2005. **62**(3): p. 383-9.
144. Doi, R., et al., *Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial*. *Surg Today*, 2008. **38**(11): p. 1021-8.
145. Barabino, M., et al., *Is there still a role for laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in the staging of pancreatic cancer?* *Surg Endosc*, 2011. **25**(1): p. 160-5.
146. Contreras, C.M., et al., *Staging laparoscopy enhances the detection of occult metastases in patients with pancreatic adenocarcinoma*. *J Surg Oncol*, 2009. **100**(8): p. 663-9.
147. Doucas, H., et al., *Assessment of pancreatic malignancy with laparoscopy and intraoperative ultrasound*. *Surg Endosc*, 2007. **21**(7): p. 1147-52.
148. Enestvedt, C.K., et al., *Diagnostic laparoscopy for patients with potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: is it cost-effective in the current era?* *J Gastrointest Surg*, 2008. **12**(7): p. 1177-84.
149. Hariharan, D., et al., *The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatico-biliary cancers--A meta-analysis*. *Eur J Surg Oncol*, 2010. **36**(10): p. 941-8.
150. Mayo, S.C., et al., *Evolving preoperative evaluation of patients with pancreatic cancer: does laparoscopy have a role in the current era?* *J Am Coll Surg*, 2009. **208**(1): p. 87-95.
151. Muntean, V., et al., *Staging laparoscopy in digestive cancers*. *J Gastrointest Liver Dis*, 2009. **18**(4): p. 461-7.
152. Satoi, S., et al., *Selective use of staging laparoscopy based on carbohydrate antigen 19-9 level and tumor size in patients with radiographically defined potentially or borderline resectable pancreatic cancer*. *Pancreas*, 2011. **40**(3): p. 426-32.
153. Shah, D., et al., *Preoperative prediction of complete resection in pancreatic cancer*. *J Surg Res*, 2008. **147**(2): p. 216-20.
154. White, R., et al., *Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms*. *J Am Coll Surg*, 2008. **206**(3): p. 445-50.
155. Kelly, K.J., et al., *Prognostic impact of RT-PCR-based detection of peritoneal micrometastases in patients with pancreatic cancer undergoing curative resection*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(12): p. 3333-9.
156. Yamada, S., et al., *Clinical implications of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer: positive peritoneal cytology may not confer an adverse prognosis*. *Ann Surg*, 2007. **246**(2): p. 254-8.
157. Wagner, M., et al., *Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma*. *Br J Surg*, 2004. **91**(5): p. 586-94.
158. Fusai, G., et al., *Outcome of R1 resection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer*. *Eur J Surg Oncol*, 2008. **34**(12): p. 1309-15.
159. Gaedcke, J., et al., *The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials*. *Langenbecks Arch Surg*, 2010. **395**(4): p. 451-8.
160. Hartwig, W., et al., *Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome*. *Ann Surg*, 2011. **254**(2): p. 311-9.
161. Esposito, I., et al., *Most pancreatic cancer resections are R1 resections*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(6): p. 1651-60.
162. Raut, C.P., et al., *Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma*. *Ann Surg*, 2007. **246**(1): p. 52-60.
163. Chang, D.K., et al., *Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. **27**(17): p. 2855-2862.
164. Campbell, F., et al., *Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin*. *Histopathology*, 2009. **55**(3): p. 277-83.
165. Jamieson, N.B., et al., *Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma*. *Ann Surg*, 2010. **251**(6): p. 1003-10.
166. Diener Markus, K., et al. *Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD006053.pub4.
167. Kawai, M., et al. *Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy*. *Annals of surgery*, 2011. 495-501.

168. Verbeke, C.S., *Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet?* Histopathology, 2008. **52**(7): p. 787-96.
169. Wittekind, C., et al., *A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status.* Cancer, 2009. **115**(15): p. 3483-8.
170. Fong, Y., et al., *Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly.* Ann Surg, 1995. **222**(4): p. 426-34; discussion 434-7.
171. Lightner, A.M., et al., *Pancreatic resection in the elderly.* J Am Coll Surg, 2004. **198**(5): p. 697-706.
172. *Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery.* American College of Physicians. Ann Intern Med, 1997. **127**(4): p. 309-12.
173. Nikfarjam, M., et al., *Additional organ resection combined with pancreaticoduodenectomy does not increase postoperative morbidity and mortality.* J Gastrointest Surg, 2009. **13**(5): p. 915-21.
174. Fuhrman, G.M., et al., *Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence.* Pancreatic Tumor Study Group. Ann Surg, 1996. **223**(2): p. 154-62.
175. Leach, S.D., et al., *Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head.* Br J Surg, 1998. **85**(5): p. 611-7.
176. Sasson, A.R., et al., *En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile?* J Gastrointest Surg, 2002. **6**(2): p. 147-57; discussion 157-8.
177. Nakao, A., et al., *Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer.* World J Surg, 2006. **30**(6): p. 976-82; discussion 983-4.
