

# S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom

**Kurzversion** 1.0 – Oktober 2013

AWMF-Registernummer: 032/0100L

**Leitlinie (Kurzversion)**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Informationen zu dieser Leitlinie</b> .....	<b>5</b>
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. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .....	7
1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	8
<b>2. Einführung</b> .....	<b>10</b>
2.1. Wesentliche Neuerungen durch die 1. Aktualisierung der Leitlinie (2013).....	10
2.2. Geltungsbereich und Zweck .....	11
2.2.1. Zielsetzung und Fragestellung .....	11
2.2.2. Adressaten .....	12
2.2.3. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	12
2.2.4. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	13
2.3. Grundlagen der Methodik.....	14
2.3.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford:.....	14
2.3.2. Schema der Empfehlungsgraduierung .....	16
2.3.3. Statements.....	17
2.3.4. Good Clinical Practice (GCP) .....	17
2.3.5. Aktualität der Empfehlungen.....	18
2.4. Verwendete Abkürzungen.....	19
<b>3. Epidemiologie</b> .....	<b>22</b>
<b>4. Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen</b> .....	<b>23</b>
4.1. Risikofaktoren .....	23
4.2. Medikamentöse Prophylaxe .....	25
4.3. Screening bei asymptomatischer Bevölkerung .....	25
4.4. Risikogruppen – Identifikation und Überwachung .....	25
<b>5. Diagnostik</b> .....	<b>28</b>

5.1.	Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen .....	28
5.2.	Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik.....	29
5.3.	Zytologische und Labor-Diagnostik .....	29
5.4.	Präoperative Ausbreitungsdiagnostik .....	30
5.5.	Zystische Prozesse.....	31
5.6.	Therapieevaluation in der palliativen Situation .....	32
<b>6.</b>	<b>Chirurgische Therapie (kurative Intention) .....</b>	<b>33</b>
6.1.	Einleitung .....	33
6.2.	Präoperative chirurgische Diagnostik.....	33
6.3.	Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom .....	34
6.4.	Chirurgisches Vorgehen bei Fernmetastasen.....	35
6.5.	Vorgehen bei präoperativ vorliegender Cholestase.....	35
6.6.	Perioperative Antibiotikaphylaxe .....	35
6.7.	Perioperative Somatostatinprophylaxe .....	36
6.8.	Operatives Vorgehen beim Pankreaskarzinom .....	36
6.9.	Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats .....	37
6.10.	Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats.....	38
<b>7.</b>	<b>Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms .....</b>	<b>40</b>
<b>8.</b>	<b>Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms .....</b>	<b>42</b>
8.1.	Einführung .....	42
8.2.	Indikation zur Chemotherapie.....	42
8.3.	Medikamente zur palliativen Erstlinientherapie.....	42
8.4.	Kombinationen mit „Targeted agents“ .....	43
8.5.	Chemotherapiekombinationen .....	43
8.5.1.	Einsatz molekularer Marker zur Therapiesteuerung .....	44
8.5.2.	Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie.....	44
<b>9.</b>	<b>Supportive Therapie und Nachsorge.....</b>	<b>45</b>
9.1.	Schmerztherapie .....	45
9.2.	Ernährung und Tumorkachexie .....	46
9.3.	Supportive Therapie weiterer Symptome eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms.....	47
9.4.	Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit Pankreaskarzinom .....	49

---

9.5.	Nachsorge .....	49
9.6.	Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms .....	49
<b>10.</b>	<b>Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>50</b>
<b>11.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>53</b>
<b>12.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>53</b>
<b>13.</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>54</b>

# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die aktualisierte Fassung der 2006 erstmals veröffentlichten 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 Onkologischen Leitlinienprogramms gefördert.

## 1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Kurzversion 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 zurzeit 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. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

- Homepage der DGVS ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)),
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>),
- AWMF ([www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net)),
- Deutsche Krebsgesellschaft ([http://www.krebsgesellschaft.de/wub\\_11evidenzbasiert.120884.html](http://www.krebsgesellschaft.de/wub_11evidenzbasiert.120884.html)),
- Deutsche Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de/>),
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://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.

## 1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### Koordination/Redaktion

- Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein, Universitätsklinikum Ulm

### Projektmanagement

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

### Beteiligte Personen und Organisationen

#### 1. der ersten Auflage (2006):

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).

#### 2. der 1. Aktualisierung (2013):

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); 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. (externe Auftragnehmerin, IMEBI); 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 T. (AdP).



### AG Qualitätsindikatoren 2013

- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Leitlinienprogramm Onkologie: Dr. Markus Follmann MPH, MSc
- Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): Prof. Dr. Michael Geißler, Prof. Dr. Frank Kullmann, Prof. Dr. Manfred Lutz, Prof. Dr. Thomas Seufferlein
- Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT): Dr. Monika Klinkhammer-Schalke
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Leitlinienprogramm Onkologie: Dr. Monika Nothacker, MPH
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP): Prof. Dr. Andrea Tannapfel
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV): Prof. Dr. Waldemar Uhl
- Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO-V): Dr. Yogesh Vashist
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Bereich Zertifizierung: Dr. Simone Wesselmann MBA

### Patientenbeteiligung

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

### Methodische Begleitung

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. durch externe Auftragnehmer
  - Dr. Susanne Unverzagt, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Martin-Luther-Universität Halle (Saale)
  - Dr. Monika Nothacker, MPH (ehemals ÄZQ, heute AWMF), Berlin.

## 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).
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.

### 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. 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 1. Aktualisierung der 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.

#### **2.2.4. 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](mailto: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 1 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence based Medicine in der Version von 2009 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 2)

**Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)**

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decisionanalyses
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 studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or Untreat d Control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic Studies
2b	Individual cohort study (including low	Retrospective cohort study or follow-up of	Exploratory cohort study with good reference	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decisionanalyses
	quality RCT; e.g., <80% follow-up)	untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	standards; CDR after derivation, or validated only on splitsample or databases		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 studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
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 2: 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, 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 vom Oxford Centre for Evidence based Medicine in 2009 vorgeschlagenen vier Empfehlungsgrade (A-D, siehe Tabelle 3) verwendet. Diese spiegeln in zusammengefasster Form die zugrundeliegenden Studientypen bzw. Evidenzgraduierungen wieder.

**Tabelle 3: 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 4), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln. Bei der Empfehlungsgraduierung wurden sowohl 2006 als auch 2009 folgende Aspekte berücksichtigt, die im Rahmen der Konsensuskonferenz diskutiert wurden:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis (Abwägung erwünschter und unerwünschter Effekte)
- Ethische Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung.

Daher kann in entsprechend begründeten Fällen der Evidenzgrad vom Empfehlungsgrad abweichen [1].

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung für die aktualisierten Empfehlungen aus 2013**

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

**Tabelle 5: Konsensusstärke**

Konsensstärke	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 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.

Bei den Empfehlungen und Statements wurde unter der Empfehlungsnummer in Klammern vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden. Im Leitlinienreport befindet sich eine Übersicht der Änderungen der Leitlinieempfehlungen im Rahmen der Aktualisierung 2012/2013.