178. Shrikhande, S.V., et al., *Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma.* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 118-27.
179. Burdelski, C.M., et al., *Multivisceral resections in pancreatic cancer: identification of risk factors.* World J Surg, 2011. **35**(12): p. 2756-63.
180. Hartwig, W., et al., *Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome.* Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 81-7.
181. Yekebas, E.F., et al., *En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients.* Ann Surg, 2008. **247**(2): p. 300-9.
182. Shrikhande, S.V., et al., *Superior mesenteric artery first combined with uncinat process approach versus uncinat process first approach in pancreatoduodenectomy: a comparative study evaluating perioperative outcomes.* Langenbeck's Archives of Surgery, 2011: p. 1-8.
183. Ouaiissi, M., et al., *Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure.* World J Surg, 2010. **34**(11): p. 2648-61.
184. Mollberg, N., et al., *Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis.* Ann Surg, 2011. **254**(6): p. 882-93.
185. Bachellier, P., et al., *Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? a case-matched controlled study.* Journal of Surgical Oncology, 2011. **103**(1): p. 75-84.
186. Boggi, U., et al., *Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer.* Surgery, 2009. **146**(5): p. 869-881.
187. Wang, C., et al., *Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: a single center retrospective study.* J Gastrointest Surg, 2008. **12**(12): p. 2183-90.
188. Varadhachary, G.R., et al., *Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy.* Ann Surg Oncol, 2006. **13**(8): p. 1035-46.
189. Li, B., et al., *Pancreatoduodenectomy with vascular reconstruction in treating carcinoma of the pancreatic head.* Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2004. **3**(4): p. 612-5.
190. Settmacher, U., et al., *[Reconstruction of visceral arteries with homografts in excision of the pancreas].* Chirurg, 2004. **75**(12): p. 1199-206.
191. Wu, Y.L., et al., *Extended Appleby's operation for pancreatic cancer involving celiac axis.* J Surg Oncol, 2007. **96**(5): p. 442-6; discussion 447.
192. Callery, M.P., et al., *Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(7): p. 1727-33.
193. Al-Haddad, M., et al., *Vascular resection and reconstruction for pancreatic malignancy: a single center survival study.* J Gastrointest Surg, 2007. **11**(9): p. 1168-74.
194. Chakravarty, K.D., et al., *Prognosis and feasibility of en-bloc vascular resection in stage II pancreatic adenocarcinoma.* World J Gastroenterol, 2010. **16**(8): p. 997-1002.

195. Fukuda, S., et al., *Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma*. Archives of Surgery, 2007. **142**(2): p. 172-179.
196. Han, S.S., et al., *Clinical Significance of Portal-Superior Mesenteric Vein Resection in Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Head Cancer*. Pancreas, 2011.
197. Kaneoka, Y., A. Yamaguchi, and M. Isogai, *Portal or superior mesenteric vein resection for pancreatic head adenocarcinoma: prognostic value of the length of venous resection*. Surgery, 2009. **145**(4): p. 417-25.
198. Kurosaki, I., et al., *Portal vein resection in surgery for cancer of biliary tract and pancreas: special reference to the relationship between the surgical outcome and site of primary tumor*. J Gastrointest Surg, 2008. **12**(5): p. 907-18.
199. Illuminati, G., et al., *Results of a pancreatectomy with a limited venous resection for pancreatic cancer*. Surg Today, 2008. **38**(6): p. 517-23.
200. Toomey, P., et al., *Resection of portovenous structures to obtain microscopically negative margins during pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma is worthwhile*. Am Surg, 2009. **75**(9): p. 804-9; discussion 809-10.
201. Carrere, N., et al., *Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head*. World J Surg, 2006. **30**(8): p. 1526-35.
202. Riediger, H., et al., *Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection*. J Gastrointest Surg, 2006. **10**(8): p. 1106-15.
203. Bachellier, P., et al., *Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile?* Am J Surg, 2001. **182**(2): p. 120-9.
204. Yamada, S., et al., *Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery?* Pancreas, 2009. **38**(1): p. e13-7.
205. Cordera, F., et al., *Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(8): p. 2330-6.
206. Doi, R., et al., *Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer*. World J Surg, 2007. **31**(1): p. 147-54.
207. Kanda, M., et al., *Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer*. Pancreas, 2011. **40**(6): p. 951-955.
208. Massucco, P., et al., *Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(12): p. 3323-32.
209. Murakami, Y., et al., *Prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma*. World J Surg, 2010. **34**(8): p. 1900-7.
210. Takada, T., et al., *Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival?* Hepatogastroenterology, 1997. **44**(14): p. 567-73.
211. Schwarz, R.E., *Technical considerations to maintain a low frequency of postoperative biliary stent-associated infections*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002. **9**(1): p. 93-7.
212. Gerke, H., et al., *Complications of pancreaticoduodenectomy after neoadjuvant chemoradiation in patients with and without preoperative biliary drainage*. Dig Liver Dis, 2004. **36**(6): p. 412-8.
213. Jagannath, P., et al., *Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy*. Br J Surg, 2005. **92**(3): p. 356-61.
214. Martignoni, M.E., et al., *Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreatoduodenectomy*. Am J Surg, 2001. **181**(1): p. 52-9; discussion 87.
215. Sohn, T.A., et al., *Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications?* J Gastrointest Surg, 2000. **4**(3): p. 258-67; discussion 267-8.
216. van der Gaag, N.A., et al., *Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas*. N Engl J Med, 2010. **362**(2): p. 129-37.
217. Schwarz, M., et al., *Efficacy of oral ofloxacin for single-dose perioperative prophylaxis in general surgery--a controlled randomized clinical study*. Langenbecks Arch Surg, 2001. **386**(6): p. 397-401.
218. Targarona, E.M., et al., *Single-dose antibiotic prophylaxis in patients at high risk for infection in biliary surgery: a prospective and randomized study comparing cefonicid with mezlocillin*. Surgery, 1990. **107**(3): p. 327-34.
219. Kujath, P., et al., *[Current perioperative antibiotic prophylaxis]*. Chirurg, 2006. **77**(6): p. 490, 492-8.
220. Barnett, S.P., et al., *Octreotide does not prevent postoperative pancreatic fistula or mortality following Pancreaticoduodenectomy*. Am Surg, 2004. **70**(3): p. 222-6; discussion 227.

221. Friess, H. and M.W. Buchler, *Efficacy of somatostatin and its analogues in pancreatic surgery and pancreatic disorders*. Digestion, 1996. **57 Suppl 1**: p. 97-102.
222. Gouillat, C., et al., *Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy*. Br J Surg, 2001. **88**(11): p. 1456-62.
223. Hesse, U.J., et al., *Prospectively randomized trial using perioperative low-dose octreotide to prevent organ-related and general complications after pancreatic surgery and pancreaticojejunostomy*. World J Surg, 2005. **29**(10): p. 1325-8.
224. Montorsi, M., et al., *Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial*. Surgery, 1995. **117**(1): p. 26-31.
225. Pederzoli, P., et al., *Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group*. Br J Surg, 1994. **81**(2): p. 265-9.
226. Yeo, C.J., et al., *Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial*. Ann Surg, 2000. **232**(3): p. 419-29.
227. Connor, S., et al., *Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery*. Br J Surg, 2005. **92**(9): p. 1059-67.
228. Warshaw, A.L., *Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer*. Am J Surg, 1991. **161**(1): p. 26-9; discussion 29-30.
229. Heeckt, P., et al., *[Free intraperitoneal tumors cells in pancreatic cancer--significance for clinical course and therapy]*. Chirurg, 1992. **63**(7): p. 563-7.
230. Kinoshita, T., et al., *[Effectiveness of intraoperative cytological examination of peritoneal washings for patients with pancreatic cancer]*. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 1992. **93**(11): p. 1410-5.
231. Makary, M.A., et al., *Implications of peritoneal cytology for pancreatic cancer management*. Arch Surg, 1998. **133**(4): p. 361-5.
232. Konishi, M., et al., *Prognostic value of cytologic examination of peritoneal washings in pancreatic cancer*. Arch Surg, 2002. **137**(4): p. 475-80.
233. Nakao, A., et al., *Peritoneal washings cytology combined with immunocytochemical staining in pancreatic cancer*. Hepatogastroenterology, 1999. **46**(29): p. 2974-7.
234. Yachida, S., et al., *Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer*. Br J Surg, 2002. **89**(5): p. 573-8.
235. Bassi, C., 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): p. 353-63.
236. Capussotti, L., et al., *Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy*. Arch Surg, 2003. **138**(12): p. 1316-22.
237. Farnell, M.B., et al., *A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma*. Surgery, 2005. **138**(4): p. 618-28; discussion 628-30.
238. Fernandez-del Castillo, C., D.W. Rattner, and A.L. Warshaw, *Standards for pancreatic resection in the 1990s*. Arch Surg, 1995. **130**(3): p. 295-9; discussion 299-300.
239. Hartel, M., et al., *Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head*. Eur J Surg, 2002. **168**(12): p. 707-12.
240. Ishikawa, O., et al., *Practical grouping of positive lymph nodes in pancreatic head cancer treated by an extended pancreatectomy*. Surgery, 1997. **121**(3): p. 244-9.
241. Jurowich, C., et al., *[Portal vein resection in the framework of surgical therapy of pancreatic head carcinoma: clarification of indication by improved preoperative diagnostic procedures?]*. Chirurg, 2000. **71**(7): p. 803-7.
242. Kwarada, Y., et al., *Modified standard pancreaticoduodenectomy for the treatment of pancreatic head cancer*. Digestion, 1999. **60 Suppl 1**: p. 120-5.
243. Klempnauer, J., et al., *Extended resections of ductal pancreatic cancer--impact on operative risk and prognosis*. Oncology, 1996. **53**(1): p. 47-53.