## 2.4. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AdP	Arbeitskreis der Pankreatektomierten
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologischer Onkologie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BRCA 1/2	Breast Cancer Associated Gene 1/2
CAO-V	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie
CDR	Clinical Decision Rule
CEA	karzinoembryonales Antigen
CRM	circumferential resection margin
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
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
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	epidermal growth factor

Abkürzung	Erläuterung
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FAMMM	familiäre atypische multiple Muttermal und Melanom
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FDG-PET	Fluorodeoxyglukosepositronenemissionstomographie
FPC	familiar pancreatic cancer
FU	Fluoruracil
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HNPCC	hereditäres Dickdarm-Karzinom ohne Polyposis
IMEBI	Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
IORT	intraoperativen Radiotherapie
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
LoE	Level of Evidence
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSAR	nichtsteroidalen Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
OS	overall survival
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	Radiochemotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
SR	Systematischer Review
TNM	Tumor-/Nod[ul]us-/Metastase
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs

### 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](http://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

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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.1. (2006)	Eine spezifische Diät Empfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann derzeit nicht gegeben werden. Zur Risikoreduktion des Pankreaskarzinoms sollten aktuelle Ernährungsempfehlungen der DGE beachtet werden.	C*	2b	[3-11]
4.2. (2006)	Zwischen Ballaststoffzufuhr und Pankreaskarzinomrisiko findet sich kein eindeutiger Zusammenhang.	C*	3	[4, 12, 13]
4.3. (2006)	Eine erhöhte Aufnahme von Hülsenfrüchten zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen werden.	C*	2b	[14, 15]
4.4. (2006)	Ein Vorteil durch erhöhte Obst- und Gemüseaufnahme zur Reduktion des Risikos eines Pankreaskarzinoms ist derzeit nicht eindeutig belegt.	C*	2b	[3, 4, 16-19]
4.5. (2006)	Eine Zufuhr Vitamin C-haltiger Nahrung ist möglicherweise förderlich zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos.	D*	3	[4, 20]
4.6. (2006)	Fettreduktion in der Nahrung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei.	B*	2b	[4, 7, 21, 22]
4.7. (2006)	Eine cholesterinarme Ernährung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei.	B*	2b	[9, 20]
4.8. (2006)	Eine Reduktion der Aufnahme von rotem Fleisch trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei.	B*	2b	[4, 7, 9, 23]
4.9. (2006)	Ein Zusammenhang zwischen bevorzugter Aufnahme von weißem Fleisch und Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos	B*	2b	[7, 23]

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	kann nicht beschrieben werden.			
4.10. (2006)	Der Verzehr geräucherter/gegrillter Speisen kann mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert sein.	C*	3	[23-25]
4.11. (2006)	Eine vermehrte Aufnahme von Fisch zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos sollte nicht empfohlen werden.	B*	2b	[5, 7, 9, 26]
4.12. (2006)	Eine allgemeine Empfehlung zur Reduktion der Zuckeraufnahme kann nicht ausgesprochen werden.	B*	2b	[25, 27-29]
4.13. (2006)	Eine erhöhte Aufnahme von Milch und Milchprodukten führt nicht zu einer Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos.	B*	2b	[7, 12]
4.14. (2006)	Der Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum kann zur Verringerung des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen werden.	C*	3	[30-35]
4.15. (2006)	Ein allgemeiner Verzicht auf Kaffee kann nicht empfohlen werden.	B*	2b	[30, 31, 36-41]
4.16. (2006)	Die Förderung des Teekonsums zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen werden.	B*	2b	[4, 39, 42, 43]
4.17. (2006)	Zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos sind Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten indiziert.	B*	2b	[44-46]
4.18. (2006)	Adipositas ist mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert, deshalb wird eine Vermeidung von Übergewicht empfohlen.	A*	2a	[47-53]
4.19. (2006)	Eine allgemeine Empfehlung zur Förderung der Bewegung vor dem Hintergrund der Gewichtsregulierung kann gegeben werden.	C*	2b	[48, 49, 52, 54, 55]
4.20. (2006)	Die Vermeidung von Tabakkonsum wird zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen.	A*	2b	[40, 51, 56-64]
4.21. (2006)	Der Kontakt mit Pestiziden, Herbiziden und Fungiziden könnte möglicherweise das Pankreaskarzinomrisiko erhöhen. Weitere potenzielle Risikofaktoren können chlorierte Kohlenwasserstoffe, Chrom und Chromverbindungen, elektromagnetische Felder bei Frauen und Kraftstoffdämpfe sein.	C*	2b-3	[65-74]

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.



## 4.2. Medikamentöse Prophylaxe

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.22. (2006)	Eine medikamentöse Prophylaxe zur Verminderung des Pankreaskarzinomrisikos ist derzeit nicht bekannt.	B*	2a	[75-79]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.23. (2006)	Ein Screening asymptomatischer Personen mit CA19-9 zur Frühdiagnose sollte nicht durchgeführt werden.	B*	3	[80, 81]
4.24. (2006)	Molekularbiologische Screeningmethoden wie z. B. die Mutationsanalyse zum Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung können derzeit nicht empfohlen werden.	A*	5	
4.25. (2006)	Bildgebende Screeninguntersuchungen der asymptomatischen Normalbevölkerung können derzeit nicht empfohlen werden.	C*	3b	[80]

## 4.4. Risikogruppen – Identifikation und Überwachung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.26. (2006)	Verwandte ersten Grades von Patienten mit Pankreaskarzinom haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	ST	2b	[82, 83]
4.27. (2006)	Eine Empfehlung zur Primärprävention von Angehörigen eines Patienten mit Pankreaskarzinom, abweichend zu den Empfehlungen zur Primärprävention der Normalbevölkerung, kann nicht gegeben werden.	D*	5	
4.28. (2006)	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.	ST	2b	[84]

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.29. (2006)	Eine Empfehlung zur Primärprävention von Familienangehörigen einer FPC-Familie, abweichend zu den Empfehlungen zur Primärprävention der Normalbevölkerung, kann nicht gegeben werden.	C*	3	[85-87]
4.30. (2006)	Patienten mit Peutz-Jeghers Syndrom haben ein 36 bis 42%iges Lebenszeitrisko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	ST	2a	[88, 89]
4.31. (2006)	Patienten mit FAMMM-Syndrom (inklusive Pankreas-Karzinom-Melanom-Syndrom) haben ein bis zu 17%iges Lebenszeitrisko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	ST	2b	[90-93]
4.32. (2006)	Patienten und Angehörige von Patienten mit hereditärem Mamma- und Ovarialkarzinom haben ein erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	ST	2a	[94-96]
4.33. (2006)	Patienten und Angehörige von Patienten mit HNPCC haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	ST	3	[97, 98]
4.34. (2006)	Patienten und Angehörige von Patienten mit Ataxia Teleangiektatika haben kein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko.	ST	3	[99]
4.35. (2006)	Patienten mit FAP und deren Angehörige haben ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko.	ST	3	[100]
4.36. (2006)	Patienten mit zystischer Fibrose haben wahrscheinlich kein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko.	ST	3	
4.37. (2006)	Patienten mit Li-Fraumeni-Syndrom und deren Angehörige haben möglicherweise auch ein erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	ST	4	[97]
4.38. (2006)	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.	ST	4	[97, 101]

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.39. (2006)	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.	D*	4	
4.40. (2006)	Patienten mit hereditärer Pankreatitis haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom.	ST	2b	[102, 103].
4.41. (2006)	Bildgebende Untersuchungen können zur Überwachung von Patienten mit hereditärer Pankreatitis derzeit nicht empfohlen werden.	C*	3b	[85-87, 104]
4.42. (2006)	Patienten mit langjähriger chronischer Pankreatitis haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms.	ST	2b	[105-109]
4.43. (2006)	Patienten mit Typ-2-Diabetes weisen ein erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom auf.	ST	2b	[51, 110-120]
4.44. (2006)	Die genetische Beratung bei Patienten mit genetischen Syndromen und ihren Angehörigen erfolgt entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer.	A*		

## 5. Diagnostik

### 5.1. Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1. (2006)	Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen sollten diagnostische Untersuchungen auslösen, die die Diagnose eines Pankreaskarzinoms erlauben.	C*	3	
5.2. (2006)	Ein neu aufgetretener oder bestehender Typ-2-Diabetes bei fehlenden weiteren Symptomen im Sinne eines Pankreaskarzinoms sollte keine diagnostischen Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.	B*	2b	[113, 116, 120]
5.3. (2006)	Ein neu aufgetretener schmerzloser Ikterus sollte diagnostische Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.	B*	2b	[121-123]
5.4. (2006)	Eine akute Pankreatitis unklarer Ätiologie sollte in bestimmten Fällen (Patienten > 50 Jahre mit erstmaliger „idiopathischer“ Pankreatitis) zusätzliche Maßnahmen zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms auslösen.	C*	4	[122, 124, 125]

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 6 stellt einen Vorschlag für ein alters- und verdachtsleveladaptiertes Vorgehen dar, der auf Expertenmeinung basiert.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

**Tabelle 6: Alters- und verdachtsleveladaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen.**

Verdachtslevel	Alter (Jahre)	Symptome	Vorgehen
Niedrig	<50	nur Schmerz <sup>‡</sup>	Sonographie bei Symptompersistenz
Mittel	<50	Schmerz plus <sup>‡‡</sup>	Sonographie, ggf. CT
	>50	nur Schmerz <sup>‡</sup>	Sonographie, ggf. CT
Mittel	>50	Schmerz plus <sup>‡‡</sup>	Sonographie, ggf. CT
	>50	Schmerz plus <sup>‡‡</sup>	Sonographie, ggf. CT/Endosonographie

<sup>‡</sup> 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.

<sup>‡‡</sup> Schmerz plus andere Symptome (Inappetenz, Gewichtsverlust, Schwäche)

## 5.2. Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.5. (2006)	Zur Klärung eines Tumorverdachtes sind unterschiedliche Verfahren geeignet wie Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP oder ERCP.	B*	2b	[126, 127]
5.6. (2006)	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.	B*	3	

## 5.3. Zytologische und Labor-Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.7. (2006)	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.	D*	5	

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.8. (2006)	Bei Nachweis einer Pankreasraumforderung sollte eine CA 19-9 Untersuchung durchgeführt werden.	C*	2a	[128-131]
5.9. (2006)	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.	B*	2	[132-134]
5.10. (2006)	Sollte aufgrund differentialdiagnostischer Erwägungen dennoch eine Biopsie durchgeführt werden, so werden vorzugsweise solche Raumforderungen biopsiert, deren Punktion mit dem geringsten Komplikationsrisiko behaftet ist.	D*	5	
5.11. (2006)	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.	B*	2a	[135]
5.12. (2006)	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.	D*	5	

#### 5.4. Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.13. (2006)	Zur präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität sind die Multidetektorcomputertomographie und die Endosonographie zu bevorzugen.	A*	1a	[136]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.14. (2006)	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.	D*	2b	[137-139]
5.15. (2006)	Die <u>Staging</u> -Laparoskopie ist fakultativ einzusetzen	D*	2b	[140, 141]

## 5.5. Zystische Prozesse

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.16. (2006)	Zur <u>Differentialdiagnostik zystischer Prozesse</u> werden prinzipiell Oberbauchsonographie, die Multidetektor-CT-Untersuchung, die MRT mit MRCP sowie die Endosonographie und die ERCP angewandt.	D*	3	
5.17. (2006)	Wenn eine Zyste als abklärungsbedürftig angesehen wird, sollte eine endosonographisch gesteuerte Punktion erfolgen.	B*	3	
5.18. (2006)	Aus dem Aspirat können die Tumormarker CA 19-9 und CEA gemessen sowie die Zytologie durchgeführt werden.	D*	2a	[142]

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

## 5.6. Therapieevaluation in der palliativen Situation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.19. (2006)	Die Untersuchung des Tumoransprechens im Verlauf einer palliativen Chemo-therapie 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.	D*		



## 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 chirurgische-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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1. (2013)	Die chirurgische Therapie ist das einzige potentiell kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom.	ST	1b-	[143]
6.2. (2013)	Eine ausschließliche Chemotherapie, Radiochemotherapie oder Strahlentherapie sollen bei Patienten mit als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom nicht durchgeführt werden.	GCP		

### 6.2. Präoperative chirurgische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.3. (2013)	Die Staging-Laparoskopie kann bei als resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinomen fakultativ eingesetzt werden, insbesondere bei klinischem V. a. Peritonealkarzinose oder bei Vorliegen von signifikantem Aszites.	0	1b	[140, 141, 144-153]
6.4. (2013)	Bei fehlendem Nachweis von Peritonealmetastasen in einer diagnostischen Laparoskopie sollte keine Spülung zur Zytologiegewinnung durchgeführt werden.	B	1b	[154, 155]

### 6.3. Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.5. (2013)	Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0).	A	1a-	[156-168]
6.6. (2006)	Das Alter sollte kein Kriterium sein, einen Patienten von der Resektion eines Pankreaskarzinoms auszuschließen.	B*	3	[169, 170]
6.7. (2006)	Komorbidität kann ein Kriterium sein, bei einem Patienten auf eine Resektion zu verzichten.	C*	4	[171]
6.8. (2013)	Trotz einer Infiltration von Nachbarorganen kann ein Pankreaskarzinom im Gesunden resektabel sein.	0	3	[156, 172-179]
6.9. (2013)	Bei Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior durch den Primärtumor sollte keine Resektion des Primärtumors durchgeführt werden.	GCP		
6.10. (2013)	Eine Infiltration der V. portae und/oder der V. mesenterica superior oder der V. lienalis sollte nicht als Ausschlusskriterium für eine Resektion angesehen werden.	B	2b	[156, 174, 176, 180-195]
6.11. (2013)	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 (siehe Tabelle 7).	GCP		
6.12. (2013)	Bei Feststellen einer loco-regionalen Irresektabilität durch Bildgebung oder Exploration, sollte eine Zweitmeinung in einem tertiären Referenzzentrum mit Schwerpunkt Pankreaschirurgie eingeholt werden.	GCP		

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

**Tabelle 7: Definition grenzwertig resektabler Tumore anhand der NCCN Guidelines [196]**

- 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

## 6.4. Chirurgisches Vorgehen bei Fernmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.13. (2013)	Die Resektion des Primärtumors sollte im Falle des Nachweises von Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) unterbleiben.	B	2b	[177, 195, 197-202]