244. Klinkenbijl, J.H., et al., *The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region*. Ann Surg, 1992. **216**(2): p. 142-5.
245. Kremer, B., et al., *Surgical possibilities for pancreatic cancer: extended resection*. Ann Oncol, 1999. **10 Suppl 4**: p. 252-6.
246. Lin, P.W., et al., *Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure*. Hepatogastroenterology, 2005. **52**(65): p. 1601-4.

247. Lygidakis, N.J., et al., *Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion. A prospective randomized study.* Hepatogastroenterology, 2004. **51**(56): p. 427-33.
248. Mu, D.Q., S.Y. Peng, and G.F. Wang, *Extended radical operation of pancreatic head cancer: appraisal of its clinical significance.* World J Gastroenterol, 2005. **11**(16): p. 2467-71.
249. Nakao, A., et al., *Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer: the rationale for extended radical resection.* Pancreas, 2004. **28**(3): p. 289-92.
250. Pedrazzoli, S., et al., *Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study.* Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg, 1998. **228**(4): p. 508-17.
251. Roher, H.D., J.W. Heise, and P.E. Goretzki, *[Stomach saving duodenopancreatectomy. Indications and contraindications. The most important surgical steps].* Zentralbl Chir, 2000. **125**(12): p. 961-5.
252. Schafer, M., B. Mullhaupt, and P.A. Clavien, *Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis.* Ann Surg, 2002. **236**(2): p. 137-48.
253. Takada, T., et al., *Results of a pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer: a comparison with results of the Whipple procedure.* Hepatogastroenterology, 1997. **44**(18): p. 1536-40.
254. Tran, K.T., et al., *Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors.* Ann Surg, 2004. **240**(5): p. 738-45.
255. Tseng, J.F., et al., *Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration.* J Gastrointest Surg, 2004. **8**(8): p. 935-49; discussion 949-50.
256. Zerbi, A., et al., *Comparison between pylorus-preserving and Whipple pancreatoduodenectomy.* Br J Surg, 1995. **82**(7): p. 975-9.
257. Diener, M.K., et al., *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): p. 187-200.
258. Christein, J.D., et al., *Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas.* J Gastrointest Surg, 2005. **9**(7): p. 922-7.
259. Gebhardt, C., W. Meyer, and C. Jurowich, *[Is resection of left-sided ductal pancreatic carcinoma of value?].* Zentralbl Chir, 2000. **125**(12): p. 966-9.
260. Kayahara, M., et al., *Distal pancreatectomy--does it have a role for pancreatic body and tail cancer.* Hepatogastroenterology, 1998. **45**(21): p. 827-32.
261. Mayumi, T., et al., *Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas.* Int J Pancreatol, 1997. **22**(1): p. 15-21.
262. Shimada, K., et al., *Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail.* Surgery, 2006. **139**(3): p. 288-95.
263. Shoup, M., et al., *Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified?* J Gastrointest Surg, 2003. **7**(8): p. 946-52; discussion 952.
264. Kondo, S., et al., *Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body.* Langenbecks Arch Surg, 2003. **388**(2): p. 101-6.
265. Garcea, G., et al., *Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of pancreas.* Eur J Surg Oncol, 2007. **33**(7): p. 892-7.
266. Pai, R.K., et al., *Pattern of lymph node involvement and prognosis in pancreatic adenocarcinoma: direct lymph node invasion has similar survival to node-negative disease.* Am J Surg Pathol, 2011. **35**(2): p. 228-34.
267. Sahin, T.T., et al., *Prognostic Implications of Lymph Node Metastases in Carcinoma of the Body and Tail of the Pancreas.* Pancreas, 2011.
268. Bhatti, I., et al., *Lymph node ratio versus number of affected lymph nodes as predictors of survival for resected pancreatic adenocarcinoma.* World J Surg, 2010. **34**(4): p. 768-75.
269. Hellan, M., et al., *The impact of lymph node number on survival in patients with lymph node-negative pancreatic cancer.* Pancreas, 2008. **37**(1): p. 19-24.
270. House, M.G., et al., *Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer.* J Gastrointest Surg, 2007. **11**(11): p. 1549-55.
271. Konstantinidis, I.T., et al., *Does the mechanism of lymph node invasion affect survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma?* J Gastrointest Surg, 2010. **14**(2): p. 261-7.
272. La Torre, M., et al., *Role of the Lymph node ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma. Impact on patient stratification and prognosis.* Journal of Surgical Oncology, 2011.

273. Murakami, Y., et al., *Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor after resection of pancreatic carcinoma.* J Am Coll Surg, 2010. **211**(2): p. 196-204.
274. Pawlik, T.M., et al., *Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer.* Surgery, 2007. **141**(5): p. 610-8.
275. Prenzel, K.L., et al., *Lymph node size and metastatic infiltration in adenocarcinoma of the pancreatic head.* Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(10): p. 993-6.