## 6.5. Vorgehen bei präoperativ vorliegender Cholestase

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.14. (2013)	Eine präoperative Galleableitung mittels Stent sollte nur erfolgen, wenn eine Cholangitis vorliegt.	B	1b	[203-208]
6.15. (2013)	Eine präoperative Galleableitung kann erfolgen, wenn die Operation nicht zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen kann.			GCP

## 6.6. Perioperative Antibiotikaprophylaxe

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.16. (2006)	Eine perioperative Antibiotikaprophylaxe sollte immer erfolgen.	B*	1c	[203, 209-211]
6.17. (2006)	Hierbei sollte die Prophylaxe unterschiedslos zwischen Patienten mit und ohne Stent erfolgen.	B*	4	[203]

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

## 6.7. Perioperative Somatostatinprophylaxe

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.18. (2006)	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.	C*	1a	[212-219]

## 6.8. Operatives Vorgehen beim Pankreaskarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.19. (2006)	Aus der intraoperativen Peritoneallavage ergeben sich keine therapeutischen Konsequenzen. Deshalb besteht keine Indikation zur intraoperativen Peritoneallavage mit Zytologiegewinnung.	ST	3	[220-226]
6.20. (2006)	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.	ST	1c	[194, 227-248]
6.21. (2006)	Bezüglich der postoperativen Komplikationen und Letalität sowie der onkologischen Langzeitergebnisse sind beide Verfahren (pyloruserhaltende [pp] vs. magenresezierende partielle Duodenopankreatektomie [klassisch]) gleichwertig.	ST	1a	[249]
6.22. (2006)	Das operative Verfahren bei Karzinomen des Pankreasschwanzes ist die Pankreaslinksresektion. Bezüglich der Operationserweiterung gelten die in 6.20. genannten Kriterien.	ST	3	[230, 250-255]
6.23. (2006)	Pankreaskorpuskarzinome machen im Allgemeinen eine subtotale Pankreaslinksresektion oder ggf. eine totale Duodenopankreatektomie erforderlich.	ST	3	[230, 250-256]
6.24. (2013)	Bei Resektion des Pankreaskarzinoms sollen mindestens 10 regionäre Lymphknoten entfernt werden.			GCP

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.25. (2013)	Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll das Verhältnis von befallenen zu insgesamt entfernten Lymphknoten im pathologisch-histologischen Befundbericht angegeben werden.	A	2b	[195, 197, 198, 200, 201, 257-270]
6.26. (2013)	Eine erweiterte Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden.	GCP		
6.27. (2013)	Im Falle von erst intraoperativ nachweisbaren Fernmetastasen sollte eine Resektion trotz gegebener Resektabilität unterbleiben.	B	4	[172, 177, 271-273]
6.28. (2013)	Die laparoskopische Chirurgie beim Pankreaskarzinom sollte nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.	B	2b	[274-277]

## 6.9. Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.29. (2013)	Eine generelle Markierung aller tumornahen zirkumferentiellen Resektionsränder soll in Absprache mit dem operierenden Chirurgen erfolgen.	GCP		
6.30. (2013)	Zur Beurteilung der Tumorfreiheit kann eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden, um durch Nachresektion die Rate kurativ resezierter Pankreaskarzinome zu erhöhen.	GCP		

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.

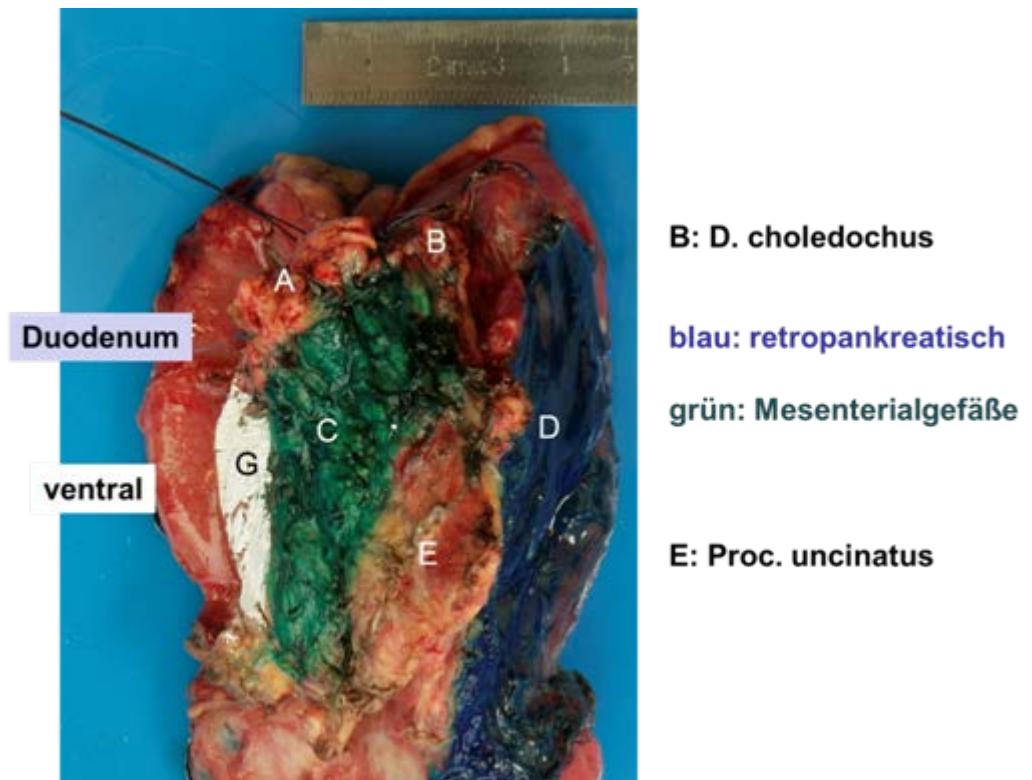


Abbildung 1: Markierung der zirkumferentiellen Resektionsränder am OP-Präparat

## 6.10. Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.31. (2013)	Die Kriterien einer R0-Resektion sind für alle Organtumoren 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.			GCP
6.32. (2013)	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.			GCP

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.33. (2013)	Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorgrading sollen im Pathologiebefund angegeben werden.	A	2b	[199, 200, 257, 259-264, 266, 268, 270, 278-281]
6.34. (2013)	Lymphgefäßinvasion, Perineuralscheideninfiltration und Blutgefäßinvasion sollten Bestandteil der Pathologiebefundung sein.	B	2b	[164, 167, 181, 199-201, 257-266, 268, 270, 278-287]

Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Karzinomzellen relativ häufig an den 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).

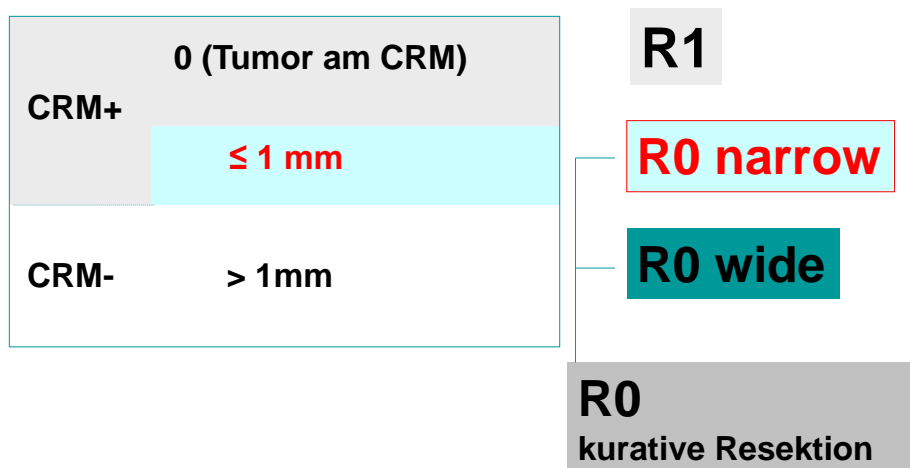


Abbildung 2: Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands (CRM) beim Pankreaskarzinom

## 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 % [156]. Langzeitrezidive und Fernmetastasierung spielen bei den Tumorrezidiven eine Rolle [288]. 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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1. (2013)	Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	A	1b	[289-294]
7.2. (2013)	Für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms gibt es keine generelle Altersbeschränkung.	GCP		
7.3. (2013)	Eine adjuvante Chemotherapie sollte bei einem ECOG-Performance Status von 0 bis 2 durchgeführt werden.	GCP		
7.4. (2013)	Folgende Chemotherapieprotokolle sollen adjuvant eingesetzt werden: a) Gemcitabin b) FU/Folinsäure (Mayo-Protokoll)	A	1b	[289-291, 293]
7.5. (2013)	Die Dauer der adjuvanten Chemotherapie sollte 6 Monate betragen.	GCP		
7.6. (2013)	Eine adjuvante Chemotherapie sollte nach Möglichkeit innerhalb von 6 Wochen nach Operation eingeleitet werden.	GCP		
7.7. (2013)	Beim R1-resezierten Pankreaskarzinom sollte eine additive Chemotherapie über 6 Monate durchgeführt werden.	B	2b	[289]
7.8. (2013)	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.	GCP		
7.9. (2013)	Nach einer R0-Resektion bei Pankreaskarzinom sollte außerhalb von randomisierten, kontrollierten Studien keine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.	B	1b-	[291, 292, 295-307]



Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.10. (2013)	Eine additive Radiochemotherapie nach R1-Resektion beim Pankreaskarzinom sollte außerhalb von randomisiert-kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	B	2b-	[295, 301-303, 308, 309]
7.11. (2013)	Eine neoadjuvante Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie sollte derzeit bei Patienten mit als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	B	2a-	[310-320]
7.12. (2013)	Ein sequentielles Behandlungskonzept bestehend aus Chemotherapie und Strahlenchemotherapie kann bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren durchgeführt werden.	0	3	[301, 321-338]
7.13. (2013)	Bei einem isolierten Lokalrezidiv eines Pankreaskarzinoms sollten alle Möglichkeiten einer lokalen Therapie überprüft werden.	GCP		
7.14. (2013)	Eine intraoperative Radiotherapie (IORT) sollte außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	B	2b-	[339-347]
7.15. (2013)	Sogenannte Targeted Therapies, immuntherapeutische Ansätze und Hyperthermiekonzepte sollten außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien in der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms nicht angewendet werden.	GCP		

Generelle Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie beim Pankreaskarzinom sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tabelle 8: Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie beim Pankreaskarzinom.**

- 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
- Nur bei Gemcitabintherapie:
- bekannte klinisch relevante Einschränkung der Diffusionskapazität

## 8. Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms

### 8.1. Einführung

Seit den Studien von Mallinson [348], Palmer [349] und Glimelius [350] 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 [351]. Gemcitabin ist seit der Studie von Burris et al. [352] 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.1. (2013)	Beim metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom soll bei einem ECOG Performance Status von 0 bis 2 eine palliative Chemotherapie durchgeführt werden.	A	1a	[289, 348-350, 352-360]

### 8.3. Medikamente zur palliativen Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.2. (2013)	Gemcitabin sollte als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Pankreaskarzinoms eingesetzt werden.	B	1a	[352, 353, 361-366]
8.3. (2013)	Gemcitabin soll in konventioneller Dosierung (1000 mg/m <sup>2</sup> über 30 Minuten) verabreicht werden.	A	1b	[365]
8.4. (2013)	5-FU mit oder ohne Folinsäure soll nicht als alleinige Erstlinientherapie eingesetzt werden.	A	1b	[352]

## 8.4. Kombinationen mit „Targeted agents“

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.5. (2013)	Alternativ zur Gemcitabin Monotherapie kann eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und dem EGF-Rezeptortyrosinkinaseinhibitor Erlotinib beim metastasierten Pankreaskarzinom eingesetzt werden.	0	1b	[363]
8.6. (2013)	Bei Ausbleiben eines Hautausschlages bis zu 8 Wochen nach Therapiebeginn sollte die Therapie mit Erlotinib beendet werden.	B	4	[363, 367]
8.7. (2013)	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.	A	1b	[364, 367-369]

## 8.5. Chemotherapiekombinationen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.8. (2013)	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.	0	1b	[354]
8.9. (2013)	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.	B	1a	[353, 361, 362, 365, 366, 370, 371]

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 [372]. 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 Hämatotoxizität, 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 [373]. 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.

### 8.5.1. Einsatz molekularer Marker zur Therapiesteuerung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.10. (2013)	Der Einsatz molekularer Marker zur Therapiesteuerung kann aufgrund der aktuellen Evidenzlage nicht empfohlen werden.			GCP

### 8.5.2. Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.11. (2013)	Bei Progress unter einer Therapie mit Gemcitabin sollte bei einem ECOG $\leq$ 2 eine Zweitlinientherapie mit 5-FU und Oxaliplatin durchgeführt werden.	B	1b-	[374]
8.12. (2013)	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.			GCP

## 9. Supportive Therapie und Nachsorge

### 9.1. Schmerztherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.1. (2006)	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 Pankreas-CA einen Stellenwert.	B*	3	[375-380]
9.2. (2006)	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).	D*	4	
9.3. (2006)	Diese Empfehlung gilt auch für den Einsatz und die Auswahl von Opioiden. Es gibt keine Evidenz für die Überlegenheit einer bestimmten Substanz.	A*	1b	[381, 382]
9.4. (2006)	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.	D*	3	[383, 384]
9.5. (2006)	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.	B*	3	[379, 385]
9.6. (2006)	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 .	D*	3	[386]

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.7. (2006)	Grundsätzlich kann eine Coeliacusblockade zur Schmerztherapie bei Pankreaskarzinom bei einigen Patienten indiziert sein.	C*	1b	[387]
9.8. (2006)	Ausreichende Studien zum optimalen Zeitpunkt einer Coeliacusblockade liegen nicht vor.	D*	4	
9.9. (2006)	Hinsichtlich der optimalen technischen Durchführung ist kein bestimmtes Verfahren zu präferieren.	C*	4	[388]
9.10. (2006)	Der Stellenwert einer thorakoskopischen Splanchniektomie zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom kann nicht abschließend beurteilt werden. Es handelt sich wegen seiner Invasivität um ein Reserveverfahren.	D*	3	[389]
9.11. (2006)	Die Indikation für eine Strahlentherapie mit dem alleinigen Ziel einer Schmerztherapie bildet beim Pankreaskarzinom die Ausnahme.	D*		
9.12. (2006)	Pankreasenzyme sind zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom nicht geeignet.	D*	5	
9.13. (2006)	Eine psychoonkologische Betreuung kann zur Schmerzlinderung beim Pankreaskarzinom sinnvoll sein.	B*	5	