276. Riediger, H., et al., *The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer.* J Gastrointest Surg, 2009. **13**(7): p. 1337-44.
277. Showalter, T.N., et al., *The Influence of Total Nodes Examined, Number of Positive Nodes, and Lymph Node Ratio on Survival after Surgical Resection and Adjuvant Chemoradiation for Pancreatic Cancer: A Secondary Analysis of RTOG 9704.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010.
278. Slidell, M.B., et al., *Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis.* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(1): p. 165-74.
279. Yeo, C.J., et al., *Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality.* Ann Surg, 2002. **236**(3): p. 355-66; discussion 366-8.
280. Farnell, M.B., et al., *The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strength of the evidence.* J Gastrointest Surg, 2008. **12**(4): p. 651-6.
281. Michalski, C.W., et al., *Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer.* Br J Surg, 2007. **94**(3): p. 265-73.
282. De Jong, M.C., et al., *Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a dual-center analysis.* Ann Surg, 2010. **252**(1): p. 142-8.
283. Gleisner, A.L., et al., *Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified?* Cancer, 2007. **110**(11): p. 2484-2492.
284. Michalski, C.W., et al., *Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review.* Dig Surg, 2008. **25**(6): p. 473-80.
285. Finan, K.R., et al., *Laparoscopic and open distal pancreatectomy: a comparison of outcomes.* Am Surg, 2009. **75**(8): p. 671-9; discussion 679-80.
286. Kooby, D.A., et al., *A Multicenter Analysis of Distal Pancreatectomy for Adenocarcinoma: Is Laparoscopic Resection Appropriate?* Journal of the American College of Surgeons, 2010. **210**(5): p. 779-785.
287. Kooby, D.A., et al., *Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches.* Ann Surg, 2008. **248**(3): p. 438-46.
288. Cho, C.S., et al., *Laparoscopic versus open left pancreatectomy: can preoperative factors indicate the safer technique?* Ann Surg, 2011. **253**(5): p. 975-80.
289. Schmidt, C.M., et al., *Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma.* Surgery, 2007. **142**(4): p. 572-8; discussion 578-80.
290. Hernandez, J., et al., *Survival after pancreaticoduodenectomy is not improved by extending resections to achieve negative margins.* Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 76-80.
291. Munding, J., W. Uhl, and A. Tannapfel, *[R classification and pancreatic ductal adenocarcinoma--R 0 is R 0].* Z Gastroenterol, 2011. **49**(10): p. 1423-7.
292. C, W. and M. HJ, *TNM Klassifikation maligner Tumore.* 2010, Weinheim: Wiley-Blackwell.
293. Fujita, T., et al., *Evaluation of the prognostic factors and significance of lymph node status in invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas.* Pancreas, 2010. **39**(1): p. e48-54.
294. Shimada, K., et al., *Intrapancreatic nerve invasion as a predictor for recurrence after pancreaticoduodenectomy in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas.* Pancreas, 2011. **40**(3): p. 464-468.
295. Zacharias, T., et al., *Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas.* J Gastrointest Surg, 2007. **11**(3): p. 350-6.
296. Wasif, N., et al., *Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: Should we include grade in AJCC staging?* Annals of Surgical Oncology, 2010. **17**(9): p. 2312-2320.
297. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R. H., Theise, N. D., *WHO Classification of Tumours, Volume 3.* Vol. 3. 2010.
298. Kurahara, H., et al., *Impact of lymph node micrometastasis in patients with pancreatic head cancer.* World J Surg, 2007. **31**(3): p. 483-90; discussion 491-2.

299. Menon, K.V., et al., *Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP)*. HPB (Oxford), 2009. **11**(1): p. 18-24.
300. Fatima, J., et al., *Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival*. Arch Surg, 2010. **145**(2): p. 167-72.
301. Lee, S.E., et al., *Clinical implications of immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis in resectable pancreatic cancer*. J Korean Med Sci, 2011. **26**(7): p. 881-5.
302. Mitsunaga, S., et al., *Detail histologic analysis of nerve plexus invasion in invasive ductal carcinoma of the pancreas and its prognostic impact*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(11): p. 1636-44.
303. Kanda, M., et al., *Invasion of the splenic artery is a crucial prognostic factor in carcinoma of the body and tail of the pancreas*. Ann Surg, 2010. **251**(3): p. 483-7.
304. Hishinuma, S., et al., *Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings*. J Gastrointest Surg, 2006. **10**(4): p. 511-8.
305. Oettle, H., 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): p. 267-77.
306. Ueno, H., et al., *A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer*. Br J Cancer, 2009. **101**(6): p. 908-15.
307. Neoptolemos, J.P., et al., *A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(12): p. 1200-10.
308. Stocken, D.D., et al., *Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer*. Br J Cancer, 2005. **92**(8): p. 1372-81.
309. Neoptolemos, J.P., et al., *Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial*. JAMA, 2010. **304**(10): p. 1073-81.