## 9.2. Ernährung und Tumorkachexie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.14. (2006)	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.	B*	3	[390]
9.15. (2006)	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“.	D*	5	[391]

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.16. (2006)	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.	B*	5	[391, 392]
9.17. (2006)	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.	B*	4	
9.18. (2006)	Es gibt für mehrere Substanzen, z. B. Ibuprofen, Megestrolacetat, 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.	D*	1b-3	[393-396]

### 9.3. Supportive Therapie weiterer Symptome eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.19. (2006)	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.	B*	5	
<b>Maßnahmen bei Tumor-bedingter Cholestase</b>				
9.20. (2006)	Metallstents werden als Therapie der Wahl angesehen, Plastikstents sollen eingesetzt werden, wenn die Überlebenszeit auf < 3 Monate eingeschätzt wird.	A*	1a	[397]

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.21. (2006)	Wenn Metallgitterstents verwendet werden, müssen diese nicht zwingend Polyurethan-beschichtet sein.	B*	2b	[398, 399].
9.22. (2006)	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 frustranem Verlauf der endoskopischen Therapie indiziert.	B*	3	[400]
9.23. (2006)	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.	B*	5	
9.24. (2006)	Wenn in der Palliativsituation eine biliodigestive Anastomose durchgeführt wird, ist der Choledochojejunostomie gegenüber anderen Bypassverfahren der Vorzug zu geben.	B*	2	[401-403]
9.25. (2006)	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.	B*	5	
<b>Tumor-bedingte Stenosen des oberen Gastrointestinaltraktes</b>				
9.26. (2006)	Bei einer tumorbedingten 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.	D*	5	
9.27. (2006)	Bei einer tumorbedingten 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.	B*	3	[404, 405]
9.28. (2006)	Wird intraoperativ eine Irresektabilität diagnostiziert, erscheint nach vorliegenden Daten die Anlage einer prophylaktischen Gastroenterostomie sinnvoll.	C*	2b	[406]

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.



Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.29. (2006)	Granulozyten-stimulierende Wachstumsfaktoren (G-CSF bzw. GM-CSFs) haben keinen Stellenwert in der supportiven Therapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom.	A*	1	[407]
9.30. (2006)	Erythrozyten-stimulierende Wachstumsfaktoren (Erythropoetin) können unter bestimmten Bedingungen (z. B. bei chronischer Tumoranämie) einen Stellenwert haben.	A*	1	[408, 409]
9.31. (2006)	Amifostin oder andere Zytotoxika haben keinen Stellenwert bei der Chemo- und/oder Radiotherapie beim Pankreaskarzinom.	A*	1	[410]

#### 9.4. Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit Pankreaskarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.32. (2006)	Zur Messung der Lebensqualität steht mit dem QLQ-C30 und dem zugehörigen spezifischen Pankreasmodul QLQ-PAN 26 ein geeignetes Instrument zur Verfügung.	D*	5	

#### 9.5. Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.33. (2006)	Ein strukturiertes Nachsorgeprogramm kann beim Pankreaskarzinom stadienunabhängig nicht empfohlen werden.	A*	5	

#### 9.6. Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.34. (2006)	Eine Anschlussheilbehandlung kann unter bestimmten Umständen in Einzelfällen sinnvoll sein. Es sollte eine Abstimmung mit dem familiären Umfeld erfolgen.	D*	5	

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 2.

## 10. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [411].

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 [412]. 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 werden, 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 9).

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

**Tabelle 9: Vorschläge für Qualitätsindikatoren der Leitliniengruppe.**

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<b>QI 1: R0-Resektion</b>		
<b>Z:</b> Anzahl Pat. mit Erstdiagnose eines Pankreas-Ca´s mit R0-Resektion  <b>N:</b> Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Pankreas-Ca´s und Resektion	Empfehlung 6.5.: Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0)	<i>a) Qualitätsziel</i> Möglichst häufig R0-Resektion Zielwert: 70%  <i>b) Evidenzgrundlage</i> EG A, LoE 1a
Anmerkung: R0-Bestimmung entsprechend Vorgabe Empfehlung 6.10		
<b>QI 2: LK- Entfernung</b>		
<b>Z:</b> Anzahl Pat. mit Erstdiagnose Pankreas-Ca, operativer Resektion und Entfernung von mind. 10 LK <b>N:</b> Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Pankreas-Ca und operativer Resektion	Empfehlung 6.24.: Bei Resektion des Pankreaskarzinoms sollen mindestens 10 regionäre Lymphknoten entfernt werden.	<i>a) Qualitätsziel</i> Bei Resektion möglichst häufig Entfernung von mind. 10 LK Zielwert: 85%  <i>b) Evidenzgrundlage</i> GCP
Anmerkung: Resektion: Pankreaskopfresektion, Links Resektion, Pankreatektomie		
<b>QI 3: Inhalt Pathologieberichte</b>		
<b>Z:</b> Anzahl der Befundberichte mit Angabe von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pT, pN, M</li> <li>• Tumorgrading</li> <li>• Verhältnis von befallenen zu entfernten LK</li> </ul> <b>N:</b> Alle Befundberichte von Pat. mit Pankreas-Ca und Tumorresektion	Empfehlung 6.25.: Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll das Verhältnis von befallenen zu insgesamt entfernten LK im pathologisch-histologischen Befundbericht angegeben werden.  Empfehlung 6.33.: Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorgrading sollen im Pathologiebefund angegeben werden.	<i>a) Qualitätsziel</i> Möglichst häufig vollständige Pathologieberichte  <i>b) Evidenzgrundlage</i> 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)		
<b>QI 4: Adjuvante Chemotherapie</b>		
<b>Z:</b> Anzahl Pat. mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms UICC	Empfehlung 7.1.: Nach R0-Resektion eines	<i>a) Qualitätsziel</i> Möglichst häufig adjuvante

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Stad. I-III, R0-Resektion und adjuvanter Chemotherapie mit Gemcitabin o. 5-FU/Folinsäure  <b>N:</b> Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms UICC Stad. I-III und R0-Resektion	Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.  <b>Empfehlung 7.4.:</b> Folgende Chemotherapieprotokolle sollen adjuvant eingesetzt werden: Gemcitabin 5-FU/Folinsäure (Mayo-Protokoll)	Chemotherapie mit gemcitabine u/o 5-FU/Folinsäure Referenzbereich: 50%  <b>b) Evidenzgrundlage</b> Empfehlung 7.1: EG A, LoE 1b Empfehlung 7.4: EG A, LoE 1b
Anmerkung: <u>UICC:</u> 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		

#### QI 5: Palliative Chemotherapie

<b>Z:</b> Anzahl Pat. mit Pankreas-Ca UICC Stad. III o. IV, ECOG 0-2 und palliativer Chemotherapie  <b>N:</b> Alle Pat. mit Pankreas-Ca UICC Stad. III (Palliative Situation) o. IV und ECOG 0-2	<b>Empfehlung 8.1.:</b> Beim metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom soll bei einem ECOG Performance Status von 0 bis 2 eine palliative Chemotherapie durchgeführt werden.	<b>a) Qualitätsziel</b> Möglichst häufig palliative Chemotherapie Stad. III o. IV, ECOG 0-2  <b>b) Evidenzgrundlage</b> EG A, LoE 1a
Anmerkung: <u>UICC:</u> 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.		

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

## 11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Markierung der zirkumferentiellen Resektionsränder am OP-Präparat	38
Abbildung 2: Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands (CRM) beim Pankreaskarzinom	39

## 12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)	14
Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung bei der Erstellung der Leitlinie 2006	16
Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2006	16
Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung für die aktualisierten Empfehlungen aus 2013	17
Tabelle 5: Konsensusstärke	17
Tabelle 6: Alters- und verdachtsleveladaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen	29
Tabelle 7: Definition grenzwertig resektabler Tumore anhand der NCCN Guidelines [196]	35
Tabelle 8: Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie beim Pankreaskarzinom	41
Tabelle 9: Vorschläge für Qualitätsindikatoren der Leitliniengruppe	51

## 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. 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.
85. Brentnall, T.A., *Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer*. Curr Treat Options Oncol, 2005. 6(5): p. 437-45.
86. 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.
87. 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.
88. Giardiello, F.M., et al., *Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome*. Gastroenterology, 2000. 119(6): p. 1447-53.
89. Lim, W., et al., *Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers*. Gastroenterology, 2004. 126(7): p. 1788-94.
90. Bartsch, D.K., et al., *CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer*. Ann Surg, 2002. 236(6): p. 730-7.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Friedenson, B., *BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian*. MedGenMed, 2005. 7(2): p. 60.
95. 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.
96. Thompson, D. and D.F. Easton, *Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers*. J Natl Cancer Inst, 2002. 94(18): p. 1358-65.
97. Lilley, M. and D. Gilchrist, *The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience*. Can J Gastroenterol, 2004. 18(1): p. 17-21.
98. Aarnio, M., et al., *Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes*. Int J Cancer, 1999. 81(2): p. 214-8.
99. Geoffroy-Perez, B., et al., *Cancer risk in heterozygotes for ataxia-telangiectasia*. Int J Cancer, 2001. 93(2): p. 288-93.
100. Giardiello, F.M., et al., *Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis*. Gut, 1993. 34(10): p. 1394-6.
101. Couch, F.J., et al., *Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer*. Cancer Res, 2005. 65(2): p. 383-6.
102. Howes, N., et al., *Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. 2(3): p. 252-61.
103. 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.
104. Kimmey, M.B., et al., *Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer*. Gastrointest Endosc, 2002. 56(4 Suppl): p. S82-6.
105. Bansal, P. and A. Sonnenberg, *Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer*. Gastroenterology, 1995. 109(1): p. 247-51.
106. Karlson, B.M., et al., *The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding?* Gastroenterology, 1997. 113(2): p. 587-92.
107. 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.
108. Malka, D., et al., *Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis*. Gut, 2002. 51(6): p. 849-52.
109. Talamini, G., et al., *Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis*. Am J Gastroenterol, 1999. 94(5): p. 1253-60.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.

114. Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., *Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers*. *Jama*, 2005. **294**(22): p. 2872-8.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Everhart, J. and D. Wright, *Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis*. *Jama*, 1995. **273**(20): p. 1605-9.
120. Chari, S.T., et al., *Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study*. *Gastroenterology*, 2005. **129**(2): p. 504-11.
121. Bjornsson, 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.
122. 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.
123. Watanabe, I., et al., *Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer*. *Pancreas*, 2004. **28**(2): p. 160-5.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Varadarajulu, S. and M.B. Wallace, *Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer*. *Cancer Control*, 2004. **11**(1): p. 15-22.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. Vollmer, C.M., et al., *Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies*. *Ann Surg*, 2002. **235**(1): p. 1-7.

142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. Doucas, H., et al., *Assessment of pancreatic malignancy with laparoscopy and intraoperative ultrasound*. *Surg Endosc*, 2007. **21**(7): p. 1147-52.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. Muntean, V., et al., *Staging laparoscopy in digestive cancers*. *J Gastrointest Liver Dis*, 2009. **18**(4): p. 461-7.
151. 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.
152. Shah, D., et al., *Preoperative prediction of complete resection in pancreatic cancer*. *J Surg Res*, 2008. **147**(2): p. 216-20.
153. White, R., et al., *Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms*. *J Am Coll Surg*, 2008. **206**(3): p. 445-50.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Hartwig, W., et al., *Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome*. *Ann Surg*, 2011. **254**(2): p. 311-9.
160. Esposito, I., et al., *Most pancreatic cancer resections are R1 resections*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(6): p. 1651-60.
161. 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.
162. Chang, D.K., et al., *Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. **27**(17): p. 2855-2862.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.

167. Verbeke, C.S., *Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet?* Histopathology, 2008. **52**(7): p. 787-96.
168. 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.
169. 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.
170. Lightner, A.M., et al., *Pancreatic resection in the elderly.* J Am Coll Surg, 2004. **198**(5): p. 697-706.
171. *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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. Shrikhande, S.V., et al., *Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma.* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 118-27.
178. Burdelski, C.M., et al., *Multivisceral resections in pancreatic cancer: identification of risk factors.* World J Surg, 2011. **35**(12): p. 2756-63.
179. Hartwig, W., et al., *Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome.* Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 81-7.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. Han, S.S., et al., *Clinical Significance of Portal-Superior Mesenteric Vein Resection in Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Head Cancer.* Pancreas, 2011.
185. 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.
186. 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.
187. Illuminati, G., et al., *Results of a pancreatectomy with a limited venous resection for pancreatic cancer.* Surg Today, 2008. **38**(6): p. 517-23.
188. Ouaisi, 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. Carrere, N., et al., *Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head.* World J Surg, 2006. **30**(8): p. 1526-35.

193. 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.
194. Bachellier, P., et al., *Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile?* Am J Surg, 2001. **182**(2): p. 120-9.
195. Yamada, S., et al., *Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery?* Pancreas, 2009. **38**(1): p. e13-7.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. Kanda, M., et al., *Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer*. Pancreas, 2011. **40**(6): p. 951-955.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. Jagannath, P., et al., *Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy*. Br J Surg, 2005. **92**(3): p. 356-61.
206. 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.
207. Sohn, T.A., et al., *Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications?* J Gastrointest Surg, 2000. **4**(3): p. 258-67; discussion 267-8.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. Kujath, P., et al., *[Current perioperative antibiotic prophylaxis]*. Chirurg, 2006. **77**(6): p. 490, 492-8.
212. 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.
213. 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.
214. Gouillat, C., et al., *Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy*. Br J Surg, 2001. **88**(11): p. 1456-62.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. 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.