310. Yoshitomi, 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): p. 2448-56.
311. Van Cutsem, E., et al., *Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(13): p. 2231-2237.
312. Biagi, J.J., et al., *Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2011. **305**(22): p. 2335-42.
313. Kalsner, M.H. and S.S. Ellenberg, *Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection*. Arch Surg, 1985. **120**(8): p. 899-903.
314. Smeenk, H.G., et al., *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): p. 734-40.
315. Morak, M.J., et al., *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): p. 1031-41.
316. Neoptolemos, J.P., et al., *Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial*. Lancet, 2001. **358**(9293): p. 1576-85.
317. Carter, R., et al., *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): p. 2960-5.
318. Klinkenbijl, J.H., et al., *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): p. 776-82; discussion 782-4.
319. Van Laethem, J.L., et al., *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): p. 4450-6.
320. Yeo, C.J., et al., *Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience*. Ann Surg, 1997. **225**(5): p. 621-33; discussion 633-6.
321. Regine, W.F., et al., *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): p. 1319-26.
322. Goodman, K.A., et al., *Radiation Therapy Oncology Group consensus panel guidelines for the delineation of the clinical target volume in the postoperative treatment of pancreatic head cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(3): p. 901-8.

323. Brunner, T.B., et al., *Definition of elective lymphatic target volume in ductal carcinoma of the pancreatic head based on histopathologic analysis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **62**(4): p. 1021-9.
324. Sun, W., et al., *Proposing the lymphatic target volume for elective radiation therapy for pancreatic cancer: a pooled analysis of clinical evidence*. *Radiat Oncol*, 2010. **5**: p. 28.
325. Bosset, J.F., et al., *Conventional external irradiation alone as adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: results of a prospective study*. *Radiother Oncol*, 1992. **24**(3): p. 191-4.
326. Herman, J.M., et al., *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): p. 3503-10.
327. Butturini, G., et al., *Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Arch Surg*, 2008. **143**(1): p. 75-83; discussion 83.
328. Assifi, M.M., et al., *Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials*. *Surgery*, 2011. **150**(3): p. 466-73.
329. Andriulli, A., et al., *Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **19**(5): p. 1644-62.
330. Gillen, S., et al., *Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages*. *PLoS Medicine*, 2010. **7**(4).
331. Barbier, L., et al., *Pancreatic head resectable adenocarcinoma: preoperative chemoradiation improves local control but does not affect survival*. *HPB (Oxford)*, 2011. **13**(1): p. 64-9.
332. Takahashi, S., et al., *Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011. **18**(4): p. 567-74.
333. Haeno, H., et al., *Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies*. *Cell*, 2012. **148**(1-2): p. 362-75.
334. Chun, Y.S., et al., *Significance of pathologic response to preoperative therapy in pancreatic cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(13): p. 3601-7.
335. Zhao, Q., et al., *Pathologic complete response to neoadjuvant therapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a better prognosis*. *Ann Diagn Pathol*, 2012. **16**(1): p. 29-37.
336. Estrella, J.S., et al., *Post-therapy pathologic stage and survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiation*. *Cancer*, 2012. **118**(1): p. 268-77.
337. Palmer, D.H., et al., *A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(7): p. 2088-96.
338. Heinrich, S., et al., *Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial*. *Ann Surg*, 2008. **248**(6): p. 1014-22.
339. Loehrer, P.J., Sr., et al., *Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(31): p. 4105-12.
340. Huguet, F., et al., *Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(13): p. 2269-77.
341. Earle, C.C., et al., *The treatment of locally advanced pancreatic cancer: a practice guideline*. *Can J Gastroenterol*, 2003. **17**(3): p. 161-7.
342. Sultana, A., et al., *Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy*. *Br J Cancer*, 2007. **96**(8): p. 1183-90.
343. Chauffert, B., et al., *Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study*. *Ann Oncol*, 2008. **19**(9): p. 1592-9.
344. Huguet, 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. **20**: p. 326-331.
345. Krishnan, S., et al., *Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy*. *Cancer*, 2007. **110**(1): p. 47-55.

346. Huguet, F., et al., *Radiotherapy technical considerations in the management of locally advanced pancreatic cancer: American-French consensus recommendations*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **83**(5): p. 1355-64.
347. Katz, M.H., 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): p. 337-44.
348. Tempero, M.A., et al., *Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012. **10**(6): p. 703-13.
349. Yovino, S., et al., *Analysis of local control in patients receiving IMRT for resected pancreatic cancers*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **83**(3): p. 916-20.
350. Murphy, J.D., et al., *Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **68**(3): p. 801-8.
351. Ben-Josef, E., et al., *Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and concurrent capecitabine for pancreatic cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **59**(2): p. 454-9.
352. Wilkowski, R., et al., *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): p. 1853-9.
353. Regine, W.F., 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): p. 1019-26.
354. Epelbaum, R., et al., *Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer*. *J Surg Oncol*, 2002. **81**(3): p. 138-43.
355. Zhu, C.P., et al., *Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis*. *Radiother Oncol*, 2011. **99**(2): p. 108-13.