219. 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.
220. 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.
221. Heeckt, P., et al., *[Free intraperitoneal tumors cells in pancreatic cancer--significance for clinical course and therapy]*. Chirurg, 1992. **63**(7): p. 563-7.
222. 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.
223. Makary, M.A., et al., *Implications of peritoneal cytology for pancreatic cancer management*. Arch Surg, 1998. **133**(4): p. 361-5.
224. Konishi, M., et al., *Prognostic value of cytologic examination of peritoneal washings in pancreatic cancer*. Arch Surg, 2002. **137**(4): p. 475-80.
225. Nakao, A., et al., *Peritoneal washings cytology combined with immunocytochemical staining in pancreatic cancer*. Hepatogastroenterology, 1999. **46**(29): p. 2974-7.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. Hartel, M., et al., *Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head*. Eur J Surg, 2002. **168**(12): p. 707-12.
232. 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.
233. 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.
234. Kawarada, Y., et al., *Modified standard pancreaticoduodenectomy for the treatment of pancreatic head cancer*. Digestion, 1999. **60 Suppl 1**: p. 120-5.
235. Klempnauer, J., et al., *Extended resections of ductal pancreatic cancer--impact on operative risk and prognosis*. Oncology, 1996. **53**(1): p. 47-53.
236. 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.
237. Kremer, B., et al., *Surgical possibilities for pancreatic cancer: extended resection*. Ann Oncol, 1999. **10 Suppl 4**: p. 252-6.
238. Lin, P.W., et al., *Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure*. Hepatogastroenterology, 2005. **52**(65): p. 1601-4.
239. 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.
240. 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.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.

245. Takada, T., et al., *Results of a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a comparison with results of the Whipple procedure*. Hepatogastroenterology, 1997. **44**(18): p. 1536-40.
246. 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.
247. 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.
248. Zerbi, A., et al., *Comparison between pylorus-preserving and Whipple pancreaticoduodenectomy*. Br J Surg, 1995. **82**(7): p. 975-9.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. Kayahara, M., et al., *Distal pancreatectomy--does it have a role for pancreatic body and tail cancer*. Hepatogastroenterology, 1998. **45**(21): p. 827-32.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. 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.
258. 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.
259. Sahin, T.T., et al., *Prognostic Implications of Lymph Node Metastases in Carcinoma of the Body and Tail of the Pancreas*. Pancreas, 2011.
260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. 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.
264. 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.
265. 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.
266. Pawlik, T.M., et al., *Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer*. Surgery, 2007. **141**(5): p. 610-8.
267. 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.
268. 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.
269. 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.
270. 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.
271. 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.

272. Gleisner, A.L., et al., *Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified?* Cancer, 2007. **110**(11): p. 2484-2492.
273. Michalski, C.W., et al., *Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review.* Dig Surg, 2008. **25**(6): p. 473-80.
274. 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.
275. 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.
276. Kooby, D.A., et al., *Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches.* Ann Surg, 2008. **248**(3): p. 438-46.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. Menon, K.V., et al., *Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEPP).* HPB (Oxford), 2009. **11**(1): p. 18-24.
284. Fatima, J., et al., *Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival.* Arch Surg, 2010. **145**(2): p. 167-72.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. 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.
291. 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.
292. Stocken, D.D., et al., *Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer.* Br J Cancer, 2005. **92**(8): p. 1372-81.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. 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.
297. 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.



298. Neoptolemos, J.P., et al., *Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2001. **358**(9293): p. 1576-85.
299. 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.
300. Klinkenbijn, 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.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. 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.
305. 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.
306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. 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.
310. Assifi, M.M., et al., *Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials*. *Surgery*, 2011. **150**(3): p. 466-73.
311. 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.
312. 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).
313. 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.
314. Takahashi, S., et al., *Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011. **18**(4): p. 567-74.
315. 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.
316. Chun, Y.S., et al., *Significance of pathologic response to preoperative therapy in pancreatic cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(13): p. 3601-7.
317. 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.
318. 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.
319. 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.
320. 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.

321. 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.
322. 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.
323. Earle, C.C., et al., *The treatment of locally advanced pancreatic cancer: a practice guideline*. Can J Gastroenterol, 2003. **17**(3): p. 161-7.
324. 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.
325. 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.
326. 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.
327. 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.
328. 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.
329. 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.
330. 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.
331. 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.
332. 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.
333. 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.
334. 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.
335. 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.
336. 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.
337. 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.
338. 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.
339. Kasperk, R., et al., *Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma*. Br J Surg, 1995. **82**(9): p. 1259-61.
340. 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.
341. Yamaguchi, K., et al., *ERT following IORT improves survival of patients with resectable pancreatic cancer*. Hepatogastroenterology, 2005. **52**(64): p. 1244-9.
342. 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.
343. 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.
344. Ruano-Ravina, A., R. Almazan Ortega, and F. Guedeja, *Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review*. Radiother Oncol, 2008. **87**(3): p. 318-25.
345. 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.

346. Nagai, S., et al., *Prognostic implications of intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer*. *Pancreatology*, 2011. **11**(1): p. 68-75.
347. 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.
348. 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.
349. Palmer, K.R., et al., *Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma*. *Br J Surg*, 1994. **81**(6): p. 882-5.
350. 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.
351. Yip, D., et al., *Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. **3**: p. CD002093.
352. 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.
353. 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.
354. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(19): p. 1817-25.
355. 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.
356. 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.
357. 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.
358. 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.
359. 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.
360. 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.
361. 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.
362. 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.
363. 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.
364. 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.
365. 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.
366. 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.
367. 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.
368. 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.

369. 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.
370. 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.
371. 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**.
372. 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.
373. Von Hoff, D.D., et al., *Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine*. N Engl J Med, 2013.
374. 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.
375. 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.
376. 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.
377. 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.
378. Gramh, A.L. and A. Andren-Sandberg, *Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer*. Digestion, 1997. **58**(6): p. 542-9.
379. Caraceni, A. and R.K. Portenoy, *Pain management in patients with pancreatic carcinoma*. Cancer, 1996. **78**(3 Suppl): p. 639-53.
380. Ross, G.J., et al., *Sonographically guided paracentesis for palliation of symptomatic malignant ascites*. AJR Am J Roentgenol, 1989. **153**(6): p. 1309-11.
381. 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.
382. 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.
383. 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.
384. 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.
385. Cherny, N.I., *The management of cancer pain*. CA Cancer J Clin, 2000. **50**(2): p. 70-116; quiz 117-20.
386. 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.
387. 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.
388. 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.
389. 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 videothoroscopic splanchnicectomy*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(7): p. 768-73.
390. Arends, J., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology*. Clin Nutr, 2006. **25**(2): p. 245-59.
391. Arends, J., et al., *DGEM Leitlinie Enterale Ernährung: Onkologie*. Akt Ernähr Med, 2003. **28**: p. 61-68.
392. 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.
393. 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.
394. Gordon, J.N., et al., *Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial*. Gut, 2005. **54**(4): p. 540-5.
395. 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.

396. 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.
397. Moss, A.C., E. Morris, and P. Mac Mathuna, *Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(2): p. CD004200.
398. Hausegger, K.A., et al., *Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered Wallstents*. AJR Am J Roentgenol, 1998. 170(2): p. 403-8.
399. 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.
400. Speer, A.G., et al., *Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice*. Lancet, 1987. 2(8550): p. 57-62.
401. 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.
402. 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.
403. 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.
404. 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.
405. 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.
406. 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.
407. Smith, T.J., et al., *2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2006. 24(19): p. 3187-3205.
408. 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.
409. 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. 258-270.
410. 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.
411. (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.
412. (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>].