356. Goldstein, D., 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): p. 464-71.
357. Hammel, P., et al., *Randomized multicenter phase III study in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Gemcitabine with or without chemoradiotherapy and with or without erlotinib--LAP 07 study*. *ASCO Meeting Abstracts*, 2011. **29**(15_suppl): p. e14619.
358. Wilkowski, R., et al., *Combined chemoradiotherapy for isolated local recurrence after primary resection of pancreatic cancer*. *JOP*, 2006. **7**(1): p. 34-40.
359. Rwigema, J.C., et al., *Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas*. *Am J Clin Oncol*, 2011. **34**(1): p. 63-9.
360. Didolkar, M.S., et al., *Image-guided stereotactic radiosurgery for locally advanced pancreatic adenocarcinoma results of first 85 patients*. *J Gastrointest Surg*, 2010. **14**(10): p. 1547-59.
361. Kasperk, R., et al., *Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma*. *Br J Surg*, 1995. **82**(9): p. 1259-61.
362. Reni, M., et al., *Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(3): p. 651-8.
363. Yamaguchi, K., et al., *ERT following IORT improves survival of patients with resectable pancreatic cancer*. *Hepatogastroenterology*, 2005. **52**(64): p. 1244-9.
364. Messick, C., et al., *Early experience with intraoperative radiotherapy in patients with resected pancreatic adenocarcinoma*. *Am J Surg*, 2008. **195**(3): p. 308-11; discussion 312.
365. Showalter, T.N., 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): p. 2116-22.
366. Ruano-Ravina, A., R. Almazan Ortega, and F. Guedea, *Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review*. *Radiother Oncol*, 2008. **87**(3): p. 318-25.
367. Zygogianni, G.A., et al., *Intraoperative radiation therapy on pancreatic cancer patients: a review of the literature*. *Minerva Chir*, 2011. **66**(4): p. 361-9.
368. Nagai, S., et al., *Prognostic implications of intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer*. *Pancreatol*, 2011. **11**(1): p. 68-75.
369. Karasawa, K., 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): p. 326-30.
370. Mallinson, C.N., et al., *Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial*. *Br Med J*, 1980. **281**(6255): p. 1589-91.
371. Palmer, K.R., et al., *Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma*. *Br J Surg*, 1994. **81**(6): p. 882-5.
372. Glimelius, B., et al., *Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer*. *Ann Oncol*, 1996. **7**(6): p. 593-600.

373. Yip, D., et al., *Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2006. **3**: p. CD002093.
374. Burris, H.A., 3rd, et al., *Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial*. J Clin Oncol, 1997. **15**(6): p. 2403-13.
375. Sultana, A., et al., *Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(18): p. 2607-2615.
376. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer*. N Engl J Med, 2011. **364**(19): p. 1817-25.
377. Louvet, C., et al., *Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial*. J Clin Oncol, 2005. **23**(15): p. 3509-16.
378. Heinemann, V., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer*. J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 3946-52.
379. Berlin, J.D., et al., *Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297*. J Clin Oncol, 2002. **20**(15): p. 3270-5.
380. Van Cutsem, E., et al., *Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(8): p. 1430-8.
381. Storniolo, A.M., et al., *An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma*. Cancer, 1999. **85**(6): p. 1261-8.
382. Herrmann, R., et al., *Gemcitabine (G) plus capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)* J Clin Oncol, 2005. **23** (S16): p. A4010.
383. Colucci, G., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(10): p. 1645-51.
384. Cunningham, D., et al. *Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2009. 5513-8.
385. Moore, M.J., et al., *Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(15): p. 1960-1966.
386. Philip, P.A., et al., *Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest oncology group-directed intergroup trial S0205*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(22): p. 3605-3610.
387. Poplin, E., et al. *Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2009. 3778-85.
388. Herrmann, R., et al. *Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007. 2212-7.
389. Kindler, H.L., et al., *Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: A double-blind randomised phase 3 study*. The Lancet Oncology, 2011. **12**(3): p. 256-262.
390. Kindler, H.L., 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): p. 3617-22.
391. Heinemann, V., et al., *Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer*. BMC Cancer, 2008. **8**: p. 82.
392. Hu, J., et al., *A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma*. Journal of Hematology and Oncology, 2011. **4**.
393. von Hoff, D. *Randomized phase 3 study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). Phase 3 metastatic pancreatic cancer*. in ASCO GI, Abstract LBA148. 2012. San Francisco, CA.
394. Von Hoff, D.D., et al., *Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine*. N Engl J Med, 2013.

395. Pelzer, U., et al., *Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group*. Eur J Cancer, 2011. **47**(11): p. 1676-81.
396. Mercadante, S., *Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home*. Cancer, 1999. **85**(8): p. 1849-58.
397. Zech, D.F., et al., *Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study*. Pain, 1995. **63**(1): p. 65-76.
398. Marinangeli, F., et al., *Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial*. J Pain Symptom Manage, 2004. **27**(5): p. 409-16.
399. Grahm, A.L. and A. Andren-Sandberg, *Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer*. Digestion, 1997. **58**(6): p. 542-9.
400. Caraceni, A. and R.K. Portenoy, *Pain management in patients with pancreatic carcinoma*. Cancer, 1996. **78**(3 Suppl): p. 639-53.
401. Ross, G.J., et al., *Sonographically guided paracentesis for palliation of symptomatic malignant ascites*. AJR Am J Roentgenol, 1989. **153**(6): p. 1309-11.
402. McNicol, E., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review*. J Clin Oncol, 2004. **22**(10): p. 1975-92.
403. Carr, D.B., et al., *Evidence report on the treatment of pain in cancer patients*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2004(32): p. 23-31.
404. Payne, R., et al., *Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine*. J Clin Oncol, 1998. **16**(4): p. 1588-93.
405. De Conno, F., et al., *Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naive cancer patients with pain*. J Clin Oncol, 1995. **13**(4): p. 1004-8.
406. Cherny, N.I., *The management of cancer pain*. CA Cancer J Clin, 2000. **50**(2): p. 70-116; quiz 117-20.
407. Gilmer-Hill, H.S., et al., *Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable pain in pancreatic cancer*. Surg Neurol, 1999. **51**(1): p. 6-11.
408. Staats, P.S., et al., *The effects of alcohol celiac plexus block, pain, and mood on longevity in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Pain Med, 2001. **2**(1): p. 28-34.
409. Eisenberg, E., D.B. Carr, and T.C. Chalmers, *Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis*. Anesth Analg, 1995. **80**(2): p. 290-5.
410. Wong, G.Y., et al., *Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial*. Jama, 2004. **291**(9): p. 1092-9.
411. Stefaniak, T., et al., *A comparison of two invasive techniques in the management of intractable pain due to inoperable pancreatic cancer: neurolytic celiac plexus block and videothoracoscopic splanchnicectomy*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(7): p. 768-73.
412. Arends, J., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology*. Clin Nutr, 2006. **25**(2): p. 245-59.
413. Arends, J., et al., *DGEM Leitlinie Enterale Ernährung: Onkologie*. Akt Ernähr Med, 2003. **28**: p. 61-68.
414. Bjelakovic, G., et al., *Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis*. Jama, 2007. **297**(8): p. 842-57.
415. Wigmore, S.J., et al., *Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients*. Br J Cancer, 1995. **72**(1): p. 185-8.
416. Gordon, J.N., et al., *Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial*. Gut, 2005. **54**(4): p. 540-5.
417. Jatoi, A., et al., *Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study*. J Clin Oncol, 2002. **20**(2): p. 567-73.
418. Loprinzi, C.L., et al., *Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia*. J Clin Oncol, 1999. **17**(10): p. 3299-306.
419. Moss, A.C., E. Morris, and P. Mac Mathuna, *Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD004200.
420. Hausegger, K.A., et al., *Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered Wallstents*. AJR Am J Roentgenol, 1998. **170**(2): p. 403-8.
421. Isayama, H., et al., *A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction*. Gut, 2004. **53**(5): p. 729-34.
422. Speer, A.G., et al., *Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice*. Lancet, 1987. **2**(8550): p. 57-62.

423. Urbach, D.R., et al., *Cohort study of surgical bypass to the gallbladder or bile duct for the palliation of jaundice due to pancreatic cancer*. *Ann Surg*, 2003. **237**(1): p. 86-93.
424. DiFronzo, L.A., S. Egrari, and T.X. O'Connell, *Choledochoduodenostomy for palliation in unresectable pancreatic cancer*. *Arch Surg*, 1998. **133**(8): p. 820-5.
425. Aranha, G.V., R.A. Prinz, and H.B. Greenlee, *Biliary enteric bypass for benign and malignant disease*. *Am Surg*, 1987. **53**(7): p. 403-6.
426. Song, H.Y., et al., *A dual expandable nitinol stent: experience in 102 patients with malignant gastroduodenal strictures*. *J Vasc Interv Radiol*, 2004. **15**(12): p. 1443-9.
427. Kaw, M., et al., *Role of self-expandable metal stents in the palliation of malignant duodenal obstruction*. *Surg Endosc*, 2003. **17**(4): p. 646-50.
428. Lillemo, K.D., et al., *Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial*. *Ann Surg*, 1999. **230**(3): p. 322-8; discussion 328-30.
429. Smith, T.J., et al., *2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(19): p. 3187-205.
430. Rizzo, J.D., et al., *Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(19): p. 4083-107.
431. Bokemeyer, C., et al., *EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update*. *Eur J Cancer*, 2007. **43**(2): p. 258-70.
432. Schuchter, L.M., et al., *2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(12): p. 2895-903.
433. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M., et al., *Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung*. 3. ed. 2008: Dt. Ärzte-Verl.
434. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M. *Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren*. 2009 [cited äzq Schriftenreihe: 36; Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>].